

**Evaluierung spezifischer Biomarker als Indikatoren für den Einfluss der
interventionellen Blutdrucktherapie auf kardiovaskuläres Remodeling bei
therapierefraktärer arterieller Hypertonie**

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

vorgelegt von Laux, Gerald Siegfried
aus Temeschburg

Gießen 2020

**Evaluierung spezifischer Biomarker als Indikatoren für den Einfluss der
interventionellen Blutdrucktherapie auf kardiovaskuläres Remodeling bei
therapierefraktärer arterieller Hypertonie**

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

vorgelegt von Laux, Gerald Siegfried
aus Temeschburg

Gießen 2020

Aus der Medizinischen Klinik I,
Leiter: Prof. Dr. med. Christian Hamm,
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Dörr
Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Schulz
Tag der Disputation: 28.01.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Arterielle Hypertonie.....	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	1
1.1.3	Formen.....	2
1.1.4	Pathophysiologie	2
1.1.5	Klinik.....	5
1.1.6	Diagnostik.....	5
1.1.7	Therapie	7
1.2	Therapieresistenter Hypertonus.....	8
1.3	Renale sympathische Denervation	10
1.4	Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metalloproteinasen	14
1.4.1	Überblick	14
1.4.2	Matrix-Metalloproteinasen	15
1.4.3	Chemische Struktur der Matrix-Metalloproteinasen	15
1.4.4	Tissue inhibitors of metalloproteinasen	17
1.4.5	Chemische Struktur der Tissue inhibitors of metalloproteinasen	17
1.4.6	Regulation der Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metalloproteinasen	18
1.4.7	Funktionen der Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metalloproteinasen	20
1.5	Rolle der Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metallo-proteinasen bei arterieller Hypertonie und kardiovaskulärem Remodeling.....	22
2	Fragestellung	25
3	Material und Methoden.....	26
3.1	Studiendesign	26
3.2	Patienten	26
3.2.1	Einschlusskriterien	26
3.2.2	Ausschlusskriterien.....	27
3.3	Ablauf der Studie	28
3.3.1	Patientenanamnese	29
3.3.2	Bestimmung des Blutdrucks.....	29
3.3.3	Blutprobenbearbeitung	30
3.4	Renale sympathische Denervation	31

3.5	Laborchemische Untersuchungen und Auswertung	33
3.5.1	Verwendete Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kits (ELISA-Kits).....	33
3.5.2	Durchführung der Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA)	34
3.5.3	Materialienliste der ELISA-Analyse	35
3.6	Datenerfassung.....	36
3.7	Statistische Auswertung	38
4	Ergebnisse	39
4.1	Patientencharakteristika	39
4.2	Einfluss der renalen Denervation auf den Blutdruck.....	42
4.3	Einfluss der renalen Denervation auf Matrix-Metalloproteinasen und TIMP-1.....	44
4.4	Responder versus Non-Responder	47
4.4.1	Blutdruck	47
4.4.2.	Matrix-Metalloproteinasen und TIMP-1	52
4.5	Antihypertensive Medikation	56
4.5.1	Kalzium-Kanal-Blocker	56
4.5.2	α -Blocker	59
4.6	Body-Mass-Index	62
4.6.1	Blutdruck	62
4.6.2	Matrix-Metalloproteinasen und TIMP-1	63
4.7	Korrelationsanalysen.....	66
4.8	Kreatinin und Glomeruläre Filtrationsrate	67
4.9	Echokardiografische Parameter.....	68
5	Diskussion	69
5.1	Blutdruckreduktion	69
5.2	Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metalloproteinases	77
6	Zusammenfassung.....	85
7	Conclusion	86
	Abkürzungsverzeichnis.....	87
	Abbildungsverzeichnis	89
	Tabellenverzeichnis	93
	Literaturverzeichnis	94
	Anhang	102

Publikationsverzeichnis	103
Danksagung.....	105

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

1.1.1 Definition

Als arterielle Hypertonie wird ein Blutdruck definiert, der sowohl systolisch als auch diastolisch zulässige Grenzwerte überschreitet. Diese Grenzwerte sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Diagnose „arterielle Hypertonie“ ist ab Blutdruckwerten von größer als 140/90 mmHg zu stellen (Williams et al., 2018).

