

Aus der Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Böhm

Charakterisierung der intrarenalen Widerstände bei Patienten mit Hypertonie vor und nach renaler Denervation

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2024

vorgelegt von Juliane Dederer
geboren am 22.11.1984 in Aalen

Dank an

Meine Eltern Olga und Viktor Dederer (Krankenschwester und Diakon),

Meine Tante Luise Dederer (Frauenärztin und Kardiologin),

Meinen Freund und Vorbild Dr. med. Saarraaken Kulenthiran für die wissenschaftliche Betreuung
und

Univ. Prof. Dr. med. Michael Böhm, hervorragender Wissenschaftler, Arzt, Chef und Psychologe
für die Überlassung des Themas und tatkräftige Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung	8
2 Einleitung	11
2.1 Grundlagen der Duplexsonographie der Nierenarterien	11
2.2 Bestimmung renaler Flussgeschwindigkeiten	13
2.2.1 Widerstandsindex „Resistive Index“ (RI)	14
2.2.2 Normwerte des RI	15
2.2.3 Einflussgrößen des RI	16
2.2.4 Wertigkeit des RI	17
2.2.5 Zusammenhang zwischen medikamentöser Blutdrucktherapie und RI	17
2.2.6 Zusammenhang zwischen Histopathologie und RI	18
2.3 Sympathoadrenerges System	18
2.3.1 Sympathoadrenerges System und Niereninsuffizienz	20
2.3.2 Autoregulation der Durchblutung der Nieren	21
2.4 Renale Denervation	22
2.4.1 Renale Denervation und Nierenfunktion	24
2.5 Fragestellung	25
3 Material und Methoden	26
3.1 Patienten	26
3.1.1 Homburger Hypertonie Register und Kohortencharakteristika	26
3.2 Patientencharakteristika	27
3.3 Blutdruckmessung	29
3.4 Bestimmung von Flussgeschwindigkeiten und RI	29
3.5 QAngio-Angiographie Analyse der Gefäßdurchmesser	31
3.5.1 Bestimmung des renalen Blutflusses	32
3.5.2 Berechnung des renovaskulären Widerstands	32
3.6 Nierenarteriendenervation	32
3.6.1 Denervations-Devices	32
3.6.2 Technik der Denervation	35
3.7 Statistische Auswertung	36
4 Ergebnisse	36
4.1 Resistive Index vor RDN	36
4.2 Zusammenhang des RI mit dem Alter der Patienten	36

4.3	Zusammenhang der Länge der Niere und dem RI	37
4.4	Zusammenhang des renalen Blutflusses, des Durchmessers der Nierenarterien und Länge der Nieren	38
4.5	Zusammenhang des renalen Blutflusses und der GFR vor RDN	39
4.6	Zusammenhang zwischen dem Alter, renalen Blutfluss und eGFR vor RDN	39
4.7	Zusammenhang des RI mit Blutdruck- und Widerstandsparametern und dem Nierenarteriendurchmesser vor RDN	40
4.8	Systolischer 24h-Blutdruck nach RDN	42
4.9	Diastolischer 24h-Blutdruck nach RDN	42
4.10	Änderung des diastolischen „office“-Blutdrucks über die Zeit	43
4.11	Herzfrequenz vor und nach RDN	44
4.12	Systolische und diastolische Flussgeschwindigkeiten vor und nach RDN	44
4.13	Mittlere Flussgeschwindigkeit beider Nierenarterien vor und nach RDN	45
4.14	Serumkreatininkonzentrationen vor und nach RDN	47
4.15	Kreatinin-GFR vor und nach RDN	47
4.16	Einfluss von RI, RBF und RVR auf den Blutdruckabfall nach RDN	48
5	Diskussion	48
5.1	Resistive Index der Homburger Hypertonie-Register Kohorte	48
5.2	Resistive Index vor und nach RDN	49
5.3	Renaler Blutfluss und Renale Denervation	50
5.4	Renaler vaskulärer Widerstand	51
5.5	RDN und Nierenfunktion	53
5.6	RDN-Effekte	54
5.7	Limitationen	54
6	Ausblick	55
7	Literaturverzeichnis	56
8	Publikationsverzeichnis	69
9	Curriculum vitae	70
10	Anhang	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: B-Bild der rechten Niere mit Bestimmung des Längsdurchmessers, Patient aus dem HRR-Register, 55 Jahre alt.....	12
Abbildung 2: Bestimmung der intrarenalen Flussgeschwindigkeiten, Patientin, 50 Jahre alt aus dem HRR-Register. Der erste gelbe Pfeil markiert die systolische Spitzengeschwindigkeit, der zweite gelbe Pfeil die enddiastolische Geschwindigkeit.	13
Abbildung 3: Bestimmung der Flussgeschwindigkeit in der linken Nierenarterie, Patientin aus dem HRR-Register, 80 Jahre alt. Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit beträgt 130.8 cm/sec.	14
Abbildung 4: Poststenotische Flussverlangsamung mit parvus und tardus Flussprofil	14
Abbildung 5: Lage der Nieren mit Arterien und Nervengeflecht im Retroperitoneum (anatomy.uzh.ch).....	19
Abbildung 6: Verteilung der sympathischen Nerven entlang der Nierenarterien (Struthoff et al. 2023)	20
Abbildung 7: Angiographie der rechten Nierenarterie, HHR-Register, 60-jähriger Patient.....	27
Abbildung 8: Angiographie mit Konturanalyse der linken Nierenarterie, HHR-Register, 50-jähriger Patient	31
Abbildung 9: Symplicity-RDN-Katheter von Medtronic	32
Abbildung 10: Radiance-RDN-Katheter von Recor	32
Abbildung 11: EnligHTN-RDN-Katheter von Abbott	32
Abbildung 12: Linke Nierenarterie mit einliegendem Symplicity-RDN-Katheter von Medtronic, 50-jähriger Patient aus dem HHR-Register.....	33
Abbildung 13: Einliegender EnligHTN-RDN-Katheter von Abbott, HHR-Register, 55-jähriger Patient.....	34
Abbildung 14: Rechte Nierenarterie mit einliegendem dilatiertem Radiance-RDN-Ballonkatheter	35
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des RI vor RDN in Näherung der Gauß Normalverteilungs-Kurve	36
Abbildung 16: Korrelation zwischen Alter und RI	37
Abbildung 17: Korrelation zwischen der Länge der Niere und dem RI links	37
Abbildung 18: Korrelation zwischen der Länge der Niere und dem RI rechts.....	37
Abbildung 19: Korrelation zwischen dem Durchmesser der linken Nierenarterie und dem RBF	38
Abbildung 20: Korrelation zwischen dem Durchmesser der rechten Nierenarterie und dem RBF	38
Abbildung 21: Regressionsanalyse zwischen der Länge der Niere und des RBF links	38
Abbildung 22: Regressionsanalyse zwischen der Länge der Niere und des RBF rechts.....	38
Abbildung 23: Korrelation zwischen RBF und eGFR (Cystatin-C).....	39
Abbildung 24: Korrelation zwischen RBF und eGFR (Kreatinin)	39
Abbildung 25: Korrelation zwischen Alter und renalem Blutfluss.....	40
Abbildung 26: Korrelation zwischen Alter und eGFR (Kreatinin)	40
Abbildung 27: Systolische Blutdruckänderung (24h-Blutdruck) nach RDN mit Mittelwert, 95% Konfidenzintervall und Standardfehler	42
Abbildung 28: Diastolische Blutdruckänderung (24h-Blutdruck) nach RDN mit Mittelwert, 95% Konfidenzintervall und Standardfehler	42
Abbildung 29: Systolische Blutdruckänderung („office“-Blutdruck) nach RDN mit Mittelwert, 95% Konfidenzintervall und Standardfehler	43
Abbildung 30: Diastolische Blutdruckänderung („office“-Blutdruck) mit Mittelwert, 95% Konfidenzintervall und Standardfehler	43
Abbildung 31: Herzfrequenz in Schläge / Minute vor und nach RDN	44

Abbildung 32: Systolische Flussgeschwindigkeiten in beiden Nierenarterien vor und nach RDN in cm / sec mit Patientenzahl.	45
Abbildung 33: Diastolische Flussgeschwindigkeiten in beiden Nierenarterien vor und nach RDN in cm / sec mit Patientenzahl.	45
Abbildung 34: Mittlere Flussgeschwindigkeit beidseits vor und nach RDN.....	46
Abbildung 35: RI vor und nach RDN.....	46
Abbildung 36: Kreatininverlauf in mg/dl	47
Abbildung 37: eGFR (Kreatinin) Verlauf in ml/min/1.73m ²	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika vor RDN	28
Tabelle 2: Blutdruckwerte, renaler Blutfluss und vaskulärer Widerstand, sowie Durchmesser der Nierenarterien und deren Korrelation mit dem RI vor RDN	41

Abkürzungsverzeichnis

%	<i>Prozent</i>
Δf	<i>Frequenzverschiebung</i>
μm	<i>Mikrometer</i>
A.	<i>Arteria</i>
Abb	<i>Abbildung</i>
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
atm	<i>Atmosphären</i>
bds	<i>beidseits</i>
c	<i>Schallgeschwindigkeit</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
cm	<i>Zentimeter</i>
CW	<i>Continuous Wave</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
EDV	<i>Enddiastolic velocity</i>
f	<i>Sendefrequenz der Ultraschallsonde</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMD	<i>Fibromuskuläre Dysplasie</i>
GFR	<i>Glomeruläre Filtrationsrate</i>
HHR	<i>Homburger Hypertonieregister</i>
m ²	<i>Quadratmeter</i>
max	<i>Maximal</i>
MHz	<i>Mega Herz</i>
min	<i>Minute</i>
ml	<i>Milliliter</i>
mm	<i>Millimeter</i>
mmHg	<i>Millimeter-Quecksilbersäule</i>
n	<i>Anzahl der Patienten</i>
N	<i>Nervus</i>
Nn	<i>Nervi</i>
θ	<i>Theta (= Einstrahlwinkel zur Achse des Gefäßes)</i>
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
pg	<i>Pikogramm</i>
PP	<i>Pulsdruck</i>
PRF	<i>Pulse Repetition Frequency</i>
PSV	<i>Peak systolic velocity</i>
PVW	<i>Peripherer vaskulärer Widerstand</i>
PW	<i>Pulsed Wave</i>
R	<i>Radius</i>
RBF	<i>Renaler Blutfluss, Renaler Blutfluss</i>
RDN	<i>Renale Denervation</i>
RF	<i>Radiofrequenz</i>
RI	<i>Resistive Index</i>
RRdia	<i>Diastolischer Blutdruck</i>
RRmean	<i>Mittlere arterielle Blutdruck</i>
RRsys	<i>Systolischer Blutdruck</i>
RVR	<i>Renaler vaskulärer Widerstand</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
sec	<i>Sekunde, Sekunde</i>
SEM	<i>Standard Error of the mean</i>
UKS	<i>Universitätsklinikum des Saarlandes</i>
v	<i>Blutflussgeschwindigkeit</i>

z.B.
 π

zum Beispiel
Pi

1 Zusammenfassung

Bluthochdruck ist der prävalenteste Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Komplikationen wie Schlaganfall, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz, sowie Demenz und erhöhte Sterblichkeit bei betroffenen Patienten. Die leitliniengerechte Blutdruckeinstellung ist weiterhin trotz der multiplen medikamentösen Therapieoptionen unzureichend. Da ein Hypertonus wenig symptomatisch ist, bleibt er häufig über Jahrzehnte unentdeckt und fällt erst durch einen irreversiblen Endorganschaden auf. Zudem ist bei Patienten die medikamentöse Einstellung häufig ungenügend und durch eine fehlende Adhärenz zur verordneten Therapie gekennzeichnet.

Das sympathische Nervensystem ist ursächlich an der Entstehung und Aufrechterhaltung von erhöhtem Bluthochdruck beteiligt. Die Wirksamkeit der Modulation des sympathoadrenergen Systems zur Beeinflussung des Hypertonus ist wiederholt durch experimentelle und klinische Studien belegt worden. Die Renale Denervation (RDN) der Nierenarterien wird in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie als Klasse IIB-Empfehlung bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie empfohlen. Die Sicherheit und Effizienz der RDN wurde in großen internationalen randomisierten Studien mit unterschiedlichen Kathetersystemen mit Ultraschall- und Hochfrequenzenergie erwiesen. In dieser Analyse wurden strukturelle und funktionelle renale Eigenschaften vor und nach RDN untersucht, um die Frage zu beantworten, ob Prädiktoren für die Blutdruckabnahme nach RDN gezeigt werden können. In der retrospektiven Auswertung von 96 Patienten aus dem Homburger Hypertonie-Register wurden hierfür der RI, der renale Blutfluss, der renal vaskuläre Widerstandsindex, die Blutflussgeschwindigkeiten in den Nierenarterien, Nierenlaborwerte und Nierendurchmesser, Blutdruckwerte, das Alter, sowie weitere klinische Parameter erhoben. Mittels Duplexsonographie der Nierenarterien erfolgte die Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeiten der A. renalis beidseits und des RI vor und nach RDN. Die Erhebung des Durchmessers der Nierenarterien erfolgte anhand der Angiographie der Nierenarterien mittels einer Konturanalyse unmittelbar vor RDN. Aus der Kombination der duplexsonographischen Flussgeschwindigkeiten und dem Durchmesser konnte der renale Blutfluss und der renale vaskuläre Widerstandsindex ermittelt werden. Die Daten umfassen einen Nachverfolgungszeitraum von drei Jahren.

In unserer Analyse zeigte sich ein signifikanter Abfall des Blutdrucks nach RDN. Ein systematischer Zusammenhang des Blutdruckabfalls mit dem RI, dem renalen Blutfluss und dem renal vaskulären Widerstandsindex war nicht nachweisbar. Die duplexsonographisch bestimmten Blutflussgeschwindigkeiten in den Nierenarterien vor und nach RDN waren nahezu unverändert.

Schwächen der Arbeit sind der retrospektive Ansatz der Untersuchung und die Abwesenheit einer Kontrollgruppe oder einer Scheinintervention. Stärken sind der lange Nachbeobachtungszeitraum und der mechanistische Ansatz zur Charakterisierung renaler Widerstände in Kombination bildgebender Verfahren. Die Erkenntnisse der Arbeit unterstützen anschließende weiterreichende Untersuchungen der intrarenalen Hämodynamik und deren Änderung nach Modulation des sympathischen Nervensystems durch RDN.

Englische Zusammenfassung - English summary

High blood pressure is the most prevalent risk factor for cardiovascular disease and complications such as stroke, heart attack and heart failure, as well as dementia and increased mortality in affected patients. Blood pressure control according to guidelines is still inadequate despite the multiple drug therapy options. Since hypertension has few symptoms, it often remains undetected for decades and only becomes noticeable when there is irreparable end organ damage. In addition, patients' medication regimen is often inadequate and characterized by a lack of adherence to the prescribed therapy.

The sympathetic nervous system is causally involved in the development and maintenance of elevated high blood pressure. The effectiveness of modulating the sympathoadrenergic system to influence hypertension has been repeatedly proven by experimental and clinical studies. Renal artery RDN is recommended in the current European Society of Cardiology Guidelines as a class IIB recommendation in patients with refractory hypertension. The safety and efficiency of RDN have been proven in large international randomized trials using different catheter systems using ultrasound and radiofrequency energy. In this analysis, structural and functional renal properties before and after RDN were examined to answer the question of whether predictors of blood pressure decrease after RDN can be demonstrated. In the retrospective evaluation of 96 patients from the Homburg Hypertension Register, the RI, renal blood flow, renal vascular resistance index, blood flow velocities in the renal arteries, renal laboratory values and kidney diameter, blood pressure values, age, and other clinical parameters were recorded. Duplex sonography of the renal arteries was used to determine the blood flow velocities of the renal artery on both sides and the RI before and after RDN. Renal artery diameter was determined from renal artery angiography using contour analysis immediately before RDN. The renal blood flow and renal vascular resistance index could be determined from the combination of the duplex sonographic flow velocities and the diameter. The data covers a follow-up period of three years.

Our analysis showed a significant decrease in blood pressure after RDN. A systematic connection between the drop in blood pressure and the RI, the renal blood flow and the renal vascular resistance index was not detectable. The blood flow velocities in the renal arteries determined by duplex sonography before and after RDN were almost unchanged.

The weaknesses of the work are the retrospective approach of the study and the absence of a control group or a sham intervention. Strengths are the long follow-up period and the mechanistic approach to characterizing renal resistance in combination with imaging methods. The findings of the work support subsequent further investigation of intrarenal hemodynamics and their changes after modulation of the sympathetic nervous system by RDN.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen der Duplexsonographie der Nierenarterien

Die Sonographie bietet eine hochauflösende Darstellung des Blutflusses in Echtzeit und stellt aufgrund der Nicht-Invasivität und des verhältnismäßig geringen Untersuchungsaufwandes eine reproduzierbare Untersuchungsmethode zur Flussgeschwindigkeitsbestimmung in Gefäßen dar. Die physikalische Grundlage ist der akustische Dopplereffekt, benannt nach dem österreichischen Physiker Christian Johann Doppler (1803-1853). Er nahm durch seine Beobachtungen am Himmel an, dass die Farbunterschiede voneinander umkreisenden Doppelsternen daher kommen, dass der gerade vom Beobachter hinweg bewegte Stern mit einer Rotverschiebung (= Verschiebung des Emissionsspektrums in größere Wellenlängen) wahrgenommen wird, während die Farbe des auf den Beobachter zulaufenden Sterns in den blauen Bereich des Spektrums (= Verschiebung in kürzere Wellenlängen) rückt (Roguin, 2002). Die Veränderung der Laufzeit kommt durch die zeitliche Stauchung bzw. Dehnung eines Signals bei Änderungen des Abstands zwischen Sender und Empfänger zustande (Roguin, 2002). Der diagnostische Ultraschall beruht auf dem Prinzip, dass Ultraschall in das Gewebe eingestrahlt wird und die von Gewebestrukturen zurückgeworfenen Schallanteile aufgenommen und elektronisch verarbeitet werden. Als Sender und Empfänger dienen Keramikscheiben oder Kristalle im Schallkopf, die einen piezoelektrischen Effekt aufweisen, d.h. die Fähigkeit besitzen, ihre Form zu ändern, wenn an ihnen eine Spannung angelegt wird. Hierdurch werden nach Anlegen von Wechselspannung nach Hautkontakt Schallwellen in den Körper gesendet. Ihre Reflexion an Organen, Parenchymgrenzen, Erythrozyten im Blut etc. führt ebenfalls bei Wiedereinfall in den Schallkopf zur Deformierung der Keramikscheiben oder Kristalle im Sender. Dieser erzeugt wiederum bei geringer Deformierung elektrische Spannung. Der Computer errechnet und erstellt daraus ein sonographisches Bild am Monitor (siehe Abbildung 1).

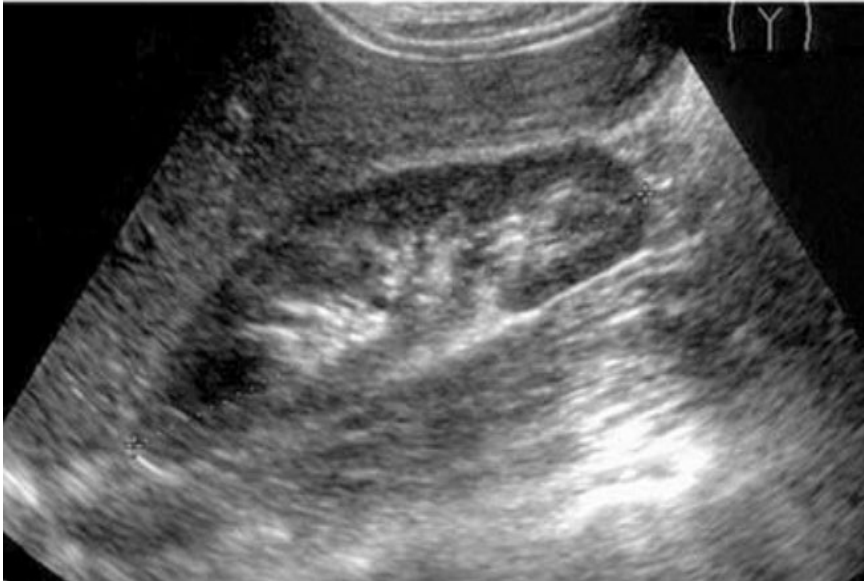


Abbildung 1: B-Bild der rechten Niere mit Bestimmung des Längsdurchmessers, Patient aus dem HRR-Register, 55 Jahre alt

Die korpuskulären Teilchen des fließenden Blutes (die Erythrozyten) reflektieren die auf sie eintreffenden Ultraschallwellen in Abhängigkeit von Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung. Die Differenz zwischen ausgesendetem Puls und reflektiertem Signal, die Frequenzverschiebung, wird durch die Dopplerformel ausgedrückt:

$$\Delta f = 2f \times \frac{v}{c} \times \cos\theta$$

Δf = Frequenzverschiebung (= Dopplerfrequenz)

f = Sendefrequenz der Ultraschallsonde

c = Schallgeschwindigkeit (ca. 1540m/s im Gewebe)

v = Blutflussgeschwindigkeit

θ = Einstrahlwinkel zur Achse des Gefäßes

Der Faktor 2 berücksichtigt, dass der Dopplereffekt zweimal auftritt: zunächst beim Auftreffen des vom Schallkopf ausgehenden Signals auf die Erythrozyten und ein zweites Mal beim Empfang des von den Erythrozyten reflektierten Signals. Dieser „Dopplershift“ verhält sich proportional zur Flussgeschwindigkeit des Blutes. Durch Auflösung der Gleichung nach v erhält man ein direktes Maß für die Flussgeschwindigkeit:

$$v = \frac{\Delta f}{2f} \times \frac{c}{\cos\theta}$$

Aus der ersten Formel wird ersichtlich, dass Δf am größten ist bei nahezu parallel zur Gefäßachse einfallendem Schallstrahl, also kleinem Einstrahlwinkel, da $\cos \Theta$ für $\Theta = 0^\circ$ 1 beträgt, während bei senkrecht einfallendem Schallstrahl kein Signal empfangen wird ($\cos \Theta$ für $\Theta = 90^\circ$ ist 0). Die gemessene Geschwindigkeit wird bei steigendem Dopplerwinkel zunehmend überschätzt. Im Winkelbereich von 20° - 45° ist die Überschätzung geringfügig, wobei sie in Winkelbereichen zwischen 45° und 75° stark zunimmt. Da die untersuchten Gefäße meist einige Zentimeter unter der Haut liegen, darf für Geschwindigkeitsmessungen der Dopplerwinkel nicht größer als 60° betragen. Um das Frequenzspektrum bewegter Reflektoren, also mittlere oder maximale Geschwindigkeit des Blutflusses zu erfassen, wird die Doppler-Spektralanalyse verwendet: die Echo-Mittenfrequenz und alle weiteren Echo-Frequenzen werden aufgrund der Bewegung des Blutes relativ zum Schallkopf verschoben. Das dabei generierte sog. Doppler-Frequenzspektrum beschreibt bei Angabe des Doppler-Flusswinkels die Geschwindigkeitsverteilung des Blutes an einem gewählten Ort. Die Ordinate bildet die Frequenzachse. Auf der Abszisse, die der Zeitachse entspricht, werden die einzelnen Frequenzspektren aufgetragen (siehe Abbildung 2).

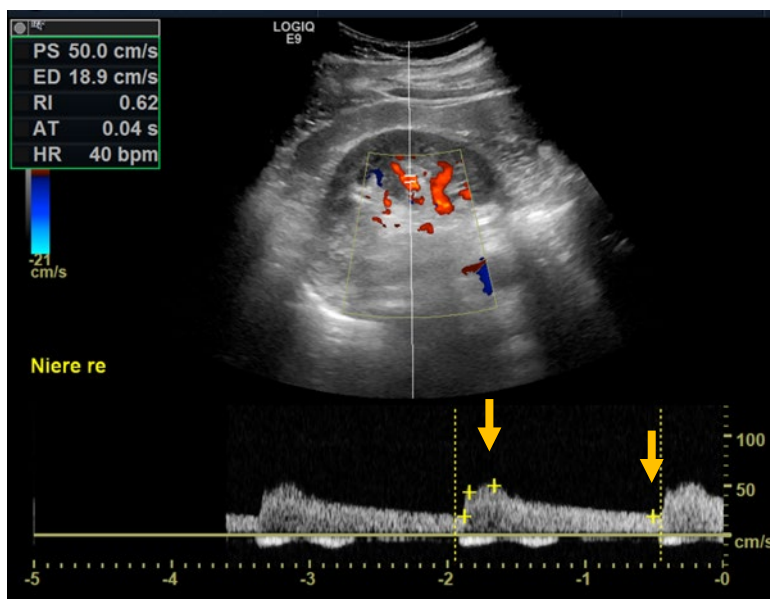


Abbildung 2: Bestimmung der intrarenalen Flussgeschwindigkeiten, Patientin, 50 Jahre alt aus dem HHR-Register. Der erste gelbe Pfeil markiert die systolische Spitzengeschwindigkeit, der zweite gelbe Pfeil die enddiastolische Geschwindigkeit.

