

**Einfluss der Renalen Denervation auf die Konzentration
ausgewählter microRNA im Blutplasma**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Lankes, Simone Gabriele
aus Ulm

Gießen 2020

**Einfluss der Renalen Denervation auf die Konzentration
ausgewählter microRNA im Blutplasma**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Lankes, Simone Gabriele
aus Ulm

Gießen 2020

Aus der Medizinischen Klinik I, Kardiologie und Angiologie, des Universitätsklinikums
Gießen und Marburg, Standort Gießen, des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-
Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Oliver Dörr

Gutachter: Prof. Dr. Klaus-Dieter Schlüter

Tag der Disputation: 24.02.2020

Meiner gesamten Familie,
insbesondere meinen Eltern Dr. med. Gabriele Lankes und Dr. med. Michael Lankes in
Liebe und Dankbarkeit

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Arterielle Hypertonie.....	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Diagnostik.....	3
1.1.3. Therapie	4
1.2. Sympathisches Nervensystem.....	6
1.3. Hypertonie assoziierte Endorganschäden	7
1.3.1. Hypertensive Herzerkrankung.....	7
1.3.2. Myokardiales Remodeling.....	9
1.4. Renale Sympathische Denervation	10
1.5. MicroRNAs	14
1.5.1. microRNA-133a.....	16
1.5.2. microRNA-21	17
1.6. Fragestellung	18
2. Material und Methoden	19
2.1. Studienregister	19
2.2. Studienkollektiv	20
2.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.4. Studienablauf.....	22
2.5. Zielparameter	24
2.6. Blutdruckmessung	24
2.7. Transthorakale Echokardiographie.....	25
2.8. Renale sympathische Denervation.....	25
2.9. Blutentnahme und -probenbearbeitung	27
2.10. MicroRNA Analyse.....	28
2.11. Datenanalyse/Statistik.....	28

3. Ergebnisse.....	30
3.1. Patientencharakteristik.....	30
3.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren	31
3.3. Medikation	31
3.4. Prozedurale Parameter.....	32
3.5. Blutdruckwerte.....	33
3.6. Laborwerte	35
3.7. Echoparameter	36
3.8. MicroRNA Analyse	36
3.9. Blutdruckreduktion in Bezug auf MicroRNA Expression.....	39
4. Diskussion.....	41
5. Zusammenfassung	49
5.1. Englisch	49
5.2. Deutsch	50
6. Literaturverzeichnis.....	51
7. Abkürzungsverzeichnis	58
8. Abbildungsverzeichnis	59
9. Tabellenverzeichnis	60
10. Anhang.....	61
10.1. Einverständniserklärung	61
Patienteninformation.....	61
11. Danksagung	65

1. Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen in den Industrienationen (Wolf-Maier K. et al. 2003). Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie beträgt 30% bis 45% in der europäischen Allgemeinbevölkerung (Bryan Williams et al. 2018) und ist zu 54% ursächlich für Schlaganfälle, zu 47% für koronare Herzerkrankung und zu 40% für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Somit gehört sie zu den relevantesten Risikofaktoren für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse, damit beeinflusst sie signifikant Mortalität und Morbidität (Laures et al. 2008). Daher stellt die Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung eine große medizinische sowie ökonomische Herausforderung dar.

1.1. Arterielle Hypertonie

1.1.1. Definition

Sowohl die deutsche Hochdruckliga, als auch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie definiert die arterielle Hypertonie als einen Blutdruck mit systolischem Wert über 140 mmHg und einem diastolischen Wert über 90 mmHg bei mehrfachen Messungen in Ruhe an zwei unterschiedlichen Tagen. Die Hypertonie wird anhand der durchschnittlichen Höhe in verschiedene Grade eingeteilt (ESC/ESH Guidelines 09/2018).

Kategorie	Systolisch		Diastolisch
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120 – 129	und/oder	80-84
Hochnormal	130 – 139	und/oder	85 - 89
Hypertonie Grad 1	140 – 159	und/oder	90 - 99
Hypertonie Grad 2	160 – 179	und/oder	100 - 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	≤ 90

Tab. 1: Definition und Klassifikation von Praxisblutdruck in mmHg (Management der arteriellen Hypertonie, ESC/ESH Guidelines 09/2018)

Eine weitere mögliche Klassifikation bezieht die Ätiologie des Hypertonus mit ein. Hierbei wird zunächst die essentielle, primäre von der sekundären Hypertonie unterschieden. 85-90% aller Patienten lassen sich der primären essentiellen Form zuordnen, deren komplexe Ursachen bis dato noch nicht eindeutig geklärt sind. Es handelt sich um eine multifaktorielle, polygene Erkrankung, bei der Faktoren wie Vererbung, Lebensalter, Adipositas, Stress, Ernährung und Genussmittelkonsum Einfluss nehmen (ESC/ESH Guidelines 09/2018).

Die sekundäre Form der Hypertonie, welche als Folge oder Begleiterscheinung einer bestimmten Grunderkrankung auftritt und bis zu 15% der Bevölkerung ausmacht, kann mittels spezifischer diagnostischer Maßnahmen evaluiert werden.

Mögliche ursächliche Erkrankungen sind z.B. Nierenerkrankungen, Schlafapnoe-Syndrome oder Endokrine Störungen wie beispielsweise Hyperaldosteronismus, das Cushing-Syndrom oder ein Phäochromozytom.

Als weitere Form ist hiervon die therapieresistente (oder auch therapierefraktäre) Form abzugrenzen. Bei dieser wird der Ziel-Blutdruck von $< 140/90$ mmHg trotz adäquater medikamentöser Therapie von mindestens drei Antihypertensiva aus unterschiedlichen Substanzklassen, inklusive eines Diuretikums, nicht erreicht und sekundäre Ursachen wurden bereits ausgeschlossen (Sarafidis et Bakries 2008). Die Prävalenz dieser Form wird in der Literatur aktuell mit 5% bis 20% beschrieben (Calhoun et al. 2008; Jones et al. 2008).

1.1.2. Diagnostik

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) empfiehlt zur Diagnosestellung zunächst eine ausführliche Anamnese inklusive Familien- und Lifestyleanamnese, sowie eine anschließende körperliche Untersuchung. Mittelpunkt der Diagnosestellung stellt die Blutdruckmessung dar, welche an beiden Armen, mit der passenden Manschettengröße, zu unterschiedlichen Zeitpunkten als Praxis- und ambulante 24h-Messung durchgeführt werden sollte. Weiterführend werden das Einschätzen kardiovaskulärer Risikofaktoren und die Evaluation bereits möglicher vorliegender Endorganschäden sowie eine Laboruntersuchung des Blutes empfohlen, um eventuelle Ursachen sekundärer Genese aufzudecken (ESC/ESH Guidelines 09/2018).

Bezüglich verantwortlicher Ursachen für eine sekundäre Hypertonie werden im Folgenden diagnostische Möglichkeiten und relevante Risikofaktoren/-gruppen einer solchen erläutert.

Eine relevante Risikogruppe stellen vor allem adipöse Patienten mit einem BMI über 30 dar, insbesondere vom männlichen Geschlecht. Diese klagen über Tagesmüdigkeit, nächtliche Atempausen, Konzentrationsschwäche oder Schnarchen. Hier sollte nach Möglichkeit ein relevantes Schlafapnoe-Syndrom, zunächst mittels ambulantem Polygraphie-Screening und im Anschluss durch eine Polysomnographie, ausgeschlossen oder adäquat durch eine CPAP-Maske therapiert werden.

Wenn rezidivierend Hypokalämien, die nicht durch medikamentöse Therapie indiziert sind und Muskelschwächen auftreten, kann die häufigste Ursache, der primäre Hyperaldosteronismus, durch Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotients oder weiterführende Bildgebung ermittelt werden. Eine Nierenarterienstenose – im höheren Alter durch Arteriosklerose, bei jüngeren Patienten eher fibromuskulär bedingt – fällt durch plötzliches Auftreten hypertensiver Werte oder Therapieresistenz auf. Als diagnostische Verfahren stehen Dopplersonographie oder CT/MRT zur Verfügung. Das eher seltene Phäochromozytom äußert sich in Blässe, Palpitationen oder Blutdruckkrisen. Bestätigt werden kann die Verdachtsdiagnose durch die Bestimmung von Metanephrinen und Katecholaminen im Urin oder dem Plasma, sowie durch weiterführende Bildgebung. Als weitere Ursache kommt das Cushing Syndrom infrage, bei dem die Erkrankten typischerweise Striae rubrae, ein Mondgesicht, Adipositas oder einen sog. Stiernacken aufweisen. Ermittelt werden kann es durch den Dexamethasonhemmtest oder die Kortisolbestimmung im 24h-Urin (ESC/ESH Guidelines 09/2018).

1.1.3. Therapie

Als Zielblutdruckwerte sollten generell Werte unter 140/90 mmHg angestrebt werden. Mit der Veröffentlichung der aktuellen Hypertonie Leitlinien von September 2018 der deutschen Gesellschaft für Kardiologie gilt der Zielbereich im Gegensatz zur vorherigen Version von 2013 auch für Patienten mit Diabetes mellitus und für Patienten über dem 80. Lebensjahr (ESC/ESH Guidelines 09/2018).

Nichtmedikamentöse Maßnahmen, die als sogenannte Lifestyle-Modifikationen definiert werden, umfassen die Reduktion des Alkohol- und Salzkonsums, eine mediterrane Diät sowie die Unterlassung von inhalativem Tabakrauchen. Positiv wirken sich außerdem Gewichtsreduktion und Bewegung aus. In bisherigen Studien konnte eine Korrelation zwischen einer Gewichtsreduktion und der Senkung des systolischen Blutdruckwertes belegt werden.

Für die medikamentöse Therapie des Bluthochdrucks gilt, dass die Indikation vor allem vom kardiovaskulären Gesamtrisiko und der Höhe des arteriellen Blutdrucks abhängt: Je mehr Risikofaktoren vorliegen, desto höher wird das kardiovaskuläre Gesamtrisiko eingeschätzt und desto strenger sollte die Blutdrucksenkung erfolgen. Fünf Medikamentengruppen, die in der folgenden Abbildung aufgeführt sind, gelten als Mittel der ersten Wahl, welche jeweils unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen.

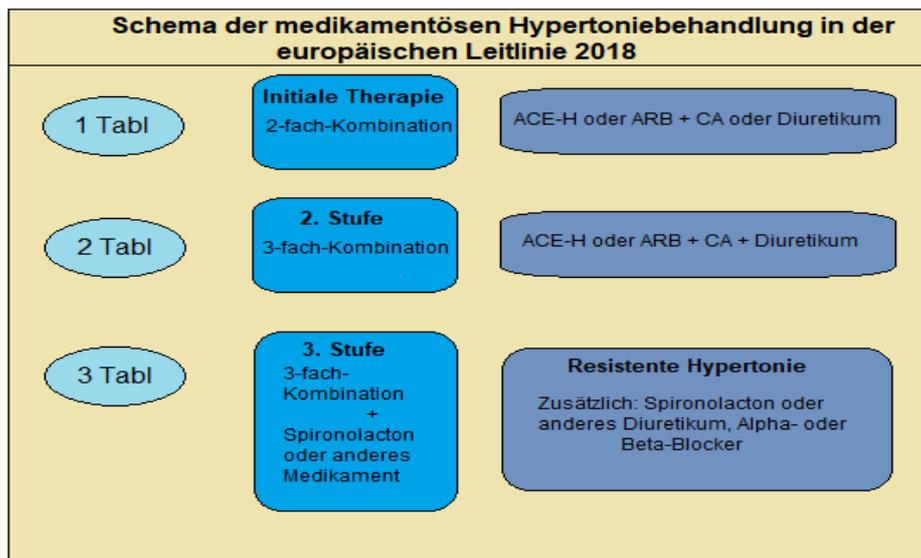


Abb. 1: Therapiemöglichkeiten Antihypertensiva (modifiziert nach ESC Guidelines 2018)

Zu Beginn einer medikamentösen antihypertensiven Therapie sollte, bis auf wenige Ausnahmen, der aktuellen Leitlinie nach mit einer Zweifach-Kombination begonnen werden.

Die Ausnahmen stellen Patienten mit Grad 1 Hypertonie und geringem kardiovaskulären Risikoprofil, sowie Patienten mit einem Lebensalter > 80 Jahren dar. Hier gilt weiterhin die Empfehlung für eine Monotherapie zu Beginn.

Unabhängig von der Anzahl der neu verwendeten Präparate sollte die jeweilige Initialdosis immer niedrig gewählt und bei guter Compliance sukzessiv gesteigert werden.

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt bei Beginn einer Zweifach-Kombination entweder einen ACE-Hemmer bzw. Sartan mit einem Diuretikum oder Kalziumantagonisten zu kombinieren.

Drei oder vierfach-Kombinationen sollten erst nach Ausreizung der Zweifach-Kombination eingesetzt werden (ESC/ESH 2018). Falls der Zielblutdruck nicht erreicht werden kann, stehen Medikamente der Reserve zur Verfügung wie Alpha-1-Blocker, zentrale Antisymphotonika, Vasodilatoren oder Renin-Inhibitoren.

Bei therapierefraktärer Hypertonie stehen invasive Verfahren wie die Baroreflexstimulation oder die Renale Sympathische Denervation zur Blutdrucktherapie zur Verfügung.

1.2. Sympathisches Nervensystem

In ca. 10% der Patienten mit arterieller Hypertonie führt eine maximale medikamentöse Therapie, nach Ausschluss sekundärer Ursachen, nicht zur gewünschten Blutdrucksenkung. Hierbei handelt es sich per definitionem um eine therapieresistente Hypertonie. Als einen möglichen pathophysiologischen Hintergrund dieser nicht einstellbaren Form der Hypertonie wird eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems und damit verbunden eine vermehrte Sekretion von sympathischen Mediatoren vermutet (Schlaich et al. 2003). Afferente und efferente sympathische Nervenfasern stellen eine Verbindung zwischen der Niere und dem zentralen Nervensystem dar, welche in der Adventitia der Nierenarterien zur Niere führen. Sie entspringen dem Grenzstrangganglion im Bereich des thorakolumbalen Übergangs (TH10-L1). Die Aktivierung renaler afferenter Fasern führt zu einer zentralen Sympathikusaktivierung, die über efferente Nervenfasern die Reninausschüttung der Niere, den Blutfluss und die Natriumresorption reguliert, deren Steuerung über Alpha- und Beta-Adrenorezeptoren erfolgt (DiBona et al. 2005; Sobotka et al. 2011).

Während die akute Sympathikusüberaktivität vor allem physiologischen Charakter besitzt, führt die chronische Überaktivität zu pathologischen Mechanismen wie Hypertonie, Tachykardie, Myokardhypertrophie, Remodeling und Arteriosklerose (Schlaich et al. 2003).

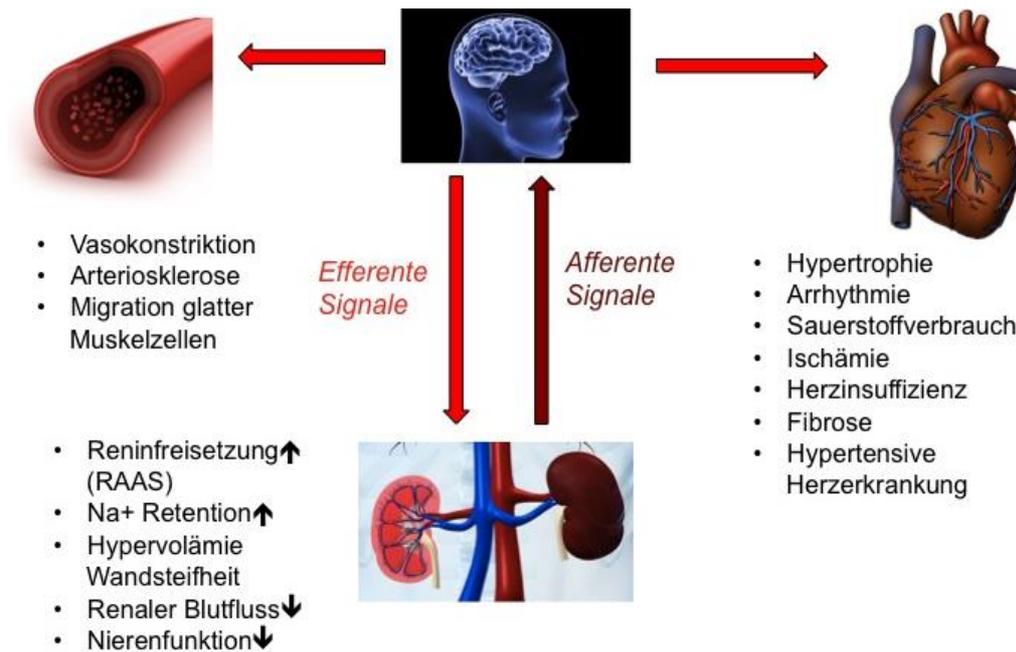


Abb. 2: Sympathisches Nervensystem und der Einfluss auf das kardiovaskuläre System (modifiziert nach Schlaich et al. 2003).

