

Aus der Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/ Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Böhm

**Anatomische und prozedurale Determinanten
einer Blutdruckreduktion
nach kathetergestützter renaler Denervation
bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von
Lucas Douglass Lauder,
geboren am 17.09.1993 in Kaiserslautern

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Physikalische Einheiten	VII
Fachgesellschaften	VIII
1 Zusammenfassung	1
1.1 Zusammenfassung.....	1
1.2 Abstract	3
2 Einleitung	5
2.1 Arterielle Hypertonie	5
2.2 Therapieresistente Hypertonie	8
2.3 Nierenarterienanatomie	12
2.4 Die Rolle des sympathischen Nervensystems	13
2.5 Chirurgische Sympathektomie.....	16
2.6 Kathetergestützte renale Denervation	17
2.7 Renale Denervation zur Therapie der arteriellen Hypertonie.....	19
3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	25
4 Methoden	27
4.1 Stichprobe.....	28
4.2 Renovasographie und quantitative vaskuläre Analyse.....	30
4.3 Nomenklatur der Nierenarterien	32
4.4 Durchführung der kathetergestützten renalen Denervation.....	34
4.5 Anamnese und klinische Untersuchung	36
4.6 Statistische Analyse	37
5 Ergebnisse	38
5.1 Renovasographie.....	38
5.1.1 <i>Patientencharakteristika</i>	39
5.1.2 <i>Anatomie der Hauptnierenarterien</i>	41
5.1.3 <i>Prävalenz und Anatomie akzessorischer Nierenarterien</i>	44
5.1.4 <i>Anatomie der Hauptnierenarterienäste</i>	46
5.1.5 <i>Prävalenz einer renovaskulären Erkrankung</i>	49
5.1.6 <i>Anwendung anatomischer Ausschlusskriterien renaler Denervationsstudien</i>	50
5.2 Renale Denervation.....	51
5.2.1 <i>Patientencharakteristika</i>	51

5.2.2	<i>Blutdruckänderung nach renaler Denervation</i>	53
5.2.3	<i>Bedeutung der Nierenarterienanatomie</i>	56
5.2.4	<i>Bedeutung prozeduraler Parameter</i>	60
6	Diskussion	64
6.1	Nierenarterienanatomie	66
6.2	Ansprechen auf die renale Denervation	69
6.3	Anatomische Determinanten der Blutdruckreduktion	72
6.4	Prozedurale Determinanten der Blutdruckreduktion	74
6.5	Limitationen.....	76
7	Schlussfolgerung	78
8	Literaturverzeichnis	79
9	Publikationen	93
9.1	Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit.....	93
9.2	Postervorträge.....	93
9.3	Weitere Publikationen in Peer-Review-Journalen	94
10	Danksagung	95
11	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Relative Risikoreduktion bei einer Abnahme des SBP um 10 mmHg....	6
Abbildung 2	Vorgehen bei Verdacht auf eine therapieresistente Hypertonie	11
Abbildung 3	Die sympathorenale Achse	13
Abbildung 4	Verteilung renaler Sympathikusnerven	15
Abbildung 5	Überleben nach chirurgischer Sympathektomie	16
Abbildung 6	Modell der durch Radiofrequenzablation erfassten renalen Sympathikusnerven	18
Abbildung 7	Änderung des systolischen 24h-ABP in renalen Denervationsstudien .	20
Abbildung 8	Primäre Endpunkte der Spyral HTN und Radiance HTN Studien.....	24
Abbildung 9	Varianz der Blutdruckänderung 3 Monate nach RDN	25
Abbildung 10	Zusammensetzung der Studiengruppe aus zwei Teilstudien	27
Abbildung 11	Beispiel einer quantitativen vaskulären Analyse (QVA)	30
Abbildung 12	Nomenklatur der Nierenarterien	32
Abbildung 13	Anwendung der Nierenarteriennomenklatur	33
Abbildung 14	Medtronic Symplicity Flex Kathetersystem	34
Abbildung 15	Fluoroskopische Kontrolle der Katheterpositionierung	35
Abbildung 16	Studienteilnehmer pro Studienzentrum	38
Abbildung 17	Länge und Diameter der Hauptnierenarterien im Seitenvergleich.....	41
Abbildung 18	Diameter der Hauptnierenarterie in Abhängigkeit der Nierenfunktion	42
Abbildung 19	Vergleich der Ausschlusskriterien renaler Denervationsstudien	50
Abbildung 20	Schweregrad der Hypertonie der Patienten vor und RDN	53
Abbildung 21	Blutdruckänderung 6 Monate nach RDN	54
Abbildung 22	Blutdruckänderung in Abhängigkeit der Nierenarterienanatomie	56
Abbildung 23	Blutdruckänderung in Abhängigkeit des Diameters	57
Abbildung 24	Anzahl vollständiger 120s-Ablationen.....	61
Abbildung 25	Einfluss des Ablationsmusters auf die Blutdruckänderung.....	62
Abbildung 26	Blutdruckreduktion nach RDN mit dem Symplicity Flex Katheter.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Definition der Hypertonie.....	5
Tabelle 2	Klassifikation der Hypertonie anhand des Praxisblutdrucks	5
Tabelle 3	Ursachen der sekundären Hypertonie.....	7
Tabelle 4	Definition der therapieresistenten Hypertonie	8
Tabelle 5	Risikofaktoren und Differenzialdiagnosen der therapieresistenten Hypertonie.....	9
Tabelle 6	Auswirkungen der Anzahl an Ablationspunkten.....	21
Tabelle 7	Charakteristika der Symplicity HTN-3 und der Spyral HTN Studien.....	22
Tabelle 8	Anatomische Ausschlusskriterien der Symplicity und Spyral HTN Studien	22
Tabelle 9	Ein- und Ausschlusskriterien für die RDN	29
Tabelle 10	Interpretation des Korrelationskoeffizienten.....	37
Tabelle 11	Charakteristika von Patienten mit und ohne Blutdruckkontrolle	40
Tabelle 12	Anatomie der Hauptnierenarterien	43
Tabelle 13	Prävalenz und Anatomie akzessorischer Nierenarterien	45
Tabelle 14	Anatomie der Hauptnierenarterienäste	46
Tabelle 15	Korrelation zwischen der Anatomie der Hauptnierenarterien und deren Äste	48
Tabelle 16	Prävalenz einer renovaskulären Erkrankung.....	49
Tabelle 17	Praxisblutdrucke	51
Tabelle 18	Patientencharakteristika	52
Tabelle 19	Langzeitblutdrucke vor und 6 Monate nach RDN	55
Tabelle 20	Nierenarterienanatomie.....	58
Tabelle 21	Prozedurale Parameter	63

Abkürzungsverzeichnis

ABP	Ambulanter Blutdruck (<i>ambulatory blood pressure</i>)
ABPM	Ambulantes Blutdruck-Monitoring (<i>ambulatory blood pressure monitoring</i>)
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
DBP	Diastolischer Blutdruck (<i>diastolic blood pressure</i>)
GFR	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate
KHK	Koronare Herzerkrankung
OBP	Praxisblutdruck (<i>office blood pressure</i>)
RDN	Renale Denervation
SBP	Systolischer Blutdruck (<i>systolic blood pressure</i>)
vs.	Versus

Physikalische Einheiten

cm	Zentimeter
g	Gramm
h	Stunden
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
kg	Kilogramm
s	Sekunde

Fachgesellschaften

AHA	American Heart Association
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und mit Morbidität und Sterblichkeit assoziiert. Kenntnisse der Nierenarterienanatomie sind für das pathophysiologische Verständnis der arteriellen Hypertonie ebenso von Bedeutung wie für die Entwicklung und Verbesserung interventioneller Therapieoptionen. Allerdings liegen weder ausreichende Daten zur Nierenarterienanatomie vor, noch ist eine standardisierte und allgemein gebräuchliche Nomenklatur der Nierenarterien vorhanden. Die kathetergestützte renale Denervation wurde entwickelt, um die sympathische Nervenaktivität hypertensiver Patienten zu reduzieren und somit eine Blutdrucksenkung zu induzieren. Die Variabilität der individuellen Blutdruckänderung nach renaler Denervation verdeutlicht die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen zur Identifikation von prozeduralen und anatomischen Prädiktoren eines therapeutischen Ansprechens auf den Eingriff.

Methoden: Im Rahmen einer multizentrischen Studie wurde zwischen März 2009 und Juni 2013 bei 1000 hypertensiven Patienten in neun internationalen Zentren eine selektive Renovasographie durchgeführt und hierbei eine neu konzipierte Nomenklatur der Nierenarterien angewendet. Alle Angiographien wurden mittels quantitativer vaskulärer Analyse ohne Kenntnis der Patientencharakteristika ausgewertet. Darüber hinaus wurden 150 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie am Universitätsklinikum des Saarlandes einer renalen Denervation unterzogen. Die prozeduralen Parameter wurden erfasst.

Nierenarterienanatomie: Die 1000 hypertensiven Patienten hatten einen durchschnittlichen Praxisblutdruck von $168/90 \pm 26/17$ mmHg. Die rechte Hauptnierenarterie war länger als die linke (41 ± 15 vs. 35 ± 13 mm, $p < 0,001$), wohingegen die linke einen größeren Diameter aufwies ($5,4 \pm 1,2$ vs. $5,2 \pm 1,2$ mm, $p < 0,001$). Akzessorische Nierenarterien wurden bei 22% der Patienten und eine renovaskuläre Erkrankung bei 9% der Patienten dokumentiert. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (Praxisblutdruck $\geq 140/90$ mmHg) hatten durchschnittlich eine längere linke Hauptnierenarterie ($+2,7$ mm, $p = 0,034$) als Patienten mit kontrollierter Hypertonie. Alle anderen anatomischen Parameter der Nierenarterien von

Patienten mit und ohne Blutdruckkontrolle unterschieden sich nicht signifikant. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <90 ml/min) hatten im Diameter kleinere Hauptnierenarterien als Nierengesunde (links -0,5 mm, rechts -0,4 mm, jeweils $p<0,001$).

Determinanten einer Blutdruckreduktion nach renaler Denervation: Akzessorische Nierenarterien lagen bei 37% der Patienten und eine renovaskuläre Erkrankung bei 9% der Patienten vor. Sechs Monate nach renaler Denervation wurde der 24-Stunden-Langzeitblutdruck um 11/6 mmHg (jeweils $p<0,001$) reduziert. Das Ausmaß der Reduktion des systolischen Blutdrucks war unabhängig vom Vorliegen akzessorischer Nierenarterien ($p=0,543$) oder einer renovaskulären Erkrankung ($p=0,598$). Patienten mit mindestens einer Hauptnierenarterie mit einem Diameter ≤ 4 mm wiesen eine deutlichere Reduktion des systolischen 24-Stunden-Langzeitblutdrucks als Patienten mit größeren Hauptnierenarterien auf (-19 versus -10 mmHg, $p=0,038$). Weder die Länge der Nierenarterien noch die Anzahl der Ablationspunkte beeinflusste die Blutdruckreduktion sechs Monate nach renaler Denervation.

Schlussfolgerung: Die Nierenarterien der linken und der rechten Niere unterschieden sich bezüglich ihrer Anatomie, jedoch nicht die Nierenarterienanatomie von Patienten mit kontrollierter und unkontrollierter Hypertonie. Die Diameter der Hauptnierenarterien waren bei Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate kleiner als bei nierengesunden Patienten. Sechs Monate nach renaler Denervation erfuhren Patienten mit kleinen Hauptnierenarterien (Diameter mindestens unilateral ≤ 4 mm) die größte Reduktion des 24-Stunden-Langzeitblutdrucks. Das Ausmaß der Blutdruckreduktion war unabhängig von der Länge der Nierenarterien und dem Vorliegen akzessorischer Nierenarterien oder einer renovaskulären Erkrankung.

1.2 Abstract

Background: Hypertension is highly prevalent and associated with cardiovascular morbidity and mortality. With increasing attention to renovascular causes and targets for hypertension arises a critical need for more detailed knowledge of renal arterial anatomy. However, a standardized nomenclature and morphometric data are lacking. The present study sought to develop a standardized nomenclature for renal anatomy considering the complexity and variation of the renal arterial tree and to assess the applicability of the nomenclature. Catheter-based renal sympathetic denervation has been introduced to lower sympathetic nerve activity and thereby blood pressure in patients with uncontrolled hypertension with mixed results. It has been postulated that anatomic and procedural elements introduce unaccounted variability and yet little is known of the impact of renal anatomy and procedural parameters on blood pressure response to renal denervation.

Methods: A total of 1000 hypertensive patients underwent invasive selective renal artery angiography in nine centers in Europe and Australia. Further, 150 patients with resistant hypertension underwent bilateral renal denervation using a mono-electrode radiofrequency catheter (Symplicity Flex, Medtronic) at Saarland University Medical Center in Homburg/Saar. Anatomical parameters were analyzed by quantitative vascular analysis and the prevalence of accessory renal arteries and renal artery disease were documented.

Renal artery anatomy in 1000 patients with hypertension: Patient's mean office blood pressure was 168/90±26/17 mmHg. As expected, the right main renal artery was longer than the left (41±15 versus 35±13 mm, $p<0.001$), but the left had a greater diameter (5.4±1.2 vs. 5.2±1.2 mm, $p<0.001$). Accessory renal arteries and renal artery disease were documented in 22% and 9% of the patients, respectively. Other than exhibiting a longer left main renal artery in uncontrolled hypertensives (+2.7 mm, $p=0.034$) there was no anatomical difference between patients with controlled and uncontrolled hypertension. Main renal artery mean diameter was smaller in patients with impaired kidney function (estimated glomerular filtration rate <90 ml/min, left -0.5 mm, right -0.4 mm, both $p<0.001$).

Determinants of blood pressure lowering after renal denervation: Accessory renal arteries and renal artery disease were present in 56 (37%) and 14 patients (9%), respectively. At six months, 24-hour-ambulatory blood pressure was reduced by 11/6 mmHg ($p<0.001$ for both). Change of 24-hour-ambulatory systolic blood pressure was not related to the presence of accessory renal arteries ($p=0.543$) or renal artery disease ($p=0.598$). Patients with at least one main renal artery diameter ≤ 4 mm had a more pronounced reduction of 24-hour-ambulatory systolic blood pressure compared to patients where both arteries were >4 mm (-19 versus -10 mmHg; $p=0.038$). Neither the length of the renal artery nor the number of radiofrequency ablations influenced 24-hour-ambulatory blood pressure reduction at six months.

Conclusion: Renal arterial anatomy differs between sides but shows no difference between patients with and without blood pressure control. Impaired glomerular filtration rate was associated with small main renal artery diameter. Following renal denervation 24-hour-ambulatory blood pressure lowering was most pronounced in patients with smaller renal artery diameter but not related to renal artery length, accessory arteries or renal artery disease. Further, there was no dose-response relationship observed with increasing number of ablations.

2 Einleitung

2.1 Arterielle Hypertonie

Der arterielle Blutdruck wird durch den systolischen (SBP) und den diastolischen Blutdruck (DBP) quantifiziert.¹²⁴ Obwohl das kardiovaskuläre Risiko in einem kontinuierlichen linearen Zusammenhang mit der Blutdruckhöhe steht,^{78,152} werden zur Diagnosestellung in Leitlinien Grenzwerte definiert.^{62,77,94,175} Die Leitlinie der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) zum Management der arteriellen Hypertonie⁹⁴ definiert in Abhängigkeit der Messmethode unterschiedliche Grenzwerte (**Tabelle 1**).

Tabelle 1 *Definition der Hypertonie*
Modifiziert nach Mancia et al.⁹⁴

Modalität	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)
Praxisblutdruckmessung	≥140	und/oder	≥90
Ambulantes Blutdruck-Monitoring			
24h	≥130	und/oder	≥80
Tagintervall	≥135	und/oder	≥85
Nachtintervall	≥130	und/oder	≥70
Häusliche Blutdruckmessung (HBPM)	≥135	und/oder	≥85

Die Schweregradeinteilung der Hypertonie beruht auf dem jeweils höheren SBP oder DBP (**Tabelle 2**).⁹⁴

Tabelle 2 *Klassifikation der Hypertonie anhand des Praxisblutdrucks*
Der Schweregrad beruht auf dem jeweilig höheren systolischen (SBP) oder diastolischen Blutdruck (DBP). Modifiziert nach Mancia et al.⁹⁴

Kategorie	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)
Optimal	<120	und	<80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥180	und/oder	≥110
Isoliert systolische Hypertonie (ISH)	≥140	und	<90

Ist lediglich der SBP ≥ 140 mmHg erhöht, spricht man von einer isoliert systolischen Hypertonie (ISH).⁹⁴ Bei Diskrepanzen zwischen dem in der Praxis und den ambulant gemessenen Blutdruckwerten wird die Weißkittelhypertonie, eine isoliert klinische Hypertonie, von der maskierten Hypertonie, eine isoliert ambulante Hypertonie, unterschieden.^{71,114,125}

Die Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.⁴⁶ Unter anderem ist das Risiko für Schlaganfälle, koronare Herzerkrankung (KHK), periphere vaskuläre Erkrankungen und terminale Niereninsuffizienz bei Patienten mit Hypertonie deutlich erhöht.^{78,80} Eine Metaanalyse an über 600000 Patienten konnte zeigen, dass eine Reduktion des systolischen OBP um 10 mmHg das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse um 20% reduziert (**Abbildung 1**).³⁹

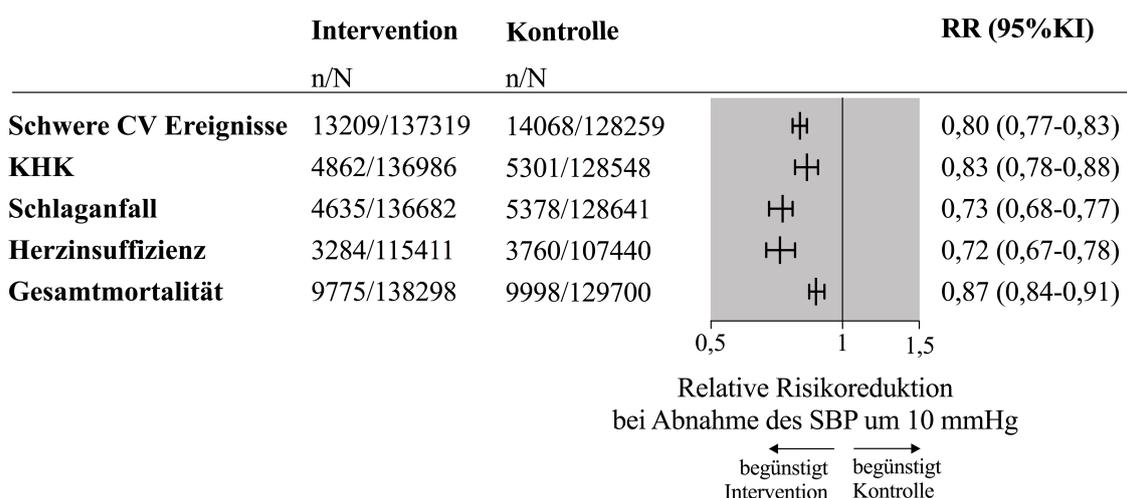


Abbildung 1 *Relative Risikoreduktion bei einer Abnahme des SBP um 10 mmHg*
CV: kardiovaskulär; KHK: koronare Herzerkrankung; KI: Konfidenzintervall;
RR: relatives Risiko. Modifiziert nach Etehad et al.³⁹

Bluthochdruck ist weltweit der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor.¹⁰³ Berechnungen, denen die Daten der PURE-Studien zugrunde lagen, ergaben eine globale Prävalenz von 28%.²⁰ Zwei große Gesundheitssurveys des Robert-Koch-Instituts (RKI) errechneten für Deutschland eine vergleichbare Prävalenz der arteriellen Hypertonie von 30% beziehungsweise 32%.^{50,108,109} Bis zum Jahr 2025 wird weltweit eine weitere Zunahme der Prävalenz um fast 10% erwartet.⁶⁹ Die Blutdruckhöhe ist unter anderem vom sozioökonomischen Status abhängig. In Entwicklungsländern korreliert der Blutdruck positiv mit dem sozioökonomischen Status, während in

Industrienationen ein niedriger sozioökonomischer Status mit höheren Blutdrücken einhergeht.^{23,159}

Abhängig von der Pathogenese unterscheidet man die essentielle und die sekundäre Hypertonie. In etwa 95% der Fälle liegt eine essentielle Hypertonie vor, die das Resultat eines multifaktoriellen Geschehens darstellt und nicht auf eine Primärerkrankung zurückzuführen ist.¹⁷⁵ In genomweiten Assoziationsstudien konnten bislang mehr als 107 blutdruckrelevante Genloci identifiziert werden,¹⁷³ die in Ihrer Summe aber lediglich etwa 3% der Blutdruckvarianz erklären.¹⁰¹ Bei einer sekundären Hypertonie liegt der Blutdruckerhöhung eine organische Ursache zugrunde.¹³¹ Die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie im Erwachsenenalter ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS).¹¹⁹ Weitere potenzielle Ursachen sind endokrine Syndrome, vaskuläre und parenchymatöse Nierenerkrankungen (**Tabelle 3**).

Tabelle 3 Ursachen der sekundären Hypertonie
Modifiziert nach Mahfoud et al.⁸⁷ und Rimoldi et al.¹³¹

Häufigkeit	Ursache
Häufig	Obstruktives Schlaf-Apnoesyndrom Parenchymatöse Nierenerkrankung Vaskuläre Nierenerkrankung Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)
Selten	Schilddrüsenerkrankung (Hyperthyreose) Phäochromozytom Cushing-Syndrom Akromegalie Adrenogenitales Syndrom Nierentumor Aortenisthmusstenose Medikamentös Toxisch
Geschlechtsspezifisch	Gestationshypertonie Polyzystisches Ovarialsyndrom

2.2 Therapieresistente Hypertonie

In der Literatur wird der Begriff der therapieresistenten Hypertonie unterschiedlich definiert (**Tabelle 4**).¹⁶⁰ Im Folgenden wird die Definition der aktuellen ESH/ESC Leitlinie⁹⁴ verwendet.

Tabelle 4 *Definition der therapieresistenten Hypertonie*
Modifiziert nach Mancina et al.⁹⁴ und Calhoun et al.¹⁶

Therapieresistente Hypertonie	
ESH/ESC 2013	OBP \geq 140/90 mmHg trotz <ul style="list-style-type: none"> • adäquater Lebensstilmaßnahmen • eines Diuretikums (in maximal tolerierter Dosis) und • \geq2 weiteren Antihypertensiva verschiedener Substanzklassen
AHA 2008	a) OBP \geq 140/90 mmHg trotz eines Diuretikums und \geq 2 weiteren Antihypertensiva in empfohlener Dosierung b) Kontrollierte Blutdruckwerte (OBP <140/90 mmHg), allerdings nur durch \geq 4 Antihypertensiva erreichbar c) <u>Bei chronischer Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus Typ 2:</u> OBP \geq 130/80 mmHg trotz eines Diuretikums und \geq 2 weiteren Antihypertensiva in empfohlener Dosierung

Angaben zur Prävalenz der therapieresistenten Hypertonie variieren, je nach zugrundeliegender Definition, zwischen 2% und 28%.^{34,53,121,146,147,176} In Deutschland gelten fast 7% der medikamentös behandelten Hypertoniker als therapieresistent.¹³⁶ Epidemiologische Studien zeigen, dass die Prävalenz zugenommen und sich in den letzten 25 Jahren fast verdoppelt hat.^{12,34,121,147} In etwa 2% der Fälle entwickeln Patienten innerhalb von eineinhalb Jahren nach der Erstdiagnose einer arteriellen Hypertonie und dem Therapiebeginn eine therapieresistente Hypertonie (Definition der AHA).²⁷ Prognostisch ist die therapieresistente Hypertonie mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Endorganschäden und Morbidität assoziiert.^{61,100,102,104}

Die therapieresistente Hypertonie beruht auf einer multifaktoriellen Genese.¹⁶⁴ Eine Analyse der Framingham-Herz-Studie ermittelte hohes Patientenalter als wichtigsten Prädiktor für ungenügende Blutdruckkontrolle.⁷⁹ Weitere Ursachen und Risikofaktoren sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tabelle 5 Risikofaktoren und Differenzialdiagnosen der therapieresistenten Hypertonie
 Modifiziert nach Urban et al.¹⁶⁴ und Calhoun et al.¹⁶

Risikofaktoren der therapieresistenten Hypertonie
Hohes Alter
Weibliches Geschlecht
Hoher systolischer Blutdruck
Diabetes mellitus
Adipositas
Hohe LDL-Cholesterinspiegel
Hoher Kochsalzkonsum
Chronische Niereninsuffizienz
Chronische Herzinsuffizienz
Linksventrikuläre Hypertrophie
Medikamentös-toxische Ursachen
Nichtsteroidale Antirheumatika/ COX-2-Inhibitoren
Kortikosteroide
Sympathomimetika
Orale Antikontrazeptiva
Cyclosporin
Tacrolimus
Erythropoetin
Trizyklische Antidepressiva
Mutterkornalkaloide
Ethanol
Kokain
Nikotin
Amphetamine
Lakritz
Sekundäre Hypertonie (Tabelle 3)
Pseudoresistenz

Da lediglich die Hälfte der Patienten mit dem Verdacht auf eine therapieresistente Hypertonie tatsächlich therapieresistent sind, müssen differenzialdiagnostisch eine sekundäre und pseudoresistente Hypertonie ausgeschlossen werden.⁶⁴ Eine Pseudoresistenz liegt vor, wenn die Kriterien der Therapieresistenz zwar formal erfüllt werden, der Blutdruckerhöhung jedoch potenziell reversible Ursachen zugrunde liegen.^{28,157} Potenziell reversible Ursachen sind unter anderem suboptimale

Therapieregime, fehlende Medikamentenadhärenz, Weißkittelhypertonie oder fehlerhafte Blutdruckmessungen.^{28,157} Von besonderer Bedeutung ist die mangelnde Adhärenz zur antihypertensiven Medikation, da gezeigt werden konnte, dass etwa 40% der Patienten ihre medikamentöse Therapie ein Jahr nach der Erstdiagnose der arteriellen Hypertonie eigenständig beendet hatten.^{18,97,171} Über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren hinweg waren weniger als 40% der Patienten durchweg therapieadhärent.¹⁶⁶ Massenspektrometrische Untersuchungen ergaben, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit dem Verdacht auf eine therapieresistente Hypertonie ihre medikamentösen Antihypertensiva vollständig einnahmen.⁶⁵ Die Medikamentenadhärenz scheint in spezialisierten Hypertoniezentren jedoch besser zu sein als in der Primärversorgung.⁴⁸

Erfüllt ein Patient die Kriterien der therapieresistenten Hypertonie, sollte die weitere Behandlung in einem spezialisierten Hypertoniezentrum erfolgen (**Abbildung 2**).^{87,129} Wird trotz der Optimierung des Lebensstils und der medikamentösen Therapie keine ausreichende Blutdruckkontrolle erreicht¹²⁶ oder ist eine adäquate medikamentöse Therapie aufgrund fehlender Compliance oder aufgrund von Kontraindikationen und Unverträglichkeiten nicht möglich können interventionelle Therapiemöglichkeiten erwogen werden.¹¹¹

Im Rahmen klinischer Studien werden aktuell eine Vielzahl interventioneller Therapiemöglichkeiten untersucht. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Angriffspunkte. Ziel der renalen Denervation (RDN) ist die Modulation der Aktivität der periarteriellen renalen Sympathikusnerven, wodurch die Überaktivität des sympathischen Nervensystems reduziert werden soll.⁸¹ Durch die transvenöse Karotiskörperablation soll eine Überaktivität des Karotiskörpers reduziert werden.^{139,150} Einen weiteren Angriffspunkt stellt die Stimulation des Baroreflexes^{60,82,83,178} mittels Schrittmacher⁷ oder via Stentimplantation¹⁵¹ dar. Durch die Anlage einer arteriovenösen Anastomose wird, parallel zum arteriellen Kreislauf, ein venöses Segment mit niedrigem vaskulären Widerstand und hoher Compliance etabliert.¹³