2.2 Bestimmung renaler Flussgeschwindigkeiten

Man unterscheidet den PW-Doppler (Pulsed Wave, gepulster Doppler) und den CW-Doppler (Continuous Wave, kontinuierlicher Doppler). Beim PW-Doppler wird ein Doppler-Messfenster positioniert und nur Echos aus diesem Bereich werden spektral analysiert. Dabei definiert der Abstand des Messfensters vom Schallkopf die maximale Pulswiederholungsfrequenz (Pulse Repetition Frequency, PRF). Zur Erfassung der renalen Durchblutung mit Bestimmung der maximalen systolischen und enddiastolischen Geschwindigkeiten wird ausschließlich der PW-

Doppler verwendet. Das Messfenster des PW-Dopplers wird zur Gewinnung einer Dopplerkurve proximal, mittig und distal in der Nierenarterie platziert (Abbildung 3).

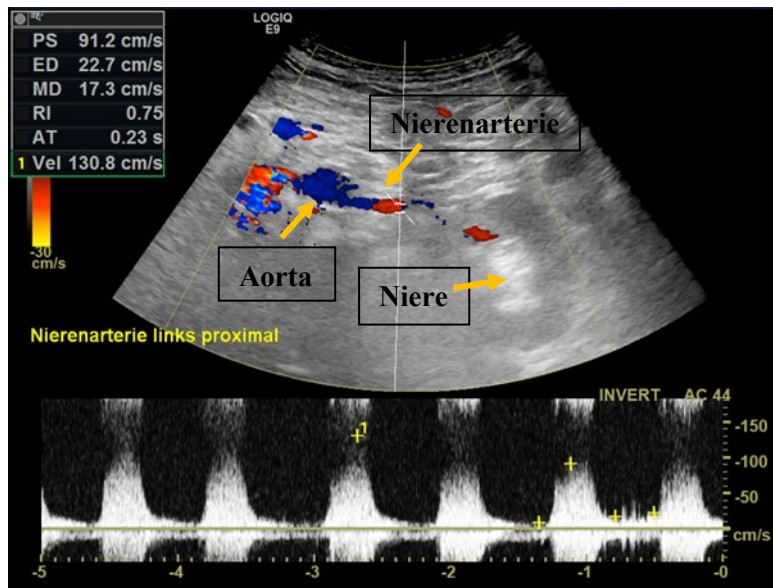


Abbildung 3: Bestimmung der Flussgeschwindigkeit in der linken Nierenarterie, Patientin aus dem HHR-Register, 80 Jahre alt. Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit beträgt 130.8 cm/sec.

Als oberer Grenzwert wird eine Flussgeschwindigkeit von 200-250 cm/sec angegeben. Darüber liegende Geschwindigkeitszunahmen sind sehr wahrscheinlich durch eine Stenose bedingt, sofern keine Angulation oder Knick der Arterie vorliegt. Im etwas distal davon gelegenen Bereich zeigt sich bei relevanter Nierenarterienstenose die poststenotische Flussverlangsamung mit dem typischem parvus und tardus Flussprofil (Abbildung 4).

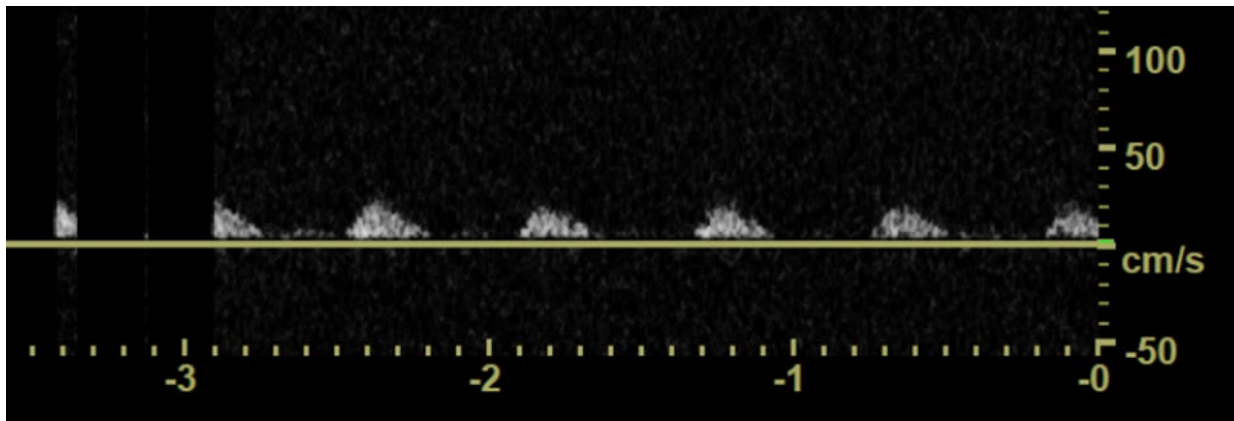


Abbildung 4: Poststenotische Flussverlangsamung mit parvus und tardus Flussprofil

2.2.1 Widerstandsindex „Resistive Index“ (RI)

Der duplexsonographisch bestimmte renale „Resistive Index“ (RI) hat seinen Stellenwert als Prognosemarker bei Nierentransplantierten, bei chronisch Nierenkranken und bei Patienten mit Nierenarterienstenosen (Naesens et al., 2013; Petersen et al., 1997; Radermacher et al.,

2003). Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem intrarenalen RI und den systemischen vaskulären und vor allem atherosklerotischen Gefäßveränderungen. Der RI erklärt neben intrarenalen Zuständen immer auch Veränderungen des gesamten Gefäßsystems (Heine et al., 2005). Die Nierendurchblutung zeichnet sich durch hohe Flussmengen während des gesamten Herzzyklus aus, wobei die zentralen Drücke (und in signifikantem Umfang auch Pulsation) unverändert bis in die Nierenarteriolen übertragen werden (Di Nicolo & Granata, 2019; Hashimoto & Ito, 2015). Eine Pulswellen-Doppler-Untersuchung auf Höhe der renalen, segmentalen und interlobären Arterien ergibt daher ein typisches Profil eines niedrigen peripheren Widerstands (siehe Abbildung 2).

Aus der Kombination der Hauptelemente der spektralen Analyse kann der renale Widerstandsindex, der auch Pourcelot-Index genannt wird, berechnet werden (Darabont et al., 2023; Ponte et al., 2014):

$$RI = (PSV - EDV) / PSV$$

Damit die Bestimmung so korrekt und reproduzierbar als möglich erfolgt, wird ein standardisiertes Protokoll verwendet: es erfolgt die Messungen am oberen und unteren Pol, sowie mittig jeweils am Übergang von Parenchym zum Nierenbecken. Anschließend erfolgt die Bildung eines Mittelwertes aus allen Messwerten. Der Wert ergibt den prozentualen Anteil der Reduktion der enddiastolischen Flussgeschwindigkeit zum Maximum der systolischen Flussgeschwindigkeit. Der RI wurde traditionell als gültiges Instrument zur Untersuchung der Veränderung der Nierenmikrozirkulation in Reaktion auf pathologische Veränderungen etabliert (Kintis et al., 2017).

2.2.2 Normwerte des RI

Im Allgemeinen wird bei Gesunden wie Nierenkranken, Hypertonikern und Patienten mit Diabetes Mellitus ein RI von 0,70 als die obere Schwelle des Normalen beim männlichen, wie weiblichen Erwachsenen angenommen (Andrikou et al., 2018). Neuere Untersuchungen legen nahe, dass der Normalwert bei Frauen im Durchschnitt höher liegt als bei Männern (Andrikou et al., 2018; Ponte et al., 2014). Bei älteren Patienten ohne Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypertonie oder anderen vaskulären Risikofaktoren kann der normale RI jedoch auch 0,70 überschreiten. Gegenstand der aktuellen Diskussion ist, ob diese Veränderungen aufgrund altersbedingter Veränderungen der gesamtvaskulären extrarenalen Gefäß-Compliance oder durch die Folge kleiner intrarenaler Gefäßveränderungen bedingt ist. In

epidemiologischen Studien konnte ebenfalls eine vererbliche Komponente des RI nachgewiesen werden (Ponte et al., 2014).

2.2.3 Einflussgrößen des RI

Der totale periphere Widerstand errechnet sich aus der Summe der einzelnen in Serie geschalteten Widerstände der Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venen. Der größte Anteil, bis zu 60%, ist den Arteriolen zugehörig, etwa 15% den Kapillaren, etwa 15% den Venen und nur ca. 10% der verbliebenen arteriellen Verzweigungen vom Herzen bis zum Durchmesser von 200 µm. Intrarenale Einflussfaktoren des RI sind der renale kapilläre Verschlussdruck, die Summe des interstitiellen und venösen Drucks und zu einem geringeren Ausmaß der renale periphere Gefäßwiderstand (Di Nicolo & Granata, 2019). Alter, Rauchen, Arteriosklerose, arterielle Hypertonie führen zu einer Verringerung der Gefäß-Compliance und damit zu einer Erhöhung der mikro- und makrovaskulären Impedanz (De Freminville et al., 2021; Kintis et al., 2017; Ponte et al., 2014). Zu den extrarenalen Faktoren, die den RI positiv beeinflussen, zählt der Pulsdruck, also die Differenz zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert des systemischen Blutdrucks (= systolischer Blutdruck - diastolischer Blutdruck), renale Kompression durch Schwellung, Blutung oder Abszess, sowie die Herzfrequenz mit einem inversen Verhältnis (O'Neill, 2014; Ohta et al., 2005; Tanemoto, 2017). Eine Pelviectasie führt durch den Mechanismus der Stauung und Kompression zu einer Erhöhung des RI. Es besteht zudem eine positive Korrelation des RI mit dem renalen venösen Stase-Index, ein Index der bei pulmonaler Hypertonie, Rechts- und Linksherzinsuffizienz zunimmt und den reduzierten bis aufgehobenen venösen Rückfluss und die eingeschränkte Dekongestion der Niere bei diesen Krankheitsbildern wiedergibt (Husain-Syed et al., 2019; Husain-Syed et al., 2023). Ebenfalls kann das Valsalva-Manöver den RI temporär erhöhen. Im beeinflussbaren in-vitro-Modell bestehend aus einem System mit modulierbarem peripherem vaskulärem Widerstand (PVW), einer pulsatilen Pumpe und einer Compliance-Komponente konnte gezeigt werden, dass der RI nahezu vollständig unabhängig vom renalen vaskulären Widerstand sein kann (Bude & Rubin, 1999; Tublin et al., 1999). In diesem Experiment war der RI nur erhöht bei massiver, unphysiologischer Erhöhung des Nierengefäßwiderstands. Zudem waren die Änderungen des RI, die nur unter intensiver Vasokonstriktion beobachtet wurden, geringfügig größer als die RI-Messvariabilität (Tublin et al., 2003). Der RI kann daher vor allem primär als Indikator der Pulsatilität (oder Compliance) der renalen Mikrozirkulation gelten (Aribisala et al., 2014; Hashimoto & Ito, 2015).

2.2.4 Wertigkeit des RI

Der RI hat seinen festen Stellenwert in der Diagnosestellung von Nierenarterienstenosen in Klinik und Praxis und gilt als Prognosemarker von chronischen Nierenerkrankungen (Krumme et al., 1994; Petersen et al., 1997; Platt et al., 1990; Radermacher et al., 2002; Shimizu et al., 2001; Splendiani et al., 2002; Tublin et al., 2003). Zudem ist er als Marker für Endorganschaden bei Hypertoniepatienten etabliert und mit Mortalität assoziiert (Doi et al., 2012; Heine et al., 2013; Kintis et al., 2017; Krumme, 2006; Pontremoli, 1999; Radermacher et al., 2002; Shimizu et al., 2001; Toledo et al., 2015). Durch epidemiologische Studien wurde der RI ebenfalls als prognostischer Parameter bei nierentransplantierten Patienten etabliert (Krumme et al., 1997; Radermacher et al., 2003; Saracino et al., 2006). In einer kleinen Studie am Menschen wurde allerdings nachgewiesen, dass der RI der Niere und der der Milz, bei Patienten mit Niereninsuffizienz stark miteinander korrelierten und die Intima Media Dicke als Indikator für Arteriosklerose für den RI der Niere, sowie den RI der Milz prädiktiv war (Grün et al., 2012). Bei Patienten nach Nierentransplantation war in einer Studie der RI der Transplant-Niere nicht dem RI in der Milz als Prädiktor für renale Ereignisse überlegen und der RI der Transplant-Niere war in der Beurteilung der Allograft-Funktion nicht nützlich; sowohl der RI der Milz wie der Niere waren mit Mortalität assoziiert und spiegelten beide die gesamtvasculäre Vorbelastung der Transplantatempfänger wieder (Seiler et al., 2012). Ebenfalls zeigten Untersuchungen bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation, dass der RI in der Transplantniere nicht mit der GFR oder der Proteinurie korreliert, und kein Funktionsmarker des Spenderorgans ist (Gerhart et al., 2010; Heine et al., 2005; Krumme et al., 1997; Schwenger et al., 2006). Auch die physikalisch-analytische Auseinandersetzung mit dem RI, indem man die Variablen der Gleichung systolische und diastolische Blutflussgeschwindigkeiten durch die Größen Druckänderung und Lumenänderung in einem gegebenen Gefäßabschnitt ersetzt, ergibt, dass Pulsatilität und Gefäßcompliance einen größeren Einfluss auf die Nierenperfusion besitzen (O'Neill, 2014). Daher wird eine Änderung der Nomenklatur des RI diskutiert, um der attestierten Aussagekraft entgegenzuwirken (Heine et al., 2005; O'Neill, 2014; Toledo et al., 2015).

2.2.5 Zusammenhang zwischen medikamentöser Blutdrucktherapie und RI

In einer medikamentösen Interventionsstudie mit Lisinopril und Nifedipin mit einer Dauer von 24 Monaten konnte bei Patienten mit essentieller Hypertonie durch eine signifikante Blutdruckreduktion des mittleren arteriellen Blutdrucks von 123 ± 1.8 mmHg auf 103 ± 1.5 mmHg nur durch die Lisinopril-Therapie eine relevante Änderung des RI erzielt werden (0.61 ± 0.02 auf 0.56 ± 0.04), aber nicht durch die Nifedipin-Therapie (0.61 ± 0.01 auf 0.59 ± 0.02) (Leoncini et al., 2002). In einer weiteren Studie an 40 normotensiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ

2 ohne antihypertensive Therapie zeigte sich 1 h nach Einnahme von 25 mg Captopril eine signifikante Reduktion des RI (Taniwaki et al., 2003).

2.2.6 Zusammenhang zwischen Histopathologie und RI

Aktive Erkrankungen im tubulointerstitiellen Kompartiment (akute tubuläre Nekrose, interstitielle Nephritis) oder Vaskulitiden und Vaskulopathien führen zu einem erhöhten RI (Bigé et al., 2012). Eine auf die Glomeruli beschränkte Erkrankung, unabhängig vom Schweregrad, erhöht den RI nicht signifikant und der RI korreliert nicht mit Hämaturie oder Proteinurie (Platt et al., 1990). Nur eine schwere intrarenale atherosklerotische Affektion, sowie eine schwere intimale Verdickung führt zu einem erhöhten RI, die milde atherosklerotische Erkrankung der renalen Arterien und Arteriolen per se noch nicht (Bigé et al., 2012). Ebenfalls ist der RI nicht mit histologischen Biopsie-Merkmalen von Nierentransplantaten verbunden und spiegelt daher die Eigenschaften des Empfängers wieder, nicht aber die des Transplantats (Radermacher et al., 2003). So ist der Referenzbereich des RI bei Transplantat-Empfänger weiterhin vor allem abhängig vom Alter des Empfängers (De Freminville et al., 2021; Naesens et al., 2013).

2.3 Sympathoadrenerges System

Die Aktivierung des Sympathikus ist neben anderen Mechanismen der wichtigste Faktor in der Initiierung und Aufrechterhaltung von Bluthochdruck (Esler, 2010). Alle Organe des Körpers, die Skelettmuskulatur und die endo- und exokrinen Drüsen sind sympathisch innerviert. Die sympathische efferente Aktivität wird durch das zentrale Nervensystem, vor allem Hypothalamus, Nucleus Tractus solitarius und die rostrale ventrolaterale Medulla reguliert (Guertzenstein & Silver, 1974). Mittels Exzitationen über ipsilaterale Axone der Hinterseitenstrangbahnen erfolgt die Erregung der präganglionären Neurone im Seitenhorn des Rückenmarks (Nucleus intermediolateralis und intermediomedialis), von dort ziehen die Axone in die para- und prävertebralen Ganglien des thorakolumbalen Übergangs, wo im sympathischen Ganglion nach Umschaltung mit Acetylcholin auf die postganglionären Neurone schließlich die Innervierung der Organe erfolgt. Die Erstbeschreibung und Lokalisation der renalen sympathischen Fasern in der Adventitia der Nierenarterien erfolgte durch Carl Ludwig im Jahre 1842 (Ludwig, 1842). Die efferenten sympathischen Nerven innervieren den Cortex, Medulla, glomeruläre Arteriolen, den juxtaglomerulären Apparat und alle Ebenen des tubulären Systems (DiBona, 2000a; Doležel, 1967; Ljungqvist & Wågermark, 1970). Transmitter aus sympathischen Varikositäten in der Niere sind Noradrenalin und Dopamin. Die Aktivierung der postsynaptischen α 1-Adrenorezeptoren des Nephrons führt zur

intrarenalen Vasokonstriktion, während die Aktivierung der α_1B adrenergen Rezeptoren zur Natrium- und Wasser-Retention im proximalen Tubulus führt (DiBona, 2003; Esler, 2010). Bei Aktivierung der β_1 -Adrenorezeptoren der juxtaglomerulären granulären Zellen erfolgt die Ausschüttung von Renin (Böhm et al., 2013; Hering et al., 2011; Wyss & Carlson, 1999). Die Natriumrückresorption ist schon bei niedrig-frequenter sympathischer Aktivierung (vor renal vaskulärer Kontraktion) über die Aktivierung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ vorhanden; die niedrigste Reizschwelle weisen die β_1 -Rezeptoren (Reninsekretion) auf (DiBona, 2000b, 2003). Die Feedback-Regulation erfolgt über die afferenten Fasern. Eine Vielzahl von aktivierenden Afferenzen und Mediatoren zu den sympathoexzitatorischen Neuronen in der Medulla oblongata wie arterielle Chemorezeptoren, inspiratorische Neurone, Zuströme des Hypothalamus, des limbischen Systems, des motorischen Kortex sind bekannt; ebenfalls liegt eine Beeinflussung auf hormonaler Ebene vor, wie durch Insulin und die Sexualhormone. Hemmend auf die ventrolaterale Medulla oblongata wirkt der arterielle Baroreflex mittels Aktivierung der Pressorrezeptoren in Karotissinus und Aortenbogen via Verschaltung in medialen Anteilen des Nucleus Tractus solitarius. Die Kerne im Hirnstamm kontrollieren den peripheren sympathischen vasomotorischen Tonus (DiBona et al 2002). In der Niere leiten sensible Fasern die Information von arteriellen und venösen Barorezeptoren und Chemorezeptoren im Nierenbecken weiter und Adenosin-Rezeptoren reagieren auf die Ausschüttung von Adenosin während Hypoxie oder Trauma (Katholi, 1983; Sobotka et al., 2011). Die afferenten Fasern laufen über sympathische (Nn. splanchnici) und parasympathische Äste (N. vagus) (siehe Abbildung 6 und 7) (DiBona, 2003; Struthoff et al., 2023).



Abbildung 5: Lage der Nieren mit Arterien und Nervengeflecht im Retroperitoneum (anatomy.uzh.ch)

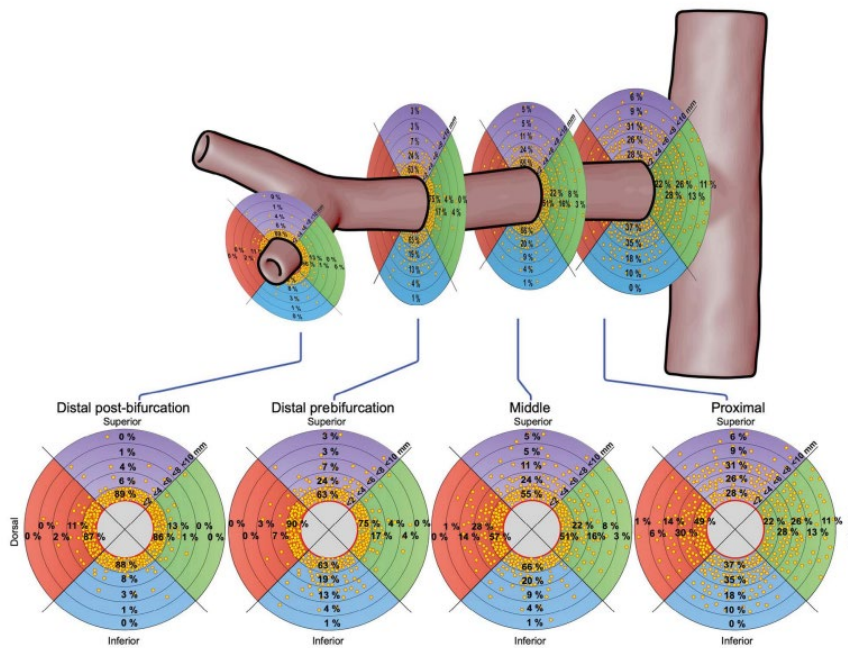


Abbildung 6: Verteilung der sympathischen Nerven entlang der Nierenarterien (Struthoff et al. 2023)

Durch Autopsiestudien am Menschen konnte aufgezeigt werden, dass die maximale Anzahl der in der Adventitia gelegenen sympathischen Nerven im ventralen proximalen und mittleren Segment der Nierenarterie vorliegen, weniger sind distal und dorsal lokalisiert (Sakakura et al., 2014; Struthoff et al., 2023). Die Entfernung vom lumenwärts gelegenen Endothel bis zu den sympathischen afferenten und efferenten Nerven beträgt 0.5 bis 8 mm (Atherton et al., 2012). Je distaler, desto näher liegen sie dem Gefäß an (siehe Abbildung 6) (Struthoff et al., 2023). Die Mehrzahl der renalen afferenten Nerven entspringt im proximalen Harnleiter und der glatten Muskelschicht des Nierenbeckens, wo sie ihre Aufgabe als Dehnungsrezeptoren wahrnehmen (DiBona 2003). Mit den sympathischen Fasern sind die C-Schmerzfasern kolo-kalisiert (DiBona & Kopp, 1997).

2.3.1 Sympathoadrenerges System und Niereninsuffizienz

Im Falle einer Niereninsuffizienz ist die systemische und renale sympathische Aktivität im Menschen gesteigert (Converse et al., 1992). Patienten mit Niereninsuffizienz weisen einen erhöhten Plasma-Noradrenalinpiegel und eine erhöhte Noradrenalin-Empfindlichkeit auf und die erhöhte Aktivierung des Sympathikus führt zur chronischen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Mahfoud et al., 2019). 4 von 5 Patienten mit Niereninsuffizienz haben einen erhöhten Blutdruck und umgekehrt führt ein jahrelang unkontrollierter Hypertonus zu Niereninsuffizienz (Mahfoud et al., 2019; Schmieder, 2023; Sim et al., 2015). Aufgrund der Sorge vor einer Niereninsuffizienz werden zudem häufig

Medikamente nicht oder nur ungenügend verordnet (Böhm et al., 2013; Schmieder, 2023). Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz weisen nach Nierentransplantation mit Nephrektomie der nichtfunktionierenden erkrankten Nieren im Vergleich zu Patienten ohne Nephrektomie eine reduzierte globale sympathische Aktivität auf (Böhm et al., 2014; Hausberg et al., 2002; Mahfoud et al., 2012; Schmieder, 2023). Bilateral nephrektomierte niereninsuffiziente dialysepflichtige Patienten haben einen niedrigeren Blutdruck und eine Sympathikusaktivität, die mit der von Patienten ohne Niereninsuffizienz vergleichbar ist (Schlaich et al., 2009). Im Tierexperiment ließ sich bei Ratten nach 5/6 Nephrektomie, die durch die entstandene Niereninsuffizienz einen Bluthochdruck entwickelten, durch eine dorsal Rhizotomie die Entwicklung des Hypertonus vermeiden (Campese, 1997).

2.3.2 Autoregulation der Durchblutung der Nieren

Der Perfusionsdruck wird in Grenzen durch endogene Reflexe unabhängig von übergeordneten neuronalen Zentren durch den Bayliss-Reflex autoreguliert (Bayliss, 1902). Durch eine erhöhte Wandspannung erfolgt reflektorisch eine Kontraktion. Der Perfusionsdruck und der glomeruläre Kapillardruck kann hierdurch bei einem systemischen Blutdruck zwischen ~75 und ~180 mmHg fast unverändert bleiben. Neben dem Bayliss-Effekt ist der tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismus und die Druckdiurese verantwortlich für den Perfusionsdruck der Nieren (Cupples & Braam, 2007; DiBona & Kopp, 1997; Heyeraas & Aukland, 1987). Einzigartig an der renalen Zirkulation sind die in Serie geschalteten afferenten und efferenten Arteriolen, mit dem dazwischen verorteten filternden Glomerulus (Reho et al., 2014). Die afferente Arteriole reagiert mit einer raschen myogenen Kontraktion und trägt damit vor allem zum renal vaskulären Widerstand in der Niere bei, während die efferenten Arteriolen tonisch reagieren, den Perfusionsdruck aufrechterhalten und hierdurch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) regulieren (Reho et al., 2014). Intraglomerulär wird ein Windkessel-Effekt vermutet und das Druckniveau im Glomerulus eines Individuums hängt stark von den begleitenden vaskulären Risikofaktoren, wie z.B. dem Vorhandensein eines Diabetes Mellitus (DM), ab (Collard et al., 2020) ab. Zudem tragen lokale endothelabhängige vasoaktive Faktoren und Mechanismen wie Stickstoffmonoxid (NO), Endothelin, Kallikrein-Kinin, Angiotensin-II, Adenosin, Adenosintriphosphat (ATP) und viele mehr zur Regulierung der Mikrozirkulation bei (Navar et al., 1996). Die Sympathikusaktivierung führt zur Vasokonstriktion der Vas afferens und wirkt damit volumenkonservierend (DiBona 2003). An gesunden Personen konnte ein linearer negativer Zusammenhang zwischen der Aktivierung des Sympathikus mittels Hand-Grip und der Durchblutung in der A. renalis und der gesamten Niere nachgewiesen werden (Collard et al., 2020; Haddock et al., 2018). Zudem liegt beim Menschen

ein Glukokortikoid-abhängiger zirkadianer Rhythmus des renal vaskulären Widerstands, des renalen Blutflusses und der GFR vor (Costello et al., 2022).