1.3. Hypertonie assoziierte Endorganschäden

1.3.1. Hypertensive Herzerkrankung

Als hypertensive Herzerkrankung wird die pathologische Veränderung des Herzmuskels durch einen für lange Zeit bestehenden, nicht adäquat therapierten arteriellen Hypertonus betrachtet. Pathophysiologische Aspekte beinhalten myokardiale Hypertrophie – interstitielle Fibrose, die insbesondere den linken Ventrikel betrifft. Zu Beginn handelt es sich in erster Linie um eine konzentrische, in späteren Stadien auch um exzentrische Hypertrophie. Jene Umbauprozesse verringern vor allem die diastolische Compliance des Herzens, woraus letztlich eine reduzierte Füllung des linken Ventrikels resultiert. Es zeigen sich Symptome einer Herzinsuffizienz, in diesem Fall einer diastolischen mit erhaltener systolischer Funktion.

Die mit der Druckbelastung einhergehende myokardiale Hypertrophie stellt eine längere Perfusionstrecke dar und führt zur Endothelunterversorgung (Prisant et al. 1994; Werner et Nickenig, 2004; Vasiliki et al. 2010).

Durch jeden Faktor für sich alleine, vor allem als komplex vorliegendes Konstrukt, erhöhen sich somit das kardiovaskuläre Risiko und damit die Mortalität und Morbidität für den Patienten. Klinische Symptome können sich in belastungsabhängigen Beschwerden äußern wie z.B. Angina Pectoris oder Belastungsdyspnoe. Folgeerkrankungen sind KHK, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und der plötzliche Herztod (Motz et al. 1995). Diagnostisch stehen zur Ermittlung einer Linksventrikulären Hypertrophie und einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion die Echokardiografie, das MRT, die CT, die Angiografie und die Nuklearkardiologie zur Verfügung, wobei die Echokardiografie den Goldstandard darstellt.

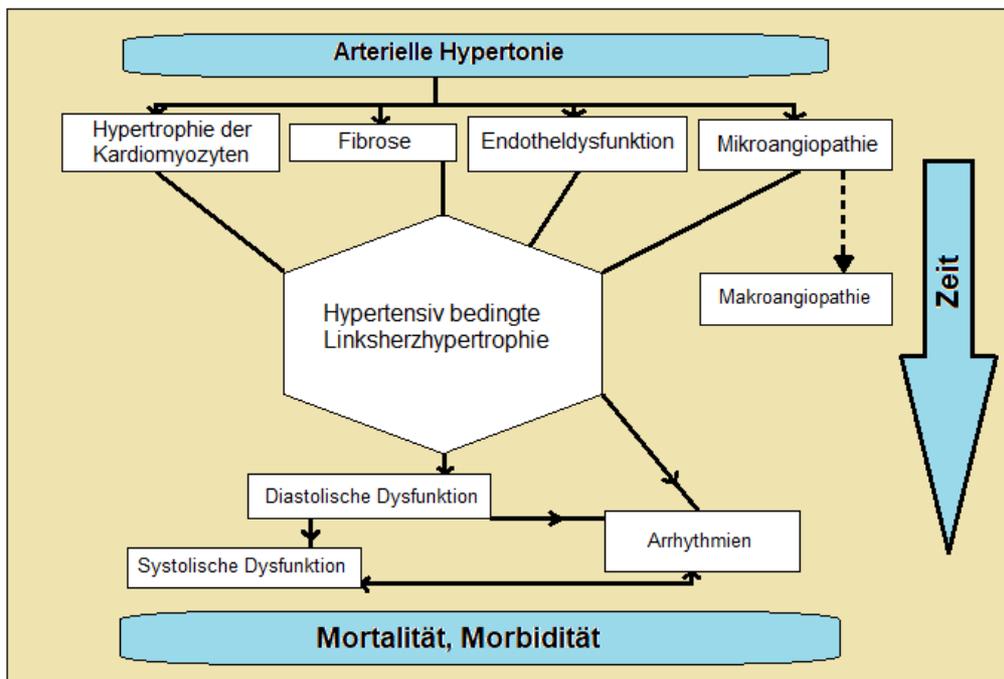


Abb. 3: Pathophysiologie der Hypertensiven Herzkrankheit (modifiziert nach: Der Internist, Das Herz bei arterieller Hypertonie 2007)

1.3.2. Myokardiales Remodeling

Das Herz reagiert auf erhöhte Belastungen wie Volumen, Druck und Hypoxie mit unterschiedlichen strukturellen und zellulären Umbauprozessen, welche sich klinisch in Änderung der Form, Funktion und Größe des Herzens zeigen (Cohn et al. 2000). Hierbei ist die Interaktion zwischen kardialen Fibroblasten, Kardiomyozyten, der Extrazellulären Matrix (ECM) und Zellen des Reizleitungssystems entscheidend. Die ECM stellt das Grundgerüst des Herzmuskels dar und besteht aus Kollagenen. Diese kardialen Fibroblasten spielen eine Schlüsselrolle durch Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, autokrinen und parakrinen Faktoren, sowie Proteinen, Proteinasen und Inhibitoren. Zu den entscheidenden Umbauprozessen zählen Kardiomyozytenhypertrophie, die Anpassung der ECM und die Fibrosierung des Myokards nach Apoptose und nekrotischem Zelltod (Manabe et al. 2002; Rutschow 2006).

Die linksventrikuläre Hypertrophie hat ihren Ursprung u.a. in der Ausschüttung von Angiotensin II, nachdem durch die erhöhte Wandspannung Signaltransduktionswege induziert wurden, welche die Proteinsynthese in der Myokardzelle aktivieren. Daraufhin kommt es zur Aktivierung von Proteinkinasen und Proteinen sowie G-Proteinen, welche eine erhöhte Endothelin I Sekretion aus Fibroblasten bewirken, was letztendlich zur Hypertrophie der Kardiomyozyten führt (Cacciapuoti et al. 2011).

Bei der Fibrosierung, welche die Elastizität und somit durch erniedrigte linksventrikuläre Compliance, somit entsprechend die diastolische Herzfunktion beeinträchtigt, kommt es zunächst durch die erhöhte Wandspannung zur Veränderung der Fibroblasten zu Myofibroblasten. Diese produzieren vermehrt Proteine der ECM wie Fibronectin, Laminin, Kollagen I und II, welche zusammen mit Matrixmetalloproteinen die Fibrosebildung weiter vorantreiben (Hsueh et al.1998).

Der Umsatz der ECM und deren vermehrte Ablagerung sind grundlegende Prozesse der Hypertonie betreffendem kardiovaskulärem Umbau und Fibrose, welche von Angiotensin II, Noradrenalin und Endothelin maßgeblich reguliert werden. Bei arterieller Hypertonie geraten diese ins Ungleichgewicht (Weber et al. 1997). Remodeling wird darüber hinaus als treibende Kraft beim Fortschreiten der Herzinsuffizienz betrachtet (Francis 1998).

Nach Koitabashi et Kass definiert Reverse Remodeling das Umkehren oder die Verminderung der Fortschreitung kardiovaskulärer Umbauprozesse.

Mann et al. beschreiben Reverse Remodeling Prozesse als strukturelle Erholung und Wiederherstellung bis zu einer möglichen Umkehr der pathologischen Veränderungen von Kardiomyozyten sowie der Zusammensetzung der ECM. Reverse Remodeling könnte somit beispielsweise für die Bewertung klinischer Therapien oder Pharmaka herangezogen werden. In Zukunft könnte es wichtige Auswirkungen auf die Entscheidungsfindung bestimmter Therapieformen haben.

Neben dem Herzen können sich die Folgen der chronischen Druckbelastung des arteriellen Hypertonus auch am Gefäßsystem, beispielsweise in Form von Stenosen oder Dissektionen, manifestieren. Zerebral treten sie als hämorrhagische oder ischämische Insulte oder als hypertensive Enzephalopathie auf. Renal führt die Druckbelastung zur Hypertensiven Nephropathie, welche sich durch Verminderung der Nierendurchblutung bzw. GFR äußert und zu chronischer Niereninsuffizienz führt. Außerdem zählen zu den Spätschäden der arteriellen Hypertonie der Fundus hypertonicus und die Hypertensive Retinopathie des Auges (Herold et al. 2013).

1.4. Renale Sympathische Denervation

Bereits in den 40er Jahren, als die medikamentöse Blutdrucktherapie noch nicht derartig entwickelt war wie heutzutage, wurde der therapeutische Ansatz einer renalen sympathischen Denervation hinsichtlich der Blutdrucksenkung erfolgreich genutzt. Bei der Sympathektomie erfolgte die chirurgische Durchtrennung der paravertebralen sympathischen Nervenfasern im Bereich des Grenzstrangs, beispielsweise 1953 von Smithwick und Johnson oder von Grimson beschrieben (Peet 1947).

Allerdings war dieser operative Eingriff mit einer hohen perioperativen Mortalität sowie auch langfristigen Komplikationen verbunden, sodass dieser Therapieansatz durch die gleichzeitige Weiterentwicklung der antihypertensiven Substanzen von der medikamentösen Therapie abgelöst wurde (Doumas 2009).

Durch neue Ansätze, vor allem im Bereich der interventionellen Kardiologie, welche im Tierversuch zuvor erfolgreich getestet wurden, konnte die renale sympathische Denervation (RSD) wieder Einzug in den klinischen Alltag finden. Anstatt einer kompletten chirurgischen Durchtrennung des Grenzstrangs wird nun eine minimalinvasive, endovaskuläre Ablation des perivasalen Nervengeflechts mittels eines Radiofrequenzkatheters durchgeführt. Dieser wird durch eine 6-French-Schleuse über die A. femoralis in die Nierenarterie eingebracht. Mittels Hochfrequenzablation werden die sympathischen Nervenfasern verödet (HTN-1; Krum et al 2007).

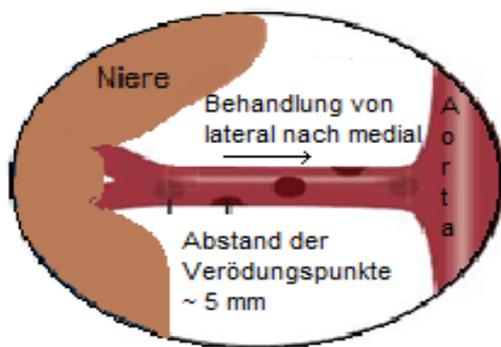


Abb. 4: Schematische Darstellung des Verfahrens der renalen Denervation (modifiziert nach Katholisches Klinikum Essen, RSD 2014)

Im Verlauf wurden viele Studien und klinische Untersuchungen bezüglich des neuen Ansatzes durchgeführt. Infolgedessen wurde 2007 die erste multizentrische Studie Symplicity HTN-1 im Lancet durch die Arbeitsgruppe Krum et al. veröffentlicht, welche an 45 therapieresistenten Hypertonie-Patienten durchgeführt wurde. Es konnte eine signifikante Blutdrucksenkung nach zwölf Monaten von -27 mmHg systolisch und -17 mmHg diastolisch nachgewiesen werden.

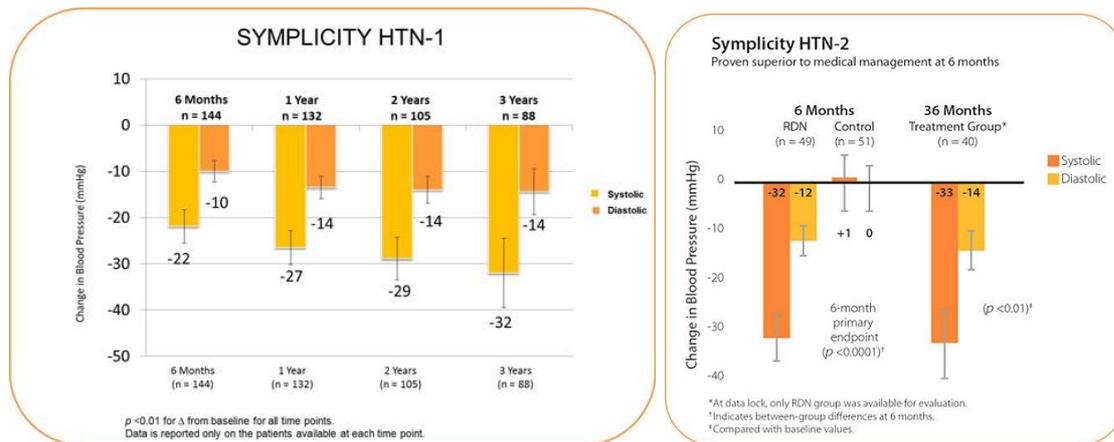


Abb. 5: Symplicity Ergebnisse HTN -1 und -2 (Krum et al 2007; 2009)

Eine zweite randomisierte multizentrische Studie derselben Arbeitsgruppe, die Symplicity HTN-2 Trial, erfolgte 2009 an 24 Zentren in Australien und Europa. 100 Patienten wurden dabei miteinbezogen. Erneut konnte ein erfolgsversprechendes Ergebnis (Blutdrucksenkung systolisch um -32 mmHg und diastolisch um -12 mmHg) aufgezeigt werden. Insbesondere bezüglich der Nierenfunktion im Rahmen des Denervations-Verfahrens konnte belegt werden, dass keine relevanten Verschlechterungen nachfolgen, sowie strukturelle Nierenschädigungen aufgetreten sind (Dörr et al. 2012).

Die zuletzt 2014 in den USA veröffentlichte prospektive, multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie HTN-3, wurde erstmals neben der RSD mit einer Schein-Intervention (Shame-Gruppe) durchgeführt. Obwohl darin 535 Patienten eingebunden waren, konnte kein signifikanter Vorteil der RSD gegenüber der Shame-Gruppe hinsichtlich der Blutdruckreduktion nachgewiesen werden.

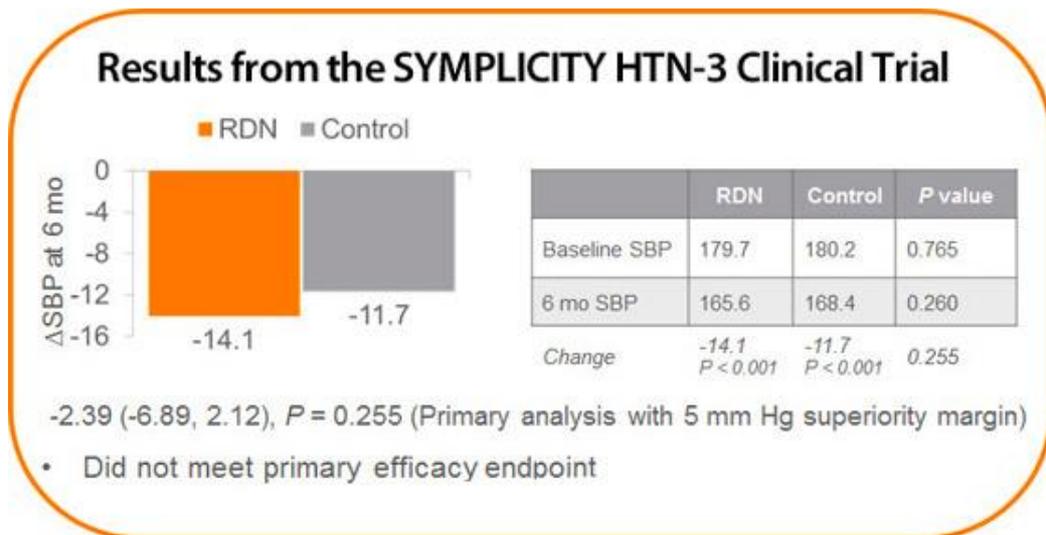


Abb. 6: Ergebnisse Symplivity HTN-3 (Kandzari et al. 2017)

Zwar konnte eine Reduktion des systolischen Blutdrucks in der Therapiegruppe um -14,1 mmHg erzielt werden, jedoch kam es in der Kontrollgruppe ebenso zu einer Reduktion von -11,7 mmHg, womit der Unterschied nicht signifikant war. Lediglich die Sicherheit der Intervention konnte mit einer Komplikationsrate von 1,47 erneut bestätigt werden.

Kandzari et al. konnten dem entgegen 2018 in der SPYRAL HTN-ON-MED STUDIE erneut nachweisen, dass eine signifikante Blutdruckreduktion bei Patienten mit vorbestehender 3-fach Antihypertensiva Therapie im Vergleich zu einer Scheinprozedur Gruppe erreicht werden kann.