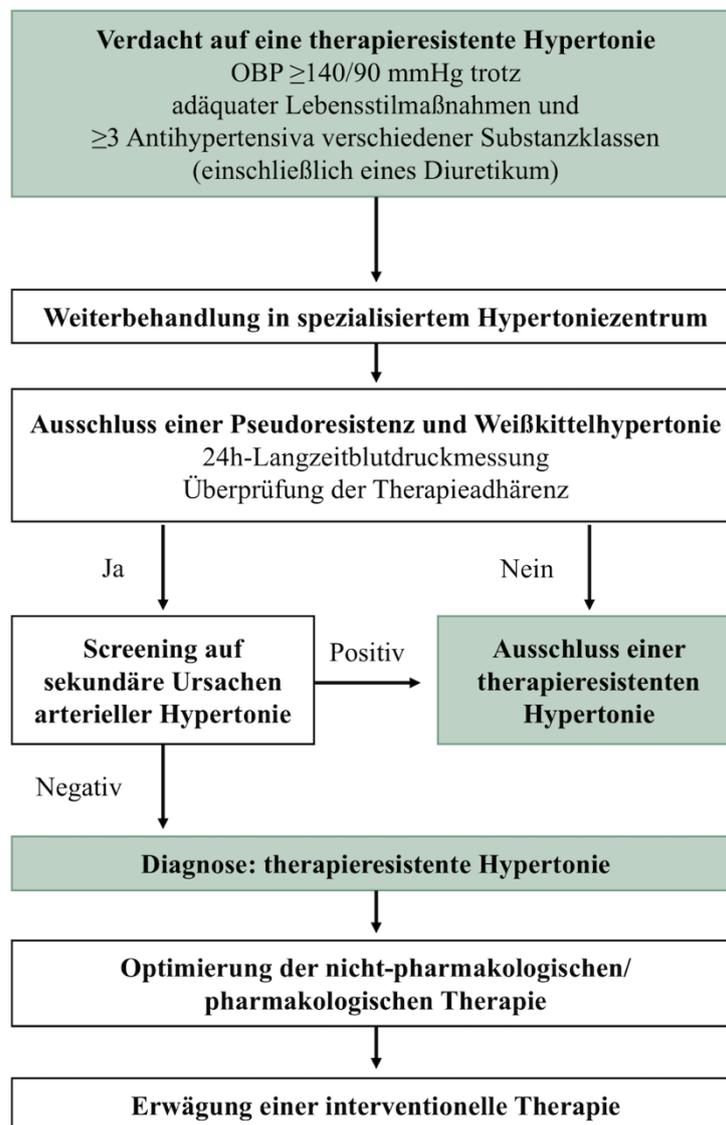


Abbildung 2 *Vorgehen bei Verdacht auf eine therapieresistente Hypertonie*
Modifiziert nach Potthoff et al.¹²⁶ und Mahfoud et al.⁸⁷

2.3 Nierenarterienanatomie

Kenntnisse der Nierenarterienanatomie sind von grundlegender Bedeutung für das pathophysiologische Verständnis der arteriellen Hypertonie und zur Weiterentwicklung interventioneller Therapien.⁸⁶ Der Aszensus der Nieren und die wechselnde Blutversorgung während der embryologischen Nierenentwicklung tragen zu einer breiten interindividuellen Variabilität der Nierenarterienanatomie in der Allgemeinbevölkerung bei.⁹⁹ Obwohl die Nierenentwicklung als unabhängig von der Entwicklung der abdominellen Organe gilt, sind Variationen der Nierenarterienanatomie häufig mit Anomalien des Truncus coeliacus und der hepatischen Blutversorgung assoziiert.¹⁶³

Die Dominanz der Leber im rechten Oberbauch führt dazu, dass die rechte Niere nach der Nierenentwicklung weiter kaudal und medial im Retroperitoneum zum Liegen kommt als die linke Niere. Trotzdem ist die rechte Nierenarterie aufgrund der Lage der abdominellen Aorta paramedian links und dem Verlauf der rechten Nierenarterie dorsal der unteren Hohlvene länger als die linke Nierenarterie.^{143,155} Umgekehrt ist die linke Nierenarterie im Diameter größer als die rechte Nierenarterie.^{143,155} Der Diameter der Nierenarterien korreliert positiv mit der Größe der zu versorgenden Niere.¹⁶⁵

Zwei umfassende Metaanalysen dokumentierten eine Prävalenz akzessorischer Nierenarterien von 23% und 28%, wobei diese in den Einzelstudien von 4% bis 76% reichte.^{106,137} Die Prävalenz unterschied sich innerhalb der verschiedenen ethnischen Gruppen, sodass akzessorische Nierenarterien bei 37% der Afrikaner aber nur bei 19% der Inder angelegt waren.¹³⁷ Außerdem wurde eine erhöhte Prävalenz akzessorischer Nierenarterien bei hypertensiven Patienten beobachtet.¹⁷⁰

Nierenarterienstenosen liegen bei 1 bis 8% der Patienten mit einfacher und bei 2,5% bis 20% der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie vor.¹³¹ In etwa 90% der Fälle treten Nierenarterienstenosen infolge atherosklerotischer Veränderungen auf.¹³³ Zu den Risikofaktoren der atherosklerotischen Nierenarterienstenose zählen hohes Alter, das Vorliegen weiterer peripherer atherosklerotischer Manifestationen und chronische Nierenerkrankungen.^{22,116,128} Viel seltener ist die fibromuskuläre Dysplasie, die vor allem bei jungen Frauen auftritt.¹³³

2.4 Die Rolle des sympathischen Nervensystems

Gesteigerte sympathische Nervenaktivität ist maßgeblich an der Entstehung und Aufrechterhaltung kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt.¹⁵⁸ Kardial führt eine gesteigerte sympathische Nervenaktivität kurzfristig zu gesteigerter Chronotropie, Inotropie, Dromotropie und Bathmotropie. Langfristig werden Arrhythmien und Einschränkungen der linksventrikulären Pumpfunktion aufgrund von Myokardhypertrophie und -fibrose begünstigt.⁸ Durch vermehrten oxidativen Stress und endotheliale Dysfunktion wird vaskuläres Remodeling induziert, das in verminderter arterieller Compliance und Mediahyperplasie resultiert.³⁶ Erhöhte sympathische Nervenaktivität trägt außerdem zur Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 bei, indem die Glukosetoleranz eingeschränkt und die hepatische Glukoneogenese und Glykogenolyse gesteigert wird.^{58,93}

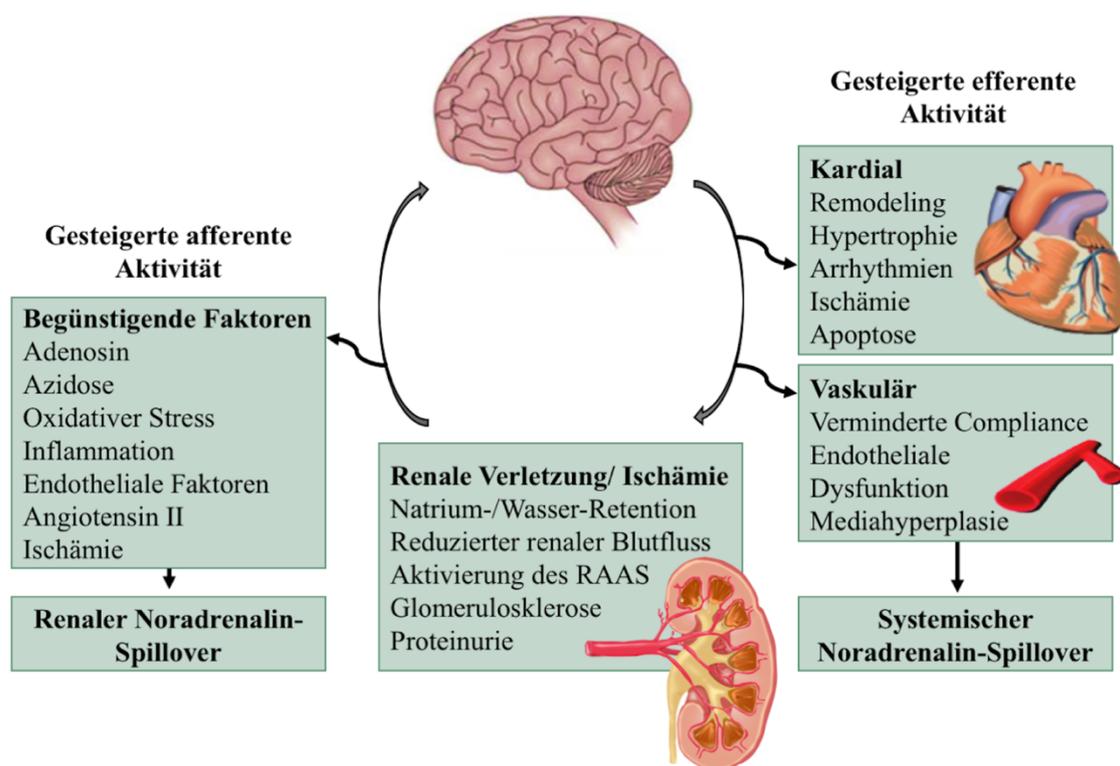


Abbildung 3 Die sympathorenale Achse

Gesteigerte afferente Sympathikusaktivität der Nieren wird im zentralen Nervensystem integriert und moduliert. Infolgedessen wird die systemische efferente Sympathikusaktivität gesteigert. Modifiziert nach Böhm et al.⁹

Eine zentrale Rolle in der Regulation der sympathischen Nervenaktivität spielt die sympathorenale Achse (**Abbildung 3**).⁹ Renale Mechano- und Chemorezeptoren, die Informationen über den hydrostatischen Druck und das interstitielle Milieu in den renalen Gefäßen und im Nierenbecken liefern, aktivieren afferente Nervenfasern.²¹ Neurotransmitter der afferenten Neurone sind vor allem die Substanz P und das Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP).⁶³ Über den Funiculus posterior erreichen die Afferenzen im Kerngebiet des Hypothalamus den Nucleus paraventricularis, der unter anderem die zentrale sympathische Nervenaktivität reguliert.¹⁸¹ Ausgehend vom Nucleus paraventricularis ziehen efferente Nervenfasern über die rostrale ventrolaterale Medulla und das Cornu laterale medullae spinalis zur Niere.¹⁸¹ Die efferenten sympathischen Nervenfasern innervieren alle tubulären Abschnitte der Niere und die juxtaglomerulären Granulazellen.³¹ Die Aktivierung von β 1-Adrenorezeptoren an den juxtaglomerulären Granulazellen führt zu einer gesteigerten Reninsekretion, wodurch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert wird.³² α 1A-Adrenorezeptoren erhöhen den Vasotonus und α 1B-Adrenorezeptoren hemmen die Natriumexkretion tubulärer Epithelzellen.³² Die sympathischen Nervenfasern verlaufen netzartig in der Adventitia der Nierenarterien (**Abbildung 4**). Efferente Nervenfasern werden in den ostial gelegenen Ganglia aorticorenalia von den Splanchnikusnerven auf postganglionäre Nervenfasern umgeschaltet, die im weiteren Verlauf den Plexus renalis bilden und den Nierenarterien folgen.¹¹² Die Dichte und der Abstand der efferenten Nervenfasern zum Lumen nehmen von proximal nach distal ab.¹³⁴ Die Distanz der Nervenfasern zum Lumen korreliert positiv mit dem Gefäßdiameter.¹³⁴ Zwar ist die Gesamtzahl afferenter Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien geringer als die efferenter Nervenfasern, die Dichte der afferenten Nervenfasern bleibt jedoch von proximal nach distal konstant.¹³⁴ Die Nuclei der afferenten Nervenfasern liegen im Spinalganglion.¹⁸¹

Eine arterielle Hypertonie führt zu erhöhten Plasma-Noradrenalinspiegeln und insbesondere renal sowie kardial zu gesteigertem Noradrenalin-Spillover.^{38,49} Die Stimulation afferenter Nervenfasern erhöhte die Herzfrequenz und den Blutdruck.^{15,72} Die Bedeutung der afferenten Sympathikusnerven in der Entstehung der Hypertonie wurde tierexperimentell nachgewiesen. Eine 5/6-Nephrektomie simulierte in einer Interventions- und in einer Kontrollgruppe ein Nierenversagen.¹⁷ Während in der Kontrollgruppe ein Blutdruckanstieg beobachtet wurde, blieb dieser in der Interventionsgruppe mit Rhizotomie aus.¹⁷ In einer weiteren tierexperimentellen Studie

wurde durch lokale Phenolapplikation ein unilateraler Nierenschaden induziert, der bilateral in gesteigerter renaler Sympathikusaktivität und im posterioren Hypothalamus in dauerhaft erhöhter Noradrenalin-Ausschüttung resultierte.¹⁷⁹ Die tierexperimentell gewonnenen Erkenntnisse ließen sich auch beim Menschen beobachten. Die Durchführung einer bilateralen Nephrektomie bei Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Nierensuffizienz verringerte den Blutdruck und die sympathische Nervenaktivität.²⁴ Eine vergleichbare Reduktion der muskulären sympathischen Nervenaktivität wurde bei Patienten beobachtet, bei denen, zusätzlich zur Nierentransplantation, eine bilaterale Nephrektomie durchgeführt wurde.⁵²

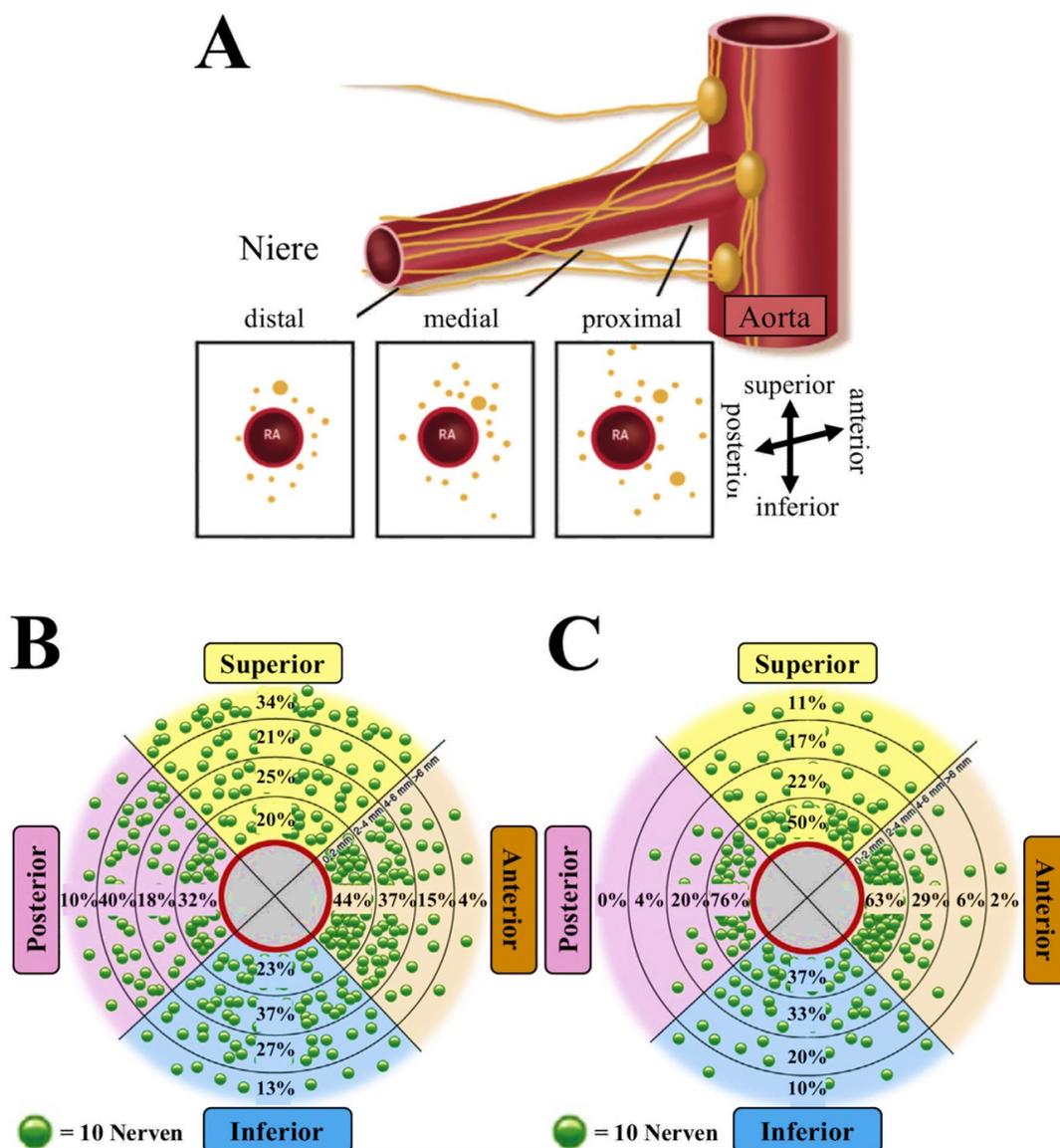


Abbildung 4 Verteilung renaler Sympathikusnerven
A: Verlauf der renalen Sympathikusnerven entlang der Nierenarterie. **B/C:** Verteilung renaler Sympathikusnerven in der Adventitia des proximalen (B) und distalen (C) Abschnitts der Nierenarterie. Modifiziert nach Sakakura et al.¹³⁴ und Mahfoud et al.⁸⁶

2.5 Chirurgische Sympathektomie

Vor allem aufgrund mangelnder medikamentöser Behandlungsalternativen wurde in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die nichtselektive Sympathikusdenervation, entweder als bilaterale supradiaphragmatische oder als lumbodorsale Splanchniektomie, zur Therapie der unkontrollierten Hypertonie durchgeführt.^{120,148} Die größte Studie mit 1266 Patienten wurde 1953 veröffentlicht.¹⁴⁸ Bei 65% der Patienten konnte infolge der chirurgischen Sympathektomie der Blutdruck reduziert werden, obgleich die Erfolgsrate sehr variabel war.^{120,148} Interessanterweise reduzierte der Eingriff auch die Mortalität derer Patienten, die keine Blutdruckreduktion aufwiesen (**Abbildung 5**).¹⁴⁸ Aufgrund der hohen perioperativen Mortalität, den schweren unerwünschten Wirkungen (zum Beispiel orthostatische Hypotonie, Inkontinenz und erektile Dysfunktion) und der Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie rückte die chirurgische Sympathektomie in den Hintergrund.^{118,120,148}

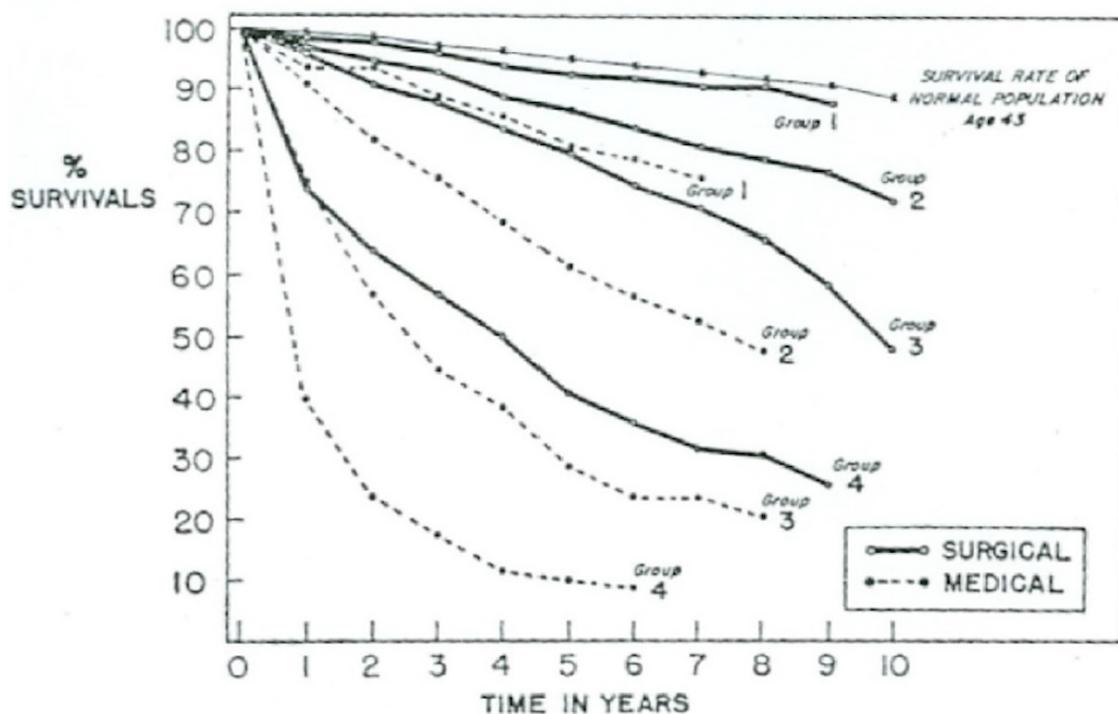


Abbildung 5 Überleben nach chirurgischer Sympathektomie
Langzeitüberleben nach chirurgischer Splanchniektomie im Vergleich zur medikamentösen Therapie (N=1266). Modifiziert nach Smithwick et al.¹⁴⁸

2.6 Kathetergestützte renale Denervation

Das Ziel der kathetergestützten renalen Sympathikusdenervation (RDN) ist die Verödung periarterieller afferenter und efferenter sympathischer Nervenfasern. Als Gefäßzugang dient die Femoralarterie, die mittels Seldinger-Technik punktiert wird.¹⁵⁴ Unter fluoroskopischer Kontrolle wird anschließend ein spezieller Katheter über einen Führungsdraht in die Nierenarterien eingebracht. Für die RDN stehen verschiedene Kathetersysteme zur Verfügung, die auf thermischer oder chemischer Ablation, durch die Mikroinjektion neurotoxischer Substanzen (Ethanol, Guanethidin⁴⁴), beruhen. Die thermische Ablation erfolgt durch die Applikation von Radiofrequenz- oder Ultraschallenergie.¹¹⁸ Die Kathetersysteme unterscheiden sich hinsichtlich der Elektrodenanzahl und -konfiguration (unipolar/bipolar), dem Katheterdesign, der Ablationsdauer und der physikalischen Leistung.¹⁰⁵ Durch fokale periarterielle Temperaturerhöhungen von bis zu 70°C werden Nervenfasern in der Adventitia verödet, während das Endothel durch den renalen Blutfluss gekühlt wird.⁸⁷

Periprozedural wird eine Analgesie benötigt, da neben den sympathischen Nervenfasern auch Schmerzfasern (C-Fasern) in der Adventitia verlaufen.⁸⁷ Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung werden kontinuierlich überwacht. Heparin wird appliziert um eine aktivierte Gerinnungszeit (ACT) von >250 s zu erzielen.⁹² Durch die intraarterielle Gabe von Nitroglycerin soll das Auftreten von Gefäßspasmen vermieden werden.¹⁰⁵ Die Radiofrequenzapplikation kann vorübergehend zu lokaler Endothelschädigung, akuter Zellschwellung, Bindegewebskoagulation und möglicherweise auch lokalen Thrombosen im Bereich der Ablationspunkte führen, sodass manche Autoren, trotz fehlender klinischer Daten, eine Thrombozytenaggregationshemmung empfehlen.¹⁵⁶ Wie bei jeder arteriellen Gefäßpunktion können Hämatome, Pseudoaneurysmata, Dissektionen und lokale Parästhesien entstehen.¹³⁵ Das Risiko von Zugangskomplikationen scheint jedoch gegenüber anderen etablierten perkutanen Interventionen nicht erhöht zu sein.¹³⁵ In den bisher publizierten Kohorten ergibt sich kein Signal neuauftretender Nierenarterienstenosen oder der Progression vorbestehender Nierenarterienstenosen.^{85,123}

Durchschnittlich werden mittels Radiofrequenzablation im Schweinemodell Eindringtiefen von circa 3 mm erreicht.⁸⁸ Unter Berücksichtigung der Nierenarterienanatomie bedeutet das, dass die Dichte des sympathischen Nervengeflechts proximal zwar am höchsten ist, die Anzahl der pro Katheterablation

erreichbaren sympathischen Nerven jedoch nach distal, bei abnehmendem Nierenarteriendiameter und kleiner werdendem Abstand der Nerven zum Lumen, zunimmt (**Abbildung 6**). Im Schweinemodell konnte die niedrigste Variabilität bei gleichzeitig höchster Effektivität durch Ablationen der distalen Nierenarteriensegmente und deren Äste gezeigt werden.⁹⁰ Auch in einer klinischen Studie nahm die Effizienz der Blutdrucksenkung zu, wenn zusätzlich zum Nierenarterienhauptstamm die nachfolgenden Äste behandelt wurden.⁴³

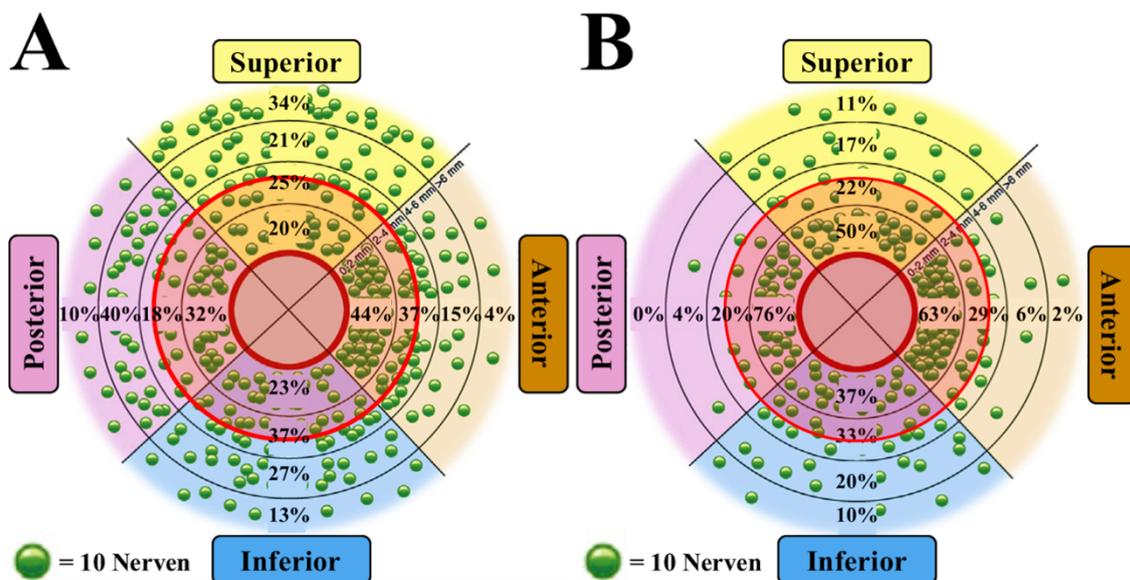


Abbildung 6 Modell der durch Radiofrequenzablation erfassten renalen Sympathikusnerven

Verteilung renaler Sympathikusnerven im proximal und distalen Segment der Nierenarterien. Ein grüner Punkt entspricht zehn Nerven. Die durchschnittliche Eindringtiefe der Radiofrequenz-Kathetersysteme betrug im porcinen Modell etwa 3 mm (rote Fläche). Modifiziert nach Sakakura et al.¹³⁴ und Mahfoud et al.⁹⁰

2.7 Renale Denervation zur Therapie der arteriellen Hypertonie

Die multizentrische „First-in-Man“ Symplicity HTN-1 Studie (2009) konnte bei Patienten mit einer therapieresistenten Hypertonie eine signifikante Reduktion der OBP nach 1, 6, 12 und 36 Monaten nach RDN dokumentieren (-14/-10, -26/-11, -27/-12 und -32/-14 mmHg; zu jedem Zeitpunkt $p < 0,01$).^{73,74} Die Ansprechrage, wobei Ansprechen als Reduktion des systolischen OBP ≥ 10 mmHg definiert wurde, lag bei 81% nach 6 Monaten und 93% nach 36 Monaten.^{73,74} Die primären Endpunkte, periprozedurale Sicherheit und Langzeitsicherheit, wurden beide erreicht. Im Verlauf entwickelte einer der Patienten eine interventionsbedürftige Nierenarterienstenose, drei weitere verstarben. Der Tod der drei Patienten stand laut den Autoren allerdings in keinem Zusammenhang mit der RDN.^{73,74}

Die darauffolgende randomisierte kontrollierte Symplicity HTN-2 Studie (2010) bestätigte die ausgeprägte Reduktion der OBP (nach 6 Monaten -32/-12 mmHg, $p < 0,01$) und erreichte ihren primären Endpunkt (Differenz des systolischen OBP zwischen beiden Behandlungsarmen nach 6 Monaten).³⁷ Der 24h-Langzeitblutdruck (24h-ABP) wurde ebenfalls signifikant reduziert (nach 6 Monaten -11/-7 mmHg).³⁷ In der Kontrollgruppe, in der die Patienten fortwährend optimal medikamentös therapiert wurde, zeigte sich keine signifikante Blutdruckänderung.³⁷

Zur Zulassung der RDN in den USA wurde die randomisierte, scheinkontrollierte Symplicity HTN-3 Studie auf den Weg gebracht.⁶ Der OBP wurde 6 Monate nach der Randomisierung in die Interventionsgruppe mit RDN um -14/-7 mmHg und in die Kontrollgruppe mit Scheinprozedur um -12/-5 mmHg reduziert.⁶ Somit wurde der OBP zwar in beiden Behandlungsarmen signifikant gesenkt, der primäre Endpunkt der Studie, eine Überlegenheit der RDN gegenüber der Scheinprozedur (Abstand der Streuungen ≥ 5 mmHg) zu zeigen, wurde aber nicht erreicht.⁶ Die Symplicity HTN-3 Studie bestätigte die prozedurale Sicherheit, warf jedoch viele Fragen zur Effektivität der RDN auf.⁶ Als mögliche Ursachen der ausgeprägten Blutdruckreduktion in der Kontrollgruppe wurden eine durch Studienteilnahme verbesserte Therapieadhärenz (Hawthorne Effekt) und häufige Medikamentenänderungen nach Studieneinschluss diskutiert.⁶⁶ Obwohl eine stabile Medikation vorausgesetzt wurde, erfolgte in über 20% der Fälle 2 bis 6 Wochen vor und in fast 40% der Fälle innerhalb der ersten 6 Monate nach RDN eine Änderungen der Medikation.⁶⁶ Hinzu kam die vergleichsweise geringe Blutdruckreduktion in der Interventionsgruppe (**Abbildung 7**).