2.4 Renale Denervation

Bevor wirksame blutdrucksenkende Medikamente zur Verfügung standen, erfolgte bei Patienten mit schwerer maligner Hypertonie und Endorganschaden die bilaterale lumbale Sympathektomie als Ultima Ratio zur Blutdruckreduktion und Verlängerung des Überlebens (Page & Heuer, 1935; Smithwick & Thompson, 1953). Bei Hydronephrose wurde die chirurgische Denervation zur Schmerzreduktion durchgeführt, was auch zu einer signifikanten, aber nicht langanhaltenden Blutdruckreduktion führte (Page & Heuer, 1935; Papin & Ambard, 1924). Als Nebeneffekt wurden durch den invasiv-chirurgischen Eingriff nicht selektiv weitere viszerale Gefäße und die unteren Extremitäten denerviert, mit der Folge einer posturalen Hypotonie und dem Verlust autonomer gastrointestinaler und urogenitaler Reflexe (Smithwick & Thompson, 1953). Mit der Entwicklung von Blutdruckmedikationen hat die chirurgische Sympathektomie ihre Bedeutung verloren (Böhm et al., 2013). In der jüngeren Vergangenheit wurde die RDN erneut als zusätzliche Säule der Blutdruckeinstellung bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie, definiert als nicht leitliniengerechte Blutdruckkontrolle trotz Einnahme von 3 Antihypertensiva inklusive eines Diuretikums in maximal tolerierter Dosierung (bei einer GFR > 45 ml/min/1.73m²) untersucht (Krum et al., 2009). Dafür wird die A. renalis bds. sondiert und dort ein Ablationskatheter positioniert. Die Firma ARDIAN (Palo Alto, CA, USA; heute Medtronic) entwickelte dafür einen monoelektrodischen Interventionskatheter (Simplicity), der thermale Radiofrequenzenergie abgibt. Der Einsatz des Devices konnte in der klinischen proof-of-concept Studie an 45 Patienten eine persistente Reduktion des „office“-Blutdrucks (= ambulant gemessener Blutdruck) von -28/-17 mmHg nach 12 Monaten erzielen (Krum et al., 2009). Aufgrund der positiven Daten mit dem Simplicity-Device wurden in der Folge weitere internationale klinische Studien aufgelegt. Die „office“-Blutdruckreduktion war in der Simplicity-HTN-1 Studie (die bei therapierefraktären Hypertoniepatienten erfolgte) an 153 Patienten mit einem Beobachtungszeitraum bis 24 Monate nach RDN erhalten (Simplicity-HTN-1-Investigators, 2011). Es ließ sich durch diesen Eingriff eine 48-75 %ige Senkung des Norepinephrin-Gehaltes in der Niere, sowie eine Senkung von 42% des Gesamtkörper Norepinephrin-Gehaltes feststellen. Darauf folgte die Symplicity-HTN-2 Studie, ebenfalls durchgeführt an Patienten mit unkontrollierter Hypertonie. Diese randomisierte die Probanden entweder zur direkten RDN (n = 49) oder RDN nach 6 Monaten, in deren Dauer die bestehende Medikation nicht geändert wurde (n = 51, Kontrollgruppe). Nach 6 Monaten war der „office“-Blutdruck in der RDN-Gruppe um -32/-12 mmHg reduziert, wo hingegen keine signifikante Reduktion in der Kontrollgruppe auftrat (Simplicity-HTN-2-Investigators et al., 2010). Nach

dem cross-over nach 6 Monaten und RDN kam es zur erwarteten Blutdruckreduktion der Kontrollgruppe; die Blutdruckreduktion war bis zum Beobachtungszeitpunkt von 12 Monaten signifikant reduziert (Simplicity-HTN-2-Investigators et al., 2010). Das Design der Simplicity-HTN-1 und -2 Studie wurde im Verlauf wiederholt diskutiert. Unter anderem wurde der primäre Endpunkt mit dem „office“-Blutdruck kritisiert, der nicht auszuschließen vermag, inwieweit der Blutdruck der Patienten durch den „Weißkittel-Effekt“ beeinflusst war. Zudem wurde angemerkt, dass Placebo-Effekte der RDN nicht ausgeschlossen werden könnten, es keine Einnahme von „single-pill“-Antihypertensiva gab und Aldosteron-Rezeptorantagonisten, die bei therapieresistenter Hypertonie wirksam sind, nur selten eingesetzt wurden (Böhm et al., 2013). Als Folge auf diese Kritikpunkte wurde die scheinkontrollierte Simplicity-HTN-3 Studie mit einem RDN-Arm (n = 364) und einem Kontroll-Arm mit Scheinprozedur (n = 171), durchgeführt (Bhatt et al., 2014). Es wurde nach 6 Monaten im primären („office“ = ambulant gemessener Blutdruck), wie sekundären Endpunkt (24h-Blutdruck = Langzeitblutdruck) keine Überlegenheit der RDN gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen. Mehrere Ursachen für das neutrale Ergebnis werden diskutiert. Der stärker als erwartete Blutdruckabfall in der Scheingruppe, eine unzureichende Patientenselektion (wie der Einschluss von Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie), unerkannte sekundäre Hypertonie, unkontrollierte Veränderungen der blutdrucksenkenden Medikamente vor und nach der Randomisierung, Unterschiede in der Medikamenten-Compliance während der Nachbeobachtung, keine standardisierten Behandlungsprotokolle für die renalen Denervierung und nur begrenzte Erfahrung der Interventionalisten und damit nur unzureichende nicht zirkumferentielle RDN werden aufgeführt (Lauder et al., 2020; Mancia et al., 2023). Zur Optimierung der Einschlusskriterien, RDN-Methoden, Standards der Nachverfolgung, Vergleichbarkeit der Ergebnisse und der Medikationsadhärenz der darauffolgenden RDN-Studien an Menschen wurde durch internationale Expertengremien Empfehlungen ausgesprochen (Kiuchi et al., 2019; Mahfoud et al., 2015; Mahfoud et al., 2017; Schlaich et al., 2013). Es wurden weitere optimierte Ablationskatheter entwickelt, vor allem Hochfrequenzenergie-Multielektroden-Katheter (wie Spyral von Medtronic, EnligHTN von St. Jude Medical), Ultraschall-Energie basierte Systeme (wie PARADISE von ReCOR Medical) und ein Device, das über drei Nadeln hochprozentigen Alkohol periarteriell in die Adventitia injiziert (PEREGRINE von Ablative Solutions) (Böhm et al., 2013; Lauder et al., 2020). Für die „Second-Generation“-Studien standen effizientere Ablationskatheter zur Verfügung, mit denen eine HF-Energie auf Haupt- und distale Nierenarterien, sowie hochfrequente Ultraschallenergie auf Hauptnierenarterien und Arterien zweiter Ordnung angewendet werden kann (Lauder et al., 2020; Mancia et al., 2023). In den „Second-Generation“- internationalen, randomisierten, scheinkontrollierten Studien (SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, RADIANCE-HTN SOLO und TRIO, RADIANCE II, TARGET BP OFF MED und BP I) werden die Anforderungen der

Europäischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ESH) und Kardiologie (ESC) an RDN-Studien erfüllt (Barbato et al., 2023; Mancia et al., 2023). Es konnten anschließend klinisch relevante Reduktionen im 24h- und „office“-Blutdruck im kurzen (2–3 Monate) und mittelfristigen (6 Monate) Nachverfolgungszeitraum für die Radiofrequenz- und Ultraschallenergie-RDN erzielt werden (Azizi et al., 2022; Azizi et al., 2024; Barbato et al., 2023; Kirtane et al., 2023; Lauder et al., 2020; Mancia et al., 2023). Generell erlaubt das scheinkontrollierte „OFF MED“-Studiendesign, also RDN-Behandlung von Patienten ohne medikamentöse Blutdrucktherapie vs. Scheineingriff, eine präzisere Interpretation der RDN-Effizienz, da keine Einflussfaktoren von pharmakologischen Therapien auf die Blutdruckreduktion zu berücksichtigen sind (Böhm et al., 2020; Sharp & Kirtane, 2023). Die Ergebnisse von SPYRAL HTN-OFF MED und RADIANCE-HTN SOLO zeigen eine Überlegenheit der RDN gegenüber der Kontrollgruppe (Azizi et al., 2018; Böhm et al., 2020). Dies führte zur Zulassung der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA des Denervationskatheters von ReCor und Medtronic. Zusammenfassend kommen aufgrund der überwiegend positiven Studienergebnisse die Autoren der Leitlinien der ESH zu einer IIB Empfehlung der RDN zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie bei Patienten mit einer GFR > 40 ml/min/1.73m² (Mancia et al., 2023).

2.4.1 Renale Denervation und Nierenfunktion

In einer Studie, die die renale Sicherheit der RDN prüfte, kam es durch die endoluminale RDN bei 64 Patienten nicht zu einer signifikanten Änderung von sensiblen renalen Biomarkern wie neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) und kidney injury molecule (KIM), gemessen im Urin 24 und 48 Stunden, sowie 3 Monate nach RDN (Dörr et al., 2013). Andererseits zeigten sich nephroprotektive Effekte, denn durch die RDN konnte in mehreren randomisierten Studien eine Reduktion der Mikro-, wie der Makroalbuminurie erzielt werden (Mahfoud et al., 2012; Ott et al., 2015; Rey-García & Townsend, 2022; Schmieder, 2023). Da die Albuminurie prädiktiv für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und polyvaskulärer Erkrankung ist, wird der durch RDN erzielten Reduktion der Albuminurie große Bedeutung beigemessen (Schmieder et al., 2011). Das allgemeine Einschlusskriterium in den internationalen randomisiert kontrollierten Studien war eine GFR > 45ml/min/1.73m² und somit sind die Ergebnisse dieser Studien zunächst nur auf diese GFR übertragbar. In großen Metaanalysen war kein Abfall der GFR nach RDN im kurzem Follow-Up (im Mittel 9.1 ± 7.0 Monaten) zur berichten (Sanders et al., 2017). Ebenfalls sind stabile Daten zum 36 Monats Follow-Up publiziert (Mahfoud et al., 2022; Ott et al., 2022). Zudem liegen Daten vor zu Patienten mit deutlich reduzierter Nierenfunktion und einer GFR von 31.2 ± 8.9 ml/min/1.73m² die einen stabilen Verlauf bis nach 6 Monaten nach RDN aufwiesen

(Hering et al., 2012). Untersuchungen von RDN bei Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und therapieresistenter Hypertonie zeigten eine signifikante Reduktion der Blutdruckwerte ohne Einfluss auf die Dialyseparameter, Hämatokrit und Ultrafiltration (Schmieder, 2022). In Bezug auf die Sicherheit lag in einer Metaanalyse von 50 Studien mit 5769 Patienten die Inzidenz des Nierenarterienstentings pro Jahr nach renaler Denervation bei 0,2 % und damit im Bereich der üblichen beobachteten Inzidenz in diesem Risikokollektiv (Townsend et al., 2020). In einer klinischen Studie zur RDN konnte zudem gezeigt werden, dass bei Patienten, die nicht die üblichen Einschlusskriterien erfüllten und sehr lange Nierenarterien hatten oder mit Stent bei atherosklerotischen Nierenarterienstenosen vorbehandelt waren, nach RDN einen vergleichbaren Blutdruckabfall nach 6 Monaten hatten (Ewen et al., 2016). Der 'always on'-Effekt der RDN, das heißt die kontinuierliche von der Patienten-Compliance unabhängige Wirkung im Vergleich zu Blutdrucktabletten, führt vermutlich auch durch seine Kontinuität zur Beeinflussung der Nierenfunktion (Kandzari et al., 2021). So kann der natürliche Abfall der GFR über die Zeit nach RDN reduziert werden (Kandzari et al., 2021; Schmieder, 2022; Schmieder, 2023). Die renale Denervation steigert im Modell der chronisch erhöhten renalen sympathischen Nervenaktivität, wie bei ischämischer Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz, den renalen Blutfluss und reduziert den renalen vaskulären Widerstand (DiBona & Sawin, 2004; McArdle et al., 2015). Eine funktionelle Reinnervation nach RDN wird nach aktuellem Wissensstand nicht angenommen (Sharp et al., 2022).

2.5 Fragestellung

Die RDN reduziert den Blutdruck bei Patienten mit Hypertonus. Dies ist in Abwesenheit von antihypertensiver Medikation, bei Patienten mit antihypertensiver Medikation und bei gesteigerter sympathoadrenerger Aktivität wie bei Multimorbidität belegt (Mancia et al., 2023). Die positiven Effekte auf die Nierenfunktion, wie die Ursachen für eine Reduktion der Albuminurie sind noch nicht ausreichend erforscht. Warum die RDN den natürlichen Abfall der GFR reduziert und ob dies durch die Blutdruckreduktion bewirkt wird, oder ob die reduzierte intrarenale sympathische Aktivität dafür verantwortlich ist, ist Gegenstand der aktuellen Forschung (Mahfoud et al., 2019; Rafiq et al., 2012). Ein reliabler Prädiktor für das Ansprechen auf RDN fehlt bislang (Azizi et al., 2024; Persu et al., 2014; Persu et al., 2023). Um einen Prädiktor für den Blutdruckabfall zu identifizieren erfolgten in dieser Arbeit Korrelationen zwischen den Markern für den renalen Widerstand (RVR = renal vaskulärer Widerstand), dem renalen Blutfluss (RBF) und dem RI mit dem Blutdruckabfall nach RDN bis zum Nachverfolgungszeitraum von 36 Monaten. Die Bestimmung des RBF, RVR und RI wird in den Methoden genauer beschrieben.

Damit verfolgt die vorliegende Arbeit die Auswertung der folgenden Fragen:

1. Ist der renale vaskuläre Widerstand und die renale Durchblutung ein prädiktiver Marker für die Blutdruckreduktion nach RDN
2. Ändert sich die renale Perfusion, gemessen an der systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeit nach RDN

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In dieser Studie wurden die Daten von 96 Patienten mit arterieller Hypertonie, die in der Klinik für Innere Medizin III, Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar sich einer RDN unterzogen, untersucht. Alle Patienten hatten ihr Einverständnis zur Teilnahme am Homburger Hypertonieregister erteilt. 7 Patienten waren gleichzeitig Teilnehmer des klinischen Studienprogramms von Spyril-HTN, zwei Patienten waren gleichzeitig im Radiance-Studienprogramm eingeschlossen. Ein paralleler Einschluss in das HHR wurde ausdrücklich durch die Monitore der klinischen Studien genehmigt und entspricht den Standards der aktuellen „good clinical practice“ von klinischen Studien an Patienten.

3.1.1 Homburger Hypertonie Register und Kohortencharakteristika

Am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg besteht seit 2010 bei Patienten, die sich einer RDN unterziehen, die Möglichkeit des Einschlusses in das Homburger Hypertonie Register (HHR). Das HHR wurde durch die lokale Ethikkommission des Saarlandes genehmigt (KN 142/10). Im Register werden nach ausführlicher Aufklärung durch einen Studienarzt und Unterzeichnung einer durch die Ethikkommission geprüften Einverständniserklärung (siehe Anhang) auf freiwilliger Basis zentral an der Klinik für Innere Medizin III verschiedene klinische Parameter wie die Medikation, der Blutdruck (ambulant im Studienzentrum gemessen, sowie in der 24h-Blutdruckmessung), Laborwerte und prozedurale Parameter der renalen Denervation gesammelt. Es erfolgt eine Erhebung vor renaler Denervation und direkt nach RDN, sowie eine Nachverfolgung der Patienten im Abstand von zunächst 6, dann 12 Monaten und im weiteren Verlauf durch jährliche Studienvisiten. Gemäß dem Protokoll erfolgte die Anamnese, körperliche Untersuchung, Erfassung der Vitalwerte, Verlaufsechokardiographie, Nierenarterienduplexsonographie, Blutdruckmessung (ambulant und 24h Messung), Labordiagnostik, sowie die Erfassung von relevanten klinischen Ereignissen wie Hospitalisierung oder ärztliche Vorstellung aufgrund von kardiovaskulärer Erkrankung oder

Notfällen wie hypertensiver Entgleisung. Alle Patienten erhielten vor der Durchführung der RDN eine Nierenarterienbildgebung. Geeignet war die Duplexsonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie-Angiographie um eine relevante Nierenarterienstenose oder andere Anomalien wie eine fibromuskuläre Dysplasie (FMD) auszuschließen. Dies wurde durch ein renales Angiogramm direkt vor der RDN-Prozedur erneut bestätigt (siehe Abb. 7). Ebenfalls wurden die Patienten auf die Abwesenheit eines Phäochromozytoms und Hyperaldosteronismus, sowie anderer Ursachen einer sekundären Hypertonie untersucht.



Abbildung 7: Angiographie der rechten Nierenarterie, HHR-Register, 60-jähriger Patient

3.2 Patientencharakteristika

Es wurden die Daten von 96 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Davon waren 32 Frauen (33%) und 64 Männer (67%) im Alter von 26 - 84 Jahren. Die Patientencharakteristika sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Parameter	Anzahl	% aller Patienten
Alter: 26 – 45 Jahre	10	10 %
Alter: 46 – 64 Jahre	39	41 %
Alter: 65 – 84 Jahre	47	49 %
Mittelwert des Alters in Jahren	62 ± 13	
Median des Alters in Jahren	64	

Diabetes Mellitus Typ 1	1	1 %
Diabetes Mellitus Typ 2	35	37 %
Hyperlipidämie	56	58 %
Adipositas	73	76 %
Raucher aktiv	6	6 %
Raucher ehemals	18	19 %
Nichtraucher	72	75 %
bekannte KHK	30	31 %
Myokardinfarkt	7	7 %
Kardiomyopathie	9	9 %
Linksventrikuläre Hypertrophie	32	33 %
Herzinsuffizienz	60	63 %
Vorhofflimmern	8	8 %
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	6	6 %
Tiefe Venenthrombose	1	1 %
CKD-Stadium I (GRF < 60 ml/min/1.73m ²)	18	19 %
CKD-Stadium II (GFR 30-60 ml/min/1.73m ²)	39	41 %
CKD-Stadium III-IV (GFR 15-30 ml/min/1.73m ²)	17	18 %
Asthma	3	3 %
Schlafapnoe	14	15 %
Carotisstenosen	5	5 %
Körpergröße	1.72 ± 0.08 cm	
Körpergröße min / max	1.49 cm / 1.92 cm	
Körpergewicht	90 ± 18 kg	
Körpergewicht min / max	55 kg / 143 kg	
BMI	30.5 ± 5.4 kg/m ²	
Laborwerte	Mittelwert	Min - Max
Renin (pg/ml)	46.6 ± 125.3	0.5 – 795.6
Kreatinin (mg/dl)	1.1 ± 0.4	0.6 – 2.7
Kreatinin-GFR (ml/min/1,73m ²)	73.9 ± 21.5	18 – 121.3
Cystatin-C (mg/l)	1.2 ± 0.4	0.6 – 3.2
Cystatin-C GFR (ml/min/1,73m ²)	71.7 ± 30	11.9 – 147.1

Tabelle 1: Patientencharakteristika vor RDN

Die Erhebung der Daten und alle Untersuchungen wurden im Rahmen der „good clinical practice“ im Studienzentrum oder den Ambulanzen und Stationen der Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin an allen Patienten standardisiert durchgeführt.

3.3 Blutdruckmessung

Im Studienzentrum erfolgte die Blutdruckmessung gemäß den Empfehlungen zur ambulanten Blutdruckmessung mit einem automatischen Blutdruckmessgerät der Firma Omron®, das regelmäßig gewartet war und ein gültiges Zertifikat der deutschen Hochdruckliga besaß. Für die ambulante Blutdruckmessung mussten die Patienten aufrecht sitzen, mit parallel nebeneinander auf dem Boden stehenden im Knie angewinkelten Beinen. Nach fünfminütiger Ruhephase wurde der systolische und diastolische Blutdruck (in mmHg) in Ruhe am linken und rechten Arm gemessen. Anschließend wurde durch den höheren Wert, der zur Messung geeignete Arm identifiziert. Es erfolgten an diesem Arm drei Messungen und anschließend wurde der Mittelwert der drei Werte festgehalten. Für die Langzeitblutdruckmessung wurde den Patienten das klinikeigene Langzeitblutdruckmessgerät der Firma Omron® angelegt, dass ebenfalls die Qualitätsanforderungen der deutschen Hochdruckliga erfüllt. Sofern die Patienten Teilnehmer an klinischen RDN-Studien waren, wurden die Langzeitblutdruckgeräte von den Firmen zur Verfügung gestellt (Medtronic, Recor). Aus diesen Blutdruckwerten wurde der mittlere arterielle Blutdruck (RRmean) bestimmt, unter Nutzung folgender Formel, wobei RRsys für systolischer Blutdruck und RRdia für diastolischer Blutdruck steht:

$$RR_{mean} = \frac{RR_{sys} + RR_{dia} + RR_{dia}}{3}$$

Zusätzlich wurde als weiterer Parameter der Pulsdruck („pulse pressure“, PP) bestimmt, der sich aus der Differenz zwischen systolischem Wert und diastolischem Wert berechnet. Die Formel lautet:

$$PP = RR_{sys} - RR_{dia}$$

Für eine Studienvisite ergeben sich vier Blutdruckwerte als Ausgangswerte für die Berechnung: der systolische Blutdruck in der ambulanten Messung, sowie der 24h-Messung und der diastolische Blutdruck in der „office“- und der 24h-Messung.