Tab. 1 **Definition des arteriellen Bluthochdrucks** verändert aus „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“ (Williams et al., 2018)

Kategorie	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hoch-normal	130–139	und/oder	85–89
Hypertonie Grad 1	140–159	und/oder	90–99
Hypertonie Grad 2	160–179	und/oder	100–109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	> 110
Isolierte syst. Hypertonie	≥ 140	und	< 90

1.1.2 Epidemiologie

Bei bis zu 45 % der europäischen Bevölkerung ist ein erhöhter Blutdruck nachweisbar. Die Inzidenz der Erkrankung scheint stetig weiter zu steigen, und die Prävalenz nimmt besonders in höherem Lebensalter zu. Darüber hinaus wird von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen (Kearney et al., 2005; Lloyd-Jones et al., 2009; Löwel et al., 2006; Mancia et al., 2013; Williams et al., 2018). Männer sind häufiger betroffen als Frauen, und bis zu 46 % der Betroffenen wissen nicht, dass sie an arterieller Hypertonie leiden. Von den an arterieller Hypertonie Erkrankten werden nur bis zu 48 % medikamentös therapiert (Löwel et al., 2006). Von den in Europa betroffenen und medikamentös therapierten Patienten erreichen 20–40 % nicht die gewünschten Zielblutdruckwerte (Sarafidis and Bakris, 2008; Wolf-Maier et al., 2004). Diese Form

der Hypertonie wird „unkontrollierbarer Hypertonus“ genannt und umfasst auch die therapieresistente Hypertonie. Zu den Patienten mit unkontrollierbarem Hypertonus zählen solche, die mit Veränderungen des Lebensstils und mit Medikamenten therapiert werden, den gewünschten Zielblutdruck jedoch nicht erreichen. Eine Ursache kann das Phänomen der fehlenden Adhärenz sein, zu dem gehört, dass die Patienten die empfohlenen Veränderungen des Lebensstils nicht umsetzen oder die verordneten Medikamente nicht regelhaft einnehmen oder eine inadäquate medikamentöse Therapie erhalten. In diesen Fällen spricht man auch von Pseudoresistenz (Mahfoud et al., 2011a; Sarafidis and Bakris, 2008).

1.1.3 Formen

Unterschieden werden die primäre Hypertonie (ca. 90 % aller Hypertoniker) und die sekundäre Hypertonie (ca. 10 % aller Hypertoniker). Die primäre Hypertonie ist als hoher Blutdruck definiert, bei dem keine sekundäre Ursache vorliegt. Die Ursachen der sekundären Hypertonie umfassen das Schlafapnoe-Syndrom, renoparenchymatöse Erkrankungen, Nierenarterienstenosen, endokrine Hypertonien, ausgelöst durch z. B. primären Hyperaldosteronismus, das Phäochromozytom, Morbus Cushing oder das Cushing-Syndrom sowie die Hyperthyreose (Calhoun et al., 2008; Mancia et al., 2013; Williams et al., 2018).

1.1.4 Pathophysiologie

In Ableitung vom Ohmschen Gesetz ergibt sich, dass der Blutdruck das Produkt aus Herzzeitvolumen und peripherem vaskulärem Widerstand ist. Das sympathische Nervensystem spielt bei der Erhöhung des Herzzeitvolumens und des peripheren Gefäßwiderstands eine wichtige Rolle. Die in den Nierenarterienwänden verlaufenden efferenten und afferenten sympathischen Nervenfasern des vegetativen Nervensystems spielen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des arteriellen Hypertonus eine Schlüsselrolle (DiBona, 2002, 2005; Esler et al., 2010; Schlaich et al., 2004). Diese sympathischen Nervenfasern stammen aus den thorakolumbalen (Th10-L1) Grenzstrangganglien und legen sich netzartig um die Nierenarteriengefäße (Dörr et al., 2012; Myat et al., 2013). Eine erhöhte sympathische Aktivität an den Nieren führt über

eine Stimulation der α_{1A} -Adrenozeptoren an den Widerstandsgefäßen der Nieren zu einem verringerten renalen Blutfluss. Über α_{1B} -Adrenozeptoren der renal-tubulären Zellen erhöht die Sympathikusstimulation die vermehrte Reabsorption von Natrium und Wasser aus dem Urin, und über β_1 -Rezeptoren der juxtaglomerulären Zellen begünstigt sie eine vermehrte Freisetzung von Renin (DiBona, 2005; Sobotka et al., 2011).