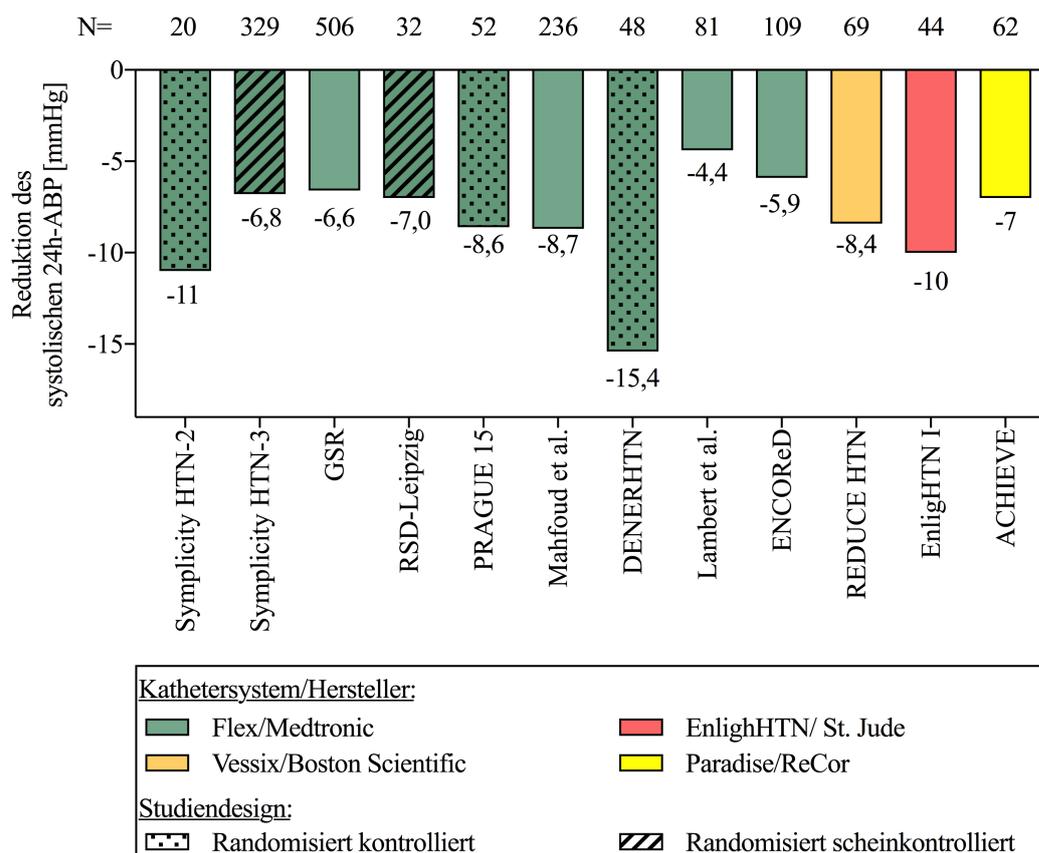


Abbildung 7 Änderung des systolischen 24h-ABP in renalen Denervationsstudien

Aufgeführt ist die Blutdruckdifferenz 6 Monate nach renaler Denervation. Eingeschlossene Studien: Symplivity HTN-2³⁷, Symplivity HTN-3⁶, GSR: Global Symplivity Register¹⁰, RSD-Leipzig³⁰, PRAGUE 15¹³², Mahfoud et al.⁸⁷, DENERHTN³, Lambert et al.⁷⁵, ENCOREd¹²², REDUCE HTN¹⁴⁵, EnlighHTN¹⁷⁷, ACHIEVE²⁶.

Hier scheint auch eine suboptimal durchgeführte Prozedur von Bedeutung zu sein. In nur 6% der Fälle wurde eine vollständige Vier-Quadranten-Ablation durchgeführt,⁸⁸ obwohl die Anzahl der Ablationen in früheren Studien, beispielsweise der PRAGUE 15 Studie, positiv mit dem Ausmaß der Blutdruckreduktion korrelierte (**Tabelle 6**).^{88,132} Hinzu kam die geringe Erfahrung der Interventionalisten.⁶⁶ Mehr als die Hälfte der Interventionalisten führte maximal zwei, ein Drittel der Interventionalisten sogar nur eine RDN durch.⁶⁶ Auch eine adäquate Patientenselektion scheint für einen späteren Therapieerfolg wichtig zu sein. In der Symplivity HTN-3 Studie zeigten ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ein schlechteres Ansprechen auf die RDN als junge Patienten.⁶ Ursächlich sind wahrscheinlich Unterschiede in der Pathophysiologie. Während die Hypertonie junger Patienten vor allem auf eine gesteigerte sympathische Nervenaktivität zurückzuführen ist,³⁸ beruht die Hypertonie älterer Patienten häufig auf mechanischen Veränderungen.¹ Im Alter nimmt zum einen die arterielle Elastizität, insbesondere der Aorta, infolge zunehmender Kollagenisierung der Gefäßwand und Degradierung der

Elastinfasern ab¹ und zum anderen nimmt die endotheliale Dysfunktion zu.¹⁷² Der dominierende Phänotyp der Hypertonie im Alter ist daher die isoliert systolische Hypertonie (ISH), die kaum auf neuromodulatorische Interventionen anzusprechen scheint.^{41,47,84,115} Außerdem zeigten Patienten mit akzessorischen Nierenarterien ein schlechteres Ansprechen auf RDN als Patienten mit solitären Nierenarterien.^{59,170}

Tabelle 6 *Auswirkungen der Anzahl an Ablationspunkten*
Modifiziert nach Rosa et al.¹³²

Parameter	Veränderung 6 Monate nach RDN bei ≥ 4 Ablationen pro Seite (n=45)		Veränderung 6 Monate nach RDN bei < 4 Ablationen pro Seite (n=7)	
	Mittelwert (95% CI)	p-Wert	Mittelwert (95% CI)	p-Wert
Systolischer OBP, mmHg	-14,0 (-18,5; -9,5)	<0,001	-4,7 (-19,2; 9,8)	0,53
Diastolischer OBP, mmHg	-9,2 (-12,6; -5,6)	<0,001	-0,9 (-9,7; 11,4)	0,87
Herzfrequenz, min ⁻¹	-4,4 (-7,5; -1,3)	<0,01	1,2 (-5,9; 8,4)	0,74
Systolischer ABP, mmHg	-9,2 (-13,0; -5,3)	<0,001	-5,0 (-8,0; -2,0)	<0,001
Diastolischer ABP, mmHg	-6,0 (-8,3; -3,7)	<0,001	-3,7 (-6,4; -0,9)	<0,01

Um die Wirksamkeit der RDN unter Ausschluss der identifizierten Störgrößen zu überprüfen, wurden die randomisierten, scheinkontrollierten Spyral HTN-OFF MED⁶⁸ und Spyral HTN-ON MED⁶⁷ Studien als Proof-of-Concept-Studien entworfen (**Tabelle 7**). In diese wurden nur Patienten mit einer moderaten Hypertonie (systolischer OBP 150-179 mmHg und 24h-ABP 140-169 mmHg) und ohne eine isoliert systolische Hypertonie (diastolischer OBP ≥ 90 mmHg) eingeschlossen.⁶⁸ Im Rahmen der Spyral HTN-OFF MED Studie waren die Studienteilnehmer therapienaiv sein oder vor der Randomisation alle blutdrucksenkenden Substanzen absetzen und anschließend eine drei- bis vierwöchige Auswaschperiode durchlaufen.⁶⁸ Die Spyral HTN-ON MED Studie untersuchte hingegen die blutdrucksenkende Wirkung einer RDN bei Patienten mit begleitender antihypertensiver Pharmakotherapie.⁶⁷ Zur Kontrolle der Medikamenteneinnahme wurden regelmäßig toxikologische Untersuchungen des Urins und des Plasmas durchgeführt.⁶⁸ Je Studienzentrum durfte nur ein Interventionalist die RDN mit dem Symplicity Spyral Multielektroden-Katheter (Medtronic, Galway, Irland) durchführen, sodass eine ausreichende Erfahrung der Interventionalisten gewährleistet war.

Tabelle 7 Charakteristika der Symplicity HTN-3 und der Spyral HTN Studien

	Symplicity HTN-3 ⁶	Spyral HTN-OFF MED ¹⁶¹	Spyral HTN-ON MED ⁶⁷
Zentren	USA	USA, Europa, Japan, Australien	
Systolischer OBP	180 mmHg	162 mmHg	165 mmHg
Patienten mit ISH	Ja	Nein	
Anzahl der Antihypertensiva	5,1	0	2,2
Toxikologische Kontrolle der Medikamenteneinnahme	Nein	Ja	
Kathetersystem	Monoelektroden-RF-Katheter	Helikaler Multielektroden-RF-Katheter	
Anzahl der Ablationen	11,2	43,8	45,9
ISH: isolierte systolische Hypertonie; RF: Radiofrequenzstrom			

Die anatomischen Ausschlusskriterien wurden gelockert, um die Behandlung kleinerer Gefäße und akzessorischer Nierenarterien zu ermöglichen (**Tabelle 8**).⁶⁸

Tabelle 8 Anatomische Ausschlusskriterien der Symplicity und Spyral HTN Studien
Modifiziert nach Krum et al.⁶ und Kandzari et al.⁶⁸

Symplicity HTN Studien	Spyral HTN Studien
<ul style="list-style-type: none"> • Länge der Hauptnierenarterie <20 mm • Diameter der Hauptnierenarterie <4 mm • signifikante Nierenarterienstenose (Stenose >50%) • Aneurysma der Nierenarterie • vorhergehende Intervention der Nierenarterie • Vorliegen akzessorischer Nierenarterien 	<ul style="list-style-type: none"> • <1 Nierenarterie pro Niere >3 mm und <8 mm im Diameter (einschließlich akzessorischer Nierenarterien und Äste) • signifikante Nierenarterienstenose (Stenose >50%) • Atherom/ Kalzifikation/ Fibromuskuläre Dysplasie/ Aneurysma der Nierenarterie • Stentimplantation in der Nierenarterie vor <3 Monate oder keine Möglichkeit der renalen Denervation mit ≥5 mm Abstand von einem Stent

Die prospektiv geplante Interimsanalyse der Spyral HTN-OFF MED Studie von 80 Patienten nach 3 Monaten zeigte bei Patienten nach RDN (N=38) eine signifikante Reduktion des OBP (-10,0/-5,3 mmHg) und des 24h-ABP (-5,5/-4,8 mmHg) während

die Blutdrucke nach der Scheinprozedur (N=42) unverändert blieben (OBP -2,3/-0,3 mmHg und 24h-ABP -0,5/-0,4 mmHg).¹⁶¹ Bei etwa einem Drittel der Patienten wurde eine Reduktion des systolischen 24h-ABP von >10 mmHg erreicht. Bei einem durchschnittlichen systolischen Ausgangsblutdruck von 162 mmHg werden dennoch bei vielen Patienten im weiteren Verlauf zusätzliche Medikamente benötigt um eine leitliniengerechte Blutdruckkontrolle zu erreichen.¹⁴ Trotz der deutlich größeren Anzahl an Ablationen (43,8±13,1 Ablationen) im Vergleich zu den Symplicity HTN Studien und der Miteinbeziehung der Äste (25,9±12,8 Ablationen), wurden kurzfristig keine relevanten unerwünschten Ereignisse beobachtet.¹⁴ Als Limitation bleibt zu nennen, dass die Spyril HTN-OFF MED Studie als Proof-of-Concept Studie konzipiert wurde und aufgrund der kleinen Stichprobe nicht ausreichend für statistische Signifikanz gepowert war.¹⁶¹

Auch die prospektiv geplanten Interimsanalysen der Spyril HTN-ON MED Studie nach 3 und 6 Monaten zeigten eine signifikante Reduktion der Blutdrucke. Während die Blutdrucke in der Interventionsgruppe (N=38) nach 6 Monaten deutlich reduziert wurden (OBP -9,4/-5,2 mmHg und 24h-ABP -9,0/-6,0 mmHg) blieben die Blutdrucke in der Kontrollgruppe (N=42) unverändert (OBP -2,6/-1,7 mmHg und 24h-ABP -1,6/-1,9 mmHg). Bemerkenswert ist, dass die Blutdrucke zwischen dem dritten und sechsten Monat nach RDN weiter abnahmen. Außerdem ergab die Auswertung des 24h-ABPM, dass der Blutdruck nach RDN sowohl im Tag- als auch im Nachtintervall kontinuierlich reduziert werden konnte und somit im Gegensatz zur antihypertensiven Pharmakotherapie keinen Schwankungen in Abhängigkeit der Wirkspiegelhöhe unterlag. Trotz der Aufklärung der Patienten über toxikologische Untersuchungen zur Kontrolle der Medikamenteneinnahme waren fast 40% der Patienten sowohl der RDN- als auch der Kontrollgruppe nicht vollständig therapieadhärent.⁶⁷ Somit bestätigte sich die ungenügende Therapietreue, die zuvor schon in der DENERHTN-Studie² beobachtet wurde und von anderen chronischen Erkrankungen bekannt ist.¹⁷¹

Zeitgleich mit der Interimsanalyse der Spyril HTN-ON Studie wurden die Ergebnisse der Radiance HTN-SOLO Studie vorgestellt.⁴ Patienten, die ohne antihypertensive Medikamente eine milde oder moderate Hypertonie im Tagesintervall des 24h-ABPM (SBP 135-169 mmHg und DBP 85-104 mmHg) hatten, wurden einer RDN (N=74) mittels Ultraschall mit dem Paradise Kathetersystem (ReCor Medical, Palo Alto, Kalifornien, USA) oder einer Scheinprozedur (N=72) unterzogen.⁴ Der primäre

Endpunkt, die Überlegenheit der RDN (-8,5 mmHg) hinsichtlich der Reduktion des SBP während des Tagesintervalls des 24h-ABPM nach 2 Monaten im Vergleich zu einer Scheinprozedur, wurde erreicht.⁴

Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der scheinkontrollierten Spyral HTN-ON MED und HTN-OFF MED Studien sowie der Radiance HTN-SOLO Studie (**Abbildung 8**) konnten die kurzfristige Sicherheit sowie die blutdrucksenkende Wirkung der RDN mittels verschiedener Kathetersysteme bei Patienten mit und ohne antihypertensiver Pharmakotherapie beweisen, das individuelle Ausmaß der Blutdruckreduktion war jedoch variabel.¹⁴

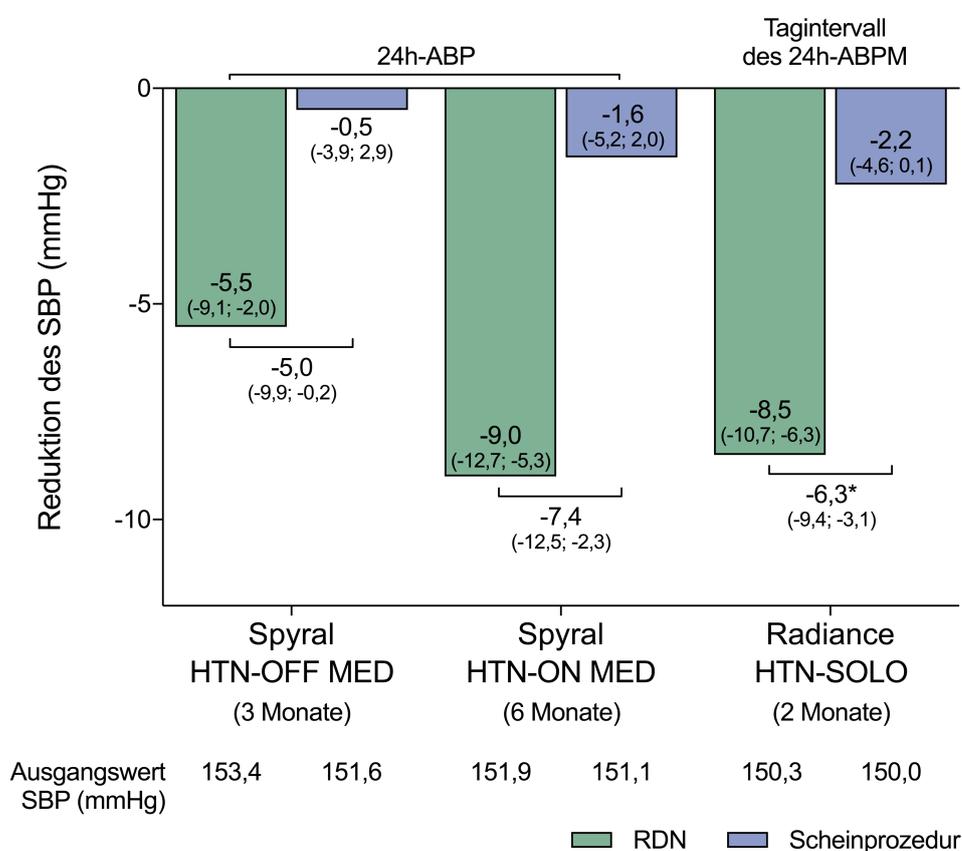


Abbildung 8 Primäre Endpunkte der Spyral HTN und Radiance HTN Studien
 Dargestellt sind die primären Endpunkte der Spyral HTN-OFF MED¹⁶¹, der Spyral HTN-ON MED⁶⁷ und der Radiance HTN-SOLO⁴ Studien. Werte sind Mittelwerte (95%-Konfidenzintervall).
 *Die durchschnittliche Blutdruckdifferenz zwischen den Gruppen wurde anhand der Ausgangsblutdrucke adjustiert.

3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die ausgeprägte Variabilität der individuellen Blutdrucksenkung nach RDN (**Abbildung 9**) verdeutlicht die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen zur Identifikation von Prädiktoren eines Ansprechens.^{3,6,30,37,74,132,161}

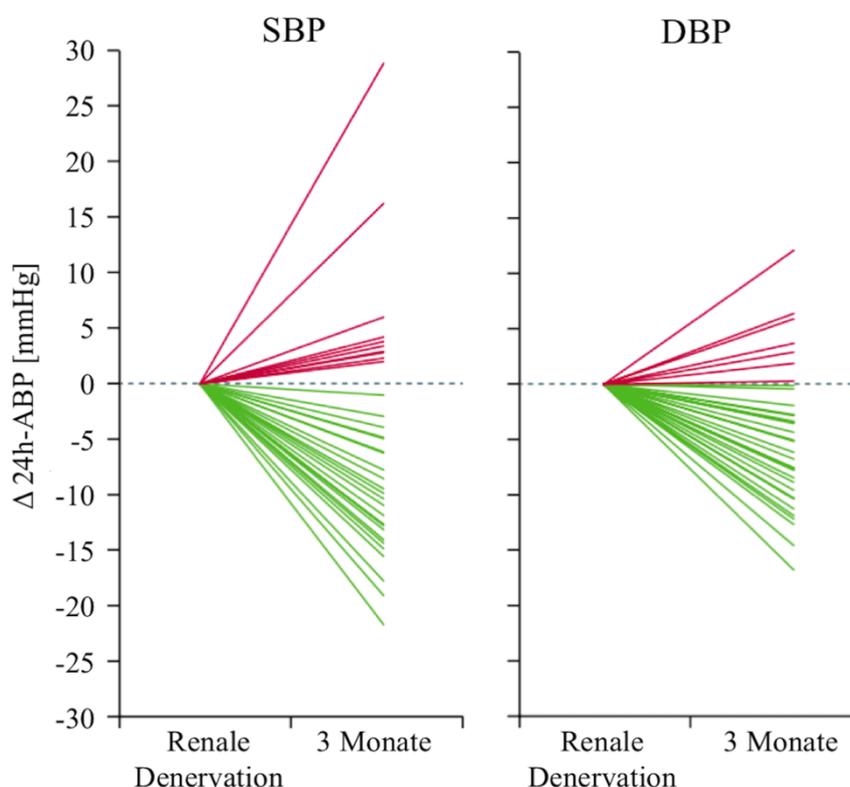


Abbildung 9 *Varianz der Blutdruckänderung 3 Monate nach RDN*
Darstellung der individuellen Blutdruckänderung der Patienten in der 24h-Langzeitblutdruckmessung in der Spyril HTN-OFF MED Studie. Modifiziert nach Townsend et al.¹⁶¹

Neben der Optimierung der Prozedur muss der Patientenselektion ein besonderes Augenmerk gelten.⁶⁸ Um anatomische Determinanten der Blutdruckreduktion nach RDN sinnvoll einordnen zu können und um Einschlusskriterien für Studien definieren zu können sind Kenntnisse der Nierenarterienanatomie wichtig.¹⁴⁰ Allerdings liegen weder ausreichende Daten zur Nierenarterienanatomie,^{117,155} noch eine standardisierte und allgemein gebräuchliche Nomenklatur der Nierenarterien vor, welche zur Durchführung und Evaluation interventioneller Prozeduren benötigt wird.^{56,137,153}

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es

1. eine einheitliche Nomenklatur zu konzipieren, die leicht verständlich ist und dennoch der Komplexität der Nierenarterienanatomie gerecht wird.
2. die entwickelte Nomenklatur bei Renovasographien von 1000 hypertensiven Patienten anzuwenden.
3. die Nierenarterien aller untersuchten Patienten einer quantitativen vaskulären Analyse zu unterziehen, um Kenntnisse über die Nierenarterienanatomie hypertensiver Patienten zu gewinnen.
4. die Zusammenhänge der Nierenarterienanatomie sowie prozeduraler Parameter und dem Therapieerfolg nach RDN, hinsichtlich der Reduktion des Langzeitblutdrucks, zu untersuchen.

4 Methoden

Im Rahmen einer multizentrischen Studie wurde bei 1000 hypertensiven Patienten eine selektive invasive Angiographie der Nierenarterien durchgeführt und eine neu konzipierte Nomenklatur der Nierenarterien angewendet. Die Videosequenzen der Angiographien wurden am Universitätsklinikum des Saarlandes einer quantitativen vaskulären Analyse unterzogen. Darüber hinaus wurde bei 150 dieser Patienten mit therapieresistenter Hypertonie im Anschluss an die Renovasographie eine RDN durchgeführt. Die prozeduralen Daten wurden erhoben und ohne Kenntnis der Patientencharakteristika ausgewertet (**Abbildung 10**).

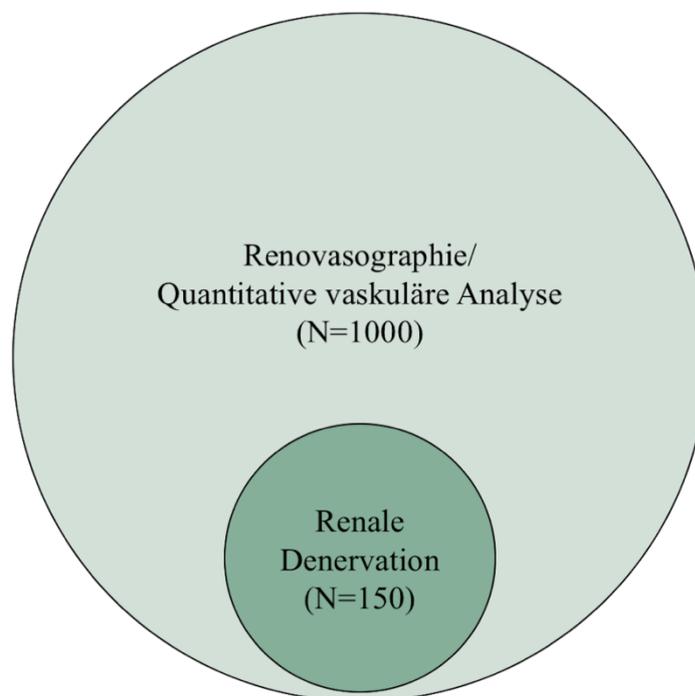


Abbildung 10 Zusammensetzung der Studiengruppe aus zwei Teilstudien

4.1 Stichprobe

In einer multizentrischen Analyse der Nierenarterienanatomie wurden 1000 hypertensive Patienten eingeschlossen. Diese wurden in acht europäischen (Bad Krozingen, Galway, Gießen, Hamburg, Heidelberg, Homburg/Saar, Utrecht, Zürich) und einem australischen Zentrum (Melbourne) rekrutiert. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der selektiven invasiven Angiographie mindestens 18 Jahre alt sein und eine arterielle Hypertonie aufweisen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer unkontrollierten (systolischer und/oder diastolischer OBP $\geq 140/90$ mmHg) oder einer kontrollierten Hypertonie (Zielblutdruck durch antihypertensive Therapie erreicht). Bei klinischem Verdacht wurde eine sekundäre Ursache der arteriellen Hypertonie, unter anderem durch farbkodierte Duplex-Sonographie und/oder Magnetresonanztomographie, ausgeschlossen.^{94,131} Patienten mit einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose (Stenosen $\geq 50\%$) wurden somit schon im Vorfeld der Studie identifiziert und behandelt. Die Indikation zur Renovasographie wurde durch den behandelnden Arzt gestellt.

Im Rahmen einer prospektiven Interventionsstudie wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes bei 150 im Anschluss an die Renovasographie eine RDN durchgeführt (NCT01888315). Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind in **Tabelle 9** aufgeführt.

Sowohl die Renovasographien als auch die RDN wurden zwischen März 2009 und Juni 2013 durchgeführt. Zuvor wurden die Patienten durch den behandelnden Arzt aufgeklärt und willigten der Durchführung einer Renovasographie, der RDN und der Studienteilnahme schriftlich ein. Die Konzeption der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes bewilligt.

Tabelle 9 Ein- und Ausschlusskriterien für die RDN

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Patientenalter ≥ 18 Jahre • Systolischer Praxisblutdruck ≥ 140 mmHg • Etablierte antihypertensive Therapie mit ≥ 3 Antihypertensiva verschiedener Substanzklassen einschließlich eines Diuretikums • Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Hämodynamisch signifikante Nierenarterienstenose • Diabetes mellitus Typ 1 • Schwangerschaft oder Planung einer Schwangerschaft im Zeitraum der Studie • Schwere kardiovaskuläre Erkrankung (akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) innerhalb der letzten 6 Monate vor der renalen Denervation • Hämodynamisch relevantes Herzklappenitium • Instabile Angina pectoris • Unbehandelte Blutungs- oder Gerinnungsstörungen • Unilaterale renale Denervation

4.2 Renovasographie und quantitative vaskuläre Analyse

Alle Renovasographien wurden von erfahrenen Interventionalisten durchgeführt. Jeder der Interventionalisten konnte auf eine Erfahrung von mindestens zehn renovaskulären Eingriffen (zum Beispiel RDN oder perkutane transluminale Angioplastie) pro Jahr zurückgreifen. Als Gefäßzugang diente eine 6-French-Schleuse, die mittels Seldinger-Technik in die Femoralarterie eingebracht wurde. Anschließend wurden die Nierenarterien mit einem Diagnostikkatheter (RDC, IMA), der über einen Führungsdraht in die Aorta abdominalis vorgebracht wurde, intubiert. Die Darstellung der Nierenarterie erfolgte fluoroskopisch (0° RAO- und 90° LAO-Projektion) durch Kontrastmittelapplikation (Imeron 350 mg Iod pro ml, Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland). Bei Verdacht auf das Vorliegen einer akzessorischen Nierenarterie, wurde zusätzlich eine Aortographie durchgeführt.¹⁴¹

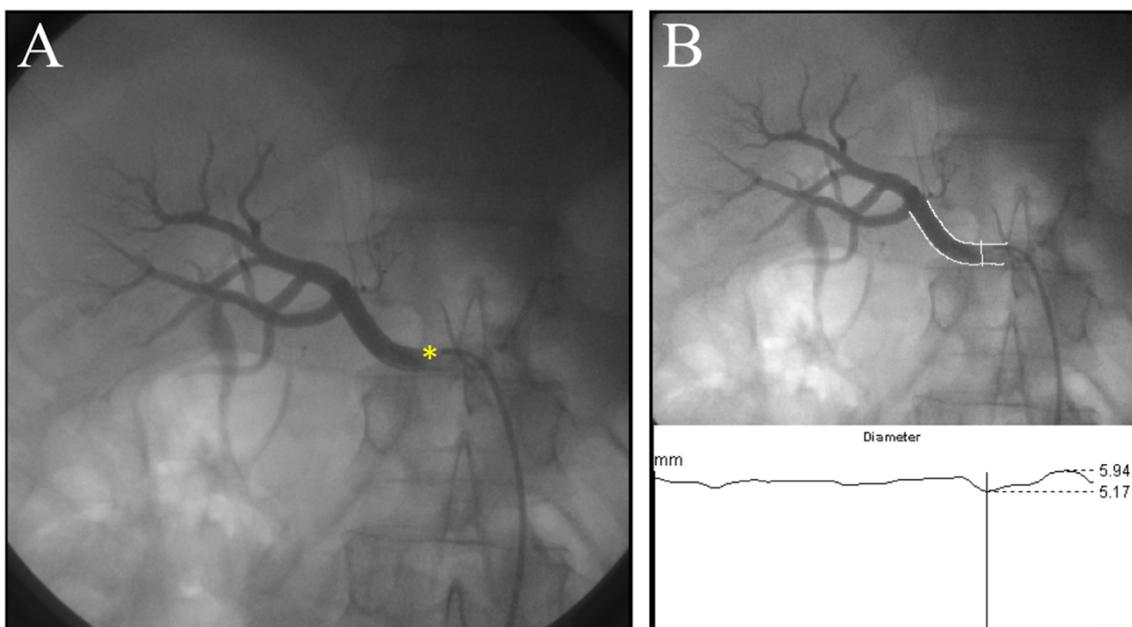


Abbildung 11 Beispiel einer quantitativen vaskulären Analyse (QVA)

Selektive Angiographie (A) der rechten Nierenarterie eines 51-jährigen Mannes. Die automatische Kantendetektion der Computersoftware CAAS II Research System (B) erfasste die kontrastmittelgefüllte Arterie und bestimmte den minimalen (5,17 mm) und den maximalen Gefäßdurchmesser (5,94 mm). Die Katheterspitze () diente der Größenkalibrierung.*

Sämtliche Renovasographien wurden im Rahmen der Dissertation zentral am Universitätsklinikum des Saarlandes quantitativ analysiert (**Abbildung 11**). Hierzu wurde die Computersoftware CAAS II Research System (Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande), die Videosequenzen der zweidimensionalen Röntgenprojektionen analysierte, verwendet. Die Software führte eine automatische

Kantendetektion durch, welche durch den Untersucher kontrolliert und gegebenenfalls manuell korrigiert werden konnte. Zur Größenkalibrierung diente die kontrastmittelgefüllte nicht-konische Spitze des Diagnostikkatheters. Die vaskuläre Analyse erfolgte ohne Kenntnis der klinischen Patientencharakteristika.