3.4 Bestimmung von Flussgeschwindigkeiten und RI

Die im diagnostischen Ultraschall der Nieren eingesetzten Frequenzen liegen bei 3,5-5 MHz. Es wurde ausschließlich die C5-1 Konvexsonde mit einer entsprechenden axialen Auflösung

von 0,3-0,6 mm und einer Abbildungstiefe von 10-20 cm benutzt. Die Untersuchung erfolgte mit dem handelsüblichen Duplexsonographiegerät der Firma Logig General Electric Company HealthCare, Boston, Massachusetts, USA. Zunächst wurden die Patienten auf den Rücken gelagert und von ventral im oberen Abdomen im Farbduplex der Abgang der Nierenarterien aus der Aorta aufgesucht. Mittels PW-Doppler wurden die Flussgeschwindigkeiten der proximalen, mittleren und distalen Abschnitte der Nierenarterie erfasst und die Flusskurven der Spektralanalyse ins Picture Archiving and Communication System (PACS) des UKS gespeichert (Abb. 3). Nach Lagerung auf die linke und rechte Seite erfolgte die sonographische Untersuchung der Nieren von den Flanken her, insbesondere die Untersuchung auf und der Ausschluss von anatomischen Besonderheiten und Pathologien des Nierenparenchyms. Nach Erfassung der Länge und Breite der Nieren wurde der RI bestimmt. Die Messorte für den RI waren die Aa. interlobares am Übergang zwischen Pyelon und Nierenparenchym. Es wurden pro Niere drei Einzelmessungen durchgeführt, am oberen und unteren Nierenpol, sowie mittig. Pro Seite wurden die drei Messungen zu einem RI für jede Seite und anschließend beide Seiten zu einem Durchschnittswert gemittelt (Heine et al., 2005; Mahfoud et al., 2012). Die diastolische Flussgeschwindigkeit der Nierenarterien wurde retrospektiv aus den abgelegten Bilddatensätzen aus dem PACS anhand der Flusskurven für jede Seite nachbestimmt und anschließend ein Durchschnittswert gebildet. Die Ermittlung der mittleren Flussgeschwindigkeiten der Nierenarterien erfolgte anhand der folgenden Formel (Aribisala et al., 2014; Hashimoto & Ito, 2015; Kosaki et al., 2022; Serena et al., 2013):

$$V_{mean} = \frac{psV + 2x edV}{3}$$

3.5 QAngio-Angiographie Analyse der Gefäßdurchmesser

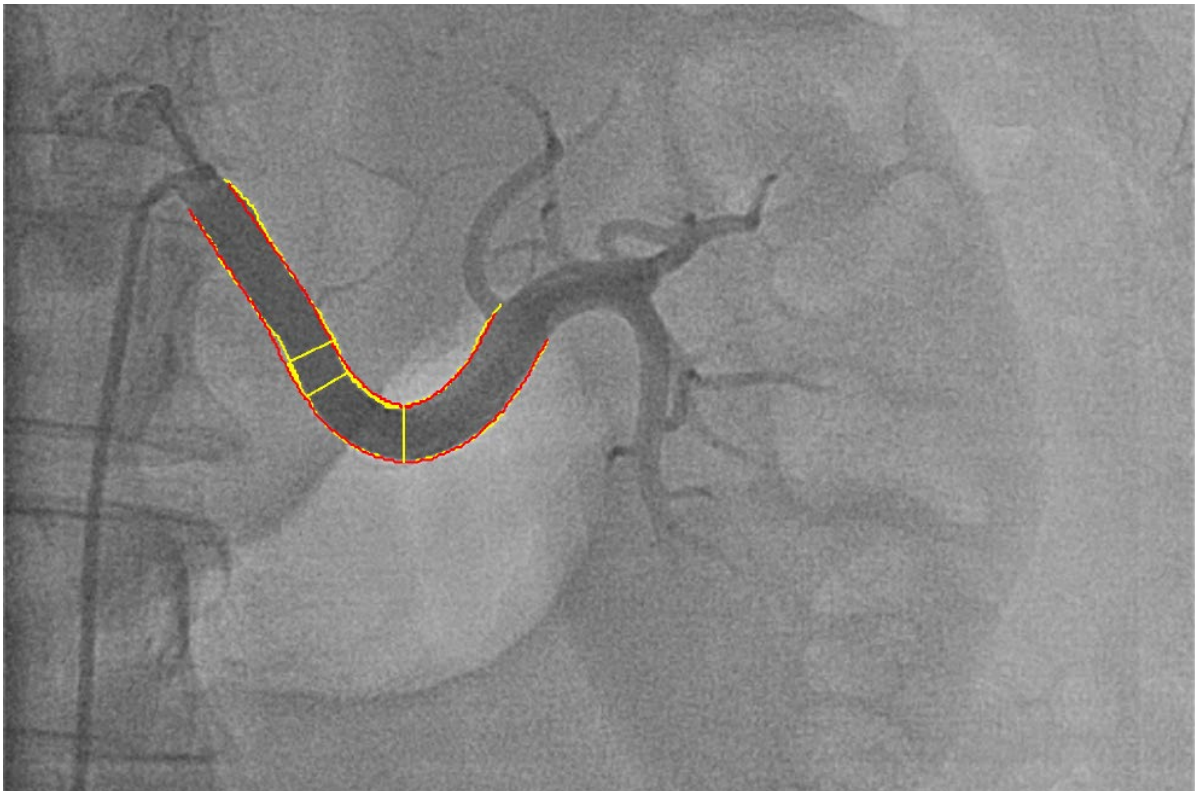


Abbildung 8: Angiographie mit Konturanalyse der linken Nierenarterie, HHR-Register, 50-jähriger Patient

QAngio® ist eine eingetragene Marke von Medical Imaging Systems. QAngio® XA basiert auf Bildverarbeitungsalgorithmen, die an der Abteilung für Bildverarbeitung / Abteilung für Radiologie an der medizinischen Universität Leiden entwickelt wurden. Das Programm ist eine Bildquantifizierungssoftware zur vertieften Analyse von koronaren und peripheren Angiogrammen. Die Software ermöglicht basierend auf automatischen oder manuellen Konturanalysen Berechnungen von Stenosegraden und Gefäßdurchmessern. Jeder Patient dieser Analyse erhielt unmittelbar vor der renalen Denervation eine fluoroskopische Darstellung aller Nierengefäße. Auf der Basis dieser Bilder erfolgte die Identifikation der zur renalen Denervation vorgesehenen Nierenarterien. Akzessorische kleine Nierenarterien, oder kleine Polararterien, die nicht einer Denervation zugänglich waren, wurden nicht denerviert und daher von dieser Analyse ausgeschlossen. Vor Bestimmung der Nierenarteriendiameter, erfolgte die Kalibrierung des Führungskatheter (meist 6 French mit Ausnahme von zwei Fällen mit 7 French und 2 Fällen mit 8 French). Die zu untersuchende Nierenarterie kann digital zentral luminal, am proximalen und distalen Ende mit einer Linie markiert werden, die Software liefert dann automatisch eine Konturwiedergabe mit engstem und weitestem Lumen-Durchmesser und zeichnet dies mit gelb und rot nach (Abb. 8). Durch die Softwareanalyse ist eine objektive Erhebung der Gefäßdiameter möglich.

3.5.1 Bestimmung des renalen Blutflusses

Die Erhebung des renalen Blutflusses (RBF) erfolgte analog der Methode zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses. Der Radius (R) war durch die QAngio Analyse im Vorfeld bestimmt worden (Diameter / 2). Die Formel lautet (Ester S. Oh et al., 2023; Robertson et al., 2010; Steele et al., 2023):

$$RBF = V_{mean} \times \pi R^2$$

3.5.2 Berechnung des renovaskulären Widerstands

Der renale vaskuläre Widerstand (RVR) errechnet sich durch die Formel (Steele et al., 2023):

$$RVR = \frac{MAP}{RBF}$$

3.6 Nierenarteriendenerivation

Es erfolgte die retrospektive Auswertung der Denervationen von 02.03.2012 bis 27.03.2019 am UKS Homburg. In unsere Analyse ging die Blutdruckreduktion nach RDN ein.

3.6.1 Denervations-Devices

Für die Denervation der Nierenarterien wurden in dieser Untersuchung drei verschiedene Denervationskatheter benutzt, zwei Radiofrequenz (RF) - und ein Ultraschalldenervationsdevice (Medtronic, Recor, Abbott) (siehe Abb. 9-11).



Abbildung 9: Simplicity-RDN-Katheter von Medtronic



Abbildung 10: Radiance-RDN-Katheter von Recor



Abbildung 11: EnligHTN-RDN-Katheter von Abbott

Die spezifischen Radiofrequenzkatheter (Simplicity Renal Denervation System; Medtronic, Inc., Mountain View, CA, USA) haben seit 2008 eine CE-Zertifizierung und seit 11/2023 eine Zulassung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). Der Simplicity-Katheter besteht aus einer distalen, selbstexpandierenden Anordnung von 4 Goldelektroden, die, um

eine umfassende Umfangsbehandlung sicherzustellen, in einer Spiralkonfiguration radial um etwa 90° angeordnet sind (Mahfoud et al., 2021). Aufgrund der spiralförmigen Konfiguration legt sich dieser an der Gefäßwand an (siehe Abb. 9 und 12).

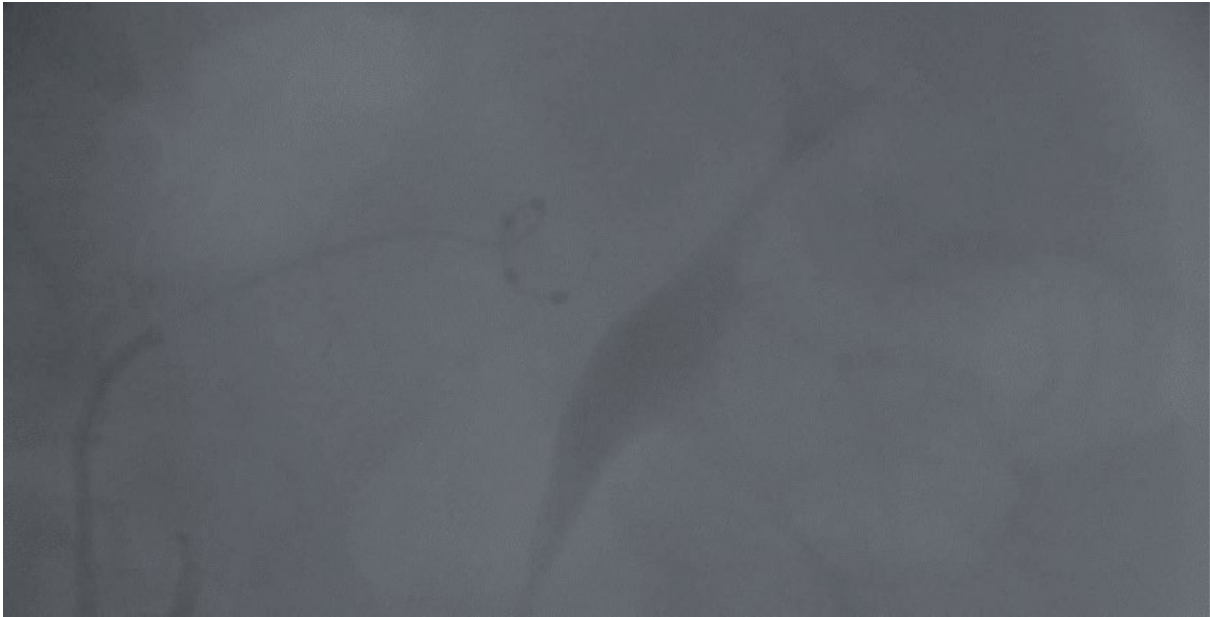


Abbildung 12: Linke Nierenarterie mit einliegendem Symplicity-RDN-Katheter von Medtronic, 50-jähriger Patient aus dem HHR-Register

Unter Nutzung spezieller Algorithmen generiert der Symplicity-Generator für 60 Sekunden eine gleichzeitige Abgabe von Hochfrequenz-Energie über die 4 Elektroden an die Nierenarterienwand (Mahfoud et al., 2013). Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, werden alle zugänglichen Nierenarteriengefäße behandelt, einschließlich Nierenarterien zweiter Ordnung und aberranten Nebenarterien mit einem Durchmesser von ≥ 3 mm. Der Blutfluss in der Nierenarterie wird hierdurch kaum beeinträchtigt und gewährleistet eine kontinuierliche Kühlung zum Schutz der Arterienwand während der Hitzeentwicklung. In Abhängigkeit der Nierenanatomie werden hierbei eine Vielzahl von Ablationen gesetzt (etwa 4-20). Die energetische Leistung beträgt 8 Watt. Die Software liefert Daten zum Monitoring wie Temperaturentwicklung, Impedanz und die Ablationsdauer.

Das EnligHTN-System ist ebenfalls ein Multi-Elektroden-Ablationskatheter von Abbott (vorher St. Jude). Das Korb-Design macht die Platzierung des Ablationskatheters und die gleichzeitige Abgabe von 4 Läsionen leicht möglich (siehe Abb. 11). Der Korb ist im entfalteten Stadium nicht okkludierbar und der Blutstrom zur Niere bleibt während der RDN kontinuierlich erhalten und gewährleistet die Kühlung (siehe Abb. 13). Der Ablationsgenerator verwendet einen proprietären, temperaturgesteuerten Algorithmus zur Herbeiführung zirkumferentieller RF-Läsionen. Er generiert für bis zu 5 Minuten eine kontinuierliche Abgabe von 0,5 Watt bei einem

zweistufigen Temperaturanstieg von initial 4 Grad Celsius/sec bis 65-70 Grad Celsius erreicht sind; ab dieser Temperatur wird die Hitzeentwicklung auf 1 Grad Celsius/sec reduziert (Worthley et al., 2013). Seit 2012 hat das EnligHTN-Renal Denervation-System die europäische CE-Zulassung. In den USA ist das System noch nicht zur Verwendung zugelassen.

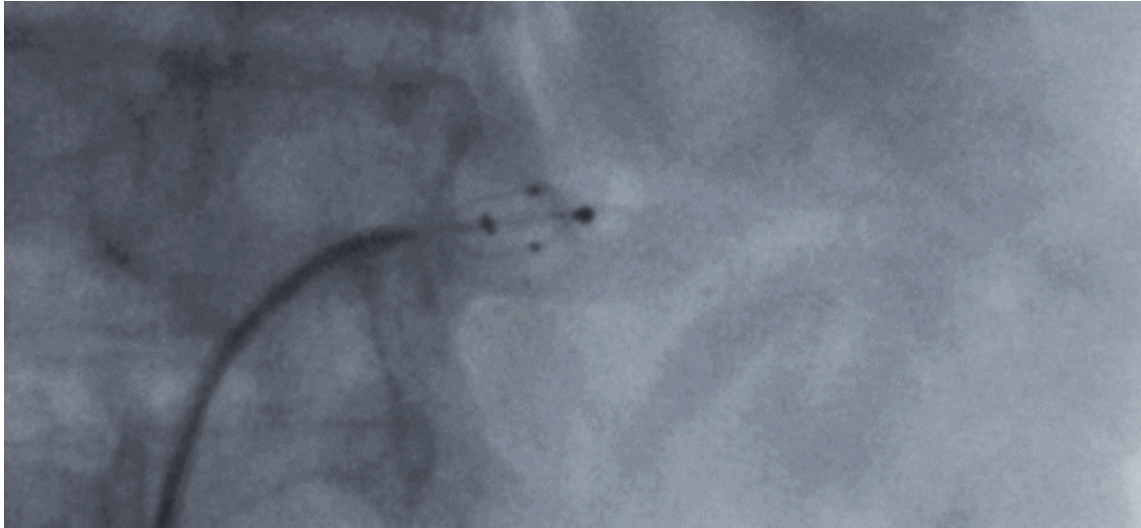


Abbildung 13: Einliegender EnligHTN-RDN-Katheter von Abbott, HHR-Register, 55-jähriger Patient

Der ultraschallbasierte Paradise-Katheter (Recor Medical, Palo Alto, USA) besteht aus einem durch das Lumen verlaufenden Schaft mit einem zylindrischen piezoelektrischen Keramikwandler, der sich am distalen Ende des Katheters befindet. Um den Wandler liegt ein mit sterilem zirkulierendem Wasser gefüllter Ballon, der auf 1,5–2,0 Atmosphären (atm) unter Druck gesetzt wird, sich leicht an die Arterienwand anlegt und eine Kühlung der Nierenarterienwand während der Applikation der Ultraschallwellen und der damit verbundenen Wärmeentwicklung gewährleistet (siehe Abb. 10) (Mahfoud et al., 2023). Die korrekte Lage des Ballons wird kontrastmittelgestützt überprüft (siehe Abb. 14). Der SonoWave 360°-Wandler des Paradise-Systems liefert eine vollständige 360-Grad-Ultraschall-Energieabgabe mit einer Eindringtiefe von 1-6 mm und erreicht etwa 80 Prozent der sympathischen Nerven rund um die Nierenarterie. Jede Abgabe von Ultraschallenergie dauert nur 7 Sekunden und es sind nur 2-3 Behandlungen pro Hauptnierenarterie erforderlich. Mit dem Paradise-System ist eine Behandlung der distalen Zweige nicht erforderlich (Mahfoud et al., 2014).



Abbildung 14: Rechte Nierenarterie mit einliegendem dilatiertem Radiance-RDN-Ballonkatheter

Der behandelbare Nierenarteriendurchmesser beträgt >3 mm und <8 mm (Mahfoud et al., 2014).

3.6.2 Technik der Denervation

Die Patienten erhielten nach lokaler Betäubung mit Mepivacain eine transfemorale Punktion via rechter A. femoralis communis. Es erfolgte der Vorschub des Führungsdraht EMERALD Guidewire J-Tip und via Seldingertechnik anschließend Platzierung der 6–8 French großen Schleuse. Über den Draht erfolgte unter Durchleuchtung die Platzierung des IMA-Führungskatheters (Medtronic) an das Ostiums der Nierenarterien. Nach Rückzug des Drahts wurde mittels Kontrastmittelgabe die Platzierung ins Ostium der jeweiligen Nierenarterie und die Angiographie der Nierenarterien durchgeführt. Über den korrekt liegenden Führungskatheter erfolgte anschließend der Vorschub und die Positionierung des Interventionskatheters. Anschließend wurde die renale Denervation beider Seiten entsprechend den Vorgaben durch die Hersteller durchgeführt. Alle Denervationskatheter werden über eine Kontroll-Konsole gesteuert. Zum Untersuchungszeitpunkt wurden vom Patienten erfasst: Blutdruck (nicht invasiv gemessen), Gewicht, Größe, Hb-Wert, Quick, Durchleuchtungszeit, Energiedosis in $\text{Gy}\cdot\text{cm}^2$, Kontrastmittelverbrauch, Punktion (Arterie und Schleusengröße), Verschlussystem und Komplikationen während der Prozedur.

3.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse wurde die Computersoftware SPSS Statistics 25 von IBM verwendet. Die angegebenen Daten wurden als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM = standard error of the mean) angegeben. Der SEM berechnet sich als Quotient aus der Standardabweichung (SD) geteilt durch die Wurzel der Grundgesamtheit (n) ($SEM = \frac{SD}{\sqrt{n}}$). Kontinuierliche Variablen wurden auf Normalverteilung analysiert mittels Kolmogorov Smirnov-Test und vergleichend mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (one-way ANOVA = analysis of variance) getestet, gefolgt von einem paarweisen Bonferroni und Tukey's PostHoc-Test. Statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Resistive Index vor RDN

Abbildung 1 zeigt die Verteilung des RI der Patienten vor RDN. 95% aller Patienten hatten einen RI zwischen 0.68 und 0.71. Der Mittelwert war 0.70 ± 0.08 , der niedrigste RI war 0.53, der höchste 0.87 (siehe Abb. 15).

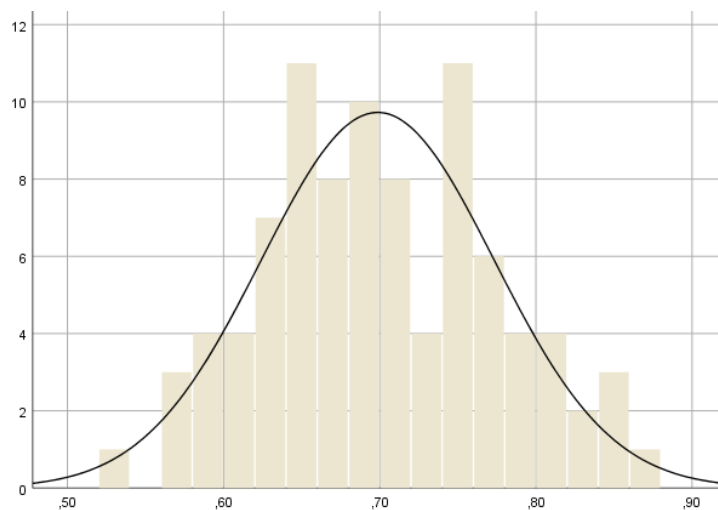


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des RI vor RDN in Näherung der Gauß Normalverteilungs-Kurve

4.2 Zusammenhang des RI mit dem Alter der Patienten

Es zeigte sich in unserer Kohorte, dass das Alter einen signifikanten Einfluss auf den RI hat (siehe Abb. 16).

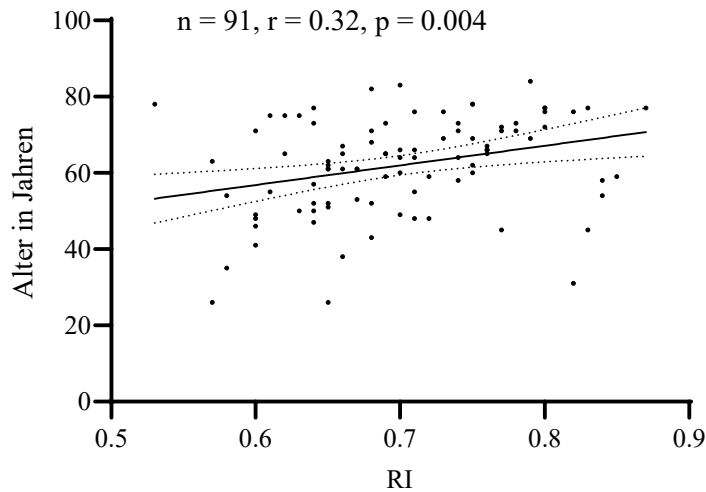


Abbildung 16: Korrelation zwischen Alter und RI

4.3 Zusammenhang der Länge der Niere und dem RI

Die sonographisch bestimmte Länge der Niere in cm gemessen von Ober- zu Unterepol erfolgte bei allen Patienten vor RDN. Es zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Länge der Niere und dem RI auf der linken Seite (siehe Abb. 17). Auf der rechten Seite war dieser Zusammenhang gleichgerichtet, aber nicht mehr signifikant (siehe Abb. 18).

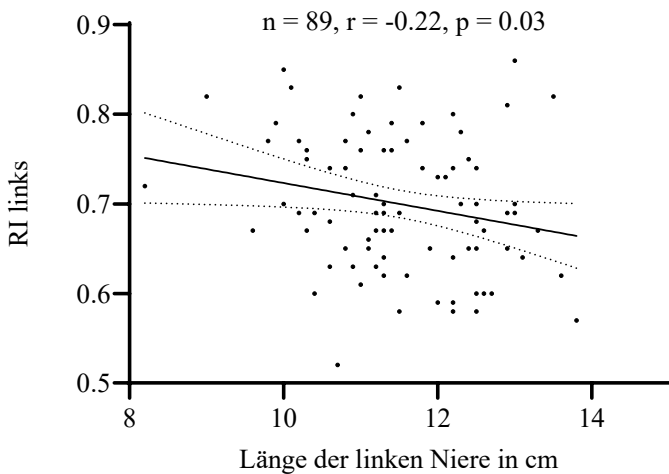


Abbildung 17: Korrelation zwischen der Länge der Niere und dem RI links

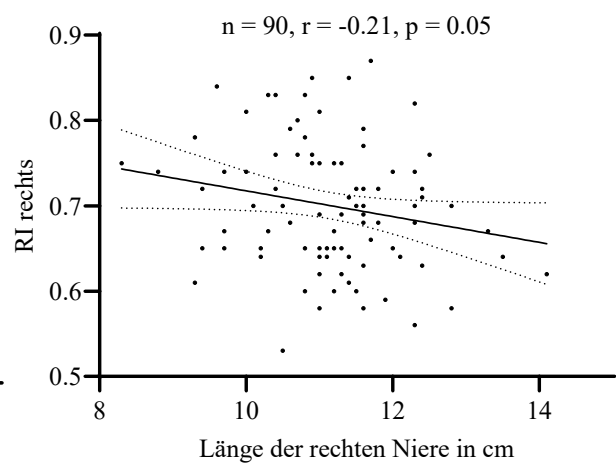


Abbildung 18: Korrelation zwischen der Länge der Niere und dem RI rechts

4.4 Zusammenhang des renalen Blutflusses, des Durchmessers der Nierenarterien und Länge der Nieren

Erwartungsgemäß positiv war der Zusammenhang zwischen dem Durchmesser der Nierenarterie und dem renalen Blutfluss, sowohl auf der linken wie auf der rechten Seite (siehe Abb. 19 und 20).

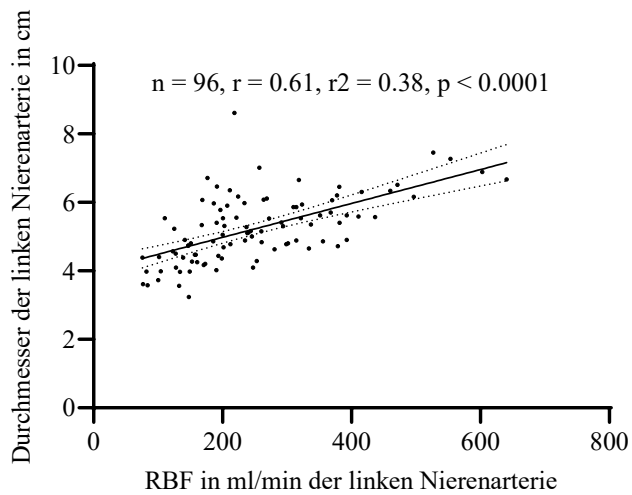


Abbildung 19: Korrelation zwischen dem Durchmesser der linken Nierenarterie und dem RBF

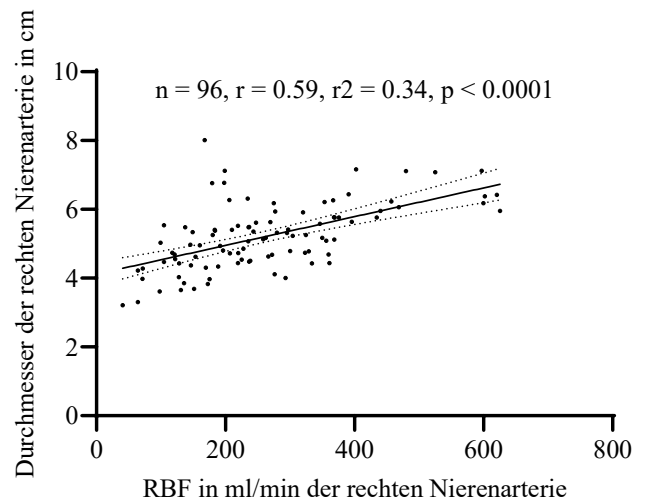


Abbildung 20: Korrelation zwischen dem Durchmesser der rechten Nierenarterie und dem RBF

Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Länge der Nieren und dem renalen Blutfluss bds. (siehe Abb. 21 und 22).