Ebenfalls einen positiven Effekt zeigte die zum Ende des letzten Jahres publizierte SPYRAL HTN-OFF-MED Studie von Townsend et al. Hier konnte erstmals bei Patienten mit pausierter Blutdruckmedikation und systolischen Drücken zwischen 150 und 180 mmHg eine signifikante Reduktion gegenüber einer Placebogruppe erzielt werden.

1.5. MicroRNAs

MicroRNAs sind kleine, nicht codierende einzelsträngige RNA-Moleküle mit einer Größe von 17-28 Nukleotiden, die bereits in vielen Organismen beschrieben wurden (Bartel 2004). Den 1993 im Fadenwurm *C. elegans* (Lee et al. 1993) erstmals entdeckten Molekülen wird eine regulatorische Rolle in der Genexpression zugeschrieben. 2006 erlangten Fire und Mello den Nobelpreis für die Darlegung der genauen Funktionsweise. Beim sogenannten Splicing unterdrücken microRNAs die Transkription, indem sie an Erkennungssequenzen (3' nicht-translatierte Bereiche) der mRNA anlagern (Bartel 2004; Abdelatif 2013). Somit spielen sie eine große Rolle bei der Steuerung biologischer Prozesse wie Zelldifferenzierung, Proliferation, Entwicklung und Apoptose (Cheng 2005; Chen et Rajewski 2007).

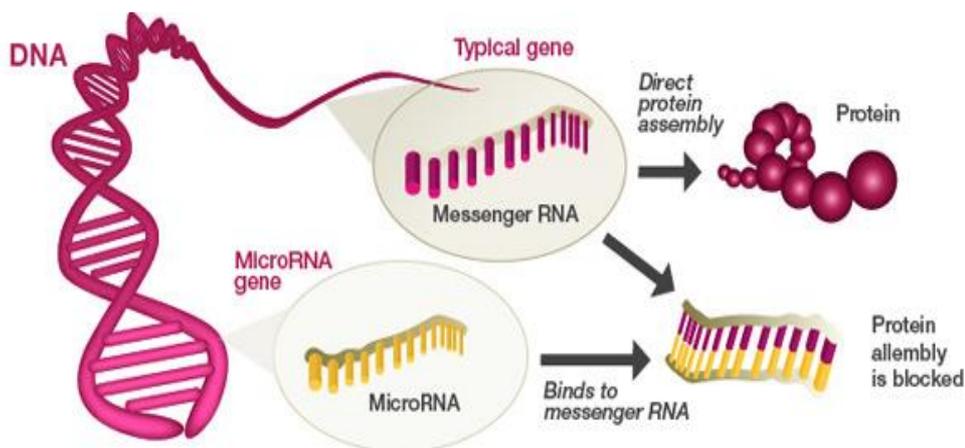


Abb. 7: Wechselwirkung mRNA und microRNA

(<http://www.longevinex.com/articles/wp-content/uploads/microRNA.jpg>)

Die microRNAs sind im Genom meist mehrfach in sogenannten Clustern vorhanden. Ein Großteil davon sind in den Introns und Exons des Gens lokalisiert, sodass von intronic und extronic microRNAs gesprochen werden kann (Rodriguez et al. 2004). Im Zellkern erfolgt die Transkription durch die RNA-Polymerase II oder III.

Das Primärtranskript ist gekennzeichnet durch den Poly-A-Schwanz am 3' Ende und ein 7-Methylguanosin-Cap am 5' Ende. Es bildet die primary bzw. pri-miRNA, bestehend aus 500-3000 Nukleotiden (Lee et al. 2004). Die Ribonuklease III, die den Namen Drosha trägt, bildet zusammen mit dem Bindeprotein DGCR8, Pasha, einen Mikroprozessorkomplex (Lee et al. 2003; Denli et al. 2004), welcher die pri-miRNA zur precursor bzw. pre-miRNA schneidet. Diese weist eine typische Haarnadel-Morphologie auf (Lee et al. 2003; Kim 2004). Anschließend wird sie durch das RanGTP abhängige Exportin-5 ins Zytoplasma exportiert (Yi et al 2003; Bohnsack 2004). Dort schneidet die RNase III, Dicer, die pre-miRNA in die ds-miRNA (Bernstein et al. 2001; Grishok 2003; Lee et al. 2003).

Ein Strang dieses kurzlebigen Duplex wird abgebaut. Der andere thermodynamisch stabilere bildet die reife microRNA, welche den Ribonukleoproteinkomplex (RISC) erschafft und dann nach dem Prinzip der Watson-Crick-Basenpaarung entweder zu Degradierung der Ziel mRNA oder zur Hemmung der Translation führt (Kim et Nam 2006).

Neben Biomarkern spielen demnach nun auch microRNAs eine zunehmende Rolle in der Analytik und Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen (Small et Olson 2011). Der Vorgang der kardialen Genexpression ist sehr komplex. Er wird von Transkriptionsfaktoren gesteuert und von Regulator Sequenzen (Enhancer/Promoter) sowie zusätzlichen epigenetischen Regulationen und Splicing-Vorgängen beeinflusst. Die Entdeckung der microRNAs beeinflusst die Sicht auf die Regulation der Genexpression jedoch deutlich, indem sie eine neue Ebene der Steuerung aufzeigt. Diese könnte eine vielversprechende Rolle in diesem Fall bezüglich der Pathologien der kardialen Remodeling Prozesse spielen (Ono 2015). Da Costa Martins et de Windt haben 2012 durch Gain- and Loss of Function Studien bestimmte Rollen spezifischer microRNAs dargelegt, welche entscheidende Mechanismen in der kardiovaskulären Entwicklung, sowie bei physiologischen und pathologischen Bedingungen des Herzens aufzeigen.

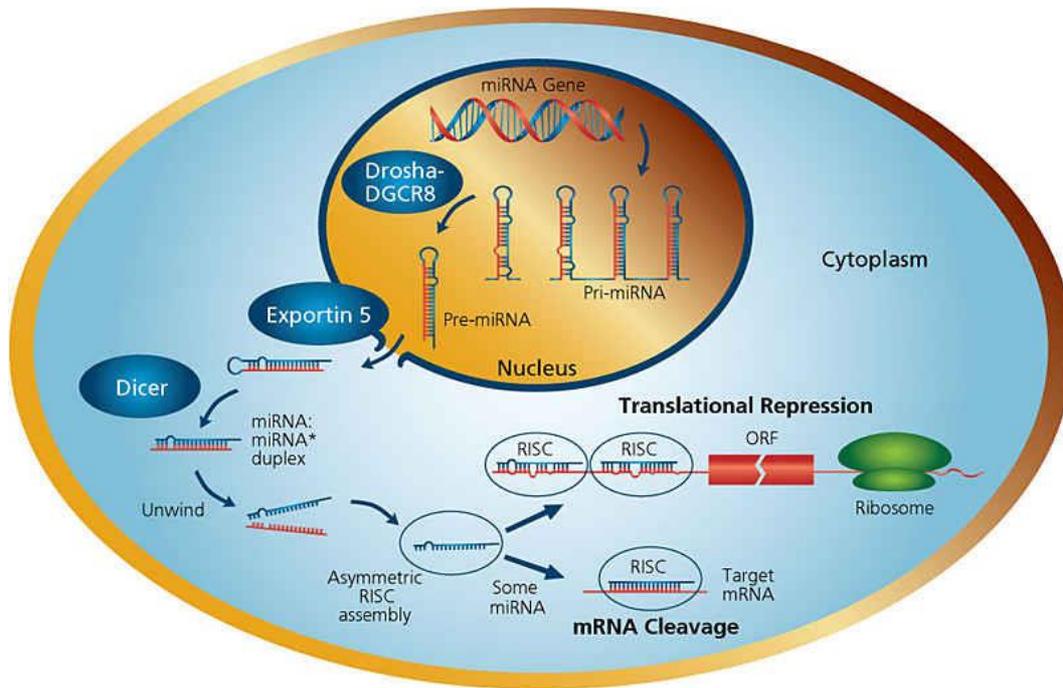


Abb.8: Funktionsweise microRNA

(<http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/life-science/microrna/mirna-pathways-large.jpg>)

1.5.1. microRNA-133a

In vorausgehenden Arbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass microRNA-133a gehäuft in Herz- und Skelettmuskelzellen vorkommen und hier bei der Regulierung der Zelldifferenzierung und -entwicklung beteiligt sind (Cheng et al. 2007; Matkovich et al. 2010; Small et Olson 2011). Ihr werden protektive Eigenschaften zugeschrieben, welche die Unterdrückung der Proteinsynthese beeinflussen und folglich die Inhibierung des hypertrophischen Wachstums, ECM-Umbaus und Remodelings bei druckbelastetem Herzen bewirken (Dong et al. 2010; Bagnall et al. 2012). Es konnte durch die Arbeitsgruppe um Care et al. 2007 am Mausmodell gezeigt werden, dass bei der Hypertensiven Herzerkrankung, somit auch bei linksventrikulärer Hypertrophie, eine verminderte Expression vorliegt. Der Normalisierung und vermehrten Expression werden gegenüberstellend positive Effekte zugeschrieben wie beispielsweise verminderte Fibrose, Reverse Umbauprozesse oder Erholung der Myozyten bei HHK (Matkovich et al. 2010).

Die MicroRNA-133a zeichnet sich durch regulatorischen Einfluss auf die Transkription bei myokardialem Remodeling aus (Diez et al. 2002).

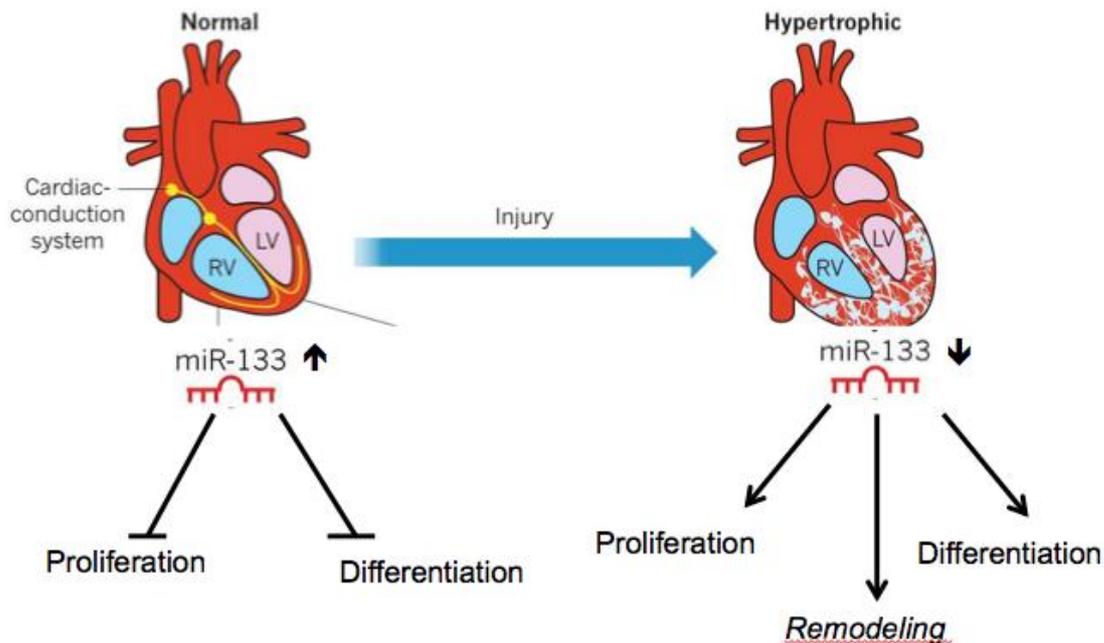


Abb.9: Rolle der miRNA-133 (modifiziert nach Small et Olson 2011)

1.5.2. microRNA-21

Die MicroRNA-21 spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung verschiedener Tumorformen wie Brust- oder Leberzellkarzinomen, ist jedoch auch am Herz-Kreislaufsystem beteiligt. Die Expression von microRNA-21 ist vor allem in kardialen Fibroblasten und Kardiomyozyten zu finden und scheint demnach eine tragende Rolle bei fibrotischen Umbauprozessen zu spielen (Ono 2015).

Sie steigt bei kontinuierlicher kardialer Druckbelastung, kardialer Hypertrophie und Remodelingprozessen an (Jazbutyte 2010). Thum et al. zeigten, dass microRNA-21 in kardialen Fibroblasten angereichert und an der Regulierung von Fibrose beteiligt ist. Sie wird mit posttranskriptionaler Regulation von Hypertrophie, Fibrose, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz assoziiert.

Den Vermutungen widersprechend, dass niedrige microRNA-21 Spiegel Fibroseprozesse abschwächen könnten, zeigten Patrick et al., dass weder genetisches Ausschalten, noch Knockdown von microRNA-21 in Mäusen das Ausmaß der Fibrose oder Hypertrophie nach Stressinduktion verändern. Diese paradoxen Ergebnisse zeigen die Komplexität der Wirkungsweise.

1.6. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurden die kardiospezifischen microRNAs miR-133a und miR-21 untersucht, deren Beteiligung bei Remodeling, Fibrose und hypertonie assoziierter LV-Hypertrophie diskutiert wird.

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung der RSD auf Hypertonie-assoziierte Umbauprozesse des Herz-Kreislaufsystems durch Bestimmung der Konzentration spezifischer Micro-RNAs (miR-133a und miR-21) im Blutplasma, welche bei kardialer Hypertrophie und Umbauprozessen auf Genexpressionsebene eine tragende Rolle spielen, zu untersuchen.

Hierdurch soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit herausgestellt werden, ob die RSD zusätzlich zur Blutdruckreduktion Einfluss auf Umbauprozesse am Herzen hat. Hierdurch könnte der positive Effekt dieser interventionellen Blutdrucktherapie auf die HHK weiter bestätigt werden.

2. Material und Methoden

2.1. Studienregister

In der vorliegenden Studie wurden Patienten prospektiv in ein Biomarker Register aus den folgenden Zentren eingeschlossen: zum einem am Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik I – Kardiologie, zum anderen im Herz- und Thoraxzentrum der Kerckhoff Klinik, Abt. für Kardiologie Bad Nauheim. Die durchgeführten MicroRNA Analysen erfolgte am Franz Grödel Institut der Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim. Es handelte sich hierbei um eine Registerstudie (BioREDENERV: Renale Denervations Biomarker Register), in welche seit 2011 bis heute Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie im Rahmen der RSD prospektiv eingeschlossen werden. Hierbei wurde zu verschiedenen Zeitpunkten Blutproben entnommen und patientenspezifische Parameter erhoben.

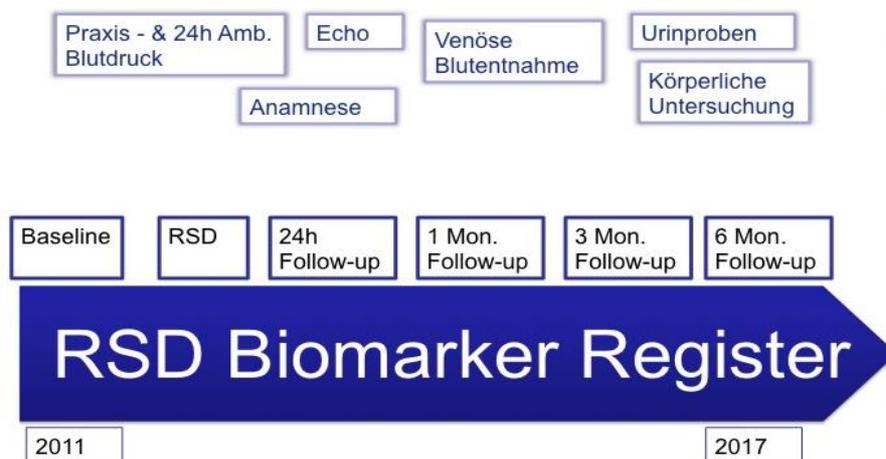


Abb.10: BioREDNERV: RSD Biomarker Register

2.2. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv setzte sich aus 90 Patienten zusammen, davon sind anteilig 54 männlich und 36 weiblich gewesen. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre.

Für die Teilnahme an der Studie wurden alle Patienten, die in den beiden klinischen Zentren zur geplanten RSD vorstellig wurden, für den Studieneinschluss gescreent. Zuvor wurde das Einverständnis der Patienten bezüglich ihrer Teilnahme eingeholt. Nach Indikationsstellung wurden die Patienten über das Verfahren und die Untersuchung im Detail aufgeklärt und es wurde ein stationärer Termin vereinbart. Alle Teilnehmenden wurden über das Vorhaben aufgeklärt und bestätigten dies durch ihre Unterschrift. Der Aufklärungsbogen zur Studie befindet sich im Anhang.