Als Hauptnierenarterie wurde jenes Gefäß definiert, welches nach Einschätzung des Interventionalisten und nach Beurteilung der Renovasographie den größten Teil der Niere perfundierte. Zusätzliche Nierenarterien wurden, unabhängig vom Versorgungsgebiet und dem Gefäßkaliber, als akzessorische Nierenarterien bezeichnet. Die quantitative vaskuläre Analyse berücksichtigte extrarenale Gefäßabschnitte aller Nierenarterien mit einem Diameter von ≥ 3 mm. Als extrarenal wurden alle Gefäßabschnitte aortal des röntgenologischen Nierenschattens definiert. Der Hauptstamm einer Nierenarterie entsprang per definitionem aus der Aorta oder einer der Iliakalarterien. Das Ende des Hauptstamms wurde als die Bifurkation der Nierenarterie in ≥ 2 konsekutive Äste mit einem Diameter von jeweils ≥ 3 mm definiert. Neben der Länge wurden die minimalen, mittleren und maximalen Diameter des Hauptstamms und der Äste aller Nierenarterien bestimmt. Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung des proximalen, medialen und distalen Hauptstamms der Hauptnierenarterie (**Abbildung 12**). Die größte akzessorische Nierenarterie ging ebenfalls in die Analyse ein. Außerdem wurden bei 800 Patienten die mittleren Diameter der Hauptnierenarterienäste bestimmt. Berücksichtigung fanden jedoch nur Hauptnierenarterienäste mit einem mittleren Diameter ≥ 3 mm. Als renovaskuläre Erkrankung wurden hämodynamisch nicht-signifikante Nierenarterienstenosen (10-49%ige Stenosen) sowie Nierenarterien mit vorhergehender Intervention (Zustand nach Stent-Implantation oder Angioplastie) zusammengefasst.

4.3 Nomenklatur der Nierenarterien

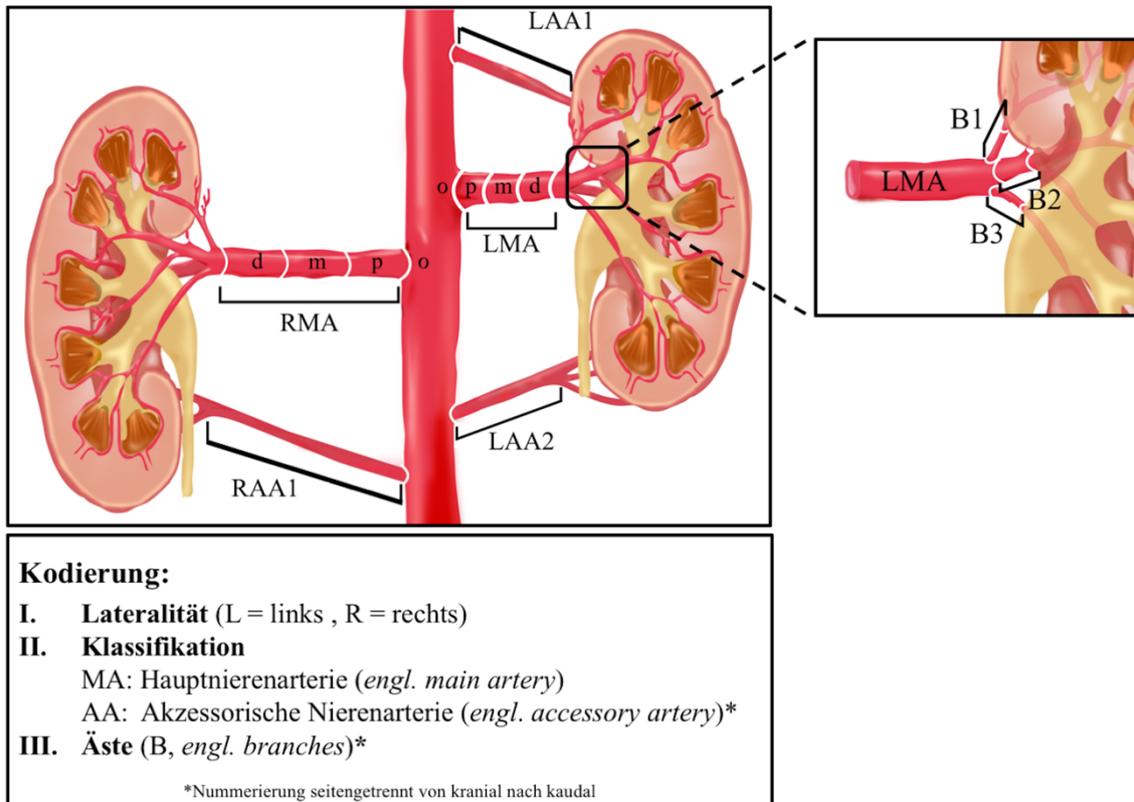


Abbildung 12 Nomenklatur der Nierenarterien

Zusätzlich wurde der der Hauptstamm der Hauptnierenarterie in ein proximales (p), mediales (m) und distales (d) Segment unterteilt.

Die Nomenklatur der Nierenarterien beruhte auf einer dreistelligen Buchstabenfolge (**Abbildung 12**). Der erste Buchstabe gab die Seite der zu versorgenden Niere an (L = links, R = rechts). Die beiden nachfolgenden Buchstaben dienten der Klassifikation als Haupt- (MA, *engl. main artery*) oder als akzessorische Nierenarterie (*engl. accessory artery*). Zusätzlich wurden akzessorische Nierenarterien seitentrennt von kranial nach kaudal mit arabischen Zahlen durchnummeriert (**Abbildung 13**). Um auf einen Nierenarterienast Bezug zu nehmen, wurde der Buchstabenfolge zusätzlich ein B (*engl. branch*) angefügt. Die Äste der Nierenarterien wurden ebenfalls von kranial nach kaudal mit arabischen Zahlen durchnummeriert (B1, B2, ... Bn). Für die Nummerierung war die Höhe des Gefäßsprungs und nicht die Höhe des Versorgungsgebiets ausschlaggebend.

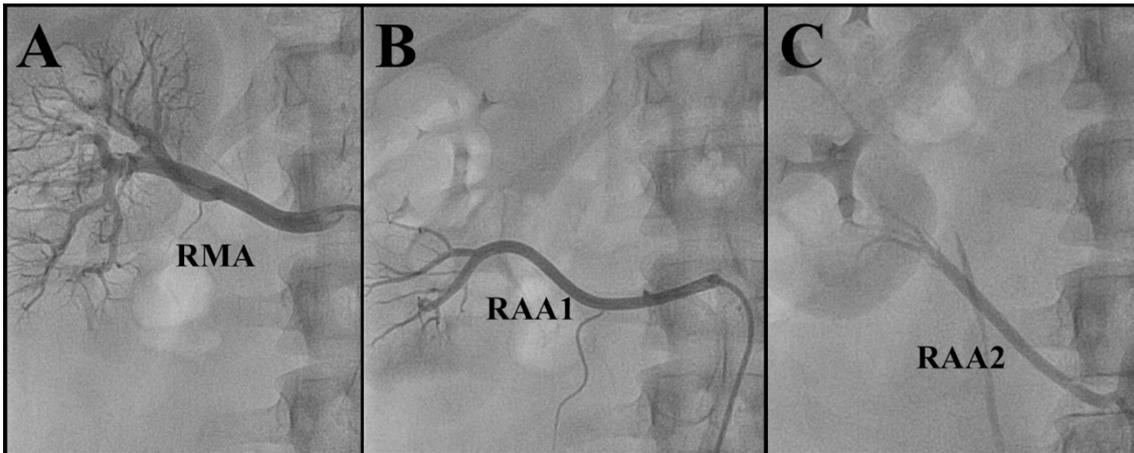


Abbildung 13 Anwendung der Nierenarteriennomenklatur

Renovasographie eines 25-jährigen Mannes: Die rechte Hauptnierenarterie (RMA) und die kraniale rechte akzessorische Nierenarterie (RAA1) entstammen der Aorta. Die kaudale rechte akzessorische Nierenarterie (RAA2) entspringt der Arteria iliaca communis dextra.

4.4 Durchführung der kathetergestützten renalen Denervation

Durch eine Schleuse in der Femoralarterie wurde der Denervationskatheter (Symplicity Flex Catheter System, Mountain View, Medtronic, Kalifornien, USA, **Abbildung 14**) über einen Führungsdraht (RDC, LIMA) in die Nierenarterien eingebracht und in die distalen Gefäßabschnitte vorgeschoben.

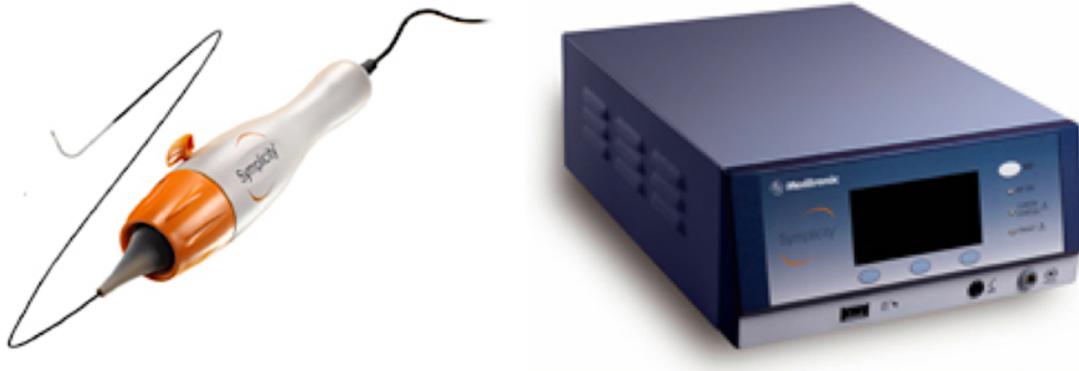


Abbildung 14 Medtronic Symplicity Flex Kathetersystem

Medtronic Symplicity Flex Denervationskatheter (links) und Medtronic Symplicity G2 Radiofrequenzstrom-Generator (rechts). Quelle: www.medtronicrdn.com (Zugriff: 17. Juni 2017).

Die Katheterpositionierung wurde fluoroskopisch durch wiederholte Kontrastmittelapplikationen (Imeron 350 mg Iod pro ml, Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) kontrolliert (**Abbildung 15**). Anschließend wurde der Denervationskatheter mit dem Radiofrequenzstrom-Generator, der die Temperatur und die Impedanz maß, konnektiert. Der Radiofrequenzstrom-Generator berechnete unter Berücksichtigung der Temperatur und der Impedanz die benötigte Energiemenge (maximal 8 Watt) und die Applikationsdauer (maximal 120 s).⁹² Die fokale Erwärmung der Gefäßwand sollte 70 Grad Celsius nicht überschreiten.¹⁶⁴ Zwar setzte die Studie eine bilaterale RDN voraus, die Entscheidung über die Anzahl und die Auswahl der Ablationspunkte sowie über die Miteinbeziehung der Äste und den akzessorischen Nierenarterien oblag jedoch dem jeweiligen Interventionalisten. Wenn möglich wurde eine zirkumferentielle Denervation aller vier Quadranten der Nierenarterien (anterior, posterior, superior und inferior) angestrebt. Hierfür wurde der Denervationskatheter unter Rotation von distal nach proximal zurückgezogen. Der Abstand zwischen zwei Ablationspunkten sollte mindestens 5 mm betragen.⁹² Lag eine renovaskuläre Erkrankung vor, musste ein Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm proximal und distal der Läsion eingehalten werden.

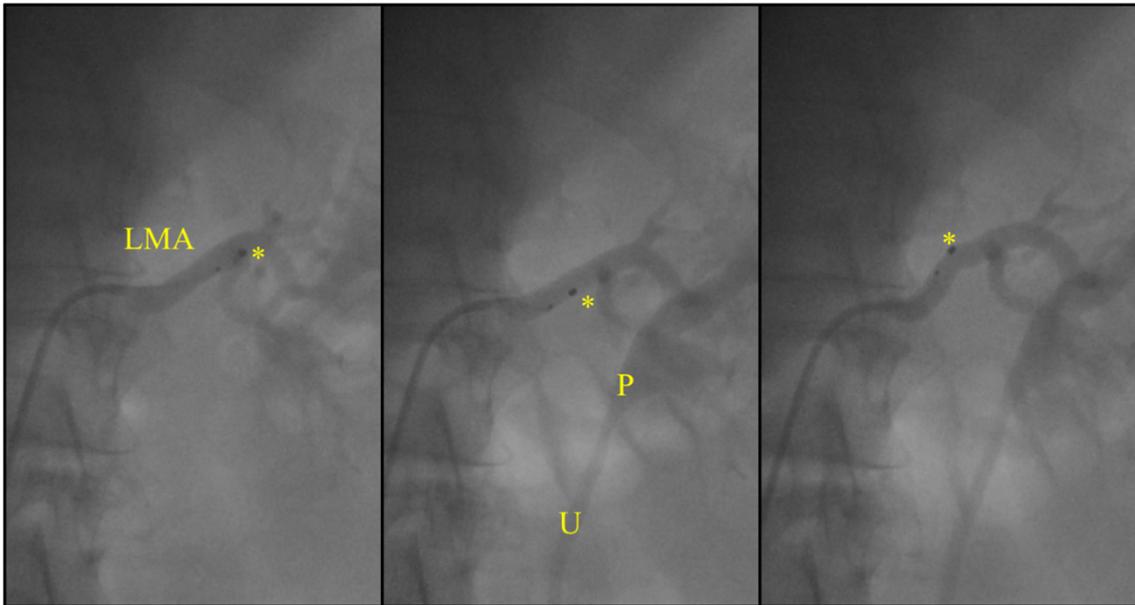


Abbildung 15 Fluoroskopische Kontrolle der Katheterpositionierung

Fluoroskopische Darstellung der Katheterpositionierung in den distalen und medialen Abschnitten der linken Hauptnierenarterie (LMA). Die Elektrode () befindet sich am distalen Ende der flexiblen Spitze des Symplicity Flex Denervationskatheters (Medtronic, Kalifornien, USA). Weiterhin hat sich das Kontrastmittel im Nierenbecken (P) und im Harnleiter (U) angereichert.*

4.5 Anamnese und klinische Untersuchung

Bei allen Patienten wurde vor der Renovasographie eine ausführliche Patienten- und Medikamentenanamnese durchgeführt. Der behandelnde Arzt erfragte gezielt die Medikamentenadhärenz und dokumentierte unter anderem den Body-Maß-Index. Zudem wurden alle Patienten klinisch und laborchemisch untersucht. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) aus der Cystatin C-Serumkonzentration errechnet. Da in zwei Studienzentren die Berechnung der GFR ausschließlich anhand der Kreatinin-Serumkonzentration erfolgte, konnte nur bei 888 Patienten eine Cystatin C-GFR angegeben werden.

Die Messung des OBP erfolgte standardisiert und leitliniengerecht durch Study Nurses nach der morgendlichen Medikamenteneinnahme. Während der Messungen war Studienpersonal im Raum anwesend. Die Auswahl der passenden Oberarmmanschette erfolgte nach der Messung des Oberarmumfangs. Initial wurde der Blutdruck nach einer fünfminütigen Ruhepause mithilfe eines oszillometrischen Messgerätes (HEM-705CP, Omron Healthcare, Bannockburn, Illinois, USA) an beiden Oberarmen gemessen. Im Anschluss wurden drei weitere Blutdruckmessungen im Abstand von jeweils 1-2 Minuten an dem Arm mit den höheren initialen Blutdruckwerten durchgeführt und deren Ergebnisse für die Auswertung der Studie arithmetisch gemittelt.

Bei Patienten, die einer RDN unterzogen wurden, erfolgte zusätzlich ein 24h-ABPM (Spacelabs ABD-Überwachungsgerät 90207, Spacelabs Healthcare, Issaquah, Washington, USA). Hierbei wurden die Blutdrucke des 24h-, des Tag- (6 bis 22 Uhr) und des Nachtintervalls (22 bis 6 Uhr) ausgewertet.

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden die Blutdruckmessungen 6 Monate nach renaler Denervation wiederholt. In Anlehnung an vorhergehende Denervationsstudien wurde Response als Reduktion des systolischen OBP ≥ 10 mmHg oder 24h-ABP ≥ 5 mmHg definiert.^{6,37,74} Die Studienteilnehmer wurden dazu aufgefordert unerwünschte Ereignisse der betreuenden Studienambulanz zu melden.

4.6 Statistische Analyse

Die Verteilung kontinuierlicher Variablen wurde als Mittelwert \pm Standardabweichung und die Verteilung kategorischer Variablen als Häufigkeit n (%) angegeben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe eines Histogramms und unter Zuhilfenahme des Kolmogorow-Smirnow- oder des Shapiro-Wilk-Tests. Zur statistischen Testung normalverteilter Variablen wurde der t-Test nach Student oder die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Lag keine Normalverteilung vor wurden nichtparametrische Tests verwendet. Für dichotome Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder, bei einem Erwartungswert <5 , der exakte Fisher-Test bemüht. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test oder der H-Test nach Kruskal-Wallis herangezogen. Vorher-Nachher-Vergleiche derselben Stichprobe beruhten auf dem t-Test für verbundene Stichproben. Das Vorliegen linearer Zusammenhänge zwischen zwei Variablen wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson geprüft. Die Stärke eines Zusammenhangs wurde in Anlehnung an die Definition von Zöfel *et al.*¹⁸² interpretiert (**Tabelle 10**).

Tabelle 10 Interpretation des Korrelationskoeffizienten
Modifiziert nach Zöfel *et al.*¹⁸²

Korrelationskoeffizient	Interpretation
$0 < \text{Koeffizient} \leq 0,2$	Sehr geringer Zusammenhang
$0,2 < \text{Koeffizient} \leq 0,5$	Geringer Zusammenhang
$0,5 < \text{Koeffizient} \leq 0,7$	Mittlerer Zusammenhang
$0,7 < \text{Koeffizient} \leq 0,9$	Starker Zusammenhang
$0,9 < \text{Koeffizient} \leq 1,0$	Sehr starker Zusammenhang

Um bei der großen Anzahl an durchgeführten statistischen Tests, die mit der explorativen Analyse der anatomischen Parameter naturgemäß einhergingen, keine wahren Hypothesen fälschlicherweise abzulehnen (Fehler 2. Art), wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.¹⁶⁷ Die Ergebnisse sollten vor diesem Hintergrund lediglich als hypothesengenerierend interpretiert werden. Als statistisch signifikant galt ein zweiseitiger p -Wert $<0,05$.

Die statistische Analyse wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics for Mac, Version 23.0 (SPSS Corp., Armonk, New York, USA) durchgeführt. Grafiken wurden mit der Software GraphPad Prism 7.0d for Mac OS X (GraphPad Software Inc., La Jolla, Kalifornien, USA) erstellt.

5 Ergebnisse

5.1 Renovasographie

Insgesamt wurde bei 1000 hypertensiven Patienten eine Renovasographie der Nierenarterien mit anschließender quantitativer vaskulärer Analyse durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in 8 europäischen und einem australischen Studienzentrum (**Abbildung 16**).

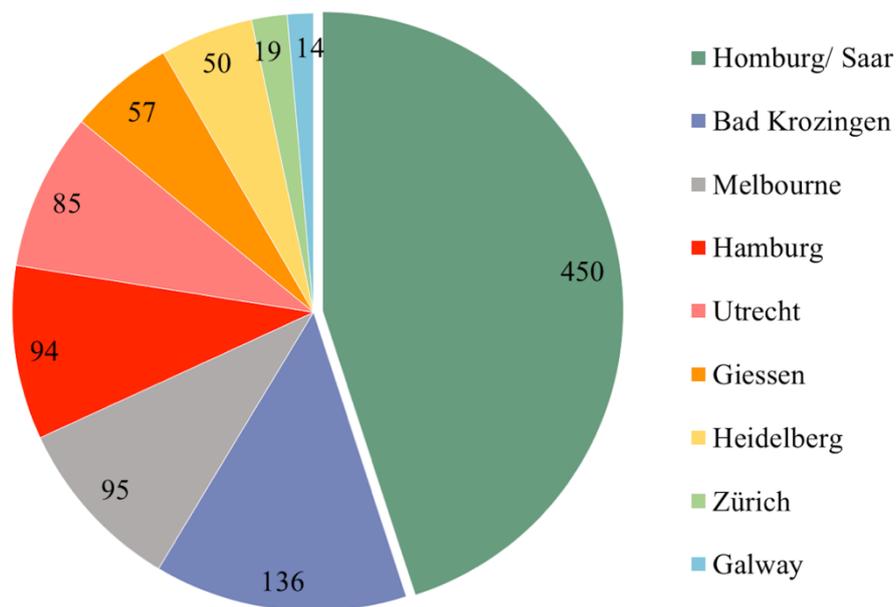


Abbildung 16 *Studienteilnehmer pro Studienzentrum*
Werte entsprechen den absoluten Häufigkeiten.

5.1.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in **Tabelle 11** zusammengefasst. Die Patienten (57% männlich) waren durchschnittlich $63,7 \pm 10,7$ Jahre alt und hatten einen Body-Maß-Index von $30,4 \pm 5,4$ kg/m². Eine KHK war bei 270 (27%) Patienten und ein Diabetes mellitus Typ 2 bei 375 (38%) Patienten vorbeschrieben. Trotz einer antihypertensiven Therapie mit durchschnittlich $4,8 \pm 1,7$ blutdrucksenkenden Substanzen waren die OBP deutlich erhöht. Im Durchschnitt wurde ein SBP von 168 ± 26 mmHg und ein DBP von 90 ± 17 mmHg bei einer Herzfrequenz von 67 ± 12 Schlägen pro Minute dokumentiert. Nur 123 (12%) Patienten erreichten eine leitliniengerechte Blutdruckkontrolle, wohingegen bei 877 (88%) Patienten eine unkontrollierte Hypertonie vorlag (Grad 1: 31%; Grad 2: 32%; Grad 3: 37%). Patienten mit unkontrollierter versus kontrollierter Hypertonie wiesen keine Unterschiede hinsichtlich demographischer Charakteristika oder Vorerkrankungen auf. Erwartungsgemäß waren die OBP bei Patienten mit kontrollierter Hypertonie deutlich niedriger als bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (SBP: -42 mmHg; $p < 0,001$; DBP -17 mmHg, $p < 0,001$, Pulsdruck: -26 mmHg; $p < 0,001$).

Tabelle 11 Charakteristika von Patienten mit und ohne Blutdruckkontrolle

	Alle Patienten		Kontrollierte Hypertonie		Unkontrollierte Hypertonie		<i>p</i> -Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Alter, Jahre	63,8±10,8	985	62,4±10,5	123	63,9±10,8	862	0,137
Männer (%)	573 (57)	985	74 (60)	123	489 (57)	862	0,472
BMI, kg/m ²	30,4±5,4	985	30,8±5,1	123	30,3±5,4	862	0,353
Diabetes mellitus Typ II (%)	375 (38)	985	42 (35)	123	330 (38)	862	0,374
KHK (%)	270 (28)	985	30 (25)	123	239 (28)	862	0,353
Cystatin C-GFR, ml/min/1,73 m ²	75,8±29,3	875	76,1±35,2	118	75,7±28,1	757	0,786
Anzahl der Antihypertensiva	4,8±1,7	985	5,0±1,6	123	4,8±1,7	862	0,452
SBP [#] , mmHg	167,9±25,9	985	130,6±8,5	123	173,2±23,1	862	<0,001
DBP [#] , mmHg	89,9±17,1	985	75,2±10,7	123	91,9±16,8	862	<0,001
PP [#] , mmHg	78,0±20,7	985	55,4±10,2	123	81,3±19,7	862	<0,001
Herzfrequenz, min ⁻¹	66,9±11,6	985	66,5±11,8	123	66,9±11,6	862	0,499

Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder Häufigkeiten (%). **p*-Werte zum Vergleich von Patienten mit kontrollierter und unkontrollierter Hypertonie (2013 ESH/ESC Leitlinie).
[#]Praxisblutdruckmessungen.
 BMI: Body-Maß-Index; DBP: diastolischer Blutdruck; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; KHK: koronare Herzerkrankung; PP: Pulsdruck; SBP: systolischer Blutdruck.

5.1.2 Anatomie der Hauptnierenarterien

Im Durchschnitt war die rechte Hauptnierenarterie länger als die linke Hauptnierenarterie (+6,6 mm; $p < 0,001$), wohingegen die linke Hauptnierenarterie im Diameter größer war (+0,2 mm; $p < 0,001$) (**Tabelle 12, Abbildung 17**). Die Diameter der Hauptnierenarterien unterscheiden sich nicht zwischen Patienten mit kontrollierter versus unkontrollierter Hypertonie (links $p = 0,641$; rechts $p = 0,615$). Patienten mit unkontrollierter Hypertonie hatten durchschnittlich eine längere linke Hauptnierenarterie als Patienten mit kontrollierter Hypertonie (+3 mm, $p = 0,034$), die Länge der rechten Hauptnierenarterien unterschied sich nicht ($p = 0,062$). Das Alter der Patienten korrelierte nur gering mit dem mittleren Diameter (links $r = -0,215$; $p < 0,001$ und rechts $r = -0,200$; $p < 0,001$), aber nicht mit der Länge der Hauptnierenarterien (links $r = 0,093$; $p = 0,003$ und rechts $r = 0,102$, $p > 0,001$). Patienten mit akzessorischen Nierenarterien hatten längere Hauptnierenarterien (links +5 mm; rechts +7 mm; beide $p < 0,001$) als Patienten mit solitären Nierenarterien.

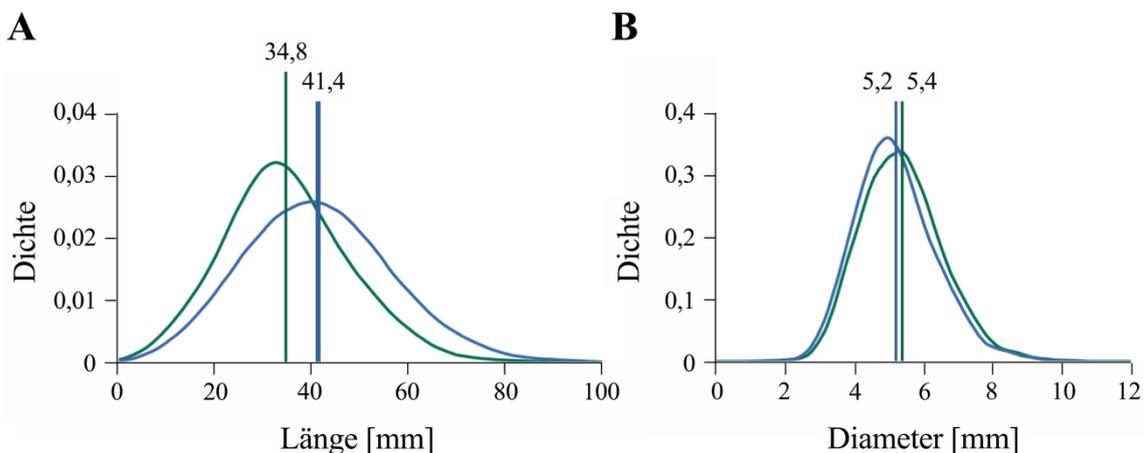


Abbildung 17 Länge und Diameter der Hauptnierenarterien im Seitenvergleich

*Kerndichteschätzung (Epanechnikov-Kern) der Länge (A) und des mittleren Diameters (B) der linken (LMA) und der rechten Hauptnierenarterie (RMA). Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. Nomenklatur der Nierenarterien beruht auf **Abbildung 12**.*

Der mittlere Diameter der Hauptnierenarterie war bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 90 \text{ ml}/[\text{min}/1,73 \text{ m}^2]$) kleiner als der von Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (links -0,5 mm, rechts -0,4 mm, jeweils $p < 0,001$). Wurden die Patienten anhand ihrer GFR klassifiziert, hatten Patienten mit einer $GFR < 30 \text{ ml}/(\text{min}/1,73 \text{ m}^2)$ im Vergleich zu Patienten mit einer größeren GFR die kleinsten mittleren Diameter der linken und rechten Hauptnierenarterie (**Abbildung 18**).