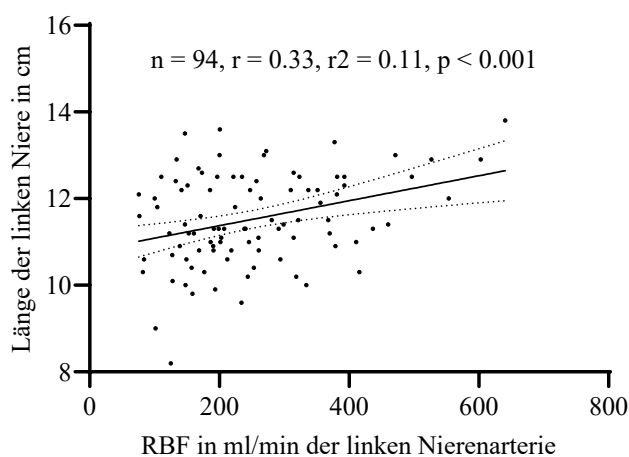


Abbildung 21: Regressionsanalyse zwischen der Länge der Niere und des RBF links

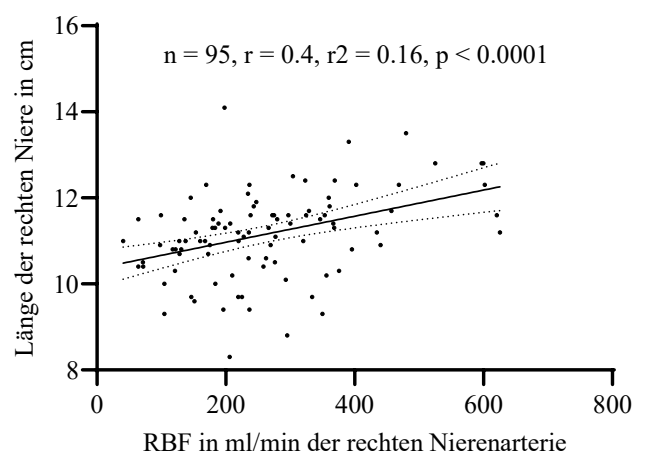


Abbildung 22: Regressionsanalyse zwischen der Länge der Niere und des RBF rechts

4.5 Zusammenhang des renalen Blutflusses und der GFR vor RDN

Um den Zusammenhang zwischen dem renalen Blutfluss und der Nierenfunktion zu untersuchen, erfolgte eine Analyse der Cystatin-C-GFR und der Kreatinin-GFR. Hier zeigte sich eine signifikant positive Korrelation (siehe Abb. 23 und 24).

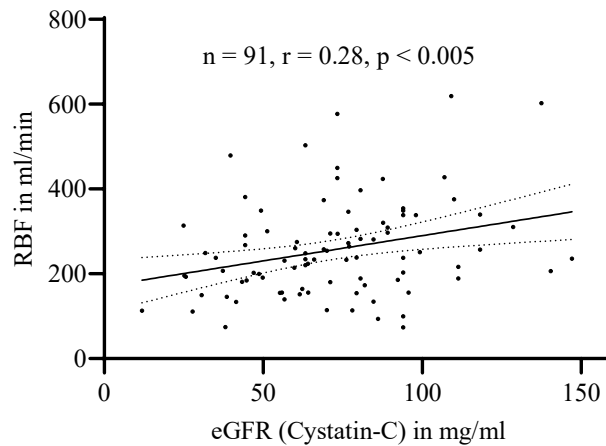


Abbildung 23: Korrelation zwischen RBF und eGFR (Cystatin-C)

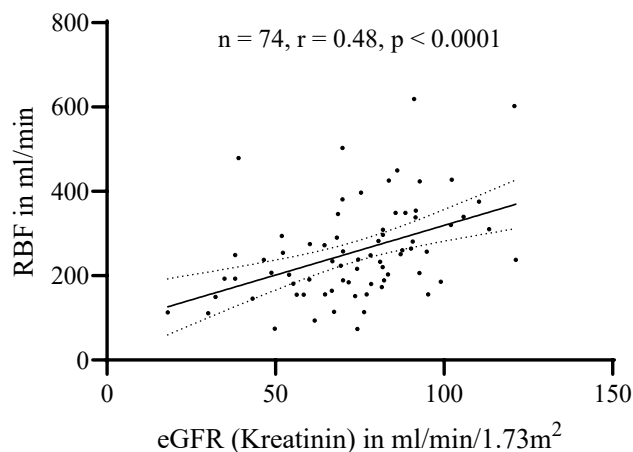


Abbildung 24: Korrelation zwischen RBF und eGFR (Kreatinin)

4.6 Zusammenhang zwischen dem Alter, renalen Blutfluss und eGFR vor RDN

Es erfolgte die Beurteilung des Einflusses des Alters der Patienten auf den renalen Blutfluss. Hier konnte, wie beim RI, ein signifikant negativer Einfluss des Alters auf den renalen Blutfluss nachgewiesen werden (siehe Abb. 25). Ebenfalls war in unserer Kohorte eine negative Korrelation des Alters auf die eGFR nachweisbar (siehe Abb. 26).

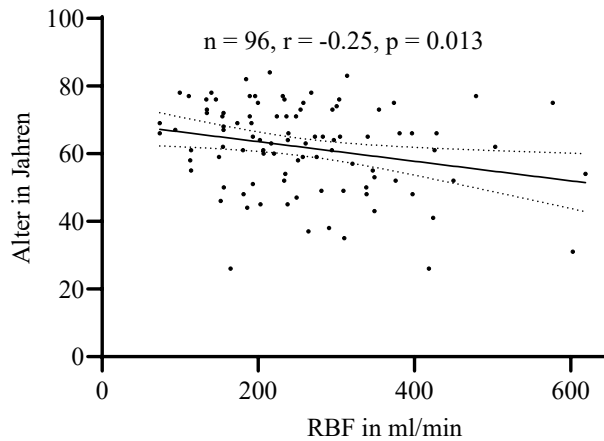


Abbildung 25: Korrelation zwischen Alter und renalem Blutfluss

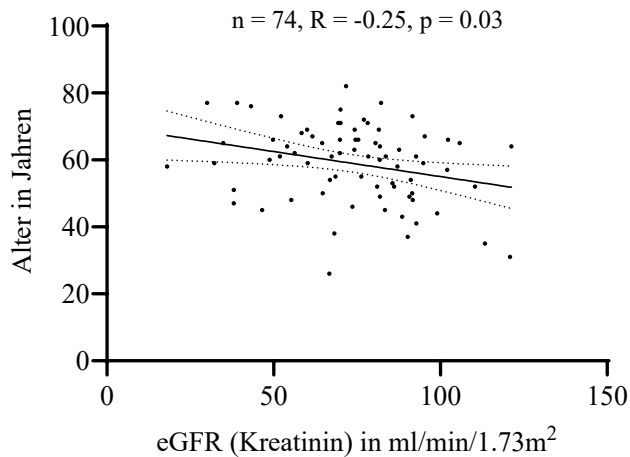


Abbildung 26: Korrelation zwischen Alter und eGFR (Kreatinin)

4.7 Zusammenhang des RI mit Blutdruck- und Widerstandsparametern und dem Nierenarteriendurchmesser vor RDN

Die eingehende Untersuchung der Zusammenhänge zwischen renalen Ausgangsparametern (d.h. dem renalen Blutfluss, dem renalen vaskulären Widerstand und dem Durchmesser der Nierenarterien), sowie den Blutdruckwerten („office“, 24h-Blutdruck und MAP) mit dem RI vor RDN ergab ein heterogenes Bild. Die Korrelationen, in absteigender Ordnung mit abnehmendem p-Wert, sind in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt.

Zusammenhang zwischen Blutdruck, RBF, RVR, Nierenarteriendurchmesser mit dem RI vor RDN (n=91)

Parameter vor RDN	RI	
	r	p
Diastolischer Blutdruck („office“)	-0.39	<0.0001
Diastolischer Blutdruck (24h)	-0.31	0.003
PP („office“)	0.32	0.003
PP (24h)	0.28	0.008
MAP („office“)	-0.27	0.013
MAP (24h)	-0.26	0.013
RBF	-0.23	0.026
Durchmesser der Nierenarterie rechts / RI rechts	-0.23	0.03
Durchmesser der Nierenarterien bds.	-0.18	0.08
RVR („office“-Blutdruck)	0.18	0.093
RVR (24h-Blutdruck)	0.16	0.146
Durchmesser der Nierenarterie links / RI links	-0.09	0.41
Systolischer Blutdruck (24h)	-0.03	0.779
Systolischer Blutdruck („office“)	-0.008	0.944

Tabelle 2: Blutdruckwerte, renaler Blutfluss und vaskulärer Widerstand, sowie Durchmesser der Nierenarterien und deren Korrelation mit dem RI vor RDN

Es bestand eine negative Korrelation zwischen dem diastolischen Blutdruckwert, für beide Messungen, den 24h- und den „office“-Blutdruck. Im Gegensatz dazu zeigten die systolischen Ausgangsblutdruckwerte (24h- und „office“-Blutdruck) keinen Zusammenhang mit dem RI vor RDN. Der Pulsdruck (24h- und „office“-Messung) vor RDN war für beide Messmethoden positiv mit dem RI korreliert. Der ermittelte RVR zeigte keinen Zusammenhang mit dem RI, sowohl in der 24h-Messung, sowie der „office“-Messung. Der renale Blutfluss wies jedoch einen signifikant negativen Zusammenhang mit dem RI auf. Der Durchmesser der rechten Nierenarterie hatte einen negativen Einfluss auf den RI der rechten Niere, links war kein Zusammenhang nachweisbar (siehe Tabelle 2).

4.8 Systolischer 24h-Blutdruck nach RDN

Der systolische Langzeit-Blutdruck vor RDN betrug im Mittel 152 ± 17 mmHg und änderte sich durch die RDN hoch signifikant (siehe Abb. 27).

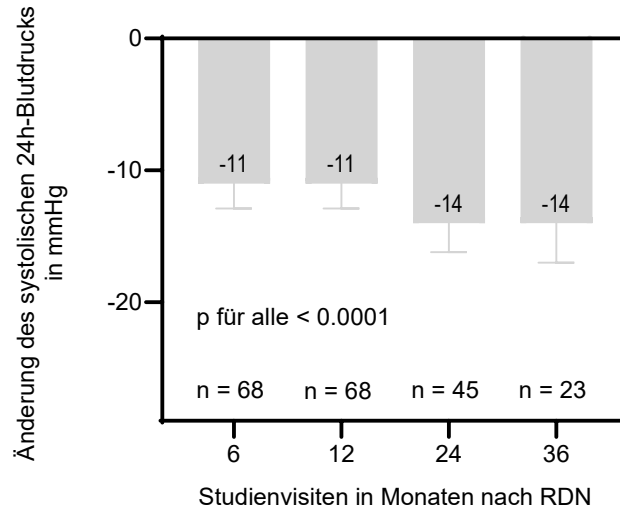


Abbildung 27: Systolische Blutdruckänderung (24h-Blutdruck) nach RDN mit Mittelwert, 95% Konfidenzintervall und Standardfehler

4.9 Diastolischer 24h-Blutdruck nach RDN

Der diastolische Langzeit-Blutdruck vor der RDN betrug im Mittel 85 ± 13 mmHg. Nur für die Studienvisite nach 24 Monaten nach RDN war eine signifikante Änderung zu verzeichnen (siehe Abb. 28).

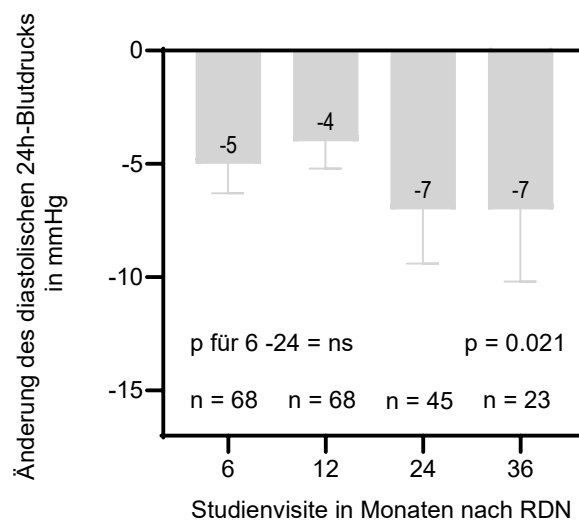


Abbildung 28: Diastolische Blutdruckänderung (24h-Blutdruck) nach RDN mit Mittelwert, 95% Konfidenzintervall und Standardfehler

Der systolische, in der Klinik gemessene Blutdruck vor der RDN betrug im Mittel 165 ± 21 mmHg und war nach RDN signifikant reduziert (siehe Abb. 29).

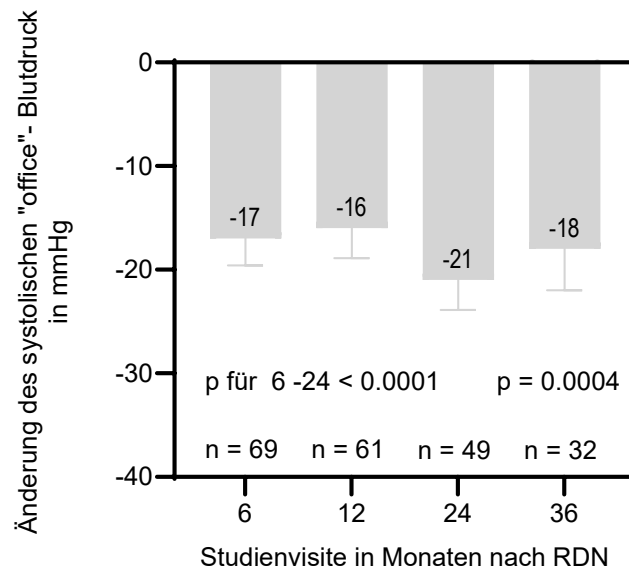


Abbildung 29: Systolische Blutdruckänderung („office“-Blutdruck) nach RDN mit Mittelwert, 95% Konfidenzintervall und Standardfehler

4.10 Änderung des diastolischen „office“-Blutdrucks über die Zeit

Der diastolische „office“-Blutdruck vor der RDN betrug im Mittel 87 ± 16 mmHg (siehe Abb. 30).

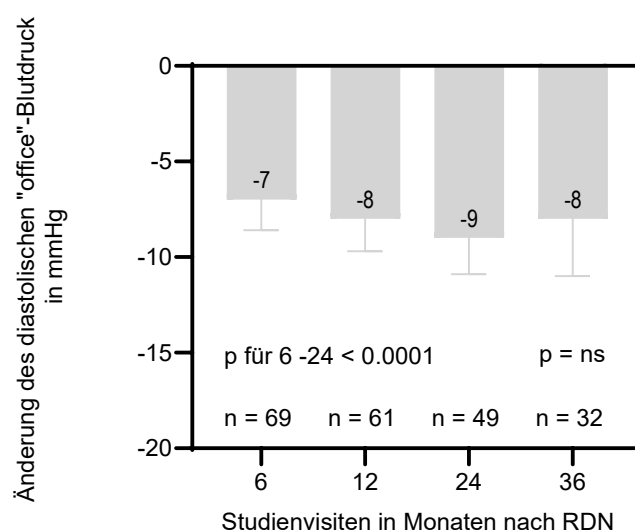


Abbildung 30: Diastolische Blutdruckänderung („office“-Blutdruck) mit Mittelwert, 95% Konfidenzintervall und Standardfehler

4.11 Herzfrequenz vor und nach RDN

Die Herzfrequenz der Patienten änderte sich nicht durch die renale Denervation (siehe Abb. 31).

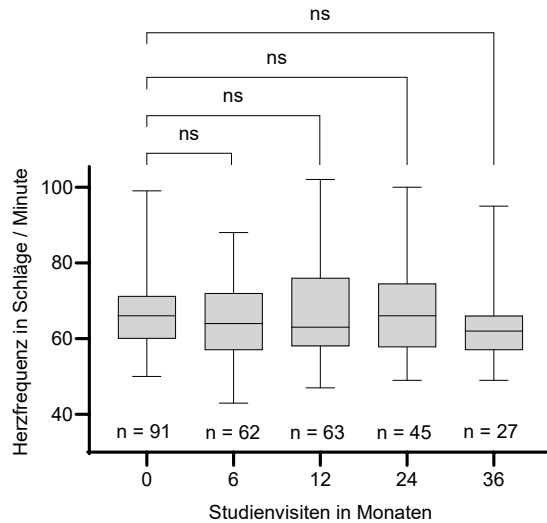


Abbildung 31: Herzfrequenz in Schläge / Minute vor und nach RDN

4.12 Systolische und diastolische Flussgeschwindigkeiten vor und nach RDN

Nur die diastolische Geschwindigkeit der linken Nierenarterie für den Zeitpunkt 0 vs. 6 Monate nahm signifikant von 25 ± 11 cm/sec auf 29 ± 25 cm/sec zu. Die sonstigen Flussgeschwindigkeiten nach RDN waren nicht signifikant verändert (siehe Abb. 32 und 33).

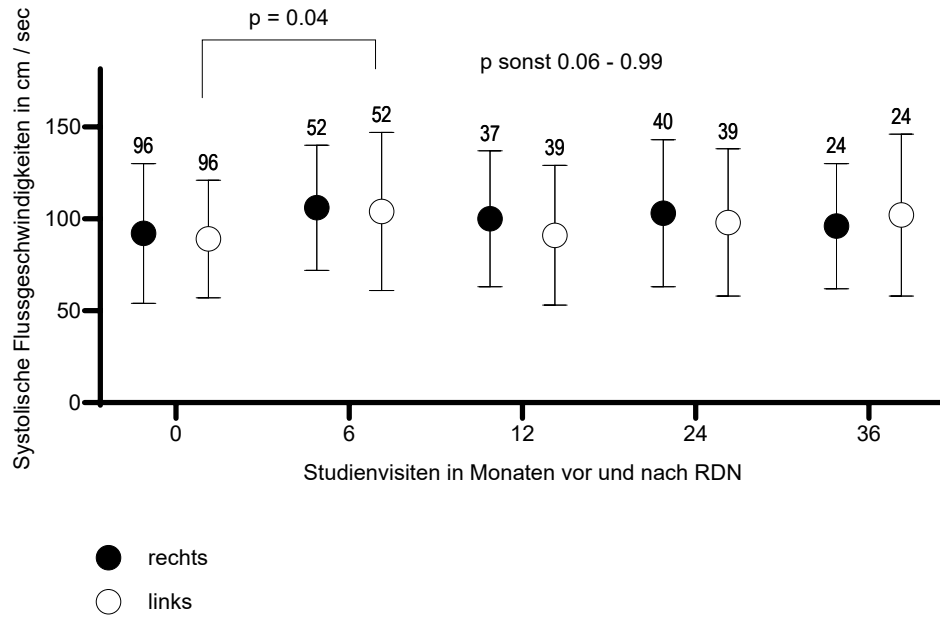


Abbildung 32: Systolische Flussgeschwindigkeiten in beiden Nierenarterien vor und nach RDN in cm / sec mit Patientenzahl.

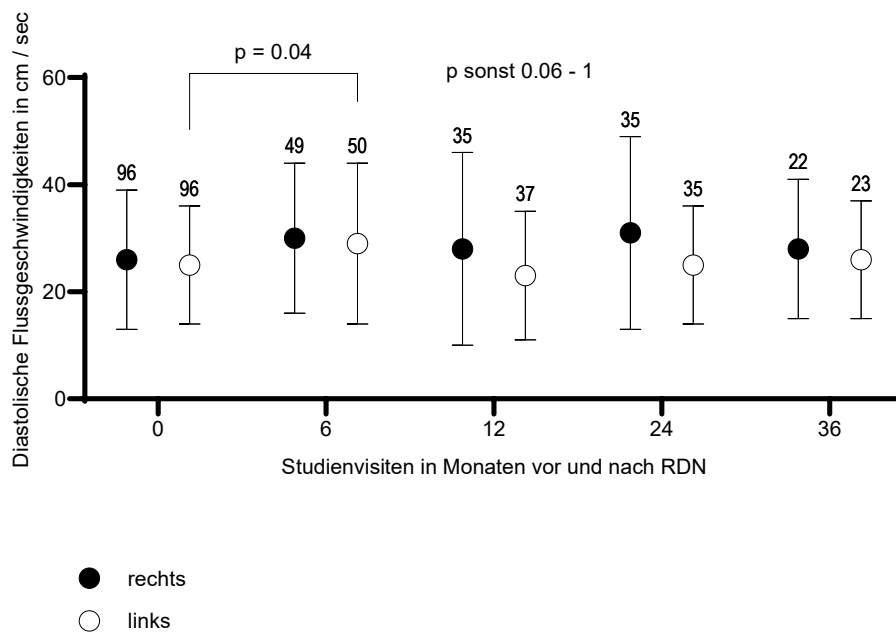


Abbildung 33: Diastolische Flussgeschwindigkeiten in beiden Nierenarterien vor und nach RDN in cm / sec mit Patientenzahl.

4.13 Mittlere Flussgeschwindigkeit beider Nierenarterien vor und nach RDN

Die mittlere Flussgeschwindigkeit (V_m) nahm nach RDN für den Zeitpunkt 6 Monate versus vor RDN um 8 ± 18 cm / sec aufgrund der zuvor geschilderten Änderung der diastolischen

Komponente signifikant zu. Im weiteren Verlauf war keine Änderung von Vm abgrenzbar (siehe Abb. 34).

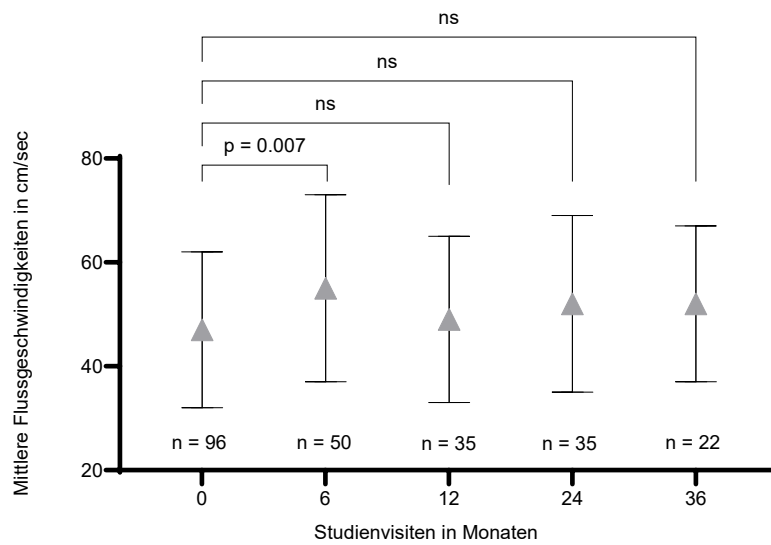


Abbildung 34: Mittlere Flussgeschwindigkeit beidseits vor und nach RDN

In der Evaluation des RI vor und nach RDN zeigte sich nach 36 Monaten eine numerische Erniedrigung von im Mittel 0.70 ± 0.08 auf 0.68 ± 0.08 , die keine statistische Signifikanz erreichte im Vergleich zum Zeitpunkt 0 (siehe Abb. 35).

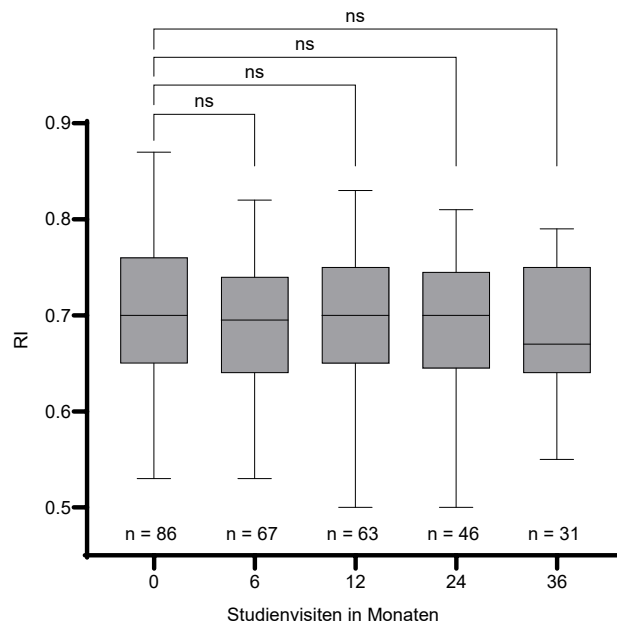


Abbildung 35: RI vor und nach RDN

4.14 Serumkreatininkonzentrationen vor und nach RDN

Es zeigte sich keine signifikante Änderung des Serumkreatinins über die Zeit nach RDN im Vergleich zum Zeitpunkt vor RDN (siehe Abb. 36).

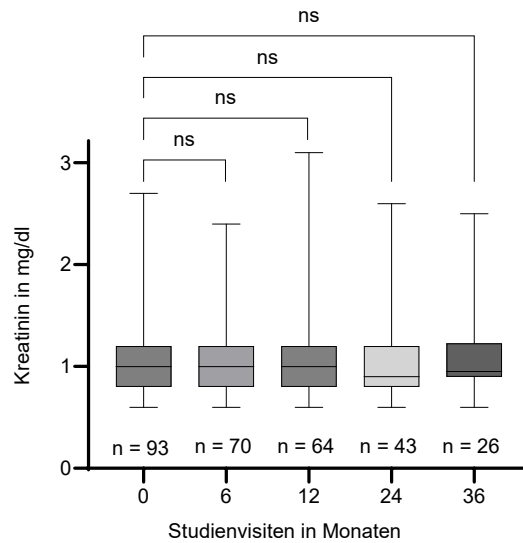


Abbildung 36: Kreatininverlauf in mg/dl

4.15 Kreatinin-GFR vor und nach RDN

In der Analyse der Kreatinin-GFR zeigte sich keine signifikante Änderung durch RDN (siehe Abb. 37).

