

**Einfluss der renalen Denervation auf das Herzkreislauflsystem:
Evaluierung spezifischer Biomarker als Prädiktoren für den
prozeduralen Erfolg bei therapierefraktärer arterieller
Hypertonie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus - Liebig - Universität Gießen

vorgelegt von

Jakob Ferdinand Lorenz

aus Schwäbisch Hall

Gießen 2023

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik I
Abteilung für Kardiologie und Angiologie
aus dem Fachbereich der Medizin der Justus - Liebig - Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Nef
Gutachter: Prof. Dr. med. K.-D. Schlüter

Tag der Disputation: 01. Februar 2024

1. Einleitung	- 1 -
1.1 Arterielle Hypertonie	- 1 -
1.1.1 Diagnostik der arteriellen Hypertonie	- 3 -
1.1.2 Therapie der arteriellen Hypertonie	- 4 -
1.2 Resistente Hypertonie	- 6 -
1.3 Renale Denervation	- 9 -
1.4 Endotheliale Dysfunktion	- 15 -
1.5 Biomarker	- 17 -
1.5.1 Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFLT-1)	- 17 -
1.5.2 Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)	- 19 -
1.5.3 Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)	- 21 -
2. Fragestellung	- 24 -
3. Patienten, Material und Methoden	- 25 -
3.1 Studiendesign	- 25 -
3.2 Patienten	- 26 -
3.2.1 Auswahl der Patienten	- 26 -
3.2.2 Einteilung der Patienten	- 26 -
3.2.3 Einschlusskriterien	- 26 -
3.2.4 Ausschlusskriterien	- 27 -
3.3 Renale Denervation	- 29 -
3.4 Proben und Messungen der Biomarker	- 32 -
3.4.1 Zeitpunkte der Probengewinnung	- 32 -
3.4.2 Probenverarbeitung	- 32 -
3.4.3 ELISA Messung	- 33 -
3.4.4 SFLT-1 Messung	- 33 -
3.4.5 ICAM-1 Messung	- 34 -
3.4.6 VCAM-1 Messung	- 34 -
3.5 Erhebung patientenspezifischer Daten	- 36 -
3.5.1 Datenerhebung	- 36 -
3.5.2 Erfassung der Blutdruckwerte	- 37 -
3.5.3 Erfassung der Laborparameter	- 37 -
3.5.4 Datenbank	- 37 -
3.6 Statistik	- 39 -
4. Ergebnisse	- 40 -
4.1 Patientencharakteristika	- 40 -
4.2 Echokardiographie	- 42 -
4.3 Prozedurale Charakteristika	- 43 -
4.4 Blutdruck	- 44 -
4.5 Nierenfunktionsparameter	- 48 -
4.6 Biomarker	- 50 -
4.6.1 SFLT-1 Ergebnisse	- 50 -
4.6.2 ICAM-1 Ergebnisse	- 51 -
4.6.3 VCAM-1 Ergebnisse	- 52 -
4.6.4 Cut-off-Werte der Biomarker	- 54 -
5. Diskussion	- 58 -
5.1 Blutdruckveränderung nach renaler Denervation	- 59 -

5.2 Prädiktoren für den Erfolg der renalen Denervation.....	- 64 -
5.3 Biomarker als Prädiktor	- 67 -
5.3.1 SFLT-1 als Biomarker	- 68 -
5.3.2 ICAM-1 und VCAM-1 als Biomarker.....	- 69 -
5.3.3 Verhalten der Biomarker nach renaler Denervation	- 71 -
5.4 Limitationen	- 72 -
6. Zusammenfassung	- 73 -
6.1 Deutsch	- 73 -
6.2 Englisch	- 74 -
7. Abkürzungsverzeichnis.....	- 75 -
8. Abbildungsverzeichnis.....	- 77 -
9. Tabellenverzeichnis	- 78 -
10. Literaturverzeichnis	- 79 -
11. Anhang.....	- 91 -
11.1 Abdruckgenehmigung	- 91 -
12. Publikationsverzeichnis	- 92 -
12.1 Publikation im Journal of the AHA Hypertension	- 92 -
12.2 Posterbeitrag bei der 79. Jahrestagung der DGK 2013	- 92 -
13. Ehrenwörtliche Erklärung	- 93 -
14. Danksagung.....	- 94 -

1. Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen weiterhin die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten behandelbaren Risikofaktoren für diese Erkrankungen. Nach der „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2014/15-European Health Interview Survey (EHIS) Studie des Robert Koch-Instituts leiden allein in Deutschland 31,8 % der über 18-Jährigen an einer arteriellen Hypertonie, bei den über 65-Jährigen steigt die Prävalenz auf schätzungsweise zwei Drittel der Patienten in dieser Altersgruppe [1]. Darüber hinaus ist bekannt, dass ein behandelter arterieller Hypertonus sowohl die Morbidität als auch die Mortalität deutlich reduzieren kann [2].

Pathophysiologisch betrachtet ist die arterielle Hypertonie Folge eines gesteigerten Herzzeitminutenvolumens mit oder ohne Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. Die einzelnen Pathomechanismen, die diesen Veränderungen zugrunde liegen, sind jedoch sehr komplex und insbesondere für die primäre arterielle Hypertonie noch nicht vollständig geklärt [3]. Die primäre arterielle Hypertonie ist definitionsgemäß eine Form der Hypertonie, bei der sekundäre Ursachen mittels klinischer, laborchemischer und apparativer Diagnostik ausgeschlossen wurden. Die primäre arterielle Hypertonie wird als multifaktorielles Krankheitsgeschehen beschrieben. Zu den Ursachen zählen unbeeinflussbare Faktoren wie Genetik, Alter und das sympathische Nervensystem, aber auch beeinflussbare Faktoren wie Adipositas, Nikotinabusus oder eine ungesunde Ernährung. Die primäre Form betrifft etwa 90 % aller Hypertoniker. Die restlichen 10 % fallen in die Kategorie der sekundären arteriellen Hypertonie. Eine sekundäre Hypertonie ist dadurch definiert, dass eine andere behandelbare Grunderkrankung als Ursache des Bluthochdrucks vorliegt. Eine der häufigsten Grunderkrankungen in diesem Zusammenhang ist der Hyperaldosteronismus. Daneben können andere endokrine und renale Erkrankungen, das Schlafapnoe-Syndrom und einige weitere Krankheitsbilder ursächlich sein. Auch Medikamente wie Steroide können eine Hypertonie verursachen oder verstärken [3]–[7].

Die arterielle Hypertonie wird in Europa von der European Society of Cardiology (ESC) und der European Society of Hypertension (ESH) ab einem systolischen Blutdruck von 140 mmHg und/oder einem diastolischen Blutdruck von 90 mmHg definiert. In Deutschland wird diese Definition von den entsprechenden Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und Deutsche Hochdruckliga (DHL))

übernommen. Darüber hinaus wird der Bluthochdruck in verschiedene Kategorien eingeteilt. Für noch physiologische Blutdruckwerte werden die drei Bezeichnungen optimal, normal und hochnormal verwendet. Pathologische Blutdruckwerte werden in ersten bis dritten Grad sowie in isolierte systolische Hypertonie eingeteilt. Die genauen Referenzwerte sind in Tabelle 1.1 dargestellt [4], [7], [8].

Kategorie	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	u.	< 80
Normal	120 - 129	u./o.	80 - 84
Hochnormal	130 - 139	u./o.	85 - 89
Hypertonie I°	140 - 159	u./o.	90 - 99
Hypertonie II°	160 - 179	u./o.	100 - 109
Hypertonie III°	≥ 180	u./o.	≥ 110
Systolische Hypertonie	≥ 140	u.	< 90

Tabelle 1.1 Einteilung der arteriellen Hypertonie [4]

Der klinisch relevante Schweregrad hängt jedoch nicht nur, wie in der obigen Tabelle dargestellt, von den gemessenen Blutdruckwerten ab, sondern wird wesentlich durch Begleiterkrankungen bestimmt. Hierzu zählen die koronare Herzerkrankung, der Diabetes mellitus oder die Niereninsuffizienz. Darüber hinaus wird der Schweregrad der Erkrankung durch weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus, Alter, Geschlecht) beeinflusst. Dies verdeutlicht Tabelle 1.2 aus der aktuellen ESH- und ESC-Leitlinie zur arteriellen Hypertonie. Je höher das individuelle Risiko des Patienten, desto intensiver sollte die Therapie sein [4], [7].

Klassifikation der Hypertonie-Stadien nach RR-Werten, CVRF, Hypertonie-bedingten Organschäden oder Begleiterkrankungen					
Hypertonie Krankheitsstadium	Andere Risikofaktoren	Blutdruck-Stadium			
		Hochnormal	I°	II°	III°
Stadium 1 (unkompliziert)	Keine	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko
	1-2 Risikofaktoren	Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Moderates – hohes Risiko	Hohes Risiko
	≥ 3 Risikofaktoren	Niedriges – moderates Risiko	Moderates – hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Stadium 2 (asymptomatisch)	HMOD, CKD-Stadium 3 oder D.m. ohne Organschäden	Moderates – hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes – sehr hohes Risiko
Stadium 3 (manifeste Erkrankung)	Manifeste CVD, CKD ≥ Stadium 4 oder D.m. mit Organschäden	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
CKD: Chronische Nierenerkrankung; CVD: Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; D.m.: Diabetes mellitus; CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren; HMOD: Hypertonie-bedingte Endorganschäden; RR: Blutdruck					

Tabelle 1.2 Klassifikation der arteriellen Hypertonie [4]

1.1.1 Diagnostik der arteriellen Hypertonie

Bei der Blutdruckmessung werden grundsätzlich drei Messverfahren unterschieden. Das primäre Verfahren ist die so genannte standardisierte Praxisblutdruckmessung, die im klinischen Alltag am häufigsten angewendet wird. Die klassische Methode sollte bei der Erstdiagnose an beiden Armen durchgeführt werden [9]. Weitere Verfahren sind die

selbst durchgeführte Blutdruckmessung im häuslichen Umfeld und die ambulante Langzeitblutdruckmessung (ABPM: ambulatory blood pressure monitoring).

Die beiden letztgenannten Methoden gewinnen zunehmend an Bedeutung, da eine größere Anzahl von Messungen einen tatsächlichen Überblick über die Blutdruckwerte im Tagesverlauf der Patienten bietet. Ein weiterer Vorteil der Messung außerhalb einer medizinischen Umgebung ist, dass das Phänomen der „Weißkittel-Hypertonie“ ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus ermöglicht die ABPM die Überwachung des Blutdrucks während der Nacht, was weitere wichtige Erkenntnisse ermöglicht. Durch ein Tag-Nachtprofil können so genannte Non-Dipper identifiziert werden. Als Non-Dipper werden Patienten bezeichnet, die keinen nächtlichen Blutdruckabfall $> 10\%$ aufweisen. Dies ist in zweierlei Hinsicht von großem Interesse. Zum einen konnte gezeigt werden, dass diese Patienten eine erhöhte Mortalität und Morbidität aufweisen, zum anderen kann dies ein Hinweis auf eine Schlafapnoe sein [4], [8], [10].

Zur Diagnostik der arteriellen Hypertonie gehören ebenfalls die Anamnese, die körperliche Untersuchung, eine entsprechende Labordiagnostik sowie gegebenenfalls weitere apparative Diagnostik. Letztere reicht vom Elektrokardiogramm (EKG) über die Echokardiographie bis hin zur Magnetresonanztomographie (MRT) [4], [8], [11].

Spezifische Biomarker, die zur Diagnostik eingesetzt werden, gibt es im Bereich der arteriellen Hypertonie nicht. Ebenso wenig sind Biomarker etabliert, die als Entscheidungshilfe bei der Therapiewahl oder zur Therapiekontrolle dienen [4].

1.1.2 Therapie der arteriellen Hypertonie

Eine leitliniengerechte Therapie beginnt zunächst mit einer Lifestyle-Modifikation sowie der konsequenten Therapie begleitender Risikofaktoren wie Diabetes oder Dyslipidämie. Sollte dies nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung führen, sollte frühzeitig zusätzlich eine pharmakologische Therapie eingeleitet werden. Je höher der Blutdruck, desto früher sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden [4].

Für die antihypertensive Therapie stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung. In den letzten Jahrzehnten haben die so genannten First-Line-Medikamente einen deutlichen Überlebensvorteil gezeigt. Zu dieser Gruppe gehören Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer oder bei Unverträglichkeit Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten, Betablocker und Thiaziddiuretika. Weitere Medikamente, die zur Therapie eingesetzt werden, sind Diuretika (beispielsweise Schleifendiuretika und

Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten), Alphablocker, zentrale Alpha-2-Agonisten, Renininhibitoren oder direkte Vasodilatoren [4], [8].

Neben der medikamentösen Therapie werden in den aktuellen ESC-Hypertonie-Leitlinien auch interventionelle Verfahren als Therapieoptionen aufgeführt. In der ESC-Leitlinie 2018 werden alle interventionellen Verfahren nicht für die klinische Routine empfohlen und sollten nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. In der kürzlich veröffentlichten ESH-Leitlinie vom Juni 2023 wird das interventionelle Verfahren der renalen Denervation erstmals als Klasse IIB für Patienten empfohlen, die trotz adäquater Kombinationstherapie nicht ausreichend therapiert sind. Die Empfehlung gilt auch für Patienten mit schweren Nebenwirkungen oder resistenter Hypertonie. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Neubewertung ist die renale Denervation derzeit noch keine etablierte Routinebehandlung [4], [7], [12]. Auf die renale Denervation wird im Folgenden näher eingegangen (s. Kapitel 1.4).

1.2 Resistente Hypertonie

Eine resistente Hypertonie wird definiert, wenn trotz optimaler Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva der First-Line-Medikation (ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Betablocker und Kalziumantagonist) einschließlich eines Thiaziddiuretikums in maximal tolerierter Dosierung das Therapieziel (Zielblutdruck < 140/90 mmHg) nicht erreicht wird. Für die resistente Hypertonie liegen keine genauen Prävalenzdaten vor, Calhoun et al. gehen aber von einem Anteil von 20 - 30 % aller Hypertoniker aus [4], [7], [13].

Bei Vorliegen einer resistenten Hypertonie ist differentialdiagnostisch an eine sekundäre arterielle Hypertonie zu denken. Diese sollte daher ausgeschlossen und die Diagnose durch häusliche Blutdruckmessungen oder ABPM bestätigt werden [4].

Bestimmte Patientenmerkmale erhöhen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit einer resistenten arteriellen Hypertonie. Dazu gehören ein höheres Alter, Adipositas und ein erhöhter Ausgangsblutdruck. Eine Übersicht über weitere Merkmale findet sich in Tabelle 1.3 [4], [14].

Patientenmerkmale für eine resistente Hypertonie	
-	Alter > 75 Jahre
-	Adipositas
-	Weibliches Geschlecht
-	Hoher Ausgangsblutdruck
-	Langanhaltende unkontrollierte Hypertonie
-	Afroamerikanischen Abstammung
-	Diabetes
-	Atherosklerotische Erkrankung
-	Übermäßiger Alkoholkonsum
-	Medikamente/Drogen
-	Hohe Natriumaufnahme
-	Unentdeckte sekundäre Ursache
-	Versteifung der großen Arterien

Tabelle 1.3 Patientenmerkmale für eine resistente Hypertonie [4]

Eine weitere Abgrenzung muss gegenüber der pseudoresistenten Hypertonie vorgenommen werden. Darunter versteht man eine resistente Hypertonie, die durch ein Fehlverhalten des Patienten aufgrund mangelnder Compliance oder nicht adäquat durchgeführter Selbstmessungen im häuslichen Umfeld verursacht wird. Ursache einer pseudoresistenten Hypertonie kann auch die so genannte häufige Weißkittel-Hypertonie sein [4], [15].

Die echte resistente Hypertonie ist von besonderer Bedeutung, da sie zu einem noch höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt als die normale arterielle

Hypertonie [4], [16], [17]. Zudem gestaltet sich die Therapie bei diesen Patienten oft schwieriger. Die optimale Therapie für dieses Patientenkollektiv ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Die häufigste Empfehlung ist, die Therapie um Spironolacton zu erweitern und die diuretische Therapie anzupassen [4], [18]. Einschränkungen ergeben sich häufig durch eine begleitende chronische Niereninsuffizienz, bei der diese Therapien nicht möglich sind. Aber auch Nebenwirkungen wie Elektrolytentgleisungen limitieren die pharmakologische Therapie [4], [19]. Hier bieten interventionelle Verfahren eine sichere Alternative zu den bestehenden medikamentösen Therapieoptionen. Ein Verfahren ist die renale Denervation, die das therapeutische Spektrum erweitern kann. Damit werden einem vulnerablen Patientenkollektiv neue Möglichkeiten eröffnet und Versorgungslücken geschlossen [19].

1.3 Renale Denervation

Die renale Denervation ist eine interventionelle Methode zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Das Prinzip dieser Intervention entspricht der chirurgischen Splanchniektomie, die in den 1950er Jahren bei Patienten mit schwerer Hypertonie durchgeführt wurde. Bei dieser Operation wurden die sympathischen Nerven unselektiv entfernt, was zu einer guten Blutdrucksenkung führte. Allerdings traten neben dem Operationsrisiko auch andere erhebliche Nebenwirkungen auf. So traten zum Beispiel Darm- und Blasenstörungen oder schwere Hypotonien auf. Aus diesem Grund und wegen der Entwicklung der medikamentösen antihypertensiven Therapie wurde dieser Ansatz bald verlassen [20]–[22].

Basierend auf diesem effektiven Prinzip der Blutdrucksenkung wurde die heutige Technik der kathetergestützten endovaskulären renalen Denervation entwickelt. Hierbei wird durch einen arteriellen Zugang über eine der beiden Femoralarterien ein Katheter in die Nierenarterien eingeführt und die Nervenfasern im Bereich der Adventitia der Nierenarterien verödet [21], [22].

Durch die Verödung wird die Signalübertragung zwischen Niere und Gehirn moduliert und damit der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf den gesamten Organismus modifiziert. Diese Veränderung wird durch die Verödung der afferenten Bahnen erreicht, die eine direkte Verbindung zum Hypothalamus haben. Durch die Modifikation der efferenten Qualitäten der Nervenfasern wird außerdem das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sowie die Natrium-/Wasserausscheidung beeinflusst [21], [23], [24].

Für die renale Denervation stehen heutzutage drei Prinzipien zur Verfügung. Die erste Methode war die Radiofrequenzablation (s. Abbildung 1.1), später wurde das Spektrum um die ultraschallinduzierte Ablation und die Alkoholapplikation erweitert [25].

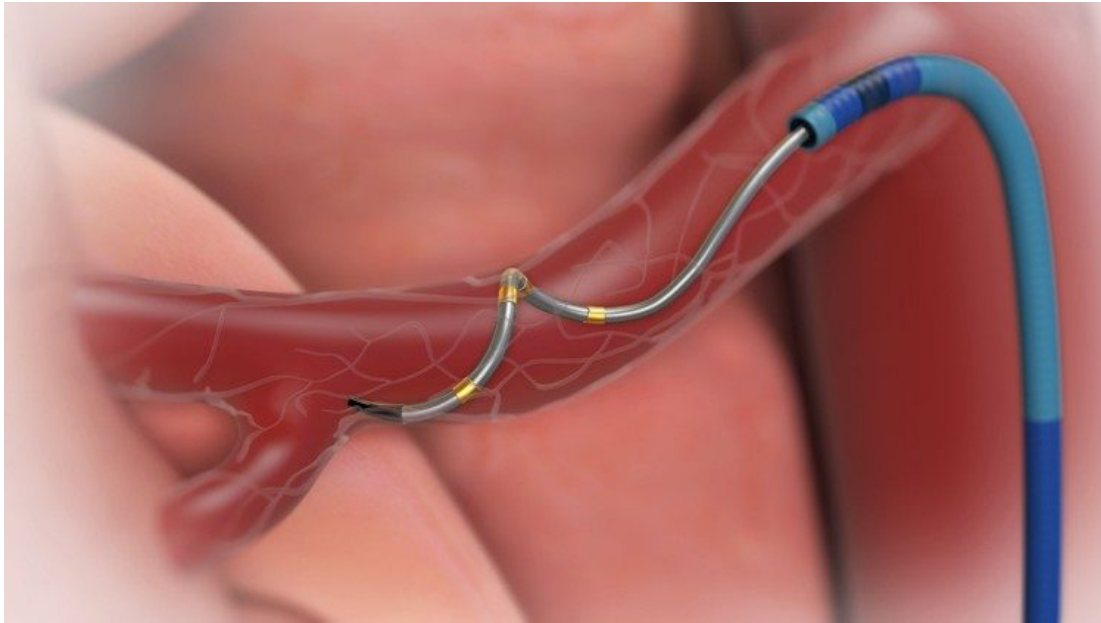


Abbildung 1.1 Ablations-Katheter renale Denervation (Bildmaterial bereitgestellt durch Medtronic)

Die Bestätigung der Wirksamkeit der radiofrequenzbasierten renalen Denervation im menschlichen Körper wurde durch die beiden Studien Symplicity HTN-1 und Symplicity HTN-2 erbracht [21], [26].

Die Symplicity HTN-1 Studie aus dem Jahr 2009 war die erste Proof-of-Concept-Studie an 45 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie. Krum et al. konnten eine Blutdrucksenkung von bis zu 27/17 mmHg nach 6 Monaten zeigen. Darüber hinaus konnte in einer Subgruppenanalyse an zehn Patienten auch die Reduktion der Aktivität des sympathischen Nervensystems nachgewiesen werden und damit den Wirkmechanismus der renalen Denervation demonstrieren. Dieser Nachweis wurde durch die Messung einer Senkung des Noradrenalinspiegels im Plasma um 47 % erbracht [21].

In weiteren Publikationen war die Blutdrucksenkung noch 24 bzw. 36 Monate nach der Intervention messbar [27], [28]. Die Forschungsgruppe um Krum berücksichtigte auch direkt Sicherheitsaspekte und konnte mittels MRT-Angiographien der Nierenarterien nachweisen, dass keine prozedurbedingten Stenosen auftraten [21].

Die Symplicity HTN-2 Studie folgte ein Jahr später. Diese Studie führte erstmals eine Kontrollgruppe ein, die ebenfalls 6 Monate nachbeobachtet wurde. Es erfolgte eine 1:1-

Randomisierung in die Interventionsgruppe und einen konservativen Therapiearm. Insgesamt wurden 106 Patienten in die Studie eingeschlossen. Auch hier konnten Esler et al. eine signifikante Blutdrucksenkung von 32/12 mmHg in der Interventionsgruppe nach 6 Monaten zeigen. Die konservative Kontrollgruppe zeigte im gleichen Zeitraum keine signifikante Blutdruckänderung [26].

Ein Wendepunkt in der Bewertung des Verfahrens war die Symplicity HTN-3 Studie im Jahr 2014, die erste prospektive, verblindete Studie mit einer 2:1-Randomisierung in eine Interventions-Gruppe und eine Sham-Kontrollgruppe mit insgesamt 535 Patienten. Bhatt et al. konnten nach 6 Monaten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen, obwohl der primäre Studienendpunkt bezüglich der Sicherheit des Verfahrens erreicht wurde [29].

Nach diesem negativen Ausgang bezüglich der Blutdrucksenkung wurde das Verfahren deutlich seltener eingesetzt, aber weiter erforscht. Die Studien Symplicity HTN-1, HTN-2 und HTN-3 werden als Studien der ersten Generation bezeichnet. Die darauf folgenden fünf Studien werden als Studien der zweiten Generation bezeichnet. Dazu gehören die folgenden fünf Studien: SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL HTN-OFF MED und SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal sowie RADIANCE-HTN SOLO und RADIANCE-HTN TRIO. Diese können in verschiedene Gruppen unterteilt werden. Zum einen unterscheiden sie sich im verwendeten System. Die SPYRAL-Studien wurden mit dem weiterentwickelten Symplicity™ Spyral Katheter durchgeführt. Dieser hat im Vergleich zum ersten Katheter, der nur einen Ablationspunkt hatte, vier Stellen, an denen gleichzeitig Ablationspunkte gesetzt werden können (s. Abbildungen 1.2 und 3.2). Die RADIANCE-Studien wurden mit dem Paradise™ Ultrasound Renal Denervation System durchgeführt [25], [30]–[35].