Bezüglich der Probengewinnung zur Bestimmung der einzelnen Untersuchungsparameter wurden Serumproben im Rahmen der klinischen Routine (Aufnahmelabor) entnommen. Die Zustimmung der Ethikkommission der Universität Gießen wurde eingeholt (AZ 230/11; AZ 69/12), die Untersuchungen entsprachen den Prinzipien der Deklaration von Helsinki.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Sowohl in Studien, als auch in der aktuellen ESC Leitlinie der deutschen Hochdruckliga (ESC/ESH Guidelines 09/2018) wird eine therapierefraktäre Hypertonie als eine solche bezeichnet, wenn ein Zielblutdruck unter 140/90 mmHg nicht erreicht wurde. Dies muss trotz adäquater medikamentöser Therapie von mindestens drei Antihypertensiva unterschiedlicher Substanzklassen inklusive eines Diuretikums bei maximal tolerierter Dosis geschehen. Nur Patienten mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme wurden in die Studie eingeschlossen, dabei wurden sowohl Ärzte, als auch Patienten darauf hingewiesen, die Medikation während der Studie nicht zu verändern, es sei denn, es bestünde eine akute medizinische Indikation zur Umstellung. Darüber hinaus sollten die Patienten über 18 Jahre alt sein.

Ausschlusskriterien waren alle Formen sekundärer Hypertonie. Nicht eingeschlossen wurden außerdem Patienten mit bestehender oder geplanter Schwangerschaft, einer Niereninsuffizienz (GFR kleiner 45ml/min) sowie einer fehlenden Einwilligung. Nicht geeignet waren Patienten mit anatomischen Anomalien der A. renalis oder einer schweren Erkrankung, die Ergebnis und Sicherheit beeinflusst hätte.

2.4. Studienablauf

Bevor es zum Einschluss eines Patienten in die Studie kam, wurde vorab bei allen infrage kommenden Probanden eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt. Dadurch wurden Ursachen einer sekundären Genese ausgeschlossen, um o.g. Einschlusskriterien zu evaluieren.

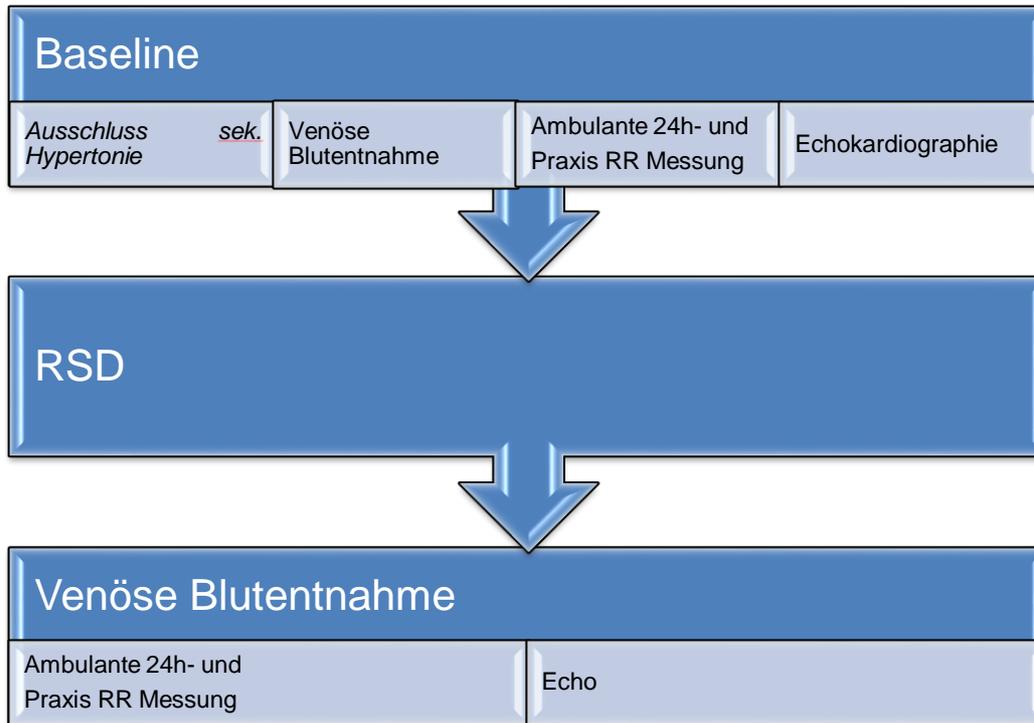


Abb. 11: Studienablauf

Zum Baseline Zeitpunkt der Studie erfolgten dem klinischen Standard entsprechend die Erhebung einer vollständigen Anamnese sowie einer körperlichen Untersuchung inklusive einer Blutdruckmessung an beiden Armen und die Messung der Herzfrequenz. Schwerpunkte der Anamnese lagen auf Fragen zu kardiovaskulären Risikofaktoren, zur Medikamenteneinnahme sowie zu Alter und Geschlecht. Hierfür wurde ein standardisierter Fragebogen verwendet. Die Werte der Praxis-, wie auch der ambulanten 24h-Blutdruckmessung wurden dokumentiert.

Initial wurde ebenfalls eine Standard-Blutentnahme zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme durchgeführt. Der Kreatinin-Wert, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und pro-BNP wurde daraus für die Studien übernommen und zusätzlich ein 9ml Serumröhrchen für die microRNA-Analyse. Alle Patienten wurden vor der Intervention echokardiographisch untersucht.

Am Folgetag der Aufnahme wurde die Intervention der Renalen Denervation nach klinischem Standard von erfahrenen interventionellen Kardiologen mit dem Symplicity® Katheter System (Medtronic) im Herzkatheterlabor durchgeführt. Hierbei erfolgte die Applikation von Radiofrequenzenergie im Bereich der Nierenarterien. Es wurden die Anzahl der Ablationspunkte (Notches) pro Nierenarterie, die Kontrastmittelmenge und die Dauer der Intervention festgehalten. Postinterventionell erfolgte eine regelmäßige Kontrolle der Vitalparameter und die Routineblutabnahme, sodass der Patient in der Regel nach 24h mit einem Termin in sechs Monaten zur nachfolgenden Kontrolluntersuchung entlassen werden konnte.

Das 6-Monats-Follow-Up erfolgte im Rahmen der ambulanten Nachsorgeuntersuchungen in der Sprechstunde für Arterielle Hypertonie. Erfasst wurden zunächst das allgemeine Befinden des Patienten, eventuelle Änderungen der Medikation, sowie eine körperliche Untersuchung. Wie auch zum Baseline Zeitpunkt wurde eine transthorakale Echokardiographie und eine venöse Routineblutentnahme sowie die ergänzende Probe zur microRNA Analyse durchgeführt.

Entscheidend sind außerdem die Blutdruckkontrollen gewesen. Hierzu wurde sowohl eine Messung vor Ort während des Termins erhoben (als Praxis Blutdruck betitelt), als auch eine 24h ambulante Messung durchgeführt, wobei die Patienten mit der diagnostischen Gerätschaft entlassen und am Folgetag wieder einbestellt worden sind, um die Messungen entgegenzunehmen.

2.5. Zielparameter

Als Zielparamater der Studie wurden ein signifikanter Blutdruckabfall und eine signifikante Veränderung im Transkriptionsmuster der spezifischen microRNAs (miR-21 und miR-133a) festgelegt.

2.6. Blutdruckmessung

Praxisblutdruckmessung:

Die Blutdruckmessung erfolgte sowohl vor, als auch sechs Monate nach der RSD leitliniengerecht unter standardisierten Bedingungen durch die indirekte Messung nach Riva-Rocci. Die Patienten sollten sich zuvor für drei bis fünf Minuten in Ruhe in sitzender Position befinden. Zu Beginn wird die Manschette auf Höhe des Herzens am Oberarm angebracht, wobei diese im Verhältnis zum Armumfang passen sollte. Es werden die Standardmanschette (12-13cm breit, 35cm lang) bis zu Oberarmumfängen von 32cm, bei breiteren oder dünneren Armen die jeweils größeren oder kleineren Manschetten verwendet. Während das Stethoskop in der Ellenbeuge auf die Arterie gelegt wird, wird die Manschette mit der Handpumpe über den systolischen Druck aufgepumpt und anschließend langsam abgelassen. Der systolische und diastolische Blutdruck kann auf der Skala beim Auftreten und Verschwinden der Korotkow-Geräusche abgelesen werden. Bei der ersten Untersuchung des Patienten sollte die Messung an beiden Armen erfolgen (ESC/ESH Guidelines 2018).

Ambulante 24h Blutdruckmessung (ABPM):

Die 24h Blutdruckmessung beruht auf dem Prinzip nach Riva-Rocci, wobei hier die Manschette, welche ebenfalls am Oberarm angebracht wird, mit einem automatischen Messgerät verbunden ist und selbständig im 30 Minuten Intervall Messungen vornimmt. Sie ermöglicht eine differenzierte Beurteilung, den Ausschluss einer Weißkittelhypertonie und kann Hinweise auf sekundäre Ursachen geben.

2.7. Transthorakale Echokardiographie

Die Transthorakale Echokardiographie erfolgte zum Zeitpunkt des erstmaligen Einschlusses (Baseline) als auch im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung sechs Monate nach dem Eingriff (Follow-up).

Bestimmt wurden hierbei die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), die Interventrikuläre Septumdicke (IVSD) und die Linksventrikuläre Hinterwanddicke. Außerdem wurden die diastolische LV-Funktion (E/E'), sowie der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) erfasst.

2.8. Renale sympathische Denervation

Symlicity Katheter System:

Das Symlicity Katheter System besteht aus einem Generator und einem flexiblen Katheter, welche nur in dieser Kombination verwendet werden sollten. Bei Letzterem handelt es sich um einen 6 French konformen Einweg-Katheter, der mit einer dispersiven Standardelektrode verwendet wird und speziell für die RSD und deren spezifische Anforderungen entwickelt wurde. Die Katheterspitze besteht aus röntgendichtem Platin, um unter fluoroskopischer Führung eine genaue Platzierung zu ermöglichen. Der Generator ermöglicht eine exakt kontrollierte Radiofrequenz Abgabe, welche über einen Schalter gesteuert und reguliert werden kann. Die Elektroden arbeiten mit Hochfrequenzablation.

Diese Energieabgabe erfolgt nach einem dynamischen Logarithmus und verläuft kontrolliert nach Impedanz- und Temperaturmessung ab.



Abb. 12: Katheter System (modifiziert nach Medtronic)

Prozeduraler Ablauf der Renalen Denervation:

Die Prozedur erfolgte durch erfahrene interventionelle Kardiologen in den Räumlichkeiten des Herzkatheterlabors am Universitätsklinik Giessen oder der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim. Jeder Patient erhielt vor und nach der Intervention 500ml 0,9% NaCl intravenös. Zu Beginn wurde dem Patienten in der Leiste ein Lokalanästhetikum verabreicht und anschließend die A. femoralis punktiert, um die Schleusenanlage mit dem Führungskatheter einzuführen. Letzterer wurde in die A. abdominalis bis zu den Abgängen der Nierenarterien vorgeschoben und für die angiographische Darstellung der Gefäße wurde Kontrastmittel verwendet. Außerdem erfolgte intravenös die Gabe von Flüssigkeit und Medikamenten wie Remifentanyl zur Analgosedierung und Propofol als Narkotikum. Nachdem der Ablationskatheter an der proximalen Bifurkation der Nierenarterie platziert wurde, wurden von distal nach proximal in einer kreisförmigen Ausrichtung zwischen fünf und acht Ablationen durchgeführt, wobei die einzelnen Punkte mindestens 5 mm voneinander entfernt lagen. Dies erfolgte jeweils für ca. zwei Minuten bei 45-70°C mit einer Stärke von max. 8 Watt.

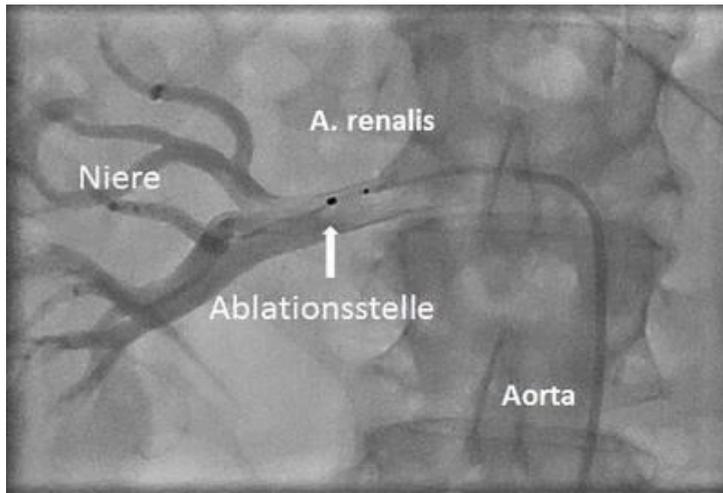


Abb. 13: Radiologische Darstellung während RSD (modifiziert nach Doerr et al 2013)

2.9. Blutentnahme und -probenbearbeitung

Blutabnahmesystem:

Zur Blutentnahme für die microRNA Analyse wurden Serum Röhrchen der Firma Sarstedt genutzt (S-Monovette® 9ml, Serum mit Gerinnungsaktivator, 92x16mm, weiß), zusammen mit Flügelkanülen (Durchmesser der Kanüle: 21G (0,8mm) Länge der Kanüle: 3/4 Zoll (19mm)).

Abnahme:

Die venöse Blutentnahme stellt eine standardisierte Routinemaßnahme im Klinikalltag dar und wurde standardgemäß nach Stauung und Desinfektion an der oberen Extremität entnommen.

Bearbeitung:

Die venösen Blutproben wurden innerhalb von 30 Minuten nach der Abnahme im Herzforschungsinstitut Gießen verarbeitet. Zunächst wurden die mit 9ml Vollblut gefüllten Probenröhrchen bei 3000g für zehn Minuten zentrifugiert (Standardbedingungen des Labors). Anschließend erfolgte das Pipettieren der Proben in Eppendorfgefäße (jeweils 3-4 Proben a 1ml Serum), welche anschließend bis zum Zeitpunkt der Analyse bei -80° C eingefroren wurden.

2.10. MicroRNA Analyse

Die Analyse erfolgte im Labor des Franz Grödel Instituts der Kerkhoff Klinik, Bad Nauheim durch speziell dafür ausgebildete MTAs. Zur gleichzeitigen Analyse von 90 microRNAs wurde der miScript miRNA PCR Array für Human Cardiovascular Disease (Nr.: MIHS-113; Qiagen, Hilden, Deutschland) verwendet. Nach erfolgter Isolation der RNA aus dem Serum wurde eine reverse Transkription mit dem miScript II RT Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) durchgeführt. Dabei wurden in einem 20µl-Ansatz 4µl 5x miScript HiSpec Buffe, 2µl 10x miScript Nucleics Mix, 3µl Rnase freies Wasser, 2µl miScript Reverse Transcriptase Mix und 9µl total RNA gemischt. Die reverse Transkription wurde anschließend 1h bei 37°C und 5min bei 95°C inkubiert. Für die anschließenden quantitative real time PCR (qRT-PCR) im 96-Well Format wurden dann 2x QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix (1375µl), 10x miScript Universal Primer (275µl), Rnase freies Wasser (1000µl) und Template cDNA 1:5 verdünnt (100µl) gemischt und jeweils 25µl in die Wells pipettiert. Die relative Veränderung einzelner miRNAs im Zeitverlauf bei einem Patienten wurde berechnet aus dem ΔCt der beiden qRT-PCRs ($2^{\Delta\text{Ct}}$).

2.11. Datenanalyse/Statistik

Alle Daten für skalierte Variablen werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder als Median und Interquartilenabstand dargestellt, kategoriale Variablen als absolute Werte und in Prozent angegeben. Nach erfolgter Prüfung auf Normalverteilung wurden die Werte mithilfe des T-Tests oder des Mann-Whitney-Tests verglichen. Der Fisher-Test oder der Chi-Square wurde für kategoriale Variablen mit Nominalskalen verwendet. Die microRNA Fold Changes werden als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben. Korrelationsanalysen wurden durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen Baseline miRNA Werten und den Fold Changes zum Follow-up Zeitpunkt nach sechs Monaten zu finden. Gruppenvergleiche wurden mittels Wilcoxon-U-Test vorgenommen. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, wobei ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde. Um die Beziehung zwischen mehreren Variablen zu untersuchen, erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Pearson.