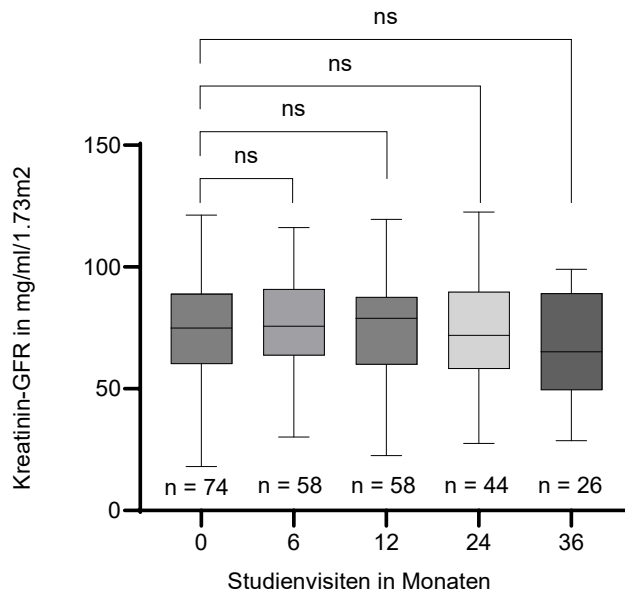


Abbildung 37: eGFR (Kreatinin) Verlauf in ml/min/1.73m²

4.16 Einfluss von RI, RBF und RVR auf den Blutdruckabfall nach RDN

Der Einfluss der Ausgangsparameter Resistive Index, renaler Blutfluss und des renal vaskulären Widerstands auf die Blutdruckreduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der 24h-Blutdruckmessung und in der „office“-Messung nach RDN war gering. Es war nur ein signifikanter Einfluss des RI vor RDN auf die diastolische Blutdruckreduktion nach 36 Monaten in der „office“-Blutdruckmessung ($r^2 = 0.15$, $p = 0.046$) und ein signifikanter Einfluss des RBF vor RDN auf isoliert die diastolische Blutdruckreduktion nach 24 Monaten ebenfalls in der „office“-Messung ($r^2 = 0.20$, $p = 0.0015$) nachweisbar. Auf die systolische Blutdruckreduktion in der 24h-Messung oder der „office“-Messung nach RDN war kein Einfluss des RI, RBF oder RVR nachweisbar. Damit konnte die Bestimmung dieser Parameter das Verhalten der Blutdruckreduktion nicht vorhersagen.

5 Diskussion

Die Ultraschalluntersuchung der Nierenarterien entwickelte sich aufgrund der breiten Verfügbarkeit und Sicherheit zum primären diagnostischen Instrument in der Beurteilung bei Nierenarterienstenosen, -Dissektionen, Aneurysmata, akuten oder chronischen Verschlüssen, sowie der fibromuskulären Dysplasie und anderen Gefäßaffektionen, wie bei Vaskulitis (Di Monaco et al., 2019; Krumme & Blum, 1997; Olin et al., 2014; Radermacher et al., 2001; Radermacher et al., 2002; Zeller et al., 2003). Mit Entwicklung der hochauflösenden Ultraschallgeräte lässt die Duplexsonographie verlässlich die Visualisierung der Aa. renales und der kleinen intrarenalen Interlobararterien bei Erwachsenen und auch bei Kindern zu (Brasseler et al., 2023). Neben der qualitativen und quantitativen Beurteilung der extra- und intrarenalen Durchblutung kann zeitgleich die parenchymale Beurteilung der Niere kombiniert werden. Daher hat die Nierenarterienduplexsonographie auch vor allem rund um einen interventionellen Eingriff an den Nierenarterien ihren Stellenwert als strahlungs- und kontrastmittelfreie Untersuchung, zählt zum „standard of care“ im klinischen Alltag und gehört zum Untersuchungsprotokoll in den großen internationalen randomisiert kontrollierten Studien zur renalen Denervation (z.B. SPYRAL HTN-ON Med NCT02439775, SPYRAL HTN-OFF MED Study NCT02439749, RADIANCE-HTN NCT02649426, Peregrine Post-Market Study NCT02570113).

5.1 Resistive Index der Homburger Hypertonie-Register Kohorte

In der Literatur wurden, wie Eingangs bereits erläutert, für den RI verschiedene Normwert publiziert und wir definieren im Alltag einen normalen RI als Wert zwischen 0.55 bis 0.71; ohne

für das Alter zu korrigieren, wie dies teilweise vorgeschlagen wird (Aikimbaev et al., 2001; Grün et al., 2012; Hertzberg et al., 1993; Keogan et al., 1996; Knapp et al., 1995; Schwerk et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit war der RI der Patienten des Homburger Registers zum Ausgangszeitpunkt 0.70 ± 0.08 . Der Wert liegt an der oberen äußeren Norm der publizierten Daten bei einem medianen Patientenalter von 62 ± 13 Jahren, was in dieser Kohorte höher war als in den im Voraus zitierten Studien. In unserer Auswertung wurden ausschließlich Hypertoniker eingeschlossen, es lagen viele Komorbiditäten und ein hohes kardiovaskuläres Risikoprofil vor. Gemeinsam bedingen sie den hohen RI-Wert vor RDN. Der in der Homburger Kohorte erhobene Wert liegt auch oberhalb der großen Studie von Doi et al. (2012) mit 426 Teilnehmern, die bei Patienten mit essentieller Hypertonie unter medikamentöser Therapie bei annähernd gleichem medianem Alter von 63 ± 14 Jahren einen mittleren RI von 0.67 ± 0.09 identifizierten. In der Studie von Kintis et al. (2017) war der RI bei 50 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie mit 0.69 ± 0.06 im Vergleich zu 50 Patienten mit kontrollierter Hypertonie mit 0.61 ± 0.07 signifikant erhöht, bei geringem Altersunterschied beider Gruppen (59 ± 9 vs. 61 ± 11 Jahren). In der Publikation von Krumme et al. (1994) wurde für Hypertoniepatienten ein altersspezifischer mittlerer RI für 51–60-Jährige von 0.67 ± 0.60 - 0.73 und für 61–70-Jährige von 0.73 ± 0.65 - 0.82 als Normwert vorgeschlagen. Der hohe RI vor RDN diskriminiert die Homburger Kohorte daher in ein vaskulär vulnerables Kollektiv und der erhobene RI liegt im Bereich der erwarteten Breite (Toledo et al., 2015).

5.2 Resistive Index vor und nach RDN

Der RI der Patienten war vor allem durch den diastolischen Blutdruck stark negativ korreliert, in ähnlichem Ausmaß in der „office“, wie in der 24h -Blutdruckmessung. Dies passt zu publizierten Daten von Toledo et al. (2015) an 1962 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und einer GFR von 15 bis 59 ml/min pro 1.73 m^2 und wird von den Autoren mit der Abnahme der diastolischen Blutdruckkomponente bei zunehmender Gefäßsteifigkeit erklärt. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, war in *in-vitro* Untersuchungen ein stärkerer Zusammenhang des RI mit dem Pulsdruck als mit dem Gefäßwiderstand nachgewiesen worden (Tublin et al., 1999). Ebenfalls zeigte sich in unserer Auswertung eine starke positive Korrelation des Pulsdruckes und dem RI sowohl in der „office“- , sowie in der 24h - Blutdruckmessung. Diese Assoziation ist bereits mehrfach nachgewiesen worden und erklärt sich zum Teil durch die inverse Korrelation des RI zum diastolischen Blutdruck (Hashimoto & Ito, 2011; Heine et al., 2013; Krumme et al., 1997; Seiler et al., 2012). Eine weitere Ursache ist, dass eine proportional stärkere myogene kontraktile Reaktion der Vas afferens auf einen pulsatilen Druckstimulus erzeugt wird im Vergleich zu einem statischen Druckniveau und dadurch eine stärkere Kontraktion mit Steigerung der Flussgeschwindigkeit einhergeht (Bidani

et al., 2009). Als dritte Erklärung kann die Druck-Fluss-Beziehung im menschlichen Kreislaufsystem mit der Übertragung der Druck-Pulsation (der Aorta) auf die Nierenarterien-Flussgeschwindigkeiten angeführt werden (Mills et al., 1970). In unserer Analyse zeigte sich eine negative Korrelation des Durchmessers der rechten Nierenarterie mit dem RI rechts; eine signifikante Korrelation war auf der linken Seite nicht nachweisbar. Die beiderseits vorliegende negative Korrelation deutet eine auf beiden Seiten in gleicher Richtung gelagerte Beziehung an und wird bedingt durch den Zusammenhang von Flussgeschwindigkeiten und Lumenänderung der Strömungslehre (O'Neill, 2014).

Dass eine RDN-induzierte Blockade der Nierenerven den RI signifikant verringern kann, wurde bereits publiziert (Mahfoud et al., 2012). Nachfolgend wurde auch gezeigt, dass die Änderung des RI nach RDN abhängig war von dem Ausgangswert vor RDN und nur pathologische Werte > 0.7 eine signifikante Erniedrigung durch RDN erfuhren (Manukyan et al., 2022). Kontrovers hierzu können die Langzeitdaten nach RDN diskutiert werden. Es zeigte sich eine signifikante Änderung des RI nach dem ersten und zweiten Jahr nach RDN von 0.71 ± 0.07 auf stabil 0.68 ± 0.01 ; im 10 Jahresverlauf war der RI wieder auf 0.7 ± 0.1 gestiegen (Al Ghorani et al., 2024). Dass die auch in unserer Studie beobachtete numerische Erniedrigung des RI nach RDN in der vorliegenden Analyse keine statistische Signifikanz erreichte, liegt vermutlich daran, dass die Patientenzahl nach 36 Monaten deutlich reduziert war ($n = 27$). Da grundsätzlich ein niedriger RI die bessere kardiovaskuläre Prognose hat, können diese Ergebnisse als ein positives Signal für die RDN gewertet werden (Mahfoud et al., 2012).

Obwohl in der vorliegenden Analyse das Delta der systolischen Blutdruckreduktion sowohl in der „office“-, wie in der 24h -Blutdruckmessung höher ausfiel als das Delta der diastolischen Blutdruckreduktion, und damit relativ vor allem die systolische im Vergleich zur diastolischen Blutdruckkomponente durch die RDN reduziert war, zeigte sich in der vorliegenden Analyse kein signifikanter Einfluss auf den RI. Eine post hoc -Auswertungen des aktuell größten Registers zur renalen Denervation, dem Global prospective registry for sympathetic renal denervation in selected indications through 3 years registry = Global SEMPLICITY Registry zu kardiovaskulären Risikofaktoren und ihren Einfluss auf die Blutdruckreduktion nach RDN zeigte im Nachbeobachtungszeitraum von drei Jahren eine stabile Blutdruckreduktion ohne Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko, Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz, dem Ausgangsblutdruckwert oder dem Alter der Patienten (Mahfoud et al., 2020).

5.3 Renaler Blutfluss und Renale Denervation

Der Gefäßdurchmesser der A. renalis wurde vor RDN durch die Angiographie erhoben. Es wurde nicht vorausgesetzt, dass der Durchmesser nach RDN der gleiche bleibt. Da eine

erneute Angiographie nach RDN zur erneuten Evaluation des Durchmessers ethisch nicht vertretbar war, wurde dieser einmalige Ausgangswert mit der Blutdruckreduktion korreliert. Ähnlich wie in der Studie von De Jong et al. (2016), die eine nervale Stimulation der afferenten Nierenerven mit 20 mA für 2 ms vor und nach RDN vornahm und eine deutliche Reduktion des induzierbaren Blutdrucks nach RDN fanden und schließlich dadurch Responder im 24h-Blutdruck identifizierten, versuchten wir, die renale Durchblutung als ein Marker für den vaskulären Widerstand vor RDN zu quantifizieren und in Korrelation mit dem Blutdruckabfall nach RDN zu setzen (De Jong et al., 2016). Der Längsdurchmesser der Nieren war positiv mit dem RBF korreliert. Kleine Nieren sind meist der Ausdruck einer Niereninsuffizienz und Minderperfusion, daher war zu erwarten, dass der RBF mit der Nierengröße zunimmt (Krumme, 2006). Diese Ergebnisse werden auch durch die daran folgende Analyse bestätigt, dass die Cystatin-C-GFR eine stark positive Korrelation mit dem RBF aufwies. Hierzu ergänzend zeigte sich, dass der renale Blutfluss mit dem Alter abnahm. In unserer Analyse ergab sich ein signifikanter prädiktiver Einfluss des Durchmessers der Nierenarterien auf den Blutfluss auf beiden Seiten. Es korrelierte in unserer Analyse nicht der RBF mit dem Blutdruckabfall nach RDN zu allen Zeitpunkten, isoliert für die rechte und linke Seite betrachtet, sowie für beide Seiten zusammen. Somit konnte die erste Hypothese der Analyse, dass die Durchblutung und der Widerstand in den Nieren prädiktiv für den Blutdruckabfall nach RDN ist, nicht bestätigt werden. Die renale Perfusion, gemessen an den Flussgeschwindigkeiten, blieb unverändert (zweite Hypothese).

5.4 Renaler vaskulärer Widerstand

Die Übertragung erhöhter Pulsdrücke auf die Mikrozirkulation sind nachgewiesenermaßen schädigend für das Gefäßbett der Zielorgane (Byrom & Dodson, 1948; O'Rourke & Safar, 2005; Ester S. Oh et al., 2023; Pacholko & Iadecola, 2024). Die cerebrale und renale Perfusion weisen deutliche Ähnlichkeiten auf und teilen Singularitäten, ihre Durchblutung wird durch den Bayliss-Effekt reguliert (Bayliss, 1902). Beides sind parenchymatöse Organe mit einer ähnlichen vaskulären Vulnerabilität, der genannten ausgeprägten Autoregulation und einem geringsten vaskulären Widerstand bei kontinuierlich hoher antegrader Flussrate (O'Rourke & Safar, 2005; Steele et al., 2023). Ein gängiges Verfahren zur Beurteilung der cerebralen vaskulären Kompetenz, also der Autoregulation als Reaktion auf pathologische Zustände, ist die Messung der Änderung der mittleren Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media und/oder der A. carotis interna nach vasodilatatorischer Hyperkapnie (DeConne et al., 2024; Freeberg et al., 2023; Georgiadis, 2000; Magyar-Stang et al., 2023; Nation et al., 2013; Robertson et al., 2010; Scheuermann et al., 2023; Steele et al., 2023). Dies wird u.a. bei z.B. Schlaganfall, Hirnatrophie, cerebralem oder spinalem Trauma, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz,

polyzystischer Nierenerkrankung und generell bei Arteriosklerose und vaskulären Risikofaktoren überprüft. In einer Studie, die vor und in der Hyperkapnie die Gefäßdurchmesser der A. cerebri media mittels MRT und der A. carotis interna mittels Ultraschall gemessen, sowie die Flussgeschwindigkeiten in beiden Gefäßen mittels Duplexsonographie untersucht hat, konnte gezeigt werden, dass sich die konzentrische und dilatatorische Reagibilität der Gefäßgebiete heterogen verhalten aber die relative reaktive Änderung der Flussgeschwindigkeiten in beiden Gefäßen gleich war (Coverdale et al., 2015). In einer älteren Studie an Hunden konnte eine regionale, segmentale und temporale Verschiedenheit der Autoregulation der cerebralen Gefäße auf Hypotonie oder Hypertonie gemessen an der cerebralen Durchblutung festgestellt werden, die auch den zeitlichen Einfluss einer akuten Hypertonie auf die Änderung der Blutflussgeschwindigkeit verdeutlichte (Baumbach & Heistad, 1985). Die Beurteilung der Blutflussgeschwindigkeiten in diesen Gefäßen in Ultraschalltechnik ist bereits lange Praxis (Lipsitz et al., 2000; Maeda et al., 1993; E. S. Oh et al., 2023; Robertson et al., 2010; Scheuermann et al., 2023; Serena et al., 2013; Steele et al., 2023). In Analogie zu den Methoden in der Neurologie, wurden in dieser Arbeit die Durchmesser der A. renalis, die Blutflussgeschwindigkeiten und der renale vaskuläre Widerstand berechnet. In unserer Analyse zeigte der RBF eine signifikant negative Korrelation zum RI, jedoch zeigte sich keine Korrelation zwischen dem renal vaskulären Widerstand (in der „office“, sowie der 24h -Blutdruckmessung) und dem RI. Somit stimmen die Ergebnisse unserer Analyse mit der These überein, dass der RI nicht ausschlaggebend den vaskulären Widerstand der Nieren widerspiegelt (Grün et al., 2012; Heine et al., 2013; O'Neill, 2014). Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem renal vaskulären Widerstand und der Blutdruckreduktion nach RDN (erste Hypothese). Als Prädiktor für den Blutdruckabfall kann somit der renale vaskuläre Widerstand nicht dienen. Möglicherweise wird der Widerstand in der aktuellen Analyse und den vorausgegangenen Untersuchungen bei Patienten mit Bluthochdruck nach RDN durch bislang unbekannte Mechanismen reguliert und das prädiktive Ausgangsniveau ist noch nicht bekannt.

Vorrausgehende Studien haben einen Einfluss der RDN auf die Gefäßreagibilität ergeben. So besteht neben den ähnlichen anatomischen Eigenschaften der Hirn- und Nierengefäße, eine enge neuronale Beziehung. Nach renaler Denervation von spontan-hypertensiven Ratten war das neurologische Outcome nach Okklusion der A. cerebri media gebessert, was durch die Autoren auf einen kontinuierlich niedrigeren systemischen Blutdruck während und nach dem ischämischen Schlaganfall, sowie einer reduzierten postischämischen Hyperperfusion, gemessen an einem reduziertem cerebralen Blutfluss im Infarktgebiet sowie kontralateral, erklärt wurde (Hasegawa et al., 2017). In einer CT-Studie an 65 Patienten wurde ebenfalls der Einfluss der RDN auf die Distensibilität (= Compliance) der Aorta dahin gehend nachgewiesen,

dass nach RDN bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie im 6 Monats-Nachverfolgungszeitraum die Steifigkeit der Aorta abnahm, und dieser Effekt unabhängig von der erzeugten Blutdrucksenkung war (Stoiber et al., 2018). Eine Analyse des peripheren Augmentationsindex in den Fingerarterien zeigte im Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie nach RDN (n = 40) vs. Scheinprozedur (n = 10) eine signifikante Reduktion der Gefäßsteifigkeit nach RDN und keine nach der Scheinprozedur (Hering et al., 2013). Neben den Effekten auf den Blutdruck erzeugte die RDN bei n = 50 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie auch extrarenale Wirkungen (vs. n = 10 in der Scheinprozedur), und konnte eine Reduktion der Herzfrequenz und eine Steigerung der Dauer und Höhe der Belastbarkeit in der Ergometrie aufzeigen, was durch die Autoren neben der Blutdruckreduktion auf eine Reduktion des peripheren Widerstands zurückgeführt wird (Ewen et al., 2014). In der vorliegenden Analyse am Homburger Kollektiv war die mittlere Herzfrequenz der Patientin nach RDN nicht verändert. Der Einfluss der Begleitmedikation auf die Herzfrequenz, insbesondere der β -Blocker, erklärt bei den Patienten mit Adhärenz, dass die hohen Herzfrequenzen bereits therapiert waren und keine Interpretation auf den RDN-Effekt durch die Herzfrequenzbestimmung möglich war (Böhm et al., 2021).

5.5 RDN und Nierenfunktion

Bluthochdruck ist vor Rauchen, Übergewicht, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, der familiären vaskulären Prädisposition der prävalenteste Risikofaktor für kardiovaskuläre, zerebrale und renale Morbidität, sowie Mortalität (Böhm et al., 2014; Schmieder et al., 2021; Stanaway JD & C, 2018). In der Vergangenheit wurde die renale Sicherheit der interventionellen RDN zur Blutdruckreduktion bereits in mehreren kontrolliert randomisierten Studien und Registerarbeiten nachgewiesen und die Evidenz fällt zu Gunsten der RDN aus, auch wenn mit der großen Symplicity HTN-3 eine neutrale kontrolliert randomisierte Studie vorliegt (Azizi et al., 2024; Bhatt et al., 2014; Böhm et al., 2021; Mancia et al., 2023; Mohammad et al., 2023; Ott et al., 2022; Persu et al., 2023; Weber et al., 2022). Bei Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer polyzystischer Nierenerkrankung wurde die RDN als sequenzieller minimalinvasiver Eingriff anschließend an die Mesenterialplexusblockade erfolgreich zur Schmerzkontrolle bei ausgesuchten Patienten eingesetzt, ohne die Nierenfunktion relevant zu beeinflussen (Casteleijn et al., 2017). CKD-Patienten weisen eine höhere sympathische Aktivierung durch die Niereninsuffizienz auf und die RDN ist für diese medikamentös schwer einzustellende Patienten langfristig wirksam, wie 36 Monats-Daten von Patienten mit chronischer schwerer Niereninsuffizienz und einer GFR von ≥ 15 ml/min/1.73 m² - < 60 ml/min/1.73 m² ergaben (Ott et al., 2022). Auch in der

vorliegenden Analyse sind Patienten mit einer reduzierter GFR eingeschlossen worden und die Nierenfunktion hat sich im Nachverfolgungszeitraum nicht verändert. Da von einer natürlichen jährlichen Reduktion der GFR um 2.4 ml/min/1.73 m² bei Patienten mit Hypertonie auszugehen ist, kann mit dem stabilen GFR-Verlauf der HHR-Kohorte ebenfalls ein nephroprotektiver Effekt der RDN postuliert werden (Mahfoud et al., 2019; Mahfoud et al., 2012; Mohammad et al., 2023). Die systolischen und diastolischen Geschwindigkeiten der Nierenarterien waren vor und nach RDN in unserer Analyse annähernd unverändert. Für die enddiastolische Flussgeschwindigkeit auf der linken Seite war isoliert für 6 Monate nach RDN eine geringfügige, aber signifikante Erhöhung von 3cm/sec zu messen, die im weiteren Nachverfolgungszeitraum nicht mehr nachweisbar war. Eine kritische Flussbeschleunigung wie nach Dissektion oder bei Stenosierung war nicht abgrenzbar, ebenfalls waren keine Verschlüsse oder signifikante Abfälle der Perfusion vorhanden. Zusammen mit der stabilen Nierenfunktion gemessen am Serum-Kreatinin, der Cystatin-C-GFR und dem stabilen RI-Verlauf liegt mit der unveränderten systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeit ein weiterer Beleg für eine erhaltene renale Funktion und Autoregulation der renalen Perfusion nach RDN vor.

5.6 RDN-Effekte

In der vorliegenden Analyse zeigte sich eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks, in der 24h-, sowie der „office“-Messung. Die Reduktion des diastolischen Blutdrucks war in der 24h-Blutdruckmessung für die Zeitpunkte 6-24 Monate numerisch erniedrigt, wenn diese auch nicht das Signifikanzniveau erreichte. Für den Zeitpunkt nach 36 Monaten erreichte die Reduktion statistische Signifikanz. In der „office“-Blutdruckmessung war die diastolische Blutdruckreduktion mit Ausnahme des Zeitpunkts von 36 Monaten deutlich und signifikant nach RDN erniedrigt. Dass eine stabile systolische Blutdruckreduktion erreicht werden konnte, zeigt, dass die Prozedur erfolgreich war.

5.7 Limitationen

Die größte Limitation dieser Arbeit ist das retrospektive Design und die nachträgliche Analyse der duplexsonographisch erhobenen Flusskurven an starren Bildern. Vermeintlich bessere Darstellungen schon in der Durchführung, die zu einer Änderung der Flussgeschwindigkeit geführt hätten, konnten nicht berücksichtigt werden. Andererseits ist eine Beeinflussung der Untersucher auf die Ergebnisse ausgeschlossen. Ebenfalls ist die Abwesenheit einer Kontroll-Gruppe und / oder einer Scheininterventionsgruppe eine Limitation, daher lässt sich der natürliche Verlauf der Flussgeschwindigkeit und Widerstandsparameter nicht vergleichen.

Dennoch trägt diese Analyse dazu bei gerade bei Hochrisikopatienten Sicherheit und Effizienz langfristig zu analysieren.

6 Ausblick

Es bleibt zu evaluieren, ob der RBF nach RDN konstant bleibt, oder, wie zu erwarten wäre, zunimmt. Für die Evaluation sind nichtinvasive Maßnahmen, wie ggf. die Angio-MRT in BOLD-Technik zu diskutieren. Auch eine invasive FFR-Messung der Nierenarterien zur Bestimmung des renalen Widerstands unmittelbar vor der RDN in Analogie zu den Methoden in den Koronararterien sind ein interessanter Ansatz zur Klärung des Einflusses des renalen Widerstands auf den Blutdruck und die Blutdruckreduktion (Haddock et al., 2018; van Brussel et al., 2017; van Brussel et al., 2020).