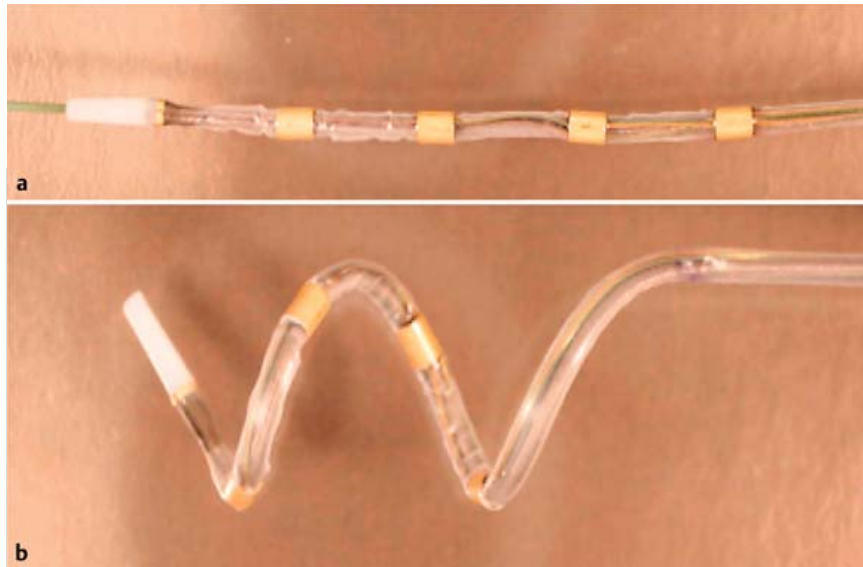


Abbildung 1.2 Symplicity Spyral™ Katheter mit vier Ablationspunkten (Bildmaterial bereitgestellt durch Medtronic)

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist, dass einige Studien mit medikamentöser Therapie, andere ohne medikamentöse Therapie durchgeführt wurden. Allen Studien gemeinsam ist, dass in allen Studien eine Sham-Kontrollgruppe vorhanden war und somit ein direkter Vergleich der Wirksamkeit der renalen Denervation gezeigt werden konnte. In allen fünf Studien konnte eine signifikante Blutdrucksenkung im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe gezeigt werden. Die folgende Abbildung 1.3 zeigt dies für die systolischen Praxisblutdruckwerte der Probanden. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zu den Studien der ersten Generation besteht darin, dass nicht nur Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie, sondern auch Patienten mit milder bis moderater arterieller Hypertonie eingeschlossen wurden [30]–[34].

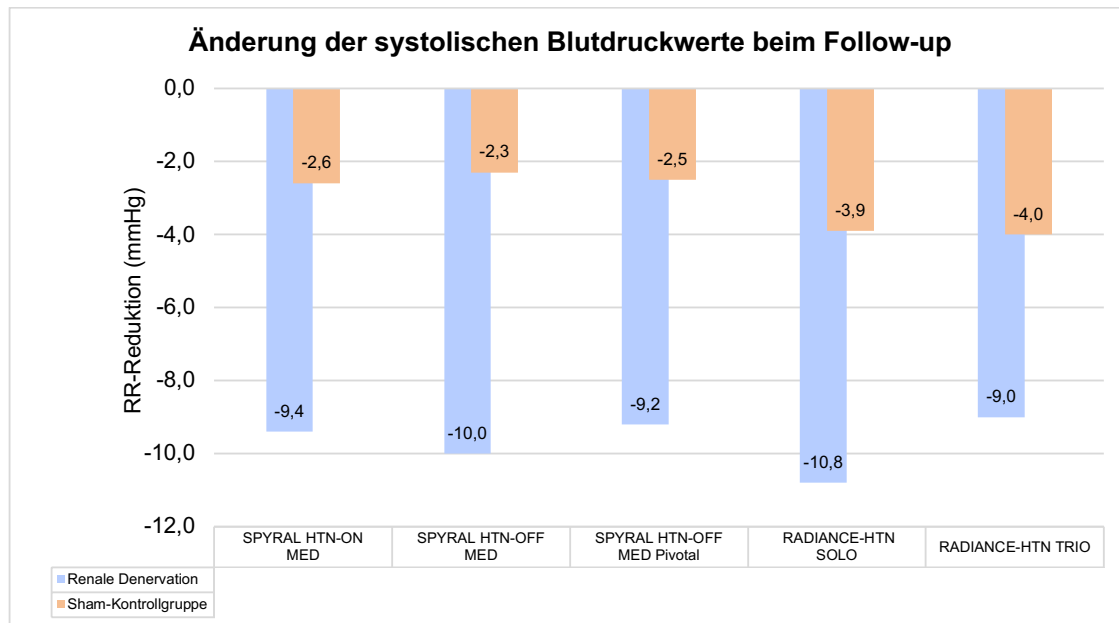


Abbildung 1.3 Änderung der Praxisblutdruck-Werte

Die Wirksamkeit des Verfahrens wird daher als gegeben angesehen. Da die renale Denervation in der aktuellen Hypertonie-Leitlinie der ESC (2018) nicht zur routinemäßigen Anwendung empfohlen wird, wurden in der Folge mehrere Positionspapiere zur renalen Denervation veröffentlicht. Zum einen von der European Society of Hypertension aus dem Jahr 2021 und in Deutschland erschien im gleichen Jahr zusätzlich ein Positionspapier zu den Kriterien für die Zertifizierung von Zentren für renale Denervation. Dieses wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Hochdruckliga (DHL)/Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) verfasst. Schließlich hat auch die ESC im Jahr 2023 ein Konsensuspapier veröffentlicht. In diesen Positionspapieren werden verschiedene Voraussetzungen gefordert, um die Qualität der renalen Denervation zu erhöhen. Dies ist zum einen die Erfahrung der Interventionalisten, die mehr als 25 Eingriffe an Nierenarterien und mehr als 15 renale Denervationen pro Jahr durchführen sollten. Zum anderen müssen strukturelle Voraussetzungen gegeben sein, wie die schnelle Verfügbarkeit von Nephrologen, Gefäßchirurgen und Intensivstationen. Darüber hinaus müssen mindestens zwei qualifizierte Kardiologen mit der Zusatzbezeichnung interventionelle Kardiologie bzw. Radiologie am Standort vorhanden sein. Die Etablierung einer interdisziplinären Blutdruckkonferenz wird ebenfalls als förderlich angesehen. All dies hat dazu geführt,

dass in der im Juni 2023 veröffentlichten ESH-Hypertonie Leitlinie die renale Denervation in bestimmten Situationen zu einer IIB-Empfehlung aufgewertet wurde [4], [7], [25], [35], [36].

1.4 Endotheliale Dysfunktion

Die endotheliale Dysfunktion beschreibt eine Fehlregulation des Endothels in Bezug auf die Tonusbildung, Permeabilität, Thrombozytenaktivität und Leukozytenadhäsion. Das Endothel – als innerste monozelluläre Schicht der Gefäße – reguliert diese Funktionen in den Blutgefäßen. Physiologisch überwiegen im gesunden Zustand die Einflüsse verschiedener Mediatoren, die zu einer Dilatation der Gefäße führen. Einer der wichtigsten Botenstoffe ist Stickstoffmonoxid (NO). Bei einer endothelialen Dysfunktion kommt es jedoch zu einem Mangel an NO. Zusätzlich sind freie Radikale erhöht, die die endotheliale Dysfunktion ebenfalls beschleunigen. Die Summe der negativen Einflussfaktoren wird auch unter dem Begriff „oxidativer Stress“ zusammengefasst [37], [38].

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die arterielle Hypertonie. Einerseits ist sie eine Folge der endothelialen Dysfunktion, andererseits beschleunigt der erhöhte Blutdruck die endotheliale Dysfunktion. In diesem Zusammenhang spielt der Sympathikus eine entscheidende Rolle. Ist dieser verstärkt aktiviert, kommt es durch die vermehrte Ausschüttung von Adrenalin zu einer Konstriktion der glatten Gefäßmuskelzellen und damit zu erhöhten Scherkräften auf das Endothel. Eine weitere Folge ist die Arteriosklerose, die durch inflammatorische Prozesse die endotheliale Dysfunktion weiter vorantreibt [38]–[40].

Diese pathophysiologischen Veränderungen des Endothels führen auch zu einem veränderten Expressionsmuster der Endothelzellen. Die erhöhte Sekretion bestimmter Proteine ist laborchemischen Messungen in Blutproben zugänglich. Beispiele hierfür sind Adhäsionsmoleküle wie Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) und Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), aber auch andere Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha und Interleukin (IL)-1. Durch die vermehrte Expression der Adhäsionsmoleküle kommt es zu einer Einwanderung von Leukozyten in die subendothelialen Strukturen sowie zu einer vermehrten Proliferation von glatten Muskelzellen, was wiederum das Fortschreiten der endothelialen Dysfunktion beschleunigt [37], [39], [41], [42].

Durch diese Vorgänge in den Gefäßen entsteht eine hypoxische Situation. Diese ist ein weiterer starker Stimulus für die Expression von Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren wie dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Die lösliche Form, die auch in Blutproben nachgewiesen werden kann, wird auch als soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1) bezeichnet [41].

Alle beschriebenen Proteine gelten als Surrogatparameter für die endotheliale Dysfunktion (s. Abbildung 1.4). Klinische Messverfahren der endothelialen Dysfunktion sind oft sehr aufwändig und störanfällig oder mit invasiven Messmethoden verbunden [42], [43].

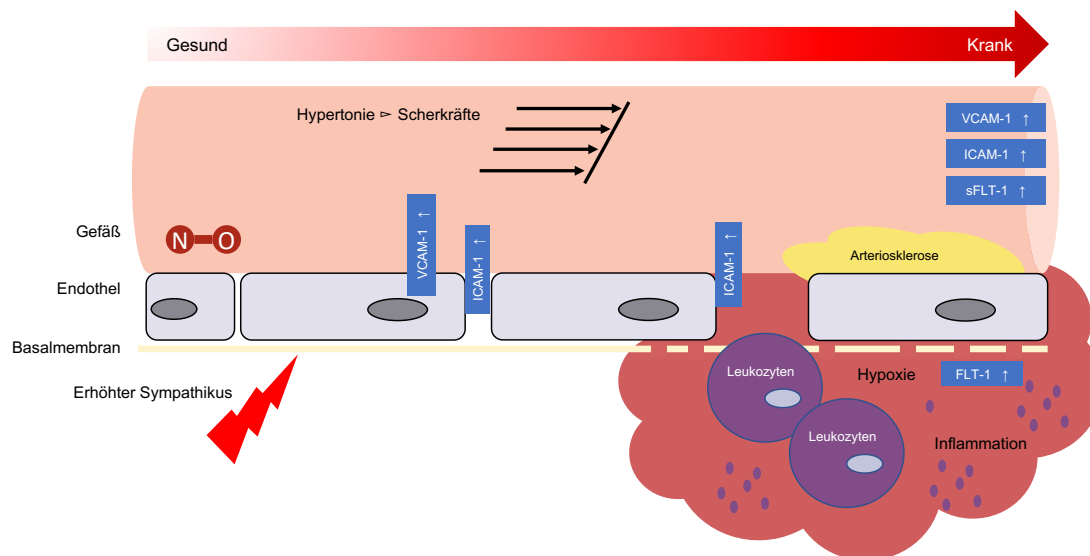


Abbildung 1.4 Endotheliale Dysfunktion

1.5 Biomarker

Der Begriff Biomarker umfasst eine Vielzahl unterschiedlicher objektiv messbarer Größen, die meist im Blut bestimmt werden. So können verschiedene Moleküle, Enzyme oder auch Genprodukte analysiert werden, welche unter bestimmten klinischen Bedingungen zur Diagnosestellung, zur Beurteilung eines Therapieverlaufs oder zu prognostischen Aussagen herangezogen werden können [44]. Der Einsatz von Biomarkern in der klinischen Routine hat die Diagnostik und den Verlauf vieler Krankheiten grundlegend verändert, da sie die Möglichkeit eröffnen, Krankheiten früher zu erkennen und therapeutische Maßnahmen rascher einzuleiten, bevor irreversible Schäden auftreten. Mit Hilfe solcher objektiven Parameter kann die Prognose einer Erkrankung positiv beeinflusst werden [45]. In einigen Bereichen stehen bereits etablierte Biomarker für eine frühe und valide Diagnostik zur Verfügung. Das bekannteste Beispiel aus der Kardiologie ist das Troponin, das innerhalb weniger Stunden eine leitliniengerechte Diagnose ermöglicht und die Therapie der Patienten maßgeblich beeinflusst hat. In vielen anderen Bereichen gibt es solche eindeutigen Biomarker jedoch nicht. Ein klassischer Biomarker, der eine arterielle Hypertonie frühzeitig vorhersagt, die Therapie überwacht oder die weiteren Therapiemaßnahmen entscheidend beeinflusst, ist in der klinischen Routine nicht vorhanden [46], [47]. Obwohl verschiedene Proteine bekannt sind, die bei Bluthochdruck vermehrt exprimiert werden und in Blutproben nachgewiesen werden können, gibt es noch keinen in der klinischen Routine etablierten Biomarker für die essentielle arterielle Hypertonie. Bekannt ist dies für die Proteine sFLT-1, ICAM-1 und VCAM-1. Dabei handelt es sich um Signalproteine und Adhäsionsmoleküle im Bereich des Endothels. Alle drei Moleküle sind bei Vorliegen einer endothelialen Dysfunktion sowie bei bestehender Hypertonie in Blutuntersuchungen erhöht messbar (s.a. Abbildung 1.4) [48], [49].

1.5.1 Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFLT-1)

Der soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 ist die lösliche Form des vascular endothelial growth factor receptor-1. In der Literatur wird der vascular endothelial growth factor receptor-1 sowohl mit VEGFR-1 als auch mit FLT-1 abgekürzt. In unserer Arbeitsgruppe hat sich jedoch die Abkürzung FLT-1 und damit auch die Bezeichnung sFLT-1 für den löslichen Anteil durchgesetzt. Die Abkürzung leitet sich von fms-like tyrosine kinase-1 ab [50].

Dieser Name beschreibt bereits, dass es sich bei FLT-1 um einen typischen Tyrosinkinase-Rezeptor handelt. Der Rezeptor wird vom FLT-Gen kodiert und ist für die Synthese des aus 1338 Aminosäuren bestehenden Glykoproteins verantwortlich. Seine extrazelluläre Struktur besteht aus sieben Immunglobulin (Ig)-ähnlichen Domänen und gehört zur Immunglobulin-Superfamilie. Zudem besteht es aus einer Transmembranregion und mehreren intrazellulären Domänen [50]–[52].

Durch Spleißen der prä-messenger ribonucleic acid (prä-mRNA) entsteht die lösliche Form des Rezeptors, welche nur noch aus sechs der sieben Immunglobulin-ähnlichen Domänen besteht und einen neuen C-Terminus besitzt. Der Rezeptor befindet sich auf vaskulären Endothelzellen und auch auf Monozyten (s. Abbildung 1.5) [51]–[56].

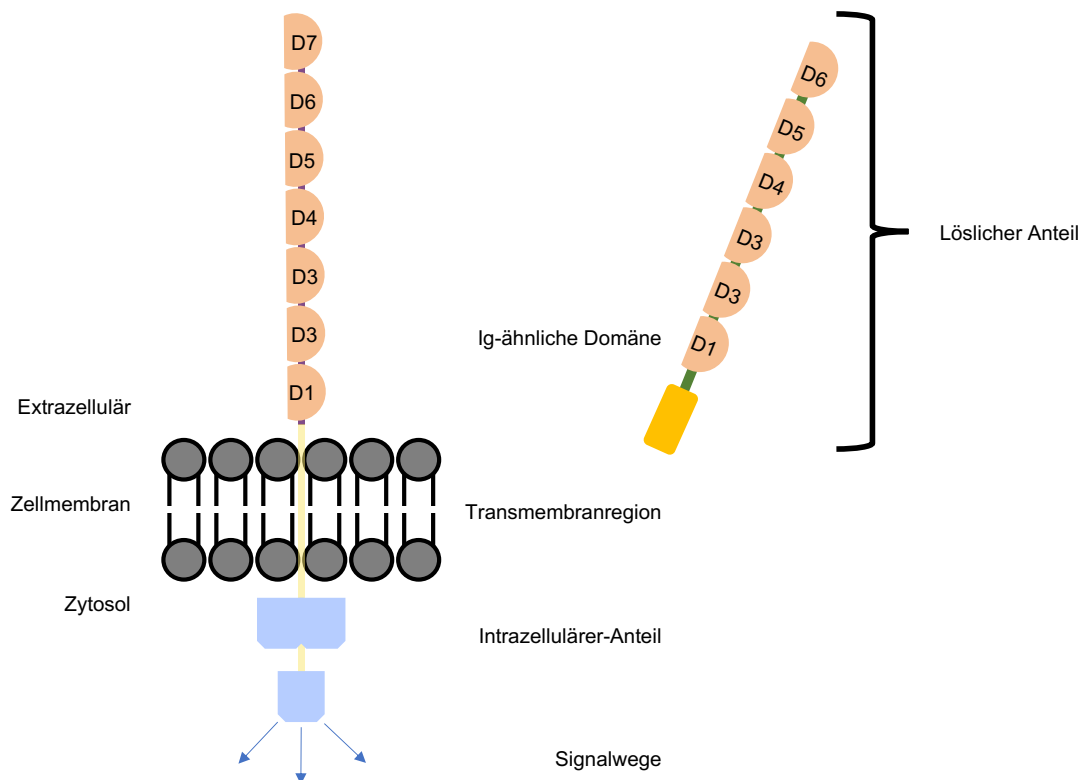


Abbildung 1.5 FLT-1 und sFLT-1

Typische Liganden des Rezeptors sind verschiedene Signalmoleküle. Dazu gehören VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A), VEGF-B (Vascular Endothelial Growth Factor-B) und PIGF (Placental Growth Factor) [57]–[60].

Die wesentliche Funktion der Liganden und des Rezeptors ist daher die Angiogenese, aber auch die Lymphangiogenese und die Tumorangiogenese [52].

Als einer der zentralen Faktoren der Angiogenese ist sFLT-1 als Biomarker bei arterieller Hypertonie von Interesse. Es wird davon ausgegangen, dass eine frühe Ursache der essentiellen arteriellen Hypertonie ein gestörtes Gefäßwachstum ist. He et al. konnten zudem zeigen, dass die lösliche Form des Rezeptors (sFLT-1) die Liganden des FLT-1-Rezeptors bindet und somit die Angiogenese inhibiert [54], [61].

Weiterhin konnten Belgore et. al. zeigen, dass sowohl sFLT-1 als auch FLT bei Hypertonie erhöht sind, aber unter suffizienter Therapie mit Erreichen normaler Blutdruckwerte wieder abfallen [48]. Darüber hinaus ist sFLT-1 bereits ein etablierter Biomarker in der klinischen Routine bei schwangerschaftsassozierten Hypertonieformen. Dort wird er zusammen mit PIGF als Screeningverfahren bei Verdacht auf Präeklampsie eingesetzt [62].

1.5.2 Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)

Das Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) wird im Cluster of Differentiation (CD) auch als CD 54 bezeichnet. Es ist ein Transmembran-Glykoprotein und gehört wie sFLT-1 zur Immunglobulin-Superfamilie, da seine extrazelluläre Struktur aus fünf Immunglobulin-ähnlichen Domänen besteht [63], [64]. Zusätzlich besteht es aus einer transmembranen und einer kurzen intrazellulären Domäne [64], [65]. Insgesamt hat ICAM-1 damit eine Größe von 60 kDa im unglykosylierten Zustand und eine Größe von ca. 80 - 114 kDa im glykosylierten Zustand (s. Abbildung 1.6) [66].

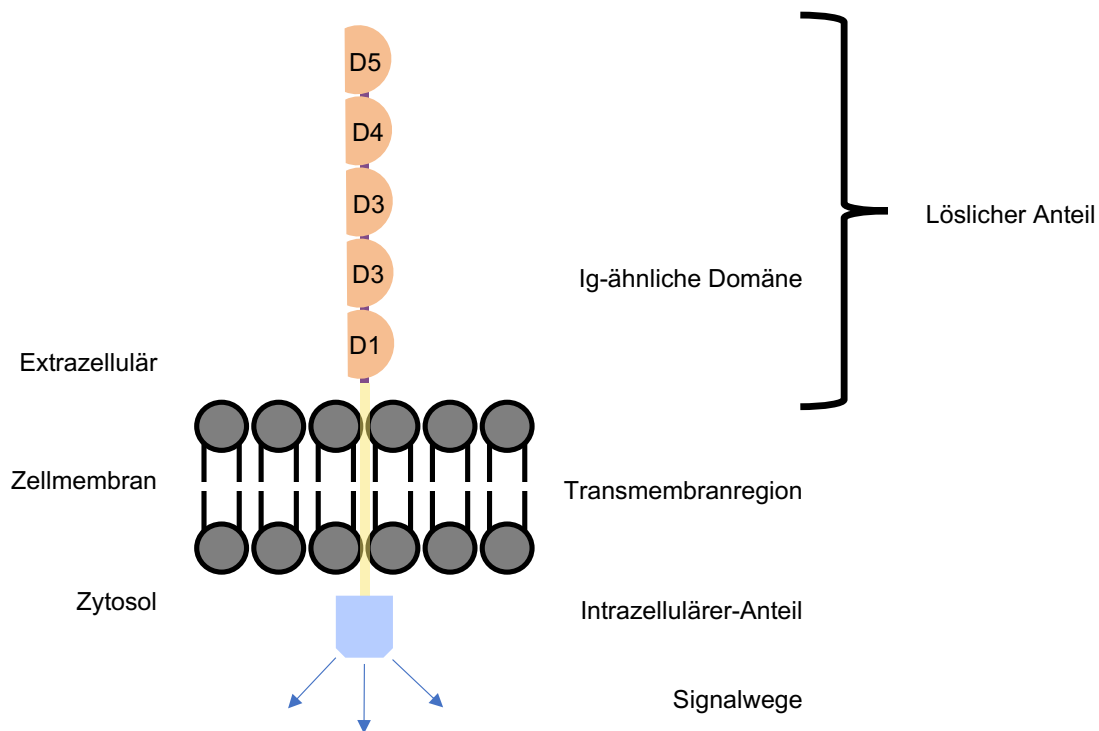


Abbildung 1.6 ICAM-1

Als lösliches Protein kommt nur der extrazelluläre Anteil vor, welcher von der übrigen Struktur abgespalten wird [67]. Die Abspaltung erfolgt durch proteolytische Spaltung, unter anderem durch Leukozytenelastase und Cathepsin G. Dabei sind verschiedene Isoformen von ICAM-1 nach alternativem Spleißen unterschiedlich empfindlich gegenüber der proteolytischen Spaltung durch die beiden genannten Enzyme [68]. Auch die Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) kann eine Abspaltung bewirken. Dieser Mechanismus spielt eine Rolle bei der Resistenz von Tumorzellen gegen natürliche Killerzellen (NK) [69]. Auch das Tumor Necrosis Factor Converting Enzyme (TACE) erhöht die proteolytische Abspaltung. ICAM-1 besitzt somit eine Bedeutung für Entzündungs- und Immunantworten im menschlichen Organismus [70].

ICAM-1 kommt am häufigsten auf Endothelzellen und Leukozyten vor [66], [71]. Der typische Ligand ist das Leukocyte Adhesion Protein 1 (LFA-1) [64]. Das Adhäsionsmolekül spielt somit eine wichtige Rolle bei der Migration und Aktivierung von Leukozyten. Wie bereits bei der endothelialen Dysfunktion beschrieben, übernimmt

ICAM-1 somit eine wichtige Rolle bei inflammatorischen Prozessen und ist ein früher Marker für eine endotheliale Dysfunktion sowie für oxidativen Stress [43], [65].

Eine signifikante Erhöhung konnte auch bei kardiovaskulären Erkrankungen und insbesondere bei arterieller Hypertonie nachgewiesen werden. Aufgrund der bekannten Erhöhungen bei Hypertonie sowie bereits bei erhöhtem oxidativem Stress ist ICAM-1 als Biomarker bei Patienten mit resistenter Hypertonie von Interesse [49], [72]–[74].

1.5.3 Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)

Das Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) befindet sich wie ICAM-1 im Differenzierungscluster unter der Nummer CD 106. Des Weiteren gehört es wie sFLT-1 und ICAM-1 zur Immunglobulin-Superfamilie und ist ein weiteres Transmembran-Glykoprotein. Die extrazelluläre Struktur besteht aus sieben Immunglobulin-ähnlichen Domänen, von denen zwei homolog sind. Sowohl die transmembranen als auch die intrazellulären Bestandteile sind deutlich kleiner als die extrazellulären Domänen [75]–[78]. Das gesamte Glykoprotein hat eine Größe von 110 kDa und ähnelt in seiner Struktur stark dem von Mäusen und Ratten (s. Abbildung 1.7) [79], [80].