Es wurden verschiedenste Merkmale in einen Zusammenhang gebracht und analysiert. Für alle statistischen Analysen wurde die Statistik Software SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Science, Chicago) für Windows verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

Werden die kardiovaskulären Risikofaktoren des Patientenkollektivs betrachtet, so ist festzuhalten, dass alle 90 Patienten (100%) an arterieller Hypertonie erkrankt waren. 48% (n=43) wiesen eine Fettstoffwechselstörung auf, 37% (n=33) der Patienten Adipositas und 34% (n=31) Diabetes mellitus (Abb. 15) .

14% (n=13) der Patienten waren Raucher, 32% (n=29) hatten eine positive Familienanamnese für arterielle Hypertonie. 60% waren männlich, 40% waren weiblich (Abb.14).

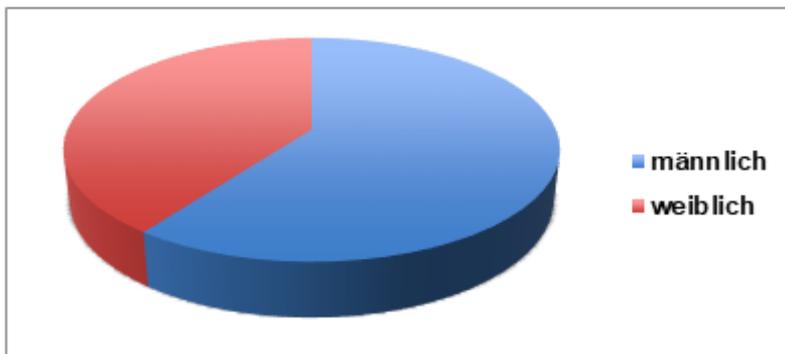


Abb. 14: Patientenkollektiv nach Geschlechterverteilung

3.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

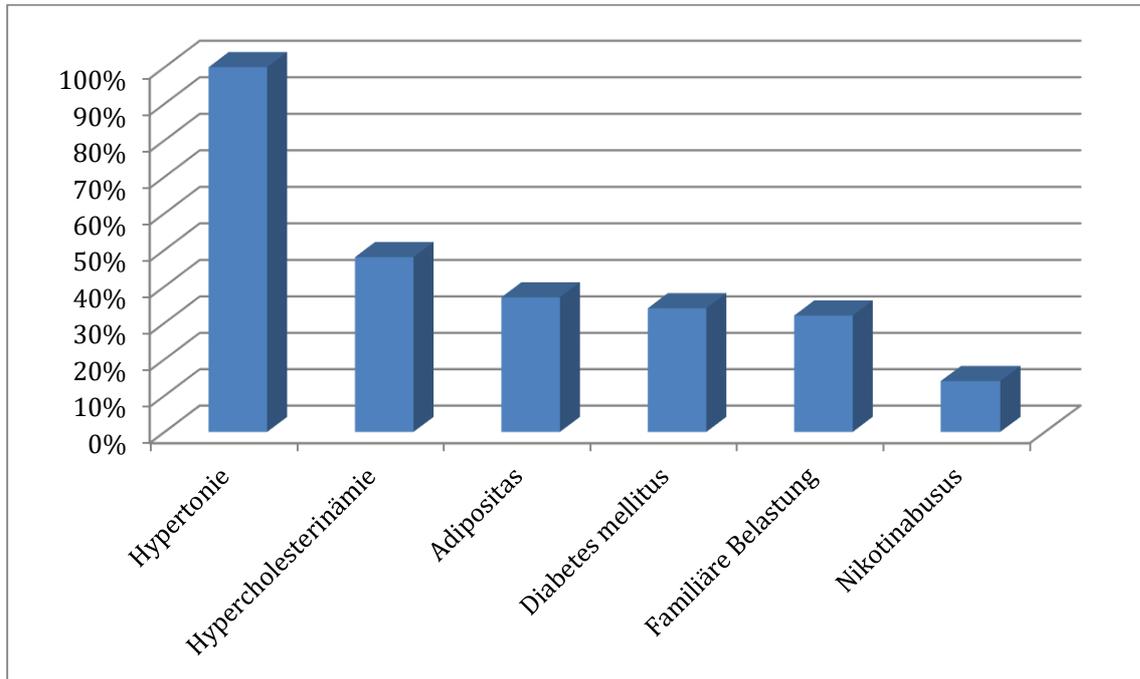


Abb. 15: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

3.3. Medikation

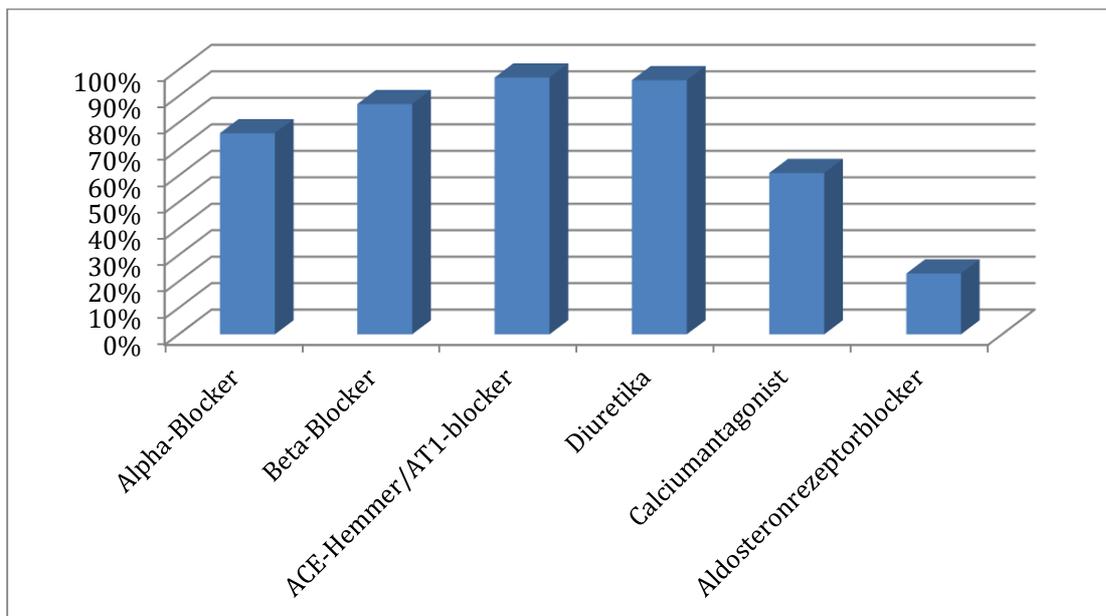


Abb. 16: Prozentualer Anteil der Einnahme von Antihypertensiva

Die durchschnittliche Anzahl an eingenommenen Antihypertensiva betrug $4,9 \pm 1,2$ Präparate. Hiervon wurden mit 97% (n=87) am häufigsten ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten, mit 96% (n=86) Diuretika und mit 87% (n=78) Betablocker eingesetzt. Außerdem kamen Aldosteronrezeptorblocker 23% (n=21) zum Einsatz.

3.4. Prozedurale Parameter

Prozedurale Daten	
Ablationspunkte insgesamt, MW \pm SD	11.2 \pm 2.1
Ablationspunkte rechts, MW \pm SD	5.9 \pm 1.4
Ablationspunkte links, MW \pm SD	5.4 \pm 1.2
Temperatur (C°), MW \pm SD	56.4 \pm 7.2

Tab. 2: Prozedurale Daten

Insgesamt wurden die Patienten im Durchschnitt an 11,2 ($\pm 2,1$) Stellen der Nierenarterien ablatiert, wobei es sich um 5,9 \pm 1,4 rechts und 5,4 \pm 1,2 links handelte. Die Temperatur betrug im Mittel 56,4 \pm 7,2C°. Es wurden keine Komplikationen dokumentiert.

3.5. Blutdruckwerte

Blutdruckmessungen	Baseline	6Monate Follow-up	p
<i>Praxis RR-Messung</i>			
Systolischer Blutdruck	165,2±12,9	144,1±13,7	0,001
Diastolischer Blutdruck	83,7±13,8	75,8±10,5	0,001
<i>Ambulante RR-Messung</i>			
Systolischer Blutdruck	154,3±10,5	139,3±11,1	0,001
Diastolischer Blutdruck	81,5±12,02	74,8±10,8	0,001

Tab. 3: Blutdruckmessungen

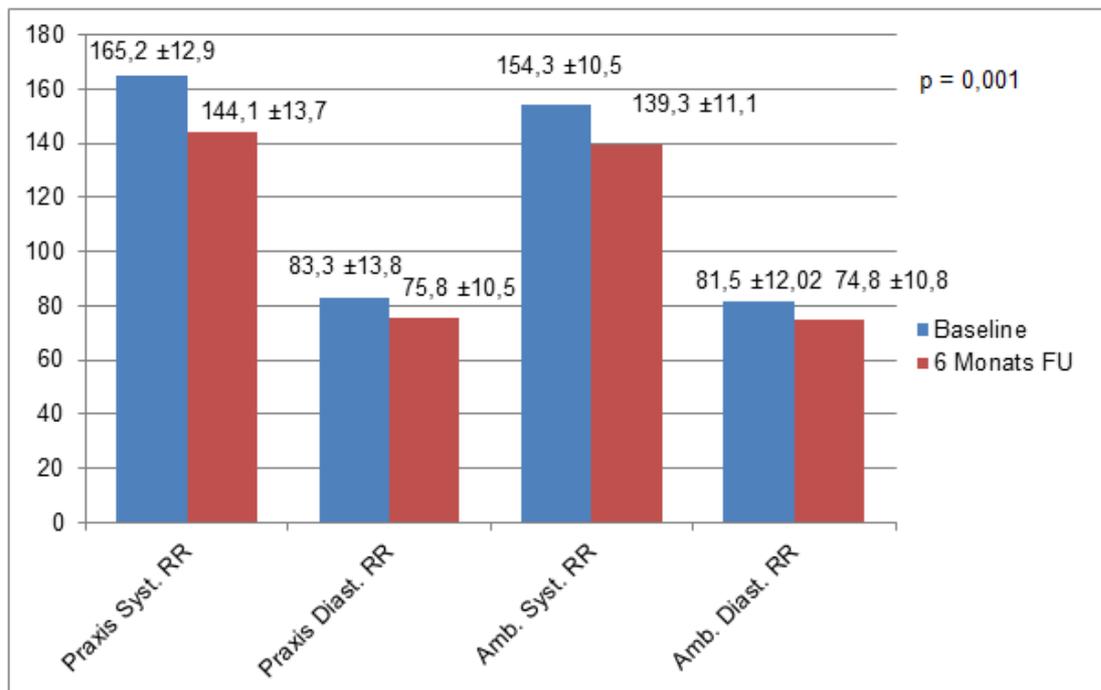


Abb. 17: Blutdruckmessungen

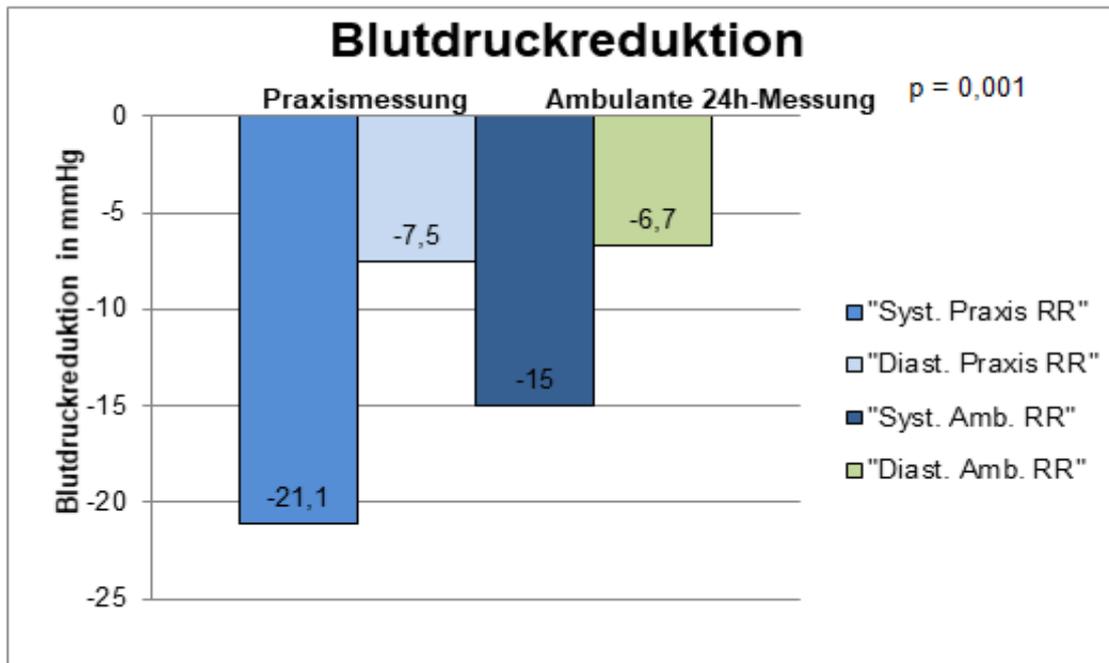


Abb. 18: Blutdruckreduktion

Sechs Monate nach der RSD konnte, wie in Abb. 18 dargestellt, eine signifikante Reduktion des systolischen Praxis Blutdrucks um 21,1mmHg gezeigt werden.

Die Werte reduzierten sich von $165,2 \pm 12,9$ mmHg zum Baseline Zeitpunkt auf $144,1 \pm 13,7$ mmHg nach sechs Monaten. Die diastolischen Werte wurden um 7,5mmHg gesenkt.

Bei der ambulanten 24h-Blutdruckmessung konnte eine durchschnittliche Reduktion des systolischen Blutdrucks von 15 mmHg festgestellt werden.

Hierbei wurde eine signifikante Senkung von $154,3 \pm 10,5$ mmHg auf $139,3 \pm 11,1$ beobachtet. Die diastolischen Drücke reduzierten sich bei dieser Messung um 6,7 mmHg.

3.6. Laborwerte

Laborwert	Baseline	6 Mon FU	p
BNP, ng/L (SD)	68.4 ± 20.1	62.5 ± 24.4	0.52
Kreatinin mg/dl, mean ± SD	1.08 ± 0.4	0.93 ± 0.34	0.09
GFR, mL/min/1.73m²	77.9 ± 24.9	81.6 ± 27.3	0.1

Tab. 4: Laborwerte

Die Änderung der Nierenfunktionsparameter Kreatinin und GFR vor und nach RSD stellten sich als nicht signifikant heraus. Brain natriuretic Peptid (BNP), als Marker der Herzinsuffizienz, zeigte ebenfalls keine wesentliche Veränderung zum Zeitpunkt von sechs Monaten nach RSD (68,4 vs. 62,5ng/L).

3.7. Echoparameter

Echokardiographische Parameter (mean \pm SD)	Baseline	6 Mon FU	p
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, %	61.4 \pm 6.1	59.0 \pm 15.7	0.77
Linksventrikuläre Hinterwanddicke diastolisch, mm	12.2 \pm 1.6	11.8 \pm 2.4	0.7
Interventrikuläre Septumdicke, diastolisch, mm	13.4 \pm 1.8	13.1 \pm 2.3	0.39
Linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, mm	50.1 \pm 5.1	51.2 \pm 3.1	0.9
Mitralklappe lateral E/E'	12.9 \pm 3.1	12.0 \pm 4.1	0.79

Tab. 5: Echoparameter

Die erhobenen echokardiographischen Parameter sanken ab, jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant. Die LVEF reduzierte sich von 61,4 \pm 6,1% auf 59,0 \pm 15,7%. Die IVSD konnte um 0,3mm reduziert werden.

3.8. MicroRNA Analyse

Die Expression der spezifischen miRNAs sind in Tabelle 6 und 7 dargestellt. Ein signifikanter Anstieg der miRNA-133a des gesamten Patientenkollektivs wurde sechs Monate nach RSD beobachtet: Der Median der Baseline miR-133a Expression lag bei 0,35 U (IQR: 0,14; 0,87). Hier konnte ein Fold Change von 7,2 (SEM \pm 3,4) nachgewiesen werden. Es fiel darüber hinaus ein signifikanter Zusammenhang zwischen der miRNA-133a Baseline-Expression und dem Anstieg (Fold Change) zum 6-Monatszeitpunkt auf. Es wurden, basierend auf den Baseline miRNA Werten (Median), zwei Gruppen definiert und dementsprechend 45 Patienten einer Niedrig-Expression und 45 Patienten einer Hohen-Expression Gruppe zugeteilt, wie in Tabelle 6 dargestellt.

Der Fold Change der beiden Gruppen unterschied sich signifikant: sechs Monate nach RSD stieg die miRNA-133a-Expression der Gruppe mit einem niedrigen Ausgangslevel in Form eines Fold Changes von 13,1 (SEM \pm 6,5) signifikant an, im Vergleich zur Gruppe mit den hohen Ausgangswerten, die eine geringere Änderungsrate verzeichnen konnte (Fold Change 1,1 (SEM \pm 0,2)).