Der verminderte renale Blutfluss sowie das Enzym Renin aktivieren das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das vor allem durch Aldosteron eine vermehrte Natrium-Rückresorption bewirkt. Dem Natrium folgt Wasser und erhöht das intravasale Volumen und somit den Blutdruck. Angiotensin wiederum ist ein potenter Vasokonstriktor und erhöht so den Blutdruck durch periphere Vasokonstriktion (Siegenthaler and Blum, 2006).

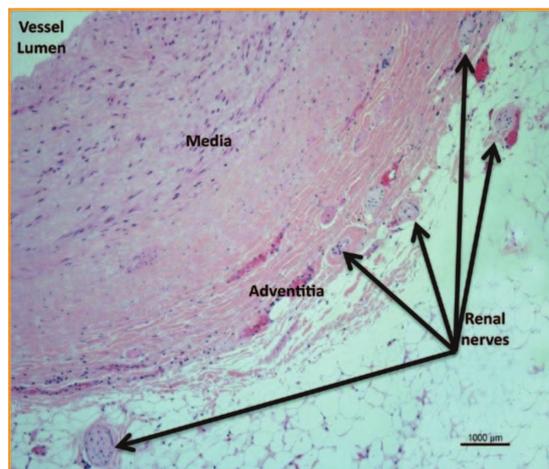


Abb. 1 **Nierenarteriengefäß eines Schweins mit zwischen Media und Adventitia gelegenen sympathischen Nervenfasern** aus Myat, A., Redwood, S.R., Qureshi, A.C., Thackray, S., Cleland, J.G.F., Bhatt, D.L., Williams, B., and Gersh, B.J. (2013). Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension a contemporary synopsis and future implications. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 6, 184–197.

Eine wichtige Rolle spielen auch die afferenten sympathischen Fasern der Niere, die zur Regulation der sympathischen Aktivität des gesamten Körpers beitragen (Brandt et al., 2012a; Calhoun et al., 2008; Schlaich et al., 2009; Stella and Zanchetti, 1991). Das afferente System wird unter anderem durch steigende Adenosin-Level, renale Ischämie und Nierenschäden aktiviert und hat so Einfluss auf die neurohumorale Achse des ZNS (Dörr et al., 2012). Vor allem afferente Signale an das zentrale Nervensystem erhöhen die zentrale Sympathikusaktivität, die insbesondere über efferente Fasern zu den Nieren

die Hypertonie aufrechterhält (Ferdinand and Nasser, 2015; Hausberg et al., 2002; Kopp et al., 2007). Außer den Nieren werden sowohl Herz als auch Gefäße durch efferente Fasern beeinflusst, zum Beispiel durch Erhöhung des peripheren vaskulären Widerstands, und tragen zum Erhalt des Hypertonus bei und führen darüber hinaus zu Schäden an den Zielorganen (Schlaich et al., 2013). Zusammenfassend sind efferente sowie afferente Fasern durch ihren Einfluss an der Entstehung des arteriellen Hypertonus beteiligt.