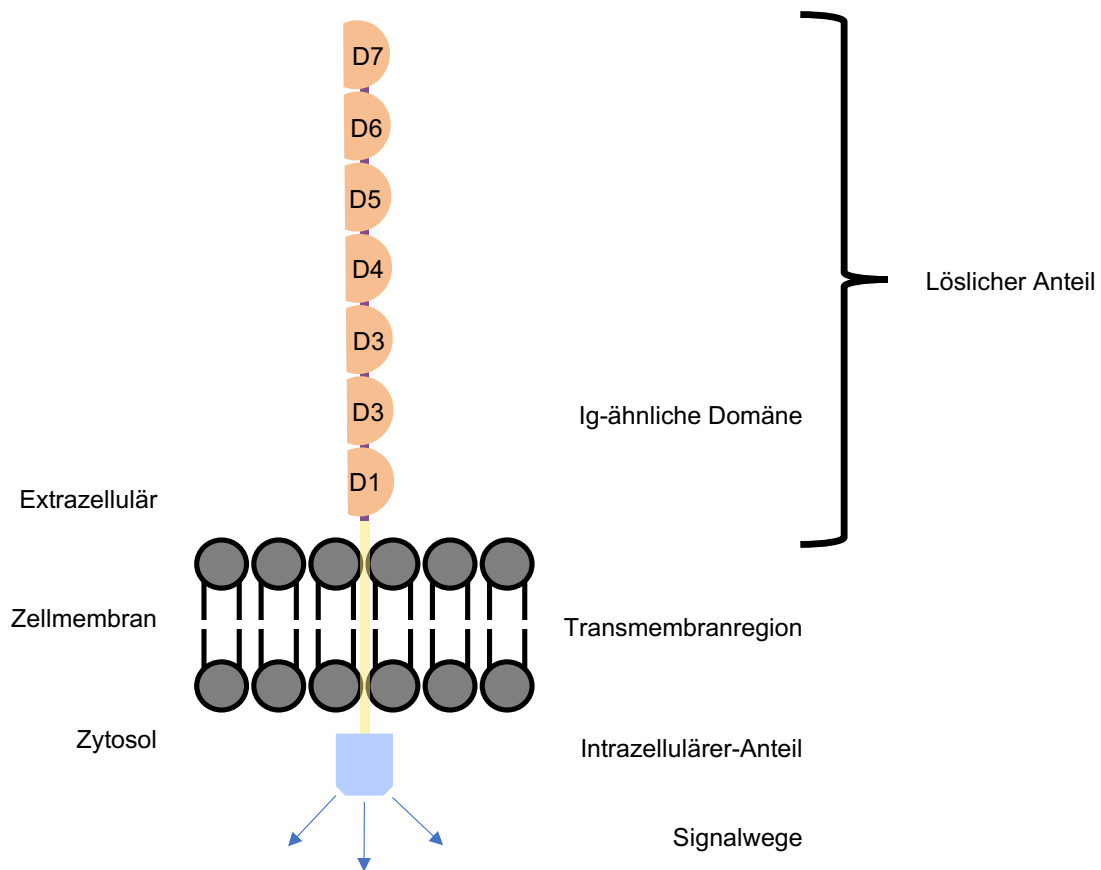


Abbildung 1.7 VCAM-1

Durch unterschiedliches Spleißen der RNA entstehen verschiedene Unterformen von VCAM-1, die auch aus weniger extrazellulären Immunglobulin-Domänen bestehen können [76], [81], [82]. Das Vorkommen von VCAM-1 ist nicht an einen Zelltyp festgelegt. Es findet sich allerdings hauptsächlich auf Endothelzellen, aber auch auf glatten Muskelzellen, Fibroblasten und Makrophagen [83]–[87]. VCAM-1 wird durch Zytokine wie TNF-alpha, IL-1 und Lipopolysaccharid (LPS) induziert [75], [76], [87]. Eine lösliche Form, die im Blut gemessen werden kann, entsteht wie bei ICAM-1 durch proteolytische Spaltung. Diese wird ebenfalls durch TACE gesteigert [88].

Ein typischer Ligand für VCAM-1 ist vor allem Integrin alpha 4 beta 1 (VLA-4), das hauptsächlich auf Leukozyten vorkommt. VCAM-1 spielt daher wie ICAM-1 eine wichtige Rolle bei verschiedenen Entzündungsprozessen. Aus diesem Grund hat es auch eine Rolle bei den frühen Formen der endothelialen Dysfunktion, wie bereits oben

beschrieben, und zeigt erhöhte Konzentrationen bei der arteriellen Hypertonie [73], [89], [90].

2. Fragestellung

Die arterielle Hypertonie ist einer der wesentlichen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die nach wie vor die meisten Todesfälle in Deutschland ausmachen [1]. Neben der medikamentösen Therapie steht mit der renalen Denervation eine interventionelle Therapieoption zur Verfügung. Zahlreiche Studien haben die Wirksamkeit dieser Therapieform bestätigt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität der renalen Denervation zur Blutdrucksenkung bei resistenter Hypertonie untersucht.

Bislang sind keine spezifischen Parameter oder Biomarker beschrieben, die einen Therapieerfolg prädiktiv anzeigen können. Dies ist jedoch im Hinblick auf die wieder aufkommende Diskussion über den vermehrten Einsatz der renalen Denervation und deren Wirksamkeit von großer klinischer Relevanz.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, sFLT-1 und die Zelladhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 als Biomarker zu evaluieren, um einen prozeduralen Erfolg der renalen Denervation in dem vorliegenden Patientenkollektiv mit resistenter Hypertonie prädiktiv vorhersagen zu können. Somit könnte zukünftig eine noch bessere Patientenselektion für dieses invasive Verfahren getroffen werden und das bereits jetzt schon risikoarme Verfahren noch gezielter eingesetzt werden. Eine genauere Patientenselektion könnte die Effektivität, Effizienz und Sicherheit der renalen Denervation durch einen objektivierbaren Parameter weiter erhöhen.

3. Patienten, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Der Patienteneinschluss erfolgte am Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik I, Abteilung für Kardiologie und Angiologie und an der Kerckhoff-Klinik, Abteilung für Kardiologie in Bad Nauheim im Zeitraum von Oktober 2011 bis März 2012.

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist eine signifikante Blutdrucksenkung (> 10 mmHg systolisch) 6 Monate nach Durchführung der renalen Denervation in Analogie zu den Symplicity-Studien (siehe Abbildung 3.1). Ein Ethikvotum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen liegt vor (AZ.: 230/11).

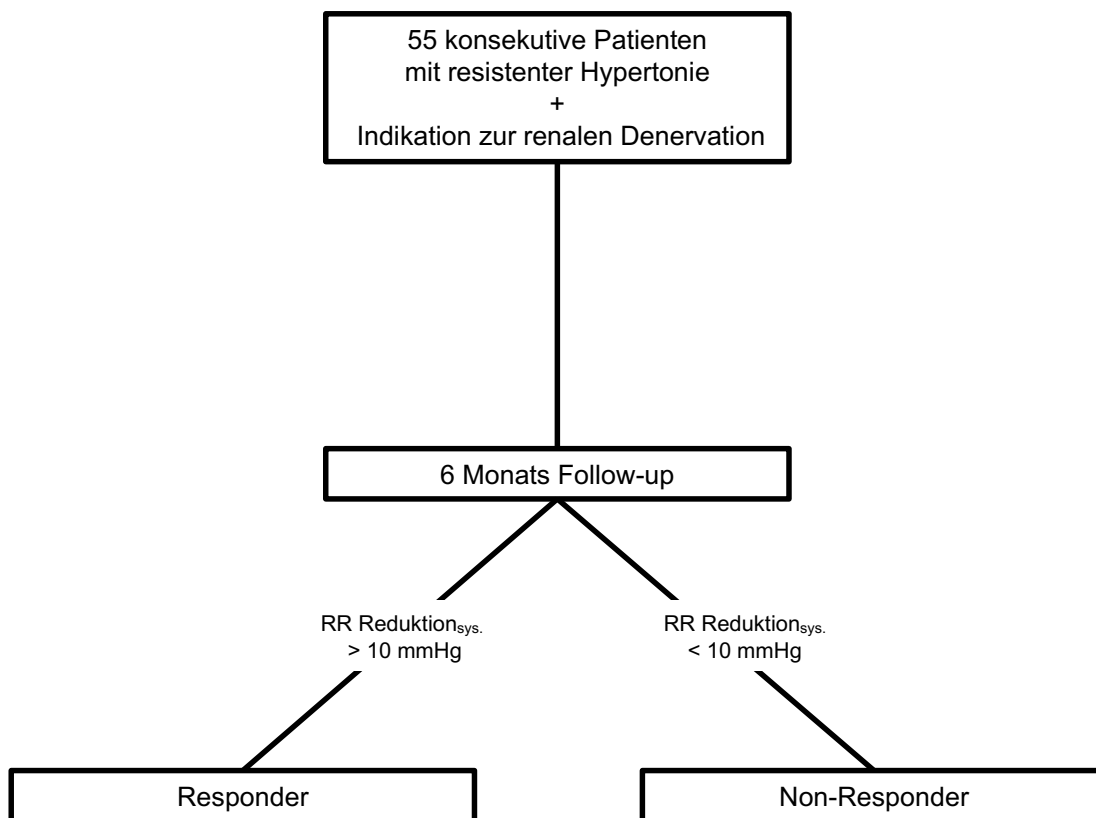


Abbildung 3.1 Studiendesign

3.2 Patienten

3.2.1 Auswahl der Patienten

Die Auswahl der Patienten erfolgte durch Screening aller Patienten, die für eine renale Denervation an einem der beiden Studienstandorte vorgesehen waren, die Einschlusskriterien erfüllten und bei denen keine Ausschlusskriterien gemäß Studienprotokoll vorlagen. Dabei handelte es sich um Patienten, die von Hausärzten und niedergelassenen Kardiologen gezielt zur renalen Denervation eingewiesen wurden. Insgesamt wurden 55 Patienten konsekutiv eingeschlossen. Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt der Patienten betrug 3 Tage.

3.2.2 Einteilung der Patienten

Die Unterscheidung in Responder und Non-Responder erfolgte analog zu den Symplicity-Studien HTN-1 und HTN-2 anhand des Blutdruckverhaltens im Follow-up nach 6 Monaten. Als signifikante Blutdruckreduktion wurde eine systolische Blutdrucksenkung von > 10 mmHg definiert. Patienten, die dieses Ziel erreichten, wurden als Responder bezeichnet (s. Abbildung 3.1).

3.2.3 Einschlusskriterien

In die vorliegende Studie wurden Patienten mit resistenter Hypertonie eingeschlossen, die der renalen Denervation zugeführt wurden. Eine therapierefraktäre Hypertonie ist in diesem Zusammenhang definiert als ein systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg trotz adäquater Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva, von denen eines ein Diuretikum ist. Jedes der drei Medikament muss in der maximal tolerierten Dosierung eingenommen werden.

Für den Studieneinschluss musste zudem eine sekundäre Ursache der arteriellen Hypertonie ausgeschlossen sein. Hierauf wird in Abschnitt 3.2.4 Ausschlusskriterien näher eingegangen.

Alle Patienten mussten über 18 Jahre alt sein. Vor Einschluss in die Studie wurden sie anhand eines standardisierten Einwilligungsförmulars ausführlich aufgeklärt. Zusätzlich erfolgte die Aufklärung über die Prozedur der renalen Denervation im klinischen Alltag durch die behandelnden Stationsärzte.

Einschlusskriterien	
-	Blutdruck ≥ 160 mmHg systolisch
-	≥ 3 Antihypertensiva inklusive eines Diuretikums
-	Maximal tolerierte Dosierung der Medikation
-	Sekundäre Hypertonie ausgeschlossen
-	Alter ≥ 18 Jahre
-	Schriftliche Einverständniserklärung für die Studie und renale Denervation

Tabelle 3.1 Einschlusskriterien

3.2.4 Ausschlusskriterien

Der Ausschluss eines Patienten aus der Studie erfolgte bei Nachweis einer sekundären Hypertonie. Die Abklärung erfolgte zum Teil durch ein erweitertes Laborscreening zum Ausschluss von Erkrankungen wie das Conn-Syndrom, einer Hyperthyreose oder das Phäochromozytom. Da während des Eingriffs eine direkte Angiographie der Nierenarterien durchgeführt wurde, konnte bei allen Patienten eine Nierenarterienstenose sicher ausgeschlossen werden. Patienten unter 18 Jahren wurden nicht eingeschlossen. Außerdem musste eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung im Stadium $\geq G4$ ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) gemäß Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso Patienten mit klinisch relevanter peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Ausschlusskriterien	
-	Sekundäre Hypertonie
-	Nierenarterienerkrankungen
-	pAVK
-	Diabetes mellitus Typ 1
-	Hämodynamisch relevante Klappenvitien
-	eGFR < 30 ml/min/1,73m ²
-	Schwangerschaft
-	Alter < 18 Jahre
-	Fehlende Einwilligung

Tabelle 3.2 Ausschlusskriterien

3.3 Renale Denervation

Für die renale Denervation gibt es verschiedene Systeme von unterschiedlichen Firmen zur Durchführung des Eingriffes. Alle hier behandelten Patienten wurden mit dem „Symplcity™ renal denervation system“ der Firma Medtronic/Ardian Inc., CA, USA behandelt (s. Abbildung 3.2).



Abbildung 3.2 Symplcity™ System zur renalen Denervation (Bildmaterial bereitgestellt durch Medtronic)

Da für die Durchführung eine angiographische Darstellung der Nierenarterien erforderlich ist (s. Abbildung 3.3), wurden die Interventionen in den Herzkatheterlaboren der jeweiligen Standorte durchgeführt. Die Vorbereitung der Patienten entsprach somit der Vorbereitung der Patienten für andere angiographische Darstellungen bzw. für interventionelle Eingriffe. Dazu gehörte ein aktuelles Labor mit Nierenfunktionsparametern, Schilddrüsenhormonen, Blutbild und Gerinnungsparametern sowie ergänzenden Werten der klinischen Chemie. Zusätzlich erhielten die Patienten vor dem Eingriff 500 ml Natriumchlorid (NaCl) 0,9 %, da das Kontrastmittel direkt in die Nierenarterien appliziert wurde. Im Herzkatheterlabor wurden die Patienten an das Standardmonitoring (EKG, Sauerstoffsättigung und Blutdruckmessung) angeschlossen.



Abbildung 3.3 Angiographie der rechten Nierenarterie

Für den Katheter wurde eine 6F Schleuse in der A. femoralis dextra in Seldingertechnik platziert. Mit dem Führungskatheter wurde die Nierenarterie intubiert und anschließend eine selektive Angiographie mit Kontrastmittel (Ultravist®) durchgeführt. Bei der Darstellung wurde wiederum darauf geachtet, dass keine Nierenarterienstenose vorlag, sowie eine Mindestgröße von einer Länge ≥ 20 mm und einem Durchmesser ≥ 4 mm.

Der SymplicityFLEX™-Ablationskatheter wurde unter Fluoroskopie in die A. renalis eingeführt. Der Katheter ist mit dem Symplicity™-Generator verbunden, der die Radiofrequenz für die Ablation erzeugt. Diese wird punktuell am distalen Ende des Katheters abgegeben. Dies dauert bis zu zwei Minuten pro Ablationspunkt und erzeugt eine Temperatur von 45 - 70 °C. Dabei entsteht eine Endothelläsion, weshalb die Patienten eine Antikoagulation mit 5000 I.E. Heparin erhalten. Zusätzlich wurden die Patienten analgosediert, da die Ablation aufgrund der hohen Temperaturabgabe sehr schmerzhaft ist.

Die Ablation der Nierenarterien erfolgte bilateral von distal nach proximal unter Zurückziehen des Ablationskatheters. Dabei ist darauf zu achten, dass die Ablationspunkte zirkulär mit einem Mindestabstand von 5 mm gesetzt werden. Außerdem sollten 4 - 6 Ablationspunkte pro Arterie gesetzt werden. Nach vollständiger Denervation einer Nierenarterie erfolgte eine erneute angiographische Darstellung. Nun konnten sogenannte „Notches“ dargestellt werden. Dabei handelt es sich um Wandunregelmäßigkeiten, die durch Einziehungen der Gefäßwand infolge der thermischen Schädigung entstehen. Der gesamte Eingriff dauert etwa 40 - 60 Minuten.

3.4 Proben und Messungen der Biomarker

3.4.1 Zeitpunkte der Probengewinnung

Während der klinisch notwendigen Blutentnahmen wurden auch die Blutentnahmen für die wissenschaftlichen Zwecke der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Die Entnahme der ersten Probe erfolgte mit dem Aufnahmelabor, so dass für die Patienten keine zusätzliche Belastung entstand. Zusätzlich wurde bei allen Patienten eine halbjährliche Kontrolle nach renaler Denervation durchgeführt. Im Rahmen dieser Kontrolle wurde eine allgemeine Blutuntersuchung zur Überwachung der Nierenfunktion durchgeführt. In diesem Rahmen erfolgte auch die Entnahme der zweiten Blutprobe für die Studie. Der Zeitraum von sechs Monaten orientiert sich an den vorangegangenen Symplicity HTN-1 und HTN-2 Studien.

Um weitere Einflussfaktoren auf alle drei Biomarker so gering wie möglich zu halten, sind alle Patienten und auch die Hausärzte angehalten worden – sofern klinisch vertretbar – die antihypertensive Therapie in unveränderter Dosis und Substanzklasse bis zum Follow-up nach 6 Monaten fortzuführen. Alle Patienten der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Gießen und der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim erhielten zu diesem Zweck bereits bei der Entlassung einen Nachsorgetermin nach renaler Denervation in den entsprechenden Ambulanzen.

3.4.2 Probenverarbeitung

Die Blutproben wurden in Serum-Röhrchen gewonnen und die weitere Verarbeitung erfolgte nach den Vorgaben des Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. (DZHK) „Gewinnung von Biomaterialien aus Blut und Urin“ [91]. Unmittelbar nach der Entnahme wurden die Proben bei 3000 G für 10 Minuten zentrifugiert. Dies geschah entweder im kardiologischen Forschungslabor in Gießen oder im Franz-Grödel-Institut in Bad Nauheim. Anschließend wurde der Überstand der Proben in 3 - 5 Eppendorfgefäßen mit jeweils 500 - 1000 µL aliquotiert. Die Eppendorfgefäßen wurden mit einer fortlaufenden Probennummer beschriftet, um eine eindeutige Zuordnung zu gewährleisten. Danach erfolgte das Einfrieren bei - 80 °C in Gefrierschränken bis zur Messung der projektspezifischen Biomarker (sFLT-1, ICAM-1 und VCAM-1).

3.4.3 ELISA Messung

Die studienspezifischen Messungen der einzelnen Biomarker wurden am Franz-Grödel-Institut in Bad Nauheim durchgeführt. Für alle drei untersuchten Biomarker erfolgte die Analyse mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Das Grundprinzip der Messung aller drei untersuchten Biomarker ist gleich und wird in den folgenden Kapiteln biomarkerspezifisch erläutert. In Abbildung 3.4 ist das Verfahren schematisch dargestellt.

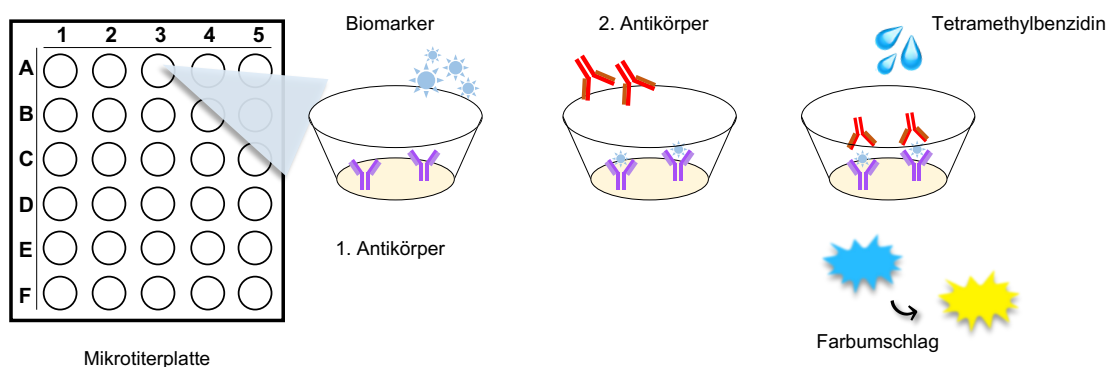


Abbildung 3.4 ELISA Verfahren

3.4.4 SFLT-1 Messung

Für die Analyse von sFLT-1 wurde ein Eppendorfgefäß mit Patientenserum langsam aufgetaut. Alle Reagenzien und Patientenproben mussten vor der Analyse auf Raumtemperatur gebracht werden. Parallel zur eigentlichen Messung wurde immer eine Kontrolle durchgeführt. Hierzu wurde in jedes Wells 100 µl Assay-Verdünnungspuffer und anschließend 100 µl Patientenprobe pipettiert. Bei den Kontrollen erfolgte anstelle der Zugabe von Patientenmaterial die Zugabe einer Kontrolllösung aus dem verwendeten ELISA-Kit.

Nach dem Verschließen der Mikrotiterplatte wurde diese für zwei Stunden auf einem Orbitalschüttler (500 U/min) inkubiert. Nach der Inkubation erfolgte das Waschen mit einem Waschpuffer (400 µl). Anschließend wurde der zweite Antikörper (VEGF R1

Konjugat; 200 µl) zugegeben und erneut wie oben beschrieben inkubiert und gewaschen.

Im letzten Schritt erfolgte lichtgeschützt die Zugabe der Tetramethylbenzidin-Lösung. Die Inkubation wurde nach 30 Minuten durch Beigabe einer Stopplösung (50 µl) beendet und der Farbumschlag mit einem Mikrotiterplatten-Photometer bei 450 nm ausgelesen.

Alle sFLT-1-Messungen wurden mit dem Immunoassays „Quantikine® Human sFLT-1 Immunoassays“ der Firma R&D Systems, MN durchgeführt. Der Test kann eine minimale Konzentration von bis zu 3,5 pg/ml nachweisen und der Intraassay-Variationskoeffizient beträgt nur 5,5 %.

3.4.5 ICAM-1 Messung

Für die Bestimmung von ICAM-1 wurde die gleiche Vorbereitung der Patientenproben und Reagenzien wie für die Messung von sFLT-1 durchgeführt, jedoch konnte bei dieser Messung im ersten Schritt der zweite Antikörper direkt in jedes Wells gegeben werden (100 µl humanes ICAM-1-Konjugat). Anschließend erfolgte die Zugabe der Patientenprobe (100 µl) in die Wells. Auch hier wurde parallel eine Kontrolle durchgeführt, bei der anstelle des Probenmaterials eine Kontrolllösung in die entsprechenden Vertiefungen pipettiert wurde. Die Inkubationszeit für diese Messung betrug nur eineinhalb Stunden und erfolgte ebenfalls verschlossen auf einem Orbitalschüttler (500 U/min). Anschließend wurde viermal mit Waschpuffer (400 µl) gewaschen.

Im letzten Schritt erfolgte lichtgeschützt die Zugabe der Tetramethylbenzidin-Lösung. Nach 30 Minuten erfolgte die Zugabe der Stopplösung (50 µl) und der Farbumschlag trat ein. Dieser wurde wieder am Mikrotiterplatten-Photometer bei 450 nm analysiert.

Die Messungen für ICAM-1 erfolgte mit einem Immunoassay der Firma R&D Systems, MN. Dabei handelt es sich um den „Quantikine® ELISA Human ICAM-1/CD54 Immunoassay“. Die minimale messbare Konzentration in Patienten-Serum beträgt für ICAM sind 0,096 ng/ml mit einem Variationskoeffizient von 4,4 %.

3.4.6 VCAM-1 Messung

Für die Analyse von VCAM-1 wurde ein aufgetautes Eppendorfgefäß mit Patientenserum verwendet. Die anderen Reagenzien für die Messung mussten ebenfalls

Raumtemperatur haben. Die Analyse des dritten Biomarkers erfolgte analog zur Messung für ICAM-1. Im ersten Schritt wurde der zweite Antikörper (100 µl humanes VCAM-1 Konjugat) zusammen mit der Patientenprobe (100 µl) in die Wells pipettiert. Auch hier erfolgte parallel zur eigentlichen Messung eine Kontrolle, bei der statt des Patientenserums eine Kontrolllösung mit dem Antikörper gemischt und in eine Vertiefung pipettiert wurde. Für die Inkubation über eineinhalb Stunden war kein Orbitalschüttler erforderlich. Das anschließende Waschen erfolgte ebenfalls viermal mit einem Waschpuffer (400 µl) und die lichtgeschützte Zugabe der Tetramethylbenzidin-Lösung musste direkt erfolgen. Nach der im Vergleich zu den beiden vorherigen Biomarkern etwas verkürzten Inkubationszeit von 20 Minuten erfolgte die Zugabe der Stopplösung (50 µl), die zum Farbumschlag führte. Die Auswertung erfolgte wieder mit einem Mikrotiterplatten-Photometer bei 450 nm.

Die Messungen für VCAM-1 erfolgte mit einem Immunoassay der Firma R&D Systems, MN. Dabei handelt es sich einmal um den „Quantikine® ELISA Human VCAM-1/CD106 Immunoassay“. Die minimale messbare Konzentration in Patienten-Serum beträgt für VCAM-1 0,6 ng/ml mit einem Variationskoeffizient von 5,5 %.