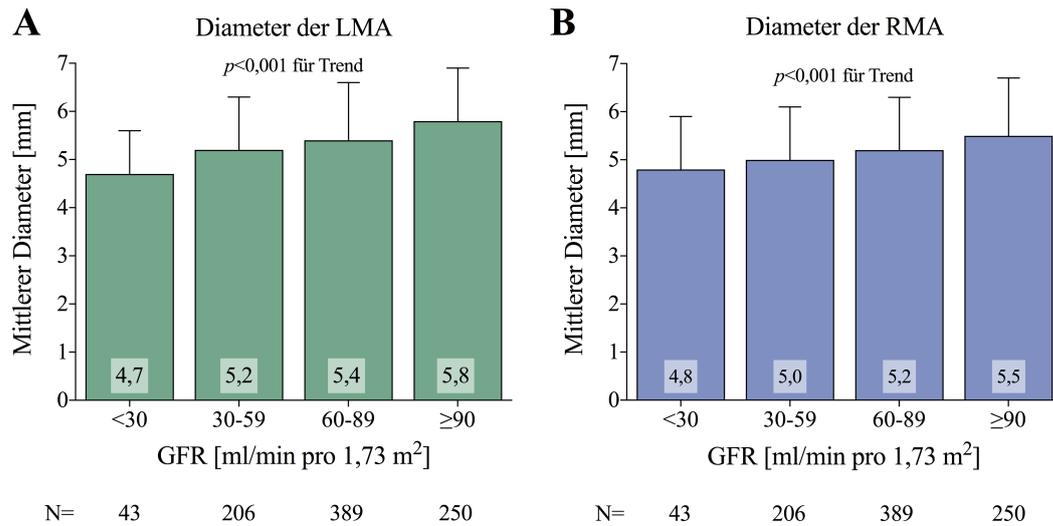


Abbildung 18 *Diameter der Hauptnierenarterie in Abhängigkeit der Nierenfunktion*
Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. p -Wert für Gruppenvergleiche.

Tabelle 12 Anatomie der Hauptnierenarterien

	LMA		RMA		<i>p</i> -Wert*
	Wert	N	Wert	N	
Länge, mm	34,8±12,5	1000	41,4±15,0	1000	<0,001
Minimaler Diameter, mm	4,4±1,1	1000	4,2±1,1	1000	<0,001
Mittlerer Diameter, mm	5,4±1,2	1000	5,2±1,2	1000	<0,001
Maximaler Diameter, mm	7,1±1,6	1000	6,8±1,7	1000	<0,001
Proximal, minimaler Diameter, mm	4,8±1,2	1000	4,6±1,1	1000	0,004
Proximal, mittlerer Diameter, mm	5,6±1,3	1000	5,5±1,3	1000	0,004
Proximal, maximaler Diameter, mm	6,9±1,7	1000	6,5±1,6	1000	<0,001
Medial, minimaler Diameter, mm	4,8±1,1	1000	4,6±1,1	1000	<0,001
Medial, mittlerer Diameter, mm	5,3±1,2	1000	5,1±1,1	1000	<0,001
Medial, maximaler Diameter, mm	5,7±1,3	1000	5,6±1,3	1000	0,025
Distal, minimaler Diameter, mm	4,7±1,2	1000	4,5±1,2	1000	<0,001
Distal, mittlerer Diameter, mm	5,2 ±1,2	1000	5,0±1,2	1000	<0,001
Distal, maximaler Diameter, mm	5,9±1,4	1000	5,7±1,5	1000	0,009
Anzahl der Äste <3mm	2,2±0,5	800	2,2±0,4	800	0,976
Durchschnittliche Länge der Äste, mm	17,3±7,6	800	19,6±9,1	800	<0,001
Maximale Länge der Äste	22,4±10,0	800	25,6±12,0	800	<0,001
Durchschnittlicher Diameter der Äste, mm	4,0±0,9	800	3,9±0,9	800	0,215
Maximaler Diameter der Äste, mm	4,6±1,1	800	4,5±1,1	800	0,204

Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. **p*-Werte zum Vergleich der linken und der rechten Hauptnierenarterie. Die Nomenklatur der Nierenarterien beruht auf Abbildung 12.
LMA: linke Hauptnierenarterie, RMA: rechte Hauptnierenarterie

5.1.3 Prävalenz und Anatomie akzessorischer Nierenarterien

Akzessorische Nierenarterien lagen unilateral bei 197 (20%) und bilateral bei 24 (2%) Patienten vor (**Tabelle 13**). Männliche Patienten hatten insgesamt (unilateral $p < 0,001$ und bilateral $p < 0,009$) und seitengetrennt zur Versorgung der linken und der rechten Niere häufiger akzessorische Nierenarterien als Patientinnen (links 15% vs. 6%, $p < 0,001$; rechts 14% vs. 9%, $p < 0,040$). Akzessorische Nierenarterien waren links wie rechts gleich häufig ($p = 0,681$). Des Weiteren waren akzessorische Nierenarterien bei Patienten mit kontrollierter Hypertonie genauso häufig wie bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie ($p = 0,397$). Der mittlere Durchmesser der akzessorischen Nierenarterien war links größer als rechts (+0,2 mm; $p = 0,019$), die Länge unterschied sich im Seitenvergleich jedoch nicht ($p = 0,595$). Die Länge der akzessorischen Nierenarterien korrelierte nicht mit der Länge der ipsilateralen Hauptnierenarterien (links 0,1; $p = 0,282$ und rechts $r = 0,004$; $p = 0,966$). Rechts bestand zwischen den mittleren Durchmessern der akzessorischen Nierenarterien und der Hauptnierenarterie ein Zusammenhang mittlerer Stärke ($r = 0,362$; $p < 0,001$), wohingegen die mittleren Durchmesser links nur gering korrelierten ($r = 0,1$; $p = 0,282$).

Tabelle 13 Prävalenz und Anatomie akzessorischer Nierenarterien

	Alle Patienten		Kontrollierte Hypertonie		Unkontrollierte Hypertonie		<i>p</i> -Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Prävalenz							
Linke Niere (%)	122 (12)	985	22 (18)	123	100 (12)	862	0,057
Rechte Niere (%)	118 (12)	985	14 (11)	123	104 (12)	862	0,827
Unilateral (%)	195 (20)	985	26 (21)	123	169 (20)	862	0,690
Bilateral (%)	24 (2)	985	5 (4)	123	19 (2)	862	0,290
Akzessorische Nierenarterien der linken Seite							
Länge, mm	46,7±17,7	116	41,1±15,4	20	41,1±15,4	96	0,226
Mittlerer Diameter, mm	2,8±0,8	121	3,0±0,8	22	2,7±0,8	99	0,195
% des mittleren Diameters der LMA	54,7±19,2	121	57,8±17,8	22	54,0±19,5	99	0,204
Akzessorische Nierenarterien der rechten Seite							
Länge, mm	47,8±18,9	103	41,5±17,8	12	48,6±18,9	91	0,377
Mittlerer Diameter, mm	2,6±0,8	117	2,4±0,5	14	2,6±0,8	103	0,977
% des mittleren Diameters der RMA	51,7±15,3	117	48,5±10,1	14	52,1±15,9	103	0,662
Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder Häufigkeiten (%). * <i>p</i> -Werte zum Vergleich von Patienten mit unkontrollierter und kontrollierter Hypertonie (2013 ESH/ESC Leitlinie). Die Nomenklatur der Nierenarterien beruht auf Abbildung 12. LMA: linke Hauptnierenarterie; RMA: rechte Hauptnierenarterie.							

5.1.4 Anatomie der Hauptnierenarterienäste

In der vorliegenden Arbeit wurden die Hauptnierenarterienäste von 800 Patienten quantitativ analysiert. Durchschnittlich hatten die Patienten $4,4 \pm 0,7$ Hauptnierenarterienäste mit einem mittleren Diameter ≥ 3 mm (**Tabelle 14**). Die Anzahl der Hauptnierenarterienäste unterscheid sich weder zwischen den Seiten ($p=0,959$) noch zwischen Patienten mit kontrollierter und unkontrollierter Hypertonie (insgesamt $p=0,924$; links $p=0,894$; rechts $p=0,626$). Die durchschnittliche ($+2,3$ mm, $p<0,001$) und die maximale Länge ($+3,2$ mm, $p<0,001$) der Äste war rechts größer als links.

Tabelle 14 Anatomie der Hauptnierenarterienäste

	Alle Patienten		Kontrollierte Hypertonie		Unkontrollierte Hypertonie		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Anzahl der Äste	$4,4 \pm 0,7$	800	$4,4 \pm 0,7$	102	$4,4 \pm 0,7$	698	0,924
Durchschnittliche Länge, mm	$18,5 \pm 6,4$	800	$17,1 \pm 6,1$	102	$18,7 \pm 6,4$	698	0,015
Maximale Länge, mm	$29,7 \pm 11,0$	800	$27,8 \pm 10,5$	102	$29,9 \pm 11,0$	698	0,052
Durchschnittlicher Diameter, mm	$4,3 \pm 0,9$	800	$4,3 \pm 0,8$	102	$4,5 \pm 1,0$	698	0,678
Maximaler Diameter, mm	$4,9 \pm 1,2$	800	$5,0 \pm 1,0$	102	$4,9 \pm 1,2$	698	0,478
Äste der linken Hauptnierenarterie							
Anzahl der Äste	$2,2 \pm 0,5$	800	$2,2 \pm 0,5$	102	$2,2 \pm 0,4$	698	0,894
Durchschnittliche Länge, mm	$17,3 \pm 7,6$	800	$16,0 \pm 7,5$	102	$17,4 \pm 7,6$	698	0,069
Maximale Länge, mm	$22,4 \pm 10,0$	800	$21,4 \pm 10,2$	102	$22,6 \pm 10,0$	698	0,222
Durchschnittlicher Diameter, mm	$4,0 \pm 0,9$	800	$4,0 \pm 0,9$	102	$4,0 \pm 1,0$	698	0,349
Maximaler Diameter, mm	$4,6 \pm 1,1$	800	$4,6 \pm 1,1$	102	$4,5 \pm 1,2$	698	0,371

Fortsetzung Tabelle 14

	Alle Patienten		Kontrollierte Hypertonie		Unkontrollierte Hypertonie		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Äste der rechten Hauptnierenarterie							
Anzahl der Äste	2,2±0,4	800	2,2±0,4	102	2,2±0,5	698	0,626
Durchschnittliche Länge, mm	19,6±9,1	800	18,2±8,8	102	19,8±9,1	698	0,062
Maximale Länge, mm	25,6±12,0	800	23,1±11,1	102	25,9±12,1	698	0,024
Durchschnittlicher Diameter, mm	3,9±0,9	800	3,9±0,8	102	3,9±1,0	698	0,515
Maximaler Diameter, mm	4,5±1,1	800	4,4±0,9	102	4,5±1,1	698	0,718
Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. *p-Werte zum Vergleich von Patienten mit kontrollierter und unkontrollierter Hypertonie (2013 ESH/ESC Leitlinie). Die Nomenklatur der Nierenarterien beruht auf Abbildung 12.							

Die Diameter der Hauptnierenarterienäste unterschieden sich nicht zwischen der rechten und linken Seite (durchschnittlich $p=0,215$; maximal $p=0,204$). Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie war die durchschnittliche Länge insgesamt (+1,6 mm, $p=0,015$) und die maximale Länge der rechten Hauptnierenarterienäste (+2,8 mm, $p=0,024$) größer als bei Patienten mit kontrollierter Hypertonie.

Die Länge der Hauptnierenarterie korrelierte nur sehr gering bis gering mit der Länge der ihr zugehörigen Äste (**Tabelle 15**). Der mittlere Diameter der Hauptnierenarterie korrelierte beidseits stark mit dem durchschnittlichen und dem maximalen Diameter der ihr zugehörigen Äste, wohingegen zwischen dem mittleren Diameter der Hauptnierenarterie und dem durchschnittlichen und maximalen Diameter der kontralateralen Hauptnierenarterienäste ein Zusammenhang mittlerer Stärke bestand (**Tabelle 15**).

Tabelle 15 Korrelation zwischen der Anatomie der Hauptnierenarterien und deren Äste

	Linke Hauptnierenarterie				Rechte Hauptnierenarterie			
	Länge		Mittlerer Diameter		Länge		Mittlerer Diameter	
	r*	p [#]	r*	p [#]	r*	p [#]	r*	p [#]
Äste der linken Hauptnierenarterie								
Durchschnittliche Länge	-0,212	<0,001	0,300	<0,001	0,072	0,042	0,174	<0,001
Maximale Länge	-0,191	<0,001	0,273	<0,001	0,062	0,079	0,154	<0,001
Durchschnittlicher Diameter	0,252	<0,001	0,746	<0,001	0,175	<0,001	0,583	<0,001
Maximaler Diameter	0,267	<0,001	0,736	<0,001	0,185	<0,001	0,580	<0,001
Äste der rechten Hauptnierenarterie								
Durchschnittliche Länge	0,017	0,635	0,212	<0,001	-0,204	<0,001	0,316	<0,001
Maximale Länge	0,032	0,367	0,181	<0,001	-0,172	<0,001	0,277	<0,001
Durchschnittlicher Diameter	0,262	<0,001	0,563	<0,001	0,248	<0,001	0,780	<0,001
Maximaler Diameter	0,275	<0,001	0,549	<0,001	0,248	<0,001	0,758	<0,001
*Rangkorrelationskoeffizient r nach Spearman. [#] p-Wert für statistische Signifikanz der Korrelation. Die Nomenklatur der Nierenarterien beruht auf Abbildung 12.								

5.1.5 Prävalenz einer renovaskulären Erkrankung

Eine renovaskuläre Erkrankung wurde bei 91 (9%) Patienten festgestellt, bei 19 (2%) der Patienten bilateral (**Tabelle 16**). Patienten mit einer renovaskulären Erkrankung waren im Durchschnitt älter ($66,6 \pm 10,7$ Jahre vs. $64,4 \pm 10,7$ Jahre; $p=0,003$), litten häufiger unter Diabetes mellitus Typ 2 (51% vs. 37%; $p=0,010$) und KHK (37% vs. 27%; $p=0,044$), hatten einen niedrigeren DBP (87 ± 16 mmHg vs. 90 ± 17 mmHg; $p=0,041$) und eine niedrigere Herzfrequenz (64 ± 9 Schläge/min vs. 67 ± 12 Schläge/min; $p=0,022$). Der SBP (167 ± 22 mmHg vs. 67 ± 12 mmHg; $p=0,668$) und der Pulsdruck (79 ± 18 mmHg vs. 78 ± 21 mmHg; $p=0,309$) waren bei Patienten mit und ohne renovaskulärer Erkrankung vergleichbar. Renovaskuläre Erkrankungen lagen gleichermaßen häufig bei Männern und Frauen (10% vs. 9%; $p=0,614$), in der rechten wie linken Nierenarterie (6% vs. 6%; $p=1,0$) und bei Patienten mit unkontrollierter und kontrollierter Hypertonie vor.

Tabelle 16 Prävalenz einer renovaskulären Erkrankung

	Alle Patienten		Kontrollierte Hypertonie		Unkontrollierte Hypertonie		<i>p</i> -Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Linke Hauptnierenarterie (%)	55 (6)	985	11 (9)	123	44 (5)	862	0,092
Rechte Hauptnierenarterie (%)	55 (6)	985	3 (2)	123	52 (6)	862	0,139
Unilateral (%)	72 (7)	985	10 (8)	123	62 (7)	862	0,711
Bilateral (%)	19 (2)	985	2 (2)	123	17 (2)	862	0,570
Insgesamt (%)	91 (9)	985	12 (10)	123	79 (9)	862	0,868
Werte sind Häufigkeiten (%). * <i>p</i> -Werte zum Vergleich von Patienten mit kontrollierter und unkontrollierter Hypertonie (2013 ESH/ESC Leitlinie).							
Die Nomenklatur der Nierenarterien beruht auf Abbildung 12.							

5.1.6 Anwendung anatomischer Ausschlusskriterien renaler Denervationsstudien

Nur 49% der Patienten erfüllten alle anatomischen Voraussetzungen der Symplicity HTN Studien, während 96% der Studienteilnehmer für eine RDN im Rahmen der Spyral HTN Studie infrage gekommen wären (**Abbildung 19**). Die große Diskrepanz zwischen den Studien war auf die unterschiedlichen anatomischen Einschlusskriterien der Studien zurückzuführen. Im Rahmen der Symplicity HTN Studien durfte eine RDN ausschließlich bei Hauptnierenarterien durchgeführt werden, die ≥ 20 mm lang und im Durchmesser ≥ 4 mm groß waren (70% der Patienten), wohingegen im Rahmen der Spyral HTN Studie auch akzessorische Nierenarterien für eine RDN infrage kamen, sofern der Durchmesser der Nierenarterien zwischen 3 und 8 mm lag (96% der Patienten) (**Tabelle 8**). Außerdem wurden Patienten mit akzessorischen Nierenarterien (22% der Patienten) in den Symplicity HTN Studien ausgeschlossen.

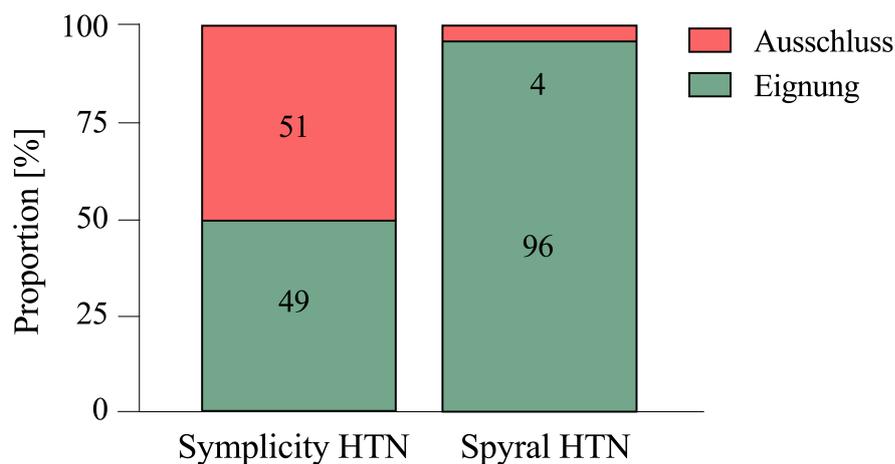


Abbildung 19 Vergleich der Ausschlusskriterien renaler Denervationsstudien

5.2 Renale Denervation

Insgesamt wurde bei 150 Patienten am Universitätsklinikum des Saarlandes eine RDN mit dem Medtronic Symplicity Flex Kathetersystem (Mountain View, Kalifornien, USA) durchgeführt. Response wurde als Reduktion des systolischen 24h-ABP nach 6 Monaten um ≥ 5 mmHg definiert.

5.2.1 Patientencharakteristika

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika zum Untersuchungsbeginn. Die Studienteilnehmer (58% männlich) waren durchschnittlich $63,8 \pm 9,7$ Jahre alt und hatten einen Body-Maß-Index von $30,8 \pm 5,2$ kg/m². Bei 24% der Patienten war eine KHK und bei 41% der Patienten war ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt. Trotz einer antihypertensiven Therapie mit durchschnittlich $5,4 \pm 1,3$ blutdrucksenkenden Substanzen war der Ausgangspraxisblutdruck deutlich erhöht ($166/89 \pm 22/16$ mmHg) (**Tabelle 17**). Bei 69 Patienten (46%) lag in der Praxisblutdruckmessung eine isoliert systolische Hypertonie vor.

Tabelle 17 Praxisblutdrucke

	Alle Patienten		Responder		Non-Responder		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
SBP [#] , mmHg	166,3 \pm 21,7	150	165,7 \pm 21,9	91	167,1 \pm 21,7	59	0,628
DBP [#] , mmHg	88,5 \pm 15,5	150	88,2 \pm 15,3	91	88,9 \pm 16,1	59	0,763
PP [#] , mmHg	77,8 \pm 20,1	150	77,5 \pm 20,2	91	78,3 \pm 20,1	59	0,788
ISH (%)	69 (46)	150	42 (46)	91	27 (46)	59	0,963
Herzfrequenz, min ⁻¹	66,6 \pm 10,8	150	66,8 \pm 10,8	91	66,4 \pm 11,0	59	0,896

Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Häufigkeiten (%). *p-Werte zum Vergleich von Respondern und Non-Respondern (Reduktion des systolischen 24h-ABP 6 Monate nach renaler Denervation um ≥ 5 mmHg).

DBP: diastolischer Blutdruck; ISH: isoliert systolische Hypertonie; PP: Pulsdruck; SBP: systolischer Blutdruck.

Tabelle 18 Patientencharakteristika

	Alle Patienten		Responder		Non-Responder		<i>p</i> -Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Alter, Jahre	63,8±9,7	150	64,3±9,8	91	63,0±9,4	59	0,377
Männer (%)	87 (58)	150	51 (56)	91	36 (61)	59	0,547
BMI, kg/m ²	30,8±5,2	150	30,6±5,5	91	31,1±4,7	59	0,526
Diabetes mellitus Typ II (%)	61 (41)	150	34 (37)	91	27 (46)	59	0,306
KHK (%)	36 (24)	150	24 (26)	91	12 (20)	59	0,398
Cystatin C-GFR, ml/min/ 1,73 m ²	77,5±31,8	150	78,5±33,1	91	76,0±29,7	59	0,542
Medikamentöse Therapie							
Anzahl der Antihypertensiva	5,4±1,3	150	5,5±1,4	91	5,3±1,1	59	0,704
ACE-Hemmer/ AT ₁ -Antagonist (%)	135 (90)	150	81 (89)	91	54 (92)	59	0,616
Betablocker (%)	134 (89)	150	83 (91)	91	51 (86)	59	0,355
Diuretikum (%)	133 (89)	150	80 (88)	91	53 (90)	59	0,717
MRA (%)	31 (21)	150	12 (20)	91	19 (21)	59	0,936
Kalziumkanalblocker (%)	112 (75)	150	69 (76)	91	43 (73)	59	0,686
Zentraler α ₂ -Agonist (%)	91 (61)	150	54 (59)	91	37 (63)	59	0,680
α ₁ -Antagonist (%)	40 (27)	150	27 (30)	91	13 (22)	59	0,302
<p>Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder Häufigkeiten (%). *<i>p</i>-Werte zum Vergleich von Respondern (Reduktion des systolischen 24h-ABP 6 Monate nach renaler Denervation um ≥5 mmHg) und Non-Respondern.</p> <p>BMI: Body-Maß-Index; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; KHK: koronare Herzerkrankung; MRA: Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist.</p>							

5.2.2 Blutdruckänderung nach renaler Denervation

Die Ergebnisse des ABPM sind in **Tabelle 19** aufgeführt. Vor der RDN waren die OBP (166/88±22/16 mmHg) und 24h-ABP (154/85±15/13 mmHg) erhöht (**Abbildung 20**).

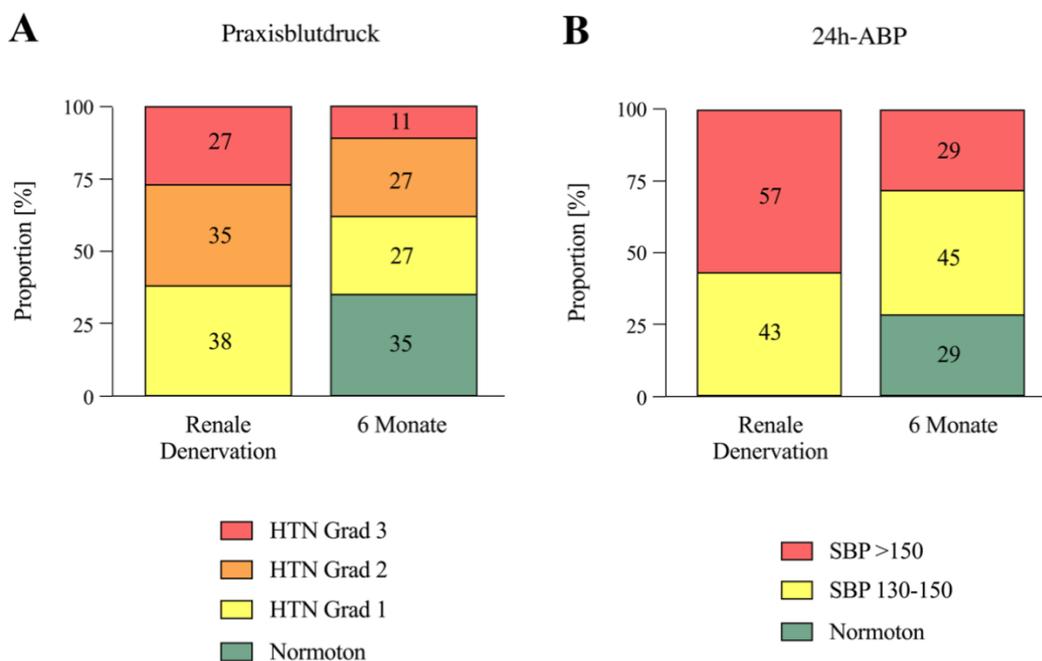


Abbildung 20 Schweregrad der Hypertonie der Patienten vor und RDN

Prozentualer Anteil der Schweregrade arterieller Hypertonie vor und 6 Monate nach der renalen Denervation in der Praxis- (A) und in der Langzeitblutdruckmessung (B). Die Klassifikation der Praxisblutdruckmessung erfolgte gemäß den ESH/ESC Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie.⁹⁴

Sowohl der OBP (SBP $-15,4 \pm 24,1$ mmHg, $p < 0,001$; DBP $-7,3 \pm 12,3$ mmHg, $p < 0,001$) als auch der 24h-ABP (SBP $-11,1 \pm 19,2$ mmHg, $p < 0,001$; DBP $-5,6 \pm 12,1$ mmHg, $p < 0,001$) konnten durch die RDN gesenkt werden (**Abbildung 21**). Eine Blutdruckkontrolle konnte 6 Monate nach RDN bei 35% (OBP) beziehungsweise 29% (24h-ABP) der Patienten erzielt werden. Insgesamt sprachen 61% der Patienten auf die RDN an (Reduktion des systolischen 24h-ABP nach 6 Monaten um ≥ 5 mmHg). Responder hatten einen höheren Ausgangsblutdruck im ABPM als Non-Responder (+6 mmHg, $p = 0,035$), der OBP war jedoch vergleichbar ($p = 0,628$). Therapeutisches Ansprechen war unabhängig vom Alter, ($p = 0,377$), dem Geschlecht ($p = 0,547$), und den kardiovaskulären Vorerkrankungen der Patienten (DM $p = 0,306$; KHK $p = 0,398$; GFR $p = 0,542$) sowie von der Anzahl ($p = 0,704$) und Substanzklasse der verwendeten Antihypertensiva (jeweils $p \geq 0,302$) (**Tabelle 18**).