7 Literaturverzeichnis

- Aikimbaev, K. S., Canataroglu, A., Ozbek, S., & Usal, A. (2001). Renal vascular resistance in progressive systemic sclerosis: evaluation with duplex Doppler ultrasound. *Angiology*, 52(10), 697-701. <https://doi.org/10.1177/000331970105201006>
- Al Ghorani, H., Kulenthiran, S., Lauder, L., Recktenwald, M. J. M., Dederer, J., Kunz, M., Götzinger, F., Ewen, S., Ukena, C., Böhm, M., & Mahfoud, F. (2024). Ultra-long-term efficacy and safety of catheter-based renal denervation in resistant hypertension: 10-year follow-up outcomes. *Clinical Research in Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02417-2>
- Andrikou, I., Tsioufis, C., Konstantinidis, D., Kasiakogias, A., Dimitriadis, K., Leontsinis, I., Andrikou, E., Sanidas, E., Kallikazaros, I., & Tousoulis, D. (2018). Renal resistive index in hypertensive patients. *The Journal of Clinical Hypertension*, 20(12), 1739-1744. <https://doi.org/10.1111/jch.13410>
- Aribisala, B. S., Morris, Z., Eadie, E., Thomas, A., Gow, A., Valdés Hernández, M. C., Royle, N. A., Bastin, M. E., Starr, J., Deary, I. J., & Wardlaw, J. M. (2014). Blood Pressure, Internal Carotid Artery Flow Parameters, and Age-Related White Matter Hyperintensities. *Hypertension*, 63(5), 1011-1018. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.02735>
- Atherton, D. S., Deep, N. L., & Mendelsohn, F. O. (2012). Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clinical Anatomy*, 25(5), 628-633. <https://doi.org/10.1002/ca.21280>
- Azizi, M., Mahfoud, F., Weber, M. A., Sharp, A. S. P., Schmieder, R. E., Lurz, P., Lobo, M. D., Fisher, N. D. L., Daemen, J., Bloch, M. J., Basile, J., Sanghvi, K., Saxena, M., Gosse, P., Jenkins, J. S., Levy, T., Persu, A., & Investigators. (2022). Effects of Renal Denervation vs Sham in Resistant Hypertension After Medication Escalation. *Journal of the American Medical Association of Cardiology*, 7(12), 1244. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3904>
- Azizi, M., Schmieder, R. E., Mahfoud, F., Weber, M. A., Daemen, J., Davies, J., Basile, J., Kirtane, A. J., Wang, Y., Lobo, M. D., Saxena, M., Feyz, L., Rader, F., Lurz, P., Sayer, J., Sapoval, M., Levy, T., & Investigators. (2018). Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 391(10137), 2335-2345. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31082-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31082-1)
- Azizi, M., Sharp, A. S. P., Fisher, N. D. L., Weber, M. A., Lobo, M. D., Daemen, J., Lurz, P., Mahfoud, F., Schmieder, R. E., Basile, J., Bloch, M. J., Saxena, M., Wang, Y., Sanghvi, K., Jenkins, J. S., Devireddy, C., Rader, F., Gosse, P., Claude, L., & Investigators. (2024). Patient-Level Pooled Analysis of Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure 6 Months After Medication Escalation: The RADIANCE Clinical Trial Program. *Circulation*, 149(10), 747-759. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.066941>
- Barbato, E., Azizi, M., Schmieder, R. E., Lauder, L., Böhm, M., Brouwers, S., Bruno, R. M., Dudek, D., Kahan, T., Kandzari, D. E., Lüscher, T. F., Parati, G., Pathak, A., Ribichini, F. L., Schlaich, M. P., Sharp, A. S. P., Sudano, I., Volpe, M., Tsioufis, C., . . . Mahfoud, F. (2023). Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*, 44(15), 1313-1330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad054>
- Baumbach, G. L., & Heistad, D. D. (1985). Regional, segmental, and temporal heterogeneity of cerebral vascular autoregulation. *Annals of Biomedical Engineering*, 13(3-4), 303-310. <https://doi.org/10.1007/bf02584248>
- Bayliss, W. M. (1902). On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol*, 28(3), 220-231. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1902.sp000911>

- Bhatt, D. L., Kandzari, D. E., O'Neill, W. W., D'Agostino, R., Flack, J. M., Katzen, B. T., Leon, M. B., Liu, M., Mauri, L., Negoita, M., Cohen, S. A., Oparil, S., Rocha-Singh, K., Townsend, R. R., & Bakris, G. L. (2014). A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 370(15), 1393-1401. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1402670>
- Bidani, A. K., Griffin, K. A., Williamson, G., Wang, X., & Loutzenhiser, R. (2009). Protective Importance of the Myogenic Response in the Renal Circulation. *Hypertension*, 54(2), 393-398. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.133777>
- Bigé, N., Lévy, P. P., Callard, P., Faintuch, J.-M., Chigot, V., Jousselin, V., Ronco, P., & Boffa, J.-J. (2012). Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, 13(1), 139. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-139>
- Böhm, M., Kario, K., Kandzari, D. E., Mahfoud, F., Weber, M. A., Schmieder, R. E., Tsioufis, K., Pocock, S., Konstantinidis, D., Choi, J. W., East, C., Lee, D. P., Ma, A., Ewen, S., Cohen, D. L., Wilensky, R., Devireddy, C. M., Lea, J., Schmid, A., & Investigators. (2020). Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 395(10234), 1444-1451. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30554-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30554-7)
- Böhm, M., Linz, D., Ukena, C., Esler, M., & Mahfoud, F. (2014). Renal denervation for the treatment of cardiovascular high risk-hypertension or beyond? *Circulation Research*, 115(3), 400-409. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.302522>
- Böhm, M., Linz, D., Urban, D., Mahfoud, F., & Ukena, C. (2013). Renal sympathetic denervation: applications in hypertension and beyond. *Nature Reviews Cardiology*, 10(8), 465-476. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.89>
- Böhm, M., Tsioufis, K., Kandzari, D. E., Kario, K., Weber, M. A., Schmieder, R. E., Townsend, R. R., Kulenthiran, S., Ukena, C., Pocock, S., Ewen, S., Weil, J., Fahy, M., & Mahfoud, F. (2021). Effect of Heart Rate on the Outcome of Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(10), 1028-1038. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.044>
- Brasseler, M., Finkelberg, I., Müntjes, C., & Cetiner, M. (2023). Case Report: Renal artery stenosis in children: ultrasound as a decisive diagnostic and therapy-accompanying technique! *Frontiers in Pediatrics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1251757>
- Bude, R. O., & Rubin, J. M. (1999). Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*, 211(2), 411-417. <https://doi.org/10.1148/radiology.211.2.r99ma48411>
- Byrom, F. B., & Dodson, L. F. (1948). The causation of acute arterial necrosis in hypertensive disease. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 60(3), 357-368. <https://doi.org/10.1002/path.1700600302>
- Campese, V. M. (1997). Neurogenic factors and hypertension in chronic renal failure. *J Nephrol*, 10(4), 184-187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9377724>
- Casteleijn, N. F., Van Gastel, M. D. A., Blankestijn, P. J., Drenth, J. P. H., De Jager, R. L., Leliveld, A. M., Stellema, R., Wolff, A. P., Groen, G. J., Gansevoort, R. T., Drenth, J. P. H., De Fijter, J. W., Gansevoort, R. T., Peters, D. J. M., Wetzels, J., & Zietse, R. (2017). Novel treatment protocol for ameliorating refractory, chronic pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*, 91(4), 972-981. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.007>
- Collard, D., van Brussel, P. M., van de Velde, L., Wijntjens, G. W. M., Westerhof, B. E., Karemaker, J. M., Piek, J. J., Reekers, J. A., Vogt, L., de Winter, R. J., & van den Born, B.-J. H. (2020). Estimation of Intraglomerular Pressure Using Invasive Renal Arterial Pressure and Flow Velocity Measurements in Humans. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(8), 1905-1914. <https://doi.org/10.1681/asn.2019121272>
- Converse, R. L., Jr., Jacobsen, T. N., Toto, R. D., Jost, C. M., Cosentino, F., Fouad-Tarazi, F., & Victor, R. G. (1992). Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure.

- New England Journal of Medicine*, 327(27), 1912-1918. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212313272704>
- Costello, H. M., Johnston, J. G., Juffre, A., Crislip, G. R., & Gumz, M. L. (2022). Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation. *Physiological Reviews*, 102(4), 1669-1701. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2021>
- Coverdale, N. S., Lalande, S., Perrotta, A., & Shoemaker, J. K. (2015). Heterogeneous patterns of vasoreactivity in the middle cerebral and internal carotid arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulation Physiology*, 308(9), H1030-1038. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00761.2014>
- Cupples, W. A., & Braam, B. (2007). Assessment of renal autoregulation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 292(4), F1105-F1123. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00194.2006>
- Darabont, R., Mihalcea, D., & Vinereanu, D. (2023). Current Insights into the Significance of the Renal Resistive Index in Kidney and Cardiovascular Disease. *Diagnostics*, 13(10), 1687. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101687>
- De Freminville, J.-B., Vernier, L.-M., Roumy, J., Patat, F., Gatault, P., Sautenet, B., Barbet, C., Longuet, H., Merieau, E., Buchler, M., & Halimi, J.-M. (2021). Early changes in renal resistive index and mortality in diabetic and nondiabetic kidney transplant recipients: a cohort study. *BMC Nephrology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02263-8>
- De Jong, M. R., Adiyaman, A., Gal, P., Smit, J. J. J., Delnoy, P. P. H. M., Heeg, J.-E., Van Hasselt, B. A. A. M., Lau, E. O. Y., Persu, A., Staessen, J. A., Ramdat Misier, A. R., Steinberg, J. S., & Elvan, A. (2016). Renal Nerve Stimulation–Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension*, 68(3), 707-714. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07492>
- DeConne, T. M., Fancher, I. S., Edwards, D. G., Trott, D. W., & Martens, C. R. (2024). CD8(+) T-cell metabolism is related to cerebrovascular function in middle-aged adults. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00267.2023>
- Di Monaco, S., Lengelé, J. P., Heenaye, S., Danse, E., Hammer, F., Lopez-Sublet, M., Toubiana, L., Rabbia, F., & Persu, A. (2019). Prevalence and characteristics of renal artery fibromuscular dysplasia in hypertensive women below 50 years old. *European Journal of Clinical Investigation*, 49(10). <https://doi.org/10.1111/eci.13166>
- Di Nicolo, P., & Granata, A. (2019). Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. *Journal of Nephrology*, 32(4), 527-538. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-00567-x>
- DiBona, G. F. (2000a). Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279(5), R1517-1524. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.5.R1517>
- DiBona, G. F. (2000b). Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279(5), R1517-1524. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.5.R1517>
- DiBona, G. F. (2003). Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension*, 41(3 Pt 2), 621-624. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000047205.52509.8A>
- DiBona, G. F., & Kopp, U. C. (1997). Neural control of renal function. *Physiological Reviews*, 77(1), 75-197. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.1.75>
- DiBona, G. F., & Sawin, L. L. (2004). Effect of renal denervation on dynamic autoregulation of renal blood flow. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 286(6), F1209-1218. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00010.2004>
- Doi, Y., Iwashima, Y., Yoshihara, F., Kamide, K., Hayashi, S.-I., Kubota, Y., Nakamura, S., Horio, T., & Kawano, Y. (2012). Renal Resistive Index and Cardiovascular and Renal Outcomes in Essential Hypertension. *Hypertension*, 60(3), 770-777. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.112.196717>
- Doležel, S. (1967). Monoaminergic innervation of the kidney. Aorticorenal Ganglion — A sympathetic, monoaminergic ganglion supplying the renal vessels. *Experientia*, 23(2), 109-111. <https://doi.org/10.1007/bf02135946>

- Dörr, O., Liebetrau, C., Mollmann, H., Achenbach, S., Sedding, D., Szardien, S., Willmer, M., Rixe, J., Troidl, C., Elsasser, A., Hamm, C., & Nef, H. M. (2013). Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structural renal damage. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4), 479-480. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.051>
- 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. *Journal of Applied Physiology*, 108(2), 227-237. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00832.2009>
- Ewen, S., Mahfoud, F., Linz, D., Pöss, J., Cremers, B., Kindermann, I., Laufs, U., Ukena, C., & Böhm, M. (2014). Effects of Renal Sympathetic Denervation on Exercise Blood Pressure, Heart Rate, and Capacity in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*, 63(4), 839-845. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.01985>
- Ewen, S., Ukena, C., Luscher, T. F., Bergmann, M., Blankestijn, P. J., Blessing, E., Cremers, B., Dorr, O., Hering, D., Kaiser, L., Nef, H., Noory, E., Schlaich, M., Sharif, F., Sudano, I., Vogel, B., Voskuil, M., Zeller, T., Tzafirri, A. R., . . . Mahfoud, F. (2016). Anatomical and procedural determinants of catheter-based renal denervation. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 17(7), 474-479. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.08.004>
- Freeberg, K. A., Craighead, D. H., Heinbockel, T. C., Rossman, M. J., Jackman, R. A., Jankowski, L. R., Ludwig, K. R., Chonchol, M., Bailey, E. F., & Seals, D. R. (2023). Time-efficient, high-resistance inspiratory muscle strength training increases cerebrovascular reactivity in midlife and older adults. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 325(5), H1059-H1068. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00351.2023>
- Georgiadis, D. (2000). Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *European Heart Journal*, 21(5), 407-413. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1742>
- Gerhart, M. K., Seiler, S., Grun, O. S., Rogacev, K. S., Fliser, D., & Heine, G. H. (2010). Indices of systemic atherosclerosis are superior to ultrasound resistance indices for prediction of allograft survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(4), 1294-1300. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp631>
- Grün, O. S., Herath, E., Weihrauch, A., Flugge, F., Rogacev, K. S., Fliser, D., & Heine, G. H. (2012). Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney allow a selective assessment of chronic kidney injury? *Radiology*, 264(3), 894-902. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111533>
- Guertzenstein, P. G., & Silver, A. (1974). Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. *Journal of Physiology*, 242(2), 489-503. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1974.sp010719>
- Haddock, B. T., Francis, S. T., Larsson, H. B. W., & Andersen, U. B. (2018). Assessment of Perfusion and Oxygenation of the Human Renal Cortex and Medulla by Quantitative MRI during Handgrip Exercise. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(10), 2510-2517. <https://doi.org/10.1681/asn.2018030272>
- Hasegawa, Y., Nakagawa, T., Matsui, K., & Kim-Mitsuyama, S. (2017). Renal Denervation in the Acute Phase of Ischemic Stroke Provides Brain Protection in Hypertensive Rats. *Stroke*, 48(4), 1104-1107. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.015782>
- Hashimoto, J., & Ito, S. (2011). Central Pulse Pressure and Aortic Stiffness Determine Renal Hemodynamics. *Hypertension*, 58(5), 839-846. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.177469>
- Hashimoto, J., & Ito, S. (2015). Aortic Blood Flow Reversal Determines Renal Function. *Hypertension*, 66(1), 61-67. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05236>
- Hausberg, M., Kosch, M., Harmelink, P., Barenbrock, M., Hohage, H., Kisters, K., Dietl, K. H., & Rahn, K. H. (2002). Sympathetic Nerve Activity in End-Stage Renal Disease. *Circulation*, 106(15), 1974-1979. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034043.16664.96>
- Heine, G. H., Gerhart, M. K., Ulrich, C., Kohler, H., & Girndt, M. (2005). Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant

- recipients. *Kidney International*, 68(2), 878-885. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00470.x>
- Heine, G. H., Rogacev, K. S., Fliser, D., & Krumme, B. (2013). Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*, 61(2), e22. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00655>
- Hering, D., Esler, M. D., Krum, H., Mahfoud, F., Bohm, M., Sobotka, P. A., & Schlaich, M. P. (2011). Recent advances in the treatment of hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 9(6), 729-744. <https://doi.org/10.1586/erc.11.71>
- Hering, D., Lambert, E. A., Marusic, P., Ika-Sari, C., Walton, A. S., Krum, H., Sobotka, P. A., Mahfoud, F., Bohm, M., Lambert, G. W., Esler, M. D., & Schlaich, M. P. (2013). Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*, 31(9), 1893-1900. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283622e58>
- Hering, D., Mahfoud, F., Walton, A. S., Krum, H., Lambert, G. W., Lambert, E. A., Sobotka, P. A., Bohm, M., Cremers, B., Esler, M. D., & Schlaich, M. P. (2012). Renal denervation in moderate to severe CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(7), 1250-1257. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111062>
- Hertzberg, B. S., Carroll, B. A., Bowie, J. D., Paine, S. S., Kliwer, M. A., Paulson, E. K., Weber, T. M., & Gimenez, E. I. (1993). Doppler US assessment of maternal kidneys: analysis of intrarenal resistivity indexes in normal pregnancy and physiologic pelvicaliectasis. *Radiology*, 186(3), 689-692. <https://doi.org/10.1148/radiology.186.3.8430175>
- Heyeraas, K. J., & Aukland, K. (1987). Interlobular arterial resistance: influence of renal arterial pressure and angiotensin II. *Kidney Int*, 31(6), 1291-1298. <https://doi.org/10.1038/ki.1987.142>
- Husain-Syed, F., Birk, H. W., Ronco, C., Schörmann, T., Tello, K., Richter, M. J., Wilhelm, J., Sommer, N., Steyerberg, E., Bauer, P., Walmrath, H. D., Seeger, W., McCullough, P. A., Gall, H., & Ghofrani, H. A. (2019). Doppler-Derived Renal Venous Stasis Index in the Prognosis of Right Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*, 8(21). <https://doi.org/10.1161/jaha.119.013584>
- Husain-Syed, F., Singam, N. S. V., Viehman, J. K., Vaughan, L., Bauer, P., Gall, H., Tello, K., Richter, M. J., Yogeswaran, A., Romero-González, G., Rosner, M. H., Ronco, C., Assmus, B., Ghofrani, H. A., Seeger, W., Birk, H. W., & Kashani, K. B. (2023). Changes in Doppler-Derived Kidney Venous Flow and Adverse Cardiorenal Outcomes in Patients With Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*, 12(16). <https://doi.org/10.1161/jaha.123.030145>
- Kandzari, D. E., Townsend, R. R., Bakris, G., Basile, J., Bloch, M. J., Cohen, D. L., East, C., Ferdinand, K. C., Fisher, N., Kirtane, A., Lee, D. P., Puckrein, G., Rader, F., Vassalotti, J. A., Weber, M. A., Willis, K., & Secemsky, E. (2021). Renal denervation in hypertension patients: Proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 98(3), 416-426. <https://doi.org/10.1002/ccd.29884>
- Katholi, R. E. (1983). Renal nerves in the pathogenesis of hypertension in experimental animals and humans. *Am J Physiol*, 245(1), F1-14. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1983.245.1.F1>
- Keogan, M. T., Kliwer, M. A., Hertzberg, B. S., DeLong, D. M., Tupler, R. H., & Carroll, B. A. (1996). Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology*, 199(1), 165-169. <https://doi.org/10.1148/radiology.199.1.8633141>
- Kintis, K., Tsioufis, C., Kasiakogias, A., Dimitriadis, K., Konstantinidis, D., Andrikou, E., Andrikou, I., Patsilinakos, S., Petras, D., Vlahakos, D., & Tousoulis, D. (2017). Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index. *Journal of Hypertension*, 35(3), 578-584. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001206>

- Kirtane, A. J., Sharp, A. S. P., Mahfoud, F., Fisher, N. D. L., Schmieder, R. E., Daemen, J., Lobo, M. D., Lurz, P., Basile, J., Bloch, M. J., Weber, M. A., Saxena, M., Wang, Y., Sanghvi, K., Jenkins, J. S., Devireddy, C., Rader, F., Gosse, P., Sapoval, M., . . . Collaborators. (2023). Patient-Level Pooled Analysis of Ultrasound Renal Denervation in the Sham-Controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO Trials. *Journal of the American Medical Association-Cardiology*, 8(5), 464-473. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.0338>
- Kiuchi, M. G., Esler, M. D., Fink, G. D., Osborn, J. W., Banek, C. T., Bohm, M., Denton, K. M., DiBona, G. F., Everett, T. H. t., Grassi, G., Katholi, R. E., Knuepfer, M. M., Kopp, U. C., Lefer, D. J., Lohmeier, T. E., May, C. N., Mahfoud, F., Paton, J. F. R., Schmieder, R. E., . . . Schlaich, M. P. (2019). Renal Denervation Update From the International Sympathetic Nervous System Summit: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(23), 3006-3017. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.015>
- Knapp, R., Plotzeneder, A., Frauscher, F., Helweg, G., Judmaier, W., zur Nedden, D., Recheis, W., & Bartsch, G. (1995). Variability of Doppler parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 14(6), 427-429. <https://doi.org/10.7863/jum.1995.14.6.427>
- Kosaki, K., Tarumi, T., Mori, S., Matsui, M., Sugawara, J., Sugaya, T., Kuro-O, M., Saito, C., Yamagata, K., Oka, K., & Maeda, S. (2022). Cerebral and renal hemodynamics: similarities, differences, and associations with chronic kidney disease and aortic hemodynamics. *Hypertension Research*, 45(8), 1363-1372. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00944-x>
- Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P. A., Sadowski, J., Bartus, K., Kapelak, B., Walton, A., Sievert, H., Thambar, S., Abraham, W. T., & Esler, M. (2009). Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 373(9671), 1275-1281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60566-3)
- Krumme, B. (2006). Renal Doppler sonography--update in clinical nephrology. *Nephron Clinical Practice*, 103(2), c24-28. <https://doi.org/10.1159/000090605>
- Krumme, B., & Blum, U. (1997). Renal artery aneurysm and fibromuscular dysplasia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 12(5), 1067-1069. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.5.1067>
- Krumme, B., Blum, U., Kirschner, T., Schollmeyer, P., & Keller, E. (1994). Color-Coded Duplex Sonography of Renal-Artery Stenoses - Results of a Prospective-Study with Comparison of Angiography. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, 23(4), 179-181.
- Krumme, B., Grotz, W., Kirste, G., Schollmeyer, P., & Rump, L. C. (1997). Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8(5), 813-816. <https://doi.org/10.1681/ASN.V85813>
- Lauder, L., Azizi, M., Kirtane, A. J., Bohm, M., & Mahfoud, F. (2020). Device-based therapies for arterial hypertension. *Nature Reviews in Cardiology*, 17(10), 614-628. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0364-1>
- Leoncini, G., Martinoli, C., Viazzi, F., Ravera, M., Parodi, D., Ratto, E., Vettoretti, S., Tomolillo, C., Derchi, L. E., Deferrari, G., & Pontremoli, R. (2002). Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS. *Nephron*, 90(2), 169-173. <https://doi.org/10.1159/000049038>
- Lipsitz, L. A., Mukai, S., Hamner, J., Gagnon, M., & Babikian, V. (2000). Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension. *Stroke*, 31(8), 1897-1903. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.8.1897>
- Ljungqvist, A., & Wågermark, J. (1970). The adrenergic innervation of intrarenal glomerular and extra-glomerular circulatory routes. *Nephron*, 7(3), 218-229. <https://doi.org/10.1159/000179824>
- Ludwig, C. (1842). *De viribus physycis secretionem urinae adiuvantibus*. Elwert.

- Maeda, H., Matsumoto, M., Handa, N., Hougaku, H., Ogawa, S., Itoh, T., Tsukamoto, Y., & Kamada, T. (1993). Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in various types of ischemic cerebrovascular disease: evaluation by the transcranial Doppler method. *Stroke*, 24(5), 670-675. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.5.670>
- Magyar-Stang, R., István, L., Pál, H., Csányi, B., Gaál, A., Mihály, Z., Czinege, Z., Sótonyi, P., Tamás, H., Koller, A., Bereczki, D., Kovács, I., & Debreczeni, R. (2023). Impaired cerebrovascular reactivity correlates with reduced retinal vessel density in patients with carotid artery stenosis: Cross-sectional, single center study. *PLOS ONE*, 18(9), e0291521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291521>
- Mahfoud, F., Azizi, M., Daemen, J., Sharp, A. S. P., Patak, A., Iglesias, J. F., Kirtane, A., Fisher, N. D. L., Scicli, A., & Lobo, M. D. (2023). Real-world experience with ultrasound renal denervation utilizing home blood pressure monitoring: the Global Paradise System registry study design. *Clinical Research in Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02325-x>
- Mahfoud, F., Böhm, M., Azizi, M., Pathak, A., Durand Zaleski, I., Ewen, S., Tsioufis, K., Andersson, B., Blankestijn, P. J., Burnier, M., Chatellier, G., Gafoor, S., Grassi, G., Joner, M., Kjeldsen, S. E., Lüscher, T. F., Lobo, M. D., Lotan, C., Parati, G., . . . Schmieder, R. E. (2015). Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design: Figure 1. *European Heart Journal*, 36(33), 2219-2227. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv192>
- Mahfoud, F., Böhm, M., Schmieder, R., Narkiewicz, K., Ewen, S., Ruilope, L., Schlaich, M., Williams, B., Fahy, M., & Mancia, G. (2019). Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal*, 40(42), 3474-3482. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz118>
- Mahfoud, F., Cremers, B., Janker, J., Link, B., Vonend, O., Ukena, C., Linz, D., Schmieder, R., Rump, L. C., Kindermann, I., Sobotka, P. A., Krum, H., Scheller, B., Schlaich, M., Laufs, U., & Bohm, M. (2012). Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*, 60(2), 419-424. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870>
- Mahfoud, F., Edelman, E. R., & Böhm, M. (2014). Catheter-Based Renal Denervation Is No Simple Matter. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(7), 644-646. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.037>
- Mahfoud, F., Kandzari, D. E., Kario, K., Townsend, R. R., Weber, M. A., Schmieder, R. E., Tsioufis, K., Pocock, S., Dimitriadis, K., Choi, J. W., East, C., D'Souza, R., Sharp, A. S. P., Ewen, S., Walton, A., Hopper, I., Brar, S., McKenna, P., Fahy, M., & Bohm, M. (2022). Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 399(10333), 1401-1410. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00455-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00455-X)
- Mahfoud, F., Mancia, G., Schmieder, R., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Schlaich, M., Whitbourn, R., Zirlik, A., Zeller, T., Stawowy, P., Cohen, S. A., Fahy, M., & Bohm, M. (2020). Renal Denervation in High-Risk Patients With Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2879-2888. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.036>
- Mahfoud, F., Schmieder, R., Davies, J., Kandzari, D. E., Weil, J., & Whitbourn, R. (2013). Catheter-based Renal Sympathetic Denervation – Long-term Symplicity™ Renal Denervation Clinical Evidence, New Data and Future Perspectives. *Interventional Cardiology Review*, 8(2), 118. <https://doi.org/10.15420/icr.2013.8.2.118>
- Mahfoud, F., Schmieder, R. E., Azizi, M., Pathak, A., Sievert, H., Tsioufis, C., Zeller, T., Bertog, S., Blankestijn, P. J., Böhm, M., Burnier, M., Chatellier, G., Durand Zaleski, I., Ewen, S., Grassi, G., Joner, M., Kjeldsen, S. E., Lobo, M. D., Lotan, C., . . . Wijns, W. (2017). Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *European Heart Journal*, 38(44), 3272-3281. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx215>
- Mahfoud, F., Townsend, R. R., Kandzari, D. E., Kario, K., Schmieder, R. E., Tsioufis, K., Pocock, S., David, S., Patel, K., Rao, A., Walton, A., Bloom, J. E., Weber, T., Suppan,