3.5 Erhebung patientenspezifischer Daten

3.5.1 Datenerhebung

Die Erhebung der klinischen Parameter zur Charakterisierung der Studienpatienten erfolgte während des Aufenthaltes der Patienten zur renalen Denervation aus den jeweiligen Krankenhausinformationssystemen. Zusätzlich erfolgte eine Datenerhebung mittels Fragebogen (s. Abbildung 3.5).

Die Datenerfassung beim Follow-up nach 6 Monaten erfolgte ausschließlich aus den Krankenhausinformationssystemen.

Aufnahmeerfassung

Datum:

Patientenaufkleber

CVRF	Ja	Nein	Anmerkung
Nikotin			
pos. Familienanamnese			
Diabetes			Insu oral diäth
Hypertonie			
Hyperlipoproteinämie			
Adipositas			

Ischämienachweis	Ja	Nein
Ergo		
MRT		
Stress Ergo		
Szintigraphie		

Symptome	Ja	Nein
Schwindel		
Synkope		

Scores	I		II		III		IV			
NYHA										
CCS										
Schmerzen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Medikamente	Ja	Nein
ASS		
ACE/AT1-Antagonist		
Aldosteron-Antagonist		
β-Blocker		
Clopidogrel		
Digitalis		
Marcumar		
Prasugrel		
Procoralan		
Schleifendiuretikum		
Statine		
Ticagrelor		
Thiaziddiuretikum		

Schmerzbeginn (Datum, Uhrzeit, Sonstiges)

erste ärztliche Versorgung (Datum, Uhrzeit, wo, wer)

Aufnahme im Haus (Datum, Uhrzeit)

Abbildung 3.5 Aufnahmeerfassung

3.5.2 Erfassung der Blutdruckwerte

Die Messung der Blutdruckwerte erfolgte entsprechend den Vorgaben der zum Zeitpunkt der Studie geltenden ESC-Leitlinien „2007 Guidelines for the management of arterial hypertension“ [92]. Für den Einschluss in die Studie mussten Praxisblutdruckwerte und ambulante Langzeitblutdruckmessungen vorliegen. Beide Werte mussten auch für die Follow-ups vorliegen.

3.5.3 Erfassung der Laborparameter

Wie oben beschrieben, wurde bei allen Patienten sowohl für die klinische Routine als auch für die Proben zur Biomarkeranalyse Blut entnommen. Die Laborparameter entsprachen den lokalen Standard Operating Procedures (SOPs) für invasive angiographische Eingriffe. Bei den ambulanten Kontrollen wurden die klinischen Routineparameter zusammen mit den Proben für die Biomarkeranalyse entnommen und kontrolliert.

3.5.4 Datenbank

Die für diese Studie erhobenen Daten wurden in einem etablierten Biomarker-Register für renale Denervation „BioREDENERV“ erfasst. Hierfür wurde eine online basierte Datenbank des BioREG verwendet, die auch für andere Registerstudien der beiden Forschungsstandorte genutzt wird (s. Abbildung 3.6).

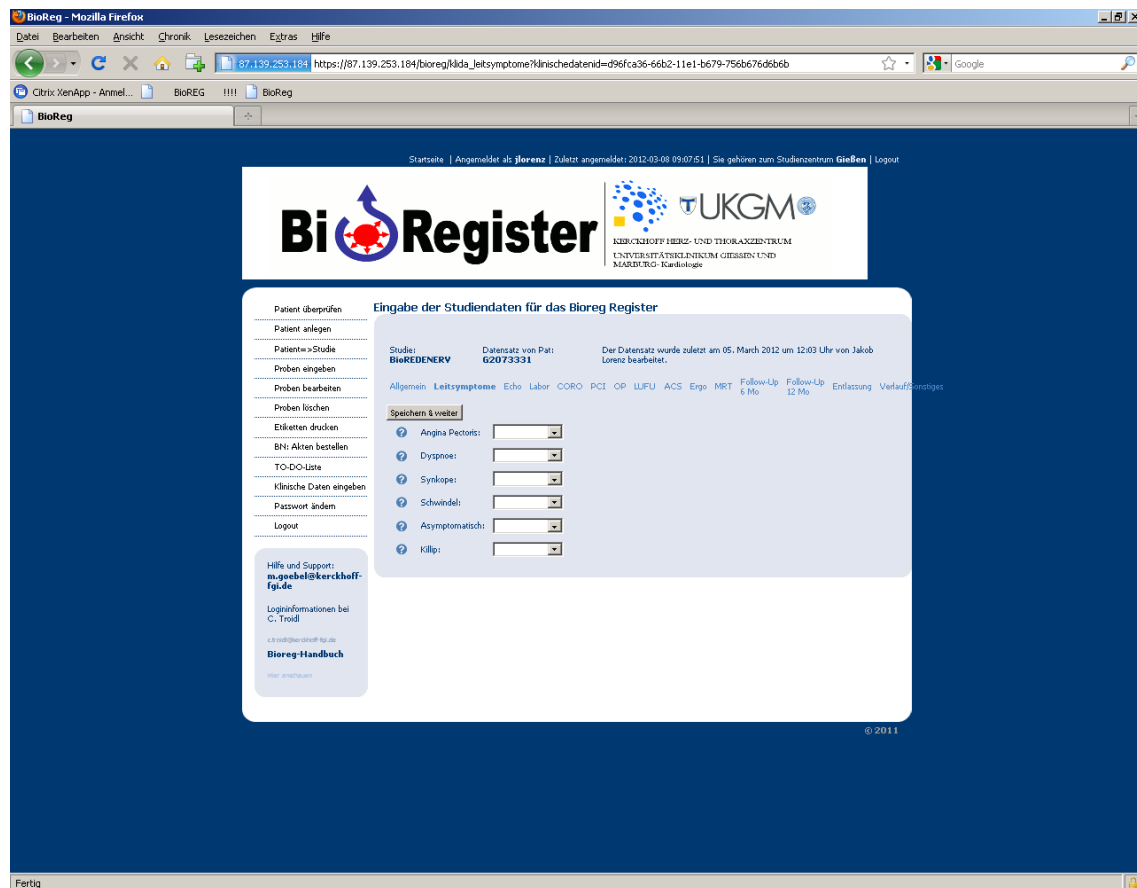


Abbildung 3.6 Online-Datenbank

Die Patientendaten wurden in pseudonymisierter Form erfasst. Die Patientenproben wurden fortlaufend nummeriert und den pseudonymisierten Daten eindeutig zugeordnet, um später bei der Auswertung die Zuordnung zu gewährleisten.

Die Einwilligungserklärungen zur Studie wurden in analoger Form dezentral an beiden Standorten gesammelt und aufbewahrt.

3.6 Statistik

Die angewandten statistischen Methoden wurden an die Merkmale der erhobenen Parameter angepasst. Daten, die aus kontinuierlichen Variablen bestehen, werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung oder als Interquartilbereich (IQR) mit Median ausgedrückt. Zu diesen Daten gehören die im Rahmen der klinischen Routine erhobenen Laborwerte, die prozedural erhobene Werte wie die Anzahl der Ablationspunkte oder die Ablationstemperatur. Außerdem Alter, Body-Mass-Index (BMI), Anzahl der Medikamente, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und schließlich die zentralen Parameter Blutdruck und die Serum-Konzentrationen der drei gemessenen Biomarker.

Die kategorialen Variablen werden in absoluten Zahlen und in Prozent angegeben. Dazu gehören vor allem die in den Fragebögen erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie, positive Familienanamnese für eine koronare Herzerkrankung (KHK), Raucher, Geschlecht) und schließlich die Einteilung in die beiden zu untersuchenden Patientenkollektive. Zum einen in die Gruppe der Responder mit signifikanter Blutdrucksenkung (Blutdruckabfall > 10 mmHg systolisch) und zum anderen in die Gruppe der Non-Responder.

Zunächst wurden die Variablen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Anschließend wurde der ungepaarte t-Test für normalverteilte Variablen und der Mann-Whitney-Test für nicht normalverteilte Daten durchgeführt.

Die kategorialen Variablen mit nominalen Skalen wurden einem Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) oder dem exakten Fisher-Test zur Häufigkeitsanalyse unterzogen.

Um schließlich die Biomarker sFLT-1, ICAM-1 sowie VCAM-1 als Prädiktoren zu überprüfen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der beobachteten Blutdrucksenkung nach 6 Monaten und der präprozeduralen Biomarkerkonzentration durchgeführt. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Area Under the Curve (AUC) für jeden einzelnen Biomarker mittels Receiver Operating Characteristic (ROC). Im letzten Schritt wurden mittels Youden-Index-Analyse die Cut-off-Werte mit den zugehörigen negativen (NPV) und positiven (PPV) Vorhersagewerten bestimmt.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ als Hinweis auf statistische Signifikanz festgelegt. Alle Berechnungen wurden zunächst mit Excel vorbereitet und schließlich mit der Statistiksoftware Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0; Chicago, IL für Windows kalkuliert.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 55 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 27 (49,1 %) weiblichen und 28 (50,9 %) männlichen Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 67,7 Jahre. Aus dem Gesamtkollektiv konnten 46 (83,6 %) Patienten identifiziert werden, die der Gruppe der Responder (Blutdrucksenkung: $RR_{sys.} > 10$ mmHg nach 6 Monaten) zugeordnet wurden. Die restlichen 9 (16,4 %) Patienten gehören zur Gruppe der Non-Responder (Blutdruckreduktion: $RR_{sys.} < 10$ mmHg nach 6 Monaten).

Im Folgenden werden die Patienten in Bezug auf die zugeordneten Gruppen betrachtet. Entsprechend der Indikationsstellung zur renalen Denervation und den Einschlusskriterien konnte bei allen eingeschlossenen Patienten ($n = 55$; 100 %) eine arterielle Hypertonie nachgewiesen werden. Die hier untersuchten Patienten wurden mit durchschnittlich $5,4 (\pm 1,4)$ unterschiedlichen antihypertensiven Medikamenten verschiedener Substanzklassen behandelt. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren unterscheiden sich die beiden Gruppen der Responder und Non-Responder nicht signifikant (Tabelle 4.1).

In der Respondergruppe sind 11 Patienten (24 %) Raucher. In der Non-Responder-Gruppe sind 2 Patienten (22 %; $p = 0,70$) Raucher. Übergewicht liegt in der Responder-Gruppe bei 27 Patienten (59 %) mit einem durchschnittlichen BMI von $29,2 \text{ kg/m}^2$ vor. Im Vergleich dazu liegt der Anteil der Übergewichtigen in der Non-Responder-Gruppe bei 4 Patienten (44,4 %; $p = 0,63$) und der BMI bei $30,3 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,89$). Diabetes mellitus Typ 2 liegt bei 27 Patienten (59 %) in der Responder-Gruppe vs. 7 Patienten (78 %; $p = 0,05$) in der Non-Responder-Gruppe vor, Dyslipidämie bei 22 Patienten (48 %) in der Responder-Gruppe vs. 7 Patienten (78 %; $p = 0,08$) in der Non-Responder-Gruppe. 20 Patienten (43 %) der Responder-Gruppe haben eine positive Familienanamnese bezüglich einer KHK im Vergleich zu 3 Patienten (33,3 %; $p = 0,74$) der Non-Responder. Alle Daten sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Patienten (n=55)			
	Responder (n=46 [83,6 %])	Non-Responder (n=9 [16,4 %])	p-Wert
Alter (Jahren; SD)	67,8 (± 9,7)	67,6 (± 15,1)	0,83
Männer (n)	26 (57 %)	2 (22 %)	0,03
Hypertonie (n)	46 (100 %)	9 (100 %)	> 0,99
Dyslipidämie (n)	22 (48 %)	7 (78 %)	0,08
Raucher (n)	11 (24 %)	2 (22 %)	0,70
Übergewicht (n)	27 (59 %)	4 (44 %)	0,63
BMI (kg/m ² ; SD)	29,2 (± 4,7)	30,3 (± 6,1)	0,89
Diabetes Typ 2 (n)	27 (59 %)	7 (78 %)	0,05
Positive Familienanamnese (n)	20 (43 %)	3 (33,3 %)	0,74
LVEF (%; SD)	62,9 (± 4,2)	59,0 (± 9,9)	0,52

Tabelle 4.1 Patientencharakteristika

4.2 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen, die bei allen Patienten während des Aufenthaltes durchgeführt wurden, zeigen keine Unterschiede in der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion zwischen den beiden Gruppen ($62,9 \% \pm 4,2$ vs. $59,0 \% \pm 9,9$; $p = 0,52$). Vergleiche Tabelle 4.1.

4.3 Prozedurale Charakteristika

Die technischen Parameter des prozeduralen Vorgehens unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht. Bei allen 55 Patienten wurde die renale Denervation beidseitig während einer Sitzung durchgeführt. Die Ablationspunkte der rechten Nierenarterie betragen durchschnittlich $5,7 \pm 1,03$ in der Responder-Gruppe versus $5,6 \pm 1,6$ ($p = 0,59$) in der Non-Responder-Gruppe. Bezüglich der linken Nierenarterie sind die Ablationspunkte mit $5,4 \pm 1,3$ in der Responder-Gruppe vs. $5,07 \pm 1,5$ ($p = 0,56$) in der Non-Responder-Gruppe ebenfalls nicht verschieden.

Die gemessene Temperatur am Ablationskatheter ist mit im Mittel $54,1 \text{ °C}$ ($\pm 10,2 \text{ °C}$) vs. $53,1 \text{ °C}$ ($\pm 5,3 \text{ °C}$; $p = 0,45$) in beiden Gruppen ähnlich. Eine Übersicht der Daten ist in Tabelle 4.2 dargestellt.

Prozedurale Charakteristika (n=55)			
	Responder (n=46 [83,6 %])	Non-Responder (n=9 [16,4 %])	p-Wert
Anzahl Ablationspunkte rechts (n; $\pm$ SD)	$5,7 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,6$	0,59
Anzahl Ablationspunkte links (n; $\pm$ SD)	$5,4 \pm 1,3$	$5,1 \pm 1,5$	0,56
Ablationstemperatur (°C; $\pm$ SD)	$54,1 \pm 10,2$	$53,1 \pm 5,3$	0,45

Tabelle 4.2 Prozedurale Charakteristika

4.4 Blutdruck

Wie in den Symplicity-Studien HTN-1 und HTN-2 wurde eine effektive Blutdrucksenkung von mehr als 10 mmHg systolisch als wirksam definiert. In der vorliegenden Studie konnte bei n = 46 Patienten (83,6 %) eine systolische Blutdrucksenkung von ≥ 10 mmHg beobachtet werden. Diese Patienten wurden der Gruppe der Responder zugeordnet. In der Gruppe der Responder konnte über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten eine Blutdrucksenkung von 31/12 mmHg beobachtet werden. Bei n = 9 Patienten (16,4 %) wurde eine systolische Blutdrucksenkung von < 10 mmHg dokumentiert, so dass diese Patienten der Gruppe der Non-Responder zugeordnet wurden. Die Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks über 6 Monate für beide Gruppen sind in Abbildung 4.1 grafisch dargestellt.

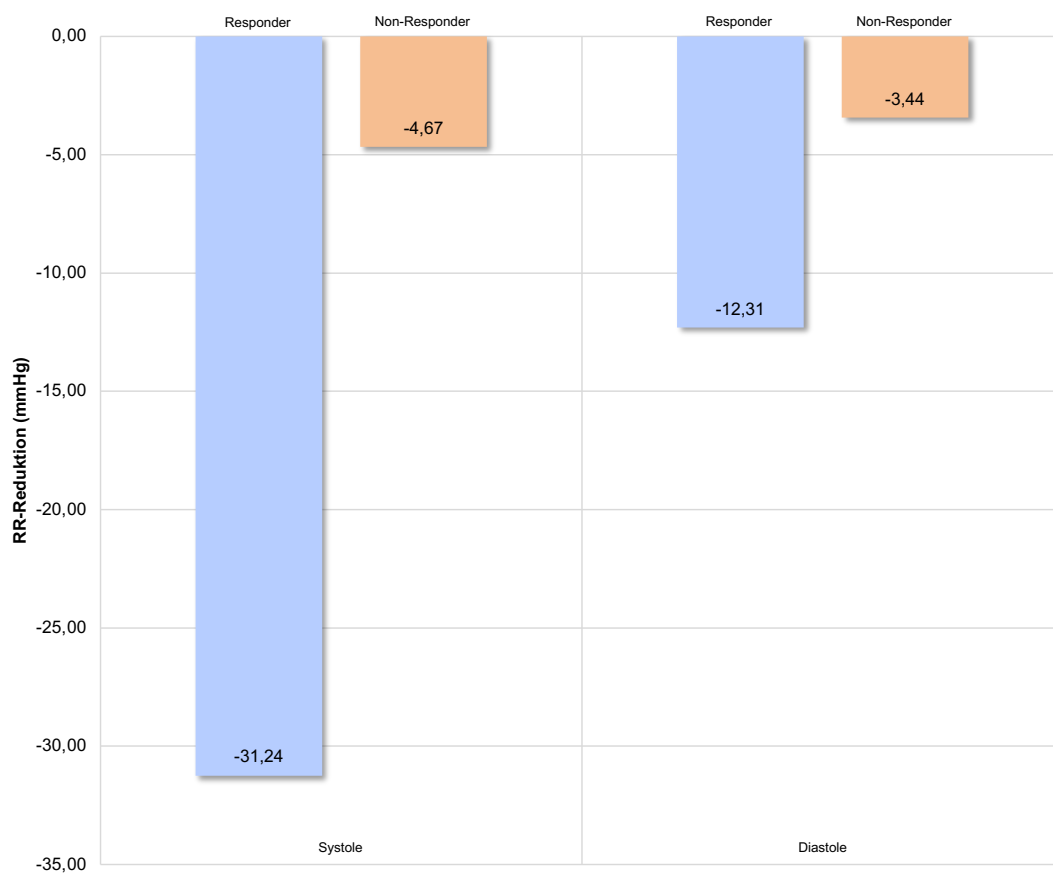


Abbildung 4.1 Blutdruckabfall nach 6 Monaten

Die systolischen Blutdruckwerte der Messungen im Krankenhaus (Praxisblutdruck), die für beide Gruppen bei Aufnahme (Baseline) erhoben wurden, sind in beiden Gruppen vergleichbar (Responder: 172,6 mmHg $\pm$ 11,6 mmHg vs. Non-Responder: 170,1 mmHg $\pm$ 12,6 mmHg; $p = 0,86$). Dies gilt auch für die diastolischen Werte beider Gruppen (Responder: 94,2 mmHg $\pm$ 13,1 mmHg vs. Non-Responder: 89,7 mmHg $\pm$ 7,9 mmHg; $p = 0,15$).

In der Gruppe der Responder konnte nach 6 Monaten ein mittlerer Blutdruck von 141,4 $\pm$ 12,6 mmHg beobachtet werden. Auch dieser Wert war signifikant niedriger als bei den Non-Respondern, die Werte von 166,8 $\pm$ 13,7 mmHg aufwiesen ($p = 0,001$). Die diastolischen Blutdruckwerte im Follow-up zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Responder: 80,4 $\pm$ 8,3 mmHg vs. Non-Responder: 86,3 $\pm$ 7,3 mmHg; $p = 0,051$).

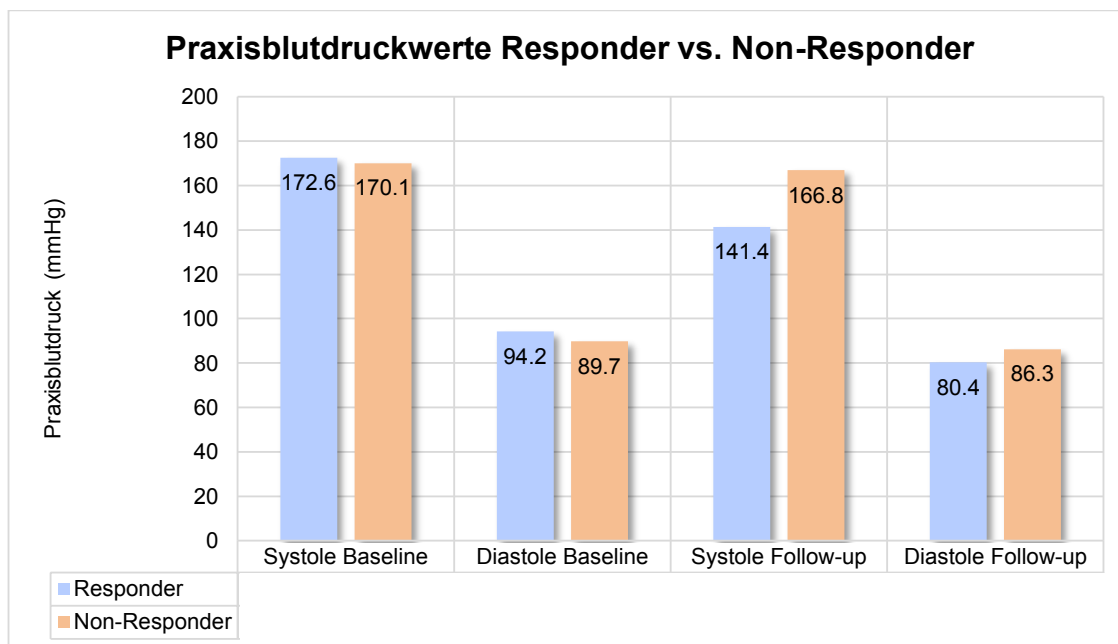


Abbildung 4.2 Praxisblutdruckwerte

Die Langzeit-Blutdruckwerte (ABPM) zeigen ein vergleichbares Ergebnis. Hier lag der mittlere systolische Baseline-Blutdruck in der Responder-Gruppe bei 166,6 mmHg $\pm$ 9,3 mmHg und unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,83$) von der Non-Responder-Gruppe mit einem mittleren systolischen Blutdruck von 162,3 mmHg $\pm$ 6,4 mmHg. Auch die diastolischen Werte waren in beiden Gruppen ähnlich. Der diastolische Blutdruck betrug

in der Responder-Gruppe $76,8 \text{ mmHg} \pm 16,5 \text{ mmHg}$ und in der Non-Responder-Gruppe $74,8 \text{ mmHg} \pm 9,3 \text{ mmHg}$ ($p\text{-Wert} = 0,61$).

Nach 6 Monaten zeigte sich in der Responder-Gruppe eine mittlere Blutdrucksenkung um $24,4 \text{ mmHg}$ auf einen mittleren systolischen Blutdruck von $142,2 \text{ mmHg} \pm 8,9 \text{ mmHg}$. Dies war signifikant niedriger ($p = 0,001$) als in der Non-Responder-Gruppe, die nach sechs Monaten noch Blutdruckwerte von $155,2 \text{ mmHg} \pm 1,49 \text{ mmHg}$ aufwies.

Bei den diastolischen Werten der Langzeit-Blutdruckmessungen zeigte sich wie bei den Praxisblutdruckwerten kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, weder zu Studienbeginn (RR Responder: $76,8 \text{ mmHg} \pm 16,5 \text{ mmHg}$ vs. RR Non-Responder: $74,8 \text{ mmHg} \pm 9,3 \text{ mmHg}$; $p = 0,61$) als auch im 6-Monate-Follow-up (RR Responder: $71,7 \text{ mmHg} \pm 10,6 \text{ mmHg}$ vs. RR Non-Responder: $72,1 \text{ mmHg} \pm 3,6 \text{ mmHg}$; $p = 0,87$).

Eine Übersicht über alle Werte ist in der folgenden Tabelle 4.3 dargestellt.