MicroRNA Analyse	Baseline Level (Median, IQR)	Fold Change 6-Mon Follow-Up (mean \pm SEM)	p
miRNA133a			
Alle Patienten	0.35 (0.14; 0.87)	7.2 (\pm 3.4)	0.003
Niedriges Level Baseline, n=45	0.15 (0.08; 0.23)	13.1 (\pm 6.5)	0.001
Hohes Level Baseline, n=45	0.89 (0.56; 2.33)	1.1 (\pm 0.2)	0.31

Tab. 6: MicroRNA-133a Analyse

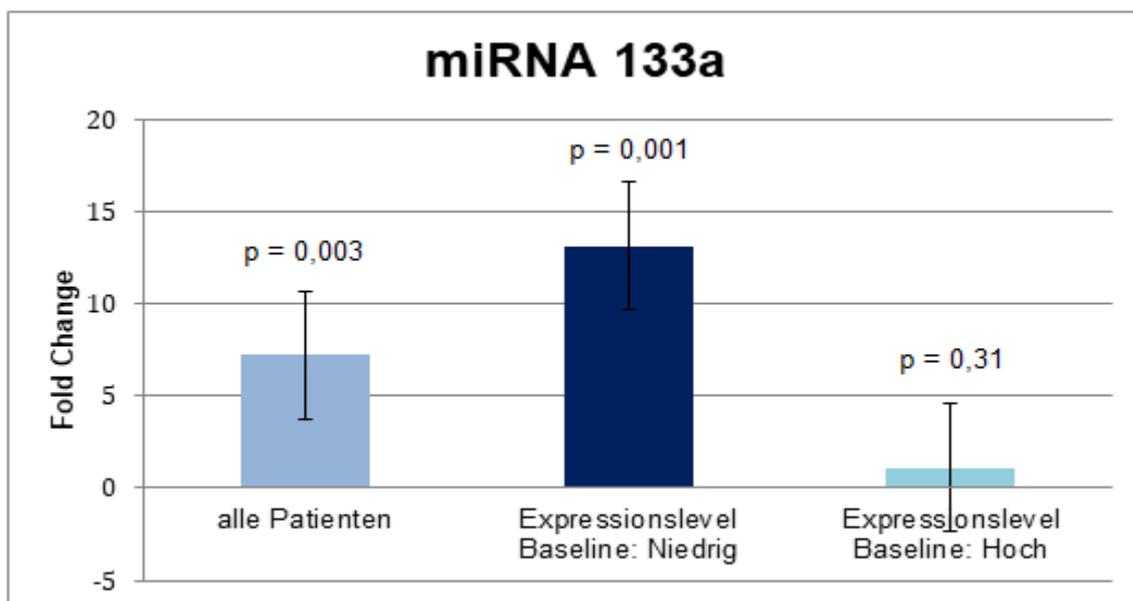


Abb. 19: MicroRNA-133a Analyse

Die Änderung der miRNA-21 Expression zeigte keine statistische Signifikanz. Der Fold Change der gesamten Patientengruppe betrug $1,4 \pm 0,18$ bei einem Baseline Wert (Median) von 0,65.

Auch hier wurde das Patientenkollektiv in eine Niedrig-Expression und eine Hohe-Expression Gruppe aufgeteilt. Jedoch zeigte keine Untergruppe eine signifikante Änderungsrate.

MicroRNA Analyse	Baseline Level (Median, IQR)	Fold Change 6-Mon Follow-Up (mean \pm SEM)	p
miRNA 21			
Alle Patienten	0.65 (0.35;1.42)	1.4 (\pm 0.18)	0.22
Hohes Baseline Level, n=45	1.05 (0.44;4.6)	1.04 (\pm 0,24)	0.67
Niedriges Baseline Level, n=45	0.46 (0.26;0.68)	1.7 (\pm 0,28)	0.07

Tab. 7: MicroRNA-21 Analyse

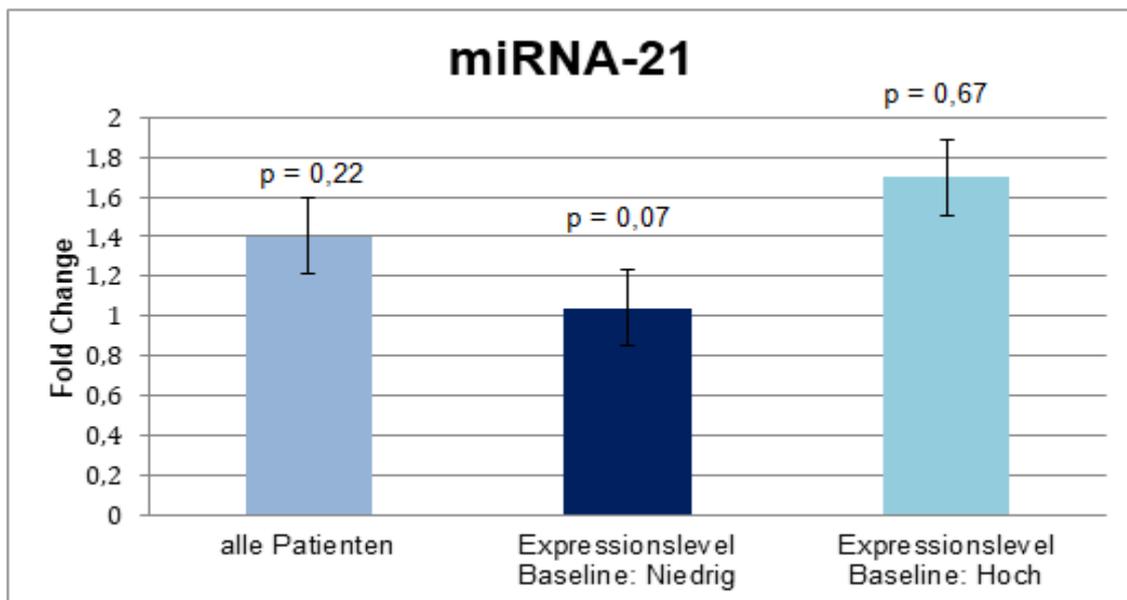


Abb. 20: MicroRNA-21 Analyse

3.9. Blutdruckreduktion in Bezug auf MicroRNA Expression

Spearman-Rho	miRNA133a_FoldChange
miRNA133a_Baseline	
Korrelationskoeffizient	-,592**
Sig. (2-seitig)	<0,001

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

Tab. 8: Korrelationen

Übereinstimmend mit den Werten aus Tabelle 6 und Abbildung 20 war die Blutdruckreduktion nach RSD bei Betrachtung der microRNA133-a Analyse in der Niedrig-Expression Gruppe signifikant höher als in der Gruppe mit den hohen Baseline Werten. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen den Baseline Blutdruckwerten und der RSD-bezogenen Blutdruck-Reduktion, sowie zwischen der Baseline microRNA-Expression und deren Fold Change sechs Monate nach der RSD.

	Baseline Value	Value at 6 months follow up	p
Blutdruck bei Patienten mit niedrigem Baseline miR-133a Expression (n=45)			
Praxis Blutdruckmessung			
SBP (mmHg)	166.7 ± 12.1	143.6 ± 13.9	<0.001
DBP (mmHg)	81.1 ± 14.3	76.5 ± 10.4	<0.001
Blutdruck bei Patienten mit hohem Baseline miR-133a Expression (n=45)			
Praxis Blutdruckmessung			
SBP (mmHg)	163.3 ± 12.1	144,8 ± 13.9	<0.001
DBP (mmHg)	79.8 ± 12.7	74.9 ± 10.7	<0.001

Tab. 9: Blutdruckreduktion in Bezug auf microRNA Baseline Levels

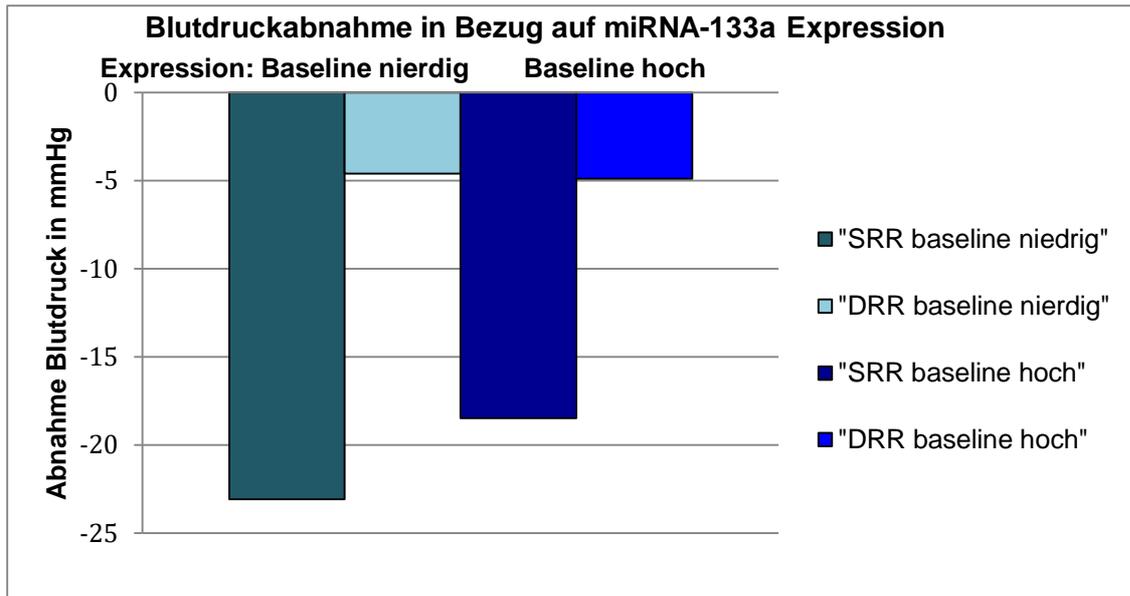


Abb. 21: Blutdruckabnahme in Bezug auf microRNA Expression

4. Diskussion

Die arterielle Hypertonie ist als eine komplexe multifaktorielle Erkrankung zu betrachten, die sowohl in Bezug auf ihre primäre Manifestation, als auch auf ihre Beeinflussbarkeit durch ein Zusammenspiel multipler genetischer und epigenetischer Faktoren, sowie von Umwelteinflüssen bestimmt wird. Eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems trägt ebenfalls zur Entwicklung und Persistenz therapierefraktärer Hypertonien bei. Über den Einfluss erhöhter Blutdruckwerte auf die Erkrankungs- und Sterblichkeitsrate existiert bereits ein breites Spektrum an klinischen Studien (Schiffrin et Touyz 2004; Sliwa K et al 2014). Sowohl die chronische Blutdruckerhöhung, als auch die Überaktivität des Sympathikus führen zu linksventrikulärer Hypertrophie und münden in chronischer Herzinsuffizienz (Mahfoud et al. 2014), wobei Entwicklung und Progress myokardialer Umbauprozesse, ECM-Umsatz und -Ablagerung eine wichtige Rolle spielen (Prisant et al. 1994; Weber 1997; Laviades et al. 1998). Patienten mit therapieresistenter Hypertonie haben ein hohes Risiko für eine hypertensive Herzkrankheit trotz leitliniengerechter antihypertensiver medikamentöser Therapie.

Die Behandlung dieser Patienten mittels RSD hat jedoch nicht nur einen positiven Einfluss auf die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, sondern scheint auch Einfluss auf die Hypertonie assoziierten Umbauprozesse zu nehmen (Dörr et al. 2014). Die Expression von microRNA ist an jenen kardialen Prozessen, die vor allem die Hypertrophie betreffen, aktiv beteiligt (Care 2007; Dong et al. 2010; Bagnall et al. 2012). Dementsprechend war eines der Ziele der vorliegenden Studie, Informationen über den Effekt der RSD auf die genetischen Signaltransduktionswege des kardiovaskulären Systems zu gewinnen. In dieser Studie konnten eine effektive Blutdruckreduktion erreicht und damit die Ergebnisse der HTN-1 und HTN-2 sowie des Global Simplicity Registry bestätigt werden (Krum et al. 2009). Die aktuelle Studie zeigt darüber hinaus erstmalig einen positiven Effekt der RSD auf eine Gruppe kardiospezifischer microRNA, welche bei der Regulation von myokardialer Hypertrophie bezüglich HHK ausschlaggebend beteiligt sind. Es konnte außerdem eine signifikante Blutdruckreduktion gezeigt werden. Der Praxisblutdruck sank durchschnittlich um 21 mmHg und stand in signifikantem Zusammenhang mit der deutlichen Erhöhung der microRNA-133a Expression.

Der Effekt der RSD auf die Konzentration im Serum der microRNA-133a war bei Patienten mit einer niedrigen Baseline-Expression und damit einem höheren Risiko für eine hypertensive Herzkrankheit signifikant größer. Vor allem konnte hier eine stärkere Blutdruckreduktion beobachtet werden. Somit liefern die Ergebnisse dieser Studie weitere Hinweise auf eine positive Auswirkung der RSD auf das kardiovaskuläre Kreislaufsystem.

Einfluss der Renalen Sympathischen Denervation auf die MicroRNA-Expression

Die spezifische Analyse der microRNA-133a in dieser Studie offenbarte einen signifikanten Anstieg der microRNA-133a Expression sechs Monate nach RSD, was auf die Induktion von Reverse Remodeling Prozessen und entsprechend einen positiven Einfluss auf die Umbauprozesse der ECM bei HHK hinweist.

Die Analyse der miRNA-133a Expression, welche in verschiedenen Studien bei der hypertensiven Herzkrankheit und unspezifischer myokardialer Hypertrophie vermindert gewesen ist und bei Recovery Prozessen der Myozyten eine vermehrte Expression zeigte, konnte in der aktuellen Studie, bezogen auf das Gesamtkollektiv, einen signifikanten Anstieg nachweisen. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse fiel außerdem auf, dass bei den Patienten mit niedriger Baseline-Expression, was mit einem erhöhten Risiko für eine hypertensive Herzkrankheit assoziiert ist (Matkovich et al. 2010), nicht nur eine stärkere Veränderung der Expression, sondern auch eine ausgeprägtere Blutdruckreduktion nachweisbar war, verglichen mit den Patienten, die bereits ein hohes Expressionsniveau der miRNA-133a zum Baselinezeitpunkt gehabt haben.

Die Veränderung der microRNA-133a Expression könnte als Anzeichen für Recovery Prozesse des linken Ventrikels nach der Blutdruckreduktion gedeutet werden, auch zu einem frühen, subklinischen Stadium der hypertensiven Herzkrankheit.

Aus der spezifischen Korrelationsanalyse könnte zu schließen sein, dass die RSD vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Schädigung des Herzens auf Signaltransduktionsebene positiven Einfluss hat. Wie bereits in vorherigen Studien gezeigt wurde, hat die RSD ebenfalls positive Effekte auf die gestörte proteolytische Aktivität, kardiovaskuläre Umbauprozesse und ECM Umsatz bei therapierefraktärer Hypertonie (Dörr et al. 2015).

Die Ergebnisse der aktuellen Studie bestätigen die Resultate der vorangegangenen Studie in Bezug auf die Effekte der RSD bezüglich reverse Remodeling Prozesse, bei denen microRNA-133a eine tragende Rolle spielt, erneut.

Weitere Studien, welche eine Kontrollgruppe beinhalten, sind erforderlich, um direkte Effekte Interventions-bezogener Veränderungen bezüglich des Sympathischen Nervensystems auf die microRNA Expression zu bestätigen.

Die MicroRNA-21 fungiert auch als ein grundlegender Regulator myokardialer Umbauprozesse und beeinflusst spezifische Signalwege, die bei der Entstehung der Herzinsuffizienz im Rahmen kardialer Druckbelastung mitwirken. Bereits veröffentlichte Daten haben gezeigt, dass microRNA-21 bei linksventrikulärer Hypertrophie, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz eine erhöhte Expression aufweist (Fichtlscherer et al. 2010; Liebetrau et al. 2013). Unter Berücksichtigung von Versuchsbeobachtungen wäre zu erwarten gewesen, dass die Expression von microRNA-21 zu Beginn aufgrund von Druckbelastung und Fibrose erhöht ist und nach RSD abfällt. Unsere aktuellen Ergebnisse zeigen jedoch lediglich eine mäßige Veränderung der microRNA-21 Expression, die keine statistische Signifikanz erreichte. Auch ergab sich kein Zusammenhang mit RR Veränderungen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass in den vorherigen Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz höhere Baseline Konzentrationen von microRNA vorlagen (Fichtlscherer et al. 2010; Shuguang et al. 2014). Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten eine normale linksventrikuläre Funktion und der proBNP-Wert der eingeschlossenen Patienten lag größtenteils im Normbereich. Auch wenn sich eine Tendenz in Richtung Reduktion der diastolischen Compliancestörung zeigte, gab es keine signifikante Änderung der BNP Serumkonzentrationen und auch keine Änderungen in den Parametern aus der Echokardiographie zum 6-Monatszeitpunkt. Somit spiegelten die MicroRNA-21-Analysen, Labor- sowie echokardiographische Messungen keine Verbesserung der systolischen oder diastolischen Herzfunktion nach RSD in dieser Patientenkohorte mit normaler linksventrikulärer Funktion wieder. Zudem ist der exakte Mechanismus der spezifischen microRNA sehr komplex und bisher noch nicht abschließend geklärt (Patrick et al. 2010).