- M., Lauder, L., Cohen, S. A., McKenna, P., Fahy, M., Böhm, M., & Weber, M. A. (2021). Changes in Plasma Renin Activity After Renal Artery Sympathetic Denervation. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(23), 2909-2919. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.044>
- Mancia, G., Kreutz, R., Brunstrom, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E., Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Hitij, J. B., Cifkova, R., Coca, A., Cornelissen, V., Cruickshank, J. K., Cunha, P. G., . . . Kjeldsen, S. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*, 41(12), 1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Manukyan, M., Falkovskaya, A., Mordovin, V., Pekarskiy, S., Zyubanova, I., Solonskaya, E., Ryabova, T., Khunkhinova, S., Vtorushina, A., & Popov, S. (2022). Favorable effect of renal denervation on elevated renal vascular resistance in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1010546>
- McArdle, M. J., Degoma, E. M., Cohen, D. L., Townsend, R. R., Wilensky, R. L., & Giri, J. (2015). Beyond Blood Pressure: Percutaneous Renal Denervation for the Management of Sympathetic Hyperactivity and Associated Disease States. *Journal of the American Heart Association*, 4(3), e001415. <https://doi.org/10.1161/jaha.114.001415>
- Mills, C. J., Gabe, I. T., Gault, J. H., Mason, D. T., Ross, J., Braunwald, E., & Shillingford, J. P. (1970). Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 4(4), 405-417. <https://doi.org/10.1093/cvr/4.4.405>
- Mohammad, A. A., Nawar, K., Binks, O., & Abdulla, M. H. (2023). Effects of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Hypertension*, 38(1), 29-44. <https://doi.org/10.1038/s41371-023-00857-3>
- Naesens, M., Heylen, L., Lerut, E., Claes, K., De Wever, L., Claus, F., Oyen, R., Kuypers, D., Evenepoel, P., Bammens, B., Sprangers, B., Meijers, B., Pirenne, J., Monbaliu, D., de Jonge, H., Metalidis, C., De Vusser, K., & Vanrenterghem, Y. (2013). Intrarenal resistive index after renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 369(19), 1797-1806. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301064>
- Nation, D. A., Wierenga, C. E., Clark, L. R., Dev, S. I., Stricker, N. H., Jak, A. J., Salmon, D. P., Delano-Wood, L., Bangen, K. J., Rissman, R. A., Liu, T. T., & Bondi, M. W. (2013). Cortical and Subcortical Cerebrovascular Resistance Index in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 36(4), 689-698. <https://doi.org/10.3233/jad-130086>
- Navar, L. G., Inscho, E. W., Majid, S. A., Imig, J. D., Harrison-Bernard, L. M., & Mitchell, K. D. (1996). Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiological Reviews*, 76(2), 425-536. <https://doi.org/10.1152/physrev.1996.76.2.425>
- O'Neill, W. C. (2014). Renal Resistive Index. *Hypertension*, 64(5), 915-917. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.04183>
- O'Rourke, M. F., & Safar, M. E. (2005). Relationship Between Aortic Stiffening and Microvascular Disease in Brain and Kidney. *Hypertension*, 46(1), 200-204. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000168052.00426.65>
- Oh, E. S., Freeberg, K. A., Steele, C. N., Wang, W., Farmer-Bailey, H., Coppock, M. E., Seals, D. R., Chonchol, M., Rossman, M. J., Craighead, D. H., & Nowak, K. L. (2023). Cerebrovascular pulsatility index is higher in chronic kidney disease. *Physiological Reports*, 11(1), e15561. <https://doi.org/10.14814/phy2.15561>
- Oh, E. S., Freeberg, K. A., Steele, C. N., Wang, W., Farmer-Bailey, H., Coppock, M. E., Seals, D. R., Chonchol, M., Rossman, M. J., Craighead, D. H., & Nowak, K. L. (2023). Cerebrovascular pulsatility index is higher in chronic kidney disease. *Physiological Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.14814/phy2.15561>

- Ohta, Y., Fujii, K., Arima, H., Matsumura, K., Tsuchihashi, T., Tokumoto, M., Tsuruya, K., Kanai, H., Iwase, M., Hirakata, H., & Iida, M. (2005). Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *Journal of Hypertension*, 23(10), 1905-1911. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000181323.44162.01>
- Olin, J. W., Gornik, H. L., Bacharach, J. M., Biller, J., Fine, L. J., Gray, B. H., Gray, W. A., Gupta, R., Hamburg, N. M., Katzen, B. T., Lookstein, R. A., Lumsden, A. B., Newburger, J. W., Rundek, T., Sperati, C. J., & Stanley, J. C. (2014). Fibromuscular Dysplasia: State of the Science and Critical Unanswered Questions. *Circulation*, 129(9), 1048-1078. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c>
- Ott, C., Mahfoud, F., Mancia, G., Narkiewicz, K., Ruilope, L. M., Fahy, M., Schlaich, M. P., Böhm, M., & Schmieder, R. E. (2022). Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(2), 304-310. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab154>
- Ott, C., Mahfoud, F., Schmid, A., Toennes, S. W., Ewen, S., Ditting, T., Veelken, R., Ukena, C., Uder, M., Böhm, M., & Schmieder, R. E. (2015). Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Journal of Hypertension*, 33(6), 1261-1266. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000556>
- Pacholko, A., & Iadecola, C. (2024). Hypertension, Neurodegeneration, and Cognitive Decline. *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21356>
- Page, I. H., & Heuer, G. J. (1935). The Effect of Renal Denervation on the Level of Arterial Blood Pressure and Renal Function in Essential Hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, 14(1), 27-30. <https://doi.org/10.1172/JCI100652>
- Papin, E., & Ambard, L. (1924). Resection of the Nerves of the Kidney for Nephralgia and Small Hydronephroses. *Journal of Urology*, 11(4), 337-348. [https://doi.org/doi:10.1016/S0022-5347\(17\)73688-9](https://doi.org/doi:10.1016/S0022-5347(17)73688-9)
- Persu, A., Azizi, M., Jin, Y., Volz, S., Rosa, J., Fadl Elmula, F. E., Pechere-Bertschi, A., Burnier, M., Mark, P. B., Elvan, A., Renkin, J., Sapoval, M., Kahan, T., Kjeldsen, S., Staessen, J. A., & European Network, C. r. o. R. D. c. (2014). Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *Journal of Hypertension*, 32(12), 2422-2427; discussion 2427. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000347>
- Persu, A., Stoenoiu, M. S., Maes, F., Kreutz, R., Mancia, G., & Kjeldsen, S. E. (2023). Late outcomes of renal denervation are more favourable than early ones: facts or fancies? *Clinical Kidney Journal*, 16(12), 2357-2364. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad231>
- Petersen, L. J., Petersen, J. R., Talleruphuus, U., Ladefoged, S. D., Mehlsen, J., & Jensen, H. A. (1997). The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 12(7), 1376-1380. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.7.1376>
- Platt, J. F., Ellis, J. H., Rubin, J. M., Dipietro, M. A., & Sedman, A. B. (1990). Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *American Journal of Roentgenology*, 154(6), 1223-1227. <https://doi.org/10.2214/ajr.154.6.2110732>
- Ponte, B., Pruijm, M., Ackermann, D., Vuistiner, P., Eisenberger, U., Guessous, I., Rousson, V., Mohaupt, M. G., Alwan, H., Ehret, G., Pechere-Bertschi, A., Paccaud, F., Staessen, J. A., Vogt, B., Burnier, M., Martin, P. Y., & Bochud, M. (2014). Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension*, 63(1), 136-142. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02321>
- Pontremoli, R. (1999). Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14(2), 360-365. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.2.360>
- Radermacher, J., Chavan, A., Bleck, J., Vitzthum, A., Stoess, B., Gebel, M. J., Galanski, M., Koch, K. M., & Haller, H. (2001). Use of Doppler Ultrasonography to Predict the

- Outcome of Therapy for Renal-Artery Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 344(6), 410-417. <https://doi.org/10.1056/nejm200102083440603>
- Radermacher, J., Mengel, M., Ellis, S., Stuht, S., Hiss, M., Schwarz, A., Eisenberger, U., Burg, M., Luft, F. C., Gwinner, W., & Haller, H. (2003). The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *New England Journal of Medicine*, 349(2), 115-124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022602>
- Radermacher, J. R., Ellis, S., & Haller, H. (2002). Renal Resistance Index and Progression of Renal Disease. *Hypertension*, 39(2), 699-703. <https://doi.org/10.1161/hy0202.103782>
- Rafiq, K., Noma, T., Fujisawa, Y., Ishihara, Y., Arai, Y., Nabi, A. H. M. N., Suzuki, F., Nagai, Y., Nakano, D., Hitomi, H., Kitada, K., Urushihara, M., Kobori, H., Kohno, M., & Nishiyama, A. (2012). Renal sympathetic denervation suppresses de novo podocyte injury and albuminuria in rats with aortic regurgitation. *Circulation*, 125(11), 1402-1413. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.064097>
- Reho, J. J., Zheng, X., & Fisher, S. A. (2014). Smooth muscle contractile diversity in the control of regional circulations. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 306(2), H163-H172. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00493.2013>
- Rey-Garcia, J., & Townsend, R. R. (2022). Renal Denervation: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*, 80(4), 527-535. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.03.015>
- Robertson, A. D., Tessmer, C. F., & Hughson, R. L. (2010). Association between arterial stiffness and cerebrovascular resistance in the elderly. *Journal of Human Hypertension*, 24(3), 190-196. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.56>
- Roguin, A. (2002). Christian Johann Doppler: the man behind the effect. *British Journal of Radiology*, 75(895), 615-619. <https://doi.org/10.1259/bjr.75.895.750615>
- Sakakura, K., Ladich, E., Cheng, Q., Otsuka, F., Yahagi, K., Fowler, D. R., Kolodgie, F. D., Virmani, R., & Joner, M. (2014). Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(7), 635-643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.059>
- Sanders, M. F., Reitsma, J. B., Morpey, M., Gremmels, H., Bots, M. L., Pisano, A., Bolignano, D., Zoccali, C., & Blankestijn, P. J. (2017). Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(9), 1440-1447. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx088>
- Saracino, A., Santarsia, G., Latorraca, A., & Gaudio, V. (2006). Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(10), 2916-2920. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl203>
- Scheuermann, B. C., Parr, S. K., Schulze, K. M., Kunkel, O. N., Turpin, V. R. G., Liang, J., & Ade, C. J. (2023). Associations of Cerebrovascular Regulation and Arterial Stiffness With Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 12(23). <https://doi.org/10.1161/jaha.123.032616>
- Schlaich, M. P., Schmieder, R. E., Bakris, G., Blankestijn, P. J., Bohm, M., Campese, V. M., Francis, D. P., Grassi, G., Hering, D., Katholi, R., Kjeldsen, S., Krum, H., Mahfoud, F., Mancia, G., Messerli, F. H., Narkiewicz, K., Parati, G., Rocha-Singh, K. J., Ruilope, L. M., . . . Esler, M. D. (2013). International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(22), 2031-2045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1616>
- Schlaich, M. P., Socratous, F., Hennebry, S., Eikelis, N., Lambert, E. A., Straznicky, N., Esler, M. D., & Lambert, G. W. (2009). Sympathetic activation in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(5), 933-939. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008040402>
- Schmieder, R. E. (2022). Renal denervation: where do we stand and what is the relevance to the nephrologist? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(4), 638-644. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa237>

- Schmieder, R. E. (2023). Renal denervation in patients with chronic kidney disease: current evidence and future perspectives. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(5), 1089-1096. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac189>
- Schmieder, R. E., Mahfoud, F., Mancia, G., Azizi, M., Böhm, M., Dimitriadis, K., Kario, K., Kroon, A. A., D Lobo, M., Ott, C., Pathak, A., Persu, A., Scalise, F., Schlaich, M., Kreutz, R., & Tsioufis, C. (2021). European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *Journal of Hypertension*, 39(9), 1733-1741. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002933>
- Schmieder, R. E., Mann, J. F. E., Schumacher, H., Gao, P., Mancia, G., Weber, M. A., McQueen, M., Koon, T., Yusuf, S., & Investigators. (2011). Changes in Albuminuria Predict Mortality and Morbidity in Patients with Vascular Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(7), 1353-1364. <https://doi.org/10.1681/asn.2010091001>
- Schwenger, V., Keller, T., Hofmann, N., Hoffmann, O., Sommerer, C., Nahm, A. M., Morath, C., Zeier, M., & Krumme, B. (2006). Color Doppler Indices of Renal Allografts Depend on Vascular Stiffness of the Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 6(11), 2721-2724. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01524.x>
- Schwerk, W., Restrepo, I., & Prinz, H. (2008). Semiquantitative Analysen intrarenaler arterieller Dopplerflußspektren bei gesunden Erwachsenen. *Ultraschall in der Medizin*, 14(03), 117-122. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1005230>
- Seiler, S., Colbus, S. M., Lucisano, G., Rogacev, K. S., Gerhart, M. K., Ziegler, M., Fliser, D., & Heine, G. H. (2012). Ultrasound renal resistive index is not an organ-specific predictor of allograft outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(8), 3315-3320. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr805>
- Serena, J., Irimia, P., Calleja, S., Blanco, M., Vivancos, J., Ayo-Martin, O., & Representacion de la Sociedad Espanola de, N. (2013). Ultrasound measurement of carotid stenosis: recommendations from the Spanish Society of Neurosonology. *Neurologia*, 28(7), 435-442. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.07.011>
- Sharp, A. S. P., & Kirtane, A. J. (2023). Learning the lessons (again) of the challenges of conducting sham-controlled device trials in hypertension. *EuroIntervention*, 19(7), 541-543. <https://doi.org/10.4244/EIJ-E-23-00036>
- Sharp, A. S. P., Tunev, S., Schlaich, M., Lee, D. P., Finn, A. V., Trudel, J., Hettrick, D. A., Mahfoud, F., & Kandzari, D. E. (2022). Histological evidence supporting the durability of successful radiofrequency renal denervation in a normotensive porcine model. *Journal of Hypertension*, 40(10), 2068-2075. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003236>
- Shimizu, Y., Itoh, T., Hougaku, H., Nagai, Y., Hashimoto, H., Sakaguchi, M., Handa, N., Kitagawa, K., Matsumoto, M., & Hori, M. (2001). Clinical Usefulness of Duplex Ultrasonography for the Assessment of Renal Arteriosclerosis in Essential Hypertensive Patients. *Hypertension Research*, 24(1), 13-17. <https://doi.org/10.1291/hypres.24.13>
- Sim, J. J., Bhandari, S. K., Shi, J., Reynolds, K., Calhoun, D. A., Kalantar-Zadeh, K., & Jacobsen, S. J. (2015). Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney International*, 88(3), 622-632. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.142>
- Smithwick, R. H., & Thompson, J. E. (1953). Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *Journal of the American Medical Association*, 152(16), 1501-1504. <https://doi.org/10.1001/jama.1953.03690160001001>
- Sobotka, P. A., Mahfoud, F., Schlaich, M. P., Hoppe, U. C., Bohm, M., & Krum, H. (2011). Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clinical Research in Cardiology*, 100(12), 1049-1057. <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0335-y>
- Splendiani, G., Parolini, C., Fortunato, L., Sturniolo, A., & Costanzi, S. (2002). Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clinical Nephrology*, 57(1), 45-50. <https://doi.org/10.5414/cnp57045>

- Stanaway JD, A. A., Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, Abbafati , & C, A. N., Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392(10159), 1923-1994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)
- Steele, C. N., Oh, E. S., Wang, W., Farmer-Bailey, H., Gitomer, B. Y., Chonchol, M., & Nowak, K. L. (2023). Cerebrovascular Pulsatility Index Is Reduced in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, 54(5-6), 165-174. <https://doi.org/10.1159/000530583>
- Stoiber, L., Mahfoud, F., Zamani, S. M., Lapinskas, T., Böhm, M., Ewen, S., Kulenthiran, S., Schlaich, M. P., Esler, M. D., Hammer, T., Stensæth, K. H., Pieske, B., Dreyse, S., Fleck, E., Kühne, T., Kelm, M., Stawowy, P., & Kelle, S. (2018). Renal sympathetic denervation restores aortic distensibility in patients with resistant hypertension: data from a multi-center trial. *Clinical Research in Cardiology*, 107(8), 642-652. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1229-z>
- Struthoff, H., Lauder, L., Hohl, M., Hermens, A., Tzafirri, A. R., Edelman, E. R., Kunz, M., Bohm, M., Tschernig, T., & Mahfoud, F. (2023). Histological examination of renal nerve distribution, density, and function in humans. *EuroIntervention*, 19(7), 612-620. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00264>
- Symplicity-HTN-1-Investigators. (2011). Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension. *Hypertension*, 57(5), 911-917. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.163014>
- Symplicity-HTN-2-Investigators, Esler, M. D., Krum, H., Sobotka, P. A., Schlaich, M. P., Schmieder, R. E., & Böhm, M. (2010). Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 376(9756), 1903-1909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62039-9)
- Tanemoto, M. (2017). Renal resistive index for resistant hypertension. *Journal of Hypertension*, 35(7), 1525-1526. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001368>
- Taniwaki, H., Ishimura, E., Kawagishi, T., Matsumoto, N., Hosoi, M., Emoto, M., Shoji, T., Shoji, S., Nakatani, T., Inaba, M., & Nishizawa, Y. (2003). Intrarenal Hemodynamic Changes After Captopril Test in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 26(1), 132-137. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.1.132>
- Toledo, C., Thomas, G., Schold, J. D., Arrigain, S., Gornik, H. L., Nally, J. V., & Navaneethan, S. D. (2015). Renal Resistive Index and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*, 66(2), 382-388. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05536>
- Townsend, R. R., Walton, A., Hettrick, D. A., Hickey, G. L., Weil, J., Sharp, A. S. P., Blankestijn, P. J., Bohm, M., & Mancía, G. (2020). Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention*, 16(1), 89-96. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00902>
- Tublin, M. E., Bude, R. O., & Platt, J. F. (2003). Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *American Journal of Roentgenology*, 180(4), 885-892. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.4.1800885>
- Tublin, M. E., Tessler, F. N., & Murphy, M. E. (1999). Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*, 213(1), 258-264. <https://doi.org/10.1148/radiology.213.1.r99oc19258>
- van Brussel, P. M., van de Hoef, T. P., de Winter, R. J., Vogt, L., & van den Born, B. J. (2017). Hemodynamic Measurements for the Selection of Patients With Renal Artery Stenosis: A Systematic Review. *Journal of the American College of Cardiology-Cardiovascular Interventions*, 10(10), 973-985. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.02.046>
- van Brussel, P. M., van Lavieren, M. A., Wijntjens, G. W. M., Collard, D., van Lienden, K. P., Reekers, J. A., Vogt, L., Piek, J. J., de Winter, R. J., & van den Born, B.-J. H. (2020). Feasibility and reproducibility of renal flow reserve with combined pressure and flow velocity measurements. *EuroIntervention*, 16(12), e1036-e1038. <https://doi.org/10.4244/eij-d-18-01101>

- Weber, M. A., Schmieder, R. E., Kandzari, D. E., Townsend, R. R., Mahfoud, F., Tsioufis, K., Kario, K., Pocock, S., Tatakis, F., Ewen, S., Choi, J. W., East, C., Lee, D. P., Ma, A., Cohen, D. L., Wilensky, R., Devireddy, C. M., Lea, J. P., Schmid, A., . . . Böhm, M. (2022). Hypertension urgencies in the SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal trial. *Clinical Research in Cardiology*, *111*(11), 1269-1275. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02064-5>
- Worthley, S. G., Tsioufis, C. P., Worthley, M. I., Sinhal, A., Chew, D. P., Meredith, I. T., Malaiapan, Y., & Papademetriou, V. (2013). Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *European Heart Journal*, *34*(28), 2132-2140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1197>
- Wyss, J. M., & Carlson, S. H. (1999). The role of the central nervous system in hypertension. *Current Hypertension Reports*, *1*(3), 246-253. <https://doi.org/10.1007/s11906-999-0029-2>
- Zeller, T., Frank, U., Müller, C., Bürgelin, K., Sinn, L., Bestehorn, H.-P., Cook-Bruns, N., & Neumann, F.-J. (2003). Predictors of Improved Renal Function After Percutaneous Stent-Supported Angioplasty of Severe Atherosclerotic Ostial Renal Artery Stenosis. *Circulation*, *108*(18), 2244-2249. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000095786.44712.2a>

8 Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten:

Al Ghorani, H., Kulenthiran, S., Lauder, L., Recktenwald, M. J. M., **Dederer, J.**, Kunz, M., Götzinger, F., Ewen, S., Ukena, C., Böhm, M., & Mahfoud, F. (2024). Ultra-long-term efficacy and safety of catheter-based renal denervation in resistant hypertension: 10-year follow-up outcomes. *Clinical Research in Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02417-2>

Dederer, J., Fries, P., Madarati, I., Böhm, M., & Mahfoud, F. (2021). Troubleshooting of a left common carotid artery pseudoaneurysm as complication of central venous catheter placement. *Clinical Research in Cardiology*, 110(7), 1136-1138. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01871-6>

Slawik, J., **Dederer, J.**, Kindermann, I., & Böhm, M. (2020). Management of hyperkalaemia in acute kidney injury in a heart failure patient with patiromer. *ESC Heart Failure*, 7(5), 3161-3164. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12711>

Emrich, I. E., **Dederer, J.**, Kircher, A., Klemis, V., Lennartz, C. S., Untersteller, K., Wagenpfeil, S., Fliser, D., Wolf, M., & Heine, G. H. (2019). Does a rise in plasma erythropoietin after high-altitude exposure affect FGF23 in healthy volunteers on a normal or low-phosphorus diet? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(12), 1361-1367. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.002>

Dederer, J., Bewarder, Y., Mahfoud, F., & Böhm, M. (2019). Blutdruckziele bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Herz*, 44(3), 231-237. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4796-5>

Dederer, J., Custodis, F., Fries, P., & Böhm, M. (2018). Fleckenstein's hypothesis revisited: excessive myocardial calcification after prolonged high dose catecholamine treatment: a case report. *European Heart Journal-Case Reports*, 2(4). <https://doi.org/10.1093/ehjcr/tyty126>

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

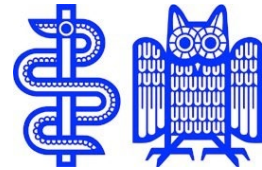
10 Anhang

Patientenaufklärung

Einverständniserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie u. Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Böhm



EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Homburger Hypertonie – Register

Hiermit bestätige ich, dass ich ausreichend Zeit für das Lesen der Patienteninformation und Einverständniserklärung hatte und über das Wesen und die Bedeutung des Registers aufgeklärt worden bin. Meine Fragen zu diesem Register wurden ausreichend beantwortet.

Ich erkläre mich damit einverstanden an dem Homburger Hypertonie- Register teilzunehmen. Meine Einwilligung erfolgte freiwillig.

Mit meiner Zustimmung zur Teilnahme an diesem Register erlaube ich die Aufzeichnung von Krankheitsdaten bezüglich meiner Grunderkrankung und ihre Verwendung zur Auswertung für wissenschaftliche Zwecke. Des Weiteren bin ich mit der Asservierung von Blutproben für wissenschaftliche Zwecke einverstanden. Die Proben können bis zu 25 Jahre aufbewahrt werden. Der behandelnde Arzt ist in soweit von seiner Schweigepflicht entbunden, wobei selbstverständliche keine Weitergabe von personenbezogenen Daten erfolgt.

Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung widerrufen ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich habe die Einverständniserklärung und die Patienteninformation gelesen und verstanden. Offene Fragen bestehen nicht.

Ein Exemplar dieser Einverständniserklärung sowie das Patienteninformationsblatt habe ich erhalten.

Name des Patienten	Unterschrift des Patienten	Datum
--------------------	----------------------------	-------

Name des beh. Arztes	Unterschrift des beh. Arztes	Datum
----------------------	------------------------------	-------

Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie/Angiologie
Kirrberger Str.
66421 Homburg/Saar

Tel. : 06841/16-23372
Fax : 06841/16-23369

E-mail:
felix.mahfoud@uks.eu

Datum: 14.11.2010

Unser Zeichen:

Privatambulanz Prof. Böhm
Tel. 23372 Fax 23369

Pflegedienstleitung M. Fuchs
Tel. 23006 Fax 23111

Ambulanzen

Kardiologie
Tel. 23300 Fax 23269

Schrittmacher
Tel. 23300 Fax 23269

Spezialambulanz
Tel. 23444 Fax 23446

Angiologie
Tel. 23289 Fax 23039

Echokardiographie
Tel. 23313 Fax 23381

Herzkatheterlabor
Tel. 23348 Fax 23385
Tel. 23366 Fax 23385

Stationen

Intensivstation M307
Tel. 23343 Fax 22700

Station M302
Tel. 23345 Fax 23466

Station M304
Tel. 23353 Fax 23375

Station M306 (privat)
Tel. 23062 Fax 23389

Station M308
Tel. 23316 Fax 23317

Kardiologische Forschung
Tel. 23439 Fax 23434

Stationäre Befundanforderungen
Tel. 23054 Fax 23418

Tag der Promotion: 18.03.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Böhm

Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khalig