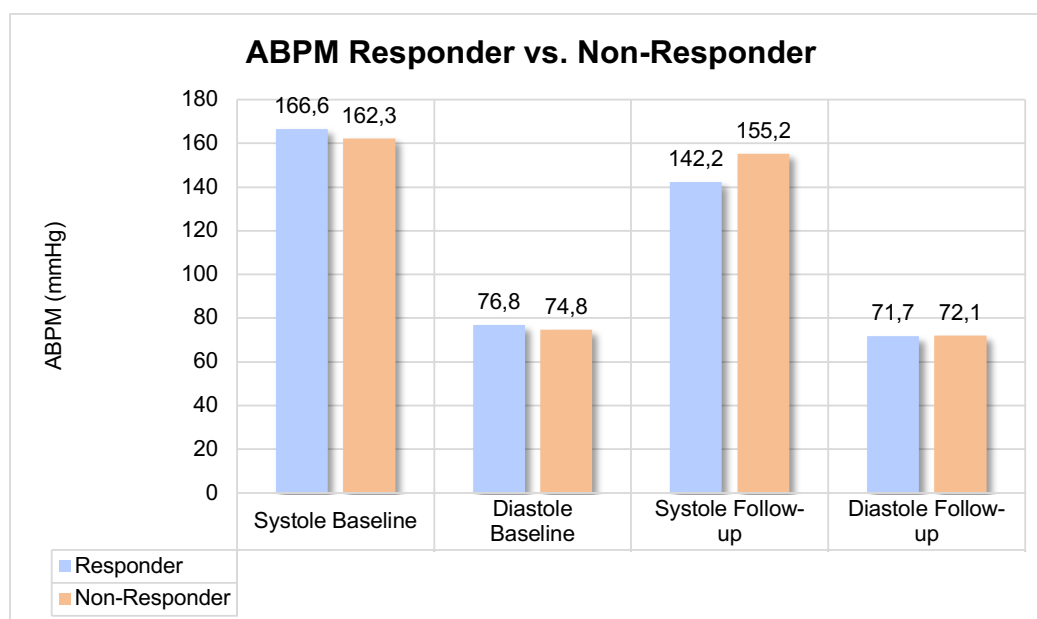


Abbildung 4.3 Langzeitblutdruckwerte

Blutdruckwerte (n=55)			
	Responder (n=46 [83,6 %])	Non-Responder (n=9 [16,4 %])	p-Wert
<u>Baseline Praxisblutdruck</u>			
Systole (mmHg; SD)	172,6 ± 11,6	170,1 ± 12,6	0,86
Diastole (mmHg; SD)	94,2 ± 13,1	89,7 ± 7,9	0,15
<u>6 Monate Follow-up Praxisblutdruck</u>			
Systole (mmHg; SD)	141,4 ± 12,6	166,8 ± 13,7	0,001
Diastole (mmHg; SD)	80,4 ± 8,3	86,3 ± 7,3	0,051
<u>Baseline ABPM</u>			
Systole (mmHg; SD)	166,6 ± 9,3	162,3 ± 6,4	0,83
Diastole (mmHg; SD)	76,8 ± 16,5	74,8 ± 9,3	0,61
<u>6 Monate Follow-up ABPM</u>			
Systole (mmHg; SD)	142,2 ± 8,9	155,2 ± 1,49	0,001
Diastole (mmHg; SD)	71,7 ± 10,6	72,1 ± 3,6	0,87

Tabelle 4.3 Blutdruckwerte

4.5 Nierenfunktionsparameter

Die Nierenfunktion, gemessen als eGFR, zeigt keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die mittlere eGFR in der Gruppe der Responder beträgt $84,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \pm 29,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Bei den Non-Respondern errechnet sich eine eGFR von $80,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \pm 33,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (p -Wert = 0,47). Dementsprechend sind auch die Kreatininwerte bei Einschluss in beiden Patientenkollektiven ähnlich (Responder: $0,94 \text{ mg/dl} \pm 0,3 \text{ mg/dl}$ versus Non-Responder: $0,90 \text{ mg/dl} \pm 0,4 \text{ mg/dl}$; $p = 0,36$).

Die laborchemische Kontrolle im Rahmen der klinischen Routine nach sechs Monaten zeigt jedoch einen statistischen Unterschied der Kreatininwerte. Die Kreatinin-Konzentration ist in der Responder-Gruppe war im Vergleich zu der Gruppe der Non-Responder-Gruppe höher (Responder: $0,98 \text{ mg/dl} \pm 0,4 \text{ mg/dl}$ vs. Non-Responder: $0,87 \text{ mg/dl} \pm 0,2 \text{ mg/dl}$; $p = 0,04$). Die aus dem Kreatinin errechnete eGFR verbesserte sich in der Non-Responder-Gruppe nicht signifikant, aber es konnte ein Trend dokumentiert werden, dass die Nierenfunktion nach sechs Monaten bei den Non-Respondern besser war als bei den Respondern (eGFR Responder: $80,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \pm 25,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. eGFR Non-Responder: $92,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \pm 27,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $p = 0,08$). Die gesamten Werte sind in der folgenden Tabelle 4.4 übersichtlich dargestellt.

Nierenfunktion (n=55)			
	Responder (n=46 [83,6 %])	Non-Responder (n=9 [16,4 %])	p-Wert
<i>Baseline</i>			
Kreatinin (mg/dl; SD)	0,94 ± 0,3	0,90 ± 0,4	0,36
eGFR (ml/min/1,73 m ² ; SD)	84,7 ± 29,7	80,3 ± 33,4	0,47
<i>6 Monate Follow-Up</i>			
Kreatinin (mg/dl; SD)	0,98 ± 0,4	0,87 ± 0,2	0,04
eGFR (ml/min/1,73 m ² ; SD)	80,6 ± 25,0	92,6 ± 27,8	0,08

Tabelle 4.4 Nierenfunktion

4.6 Biomarker

4.6.1 SFLT-1 Ergebnisse

Die Ergebnisse der gemessenen Biomarker werden jeweils für die Gruppen der Responder und der Non-Responder dargestellt. Der untersuchte Biomarker sFLT-1 zeigt vor der interventionellen Behandlung der Patienten einen signifikant höheren Serumwert in der Gruppe der Responder im Vergleich zur Gruppe der Non-Responder. Der Baseline-Wert in der Gruppe der Responder beträgt 149,90 pg/ml (IQR: 126,70 pg/ml - 177,90 pg/ml). Der Baseline-Wert in der Gruppe der Non-Responder betrug 110,16 pg/ml (IQR: 77,39 pg/ml - 135,05 pg/ml; $p = 0,001$; s. Abbildung 4.4). Dieser signifikante Unterschied zwischen der Gruppe der Responder und der Gruppe der Non-Responder war im Follow-up nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar. Der mittlere sFLT-1 Serumspiegel in der Non-Responder-Gruppe lag bei 132,80 pg/ml (IQR: 104,02 pg/ml - 167,05 pg/ml) und in der Responder-Gruppe bei 138,60 pg/ml (IQR: 112,97 pg/ml - 161,57 pg/ml; $p = 0,49$). Die Ergebnisse aller Messungen sind in Tabelle 4.5 dargestellt.

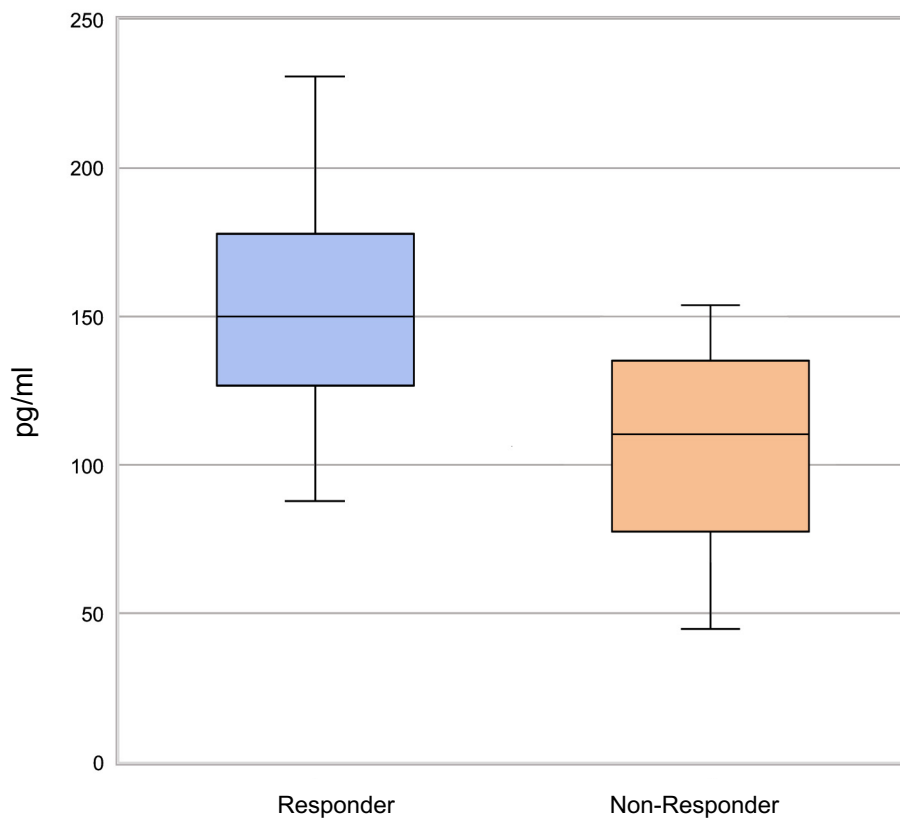


Abbildung 4.4 Box-Plot sFLT-1

4.6.2 ICAM-1 Ergebnisse

Die Messung von ICAM-1 zeigte ebenfalls signifikant höhere Serumspiegel in der Gruppe der Responder im Vergleich zur Gruppe der Non-Responder (370,60 ng/ml [IQR: 262,90 ng/ml - 544,50 ng/ml] vs. 240,40 ng/ml [IQR: 207,60 ng/ml - 324,50 ng/ml]; $p = 0,001$; Abbildung 4.5). Nach 6 Monaten lag die Serumkonzentration in der Responder-Gruppe bei 372,70 ng/ml (IQR: 262,80 ng/ml - 490,10 ng/ml) und in der Non-Responder-Gruppe bei 351,85 ng/ml (IQR: 256,48 ng/ml - 392,00 ng/ml; $p = 0,37$; s.a. Tabelle 4.5) und unterschied sich nicht mehr signifikant.

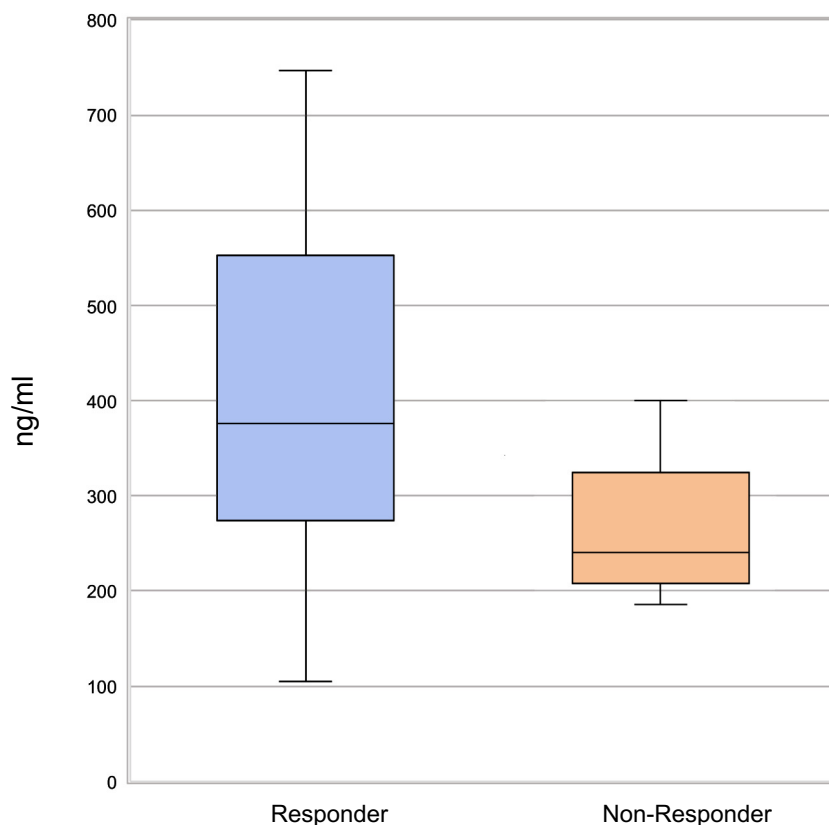


Abbildung 4.5 Box-Plot ICAM-1

4.6.3 VCAM-1 Ergebnisse

Die Serumspiegel des Biomarkers VCAM-1 zeigten signifikant höhere Konzentrationen bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern. Der mittlere VCAM-1-Spiegel betrug in der Gruppe der Responder 1011,00 ng/ml (IQR: 804,10 ng/ml - 1326,00 ng/ml) und in der Gruppe der Non-Responder 815,55 ng/ml (IQR: 673,78 ng/ml - 999,85 ng/ml; $p = 0,01$; Abbildung 4.6). Im 6-Monate-Follow-up zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den VCAM-1-Serumspiegeln zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Bei den Respondern lagen die Serumspiegel bei 1027,00 ng/ml (IQR: 796,60 ng/ml - 1169,00 ng/ml). In der Gruppe der Non-Responder betrug die gemessene Konzentration 1160,00 ng/ml (IQR: 673,30 ng/ml - 1586,50 ng/ml; $p = 0,27$; s.a. Tabelle 4.5).

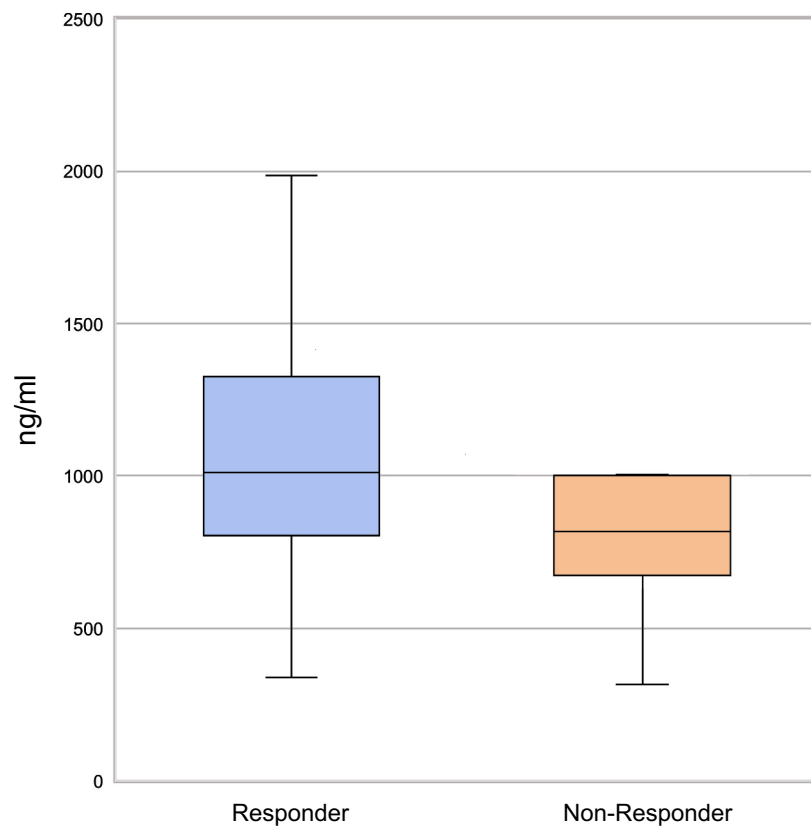


Abbildung 4.6 Box-Plot VCAM-1

Biomarker			
	Responder (n=46 [83,6 %])	Non-Responder (n=9 [16,4 %])	p-Wert
<i>Baseline</i>			
sFLT-1 (pg/ml; IQR)	149,90 (126,70-177,90)	110,16 (77,39-135,05)	0,001
ICAM-1 (ng/ml; IQR)	370,60 (262,90-544,50)	240,40 (207,60-324,50)	0,001
VCAM-1 (ng/ml; IQR)	1011,00 (804,10-1326,00)	815,55 (673,78-999,85)	0,01
<i>6 Monate Follow-up</i>			
sFLT-1 (pg/ml; IQR)	138,60 (112,97-161,57)	132,80 (104,02-167,05)	0,49
ICAM-1 (ng/ml; IQR)	372,70 (262,80-490,10)	351,85 (256,48-392,00)	0,37
VCAM-1 (ng/ml; IQR)	1027,00 (796,60-1169,00)	1160,00 (673,30-1586,50)	0,27

Tabelle 4.5 Biomarker Messergebnisse

4.6.4 Cut-off-Werte der Biomarker

Zur weiteren Analyse eines Zusammenhangs zwischen den Serumkonzentrationen der einzelnen Biomarker sFLT-1, ICAM-1 und VCAM-1 wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Für sFLT-1 ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,51$, der jedoch mit einem p -Wert von 0,07 nicht signifikant war. Die beiden Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 wiesen zwar eine geringere Korrelation auf

(ICAM-1: $r = -0,46$; VCAM-1: $r = -0,39$), erreichten jedoch beide mit einem p -Wert von 0,02 für ICAM-1 und von 0,04 für VCAM-1 das Signifikanzniveau (s. Tabelle 4.6).

Korrelationsanalyse		
	Korrelationskoeffizient	p -Wert
sFLT-1	- 0,51	0,07
ICAM-1	- 0,46	0,02
VCAM-1	- 0,39	0,04

Tabelle 4.6 Korrelationsanalyse

Im nächsten Schritt wurde für jeden Biomarker (sFLT-1, ICAM-1 und VCAM-1) eine ROC-Analyse mit Berechnung der AUC durchgeführt. Die AUC für sFLT-1 ergab einen Wert von 0,82. Für ICAM-1 und VCAM-1 ergaben sich Werte von 0,75 (ICAM-1) und 0,68 (VCAM-1). Alle drei Werte lagen innerhalb des Signifikanzniveaus. Die ROC-Kurven sind in Abbildung 4.7 und die AUC-Ergebnisse für alle drei Biomarker in Tabelle 4.7 dargestellt.

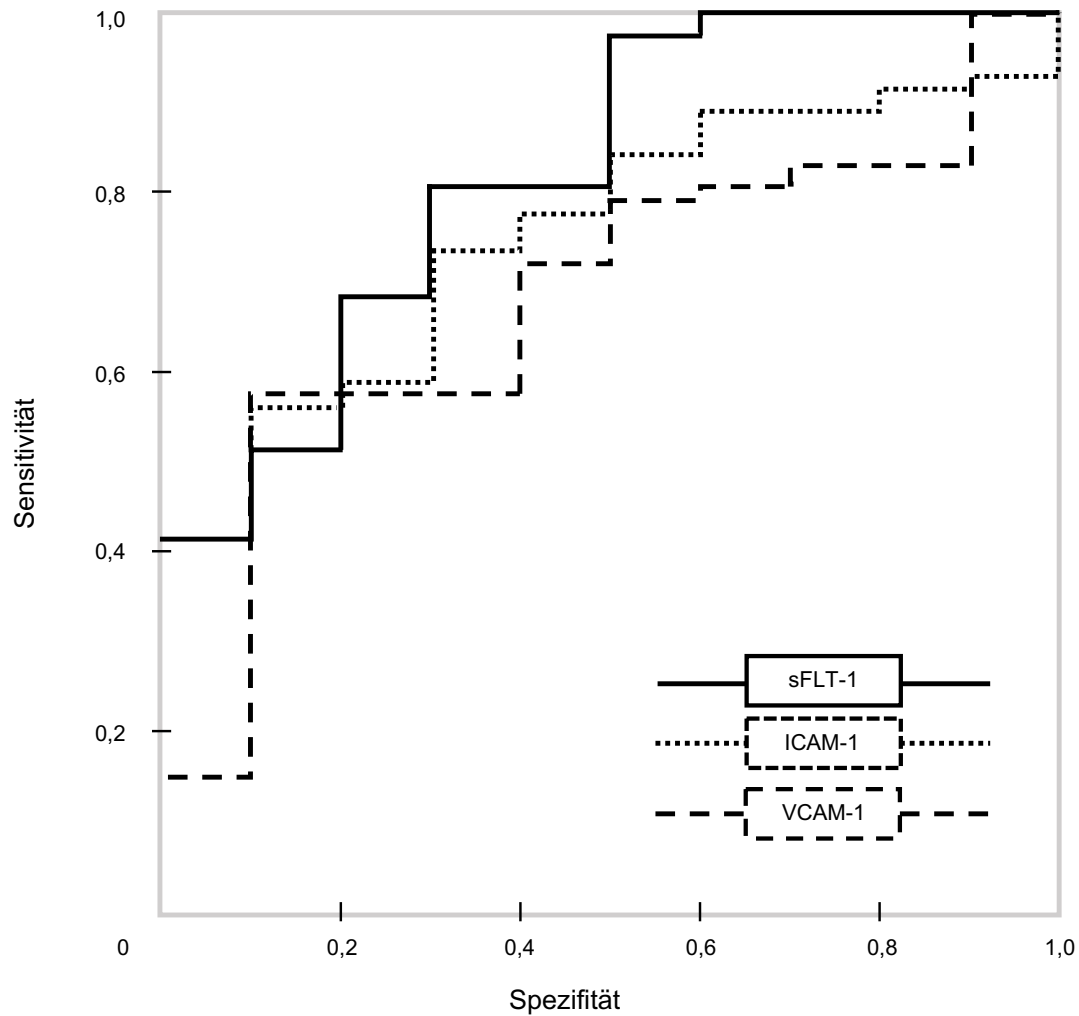


Abbildung 4.7 ROC-Analyse der drei Biomarker (sFLT-1, ICAM-1, VCAM-1)

Mit Hilfe der Youden-Index-Analyse wurden schließlich die Cut-off-Werte für jeden einzelnen Biomarker berechnet. Für sFLT-1 ergab sich ein Cut-off-Wert von 125 pg/ml. Die Cut-off-Bestimmung der beiden anderen Biomarker zeigte für ICAM-1 einen Wert von 341 ng/ml und für VCAM-1 einen Wert von 1005 ng/ml (s. Tabelle 4.7).

AUC und Cut-off-Werte			
	AUC (IQR)	Cut-off	p-Wert
sFLT-1	0,82 (0,718-0,921)	125 pg/ml	< 0,001
ICAM-1	0,754 (0,654-0,854)	341 ng/ml	< 0,001
VCAM-1	0,684 (0,564-0,804)	1005 ng/ml	0,01

Tabelle 4.7 AUC und Cut-off-Werte

Der positive prädiktive Wert für sFLT-1 bei einem Cut-off-Wert von 125 pg/ml beträgt 0,91 mit einem negativen prädiktiven Wert von 0,44. Für die Zelladhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 ergibt sich ein prädiktiver Wert von 0,93 sowohl für ICAM-1 bei einem Cut-off-Wert von 341 ng/ml als auch für VCAM-1 bei einem Cut-off-Wert von 1005 ng/ml. Die entsprechenden negativ prädiktiven Werte für ICAM-1 und VCAM-1 betragen 0,66 (ICAM-1) und 0,64 (VCAM-1).

Die Kombination aller drei Biomarker mit ihren individuellen Cut-off-Werten ergab einen positiven prädiktiven Wert von 0,94 und einen negativen prädiktiven Wert von 0,71 (s. Tabelle 4.8).

Prädiktive Werte		
	PPV	NPV
sFLT-1 (125 pg/ml)	0,91	0,44
ICAM-1 (341 ng/ml)	0,93	0,66
VCAM-1 (1005 ng/ml)	0,93	0,64
Gemeinsam	0,94	0,71

Tabelle 4.8 PPV und NPV

5. Diskussion

Patienten mit resistenter Hypertonie haben ein erhöhtes Risiko, von hypertonieassoziierten Folgeerkrankungen betroffen zu sein oder sogar daran zu versterben [16]. Häufig sind jedoch gerade bei diesen Patienten die konservativen Therapieoptionen frühzeitig ausgeschöpft. Daher stellen interventionelle Ansätze wie die renale Denervation eine effektive Therapieoption für diese Patientengruppe dar [35]. Die Wirksamkeit des Verfahrens konnte in mehreren Studien bestätigt werden, allerdings bleibt der Therapieerfolg im Sinne einer effektiven Blutdruckreduktion bei ca. 15-20 % der behandelten Patienten (Non-Responder) aus [21], [26]. Diese Gruppe gilt es vor der Intervention zu identifizieren. Bislang konnte allerdings kein sicherer Prädiktor gefunden werden, der dies ermöglicht.

5.1 Blutdruckveränderung nach renaler Denervation

Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante Blutdrucksenkung nach renaler Denervation bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten mit resistenter Hypertonie. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den ersten Studien zur renalen Denervation, den Symplicity HTN-1 und Symplicity HTN-2 Studien. Diese beiden Studien zeigten ebenfalls eine signifikante Blutdrucksenkung und waren die Studien, die zur Einführung des Verfahrens in die Klinik führten. Die bereits erwähnten Studien der zweiten Generation zeigten ebenfalls signifikante Blutdrucksenkungen im Vergleich zu Patienten, die nur eine Sham-Prozedur erhielten [21], [26], [30]–[34].

Vergleicht man die Patientenkollektive dieser ersten beiden Studien mit dem hier untersuchten Patientenkollektiv, so fällt auf, dass das Durchschnittsalter in den Studien Symplicity HTN-1 und Symplicity HTN-2 um 10 Jahre jünger ist (Symplicity HTN-1 bzw. HTN-2: 57,1 Jahre bzw. 58,0 Jahre vs. 67,8 Jahre). Die übrigen Patientencharakteristika sind jedoch vergleichbar, z. B. die Anzahl der bei Studieneinschluss eingenommenen antihypertensiven Medikamente oder die Nierenfunktion zum Baseline-Zeitpunkt [21], [26].