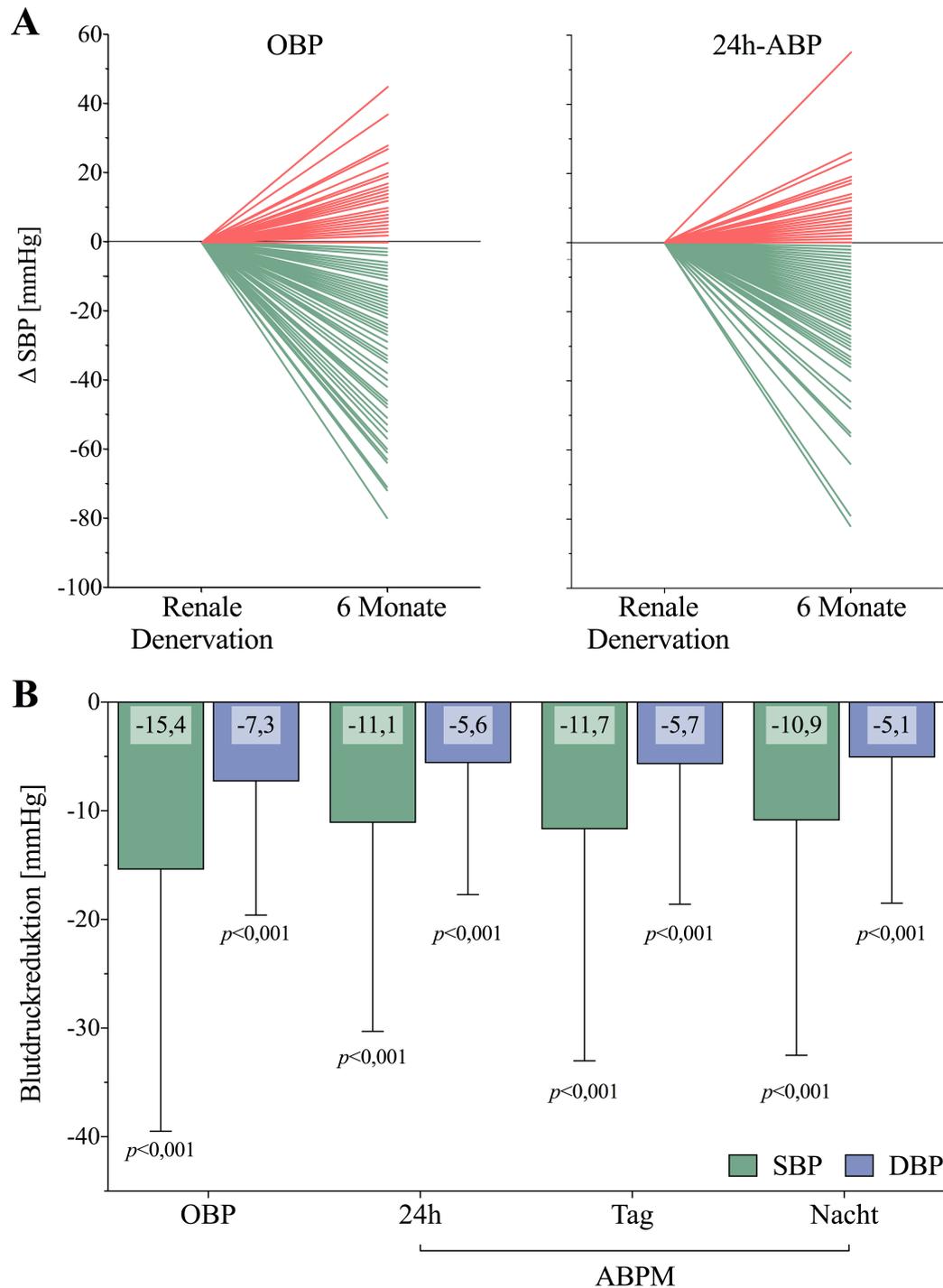


Abbildung 21 Blutdruckänderung 6 Monate nach RDN

Variabilität des systolischen OBP sowie 24h-ABP vor und 6 Monate nach RDN (A) und Änderung der durchschnittlichen systolischen (SBP) und diastolischen Blutdrucke (DBP) in der Praxisblutdruckmessung (OBP) und im 24h-, Tag- und Nachtintervall des ambulanten Blutdruck-Monitoring (ABPM, B).

Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. p -Werte zum Vorher-Nachher-Vergleich des jeweiligen Blutdrucks.

Tabelle 19 Langzeitblutdrucke vor und 6 Monate nach RDN

	Alle Patienten		Responder		Non-Responder		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Vor renaler Denervation							
SBP 24h [#] , mmHg	153,5±15,3	150	155,6±15,2	91	150,3±15,1	59	0,035
DBP 24h [#] , mmHg	85,0±13,2	150	86,4±13,1	91	82,7±13,1	59	0,060
SBP Tag [†] , mmHg	156,2±18,3	150	158,0±19,6	91	153,3±15,8	59	0,155
DBP Tag [†] , mmHg	87,2±13,7	150	88,3±13,3	91	85,5±14,2	59	0,125
SBP Nacht [‡] , mmHg	147,0±19,9	150	147,9±19,6	91	145,6±20,5	59	0,532
DBP Nacht [‡] , mmHg	78,9±15,0	150	79,7±14,3	91	77,6±16,0	59	0,316
6 Monate nach renaler Denervation							
SBP 24h [#] , mmHg	142,5±18,5	150	133,4±14,1	91	156,4±15,7	59	<0,001
DBP 24h [#] , mmHg	79,4±12,9	150	75,2±10,7	91	85,8±13,5	59	<0,001
SBP Tag [†] , mmHg	144,5±19,1	150	136,2±14,1	91	157,2±18,9	59	<0,001
DBP Tag [†] , mmHg	81,4±13,6	150	77,2±11,8	91	88,0±13,6	59	<0,001
SBP Nacht [‡] , mmHg	136,1±21,9	150	127,0±17,1	91	150,2±21,1	59	<0,001
DBP Nacht [‡] , mmHg	73,7±14,3	150	69,4±12,4	91	80,4±14,6	59	<0,001
Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. *p-Werte zum Vergleich von Respondern (Reduktion des systolischen 24h-ABP 6 Monate nach renaler Denervation um ≥5 mmHg) und Non-Respondern. Mittelwerte im [#] 24h-, [†] Tag- (6 Uhr bis 22 Uhr) und [‡] Nachtintervall (22 bis 6 Uhr).							

5.2.3 Bedeutung der Nierenarterienanatomie

Die anatomischen Parameter der Patienten sind in **Tabelle 20** zusammengefasst. Akzessorische Nierenarterien lagen unilateral bei 47 Patienten (31%) und bilateral bei 9 Patienten (6%) vor. Eine renovaskuläre Erkrankung wurde bei 14 Patienten (9%) diagnostiziert. Insgesamt erfüllten 65 Patienten (43%) die anatomischen Einschlusskriterien der Symplicity HTN Studien. Der Anteil der Patienten, die die anatomischen Einschlusskriterien der Symplicity HTN Studien erfüllten, war bei Respondern und Non-Respondern vergleichbar ($p=0,247$). Weder das Vorliegen akzessorischer Nierenarterien, noch einer renovaskulären Erkrankung oder einer optimalen Nierenarterienanatomie im Sinne der Symplicity HTN Studien hatte einen Einfluss auf die Reduktion des 24h-ABP 6 Monate nach RDN (**Abbildung 22**).

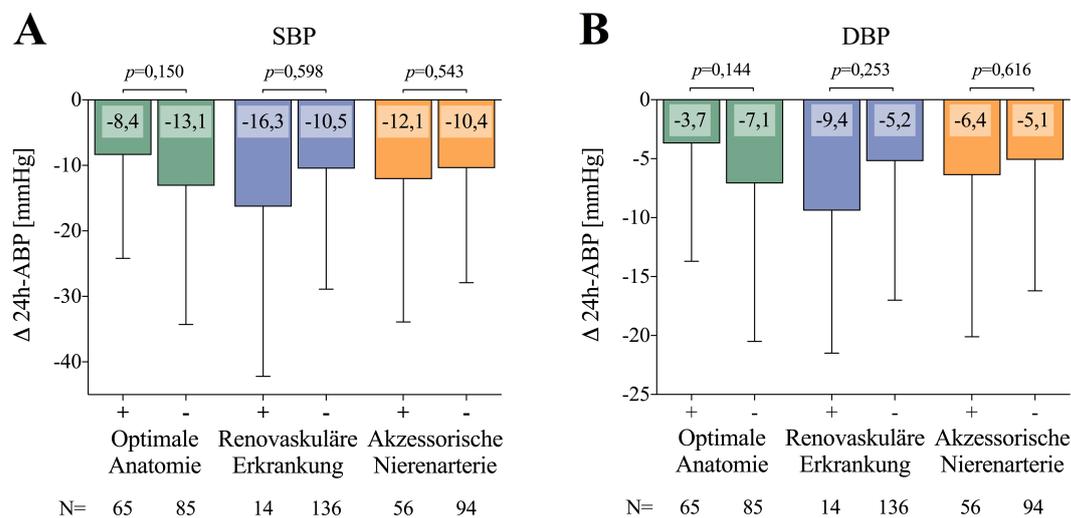


Abbildung 22 *Blutdruckänderung in Abhängigkeit der Nierenarterienanatomie*
 Änderung des systolischen (A) und diastolischen (B) 24h-ABP. Eine optimale Nierenarterienanatomie war definiert als das Erfüllen aller anatomischer Einschlusskriterien der Symplicity HTN Studien (**Tabelle 8**).
 Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. p-Wert für Gruppenvergleich.

Patienten mit mindestens einer kleinen Hauptnierenarterie (mittlerer Diameter ≤ 4 mm) erfuhren eine größere Reduktion des systolischen OBP ($p < 0,001$) und 24h-ABP ($p = 0,038$) als Patienten mit beidseits größeren Hauptnierenarterien (**Abbildung 23**). Weder die Länge der Hauptnierenarterie (links $r = -0,010$; $p = 0,906$; rechts $r = -0,022$; $p = 0,791$), noch deren Diameter (links $r = -0,118$; $p = 0,150$; rechts $r = 0,109$; $p = 0,184$) korrelierte mit der Änderung des systolischen 24h-ABP.

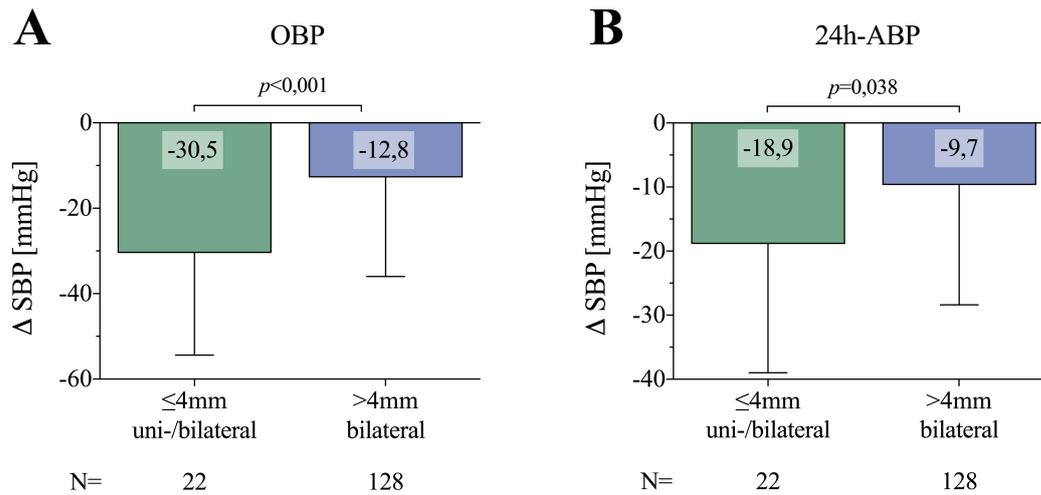


Abbildung 23 *Blutdruckänderung in Abhängigkeit des Diameters*

Änderung des systolischen OBP (**A**) und 24h-ABP (**B**) bei Patienten mit mindestens einer kleinen (mittlerer Diameter ≤ 4 mm) und bilateral größeren Hauptnierenarterien.

Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. p -Wert für Gruppenvergleich.

Tabelle 20 Nierenarterienanatomie

	Alle Patienten		Responder		Non-Responder		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Linke Hauptnierenarterie							
Renovaskuläre Erkrankung (%)	9 (6)	150	4 (4)	91	5 (9)	59	0,317
Länge, mm	36,6±12,3	150	37,4±12,4	91	35,4±12,2	59	0,523
Länge <20 mm (%)	9 (6)	150	4 (4)	91	5 (9)	59	0,317
Mittlerer Diameter, mm	5,6±1,2	150	5,6±1,1	91	5,7±1,3	59	0,349
Mittlerer Diameter <4 mm (%)	12 (8)	150	7 (8)	91	5 (9)	59	1,000
Diameter ostial, mm	6,9±1,8	150	6,8±1,8	91	7,0±1,8	59	0,589
Mittlerer Diameter proximal, mm	6,0±1,4	150	6,0±1,3	91	6,0±1,5	59	0,879
Mittlerer Diameter medial, mm	5,5±1,2	150	5,4±1,1	91	5,6±1,3	59	0,272
Mittlerer Diameter distal, mm	5,4±1,2	150	5,3±1,1	91	5,6±1,4	59	0,116
Rechte Hauptnierenarterie							
Renovaskuläre Erkrankung (%)	9 (6)	150	7 (8)	91	2 (3)	59	0,484
Länge, mm	42,4±15,0	150	43,2±15,7	91	41,2±13,8	59	0,364
Länge <20 mm (%)	12 (8)	150	9 (10)	91	3 (5)	59	0,366
Mittlerer Diameter, mm	5,5±1,2	150	5,4±1,1	91	5,7±1,3	59	0,243
Mittlerer Diameter <4 mm (%)	13 (9)	150	10 (11)	91	3 (5)	59	0,209
Diameter ostial, mm	6,2±1,6	150	6,1±1,6	91	6,2±1,5	59	0,763
Mittlerer Diameter proximal, mm	5,7±1,3	150	5,7±1,2	91	5,9±1,3	59	0,348
Mittlerer Diameter medial, mm	5,4±1,2	150	5,2±1,1	91	5,5±1,4	59	0,265
Mittlerer Diameter distal, mm	5,4±1,3	150	5,2±1,3	91	5,6±1,4	59	0,172

Fortsetzung Tabelle 20

	Alle Patienten		Responder		Non-Responder		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Akzessorische Nierenarterien links							
Prävalenz (%)	40 (27)	150	28 (31)	91	12 (20)	59	0,158
Länge, mm	45,6±18,9	40	43,8±14,1	28	51,8±30,6	12	0,962
Mittlerer Diameter, mm	2,7±0,7	40	2,7±0,7	28	2,7±0,5	12	0,980
Akzessorische Nierenarterien rechts							
Prävalenz (%)	25 (17)	150	17 (19)	91	8 (14)	59	0,411
Länge, mm	46,1±22,7	25	44,4±23,3	17	49,5±23,1	8	0,682
Mittlerer Diameter, mm	2,5±0,8	25	2,3±0,5	17	2,8±1,1	8	0,385
Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder Häufigkeiten (%).							
*p-Werte zum Vergleich von Respondern (Reduktion des systolischen 24h-ABP 6 Monate nach renaler Denervation um ≥5 mmHg) und Non-Respondern.							
#Oberflächenberechnung eines Zylinders (mm ²) = π x Länge (mm) x Diameter (mm).							

5.2.4 Bedeutung prozeduraler Parameter

Die prozeduralen Parameter gibt **Tabelle 21** wieder. Im Durchschnitt dauerte eine Prozedur $66,1 \pm 23,4$ min, wobei die Durchleuchtungsdauer $10,7 \pm 6,5$ min betrug und je Patient $85,8 \pm 38,3$ ml Kontrastmittel verwendet wurden. Weder die Prozedur- ($p=0,098$) und Durchleuchtungsdauer ($p=0,624$) noch die applizierte Kontrastmittelmenge ($p=0,063$) dienten als Indikatoren für das Ansprechen auf RDN. Allerdings waren Non-Responder einer höheren periprozeduralen Strahlenexposition ausgesetzt als Responder ($+871$ cGy*cm², $p=0,037$). Insgesamt wurden $10,4 \pm 4,6$ vollständige 120s-Ablationen durchgeführt, wobei die rechten und die linken Hauptnierenarterien gleich häufig behandelt wurden ($p=0,106$). Die Gesamtzahl der Ablationen korrelierte nicht mit der Änderung des systolischen 24h-ABP (**Abbildung 24**). Die Anzahl der Ablationspunkte in der linken Nierenarterie war bei Respondern und Non-Respondern vergleichbar ($p=0,665$), wohingegen die rechte Hauptnierenarterie bei Respondern häufiger behandelt wurden ($+1,1$ Ablationen, $p=0,011$). Die Länge und der Diameter der Hauptnierenarterie wurden mit der Anzahl der Ablationen der jeweiligen Seite ins Verhältnis gesetzt. Der Quotient aus Länge pro Ablationspunkt wies weder links ($p=0,202$) noch rechts ($p=0,636$) einen Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern auf. Der Quotient aus dem mittleren Diameter der Hauptnierenarterie und der Anzahl der Ablationspunkte war links bei Non-Respondern signifikant größer als bei Respondern ($+0,3$ mm Diameter/Ablation; $p=0,028$), während er rechts in beiden Gruppen vergleichbar war ($p=0,607$).

Bei 13 (9%) Patienten wurde keine vollständige Vier-Quadranten-Ablation durchgeführt. 17 (11%) Patienten erhielten unilateral und 120 (80%) Patienten erhielten bilateral mindestens eine vollständige Vier-Quadranten-Ablation. Das Ausmaß der Blutdruckreduktion war unabhängig von der Anzahl der Vier-Quadranten-Ablationen (**Abbildung 25**).

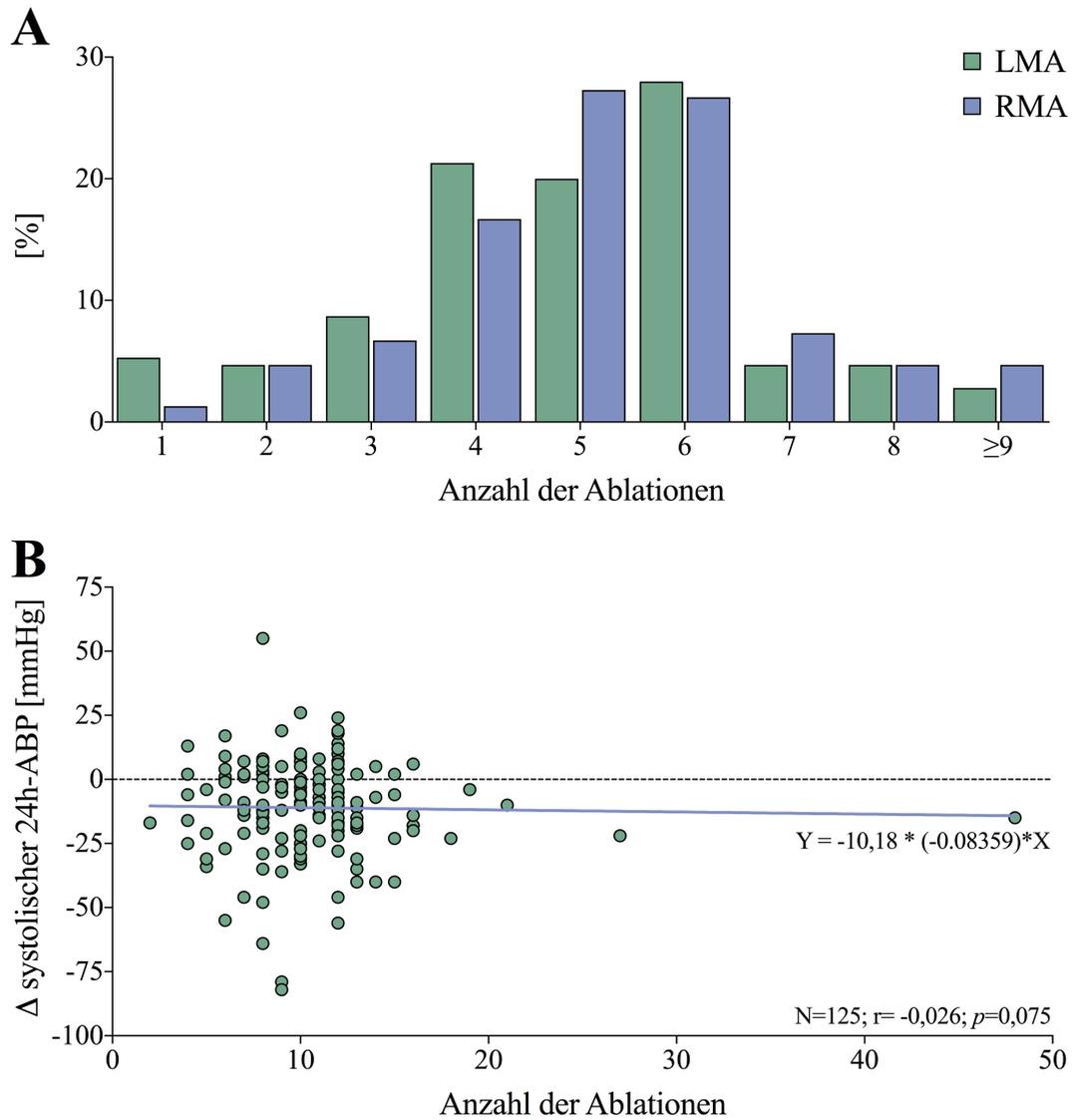


Abbildung 24 Anzahl vollständiger 120s-Ablationen

Anzahl der Ablationen in der linken (LMA) und der rechten Hauptnierenarterie (RMA, **A**). Das Streudiagramm dient der Darstellung der Korrelation zwischen der Anzahl vollständiger 120s-Ablationen und der Änderung des systolischen 24h-ABP nach 6 Monaten (**B**).

Angegeben wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient r und der p -Wert der Korrelation.

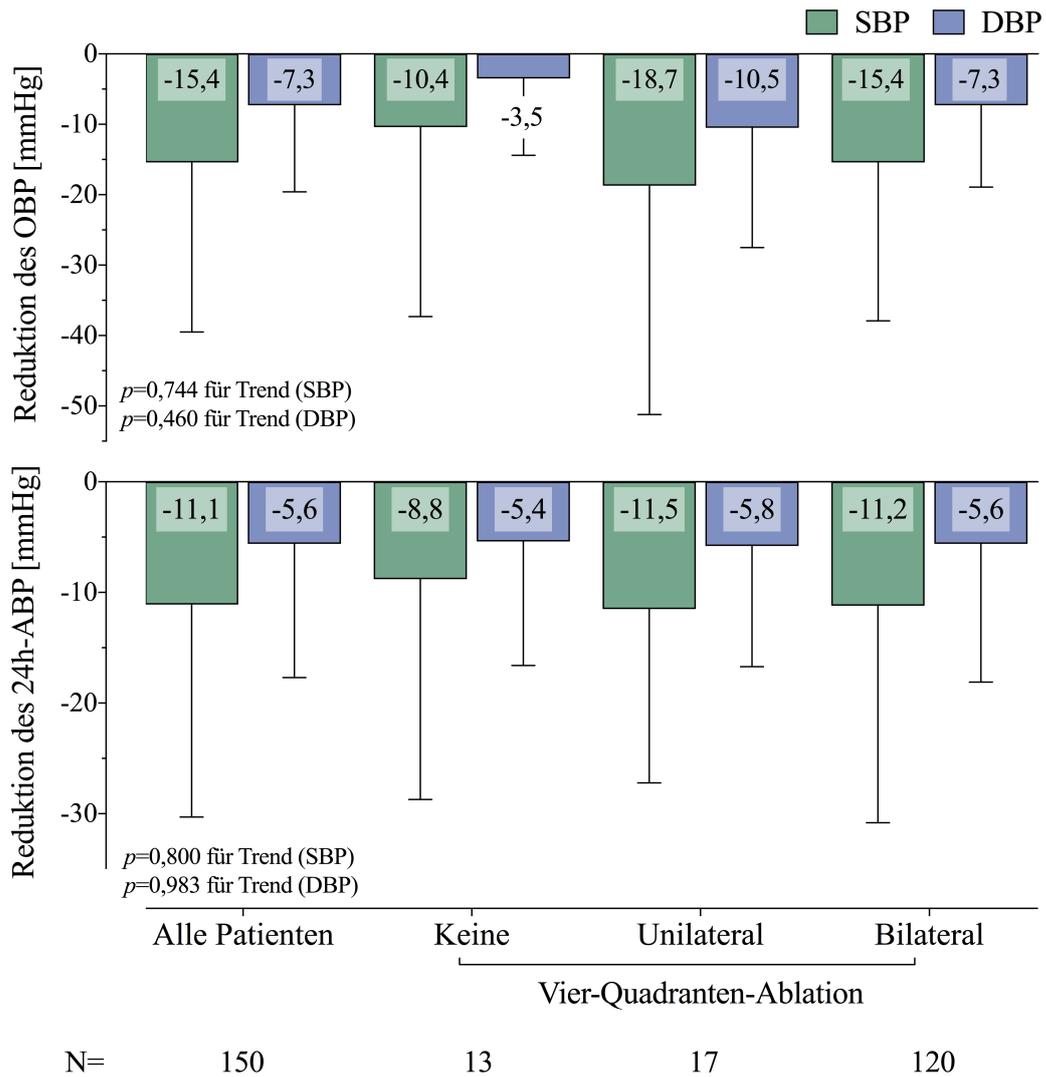


Abbildung 25 Einfluss des Ablationsmusters auf die Blutdruckänderung
Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. p -Werte für Gruppenvergleich

Tabelle 21 Prozedurale Parameter

	Alle Patienten		Responder		Non-Responder		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Prozedurdauer, min	66,1±23,4	150	68,4±24,1	91	62,5±22,0	59	0,098
Durchleuchtungsdauer, min	10,7±6,5	150	11,2±7,8	91	10,0±3,5	59	0,624
Dosisflächenprodukt, cGy*cm ²	4267±3784	150	3924±3859	91	4795±3634	59	0,037
Kontrastmittelverbrauch, ml	85,8±38,3	150	84,0±44,0	91	88,6±27,6	59	0,063
Gesamtzahl der Ablationspunkte	10,4±4,6	150	10,9±5,4	91	9,8±2,9	59	0,209
Linke Hauptnierenarterie							
Anzahl der Ablationspunkte	5,4±2,2	150	5,4±2,4	91	5,4±1,8	59	0,665
Länge/ Ablationspunkt, mm	8,4±4,9	150	7,8±3,8	91	9,3±6,2	59	0,202
Diameter/ Ablationspunkt, mm	1,3±0,9	150	1,2±0,6	91	1,5±1,1	59	0,028
Rechte Hauptnierenarterie							
Anzahl der Ablationspunkte	5,1±3,0	150	5,5±3,4	91	4,4±2,0	59	0,011
Länge/ Ablationspunkt, mm	8,7±4,4	150	8,8±4,3	91	8,7±4,7	59	0,636
Diameter/ Ablationspunkt, mm	1,2±0,5	150	1,1±0,5	91	1,2±0,6	59	0,607
Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder Häufigkeiten (%).							
*p-Werte zum Vergleich von Respondern (Reduktion des systolischen 24h-ABP 6 Monate nach renaler Denervation um ≥5 mmHg) und Non-Respondern.							

6 Diskussion

Die verfügbare wissenschaftliche Evidenz legt nahe, dass die RDN bei einem Teil der Patienten die renale Sympathikusaktivität und den Blutdruck reduzieren kann.^{3,6,37,55,74} In der randomisierten schein kontrollierten Symplicity HTN-3 Studie konnte keine Überlegenheit der RDN gegenüber einer Scheinprozedur gezeigt werden.⁶ Die Limitationen der Symplicity HTN-3 Studie und die Gründe für die deutliche Blutdruckreduktion bei vermeintlich therapieresistenten Hypertonikern in der Kontrollgruppe wurden sowohl in der Literatur als auch in der Einleitung der vorliegenden Arbeit bereits ausführlich erörtert.⁶⁶ Nach der Symplicity HTN-3 Studie kam es zu einem Umdenken bei der Konzeption neuer Studien.⁸⁹ Statt Patienten mit einer schweren, langjährigen, therapieresistenten Hypertonie sollten Patienten im Frühstadium einer kombinierten Hypertonie eingeschlossen werden.⁸⁴ Die anatomischen Ausschlusskriterien wurden im Vergleich zu den meisten vorhergehenden Studien, insbesondere den Symplicity HTN Studien, gelockert, um die Behandlung kleinerer Gefäße und akzessorischer Nierenarterien zu ermöglichen (**Tabelle 8**).¹⁶¹ Die kürzlich veröffentlichten Interimsanalysen der randomisierten, schein kontrollierten Spyril ON und OFF^{67,161} und Radiance SOLO⁴ Studien konnten die blutdrucksenkende Wirkung der RDN bei Patienten mit kombinierter systolisch-diastolischer Hypertonie mit und ohne antihypertensiver Pharmakotherapie beweisen. Während in der Interventionsgruppe der OBP und der 24h-ABP signifikant gesenkt wurden, blieben die Blutdrucke in der Kontrollgruppe weitestgehend unverändert.^{4,67,161} Trotz des aufwendigen Studiendesigns dieser neuen Studien, den toxikologischen Kontrollen der Medikamentenabstinenz beziehungsweise -adhärenz im Rahmen der Spyril HTN Studien sowie der selektionierten Patientengruppen war die Heterogenität der individuellen Blutdruckvariabilität nach RDN, wie schon in vorhergehenden Studien,³ ausgeprägt. Da bislang keine Möglichkeit besteht, den Erfolg einer RDN prä- oder peri-interventionell vorherzusagen, kommt der Patientenselektion eine große Bedeutung zu. Es ist daher essentiell, Determinanten einer zukünftigen Blutdruckreduktion nach RDN zu identifizieren.

Trotz des Wissens um die Bedeutung der Nieren und deren Blutversorgung für die Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie, fehlen bis heute ausreichende Kenntnisse der Nierenarterienanatomie sowie eine standardisierte und allgemein gebräuchliche Nierenarteriennomenklatur.^{137,140} Diese ist notwendig um eine mögliche Rolle der

Nierenarterienanatomie in der Genese der arteriellen Hypertonie zu verstehen, sinnvolle Ein- und Ausschlusskriterien für künftige renale Interventionsstudien zu konzipieren und strukturierte Therapieempfehlungen geben zu können.