Echokardiographie-Parameter:

Eine vorausgehende Studie konnte eine RSD bezogene Reduktion der linksventrikulären Masse und eine Verbesserung der diastolischen Funktion bei Hypertoniepatienten mit gestörter linksventrikulärer Funktion zeigen. Diese Ergebnisse betonen die positiven Effekte der RSD auf die Reverse Remodeling Prozesse des Herzens (Brandt et al. 2012). Auch konnte durch vorausgehende Arbeiten (Mahfoud et al. 2014) gezeigt werden, dass durch die RSD die linksventrikuläre Masse verringert wurde. Des Weiteren konnte bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie die Verbesserung einer diastolischen Dysfunktion durch RSD erreicht werden, was mittels Echokardiographie und MRT untersucht wurde (Schirmer et al. 2013). In der hier vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der MicroRNA 133a und Veränderungen echokardiographischer Messungen bestätigt werden, wobei die Veränderungen der Echokardiographieparameter ebenfalls keine signifikanten Veränderungen zeigten und somit konsistent zu den hier erhobenen Expressionen der miRNA.21 waren. Diese Beobachtung könnte neben der bereits genannten normalen linksventrikulären Funktion des Patientenkollektivs auch darin begründet liegen, dass die Bestimmung mittels transthorakaler Ultraschalluntersuchung erfolgte, wohingegen die MRT den Goldstandard für die Bestimmung linksventrikulärer Massen darstellt (Maceira et Mohiaddin 2012).

RSD und Blutdruckreduktion:

Bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie in der vorliegenden Arbeit konnte sechs Monate nach RSD eine systolische Blutdruckreduktion von 21 mmHg in der Praxismessung verzeichnet werden. Bei den ambulanten 24h-Messungen waren es 15 mmHg.

Die Effektivität des interventionellen Verfahrens konnte bisher in diversen Vorgängerstudien beobachtet werden. Die Multizenterstudie HTN-1 zeigte 2007 eine Blutdruckreduktion von 27 mmHg nach zwölf Monaten (Krum et al. 2009), die randomisierte Studie HTN-2 erbrachte kurz darauf eine Senkung des Blutdrucks von 31 mmHg nach sechs Monaten. Auch in der bisher größten Registerstudie, der Global Simplicity Registry, einem prospektiven multizentrischen weltweiten Register (Böhm et al. 2013 und 2015), zeigten sich signifikante Ergebnisse bezüglich des Blutdrucks mit einer Reduktion von 11,6 mmHg nach sechs Monaten. Bei den über 3000 eingeschlossenen Patienten erwies sich, dass vor allem solche mit schwerer Hypertonie über 160 mmHg systolisch von der Therapieform profitieren. Zudem ergaben Studien verschiedener Kathetersysteme monopolarer Art (Simplicity Flex), mit Multielektroden (St.Jude Enlight; Simplicity Spyral) oder ultraschallgesteuerte Systeme (Recors Paradise) effektive Blutdrucksenkungen (Böhm et al. 2013).

Es wurde bereits gezeigt, dass die Höhe der systolischen Blutdruckwerte zum Baselinezeitpunkt mit der Veränderung im Rahmen der RSD korreliert (Simplicity Investigators 2010; Bhatt et al. 2014). Die Effekte der RSD auf den Blutdruck stimmen in der vorliegenden Studie mit diesen Ergebnissen überein.

Die im März 2014 durch das New England Journal of Medicine veröffentlichte, randomisiert verblindete Simplicity HTN-3 Studie konnte entgegen aller Erwartungen die Überlegenheit hinsichtlich einer RR Reduktion im Vergleich zu einer Shame Prozedur nicht nachweisen. Diese Erwartung wäre, verglichen mit den Werten der Scheinprozedurgruppe, eine signifikante Blutdruckreduktion bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie sechs Monate nach RSD zu erbringen. Folglich wurden Patientenauswahl, praktische Erfahrung der Untersucher und technische Aspekte der Prozedur intensiv diskutiert. Eine kurz darauf veröffentlichte nachträgliche Analyse der Simplicity-HTN3-Studie brachte einige Faktoren hervor, die das Studienresultat beeinflusst haben könnten (Kandzari et al. 2014).

Kritisch zu betrachten ist sicherlich auch die Patientenauswahl, da fast 30% des Patientenkollektivs der Symplicity-HTN3-Studie Afroamerikaner waren, bei denen eine andere Pathophysiologie in der Entstehung einer Hypertonie diskutiert wird. Daher gab es bei unserer Durchführung im Vergleich zur Symplicity HTN-3 Unterschiede in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit der Studienpopulation. Anders als bei der Symplicity HTN-3 Studie wurden bei unserer keine Afroamerikaner eingeschlossen, wohingegen diese Untergruppe bei der HTN-3 Studie einen wesentlichen Anteil der Gesamtstudienpopulation darstellte (Sliwa et al. 2014). Insbesondere trat ein signifikanter Unterschied in der Blutdruckreduktion zwischen Afroamerikanern und Nicht-Afroamerikanern auf. Unter Berücksichtigung der genetischen Polymorphismen, wie beispielsweise des Beta-1-Adrenorezeptorgens und des Faktes, dass einige Antihypertensiva in dieser ethnischen Subgruppe weniger wirksam sind, könnte angenommen werden, dass diese Aspekte zu der geringen Blutdruckreduktion innerhalb der Studie beigetragen haben (Schiffirin et al. 2004; Sliwa et al. 2014). Kandzari et al. kritisieren zudem die technische Qualität mit weniger Ablationspunkten als in Deutschland.

Auch 2017 konnte in der SPYRAL HTN OFF-MED Studie (Townsend et al.), einer randomisierten Doppelblindstudie mit Scheinprozedur, ein ähnlich positiver Effekt auf die Blutdruckreduktion wie in der hier vorliegenden Studie gezeigt werden. Patienten, die keine Blutdruckmedikation einnahmen oder diese ausgeschlichen hatten, erfuhren allein durch die RSD eine relevante Blutdruckreduktion um 7,7 mmHg systolisch und 4,9 mmHg diastolisch. Zudem erhielt die RSD 2018 durch Kandzari et al. wieder Aufschwung. In einer Multizenterstudie mit 467 Patienten aus sieben Ländern liegen in der SPYRAL HTN-ON-MED Studie Zwischenergebnisse von 80 ausgewerteten Patienten vor. Es konnte eine signifikante Blutdruckreduktion bei Patienten, die trotz einer Dreifachkombination an Antihypertensiva der arteriellen Hypertonie >150 mmHg unterliegen, präsentiert werden. Relevante Sicherheitsrisiken traten nicht auf.

Das Ausbleiben von schwerwiegenden Komplikationen nach dem interventionellen Eingriff in unserer Studie deckt sich mit den großen Vorläuferstudien, dem Global-Simplicity Register und HTN1-3 (Mahfoud et al. 2011).

Allerdings ist die antihypertensive medikamentöse Behandlung kritisch zu betrachten, da die Medikation während des Studienablaufs geändert wurde.

Zu Beginn der Studie wurden Vasodilatoren eingesetzt, die einen Wirkungseintritt nach acht Wochen zeigen, was den Therapieeffekt der Placebogruppe erklären könnte.

Das Vorhandensein eines strikt eingehaltenen Medikamentenplans für einen bestimmten Zeitraum vor und nach RSD wurde als ein essentieller Aspekt diskutiert, der die Ergebnisse der RSD beeinflussen könnte (Bhatt et al. 2014; Kandzari et al. 2014; Ewen et al. 2015). Dementsprechend wurden in unsere Studie nur Patienten mit hoher Compliance auf ihre Medikamenteneinnahme eingeschlossen, was bei HTN-3 nicht derart strikt gehandhabt wurde. In diese Studie wurden lediglich Patienten mit einem strikten Medikamentenplan eingeschlossen und Ärzte sowie Patienten wurden darauf hingewiesen, die Medikation während der Studie nicht zu ändern, es sei denn, es war medizinisch erforderlich.

Jedoch kann durch ein Studiendesign ohne Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen werden, ihr Gesundheitsverhalten ändern. Besonders striktere Einhaltung der Medikamenteneinnahme und der sogenannte Hawthorne Effekt könnten die Blutdruckreduktion daher beeinflusst haben. Letzterer bezeichnet hierbei die Veränderung des natürlichen Verhaltens bei Patienten in gruppenbasierten Beobachtungsstudien, da sie wissen, dass sie an einer Studie teilnehmen und beobachtet werden (Parsons 1974).

Bezüglich der Medikation sollte auch bedacht werden, dass einige Patienten ihre Medikamente vor der RSD unzureichend eingenommen haben könnten. Studien von Jung et al. 2013 oder Tomaszewski et al. 2014 legen dar, dass nur etwa 50% der für therapieresistent gehaltenen Patienten regelmäßig ihre Gesamtmedikation zu sich nehmen. Es könnte bei der Patientenauswahl im Voraus der Studie strikter vorgegangen werden. Eine europäische Expertengruppe empfiehlt hier in Zukunft eine Standardisierung der Medikation und zwar eine stabile, adäquate Medikamenteneinstellung, die während des festgelegten Zeitraums nicht geändert wird.

Sonstige Limitationen:

Die aktuelle Studie war eine nicht-randomisierte, nicht-verblindete Beobachtungsstudie, in die keine Kontrollgruppe eingeschlossen wurde. Dies muss als Hauptlimitation betrachtet werden. Die Ergebnisse dieser Studie basieren auf einer Vorher-Nachher-Analyse und sind daher explorativen Charakters. Langzeiteffekte der RSD auf Morbidität und Mortalität fehlen bisher gänzlich. Die signifikanten Veränderungen der microRNA-133a Levels während der Studienperiode jedoch legen wichtige Aspekte eines positiven Effektes der RSD auf das kardiovaskuläre Kreislaufsystem dar.

Fazit:

In der vorliegenden Studie konnten wir die Effektivität der RSD hinsichtlich einer Blutdruckreduktion bestätigen. Darüber hinaus wurde ein erstmals positiver Effekt auf die Expression kardiospezifischer microRNAs gezeigt, welche eine Schlüsselrolle bei der Transkription von Umbauprozessen der Hypertensiven Herzkrankheit, insbesondere der LV Hypertrophie, einnehmen. Somit kann von einem prognostischen Vorteil durch die RSD bei Patienten mit HHK ausgegangen werden. Dieser Aspekt sollte allerdings in weiteren prospektiven randomisierten Studien weiter untersucht werden.

5. Zusammenfassung

5.1. Englisch

A total of 90 consecutive patients undergoing renal sympathetic denervation (RSD) were included in this study. A significant reduction in office systolic blood pressure (SBP) of 21.1 mm Hg ($P < .001$) was documented 6 months after RSD. At this time point, circulating concentrations of microRNA (miR)-133a were significantly increased (sevenfold; $P < .001$) compared with baseline values. Correlation analysis showed a significant relationship between baseline SBP values and SBP reduction ($P < .001$) as well as between miR-133a baseline levels and the increase in miR-133a expression ($P < .001$) after the 6-month follow-up. The effect of RSD on miR-133a expression was significantly greater in patients at high risk for hypertensive heart disease. In addition to the effective blood pressure reduction in response to RSD, this study demonstrates an effect of RSD on miR reflecting cardiovascular reverse remodeling processes. Thus, these results provide information on a beneficial effect of RSD on cardiac recovery in patients at high risk for hypertensive heart disease.

5.2. Deutsch

Die Gesamtanzahl von 90 Patienten, welche sich der RSD unterzogen, wurde in diese Studie eingeschlossen. Es konnte eine signifikante Reduktion des Praxisblutdrucks von 21,1 mmHg sechs Monate nach RSD erreicht werden. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich auch ein signifikanter Anstieg von microRNA-133a Konzentrationen verglichen mit Baseline Werten. Korrelationsanalysen konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Baseline Blutdruckwerten und der Blutdruckreduktion nach sechs Monaten darstellen, genauso wie zwischen den Baseline microRNA-133a Werten und dem Anstieg der microRNA-133a Expression zum 6 Monatszeitpunkt. Der Effekt der RSD auf die microRNA Expression war bei Patienten mit einem höheren Risiko für die hypertensive Herzkrankheit ausgeprägter vorhanden. Neben der effektiven Blutdruckreduktion nach RSD zeigt die Studie anhand von microRNAs eine positive Auswirkung auf kardiovaskuläre Umbauprozesse des Herzens. Somit liefern diese Ergebnisse erstmalig Informationen zur positiven Auswirkungen der RSD auf die Erholung des Herzens bei Patienten mit einem hohen Risiko für Hypertensive Herzkrankheit.

6. Literaturverzeichnis

1. Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. DGKLeitlinien 2018. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering et al.
2. Abdellatif M. Differential expression of microRNAs in different disease states. *Circ Res* 2012; 638–650, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247437
3. Bagnall RD, Tsoutsman T, Shephard RE et al. Global microRNA profiling of the mouse ventricles during development of severe hypertrophic cardiomyopathy and heart failure. *PLoS ONE* 2012; e44744, DOI: 10.1371/journal.pone.0044744
4. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 1314–1321, DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.037
5. Bangalore S, Davis BR, Cushman WC et al. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT. *Am J Med* 2017; 439-448.e9, DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.002
6. Bauersachs J, Thum T. Biogenesis and regulation of cardiovascular microRNAs. *Circ Res* 2011; 334–347, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.228676
7. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM et al. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature* 2001; 363–366, DOI: 10.1038/35053110
8. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 1393–1401, DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
9. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C et al. Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPPLICITY registry. *EuroIntervention* 2013; 484–492, DOI: 10.4244/EIJV9I4A78
10. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C et al. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2015; 766–774, DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010
11. Bohnsack MT, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. *RNA* 2004; 10 (2): 185–191
12. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 901–909, DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034
13. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. *J Am Soc Hypertens* 2011; 449–455, DOI: 10.1016/j.jash.2011.08.006

14. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (5): 861–865
15. Carè A, Catalucci D, Felicetti F et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2007; 613–618, DOI: 10.1038/nm1582
16. Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nat Rev Genet* 2007; 93–103, DOI: 10.1038/nrg1990
17. Cheng Y, Ji R, Yue J et al. MicroRNAs are aberrantly expressed in hypertrophic heart: do they play a role in cardiac hypertrophy? *Am J Pathol* 2007; 1831–1840, DOI: 10.2353/ajpath.2007.061170
18. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (3): 569–582
19. Da Costa Martins PA, Windt LJ de. MicroRNAs in control of cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2012; 563–572, DOI: 10.1093/cvr/cvs013
20. Denli AM, Tops BBJ, Plasterk RHA et al. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* 2004; 231–235, DOI: 10.1038/nature03049
21. Doltra A, Messroghli D, Stawowy P et al. Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation. *J Am Heart Assoc* 2014; e001353, DOI: 10.1161/JAHA.114.001353
22. Dong D-L, Chen C, Huo R et al. Reciprocal repression between microRNA-133 and calcineurin regulates cardiac hypertrophy: a novel mechanism for progressive cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2010; 946–952, DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139519
23. Dong S, Ma W, Hao B et al. microRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating Bcl-2. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (2): 565–574
24. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H et al. Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structural renal damage. *J Am Coll Cardiol* 2013; 479–480, DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.051
25. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Specific MicroRNAs as an Indicator of Reverse Remodeling Processes in Hypertensive Heart Disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 497–502, DOI: 10.1111/jch.12797
26. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H et al. Influence of Renal Sympathetic Denervation on Cardiac Extracellular Matrix Turnover and Cardiac Fibrosis. *Am J Hypertens* 2015; 1285–1292, DOI: 10.1093/ajh/hpv020
27. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H et al. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. *Clin Res Cardiol* 2015; 175–184, DOI: 10.1007/s00392-014-0773-4

28. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H et al. Influence of renal sympathetic denervation on quality of life. *J Interv Cardiol* 2013; 536–541, DOI: 10.1111/joic.12057
29. Doumas M, Douma S. Interventional management of resistant hypertension. *Lancet* 2009; 1228–1230, DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60624-3
30. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 1903–1909, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9
31. Ewen S, Meyer MR, Cremers B et al. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol* 2015; 1097–1105, DOI: 10.1007/s00392-015-0905-5
32. Ewen S, Zivanovic I, Mahfoud F. Renal Denervation Induces Reverse-Remodeling in MicroRNA: Just Blood Pressure Reduction or More? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 495–496, DOI: 10.1111/jch.12794
33. Fengler K, Rommel KP, Okon T et al. Renal sympathetic denervation in therapy resistant hypertension - pathophysiological aspects and predictors for treatment success. *World J Cardiol* 2016; 436–446, DOI: 10.4330/wjc.v8.i8.436
34. Fichtlscherer S, Rosa S de, Fox H et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res* 2010; 677–684, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566
35. Francis GS. Changing the remodeling process in heart failure: basic mechanisms and laboratory results. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13 (3): 156–161
36. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 619–626, DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.11.021
37. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Raggi P et al. Prevention, diagnosis, and treatment of hypertensive heart disease. *Cardiol Clin* 2010; 675–691, DOI: 10.1016/j.ccl.2010.07.005
38. GRIMSON KS, ORGAIN ES, ANDERSON B et al. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension. *Ann Surg* 1953; 138 (4): 532–547
39. Grishok A, Pasquinelli AE, Conte D et al. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing. *Cell* 2001; 106 (1): 23–34
40. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 522–531, DOI: 10.1038/nrg1379
41. Hennersdorf MG, Strauer BE. Das Herz bei arterieller Hypertonie. *Internist (Berl)* 2007; 236–245, DOI: 10.1007/s00108-006-1762-0
42. Jazbutyte V, Thum T. MicroRNA-21: from cancer to cardiovascular disease. *Curr Drug Targets* 2010; 11 (8): 926–935

43. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K et al. Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005; 483–490, DOI: 10.1291/hypres.28.483
44. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 219–227, DOI: 10.1093/eurheartj/ehu441
45. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275 (20): 1571–1576
46. Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell* 2003; 115 (2): 209–216
47. Kim VN. MicroRNA precursors in motion: exportin-5 mediates their nuclear export. *Trends Cell Biol* 2004; 14 (4): 156–159
48. Kim VN, Nam J-W. Genomics of microRNA. *Trends Genet* 2006; 165–173, DOI: 10.1016/j.tig.2006.01.003
49. Konstam MA. Reliability of ventricular remodeling as a surrogate for use in conjunction with clinical outcomes in heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 867–871, DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.05.037
50. Kandzari, Böhm M, Mahfoud F et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346-2355. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6. Epub 2018 May 23.
51. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA et al. Renal sympathetic nerve activity modulates afferent renal nerve activity by PGE2-dependent activation of alpha1- and alpha2-adrenoceptors on renal sensory nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; R1561-72, DOI: 10.1152/ajpregu.00485.2007
52. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 1275–1281, DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3
53. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 853–858, DOI: 10.1126/science.1064921
54. Latronico MVG, Condorelli G. MicroRNAs and cardiac pathology. *Nat Rev Cardiol* 2009; 419–429, DOI: 10.1038/nrcardio.2009.56
55. Laviades C, Varo N, Fernández J et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation* 1998; 98 (6): 535–540
56. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 1513–1518, DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8
57. Lee Y, Ahn C, Han J et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 415–419, DOI: 10.1038/nature01957

58. Lee Y, Kim M, Han J et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 2004; 4051–4060, DOI: 10.1038/sj.emboj.7600385
59. Maceira AM, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 28, DOI: 10.1186/1532-429X-14-28
60. Mahfoud F, Böhm M, Azizi M et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J* 2015; 2219–2227, DOI: 10.1093/eurheartj/ehv192
61. Mahfoud F, Cremers B, Janker J et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 419–424, DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870
62. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 2149–2157, DOI: 10.1093/eurheartj/ehs154
63. Mahfoud F, Urban D, Teller D et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* 2014; 2224-31b, DOI: 10.1093/eurheartj/ehu093
64. Manabe I, Shindo T, Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2002; 91 (12): 1103–1113
65. Mancía G, Mahfoud F, Narkiewicz K et al. 4A.01: LONG-TERM EFFECTS OF RENAL ARTERY DENERVATION IN REAL WORLD PATIENTS WITH UNCONTROLLED HYPERTENSION FROM THE GLOBAL SYMPPLICITY REGISTRY. *J Hypertens* 2015; e49, DOI: 10.1097/01.hjh.0000467475.67073.7e
66. Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol* 2012; 2465–2472, DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.062
67. Matkovich SJ, Wang W, Tu Y et al. MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts. *Circ Res* 2010; 166–175, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.202176
68. Moncrieff J, Lindsay MM, Dunn FG. Hypertensive heart disease and fibrosis. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19 (4): 326–331
69. Motz W, Scheler S, Schwartzkopff B et al. Evaluation of cardiac damage in hypertension. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2 (1): 16–26
70. Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science* 2006; 1922–1927, DOI: 10.1126/science.1132292
71. Ono K. microRNAs and Cardiovascular Remodeling. *Adv Exp Med Biol* 2015; 197–213, DOI: 10.1007/978-3-319-22671-2_10
72. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 1058–1066, DOI: 10.1093/eurheartj/ehs041

73. Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 1359–1366, DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221
74. Parsons HM. What Happened at Hawthorne?: New evidence suggests the Hawthorne effect resulted from operant reinforcement contingencies. *Science* 1974; 922–932, DOI: 10.1126/science.183.4128.922
75. Patrick DM, Montgomery RL, Qi X et al. Stress-dependent cardiac remodeling occurs in the absence of microRNA-21 in mice. *J Clin Invest* 2010; 3912–3916, DOI: 10.1172/JCI43604
76. Prisant LM, Houghton JL, Bottini PB et al. Hypertensive heart disease. How does blood pressure affect left ventricular mass? *Postgrad Med* 1994; 95 (6): 59-62, 66-76
77. Querejeta R, Varo N, López B et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101 (14): 1729–1735
78. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL et al. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res* 2004; 1902–1910, DOI: 10.1101/gr.2722704
79. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 1749–1757, DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.036
80. Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil J-C et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 1916–1923, DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.073
81. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 169–175, DOI: 10.1161/01.HYP.0000103160.35395.9E
82. Schwarz DS, Hutvagner G, Du T et al. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell* 2003; 115 (2): 199–208
83. Sliwa K, Ojji D, Bachelier K et al. Hypertension and hypertensive heart disease in African women. *Clin Res Cardiol* 2014; 515–523, DOI: 10.1007/s00392-014-0660-z
84. Small EM, Frost RJA, Olson EN. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 1022–1032, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.889048
85. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 2011; 336–342, DOI: 10.1038/nature09783
86. SMITHWICK RH, THOMPSON JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152 (16): 1501–1504
87. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP et al. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 2011; 1049–1057, DOI: 10.1007/s00392-011-0335-y

88. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79 (1): 215–262
89. Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 980–984, DOI: 10.1038/nature07511
90. Tomaszewski M, White C, Patel P et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014; 855–861, DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305063
91. Topkara VK, Mann DL. Role of microRNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 171–182, DOI: 10.1007/s10557-011-6289-5
92. Townsend, Mahfoud, Kandzari et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2160-2170. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X. Epub 2017 Aug 28.
93. Van Rooij E, Sutherland LB, Liu N et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 18255–18260, DOI: 10.1073/pnas.0608791103
94. Van Rooij E, Sutherland LB, Qi X et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science* 2007; 575–579, DOI: 10.1126/science.1139089
95. Weber KT. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance. *Circulation* 1997; 96 (8): 2488–2492
96. Wehner P, Shapiro JI. Renal denervation to treat cardiac fibrosis? *J Am Heart Assoc* 2014; e001556, DOI: 10.1161/JAHA.114.001556
97. Wienholds E, Plasterk RHA. MicroRNA function in animal development. *FEBS Lett* 2005; 5911–5922, DOI: 10.1016/j.febslet.2005.07.070
98. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
99. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 2363–2369, DOI: 10.1001/jama.289.18.2363
100. Yi R, Qin Y, Macara IG et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev* 2003; 3011–3016, DOI: 10.1101/gad.1158803

7. Abkürzungsverzeichnis

ACE	:	Angiotensin-Converting-Enzyme
Ca	:	Calcium
DGK	:	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ECHO	:	Echokardiographie
ESC	:	European Society of Cardiology
ESH	:	European Society of Hypertension
ECM	:	Extrazellulärmatrix
FU	:	Follow-Up
IQR	:	Interquartile Range
mm	:	Milimeter
mmHg	:	Milimeter Quecksilbersäule
miRNA	:	microRNA
MW	:	Mittelwert
RR	:	Blutdruck
RSD	:	Renale Sympathische Denervation
SD	:	Standardabweichung
SOP	:	Standard Operating Procedure

8. Abbildungsverzeichnis

- Abb.1:** Therapiemöglichkeiten Antihypertensiva
- Abb.2:** Sympathisches Nervensystem und der Einfluss auf das kardiovaskuläre System
- Abb. 3:** Pathophysiologie der Hypertensiven Herzkrankheit
- Abb. 4:** Schematische Darstellung des Verfahrens der renalen Denervation
- Abb. 5:** Symplicity Ergebnisse HTN -1 und -2
- Abb. 6:** Ergebnisse Symplicity HTN-3
- Abb. 7:** Wechselwirkung mRNA und microRNA
- Abb. 8:** Funktionsweise microRNA
- Abb. 9:** Rolle der miRNA-133
- Abb. 10:** RSD Register Gießen
- Abb. 11:** Studienablauf
- Abb. 12:** Katheter System
- Abb. 13:** Radiologische Darstellung während RSD
- Abb. 14:** Patientenkollektiv
- Abb. 15:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Abb. 16:** Antihypertensiva
- Abb. 17:** Blutdruckmessungen
- Abb. 18:** Blutdruckreduktion
- Abb. 19:** MicroRNA-133a Analyse
- Abb. 20:** MicroRNA-21 Analyse
- Abb. 21:** Blutdruckabnahme in Bezug auf microRNA Expression

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Definition und Klassifikation von Praxisblutdruck in mmHg
Tab. 2:	Prozedurale Daten
Tab. 3:	Blutdruckmessungen
Tab. 4:	Laborwerte
Tab. 5:	Echoparameter
Tab. 6:	MicroRNA-133a Analyse
Tab. 7:	MicroRNA-21 Analyse
Tab. 8:	Korrelationen
Tab. 9:	Blutdruckreduktion in Bezug auf microRNA Baseline Levels

10. Anhang

10.1. Einverständniserklärung

Patienteninformation

zur prospektiven Evaluierung des Einflusses der renalen Denervation auf das Herz-Kreislaufsystem

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde die Diagnose therapieresistente Hypertonie gestellt. Das heißt bei Ihnen konnte trotz Behandlung mit mindestens drei verschiedenen blutdrucksenkenden Medikamenten nicht die erstrebte Blutdrucksenkung erreicht werden. Daher soll nun eine renale Denervation durchgeführt werden. Durch Beeinflussung des sympathischen Nervensystems soll so der Zielblutdruck erreicht werden und damit Ihr kardiovaskuläres Risiko gesenkt werden.

Aus diesem Grund möchten wir Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen. Ziel dieser Untersuchung ist, anhand einfacher Urin-/Blutuntersuchungen (Bestimmung so genannter Biomarker), die individuelle Effizienz der interventionellen Blutdrucktherapie prospektiv einzuschätzen. Wenn Sie dieser Untersuchung zustimmen, wird vor und nach der Intervention eine Urin-/Blutprobe von maximal 60 ml entnommen. Aus diesen Proben werden dann verschiedene laborchemische Untersuchungen durchgeführt. Es handelt sich dabei um die Messung der Urin-/Blutkonzentration verschiedener Eiweiße (Biomarker) die im Blut zirkulieren.

Des Weiteren werden Ihre krankheitsspezifischen Daten in pseudonymisierter Form (ohne Hinweis auf Identität) erfasst und in der Studienzentrale (Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim) ausgewertet.

Der Zugriff auf Datenbank wird nur den für die Studie verantwortlichen Ärzten (Prof. Dr. med. H. Möllmann, Prof. Dr. med. H. Nef, Dr. med. O. Dörr, Dr. med. C. Liebetrau) möglich sein.

Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, Ihre Probe nachträglich vernichten lassen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen. Werden zu einem späteren Zeitpunkt weiterführende Untersuchungen außerhalb des oben genannten Untersuchungsziels erforderlich, ist eine erneute Aufklärung hierüber und die Einholung Ihrer Einverständniserklärung grundsätzlich unverzichtbar.

Datenschutz

Alle in der Studie an Ihnen erhobenen Daten werden pseudonymisiert (zur Verschlüsselung der patientenbezogenen Daten wird ein Zahlencode angewendet) gespeichert. Das Verschlüsselungsverfahren findet an der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim statt. Ihre Blutproben werden ebenfalls pseudonymisiert. Ausschließlich die für die Studie verantwortlichen Ärzte haben die Informationen, um Daten einer bestimmten Person zuzuordnen. Sie unterliegen der Schweigepflicht und behandeln Ihre Daten vertraulich. Sowohl Urin-/Blutproben, Messergebnisse der Urin-/Blutuntersuchungen als auch die erhobenen Daten werden ausschließlich an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim gelagert. Sollten Sie Ihre Teilnahme an der Studie widerrufen, werden umgehend Ihre Blutproben vernichtet und Ihre Daten aus der Datenbank gelöscht. Die aus Ihren Daten gewonnenen Ergebnisse der Untersuchung, an der Sie teilnehmen, sollen anonymisiert im Rahmen einer wissenschaftlichen Publikation veröffentlicht werden. Es besteht nicht die Absicht, die Ergebnisse der erhobenen Daten Ihnen mitzuteilen. Sie haben das Recht, die von uns gespeicherten Daten, jederzeit einzusehen und falls nötig korrigieren zu lassen.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

Die für die Untersuchung erforderliche Urin-/Blutentnahme ist medizinisch unbedenklich. Eine Blutentnahme ist ein einfaches medizinisches Routineverfahren, welches mit minimaler Komplikationsrate (Blutergüsse an der Einstichstelle, Entzündungen der Einstichstelle und in seltenen Fällen Nervenschädigungen) assoziiert ist.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung

Auf der Grundlage dieser Untersuchung kann es zukünftig möglich sein, dass man für Sie und andere Patienten in Zukunft den prozeduralen Erfolg sowie den Einfluss der renalen Denervation auf das Herz-Kreislaufsystem besser vorhersagen kann und dadurch mehr Informationen über diesen neuen Therapieansatz bieten kann.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

BioREDENERVE: zur Untersuchung der Nierenfunktion durch Urin-/Blutuntersuchungen bei Patienten nach renaler Denervation

Name, Vorname des
Patienten:

Geburtsdatum:

Ich erkläre mich bereit, an der Untersuchung der Nierenfunktion anhand von Biomarkern nach der renalen Denervation teilzunehmen.

Ich wurde ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt. Ich habe den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir von einem für die Studie verantwortlichen Ärzte verständlich und ausreichend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.

Ich bin mit der Verarbeitung und Nutzung der im Rahmen der Studie erhobenen Krankheitsdaten in dem Studienzentrum an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim und ihrer pseudonymisierten Verwendung (Ersetzen des Namens durch einen Zahlencode) einverstanden. Veröffentlichungen erfolgen anschließend anonymisiert.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, meine Probe nachträglich vernichten lassen kann und ich meine Einwilligung zur Studie mit Wirkung für die Zukunft widerrufen kann, ohne dass mir dadurch irgendwelche Nachteile für meine weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Eine Kopie der Patientenaufklärung und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Das Original verbleibt bei einem für die Studie verantwortlichen Arzt

11. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Oliver Dörr, welcher mir seit Beginn dieser Arbeit mit seinem fachlichen Rat, konstruktiver Kritik und fortwährender Unterstützung immer beiseite gestanden hat.

Ich danke meiner Familie für den jahrelangen Rückhalt während meines gesamten Studiums ohne deren liebevolle und motivierende Art diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Meinem Freund Till möchte ich für seine Ermutigung und vielseitige Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit danken, auf die ich mich blind verlassen konnte.

Meinen Promotionskolleginnen Vanessa und Kareen danke ich für die schöne Zeit im Doktorandenbüro, die gegenseitige Motivation und die Zuversicht bezüglich der Fertigstellung unserer Arbeiten.

Den Mitarbeitern des Franz Grödel Instituts der Kerkhoff Klinik, Bad Nauheim und Giessen, gilt mein Dank für die Durchführung der labortechnischen Untersuchungen.