Die Ausgangsblutdruckwerte der ersten beiden Symplicity-Studien sind mit diesem Kollektiv vergleichbar. In der Symplicity HTN-1 Studie betrug dieser 175/97 mmHg und in der Symplicity HTN-2 Studie 178/96 mmHg. In der vorliegenden Studie betrug der Ausgangsblutdruck in der Responder Gruppe 173/94 mmHg. Die hier gezeigte systolische Blutdrucksenkung von 31,24 mmHg in der Responder-Gruppe liegt somit zwischen den in der HTN-1 Studie erreichten Werten von 22 mmHg systolisch und 32 mmHg systolisch in der HTN-2 Studie. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind somit mit den oben erwähnten Studien vergleichbar und konnten diese entsprechend bestätigen.

Bei 16,4 % der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten wurde nach renaler Denervation keine effektive Blutdrucksenkung erreicht (Non-Responder). Der Anteil der Non-Responder ist vergleichbar mit den ersten beiden Symplicity-Studien. In der Symplicity HTN-1 Studie betrug der Anteil der Non-Responder 13 % und in der Symplicity HTN-2 Studie 16 % [21], [26].

Bei einem gewissen Anteil von Patienten kommt es nach einer renalen Denervation nicht zu einer effektiven Blutdrucksenkung. Eine Erklärung für das Nicht-Ansprechen auf das Verfahren konnte bisher nicht gefunden werden. Die Identifizierung von Prädiktoren, die einen erfolgreichen Eingriff vorhersagen könnten, wäre für die klinische Routine von großem Interesse. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene Prädiktoren

diskutiert, auf die im folgenden Kapitel 5.2 eingegangen wird [93], [94]. Ein weiterer Ansatz wäre die Etablierung eines Biomarkers, worauf in Kapitel 5.3 näher eingegangen wird.

Im Jahr 2014 wurde das Prinzip der renalen Denervation zunächst grundsätzlich in Frage gestellt. Die Symplicity HTN-3 Studie war damals die erste Studie, die eine Sham-Prozedur als Kontrolle einführte. Die Autoren konnten zwar eine mittlere Blutdrucksenkung von 14,13 mmHg in der Verum-Gruppe nachweisen, aber auch die Sham-Kohorte zeigte nach 6 Monaten im Follow-up eine Senkung des systolischen Blutdrucks von 11,74 mmHg. Darüber hinaus war auch die Rate der Non-Responder (RR-Reduktion < 10 mmHg nach 6 Monaten) in der Gruppe der Patienten, die eine renale Denervation erhalten hatten, mit 41,7 % deutlich höher als in den beiden vorangegangenen Symplicity-Studien [29]. Eine Ursache für diesen hohen Anteil an Non-Respondern scheint eine ineffektive renale Denervation aufgrund prozeduraler Aspekte zu sein. Ein wesentlicher Kritikpunkt an der Symplicity HTN-3 Studie ist, dass die Erfahrung der Operateure noch gering war und die Eingriffe zum Teil von Ärzten durchgeführt wurden, die diese Ablation im Rahmen der Studie zum ersten Mal vornahmen [93]. Dies ist ein deutlicher Unterschied zu den hier vorliegenden Ergebnissen, da die Prozeduren in beiden Zentren von erfahrenen interventionell tätigen Kollegen durchgeführt wurden. Dieser Kritikpunkt an der Symplicity HTN-3 Studie hat auch dazu geführt, dass in den aktuellen Empfehlungen der DGK, DHL und DGfN aus dem Jahr 2023 eine Mindestzahl von Untersuchungen gefordert wird. Hier werden mehr als 25 Interventionen an den Nierenarterien pro Jahr gefordert und das durchführende Zentrum muss zudem die Zusatzqualifikation „Interventionelle Kardiologie oder Radiologie“ der jeweiligen Fachgesellschaften besitzen [32], [36]. Dieses Ergebnis führte jedoch zunächst dazu, dass das Verfahren der renalen Denervation wieder aus der klinischen Routine verdrängt wurde.

Ein weiterer wesentlicher Kritikpunkt an der Symplicity HTN-3 Studie ist die medikamentöse Begleittherapie der Studienteilnehmer. Diese durfte bis zu zwei Wochen vor der renalen Denervation bzw. der Sham-Prozedur geändert werden. Eine Änderung der medikamentösen Therapie hat jedoch einen großen Einfluss auf die Ergebnisse einer Vergleichsstudie zur interventionellen Blutdrucktherapie. Zudem benötigt auch eine medikamentöse Therapie eine gewisse Zeit, um ihre volle Wirkung zu entfalten [29], [95]. In der hier untersuchten Patientenkohorte wurden die Patienten angehalten, ihre Medikation bis zum Follow-up nach 6 Monaten nicht zu ändern. Einen interessanten Beitrag leisteten die Studien der zweiten Generation. Dort wurden die Patienten bis zum Zeitpunkt der renalen Denervation auf eine stabile Therapie über 4 Wochen mit einer

Fixkombination (RADIANCE-HTN TRIO) oder auf eine unveränderte Medikation über 6 Wochen (SPYRAL HTN ON) eingestellt. Diese Medikation durfte bis zur ersten Nachuntersuchung nach 2 Monaten (RADIANCE-HTN TRIO) bzw. 6 Monaten (SPYRAL HTN ON) nicht verändert werden (sofern klinisch vertretbar). In den Studien RADIANCE SOLO und SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal wurde in beiden Gruppen (Verum- und Sham-Gruppe) die antihypertensive Medikation abgesetzt, um die Wirksamkeit der renalen Denervation ohne medikamentöse Begleittherapie nachzuweisen. Bei RADIANCE SOLO vier Wochen und bei SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal drei Monate vor dem Eingriff. Die neueren Studien zeigten alle eine Blutdrucksenkung im Vergleich zu den Scheinprozeduren [30]–[34].

In der RADIANCE-HTN TRIO konnte ein signifikanter Unterschied einer systolischen Blutdrucksenkung von - 8,0 mmHg in der Verum-Gruppe im Vergleich zu - 3,0 mmHg in der Sham-Gruppe nachgewiesen werden. Die Werte stammen zudem aus Langzeitmessungen, wodurch weitere Einflussfaktoren wie z.B. eine Weißkittelhypertonie ausgeschlossen werden können. Die SPYRAL HTN ON zeigte mit einer Reduktion von - 9,4 mmHg (systolisch) gegenüber - 2,6 mmHg (systolisch) bei den Praxisblutdruckwerten ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Auch die RADIANCE SOLO (Verum-Gruppe sys.: - 8,5 mmHg vs. Sham-Gruppe sys.: - 2,2 mmHg; Langzeit-RR-Messung) und die SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal (Verum-Gruppe sys.: - 9,7 mmHg vs. Sham-Gruppe sys.: - 2,5 mmHg; Praxisblutdruck) zeigten signifikante Unterschiede. Somit kann von einer Wirksamkeit des Verfahrens bei Kontrolle bzw. Ausschaltung des Störfaktors „medikamentöse Therapie“ ausgegangen werden. Darüber hinaus konnte RADIANCE SOLO zeigen, dass die Anzahl der Medikamente nach 12 Monaten in der Interventionsgruppe geringer war als in der Vergleichsgruppe [30]–[34].

Im Vergleich ist der blutdrucksenkende Effekt in den hier dargestellten Daten mit einer mittleren systolischen Reduktion von -31,24 mmHg deutlich höher als in den Studien der zweiten Generation. Dies könnte zum einen an den höheren Ausgangsblutdruckwerten der hier untersuchten Kohorte im Vergleich zu den Studien der zweiten Generation liegen. In letzteren wurden Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 170 mmHg teilweise ausgeschlossen. Eine weitere Ursache könnte der synergistische Effekt der renalen Denervation mit der antihypertensiven Medikation sein. Denn in der RADIANCE-HTN TRIO wurde eine fixe Dreifachkombination verabreicht. In dem hier untersuchten Kollektiv hatten die Patienten im Durchschnitt 5,4 ($\pm 1,4$) antihypertensive Medikamente eingenommen [30]–[34], [93].

Darüber hinaus ist bei der Interpretation der Blutdruckwerte der Hawthorne-Effekt zu berücksichtigen. Allein das Wissen, an einer Studie teilzunehmen, führt häufig zu einer Verhaltensänderung der Patienten. Dieser Einfluss wird durch eine Schein-Prozedur sicherlich noch verstärkt [96]. Dieses Phänomen könnte zu einer zusätzlichen Verzerrung der Ergebnisse der Symplicity HTN-3 Studie geführt haben, da viele Patienten einerseits eine neue medikamentöse Therapie erhielten und andererseits nach dem ersten Screening bis zum Follow-up nach 6 Monaten achtmal Kontakt mit den Studienzentren hatten. Zudem ist aus anderen Studien bekannt, dass die Compliance bei Hypertonikern generell sehr gering ist [93], [97].

Dies könnte auch die deutliche Blutdrucksenkung in der Sham-Gruppe der Symplicity HTN-3 Studie erklären. Bei der Interpretation der hier vorliegenden Daten hat dieser Effekt jedoch kaum Einfluss, da es zum einen keine Sham-Kontrollgruppe gibt und zum anderen bis zum Follow-up nach 6 Monaten kein Kontakt zu den Patienten bestand.

In allen Studien der zweiten Generation wurde immer eine Sham-Prozedur zur Kontrolle durchgeführt. Damit sollte der Hawthorne-Effekt bezüglich einer derartigen invasiven Intervention in beiden Kohorten gleichermaßen zum Tragen kommen. Ein weiterer Vorteil der Studien ohne medikamentöse Behandlung ist zudem, dass der Hawthorne-Effekt in Bezug auf die medikamentöse Behandlung entfällt.

Ein direkter Vergleich der vorliegenden Studie mit den Studien der 2. Generation ist zum einen aufgrund der unterschiedlichen Follow-up-Zeitpunkte nicht immer möglich. In den RADIANCE Studien erfolgte die erste Nachbeobachtung bereits nach 2 Monaten. Im weiteren Verlauf gab es zwar weitere Publikationen aus den RADIANCE-Kohorten, jedoch wurde die medikamentöse Therapie nach den ersten 2 Monaten geändert. Zum anderen wurden in den Studien der zweiten Generation nicht mehr nur Patienten mit resistenter Hypertonie, sondern auch Patienten mit niedrigeren Blutdruckwerten eingeschlossen. In den RADIANCE-Studien lagen die Einschlusswerte bereits bei > 140 mmHg systolisch (HTN TRIO) bzw. > 135 mmHg systolisch (SOLO). Dies ist ein deutlicher Unterschied zu den hier untersuchten Patienten (Einschluss > 160 mmHg systolisch). In den SPYRAL-Studien lag die Einschlussgrenze mit 150 mmHg systolisch ebenfalls niedriger. Somit wurden in den neueren Studien auch Patienten mit milderer Hypertonie untersucht. Ein weiterer Punkt, der einen direkten Vergleich mit den Studien der zweiten Generation erschwert, ist, dass die Definition einer signifikanten Blutdrucksenkung geändert wurde. Die zuvor von den Autoren der Symplicity-Studien festgelegte Grenze von 10 mmHg systolisch musste nicht mehr erreicht werden. Dies erschwert eine klare Abgrenzung einer Non-Responder-Gruppe [30]–[34].

Die Wirksamkeit des Verfahrens wird daher in dieser Arbeit nicht in Frage gestellt, da es zahlreiche randomisierte, shamkontrollierte Studien gibt, die den Erfolg des Verfahrens gut belegen [21], [26], [30]–[34]. Bei den meisten Verfahren im medizinischen Bereich gibt es jedoch immer einen Anteil von Patienten, die nicht in gleichem Maße von einer Therapie profitieren. Diese Patientenkollektive gilt es zu selektieren.

5.2 Prädiktoren für den Erfolg der renalen Denervation

Verschiedene klinische und prozedurale Parameter wurden als Prädiktoren für den Erfolg nach renaler Denervation kontrovers diskutiert. Bisher konnte jedoch kein Parameter sicher validiert werden. Lediglich ein hoher Ausgangsblutdruck (> 180 mmHg systolisch) scheint in den meisten Studien mit einer besseren Blutdrucksenkung nach 6 Monaten zu korrelieren. Daher ist dies auch der einzige Parameter, der in der neuesten Empfehlung der ESC und der EAPCI „Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)“ aufgenommen wurde [35].

Die Arbeitsgruppe um Kandzari identifizierte anhand der Daten der Symplicity HTN-3 Studie auch einen Zusammenhang zwischen dem Erfolg der renalen Denervation und der Medikation. So war der Anteil der mit Aldosteronantagonisten behandelten Patienten, die sich einer renalen Denervation unterzogen, in der Respondergruppe höher als in der Non-Respondergruppe. Die Therapie mit einem direkten Vasodilatator erwies sich hingegen als negativer Prädiktor. Eine weitere prospektive Validierung dieser oder anderer Medikamente hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes steht jedoch noch aus [93].

Saxena et al. zeigten in ihren Daten, dass der Erfolg der renalen Denervation mit dem Gewicht der Frauen und den diastolischen Werten der ambulanten Langzeitblutdruckmessung assoziiert war [94]. Die Arbeitsgruppe um Sinning et al. zeigte ebenfalls geschlechtsunabhängig, dass Patienten mit niedrigem BMI eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit nach renaler Denervation haben [98]. Allerdings konnte auch für diese Merkmale aus den bisherigen weltweiten Daten zur renalen Denervation keine eindeutige Evidenz abgeleitet werden und auch hier fehlen prospektive Studien. In den vorliegenden Daten konnte dieses Phänomen nicht beobachtet werden. Der mittlere BMI in der Responder-Gruppe beträgt $29,2 \pm 4,7$ kg/m² und in der Non-Responder-Gruppe $30,3 \pm 6,1$ kg/m² unterscheidet sich nicht signifikant ($p = 0,89$). Bei Sinning et al. zeigte sich diesbezüglich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Non-Responder: 34 kg/m² vs. Responder: 29 kg/m²; $p = 0,025$) [98].

Das Körpergewicht als Prädiktor zu betrachten, erscheint aus zwei Gründen nicht sinnvoll. Erstens sollte einer besonders gefährdeten Patientengruppe eine sinnvolle interventionelle antihypertensive Therapie nicht vorenthalten werden, solange es keine eindeutigen Belege dafür gibt, dass ab einem bestimmten BMI eine renale Denervation nicht erfolgreich ist. Zweitens spielt das Gewicht auch eine Rolle bei den

Wirkspiegelkonzentrationen von Antihypertensiva im menschlichen Körper. Diese sind bei gleichbleibender Dosierung mit zunehmendem Gewicht geringer [99]. Da in den Studien der zweiten Generation ohne begleitende antihypertensive Medikation nach Einleitung einer solchen Therapie die Anzahl der benötigten Medikamente geringer war als bei den Patienten im Sham-Studienarm, scheint die renale Denervation einen synergistischen Effekt auf die antihypertensive medikamentöse Therapie zu haben. Die Beobachtung eines besseren Ansprechens bei Patienten mit niedrigerem BMI erscheint daher zunächst plausibel, bedarf aber weiterer prospektiver Studien [30]–[34].

Der eingangs erwähnte Prädiktor „hoher Ausgangsblutdruck“ weist jedoch auch einige Schwächen auf. Zum einen kann dieses Phänomen auch durch das Konzept "Regression to the mean" in Studien erklärt werden. Zum anderen führen höhere Ausgangswerte vor einer Therapie in der Regel zu einem besseren Therapieerfolg. Dies wird als "Wilder'sches Prinzip" bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine biologische Gesetzmäßigkeit, die besagt, dass der Erfolg umso größer ist, je höher die Ausgangswerte sind. Dies ist auch aus anderen medizinischen Bereichen bekannt, z. B. bei lipid- und blutzuckersenkenden Therapien [93], [100], [101].

In der vorliegenden Studie konnte dieser Prädiktor nicht bestätigt werden. Die systolischen Blutdruckwerte der Praxisblutdruckmessungen vor der interventionellen Therapie waren mit durchschnittlich 172,6 mmHg in der Responder-Gruppe und 170,1 mmHg in der Non-Responder-Gruppe statistisch gleich ($p = 0,86$). Auch die systolischen Werte aus den 24-Stunden Blutdruckmessungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Daten aus dem „First Report of the Global SYMPPLICITY Registry“ zeigen retrospektiv den größten Erfolg bei Patienten mit deutlich höherem Ausgangsblutdruck (> 180 mmHg systolisch) [102]. Ein Vergleich mit den Daten aus den Studien der zweiten Generation ist jedoch nicht möglich, da sowohl in den RADIANCE- als auch in den SPYRAL-Studien ein Blutdruck > 180 mmHg systolisch ein Ausschlusskriterium war [30]–[34]. Eine prospektive Validierung dieses Prädiktors steht daher noch aus.

Ein weiterer häufig diskutierter prädiktiver Wert ist die Anzahl der während des Eingriffs gesetzten Ablationspunkte in der Nierenarterie. Kandzari et al. konnten einen Trend zeigen, dass eine höhere Anzahl von Ablationspunkten in der Gruppe der renalen Denervation mit einem besseren Ergebnis assoziiert war. Bei insgesamt > 14 Ablationspunkten beidseits wurde das beste Ergebnis ohne erhöhtes Risiko erzielt [93]. Dieser Wert kann jedoch nur intraprozedural erhoben werden und ist daher für eine gewünschte Patientenselektion im Vorfeld nicht hilfreich.

Im Zusammenhang mit der Anzahl der Ablationspunkte ist einer der wesentlichen Kritikpunkte an der Symplicity HTN-3 Studie nochmals aufzugreifen. In dieser Studie wurden nämlich zum Teil deutlich weniger Ablationspunkte gesetzt als in der allgemeinen Praxis üblich. Bei einigen Patienten war sogar nur ein Ablationspunkt nachweisbar. Dies ist, wie oben bereits beschrieben, auf die teilweise mangelnde Erfahrung der Operateure zurückzuführen [93]. Ein Vergleich mit den hier vorliegenden Daten ist aus zwei Gründen nicht möglich. Zum einen unterscheidet sich die Anzahl der Ablationspunkte in beiden Gruppen nicht und zum anderen erhielten alle Patienten im Durchschnitt ≥ 5 Ablationspunkte pro Nierenarterie. Darüber hinaus wurde dem Problem der zu geringen Anzahl von Ablationspunkten durch die Weiterentwicklung der renalen Denervation mit dem nun verfügbaren Symplicity Spyral™ System entgegengewirkt. Das derzeit verfügbare Symplicity System besteht aus einem multipolaren Katheter, der 4 Ablationspunkte gleichzeitig setzt. Im aktuellen ESC-Konsensuspapier zur renalen Denervation wird dieses System daher auch explizit für die Radiofrequenzablation empfohlen. Die geringere Effektivität der renalen Denervation in der Symplicity HTN-3 Studie scheint daher auch durch die geringere Anzahl der Ablationspunkte beeinflusst zu sein, da davon auszugehen ist, dass teilweise keine ausreichende Modulation der Nervenfasern um die Nierenarterien erreicht wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bis dato keinen guten Prädiktor gibt, um den prozeduralen Erfolg vorherzusagen. Biomarker könnten diese Lücke möglicherweise schließen.

5.3 Biomarker als Prädiktor

Wie oben beschrieben, gibt es bisher keine ausreichend validierten Prädiktoren für den prozeduralen Erfolg der renalen Denervation. Aufgrund des oben bereits diskutierten „Wilder'schen Prinzip“ ist ein erhöhter systolischer Ausgangsblutdruck von > 180 mmHg kein guter Prädiktor, obwohl er mit einem besseren Ergebnis nach renaler Denervation korreliert [35], [93]. Es besteht daher weiterhin die Notwendigkeit, andere Prädiktoren zu identifizieren, die eine bessere Selektion der Patienten ermöglichen, die am ehesten von einer renalen Denervation profitieren.

In vielen Bereichen der Medizin werden Biomarker zur Diagnostik oder zur Therapieüberwachung eingesetzt. Beispiele aus der Kardiologie sind hier zum Beispiel das Troponin oder auch das BNP. Ziel dieser Arbeit ist es daher, einen oder mehrere Biomarker zu identifizieren, um den prozeduralen Erfolg der renalen Denervation vorherzusagen. Biomarker sind hierfür sehr vorteilhaft, da sie in der Regel sehr untersucherunabhängig bestimmt werden können und die Bestimmung mit etablierten Messverfahren einfach und schnell reproduzierbar ist.

Die Messungen der hier untersuchten Biomarker sFLT-1, ICAM-1, VCAM-1 liefern vielversprechende Ergebnisse, um die Lücke im Bereich der Prädiktoren für eine erfolgreiche renale Denervation zu schließen. Mit diesen drei Biomarkern wurden erstmals potentielle Biomarker identifiziert, die bei der Entscheidung für eine renale Denervation helfen könnten.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit relevanter Blutdrucksenkung im Follow-up (> 10 mmHg systolisch nach 6 Monaten) signifikant höhere Serumspiegel von sFLT-1, ICAM-1 und VCAM-1 aufwiesen als Non-Responder.

Der Versuch, Biomarker zu etablieren, wurde auch von der Arbeitsgruppe von Mahfoud et al. unternommen. Sie wählten dafür die Plasma-Renin-Aktivität. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit einer Plasma-Renin-Aktivität von mehr als $0,65$ ng/ml/h nach renaler Denervation einen stärkeren Blutdruckabfall in der dreimonatigen Kontrolle aufwiesen. Darüber hinaus zeigte sich, dass bei erfolgreicher Ablation auch die Plasma-Renin-Aktivität im dreimonatigen Follow-up insgesamt abgenommen hatte [103].

Allerdings ist die Renin-Aldosteron-Bestimmung bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv aufwändig und schwierig, da im Gegensatz zum Patientenkollektiv von Mahfoud et al. alle Patienten eine Medikation erhielten, die mit der Renin- und Aldosteron-Bestimmung interferiert. In der SPYRAL HTN-OFF MED Studie wurden alle antihypertensiven Medikamente abgesetzt, bevor eine renale Denervation oder eine Sham-Prozedur durchgeführt wurde. Daher ist Renin ein möglicher Biomarker für das

Mahfoud-Kollektiv, aber nicht einfach auf die klinische Routine übertragbar. Dort ist die Bestimmung sehr aufwändig, da viele Antihypertensiva bis zu 4 Wochen pausiert werden müssen, die Blutentnahme morgens erfolgen muss und eine vorherige Ruhephase einzuhalten ist. All diese Punkte lassen sich außerhalb von Studien oft nicht ohne weiteres umsetzen. Auch das Absetzen der Medikamente bei Patienten, wie sie in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, ist aus medizinischen Gründen schwierig umzusetzen. Die hier untersuchten Patienten hatten einen mittleren systolischen Blutdruck von ca. 170 mmHg und dies bereits unter mehrjähriger Therapie. Ein Absetzen der Therapie könnte daher zu hypertensiven Krisen führen. Daher wurde Renin hier nicht weiter untersucht. Zudem ist die Plasma-Renin-Aktivität auch ein anfälliger Laborparameter und wird nicht mehr routinemäßig in der Hyperaldosteronismus-Diagnostik eingesetzt. Zusätzlich wurde von der Arbeitsgruppe um Mahfoud auch Aldosteron untersucht. Im Vergleich zur Plasma-Renin-Aktivität konnte jedoch weder ein hoher noch ein niedriger Aldosteron-Ausgangswert mit einer effektiveren Blutdrucksenkung assoziiert werden. Aldosteron eignet sich daher nicht als prädiktiver Marker vor der eigentlichen Intervention und hat zudem wie Renin die Einschränkung, dass es mit vielen Antihypertensiva interferiert [103], [104].

5.3.1 SFLT-1 als Biomarker

SFLT-1 ist aus der Grundlagenforschung zu Bluthochdruck und Endothelfunktion bekannt. Dieses Signalprotein könnte daher als Biomarker für den Behandlungserfolg dienen. So zeigten Belgore et al. erhöhte Werte bei Hypertonikern im Vergleich zu gesunden, normotensiven Patienten. Die betroffenen Patienten hatten auch einen ähnlichen mittleren systolischen Blutdruck wie das hier untersuchte Patientenkollektiv (Belgore et al.: mittlerer systolischer Blutdruck 173 mmHg). Ein Unterschied zwischen dem Kollektiv von Belgore et al. und dem hier untersuchten Patientenkollektiv besteht darin, dass es sich um unbehandelte Patienten handelte [48].

Hammadah et al. konnten erhöhte Serumspiegel von sFLT-1 auch in anderen Bereichen der Kardiologie nachweisen. Sie zeigten eine Erhöhung des sFLT-1-Spiegels bei Patienten mit Herzinsuffizienz und konnten diese Ergebnisse im Tiermodell durch artifiziell induzierte Herzinsuffizienz reproduzieren. Dies wird auf eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems zurückgeführt [105]. Diese erhöhte Sympathikusaktivität könnte auch die erhöhten Serumkonzentrationen in der Responder-Gruppe erklären. Denn von einer renalen Denervation sollten vor allem Patienten mit erhöhter Sympathikusaktivität profitieren. Daher könnte sFLT-1 ein

interessanter Biomarker sein, um Patienten mit arterieller Hypertonie aufgrund eines erhöhten Sympathikotonus von Patienten zu unterscheiden, deren Hypertonie auf andere Ursachen, wie z.B. arterielle Steifigkeit, zurückzuführen ist.