Außerdem müssen prozedurale Daten der RDN systematisch ausgewertet werden, um die Kathetersysteme untereinander vergleichen und verbessern sowie therapeutische Strategien und Empfehlungen gegebenenfalls revidieren zu können.^{85,89}

6.1 Nierenarterienanatomie

Die Nierenarterienanatomie ist in der Allgemeinbevölkerung aufgrund der embryologischen Nierenentwicklung sehr variabel, sodass eine standardisierte Nomenklatur der Nierenarterien benötigt wird, die der Komplexität der Nierenarterienanatomie gerecht wird.¹³⁷ Soweit bekannt, wurde bislang keine allgemein gebräuchliche Nomenklatur für renale Angiogramme klinisch validiert.^{106,137} Deshalb wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit zunächst eine Nomenklatur, die den wissenschaftlichen und klinischen Ansprüchen gerecht werden soll, konzipiert und anschließend zur Evaluation der Nierenarterienanatomie von 1000 hypertensiven Patienten verwendet. Die wichtigsten Erkenntnisse sind, dass

1. akzessorische Nierenarterien bei Männern häufiger waren als bei Frauen
2. eine Blutdruckkontrolle weder mit der Morphologie der Nierenarterien noch mit dem Vorliegen akzessorischer Nierenarterien assoziiert war
3. kleine Diameter der Hauptnierenarterien mit einer niedrigen GFR einhergingen.

Nach dem Nierenasensus kommt die rechte Niere, aufgrund des dominanten Wachstums der Leber im rechten Oberbauch, weiter medial und kaudal zu liegen als die linke Niere. Die Nierenarterien entspringen der Aorta unterhalb der superioren Mesenterialarterie. Da die Bauchorta paramedian links und die rechte Nierenarterie zudem dorsal der unteren Hohlvene verläuft, ist sie länger als die linke Nierenarterie.^{117,143} Die Längendifferenz der Nierenarterien wurde durch die vorliegende quantitative vaskuläre Analyse bestätigt. Darüber hinaus war der Diameter der linken Nierenarterie größer als der der rechten Nierenarterie. Im Gegensatz zu vorhergehenden Studien waren solitäre Nierenarterien kürzer als Hauptnierenarterien in Anwesenheit akzessorischer Nierenarterien.¹¹⁷ Die Diameter der Hauptnierenarterien waren unabhängig von der Anlage akzessorischer Nierenarterien. In der Literatur besteht Uneinigkeit ob sich die Diameter der Nierenarterien bei Patienten mit und ohne akzessorischer Nierenarterie unterscheiden: Während bei Palmieri et al. die Diameter der Hauptnierenarterien bei Patienten mit und ohne akzessorischer Nierenarterie vergleichbar waren,¹¹⁷ waren in einer computertomographischen Studie von Uysal Ramadan et al. die Diameter der Hauptnierenarterien in Anwesenheit akzessorischer Nierenarterien kleiner als die Diameter solitärer Nierenarterien.¹⁶⁵

Die Diameter der Hauptnierenarterien standen in einem positiven Zusammenhang mit der Nierenfunktion: große Diameter waren mit einer hohen Cystatin-C GFR assoziiert. Zur Erklärung müssen verschiedene pathophysiologische Mechanismen in Betracht gezogen werden. Kleine Nierenarteriendiameter, insbesondere in Relation zur renalen Masse, können zu einem Anstieg der renalen Sympathikusaktivität führen.³³ Infolge der gesteigerten renalen Sympathikusaktivität wird vermehrt Renin ausgeschüttet, sodass eine Vasokonstriktion in einer Abnahme des renalen Blutflusses und der GFR resultieren kann.^{11,33} Kleine Nierenarteriendiameter können daher sowohl Ursache als auch Folge eines verminderten renalen Blutflusses und erhöhter renaler Sympathikusaktivität sein.⁵⁵ Langfristig wird durch die Abnahme der Schubspannung möglicherweise ein endothelabhängiges konzentrisches Remodeling induziert, infolgedessen der intraluminale Diameter abnimmt.⁷⁶ Eine Assoziation zwischen der GFR und dem Nierenarteriendiameter konnte schon bei Patienten mit Nierenarterienstenosen gezeigt werden, wobei kleine Diameter mit niedriger GFR und erhöhter Prävalenz einer therapieresistenten Hypertonie einhergingen.¹⁸⁰

Akzessorische Nierenarterien wurden bei 22% der Patienten dokumentiert. Zwei umfassende Metaanalysen dokumentierten eine Prävalenz akzessorischer Nierenarterien von 23% und 28%, wobei diese in den Einzelstudien von 4% bis 76% reichte.^{106,137} Darüber hinaus wurden innerhalb verschiedener ethnischer Gruppen unterschiedliche Prävalenzen festgestellt, sodass die Prävalenz akzessorischer Nierenarterien von 17% bei Indern bis 37% bei Afrikanern reichte.^{106,137} In der vorliegenden Studie waren akzessorische Nierenarterien bei Männern häufiger als bei Frauen angelegt, wohingegen sich in der Literatur widersprüchliche Angaben hinsichtlich geschlechtsspezifischer Häufigkeitsunterschiede fanden.^{117,137} Die Bedeutung akzessorischer Nierenarterien in der Entstehung arterieller Hypertonie bleibt ungeklärt. In einer kürzlich veröffentlichten Studie, die die Bedeutung akzessorischer Nierenarterien für das Ansprechen auf eine RDN untersuchte, waren akzessorische Nierenarterien bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie im Allgemeinen und insbesondere bei Non-Respondern einer RDN häufiger.¹⁷⁰ Die Autoren führen diesen Zusammenhang auf eine fokale renale Minderperfusion und eine gesteigerte Reninsekretion zurück, die aus einem Ungleichgewicht von arterieller Perfusion und renaler Masse resultieren.^{57,107} Die Auswertung von Magnetresonanzangiographien führte zu der Hypothese, dass akzessorische Nierenarterien vielmehr eine anatomische Anomalie als die Ursache arterieller Hypertonie seien.⁵¹

Eine renovaskuläre Erkrankung wurde unilateral bei 7% und bilateral bei 2% der Patienten diagnostiziert, wobei Patienten mit hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenosen (Stenose >50%) schon *a priori* von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden, um den Selektionsbias zu minimieren. Dennoch war die Prävalenz einer renovaskulären Erkrankung im Vergleich zu früherer Studien, die die Nierenarterien im Anschluss an Herzkatheteruntersuchungen darstellten, erhöht.^{25,144} Die vergleichsweise hohe Prävalenz renovaskulärer Erkrankungen ist womöglich auf den großen Anteil der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, die bekanntermaßen mit einer erhöhten Prävalenz von Nierenarterienstenosen (15-40%) assoziiert ist,¹³¹ in der vorliegenden Patientengruppe zurückzuführen. In Übereinstimmung mit früheren Studien war die Prävalenz einer renovaskulären Erkrankung bei älteren Patienten und bei Patienten mit KHK erhöht.^{29,133}

Nur für 51% der Patienten der vorliegenden Studie wäre gemäß den anatomischen Ein- und Ausschlusskriterien der Symplicity HTN Studien eine RDN in Frage gekommen, wohingegen nur 4% der Patienten im Rahmen der Spyral HTN Studien aufgrund der Nierenarterienanatomie ausgeschlossen worden wären. Eine vergleichbare Studie wendete ebenfalls die anatomischen Ausschlusskriterien der Symplicity HTN Studien auf die Renovasographien von 941 Patienten an, wobei ebenfalls nur 52% der Patienten die anatomischen Voraussetzungen für eine RDN erfüllten.¹³⁰ Tatsächlich wurden aber nur 32% der gescreenten Patienten aufgrund anatomischer Kriterien aus der Symplicity HTN-3 Studie ausgeschlossen.⁶

6.2 Ansprechen auf die renale Denervation

Das ABPM ermöglicht den Ausschluss eines Weißkitteffekts,⁹⁶ ist kaum anfällig für die Regression zur Mitte^{113,174} und erlaubt im Vergleich zum OBP eine umfassende Beurteilung des Blutdrucks im Tagesprofil. Im Gegensatz zum Blutdruck über Tag, der in Abhängigkeit von der körperlichen und mentalen Aktivität stark variiert, unterliegt der nächtliche Blutdruck weniger Schwankungen und korreliert besser mit der Aktivität der sympathischen Efferenzen zum Herzen sowie zur den muskulären Gefäßen.¹³⁸ Da der systolische 24h-ABP im Vergleich zum OBP ein stärkerer Prädiktor für Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Mortalität ist,⁵ lag der Fokus der vorliegenden Arbeit auf den Änderungen des 24h-ABP nach RDN.

Insgesamt sprachen 61% der Patienten (Reduktion des systolischen 24h-ABP 6 Monate nach RDN ≥ 5 mmHg) auf die RDN an. Der OBP (-15/-7 mmHg, jeweils $p < 0,001$) und der ABP (24h -11/-6 mmHg; Tag -12/-6 mmHg; Nacht -11/-5 mmHg; jeweils $p < 0,001$) konnten signifikant reduziert werden. Im Vergleich zu anderen Studien, die ebenfalls den Symplicity Flex Denervationskatheter verwendeten, konnte lediglich in der DENERHTN Studie eine ausgeprägtere Reduktion des systolischen 24h-ABP 6 Monate nach RDN erreicht werden (**Abbildung 26**). Wie in früheren Studien, war auch in der vorliegenden Studie der blutdrucksenkende Effekt der RDN heterogen. Allerdings gibt es bislang keine Möglichkeit, das Ansprechen auf die RDN prä- oder perinterventionell vorherzusagen.¹⁶² Im Gegensatz zur alleinigen Pharmakotherapie, bei der der Blutdruck zwischen den Medikamenteneinnahmen Schwankungen unterliegt, deutet die gleichermaßen signifikante Reduktion des ABP über Tag und in der Nacht auf einen kontinuierlichen blutdrucksenkenden Effekt hin.

Wie schon in früheren Studien nahm der 24h-ABP weniger stark ab als der OBP. Die wesentlich geringere Abnahme des 24h-ABP im Vergleich zum OBP ist von der Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten (Diskrepanz $> 30\%$) bekannt.^{91,95} Die Diskrepanz zwischen den Messmethoden ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Zum einen unterliegt die Variabilität des OBP im Gegensatz zum 24h-ABP natürlicherweise der Regression zur Mitte^{91,95} und zum anderen ist das Ausmaß der Blutdruckreduktion in der Regel proportional zur Höhe des Ausgangsblutdrucks, sodass dem initial höheren OBP häufig eine ausgeprägtere Reduktion folgt als dem initial niedrigerem 24h-ABP.^{10,95} Allerdings konnte in der vorliegenden Studie bei Patienten mit einer Hypertonie Grad 3, trotz höherer Ausgangsblutdrucke im ABPM im

Vergleich zu Patienten mit einer Hypertonie Grad 1 und 2 (systolischer 24h-ABP 156 vs. 151 mmHg; $p=0,049$), keine signifikant größere Reduktion des systolischen 24h-ABP nach RDN festgestellt werden ($p=0,923$).

Obwohl die Patienten als therapieresistent klassifiziert wurden und durchschnittlich 5,4 Antihypertensiva einnahmen, wurde 6 Monate nach RDN eine klinisch relevante Blutdruckreduktion (OBP -15/-7 mmHg, 24h-ABP -11/-6 mmHg) erzielt. Basierend auf einer Meta-Analyse mit mehr als 600.000 Patienten war eine Abnahme des systolischen OBP um 10 mmHg mit einer Reduktion des relativen Risikos einer KHK um 17%, eines Schlaganfalls um 27%, einer Herzinsuffizienz um 27% und der Gesamtsterblichkeit um 13% assoziiert.³⁹ Ob die Blutdruckreduktion nach einer RDN mit einer vergleichbaren Risikoreduktion verbunden ist, wie die im Rahmen einer medikamentösen Therapie muss allerdings noch untersucht werden. Bislang gibt es keinen Anhalt für eine postprozedurale Reinnervation der renalen Sympathikusfasern während der ersten 6 Monate nach RDN. Vielmehr wurde in früheren Studien eine weitere Abnahme der Blutdrucke bis 12 Monaten nach RDN beobachtet.⁹¹ Die zugrundeliegenden Mechanismen der fortgesetzten Blutdruckreduktion sind noch nicht vollständig verstanden, lassen sich jedoch möglicherweise auf Veränderungen der zentralen sympathischen Nervenaktivität, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, eines Baroreflex-Resettings und eine Umkehr des vaskulären Remodelings zurückführen.

Der blutdrucksenkende Effekt der RDN ist unabhängig von der Compliance des Patienten.¹⁶¹ Dieser Aspekt gewinnt an Bedeutung wenn man die Therapieadhärenz der Patienten mit chronischen Erkrankungen berücksichtigt.¹⁷¹ Fast ein Drittel der Patienten mit Bluthochdruck löst ein Rezept für ein erstmals verschriebenes blutdrucksenkendes Medikament nicht ein⁴⁵ und fast 50% der Patienten werden während des ersten Jahres nach Beginn einer antihypertensiven Therapie non-adhären.⁴⁰ Auch in Studien zur Untersuchung der RDN nahmen etwa die Hälfte der Patienten, trotz des Wissens um toxikologische Kontrollen, ihre Medikamente nicht verschreibungsgemäß ein.²

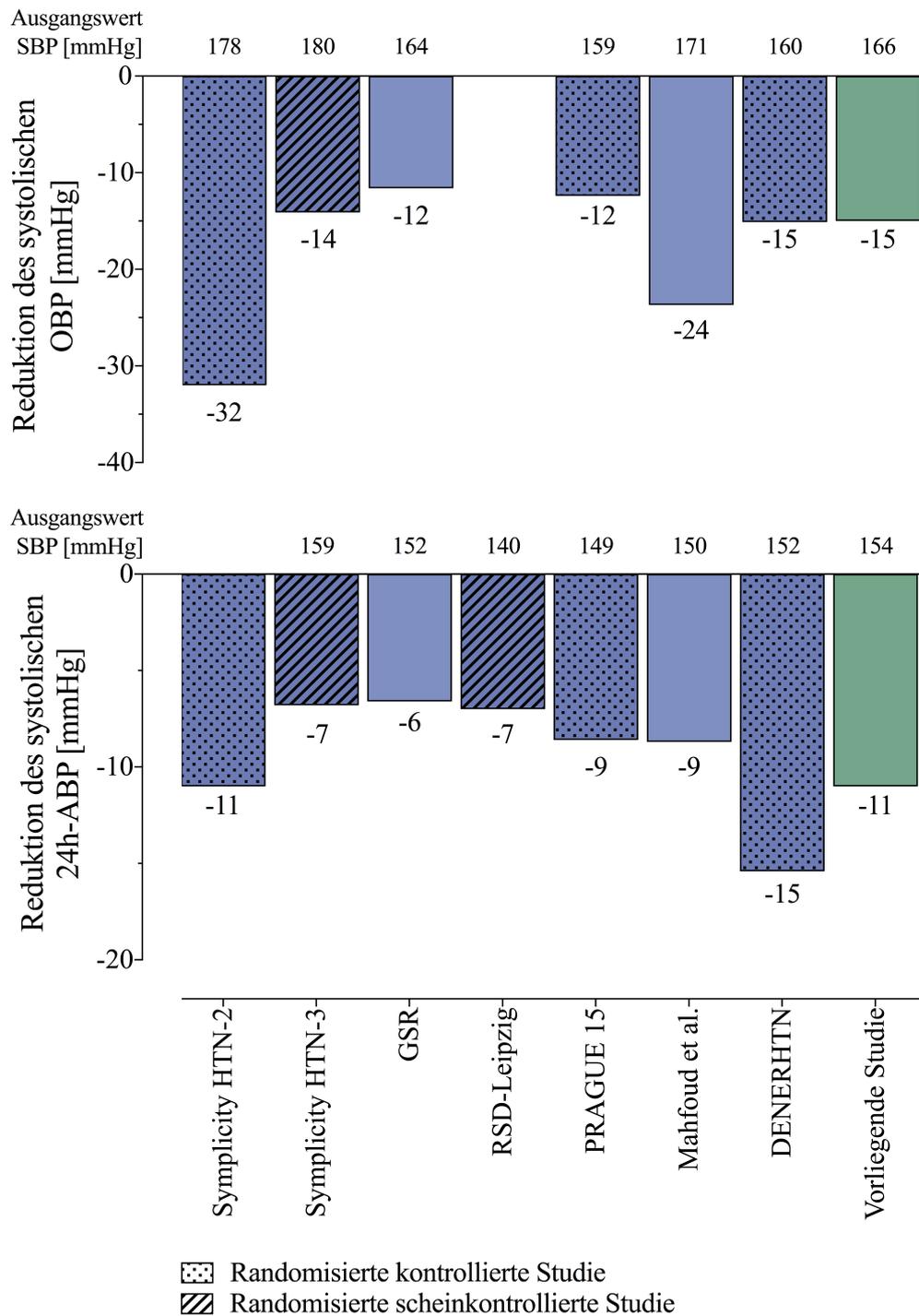


Abbildung 26 Blutdruckreduktion nach RDN mit dem Symplicity Flex Katheter
 Änderung des systolischen Blutdrucks (SBP) in der Praxis- und 24h-Langzeitblutdruckmessung 6 Monate nach RDN mit dem Symplicity Flex Denervationskatheter (Medtronic, Galyway, Irland). Eingeschlossene Studien: Symplicity HTN-2³⁷, Symplicity HTN-3⁶, GSR: Global Symplicity Register¹⁰, RSD-Leipzig³⁰ (nur ABP), PRAGUE 15¹³², Mahfoud et al.⁹¹ und DENERHTN³.

6.3 Anatomische Determinanten der Blutdruckreduktion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel anatomische Determinanten der Blutdruckreduktion nach RDN zu bestimmen. Einzig der Diameter der Hauptnierenarterie beeinflusste die Blutdruckänderung nach RDN. Patienten mit uni- oder bilateral kleinen Nierenarterien (Diameter ≤ 4 mm) erfuhren eine ausgeprägtere Blutdruckreduktion als Patienten mit beidseits größeren Nierenarterien (OBP $-17,7$ mmHg, $p < 0,001$; ABPM $-9,2$ mmHg, $p = 0,038$). Ursächlich für diesen Zusammenhang könnten die Innervation der Nierenarterien durch die sympathorenale Achse¹⁴⁹ und die Verteilung der periarteriellen renalen Sympathikusfasern sein.¹³⁴ Die Nierenarterien werden wahrscheinlich auf vergleichbare Weise durch die sympathorenale Achse beeinflusst wie andere muskuloskelettale Arterien.^{127,149} Gesteigerte renale Sympathikusaktivität führt also über eine gesteigerte Reninsekretion zur Vasokonstriktion und reduziert in der Folge den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate.^{11,19,33} Kleine Gefäßdiameter sind also möglicherweise einerseits die Ursache und andererseits die Folge eines gesteigerten Sympathikotonus, der sich wiederum potenziell durch eine RDN reduzieren lässt.^{19,55} Da bei größeren Gefäßdiametern außer der Dichte der sympathischen Nervenfasern in der Adventitia auch die Distanz zum Lumen zunimmt,¹³⁴ bleibt die Anzahl der Nervenfasern, die durch eine Ablation bei gleichbleibender Eindringtiefe effektiv zerstört werden können, gleich.⁸⁶ Bei kleineren Gefäßen mit folglich kleinerem Gefäßumfang wird allerdings bei gleichbleibender Ablationsfläche pro Elektrode eher eine zirkumferentielle Ablation erreicht (**Abbildung 6**).⁸⁶

Eine prospektive Kohortenstudie stellte bei pausierter antihypertensiver Therapie eine inverse Korrelation zwischen der GFR und der Reduktion des systolischen OBP nach RDN fest.¹⁶⁸ Schon zuvor wurde eine Assoziation von erhöhter Sympathikusaktivität und niedriger GFR nachgewiesen.¹¹⁰ In der vorliegenden Studie war die GFR bei Patienten mit kleinen (Diameter unilateral/bilateral ≤ 4 mm) und größeren Nierenarterien vergleichbar ($p = 0,581$). Allerdings konnte die medikamentöse Therapie der Patienten im Vorfeld nicht pausiert werden, sodass die fortgeführte antihypertensive Therapie, insbesondere mit ACE-Hemmern, die GFR beeinflusst und somit den Zusammenhang von GFR und späterer Blutdruckreduktion verschleiern könnte.¹⁶⁸

Die frühen randomisierten kontrollierten Studien zur RDN berücksichtigten fast ausschließlich Patienten mit einer optimalen Nierenarterienanatomie, sodass etwa 50% der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie ausgeschlossen wurden.¹³⁰ Insbesondere die hohe Prävalenz akzessorischer Nierenarterien und atherosklerotischer Veränderungen der Nierenarterien führten bei vielen Patienten zum Studienausschluss. Begründet wurden die anatomischen Ausschlusskriterien mit einer geringen Blutdruckreduktion der Patienten mit suboptimaler Nierenarterienanatomie in zwei frühen Studien.^{59,169} Das schlechtere Ansprechen der Patienten mit suboptimaler Nierenarterienanatomie könnte auf die erschwerte Handhabung des monopolaren Symplicity Flex Ablationskatheters zurückzuführen sein, die möglicherweise in einem insuffizienten Wandkontakt resultierte. Durch die Einführung des helikalen Symplicity Spyrax Denervationskatheters mit drei zusätzlichen Ablationselektroden konnte eine erleichterte Handhabung ermöglicht werden. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss akzessorischer Nierenarterien auf den Therapieerfolg nach einer RDN untersucht, wobei Patienten mit solitären Nierenarterien eine größere Blutdruckreduktion erfuhren als Patienten mit akzessorischen Nierenarterien.¹⁷⁰ Unerheblich war, ob die akzessorische Nierenarterie ablatiert wurde oder unbehandelt blieb.¹⁷⁰ In der vorliegenden Studie hatten weder die Präsenz akzessorischer Nierenarterien noch einer renovaskulären Erkrankung einen Einfluss auf das Ausmaß der Blutdruckreduktion nach RDN. Auch das Vorliegen einer, im Sinne der Symplicity HTN Studien, suboptimalen oder optimalen Nierenarterienanatomie hatte keine Auswirkung auf die Blutdruckänderung nach renaler Denervation.

6.4 Prozedurale Determinanten der Blutdruckreduktion

In der vorliegenden Arbeit wurde neben anatomischen auch nach prozeduralen Determinanten einer Blutdruckreduktion nach RDN gesucht. Allerdings beeinflussten weder die Gesamtzahl der Ablationen noch die Durchführung vollständiger Vier-Quadranten-Ablationen die spätere Blutdruckreduktion.

Tierexperimentell war das Ablationsmuster für die Reduktion der renalen Norepinephrinkonzentration und der renalen kortikalen Axondichte von größerer Bedeutung als die Anzahl der Ablationen.⁹⁰ Die größte Wirkung wurde erzielt, wenn je ein Ablationszyklus, bestehend 4 Ablationen je Zyklus, im Nierenarterienhauptstamm und in den Segmentarterien durchgeführt wurde.⁹⁰ Auch in klinischen Studien war die blutdrucksenkende Wirksamkeit der RDN bei kombinierter Ablation des Nierenarterienhauptstamms und der Segmentarterien am größten.⁴³ Insbesondere unter Berücksichtigung der Verteilung periarterieller renaler Sympathikusnerven erscheint die Behandlung der distalen Abschnitte des Hauptstamms unter Miteinbeziehung der Segmentarterien sinnvoll.⁵⁴ In einer humanen Autopsiestudie nahm bei kleineren Nierenarteriendiametern auch die Distanz zwischen den Nervenfasern und dem arteriellem Lumen ab,¹³⁴ sodass die Anzahl der Nervenfasern, die durch eine Ablation zu erreichen sind, bei abnehmendem Nierenarteriendiameter zunimmt. Daher wurde in der vorliegenden Studie ein Quotient aus dem Diameter der Hauptnierenarterie und der Anzahl der Ablationen pro Seite gebildet, der jedoch nicht mit einer gesteigerten Blutdruckreduktion assoziiert war. Weder in der vorliegenden noch in früheren klinischen Studien konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung gezeigt werden.⁴²

Die Symplicity HTN-3 Studie wurde insbesondere aufgrund des geringen Anteils vollständiger Vier-Quadranten-Ablationen bei nur 6% der Patienten kritisiert.⁶⁶ In der vorliegenden Studie wurde bei 80% der Patienten mindestens eine Vier-Quadranten-Ablation je Hauptnierenarterie durchgeführt. Die Blutdruckreduktion nach RDN war jedoch bei Patienten mit und ohne vollständige Vier-Quadranten-Ablation vergleichbar, wobei darauf hingewiesen werden soll, dass eine Vier-Quadranten-Ablation das Standardvorgehen am Universitätsklinikum des Saarlandes darstellt. Im Gegensatz zur Symplicity HTN-3 Studie, bei der mehr als die Hälfte der Interventionalisten maximal zwei RDN durchführten,⁶⁶ konnten die Interventionalisten der vorliegenden Studie auf eine Erfahrung von jährlich mindestens zehn renalen Interventionen zurückgreifen. Die unterschiedliche Erfahrung spiegelte sich im Vergleich der prozeduralen Parameter

wider. Trotz einer geringeren Anzahl an Ablationen (9,2 vs. 10,4 Ablationen) war im Rahmen der Symplicity HTN-3 Studie die Untersuchungsdauer wesentlich länger ($92,5 \pm 38,4$ min vs. $66,1 \pm 23,4$ min) und die applizierte Kontrastmittelmenge mehr als doppelt so groß ($177,0 \pm 76,6$ ml vs. $85,8 \pm 38,3$ ml).⁶

6.5 Limitationen

Mögliche Limitationen der Arbeit sollen im Folgenden diskutiert werden. Zunächst handelt es sich bei den vorliegenden Studien nicht um randomisierte kontrollierte Studien, sodass die Ergebnisse als hypothesengenerierend interpretiert werden sollten. Die Patientenselektion und die Indikationsstellung zur Renovasographie beziehungsweise zur RDN oblagen den behandelnden Ärzten. Da das Studiendesign keine Scheinprozedur vorsah, kann ein Hawthorne-Effekt, der insbesondere bei interventionellen Prozeduren zum Tragen kommt, nicht systematisch ausgeschlossen werden.⁹⁸

Aufgrund der Strahlenbelastung und des invasiven Charakters der Renovasographie konnten keine gesunden, normotensiven Patienten eingeschlossen werden, sodass die Erkenntnisse möglicherweise nicht vollständig auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sind. Künftig sind weitere Studien nötig, die nichtinvasive Untersuchungsmethoden (zum Beispiel Magnetresonanztomographie⁷⁰ oder Computertomographie³⁵) verwenden, um die Nierenarterienanatomie von hypertensiven und normotensiven Patienten miteinander vergleichen zu können.

Da durch die selektive invasive Angiographie dreidimensionale Strukturen primär nur zweidimensional dargestellt werden können, ist die Genauigkeit der Messungen verfahrensbedingt eingeschränkt. Die individuelle antihypertensive Therapie folgte weder einem standardisierten Schema, noch war eine mehrwöchige Auswaschphase vasoaktiver Medikamente (insbesondere ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker) ethisch vertretbar, sodass Medikamenteninteraktionen bedacht werden müssen.

Sowohl die Patienten als auch die weiterbehandelnden Ärzte wurden gebeten die antihypertensive Therapie nach RDN unverändert fortzuführen, trotzdem konnten Medikamentenänderungen nicht vermieden werden. Die Auswahl und Dosierung der Antihypertensiva oblag dem behandelnden Arzt. Die Anzahl und die Substanzklassen der verschriebenen Antihypertensiva waren bei Respondern und Non-Respondern vergleichbar. Allerdings wurde die Therapieadhärenz ausschließlich durch Patientenbefragung überprüft, sodass eine fehlende oder geänderte Therapieadhärenz im Studienverlauf möglich war und den Blutdruck beeinflusst haben könnten. Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten eine Abnahme der Therapieadhärenz nach RDN, die bei Non-Respondern besonders stark ausgeprägt war.^{40,142} In der

DENERHTN Studie nahmen nach sechs Monaten beispielsweise nur noch 50% der Patienten der Interventions- und der Kontrollgruppe ihre Medikation ordnungsgemäß ein.²

In der vorliegenden Studie wurden alle RDN mit dem Medtronic Symplicity Flex Kathetersystem durchgeführt, das Radiofrequenzenergie verwendet. Da sich die unterschiedlichen Kathetersysteme hinsichtlich ihrer technischen Spezifikationen unterscheiden, können die hier gewonnenen Erkenntnisse nur begrenzt auf andere Kathetersysteme übertragen werden.

Erst kürzlich gewonnene Erkenntnisse zur Verteilung der periarteriellen sympathischen Nervenfasern¹³⁴ und die revidierte Empfehlung Segment- und akzessorische Nierenarterien mitzubehandeln^{43,54} konnten in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden.