Ein weiterer interessanter Aspekt von sFLT-1 ist die Frage, ob eine Erhöhung von sFLT-1 die Folge oder die Ursache einer arteriellen Hypertonie sein könnte. Le Noble et al. haben gezeigt, dass sFLT-1 zu einer gestörten Angiogenese führt, was ebenfalls zu Bluthochdruck führen kann, wenn der Widerstand durch einen zu geringen Gesamtgefäßdurchmesser erhöht ist [61]. Diese und andere kardiovaskuläre Einflüsse (z.B. KHK oder Aortenklappenstenose) machen aber auch noch einmal deutlich, dass sFLT-1 einer weiteren Validierung bedarf, da diese Erkrankungen bei Hypertonikern häufig koinzident sind [7]. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sFLT-1 mit einer AUC von 0,82 einen guten prädiktiven Wert besitzt, um eine erfolgreiche Blutdrucksenkung nach renaler Denervation präprozedural vorherzusagen. Dies scheint in der hier untersuchten Patienten-Gruppe ab einem Cut-off-Wert von ≥ 125 pg/ml als Baseline-Serumkonzentration der Fall zu sein. Dies deutet darauf hin, dass sFLT-1 ein vielversprechender Biomarker sein könnte, um Patienten zu identifizieren, die von einer renalen Denervation profitieren. Eine präprozedurale Bestimmung von sFLT-1 könnte die Effektivität und den Erfolg der renalen Denervation weiter verbessern.

Ein weiterer, eher praktischer Aspekt, der sFLT-1 zu einem interessanten Biomarker macht, ist, dass er bereits Einzug in die klinische Routine erhalten hat. In der Gynäkologie ist sFLT-1 als Quotient mit PIGF bereits validiert. Dort wird der Quotient zur Diagnose der Präeklampsie eingesetzt. Dies unterstreicht erneut den Zusammenhang zwischen Hypertonie und sFLT-1, da die Präeklampsie eine schwangerschaftsassozierte Hypertonieform darstellt. Auch in einer normalen Schwangerschaft ist sFLT-1 bereits erhöht. Bei Patienten mit Präeklampsie liegt zusätzlich eine Hypertonie mit Blutdruckwerten $> 140/90$ mmHg vor. Bei diesen Patienten steigt der Serumspiegel weiter an. Somit scheint sFLT-1 als Biomarker auch bei höheren Serumkonzentrationen eine Trennschärfe zu haben, da die Werte in einer normalen Schwangerschaft bereits > 1700 pg/ml sind [62], [106]–[108].

5.3.2 ICAM-1 und VCAM-1 als Biomarker

Weitere Biomarker, welche den prozeduralen Erfolg vorhersagen könnten, sind die beiden Zelladhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1. Auch diese beiden potentiellen Biomarker sind in der Hypertonieforschung mehrfach beschrieben worden. Parissis et al. fanden für beide Zelladhäsionsmoleküle signifikant höhere Werte bei Patienten mit

arterieller Hypertonie als in einem normotensiven Vergleichskollektiv. In diesem Zusammenhang untersuchte die genannte Arbeitsgruppe ein Kollektiv mit unbehandelter Hypertonie mit systolischen Werten zwischen 140 - 180 mmHg und verglich diese mit gesunden Probanden. Der mittlere systolische Wert lag bei 170 mmHg $\pm$ 7 mmHg und ist damit der vorliegenden Studie ähnlich. Parissis et al. konnten in der Hypertonie-Gruppe erhöhte ICAM-1- und VCAM-1-Spiegel im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachweisen [109].

Ein weiterer Grund für die Untersuchung der Zelladhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 als Biomarker ist, dass beide bei oxidativem Stress und endothelialer Dysfunktion erhöht sind. Da bei Hypertonie sowohl oxidativer Stress als auch eine endotheliale Dysfunktion durch erhöhte Scherkräfte vorliegen, eignen sie sich als Endothelmarker. Diese erhöhten Scherkräfte entstehen auch durch die Kontraktion der glatten Muskelzellen in den Gefäßen infolge der Ausschüttung von Adrenalin durch das sympathische Nervensystem. Mousa et al. konnten zudem eine Erhöhung von ICAM-1 in direktem Zusammenhang mit dem sympathischen Nervensystem bei Inflammation nachweisen [73], [110]. Darüber hinaus ist eine erhöhte sympathische Aktivität mit dem Fortschreiten von Endorganschäden bei Bluthochdruck assoziiert. Daher scheinen die beiden Zelladhäsionsmoleküle gute Biomarker für Patienten mit arterieller Hypertonie zu sein, deren Ursache ein erhöhter Sympathikotonus mit erhöhtem oxidativen Stress ist [111].

Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der sympathischen Erregung und dem Fortschreiten hypertoniebedingter Endorganschäden konnte auch von Hering et al. gezeigt werden [112]. Die Tatsache, dass die Responder-Gruppe höhere Serumkonzentrationen beider Zelladhäsionsmoleküle aufwies, deutet darauf hin, dass gerade diese Patienten mit erhöhter sympathischer Aktivität auch am meisten von der Modulation der afferenten und efferenten sympathischen Nerven durch die renale Denervation profitieren. Die postinterventionelle Abnahme der sympathischen Aktivität konnte bereits zu Beginn der renalen Denervation von Krum et al. 2009 gezeigt werden [21].

Im Gegensatz zu sFLT-1 gibt es für ICAM-1 und VCAM-1 in anderen medizinischen Bereichen bisher keine Messungen in der klinischen Routine. Erhöhte Konzentrationen sind jedoch auch in anderen medizinischen Fachgebieten beschrieben. Ein klinisches Beispiel ist der Diabetes mellitus Typ 2 [113]. Da es sich hierbei um eine Erkrankung handelt, die häufig koinzident mit arterieller Hypertonie auftritt (im vorliegenden Kollektiv 59 % in der Responder-Gruppe und 78 % in der Non-Responder-Gruppe), zeigt dies,

dass auch diese beiden Biomarker einer weiteren Validierung an einem größeren Patientenkollektiv bedürfen, um diese und andere Störfaktoren zu identifizieren.

Weitere Bereiche der Medizin, in denen erhöhte ICAM-1- und VCAM-1-Spiegel nachgewiesen wurden, sind z. B. Organtransplantationen und verschiedene maligne Erkrankungen [114]–[116]. Dies unterstreicht nochmals die Bedeutung beider Marker für inflammatorische und immunologische Prozesse, die auch bei der arteriellen Hypertonie auf zellulärer Ebene ablaufen [49], [73].

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die beiden Zelladhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 mit einer AUC von 0,75 für ICAM-1 und einer AUC von 0,68 für VCAM-1 einen guten prädiktiven Wert zur Vorhersage einer erfolgreichen Blutdrucksenkung nach renaler Denervation aufweisen. Ab einer Baseline-Serumkonzentration von ≥ 341 ng/ml für ICAM-1 und ≥ 1105 ng/ml für VCAM-1 scheint eine signifikante Blutdruckreduktion einzutreten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ICAM-1 und VCAM-1 vielversprechende Biomarker sein könnten, um Patienten zu identifizieren, die von einer renalen Denervation profitieren könnten. Eine präprozedurale Bestimmung von ICAM-1 und VCAM-1 könnte dazu beitragen, die Patientenselektion für eine renale Denervation zu verbessern.

5.3.3 Verhalten der Biomarker nach renaler Denervation

Die Patienten der Responder-Gruppe zeigten signifikant höhere Serumkonzentrationen aller drei gemessenen Biomarker vor der renalen Denervation. Beim Follow-up sind keine signifikanten Unterschiede der Serumkonzentrationen zwischen den beiden Gruppen mehr messbar.

Ein einfacher Zusammenhang, dass Biomarker bei erhöhtem Blutdruck ansteigen und nach Blutdrucksenkung wieder abfallen, wäre für alle Biomarker ein vorteilhaftes Verhalten, jedoch sind die physiologischen und pathophysiologischen Prozesse meist deutlich komplexer. In der Literatur ist zwar für alle drei gemessenen Biomarker bekannt, dass sie bei Hypertoniepatienten erhöht sind und es gibt auch Beobachtungen, dass die Serumspiegel unter Therapie wieder fallen. Allerdings stammen diese Ergebnisse meist von Patienten, die eine Blutdruckeinstellung mit normalen Werten (RR: < 140 mmHg systolisch) erreichen. In dem hier untersuchten Kollektiv handelt es sich jedoch um Patienten mit resistenter Hypertonie. Auch nach der hier durchgeführten renalen Denervation hatten die Patienten weiterhin erhöhte Blutdruckwerte (> 140 mmHg systolisch), was die fehlende Normalisierung erklären würde [49], [73].

5.4 Limitationen

Für die vorliegende Studie ist die Anzahl der untersuchten Patienten als Limitation anzusehen.

Zur Validierung der vorliegenden Ergebnisse sollten weitere prospektive Studien mit einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden. Auch das Fehlen einer Kontrollgruppe schränkt die Beurteilung der untersuchten Biomarker ein. Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch die Kontrolle der Biomarker in einer Sham-Kontrollgruppe, wie sie aus der Symplicity HTN-3 Studie und den Studien der zweiten Generation bekannt ist. Nachdem in der vorliegenden Studie signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten, erscheinen weitere Forschungsanstrengungen mit größeren Patientenzahlen zur Validierung der hier nachgewiesenen Cut-off-Werte sinnvoll.

Limitierend für die Studie ist auch die geringe Kontrolle der begleitenden medikamentösen antihypertensiven Therapie. Da diese den größten Einfluss auf die Blutdruckveränderungen hat, sollte ähnlich wie in den Studien der zweiten Generation (RADIANCE-HTN TRIO, SPYRAL HTN-ON MED) eine strengere Reglementierung der medikamentösen Therapie erfolgen, um diesen Störfaktor besser kontrollieren zu können. Noch besser wäre es, die entsprechende Medikation ganz abzusetzen, was aber bei Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie problematisch ist. Daher sollten die Biomarker auch bei Patienten mit einer weniger ausgeprägten Hypertonie validiert werden und ein Design ähnlich der SPYRAL HTN-OFF MED oder RADIANCE-HTN SOLO Studien verfolgt werden. Wichtig wäre nur, die Gruppen der Responder und Non-Responder vor Beginn der Studie klar zu definieren.

6. Zusammenfassung

6.1 Deutsch

Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Einige Patienten leiden an einer resistenten arteriellen Hypertonie, bei der trotz ausgeschöpfter medikamentöser Therapie das Blutdruckziel $< 140/90$ mmHg nicht erreicht wird. Für diese Patienten stellt die renale Denervation eine interventionelle Behandlungsoption dar. Allerdings gibt es auch unter den Patienten, die eine renale Denervation erhalten, einen kleinen Anteil (hier: 16,4 %), der durch die Prozedur keine relevante Blutdrucksenkung erfährt.

Derzeit sind keine Prädiktoren bekannt, die eine präprozedurale Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern ermöglichen. Daher wurden in dieser Arbeit der lösliche Tyrosinkinase-Rezeptor fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFLT-1), das interzelluläre Zelladhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) und das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) als potentielle Biomarker untersucht. Alle drei Moleküle sind im Zusammenhang mit endothelialer Dysfunktion, vaskulären Umbauprozessen und arterieller Hypertonie bekannt.

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit 55 Patienten, die sich einer renalen Denervation unterzogen hatten, untersucht. Dazu wurden Serumproben zur Bestimmung von sFlt-1, ICAM-1 und VCAM-1 präprozedural und 6 Monate nach renaler Denervation entnommen. Bei 46 Patienten wurde im Follow-up eine signifikante Blutdrucksenkung (> 10 mmHg systolisch) beobachtet. Die mittlere Blutdrucksenkung in dieser Gruppe betrug 31,2 mmHg systolisch. Alle drei Biomarker waren in der Responder-Gruppe im Vergleich zur Non-Responder-Gruppe signifikant erhöht (sFLT-1: 149,90 pg/ml vs. 110,16 pg/ml; $p = 0,001$; ICAM-1: 370,6 ng/ml vs. 240,4 ng/ml; $p = 0,001$; VCAM-1: 1011,0 ng/ml vs. 815,55 ng/ml; $p = 0,01$). In der weiteren statistischen Auswertung zeigten sich gute AUC-Werte (sFLT-1 = 0,82; ICAM-1 = 0,75; VCAM-1: 0,68) bei einem Cut-off-Wert von 125 pg/ml für sFLT-1, 341 ng/ml für ICAM-1 und 1005 ng/ml für VCAM-1.

Diese Studie könnte daher erstmals potentielle Biomarker identifizieren, die den prozeduralen Erfolg einer renalen Denervation bei Patienten mit resistenter Hypertonie vorhersagen könnten.

6.2 Englisch

Arterial hypertension is one of the most important risk factors for cardiovascular disease. Some patients suffer from resistant arterial hypertension, in which the blood pressure target $< 140/90$ mmHg is not reached despite exhausted drug therapy. For these patients, renal denervation is an interventional treatment option. However, even among patients who receive renal denervation, there is a small proportion (here: 16.4 %) who do not experience a relevant reduction in blood pressure as a result of the procedure.

Currently, there are no known predictors that allow preprocedural discrimination between responders and non-responders. Therefore, in this work, soluble tyrosine kinase receptor fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1), intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) were analyzed as potential biomarkers. All three molecules are known to be associated with endothelial dysfunction, vascular remodeling processes, and arterial hypertension.

Therefore, 55 patients who had undergone renal denervation were studied in the presented work. For this purpose, serum samples were collected for the measurement of sFlt-1, ICAM-1, and VCAM-1 before and 6 months after renal denervation. Significant blood pressure reduction (>10 mmHg systolic) was observed in 46 patients at follow-up. The mean blood pressure reduction in this group was 31.2 mmHg systolic. All three biomarkers were significantly increased in the responder group compared with the non-responder group (sFLT-1: 149.90 pg/ml vs. 110.16 pg/ml; p : 0.001; ICAM-1: 370.6 ng/ml vs. 240.4 ng/ml; p : 0.001; VCAM-1: 1011.0 ng/ml vs. 815.55 ng/ml; p : 0.01).

Further statistical analysis revealed good AUC values (sFLT-1: 0.82; ICAM-1: 0.75; VCAM-1: 0.68) at a cut-off value of 125 pg/ml for SFLT-1, 341 ng/ml for ICAM-1, and 1005 ng/ml for VCAM-1.

This study may therefore be the first to identify potential biomarkers that could predict procedural success of renal denervation in patients with resistant hypertension.

7. Abkürzungsverzeichnis

ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring, ABPM
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
CD	Cluster of Differentiation
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CVD	Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
CVRF	Cardiovaskuläre Risikofaktoren
D.m.	Diabetes mellitus
DGfN	Deutschen Gesellschaft für Nephrologie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DHL	Deutsche Hochdruckliga
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V.
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EHIS	European Health Interview Survey
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukine
IQR	Interquartilbereich
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LFA-1	Leukocyte Adhesion Protein 1

LPS	Lipopolysaccharid
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase-9
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NK	Natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffmonoxid
NPV	Negative Vorhersagewert
pAVK	peripherer arterieller Verschlusskrankheit
PIGF	Placental Growth Factor
PPV	Positiver Vorhersagewert
prä-mRNA	prä-messenger ribonucleic acid
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Blutdruck (Riva-Rocci)
sFLT-1	fms-like tyrosine kinase-1
SOPs	Standard Operating Procedures
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Sys.	Systolisch
TACE	Tumor Necrosis Factor Converting Enzyme
TNF	Tumornekrosefaktor
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor-A
VEGF-B	Vascular Endothelial Growth Factor-B
VEGFR-1	Vascular endothelial growth factor receptor-1
VLA-4	Integrin alpha 4 beta

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Ablations-Katheter renale Denervation
Abbildung 1.2	Symlicity™ Spyral Katheter mit vier Ablationspunkten
Abbildung 1.3	Änderung der Praxisblutdruck-Werte
Abbildung 1.4	Endotheliale Dysfunktion
Abbildung 1.5	FLT-1 und sFLT-1
Abbildung 1.6	ICAM-1
Abbildung 1.7	VCAM-1
Abbildung 3.1	Studiendesign
Abbildung 3.2	Symlicity™ System zur renalen Denervation
Abbildung 3.3	Angiographie der rechten Nierenarterie
Abbildung 3.4	ELISA Verfahren
Abbildung 3.5	Aufnahmeerfassung
Abbildung 3.6	Online-Datenbank
Abbildung 4.1	Blutdruckabfall nach 6 Monaten
Abbildung 4.2	Praxisblutdruckwerte
Abbildung 4.3	Langzeitblutdruckwerte
Abbildung 4.4	Box-Plot sFLT-1
Abbildung 4.5	Box-Plot ICAM-1
Abbildung 4.6	Box-Plot VCAM-1
Abbildung 4.7	ROC-Analyse der drei Biomarker (sFLT-1, ICAM-1, VCAM-1)

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Einteilung der arteriellen Hypertonie
Tabelle 1.2	Klassifikation der arteriellen Hypertonie
Tabelle 1.3	Patientenmerkmale für eine resistente Hypertonie
Tabelle 3.1	Einschlusskriterien
Tabelle 3.2	Ausschlusskriterien
Tabelle 4.1	Patientencharakteristika
Tabelle 4.2	Prozedurale Charakteristika
Tabelle 4.3	Blutdruckwerte
Tabelle 4.4	Nierenfunktion
Tabelle 4.5	Biomarker Messergebnisse
Tabelle 4.6	Korrelationsanalyse
Tabelle 4.7	AUC und Cut-off-Werte
Tabelle 4.8	PPV und NPV

10. Literaturverzeichnis

- [1] Neuhauser H, Kuhnert R, Born S, „12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland“, *J. Health Monit.*, Bd. 2(1), S. 57–63, 2017, doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-007.
- [2] Schulz, Battegay, Neumann, Schmidt-Weitmann, und Brockes, „Umsetzung der ESH/ESC-Hypertonie-Richtlinien mithilfe verschiedener Blutdruckmessmethoden“, *Praxis*, Bd. 98, Nr. 10, S. 527–533, Mai 2009, doi: 10.1024/1661-8157.98.10.527.
- [3] J. Jordan, „Pathophysiologie der Hypertonie: Was sind unsere aktuellen Vorstellungen?“, *Internist*, Bd. 56, Nr. 3, S. 219–223, März 2015, doi: 10.1007/s00108-014-3572-0.
- [4] B. Williams *u. a.*, „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“, *Eur. Heart J.*, Bd. 39, Nr. 33, S. 3021–3104, Sep. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [5] N. Büchner, O. Vonend, und L. C. Rump, „Pathophysiologie der Hypertonie: Was gibt es Neues?“, *Herz Kardiovaskuläre Erkrank.*, Bd. 31, Nr. 4, S. 294–302, Juni 2006, doi: 10.1007/s00059-006-2821-y.
- [6] A. V. Chobanian *u. a.*, „Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure“, *Hypertens. Dallas Tex* 1979, Bd. 42, Nr. 6, S. 1206–1252, Dez. 2003, doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
- [7] G. Mancia(Chairperson) *u. a.*, „2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH)“, *J. Hypertens.*, Bd. Publish Ahead of Print, Juni 2023, doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- [8] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung und Börm Bruckmeier Verlag, *Management der arteriellen Hypertonie*. 2019.
- [9] G. Parati und J. E. Ochoa, „Blood pressure measurement in hypertension: definition and classification of blood pressure levels“, in *ESC CardioMed*, B. Williams, Hrsg., Oxford University Press, 2018, S. 2389–2401. doi: 10.1093/med/9780198784906.003.0564.
- [10] G. Mancia *u. a.*, „2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the

European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)“, *Eur. Heart J.*, Bd. 34, Nr. 28, S. 2159–2219, Juli 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eh151.

[11] „Kommentar zur 2013-ESH/ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie“, 10. Juli 2015. http://leitlinien.dgk.org/2014/kommentar_arterielle_hypertonie/ (zugegriffen 10. Juli 2015).

[12] W. Spiering u. a., „Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study“, *The Lancet*, Bd. 390, Nr. 10113, S. 2655–2661, Dez. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32337-1.

[13] D. A. Calhoun u. a., „Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research“, *Hypertension*, Bd. 51, Nr. 6, S. 1403–1419, Juni 2008, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.

[14] B. Williams, „Resistant hypertension: an unmet treatment need“, Bd. 374, 2009.

[15] P. Gupta u. a., „Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence“, *Hypertension*, Bd. 70, Nr. 5, S. 1042–1048, Nov. 2017, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631.

[16] S. L. Daugherty u. a., „Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients“, *Circulation*, Bd. 125, Nr. 13, S. 1635–1642, Apr. 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.

[17] E. Pimenta und D. A. Calhoun, „Resistant Hypertension: Incidence, Prevalence, and Prognosis“, *Circulation*, Bd. 125, Nr. 13, S. 1594–1596, Apr. 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097345.

[18] B. Williams u. a., „Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 386, Nr. 10008, S. 2059–2068, Nov. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.

[19] A. Myat, S. R. Redwood, A. C. Qureshi, J. A. Spertus, und B. Williams, „Resistant hypertension“, *BMJ*, Bd. 345, Nr. nov20 1, S. e7473–e7473, Nov. 2012, doi: 10.1136/bmj.e7473.

[20] S. W. Hoobler, J. T. Manning, W. G. Pain, S. G. McClellan, H. Renfert, und E. A. Kahn, „Effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension: A controlled

study“, *Am. J. Med.*, Bd. 10, Nr. 4, S. 514, Apr. 1951, doi: 10.1016/0002-9343(51)90301-4.

[21] H. Krum u. a., „Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study“, *The Lancet*, Bd. 373, Nr. 9671, S. 1275–1281, Apr. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.

[22] C. Nähle, H. Schild, und K. Wilhelm, „Renale Denervation: Ist sie reif für die breite Anwendung?“, *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.*, Bd. 138, Nr. 43, S. 2212–2218, Okt. 2013, doi: 10.1055/s-0033-1349568.

[23] M. Esler, „The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension: The sympathetic nervous system through the ages“, *Exp. Physiol.*, Bd. 96, Nr. 7, S. 611–622, Juli 2011, doi: 10.1113/expphysiol.2011.052332.

[24] C. Tsioufis u. a., „Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System“, *Int. J. Hypertens.*, Bd. 2011, S. 1–7, 2011, doi: 10.4061/2011/642416.

[25] R. E. Schmieder u. a., „European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021“, *J. Hypertens.*, Bd. 39, Nr. 9, S. 1733–1741, Sep. 2021, doi: 10.1097/HJH.0000000000002933.

[26] „Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial“, *The Lancet*, Bd. 376, Nr. 9756, S. 1903–1909, Dez. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.

[27] Symplicity HTN-1 Investigators, „Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension: Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months“, *Hypertension*, Bd. 57, Nr. 5, S. 911–917, Mai 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.

[28] H. Krum u. a., „Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study“, *The Lancet*, Bd. 383, Nr. 9917, S. 622–629, Feb. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62192-3.

[29] D. L. Bhatt u. a., „A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 370, Nr. 15, S. 1393–1401, Apr. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1402670.

[30] M. Böhm u. a., „Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial“, *The Lancet*, Bd. 395, Nr. 10234, S. 1444–1451, Mai 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7.

- [31] R. R. Townsend *u. a.*, „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“, *The Lancet*, Bd. 390, Nr. 10108, S. 2160–2170, Nov. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
- [32] D. E. Kandzari *u. a.*, „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“, *The Lancet*, Bd. 391, Nr. 10137, S. 2346–2355, Juni 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
- [33] M. Azizi *u. a.*, „Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 391, Nr. 10137, S. 2335–2345, 09 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1.
- [34] M. Azizi *u. a.*, „Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial“, *The Lancet*, Bd. 397, Nr. 10293, S. 2476–2486, Juni 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00788-1.
- [35] E. Barbato *u. a.*, „Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)“, *Eur. Heart J.*, S. ehad054, Feb. 2023, doi: 10.1093/eurheartj/ehad054.
- [36] F. Mahfoud *u. a.*, „Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislau fforschung e. V. (DGK), der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL®/Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Zertifizierung von ‚Renale-Denervations-Zentren (RDZ)‘ – Update“, *Kardiologe*, Bd. 15, Nr. 5, S. 463–470, Sep. 2021, doi: 10.1007/s12181-021-00492-7.
- [37] H. Drexler, „Endothelial dysfunction: Clinical implications“, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, Bd. 39, Nr. 4, S. 287–324, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0033-0620(97)80030-8.
- [38] T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, T. Meinertz, und T. Münzel, „Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease“, *Circulation*, Bd. 104, Nr. 22, S. 2673–2678, Nov. 2001, doi: 10.1161/hc4601.099485.

- [39] Z. Li u. a., „Targeting mitochondria-inflammation circle by renal denervation reduces atheroprone endothelial phenotypes and atherosclerosis“, *Redox Biol.*, Bd. 47, S. 102156, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.redox.2021.102156.
- [40] *Harrisons Innere Medizin. Register: Innere Medizin*, 19. Auflage, in Zusammenarbeit mit der Charité. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2016.
- [41] R. Brandes, F. Lang, und R. F. Schmidt, Hrsg., *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. in Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2019. doi: 10.1007/978-3-662-56468-4.
- [42] T. Münzel, „Endotheliale Dysfunktion: Pathophysiologie, Diagnostik und prognostische Bedeutung“, *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.*, Bd. 133, Nr. 47, S. 2465–2470, Nov. 2008, doi: 10.1055/s-0028-1100941.
- [43] J. Constans und C. Conri, „Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease“, *Clin. Chim. Acta*, Bd. 368, Nr. 1, S. 33–47, Juni 2006, doi: 10.1016/j.cca.2005.12.030.
- [44] A. Schlitt, I. Reindl, H. Ebelt, M. Buerke, und K. Werdan, „Kardiale Biomarker in der perioperativen Medizin“, *Anaesthesist*, Bd. 60, Nr. 8, S. 709, Aug. 2011, doi: 10.1007/s00101-011-1928-6.
- [45] A.-M. D. A. GmbH, „Biomarker: Indikatoren für Diagnose und Therapie“, *Pharmazeutische Zeitung online*. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=29346> (zugegriffen 14. März 2020).
- [46] V. S. Vaidya, M. A. Ferguson, und J. V. Bonventre, „Biomarkers of Acute Kidney Injury“, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Bd. 48, Nr. 1, S. 463–493, Jan. 2008, doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615.
- [47] M. Weber und C. Hamm, „Redefinition des Herzinfarkts – Bedeutung von Biomarkern“, *Herz Kardiovaskuläre Erkrank.*, Bd. 33, Nr. 2, S. 115–121, März 2008, doi: 10.1007/s00059-008-3103-7.
- [48] F. M. Belgore, A. D. Blann, F. L. Li-Saw-Hee, D. G. Beevers, und G. Y. Lip, „Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (SFlt-1) in essential hypertension“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 87, Nr. 6, S. 805–807, A9, März 2001.
- [49] C. A. DeSouza, D. R. Dengel, R. F. Macko, K. Cox, und D. R. Seals, „Elevated Levels of Circulating Cell Adhesion Molecules in Uncomplicated Essential Hypertension*“, *Am. J. Hypertens.*, Bd. 10, Nr. 12, S. 1335–1341, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0895-7061(97)00268-9.

- [50] M. Shibuya *u. a.*, „Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely related to the fms family.“, *Oncogene*, 1990.
- [51] M. Shibuya, „Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1 (Flt-1)“, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, Bd. 33, Nr. 4, S. 409–420, Apr. 2001, doi: 10.1016/S1357-2725(01)00026-7.
- [52] B. Mezquita, J. Mezquita, M. Pau, und C. Mezquita, „A novel intracellular isoform of VEGFR-1 activates Src and promotes cell invasion in MDA-MB-231 breast cancer cells“, *J. Cell. Biochem.*, Bd. 110, Nr. 3, S. 732–742, 2010, doi: 10.1002/jcb.22584.
- [53] S. Sela *u. a.*, „A Novel Human-Specific Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1: Cell Type-Specific Splicing and Implications to Vascular Endothelial Growth Factor Homeostasis and Preeclampsia“, *Circ. Res.*, Bd. 102, Nr. 12, S. 1566–1574, Juni 2008, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.171504.
- [54] Y. He, S. K. Smith, K. A. Day, D. E. Clark, D. R. Licence, und D. S. Charnock-Jones, „Alternative Splicing of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA Is Important for the Regulation of VEGF Activity“, *Mol. Endocrinol.*, Bd. 13, Nr. 4, S. 537–545, Apr. 1999, doi: 10.1210/mend.13.4.0265.
- [55] R. L. Kendall und K. A. Thomas, „Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor.“, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Bd. 90, Nr. 22, S. 10705–10709, Nov. 1993, doi: 10.1073/pnas.90.22.10705.
- [56] S. E. Maynard, S. Venkatesha, R. Thadhani, und S. A. Karumanchi, „Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1 and Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia“, *Pediatr. Res.*, Bd. 57, Nr. 5 Part 2, S. 1R-7R, Mai 2005, doi: 10.1203/01.PDR.0000159567.85157.B7.
- [57] R. L. Kendall, G. Wang, J. Disalvo, und K. A. Thomas, „Specificity of Vascular Endothelial Cell Growth Factor Receptor Ligand Binding Domains“, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Bd. 201, Nr. 1, S. 326–330, Mai 1994, doi: 10.1006/bbrc.1994.1705.
- [58] D. Maglione, V. Guerriero, G. Viglietto, P. Delli-Bovi, und M. G. Persico, „Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor.“, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Bd. 88, Nr. 20, S. 9267–9271, Okt. 1991, doi: 10.1073/pnas.88.20.9267.
- [59] B. Olofsson *u. a.*, „Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells“, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Bd. 93, Nr. 6, S. 2576–2581, März 1996, doi: 10.1073/pnas.93.6.2576.

- [60] A. Sawano, T. Takahashi, S. Yamaguchi, M. Aonuma, und M. Shibuya, „Flt-1 but not KDR/Flk-1 tyrosine kinase is a receptor for placenta growth factor, which is related to vascular endothelial growth factor“, *Cell Growth Differ.*, Bd. 7, Nr. 2, S. 213, Jan. 1996.
- [61] F. A. C. le Noble, F. R. M. Stassen, W. J. G. Hacking, und H. A. J. S. Boudier, „Angiogenesis and hypertension“, *J. Hypertens.*, Bd. 16, Nr. 11, S. 1563–1572, Nov. 1998, doi: 10.1097/00004872-199816110-00001.
- [62] H. Zeisler *u. a.*, „Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 374, Nr. 1, S. 13–22, Jan. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
- [63] N. Hogg, P. A. Bates, und J. Harvey, „Structure and function of intercellular adhesion molecule-1“, *Chem. Immunol.*, Bd. 50, S. 98–115, 1991.
- [64] A. M. Witkowska und M. H. Borawska, „Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview“, *Eur. Cytokine Netw.*, Bd. 15, Nr. 2, S. 91–98, Apr. 2004.
- [65] D. E. Staunton, S. D. Marlin, C. Stratowa, M. L. Dustin, und T. A. Springer, „Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergene families“, *Cell*, Bd. 52, Nr. 6, S. 925–933, März 1988, doi: 10.1016/0092-8674(88)90434-5.
- [66] C. Anbarasan, M. Bavanilatha, K. Latchumanadhas, und S. Ajit Mulasari, „ICAM-1 molecular mechanism and genome wide SNP's association studies“, *Indian Heart J.*, Bd. 67, Nr. 3, S. 282–287, Mai 2015, doi: 10.1016/j.ihj.2015.03.005.
- [67] D. E. Staunton, M. L. Dustin, H. P. Erickson, und T. A. Springer, „The arrangement of the immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and the binding sites for LFA-1 and rhinovirus“, *Cell*, Bd. 61, Nr. 2, S. 243–254, Apr. 1990, doi: 10.1016/0092-8674(90)90805-O.
- [68] O. Robledo *u. a.*, „ICAM-1 isoforms: specific activity and sensitivity to cleavage by leukocyte elastase and cathepsin G“, *Eur. J. Immunol.*, Bd. 33, Nr. 5, S. 1351–1360, 2003, doi: 10.1002/eji.200323195.
- [69] E. Fiore, C. Fusco, P. Romero, und I. Stamenkovic, „Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9/gelatinase B) proteolytically cleaves ICAM-1 and participates in tumor cell resistance to natural killer cell-mediated cytotoxicity“, *Oncogene*, Bd. 21, Nr. 34, Art. Nr. 34, Aug. 2002, doi: 10.1038/sj.onc.1205684.
- [70] N. L. Tsakadze, S. D. Sithu, U. Sen, W. R. English, G. Murphy, und S. E. D'Souza, „Tumor Necrosis Factor- α -converting Enzyme (TACE/ADAM-17) Mediates the

Ectodomain Cleavage of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 281, Nr. 6, S. 3157–3164, Okt. 2006, doi: 10.1074/jbc.M510797200.

[71] M. L. Dustin, R. Rothlein, A. K. Bhan, C. A. Dinarello, und T. A. Springer, „Pillars Article: Induction By IL 1 and Interferon- γ : Tissue Distribution, Biochemistry, and Function of a Natural Adherence Molecule (ICAM-1). *J. Immunol.* 1986. 137: 245–254“, *J. Immunol.*, Bd. 186, Nr. 9, S. 5024–5033, Mai 2011.

[72] V. Benson, A. C. McMahon, und H. C. Lowe, „ICAM-1 in acute myocardial infarction: a potential therapeutic target“, *Curr. Mol. Med.*, Bd. 7, Nr. 2, S. 219–227, März 2007, doi: 10.2174/156652407780059131.

[73] S. Cottone *u. a.*, „C-reactive protein and intercellular adhesion molecule-1 are stronger predictors of oxidant stress than blood pressure in established hypertension“, *J. Hypertens.*, Bd. 25, Nr. 2, S. 423–428, Feb. 2007, doi: 10.1097/HJH.0b013e3280112d0e.

[74] A. Madej, B. Okopień, J. Kowalski, M. Haberka, und Z. S. Herman, „Plasma concentrations of adhesion molecules and chemokines in patients with essential hypertension.“, *Pharmacol. Rep. PR*, Bd. 57, Nr. 6, S. 878–881, 2005.

[75] L. Osborn *u. a.*, „Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes“, *Cell*, Bd. 59, Nr. 6, S. 1203–1211, Dez. 1989, doi: 10.1016/0092-8674(89)90775-7.

[76] L. Osborn, C. Vassallo, und C. D. Benjamin, „Activated endothelium binds lymphocytes through a novel binding site in the alternately spliced domain of vascular cell adhesion molecule-1“, *J. Exp. Med.*, Bd. 176, Nr. 1, S. 99–107, Juli 1992, doi: 10.1084/jem.176.1.99.

[77] J. A. Burger, N. J. Zvaifler, N. Tsukada, G. S. Firestein, und T. J. Kipps, „Fibroblast-like synoviocytes support B-cell pseudoemperipolesis via a stromal cell-derived factor-1– and CD106 (VCAM-1)–dependent mechanism“, *J. Clin. Invest.*, Bd. 107, Nr. 3, S. 305–315, Feb. 2001, doi: 10.1172/JCI11092.

[78] C. Hession *u. a.*, „Cloning of an alternate form of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM1).“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 266, Nr. 11, S. 6682–6685, Apr. 1991.

[79] G. E. Rice und M. P. Bevilacqua, „An Inducible Endothelial Cell Surface Glycoprotein Mediates Melanoma Adhesion“, *Science*, Bd. 246, Nr. 4935, S. 1303–1306, 1989.

- [80] C. Hession *u. a.*, „Cloning of murine and rat vascular cell adhesion molecule-1“, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Bd. 183, Nr. 1, S. 163–169, Feb. 1992, doi: 10.1016/0006-291X(92)91623-X.
- [81] P. Moy, R. Lobb, R. Tizard, D. Olson, und C. Hession, „Cloning of an inflammation-specific phosphatidyl inositol-linked form of murine vascular cell adhesion molecule-1.“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 268, Nr. 12, S. 8835–8841, Apr. 1993.
- [82] R. W. Terry, L. Kwee, J. F. Levine, und M. A. Labow, „Cytokine induction of an alternatively spliced murine vascular cell adhesion molecule (VCAM) mRNA encoding a glycosylphosphatidylinositol-anchored VCAM protein“, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Bd. 90, Nr. 13, S. 5919–5923, Juli 1993, doi: 10.1073/pnas.90.13.5919.
- [83] H. Sano, N. Nakagawa, H. Nakajima, S. Yoshida, und I. Iwamoto, „Role of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Platelet-Activating Factor in Selective Eosinophil Migration across Vascular Endothelial Cells“, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, Bd. 107, Nr. 4, S. 533–540, 1995, doi: 10.1159/000237096.
- [84] A. Ardehali, H. Laks, D. C. Drinkwater, E. Ziv, und T. A. Drake, „Vascular Cell Adhesion Molecule–1 Is Induced on Vascular Endothelia and Medial Smooth Muscle Cells in Experimental Cardiac Allograft Vasculopathy“, *Circulation*, Bd. 92, Nr. 3, S. 450–456, Aug. 1995, doi: 10.1161/01.CIR.92.3.450.
- [85] H. Meng *u. a.*, „Mast Cells Induce T-Cell Adhesion to Human Fibroblasts by Regulating Intercellular Adhesion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion with Expression“, *J. Invest. Dermatol.*, Bd. 105, Nr. 6, S. 789–796, Dez. 1995, doi: 10.1111/1523-1747.ep12326075.
- [86] M. van Oosten, E. van de Bilt, H. E. de Vries, T. J. C. van Berkel, und J. Kuiper, „Vascular adhesion molecule—1 and intercellular adhesion molecule—1 expression on rat liver cells after lipopolysaccharide administration in vivo“, *Hepatology*, Bd. 22, Nr. 5, S. 1538–1546, Nov. 1995, doi: 10.1016/0270-9139(95)90162-0.
- [87] M. J. Elices *u. a.*, „VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/Fibronectin binding site“, *Cell*, Bd. 60, Nr. 4, S. 577–584, Feb. 1990, doi: 10.1016/0092-8674(90)90661-W.
- [88] K. J. Garton *u. a.*, „Stimulated Shedding of Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) Is Mediated by Tumor Necrosis Factor- α -converting Enzyme (ADAM 17)“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 278, Nr. 39, S. 37459–37464, Sep. 2003, doi: 10.1074/jbc.M305877200.

- [89] B. M. Chan, M. J. Elices, E. Murphy, und M. E. Hemler, „Adhesion to vascular cell adhesion molecule 1 and fibronectin. Comparison of alpha 4 beta 1 (VLA-4) and alpha 4 beta 7 on the human B cell line JY.“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 267, Nr. 12, S. 8366–8370, Apr. 1992.
- [90] B. S. Bochner u. a., „Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: contributions of endothelial cell adhesion molecules.“, *J. Exp. Med.*, Bd. 173, Nr. 6, S. 1553–1557, Juni 1991, doi: 10.1084/jem.173.6.1553.
- [91] „DZHK-SOP-B-01_Biomaterialgewinnung_Blut-Urin_int_v2.1.pdf“.
https://dzhk.de/fileadmin/user_upload/DZHK-SOP-B-01_Biomaterialgewinnung_Blut-Urin_int_v2.1.pdf (zugegriffen 16. Juni 2023).
- [92] A. Dominiczak u. a., „2007 Guidelines for the management of arterial hypertension“, S. 75.
- [93] D. E. Kandzari u. a., „Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial“, *Eur. Heart J.*, Bd. 36, Nr. 4, S. 219–227, Jan. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehu441.
- [94] M. Saxena u. a., „Predictors of blood pressure response to ultrasound renal denervation in the RADIANCE-HTN SOLO study“, *J. Hum. Hypertens.*, Bd. 36, Nr. 7, S. 629–639, Juli 2022, doi: 10.1038/s41371-021-00547-y.
- [95] „Lisinopril“, *DAZ.online*, 28. September 2003. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2003/daz-40-2003/uid-10723> (zugegriffen 26. März 2023).
- [96] H. M. Parsons, „What Happened at Hawthorne?“, *Science*, Bd. 183, Nr. 4128, S. 922–932, 1974.
- [97] B. S. Bloom, „Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy“, *Clin. Ther.*, Bd. 20, Nr. 4, S. 671–681, Juli 1998, doi: 10.1016/S0149-2918(98)80130-6.
- [98] D. Sinning, S. Rombach, H. P. Schultheiss, und M. Gross, „Stellenwert der renalen Sympathikusdenervation in der Hypertonietherapie und darüber hinaus – Erfahrungen aus Berlin“.
- [99] G. A. Morrish, M. P. Pai, und B. Green, „The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans“, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, Bd. 7, Nr. 6, S. 697–706, Juni 2011, doi: 10.1517/17425255.2011.570331.

- [100] F. H. Messerli, S. Bangalore, und R. E. Schmieder, „Wilder’s principle: pre-treatment value determines post-treatment response“, *Eur. Heart J.*, Bd. 36, Nr. 9, S. 576–579, März 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehu467.
- [101] S. M. Stigler, „Regression towards the mean, historically considered“.
- [102] M. Böhm u. a., „First Report of the Global SYMPLICITY Registry on the Effect of Renal Artery Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension“, *Hypertension*, Bd. 65, Nr. 4, S. 766–774, Apr. 2015, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010.
- [103] F. Mahfoud u. a., „Changes in Plasma Renin Activity After Renal Artery Sympathetic Denervation“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 77, Nr. 23, S. 2909–2919, Juni 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.044.
- [104] A. Schäffler, C. Bollheimer, R. Büttner, und C. Girlich, *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel: Indikation, Testvorbereitung und -durchführung, Interpretation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. doi: 10.1007/978-3-642-29690-1.
- [105] M. Hammadah u. a., „Elevated Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Placental-Like Growth Factor Levels Are Associated With Development and Mortality Risk in Heart Failure“, *Circ. Heart Fail.*, Bd. 9, Nr. 1, S. e002115, Jan. 2016, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002115.
- [106] R. J. Levine u. a., „Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 350, Nr. 7, S. 672–683, Feb. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa031884.
- [107] I. Herraiz, E. Llurba, S. Verlohren, A. Galindo, und Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia, „Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies“, *Fetal Diagn. Ther.*, Bd. 43, Nr. 2, S. 81–89, 2018, doi: 10.1159/000477903.
- [108] M. Noori, A. E. Donald, A. Angelakopoulou, A. D. Hingorani, und D. J. Williams, „Prospective Study of Placental Angiogenic Factors and Maternal Vascular Function Before and After Preeclampsia and Gestational Hypertension“, *Circulation*, Bd. 122, Nr. 5, S. 478–487, Aug. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895458.
- [109] J. T. Parissis, S. Korovesis, E. Giazitzoglou, P. Kalivas, und D. Katritsis, „Plasma profiles of peripheral monocyte-related inflammatory markers in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1q“, *Int. J. Cardiol.*, 2002.
- [110] S. A. Mousa, M. Shaqura, U. Brendl, M. Al-Khrasani, S. Fürst, und M. Schäfer, „Involvement of the peripheral sensory and sympathetic nervous system in the vascular endothelial expression of ICAM-1 and the recruitment of opioid-containing immune cells

to inhibit inflammatory pain“, *Brain. Behav. Immun.*, Bd. 24, Nr. 8, S. 1310–1323, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.bbi.2010.06.008.

[111] G. Mancia, G. Grassi, C. Giannattasio, und G. Seravalle, „Sympathetic Activation in the Pathogenesis of Hypertension and Progression of Organ Damage“, *Hypertension*, Bd. 34, Nr. 4, S. 724–728, Okt. 1999, doi: 10.1161/01.HYP.34.4.724.

[112] D. Hering *u. a.*, „Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension“, *Hypertens. Dallas Tex* 1979, Bd. 61, Nr. 2, S. 457–464, Feb. 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194.

[113] R. C. Hoogeveen *u. a.*, „Circulating oxidised low-density lipoprotein and intercellular adhesion molecule-1 and risk of type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study“, *Diabetologia*, Bd. 50, Nr. 1, S. 36–42, Jan. 2007, doi: 10.1007/s00125-006-0533-8.

[114] M. Covarrubias *u. a.*, „Plasma Intercellular Adhesion Molecule-1 and von Willebrand Factor in Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation“, *Am. J. Transplant.*, Bd. 7, Nr. 11, S. 2573–2578, 2007, doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01981.x.

[115] X. Kang, F. Wang, J.-D. Xie, J. Cao, und P.-Z. Xian, „Clinical evaluation of serum concentrations of intercellular adhesion molecule-1 in patients with colorectal cancer“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 11, Nr. 27, S. 4250–4253, Juli 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i27.4250.

[116] I. Christiansen, C. Gidlof, M. Kälkner K, H. Hagberg, H. Bennmarker, und T. Tötterman, „Elevated serum levels of soluble ICAM-1 in non-Hodgkin's lymphomas correlate with tumour burden, disease activity and other prognostic markers“, *Br. J. Haematol.*, Bd. 92, Nr. 3, S. 639–646, März 1996, doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.00377.x.

11. Anhang

11.1 Abdruckgenehmigung



Medtronic GmbH
Earl Bakken Platz 1
40670 Meerbusch

Tel. 02159/81490
Internet: www.medtronic.com

Dr. med. Jakob Lorenz
Universitätsklinikum Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 8
35392 Gießen

15.06.2023

Dear Mr. Lorenz,

I am writing in response to your request to use the following images for which Medtronic holds the copyright:

- Abb. Symplicity Spyral catheter
- Abb. Symplicity Generator

(hereafter referred to as "Materials") for the purpose of a doctoral thesis (hereafter referred to as the "Purpose"). The work product including the Materials shall be a doctoral thesis.

Medtronic hereby authorise you to use the Materials for the Purpose, under the following conditions:

- 1) The right to use the materials is non exclusive, limited, and revocable at any time at Medtronic's sole discretion.
- 2) The materials shall not be altered.
- 3) The displaying of the materials on "Einfluss der Renalen Denervation auf das Herzkreislaufsystem: Evaluierung spezifischer Biomarker als Prädiktoren für den prozeduralen Erfolg bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie": shall be done in a relevant context, and it shall not be presented in such a way that it can be associated with advertising or appears to be an endorsement by Medtronic of any individual, organization, product or service.
- 4) The rights and obligations under this authorization letter cannot be assigned by you to any other party without the prior written consent of Medtronic.
- 5) The phrase, "Reproduced with permission of Medtronic, Inc." shall be included on any such materials.

Any request for subsequent use or reproduction shall be submitted to Medtronic for further consideration.

Please confirm your understanding of the above, returning a signed copy of this letter for our files.

Sincerely,
Medtronic GmbH
Philipp Silkens

Jakob Lorenz

12. Publikationsverzeichnis

12.1 Publikation im Journal of the AHA Hypertension

O. Doerr, C. Liebetrau, H. Möllmann, J. Lorenz, L. Gaede, C. Troidl, J. Rixe, C. Hamm and H. Nef, „Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Endothelial Adhesion Molecules (Intercellular Cell Adhesion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1) as Predictive Markers for Blood Pressure Reduction After Renal Sympathetic Denervation“, Hypertension, Bd. 63, Nr. 5, S. 984–990, Mai 2014, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02266.

12.2 Posterbeitrag bei der 79. Jahrestagung der DGK 2013

O. Dörr, C. Liebetrau, H. Möllmann, D. G. Sedding, J. Rixe, C. Troidl, F. K. Hecker, S. Szardien, L. Gaede, M. Willmer, C. W. Hamm, H. M. Nef (2013): Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1) als prädiktiver Marker für eine adäquate Blutdrucksenkung nach realer Denervation; P1826, In: Clin Res Cardiol, Bd. 102, Nr. S1, S. 1–1, Apr. 2013, doi: 10.1007/s00392-013-1100-1.

13. Ehrenwörtliche Erklärung

„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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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

14. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem hervorragenden Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Oliver Dörr, für seine intensive, tatkräftige und beständige Unterstützung in allen Abschnitten der Promotion.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Holger Nef, danke ich besonders für die Bereitstellung des anspruchsvollen Themas und die stetige Hilfe bei allen fachlichen Fragen.

Mein Dank gilt auch der gesamten Medizinischen Klinik I des UKGM Gießen. Insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Christian Hamm für die Möglichkeit, meine Promotion in seiner Abteilung durchführen zu dürfen. Danken möchte ich auch allen Mitarbeitern des Herzkatheterlabors für die Unterstützung bei der Betreuung der Patienten dieser Studie, den Gesundheits- und Krankenpflegern auf allen kardiologischen Stationen, den medizinischen Fachangestellten in der kardiologischen Ambulanz, bis hin zu allen wissenschaftlichen Mitarbeitern des BioReg-Registers beider Institute in Gießen und Bad Nauheim für die tatkräftige Unterstützung und Beratung bei den Laborarbeiten.

Danken möchte ich auch meiner ganzen lieben Familie für das mir entgegengebrachte Verständnis für diese zeitaufwändigen Unterfangen.

Zuletzt möchte ich mich bei Wiebke bedanken, denn durch sie habe ich dieses Promotionsvorhaben während meines Studiums erst begonnen, sowie für ihre Unterstützung in unserer gemeinsamen Doktoranden-Zeit.