7 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Nomenklatur, die der Komplexität der Nierenarterienanatomie gerecht werden und eine bessere Vergleichbarkeit anatomischer und therapeutischer Daten ermöglichen soll, konzipiert und bei 1000 hypertensiven Patienten evaluiert.

Die Anatomie der rechten und der linken Nierenarterien wies deutliche Unterschiede auf. Die rechte Hauptnierenarterie war länger als die linke, wohingegen die linke Hauptnierenarterie und deren akzessorische Nierenarterien im Durchmesser größer waren. Die Nierenarterienanatomie von Patienten mit kontrollierter und unkontrollierter Hypertonie war vergleichbar. Hauptnierenarterien mit kleinen Durchmessern waren mit einer eingeschränkten GFR assoziiert. Akzessorische Nierenarterien lagen bei 22% der Patienten, eine renovaskuläre Erkrankung lag bei 9% der Patienten vor.

In der prospektiven Interventionsstudie wurden die OBP und ABP sechs Monate nach RDN reduziert. Patienten mit mindestens einer kleinen Hauptnierenarterie (Durchmesser ≤ 4 mm) erfuhren eine deutlichere Blutdruckreduktion als Patienten mit größeren Hauptnierenarterien (Durchmesser bilateral > 4 mm). Das Ausmaß der Blutdruckreduktion war unabhängig von der Länge der Nierenarterien sowie von der Anwesenheit akzessorischer Nierenarterien oder einer renovaskulären Erkrankung (Stenosen $< 50\%$). Zwischen der Anzahl der Ablationen und der Blutdruckreduktion sechs Monate nach RDN bestand keine Dosis-Wirkungs-Beziehung.

8 Literaturverzeichnis

1. Aronow WS, Harrington RA, Fleg JL, Pepine CJ et al. (2011) ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly. *Circulation*. 123(21):2434–2506.
2. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, Gosse P et al. (2016) Adherence to antihypertensive treatment and the blood pressure–lowering effects of renal denervation in the renal denervation for hypertension (DENERHTN) trial. *Circulation*. 134(12):847–57.
3. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M et al. (2015) Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 385(9981):1957–65.
4. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA et al. (2018) Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 6736(18):1–11.
5. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E et al. (2018) Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 378(16):1509–20.
6. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, D’Agostino R et al. (2014) A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 370(15):1393–1401.
7. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L et al. (2011) Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 58(7):765–73.
8. Böhm M, Ewen S, Mahfoud F (2017) Renal denervation for chronic heart failure: background and pathophysiological rationale. *Korean Circ J*. 47(1):9.
9. Böhm M, Linz D, Urban D, Mahfoud F, Ukena C (2013) Renal sympathetic denervation: applications in hypertension and beyond. *Nat Rev Cardiol*. 10(8):465–76.
10. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC et al. (2015) First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension*. 65(4):766–74.
11. Border WA, Noble NA (1998) Interactions of transforming growth factor- and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension*. 31(1):181–88.
12. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, Cifkova R et al. (2013) Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and eastern Europe. *J Hypertens*. 31(10):2018–24.

13. Burchell AE, Lobo MD, Sulke N, Sobotka PA, Paton JFR (2014) Arteriovenous anastomosis: is this the way to control hypertension? *Hypertension*. 64(1):6–12.
14. Burnier M, Narkiewicz K, Kjeldsen SE, Oparil S (2017) Renal denervation in hypertension: is it the end or the beginning of a SPYRAL? *Blood Press*. 26(6):319–20.
15. Calaresu FR, Stella A, Zanchetti A (1976) Haemodynamic responses and renin release during stimulation of afferent renal nerves in the cat. *J Physiol*. 255(3):687–700.
16. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC et al. (2008) Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 117(25):e510–26.
17. Campese VM, Kogosov E (1995) Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension*. 25(4):878–82.
18. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD (1999) Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *Can Med Assoc J*. 160(1):41–46.
19. Chen W, Du H, Lu J, Ling Z et al. (2016) Renal artery vasodilation may be an indicator of successful sympathetic nerve damage during renal denervation procedure. *Sci Rep*. 6(1):37218.
20. Chow CK (2013) Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 310(9):959.
21. Ciriello J, de Oliveira CVR (2002) Renal afferents and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 4(2):136–42.
22. Cohen MG, Andrés Pascua J, Garcia-Ben M, Rojas-Matas CA et al. (2005) A simple prediction rule for significant renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J*. 150(6):1204–11.
23. Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR (1998) Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens*. 12(2):91–110.
24. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CMT et al. (1992) Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 327(27):1912–18.
25. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA et al. (1998) Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J*. 136(5):913–18.

26. Daemen J, Andersson B, Böhm M, Mahfoud F et al. (2014) The Paradise renal denervation system: initial clinical results from the ACHIEVE study. *J Am Coll Cardiol.* 64(11):B124.
27. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM et al. (2012) Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 125(13):1635–42.
28. De La Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M et al. (2011) Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 57(5):898–902.
29. de Mast Q, Beutler JJ (2009) The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 27(7):1333–40.
30. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K et al. (2015) Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension.* 65(6):1202–8.
31. DiBona GF (2003) Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension.* 41(3):621–24.
32. DiBona GF (2005) Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *AJP Regul Integr Comp Physiol.* 289(3):R633–41.
33. DiBona GF, Esler M (2010) Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *AJP Regul Integr Comp Physiol.* 298(2):R245–53.
34. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC (2011) Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation.* 124(9):1046–58.
35. El Fettouh HA, Herts BR, Nimeh T, Wirth SL et al. (2003) Prospective comparison of 3-dimensional volume rendered computerized tomography and conventional renal arteriography for surgical planning in patients undergoing laparoscopic donor nephrectomy. *J Urol.* 170(1):57–60.
36. Esler M (2010) The 2009 Carl Ludwig Lecture: pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol.* 108(2):227–37.
37. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP et al. (2010) Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 376(9756):1903–9.
38. Esler MD, Lambert G, Jennings G (1989) Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A.* 11(sup1):75–89.

39. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG et al. (2016) Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 387(10022):957–67.
40. Ewen S, Meyer MR, Cremers B, Laufs U et al. (2015) Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol*. 104(12):1097–1105.
41. Ewen S, Ukena C, Linz D, Kindermann I et al. (2015) Reduced Effect of Percutaneous Renal Denervation on Blood Pressure in Patients With Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension*. 65(1):193–99.
42. Ewen S, Ukena C, Lüscher TF, Bergmann M et al. (2016) Anatomical and procedural determinants of catheter-based renal denervation. *Cardiovasc Revascularization Med*. 17:474–79.
43. Fengler K, Ewen S, Höllriegel R, Rommel K et al. (2017) Blood pressure response to main renal artery and combined main renal artery plus branch renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc*. 6(8):e006196.
44. Fischell TA, Ebner A, Gallo S, Ikeno F et al. (2016) Transcatheter alcohol-mediated perivascular renal denervation with the Peregrine system. *JACC Cardiovasc Interv*. 9(6):589–98.
45. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C et al. (2010) Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions. *J Gen Intern Med*. 25(4):284–90.
46. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR et al. (2016) Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 388(10053):1659–1724.
47. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG et al. (1997) Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure : The Framingham Heart Study. *Circulation*. 96(1):308–15.
48. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR (2005) Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 18(5):619–26.
49. Goldstein DS (1983) Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension*. 5(1):86–99.
50. Gößwald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth B-M (2012) DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 55(6–7):775–80.

51. Gupta A, Tello R (2004) Accessory renal arteries are not related to hypertension risk: a review of MR angiography data. *Am J Roentgenol.* 182(6):1521–24.
52. Hausberg M (2002) Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation.* 106(15):1974–79.
53. Hayek SS, Abdou MH, Demoss BD, Legaspi JMO et al. (2013) Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens.* 26(12):1452–58.
54. Henegar JR, Zhang Y, Hata C, Narciso I et al. (2015) Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine. *Am J Hypertens.* 28(7):909–14.
55. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS et al. (2013) Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 61(2):457–64.
56. Holden A, Smith AJP, Dukes P, Pilmore H, Yasutomi M (2005) Assessment of 100 live potential renal donors for laparoscopic nephrectomy with multi-detector row helical CT. *Radiology.* 237(3):973–80.
57. Houghland T, Hamann JJ, Nemoto NT, Garberich RF et al. (2014) Abstract 13836: Accessory renal arteries perfuse a substantial fraction of renal mass: studies in renal denervation patients. *Circulation.* 130(Suppl 2):A13836 LP-A13836.
58. Huggett RJ (2003) Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation.* 108(25):3097–3101.
59. Id D, Kaltenbach B, Bertog SC, Hornung M et al. (2013) Does the presence of accessory renal arteries affect the efficacy of renal denervation? *JACC Cardiovasc Interv.* 6(10):1085–91.
60. Iliescu R, Tudorancea I, Lohmeier TE (2014) Baroreflex activation: from mechanisms to therapy for cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 16(8):453.
61. Irvin MR, Booth JN, Shimbo D, Lackland DT et al. (2014) Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *J Am Soc Hypertens.* 8(6):405–13.
62. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC et al. (2014) 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA.* 311(5):507.
63. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF (2011) Neural control of renal function. In *Comprehensive Physiology.* 1(2):731–67. Hoboken, NJ, USA, United States: John Wiley & Sons, Inc.

64. Judd E, Calhoun DA (2014) Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens.* 28(8):463–68.
65. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A et al. (2013) Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 31(4):766–74.
66. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM et al. (2015) Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J.* 36(4):219–27.
67. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR et al. (2018) Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 6736(18):1–10.
68. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, Cohen SA, Pilcher G (2015) The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 171(1):82–91.
69. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P et al. (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 365(9455):217–23.
70. King BF (1996) MR angiography of the renal arteries. *Semin Ultrasound, CT MRI.* 17(4):398–403.
71. Kleinert HD, Harshfield G a, Pickering TG, Devereux RB et al. (1984) What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension.* 6(4):574–78.
72. Kottke FJ, Kubicek WG, Visscher MB (1945) The production of arterial hypertension by chronic renal artery-nerve stimulation. *Am J Physiol.* 145(1):38–47.
73. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M et al. (2014) Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: Final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet.* 383(9917):622–29.
74. Krum H, Schlaich MP, Whitbourn R, Sobotka PA et al. (2009) Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 373(9671):1275–81.
75. Lambert T, Blessberger H, Gammer V, Nahler A et al. (2014) Effects of renal denervation on ambulatory blood pressure measurements in patients with resistant arterial hypertension. *Clin Cardiol.* 37(5):307–11.
76. Langille BL, O'Donnell F (1986) Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science.* 231(4736):405–7.

77. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K et al. (2016) Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 32(5):569–88.
78. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 360(9349):1903–13.
79. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ et al. (2000) Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension.* 36(4):594–99.
80. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, Vasan RS, Levy D (2005) Novel approach to examining first cardiovascular events after hypertension onset. *Hypertension.* 45(1):39–45.
81. Lobo MD, Sobotka PA, Pathak A (2017) Interventional procedures and future drug therapy for hypertension. *Eur Heart J.* 38(15):1101–11.
82. Lohmeier TE, Iliescu R (2015) The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. *Physiology.* 30(2):148–58.
83. Lohmeier TE, Iliescu R, Dwyer TM, Irwin ED et al. (2010) Sustained suppression of sympathetic activity and arterial pressure during chronic activation of the carotid baroreflex. *AJP Hear Circ Physiol.* 299(2):H402–9.
84. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M et al. (2017) Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J.* 38:93–100.
85. Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, Pathak A et al. (2015) Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J.* 36(33):2219–27.
86. Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M (2014) Catheter-based renal denervation is no simple matter. *J Am Coll Cardiol.* 64(7):644–46.
87. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H et al. (2011) Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 108(43):725–31.
88. Mahfoud F, Lüscher TF (2015) Renal denervation: simply trapped by complexity? *Eur Heart J.* 36(4):199–202.
89. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, Pathak A et al. (2017) Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J.* 38(44):3272–81.

90. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B et al. (2015) Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 66(16):1766–75.
91. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B et al. (2013) Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation*. 128(2):132–40.
92. Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, Clasen W et al. (2011) Interventionelle renale Sympathikusdenervation zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 136(47):2418–2418.
93. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M et al. (2007) The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens*. 25(5):909–20.
94. Mancia G, Fagard RH, Narkiewicz K, Redon J et al. (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 34(28):2159 LP-2219.
95. Mancia G, Parati G (2004) Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens*. 22(3):435–45.
96. Mancia G, Verdecchia P (2015) Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res*. 116(6):1034–45.
97. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MCJM, Filippi A et al. (2005) Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens*. 23(11):2093–2100.
98. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR (2014) Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol*. 67(3):267–77.
99. Moore KL, Hay JC (1973) *The developing human: clinically oriented embryology (Rev. ed.)*. Philadelphia: Saunders.
100. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Pains A et al. (2013) Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res*. 36(6):485–91.
101. Munroe PB, Barnes MR, Caulfield MJ (2013) Advances in blood pressure genomics. *Circ Res*. 112(10):1365–79.
102. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S et al. (2014) Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease. Results from the antihypertensive lipi-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Hypertension*. 64(5):1012–21.
103. Murray CJL, Lopez AD (2013) Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 369(5):448–57.

104. Muxfeldt ES, de Souza F, Margallo VS, Salles GF (2014) Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 16(9):471.
105. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Thackray S et al. (2013) Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension: a contemporary synopsis and future implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 6(2):184–97.
106. Natsis K, Paraskevas G, Panagouli E, Tsaraklis A et al. (2014) A morphometric study of multiple renal arteries in Greek population and a systematic review. *Rom J Morphol Embryol.* 55:1111–22.
107. Nemoto N, Hamann J, Lesser J, Schwartz R (2014) Renal denervation in patients with accessory renal arteries: renal mass is directly proportional to total renal artery cross sectional area and implications for therapy. *J Am Coll Cardiol.* 63(12):A2084.
108. Neuhauser H, Diederichs C, Boeing H (2016) Hypertension in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 113(48):809–15.
109. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U (2015) Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008–11. *J Hum Hypertens.* 29(4):247–53.
110. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ (2004) Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int.* 65(5):1568–76.
111. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F, Pathak A, Lobo MD (2016) Device-based therapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 18(8):61.
112. Norvell JE (1968) The aorticorenal ganglion and its role in renal innervation. *J Comp Neurol.* 133(1):101–11.
113. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R et al. (2013) European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 31(9):1731–68.
114. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, Chaplin W et al. (2008) The misdiagnosis of hypertension. *Arch Intern Med.* 168(22):2459.
115. Okon T, Röhnert K, Stiermaier T, Rommel K-P et al. (2016) Invasive aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation. *EuroIntervention.* 12(5):e684–92.
116. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B (1990) Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med.* 88(1N):46N–51N.

117. Palmieri BJ, Petroianu A, Silva LC, Andrade LM, Alberti LR (2011) Study of arterial pattern of 200 renal pedicle through angiotomography. *Rev Col Bras Cir.* 38(2):116–21.
118. Patel H, Hayward C, Vassiliou V, Patel K et al. (2015) Renal denervation for the management of resistant hypertension. *Integr Blood Press Control.* 64(11):57.
119. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG et al. (2011) Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 58(5):811–17.
120. Peet MM (1948) Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg.* 75(1):48–68.
121. Persell SD (2011) Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension.* 57(6):1076–80.
122. Persu A, Jin Y, Azizi M, Baelen M et al. (2014) Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens.* 28(3):150–56.
123. Persu A, Sapoval M, Azizi M, Monge M et al. (2014) Renal artery stenosis following renal denervation. *J Hypertens.* 32(10):2101–5.
124. Pickering G (1972) Hypertension. Definitons, natural histories and consequences. *Am J Med.* 52(5):570–83.
125. Pickering TG (1992) The ninth Sir George Pickering memorial lecture. Ambulatory monitoring and the definition of hypertension. *J Hypertens.* 10(5):.
126. Potthoff SA, Vonend O (2017) Multidisciplinary approach in the treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 19(1):9.
127. Reddy S, Kumar P, Prasad K (2011) Histomorphometric and sympathetic innervation of the human internal thoracic artery. *Clinics.* 66(1):131–36.
128. Rihal CS (2002) Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 105(19):2259–64.
129. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U (2015) Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J.* 36(40):2686–95.
130. Rimoldi SF, Scheidegger N, Scherrer U, Farese S et al. (2014) Anatomical eligibility of the renal vasculature for catheter-based renal denervation in hypertensive patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 7(2):187–92.
131. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH (2014) Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 35(19):1245–54.

132. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O et al. (2015) Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 Study. *Hypertension*. 65(2):407–13.
133. Safian RD, Textor SC (2001) Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 344(6):431–42.
134. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F et al. (2014) Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 64(7):635–43.
135. Saleh A (2013) Renale Denervation. *Radiologe*. 53(3):216–22.
136. Sarganas G, Neuhauser HK (2016) Untreated, uncontrolled, and apparent resistant hypertension: results of the German Health Examination Survey 2008–2011. *J Clin Hypertens*. 18(11):1146–54.
137. Satyapal KS, Haffejee AA, Singh B, Ramsaroop L et al. (2001) Additional renal arteries: incidence and morphometry. *Surg Radiol Anat*. 23(1):33–38.
138. Sayk F, Becker C, Teckentrup C, Fehm H-L et al. (2007) To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans. *Hypertension*. 49(5):1070–76.
139. Schlaich M, Schultz C, Hering D, Shetty S et al. (2017) First in-human evaluation of a transvenous carotid body ablation device to treat patients with resistant hypertension. *Heart Lung Circ*. 26:S57.
140. Schlaich MP, Esler MD (2017) Renal denervation after the SPYRAL HTN-OFF MED trial. *Hypertension*. 70(6):1076–79.
141. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, Blankestijn PJ et al. (2013) International expert consensus statement. *J Am Coll Cardiol*. 62(22):2031–45.
142. Schmieder RE, Ott C, Schmid A, Friedrich S et al. (2016) Adherence to antihypertensive medication in treatment-resistant hypertension undergoing renal denervation. *J Am Heart Assoc*. 5(2):1–11.
143. Schönherr E, Rehwald R, Nasser P, Luger AK et al. (2016) Retrospective morphometric study of the suitability of renal arteries for renal denervation according to the Symplicity HTN-2 trial criteria. *BMJ Open*. 6(1):e009351.
144. Shukla AN, Madan TH, Jayaram AA, Kute VB et al. (2013) Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients undergoing peripheral and coronary angiography. *Int Urol Nephrol*. 45(6):1629–35.
145. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC et al. (2015) Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention*. 10(11):1213–20.

146. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu ILA et al. (2013) Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc.* 88(10):1099–1107.
147. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH et al. (2014) Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens.* 32(3):635–43.
148. Smithwick RH (1944) Surgical treatment of hypertension. *Arch Surg.* 49(3):180.
149. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC et al. (2011) Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol.* 100(12):1049–57.
150. Sobotka PA, Osborn JW, Paton JFR (2013) Restoring autonomic balance: future therapeutic targets. *EuroIntervention.* 9(R):R140–48.
151. Spiering W, Van Der Heyden J, Devireddy C, Foster MT et al. (2015) Controlling and lowering blood pressure with the MobiusHD device: first-in-man results (CALM-FIM study). *J Hypertens.* 33(2):e86.
152. Stamler J (1993) Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med.* 153(5):598.
153. Stephens FD (1982) Ureterovascular hydronephrosis and the “aberrant” renal vessels. *J Urol.* 128(5):984–87.
154. Sven-Ivar S (1953) Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol.* 39(5):368–76.
155. Talenfeld AD, Schwoppe RB, Alper HJ, Cohen EI, Lookstein RA (2007) MDCT angiography of the renal arteries in patients with atherosclerotic renal artery stenosis: implications for renal artery stenting with distal protection. *Am J Roentgenol.* 188(6):1652–58.
156. Templin C, Jaguszewski M, Ghadri JR, Sudano I et al. (2013) Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the Symplicity® catheter system and the EnligHTN™ multi-electrode renal denervation catheter. *Eur Heart J.* 34(28):2141–48.
157. Thomopoulos C, Skalis G, Makris T (2015) Resistant hypertension: a real entity or a phantom diagnosis? *J Clin Hypertens.* 17(8):578–79.
158. Thorp AA, Schlaich MP (2015) Device-based approaches for renal nerve ablation for hypertension and beyond. *Front Physiol.* 6(JUL):
159. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R et al. (2018) European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J.* 39(7):508–79.
160. Townsend RR, Epstein M (2016) Resistant hypertension. *Hypertension.* 68(5):1073–80.

161. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K et al. (2017) Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 6736(17):1–11.
162. Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsioufis P, Patras R et al. (2018) ConfidenHT™ system for diagnostic mapping of renal nerves. *Curr Hypertens Rep*. 20(6):49.
163. Ugurel MS, Battal B, Bozlar U, Nural MS et al. (2010) Anatomical variations of hepatic arterial system, coeliac trunk and renal arteries: an analysis with multidetector CT angiography. *Br J Radiol*. 83(992):661–67.
164. Urban D, Ewen S, Ukena C, Linz D et al. (2013) Treating resistant hypertension: role of renal denervation. *Integr Blood Press Control*. 6:119.
165. Uysal Ramadan S, Yigit H, Gokharman D, Tuncbilek I et al. (2010) Can renal dimensions and the main renal artery diameter point to the presence of an accessory renal artery? A 64-slice CT study. *Diagnostic Interv Radiol*. 17(3):266–71.
166. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A (2005) Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 23(11):2101–7.
167. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M (2010) Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing - part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 107(4):50–56.
168. Vink EE, Verloop WL, Bost RBC, Voskuil M et al. (2014) The blood pressure-lowering effect of renal denervation is inversely related to kidney function. *J Hypertens*. 32(10):2045–53.
169. Vogel B, Kirchberger M, Zeier M, Stoll F et al. (2014) Renal sympathetic denervation therapy in the real world: results from the Heidelberg registry. *Clin Res Cardiol*. 103(2):117–24.
170. VonAchen P, Hamann J, Houghland T, Lesser JR et al. (2016) Accessory renal arteries: prevalence in resistant hypertension and an important role in nonresponse to radiofrequency renal denervation. *Cardiovasc Revascularization Med*. 17(7):470–73.
171. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M (2008) Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 336(7653):1114–17.
172. Wallace SML, Yasmin, McEniery CM, Maki-Petaja KM et al. (2007) Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 50(1):228–33.

173. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H et al. (2017) Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 49(3):403–15.
174. Warren RE, Marshall T, Padfield PL, Chrubasik S (2010) Variability of office, 24-hour ambulatory, and self-monitored blood pressure measurements. *Br J Gen Pract.* 60(578):675–80.
175. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S et al. (2014) Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 32(1):3–15.
176. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, Grossman C, Grossman E (2014) Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension.* 64(3):501–7.
177. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A et al. (2013) Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnlighTn I trial. *Eur Heart J.* 34(28):2132–40.
178. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, Mohaupt M et al. (2009) Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension.* 54(3):530–36.
179. Ye S, Gamburd M, Mozayani P, Koss M, Campese VM (1998) A limited renal injury may cause a permanent form of neurogenic hypertension. *Am J Hypertens.* 11(6):723–28.
180. Zanolini L, Rastelli S, Marcantoni C, Tamburino C et al. (2012) Renal artery diameter, renal function and resistant hypertension in patients with low-to-moderate renal artery stenosis. *J Hypertens.* 30(3):600–607.
181. Zheng H, Patel KP (2016) Integration of renal sensory afferents at the level of the paraventricular nucleus dictating sympathetic outflow. *Auton Neurosci Basic Clin.* 204:57–64.
182. Zöfel P (1985) *Statistik in der Praxis.* Stuttgart: Fischer. 210 pp.

9 Publikationen

9.1 Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit

Lauder L*, Ewen S*, Tzafiri AR, Edelman ER, Cremers B, Kulenthiran S, Ukena C, Kindermann I, Tsioufis C, Scheller B, Böhm M, Mahfoud F (2018) Anatomical and procedural determinants of ambulatory blood pressure lowering following catheter-based renal denervation using radiofrequency. *Cardiovasc Revasc Med.* doi: 10.1016/j.carrev.2018.02.016. [Epub ahead of print].

Lauder L*, Ewen S*, Tzafiri AR, Edelman ER, Lüscher TF, Blankenstijn PJ, Dörr O, Schlaich M, Sharif F, Voskuil M, Zeller T, Ukena C, Scheller B, Böhm M, Mahfoud F; Renal artery anatomy in hypertensive patients study collaborators (2018) Renal artery anatomy assessed by quantitative analysis of selective renal artery in 1000 patients with hypertension. *EuroIntervention.* 20;14(1):121-128.

* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Publikation beigetragen.

9.2 Postervorträge

Ewen S, **Lauder L**, Ukena C, Kulenthiran S, Böhm M, Mahfoud F (2017) Anatomical and procedural determinants of ambulatory blood pressure lowering following catheter-based renal denervation. 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. P1476.

Lauder L, Ewen S, Kulenthiran S, Ukena C, Cremers B, Zeller T, Böhm M, Mahfoud F (2017) Renal artery anatomy assessed by quantitative analysis of selective renal artery angiography in 1000 patients with hypertension. 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. P1478.

9.3 Weitere Publikationen in Peer-Review-Journalen

2016 Ewen S*, Ukena C*, Lüscher TF, Bergmann M, Blankenstijn PJ, Cremers B, Dörr O, Hering D, Kaiser L, Nef H, Noory E, Schlaich M, Sharif F, Sudano I, Vogel B, Voskuil M, Zeller T, Tzafiri AR, Edelman ER, **Lauder L**, Scheller B, Böhm M, Mahfoud, F (2016) Anatomical and procedural determinants of catheter-based renal denervation. *Cardiovasc Revasc Med.* 17(7):474-479.

2017 Fengler K*, Ewen S*, Höllriegel R, Rommel KP, Kulenthiran S, **Lauder L**, Cremers B, Schuler G, Linke A, Böhm M, Mahfoud F, Lurz P (2017) Blood pressure response to main renal artery and combined main renal artery plus branch renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc.* 10:6(8).

2018 Ewen S, **Lauder L**, Böhm M, Mahfoud F (2018) Real-time left ventricular pressure-volume loops during percutaneous central arteriovenous anastomosis. *Eur Heart J.* doi: 10.1093/eurheartj/ehy078. [Epub ahead of print].

Ewen S, **Lauder L**, Azizi M, Kandzari DE, Pathak A, Sharif F, Wijns W, Mahfoud F, Lüscher TF (2018) Will SPYRAL HTN-ON MED change my practice? SPYRAL HTN-ON MED: a prospective randomized, sham-controlled trial on renal denervation in the presence of antihypertensive medications. *EuroIntervention.* doi: 10.4244/EIJY18M07_1. [Epub ahead of print].

Lauder L, Ewen S, Azizi M, Mauri L, Lurz P, Lobo MD, Sharif F, Wijns W, Tsioufis C, Mahfoud F (2018) Will SPYRAL HTN-OFF MED change my practice? SPYRAL HTN-OFF MED: a prospective randomized, sham-controlled trial on renal denervation in the absence of antihypertensive medications. *EuroIntervention.* doi: 10.4244/EIJY18M07_2. [Epub ahead of print].

* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Publikation beigetragen.

10 Danksagung

Mein Dank gilt Allen die mir bei der Anfertigung dieser Dissertation geholfen haben. Einigen wichtigen Personen, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre, möchte ich im Folgenden besonderen Dank aussprechen.

Zuerst möchte ich Herrn Professor Michael Böhm danken, der mir das Thema für diese Dissertation überlassen und mich mit seiner Erfahrung und wertvollen Ratschlägen unterstützt hat.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Felix Mahfoud. Er brachte mir ein großes Maß an Vertrauen entgegen, welches mir früh selbstständiges Arbeiten ermöglichte. Seine Ideen und seine konstruktive Kritik prägten meine Arbeit maßgeblich, während er mir durch seine Hingabe zur Wissenschaft, seine Zielstrebigkeit und seine Akribie als Vorbild diente.

Als Betreuer dieser Doktorarbeit stand mir Herr Privatdozent Sebastian Ewen zu jeder Tages- und Nachtzeit tatkräftig zur Seite. Seine Hilfe ließ nie lange auf sich warten. Sebastian, für dein außergewöhnliches Engagement und die kompetente Betreuung bin ich dir zutiefst dankbar. Ich freue mich auf die weitere Zusammenarbeit mit dir!

Frau Dagmar Allar möchte ich dafür danken, dass sie mir stets dabei half die vielen bürokratischen Hürden zu nehmen. Frau Jeannette Zimolong und Frau Kathrin Gaspard danke ich für die wertvolle technische Unterstützung bei der Auswertung der Renovasographien.

Meiner Freundin Lisa Schirra möchte ich für die Geduld und Unterstützung danken, die sie mir gegenüber während des Studiums und insbesondere während der Anfertigung dieser Dissertation entgegengebracht hat. Sie hat mir immer wieder zu neuer Kraft verholfen.

Der größte Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Martina Antes-Lauder und Douglass Lauder sowie meinem Bruder Fabian Lauder, die mir das Studium der Humanmedizin erst ermöglicht und mich in allen Lebensabschnitten liebe- und aufopferungsvoll unterstützt haben.