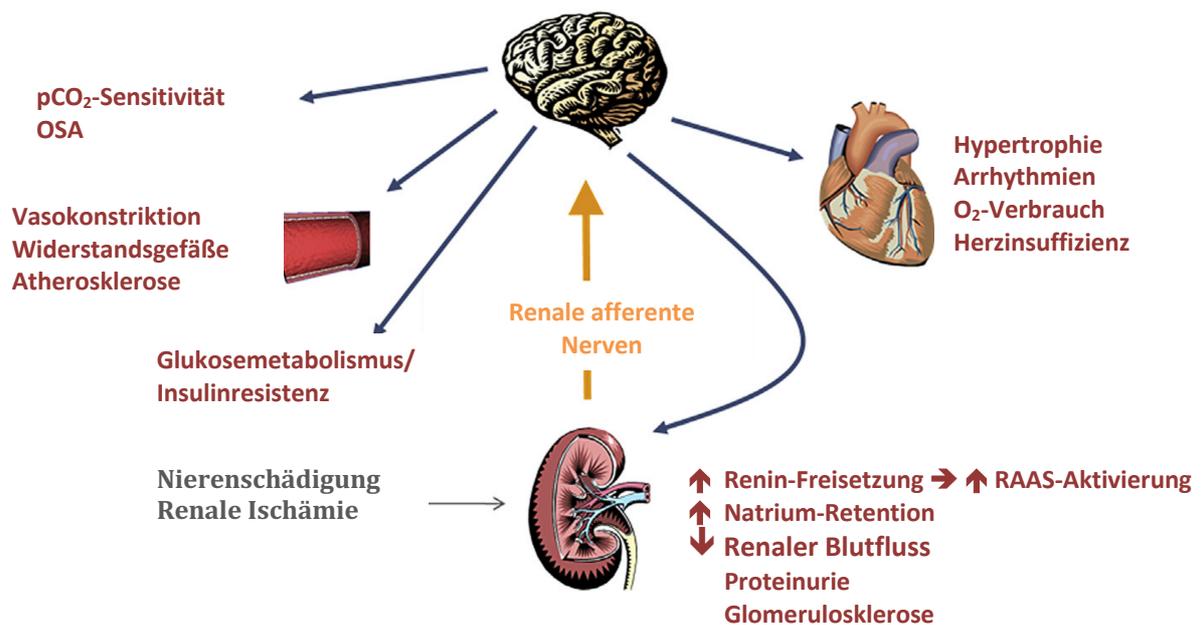


Abb. 2 **Effekte der renalen sympathischen Afferenzen** aus Schlaich, M.P., Schmieder, R.E., Bakris, G., Blankestijn, P.J., Böhm, M., Campese, V.M., Francis, D.P., Grassi, G., Hering, D., Katholi, R., et al. (2013). International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 2031–2045. OSA = Obstruktive Schlafapnoe; pCO₂ = CO₂-Partialdruck; RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

1.1.5 Klinik

Die häufig fehlende oder gering ausgeprägte Symptomatik der an arterieller Hypertonie leidenden Patienten stellt ein grundsätzliches Problem dar und wird auch für die Non-Adhärenz der Patienten bezüglich der Veränderungen des Lebensstils und konsequenter lebenslanger Medikamenteneinnahme verantwortlich gemacht. Vor allem im Anfangsstadium der Erkrankung sind die Patienten meist nicht körperlich beeinträchtigt (Krum et al., 2009).

Nach jahrelanger Erkrankung kann es zu asymptomatischen Endorganschäden kommen (DiBona, 2002; DiBona and Kopp, 1997). Von Endorganschäden häufig betroffene Organe sind das Herz, die Gefäße, die Nieren, das Gehirn und die Augen (Chobanian et al., 2003; Mancina et al., 2013; Schmieder, 2010).

Endorganschäden des Herzens können sich beispielsweise als linksventrikuläre Hypertrophie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit manifestieren (Chobanian et al., 2003; Mancina et al., 2013). Sowohl eine Atherosklerose als auch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit können Spätkomplikationen an Gefäßen sein. Die Atherosklerose kann weiterhin zu schwerwiegenden Erkrankungen wie Bauchaortenaneurysmata oder auch zu Aortendissektionen führen. Die Nieren können strukturellen Schaden nehmen und ein dauerhaft erhöhter Perfusionsdruck kann zu einer hypertensiven Nephropathie führen, die wiederum das Fortschreiten der arteriellen Hypertonie begünstigen kann (Schmieder, 2010). Zerebrale Ischämien, Hirninfarkte und hypertone Massenblutungen können die Folgen am Gehirn sein (Krum et al., 2009). Manifestationen an den Augen äußern sich als Blutungen, Exsudate und Papillenödeme, die zu Seheinschränkungen führen (Mancina et al., 2013).

1.1.6 Diagnostik

Zur Diagnostik der arteriellen Hypertonie gehören Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutdruckmessungen und Labordiagnostik. Die Diagnostik dient der Feststellung des arteriellen Hypertonus sowie dem Ausschluss eines sekundären Hypertonus. Zum Screening, zur Bestätigung und zur Behandlung werden Praxisblutdruckmessungen durchgeführt. Für die korrekte Durchführung dieser Messungen sollten die in der folgenden Tabelle dargestellten Anforderungen beachtet werden.

Tab. 2 **Empfehlungen zur Praxisblutdruckmessung** modifiziert aus „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“ (Williams et al., 2018)

Bei der Praxisblutdruckmessung sollten folgende Aspekte beachtet werden	
➤	Messungen im Sitzen nach 3–5 minütiger Ruhepause.
➤	Durchführung von mindestens zwei Blutdruckmessungen im Abstand von 1–2 Minuten und zusätzliche Messungen sollten die ersten beiden Messungen stark voneinander abweichen.
➤	Bei der Messung sollte sich die Blutdruckmanschette auf Herzhöhe befinden.
➤	Es wird empfohlen den Blutdruck bei Erstuntersuchung an beiden Armen zu messen. Der höhere Blutdruckwert gilt als Referenzwert.
➤	Um mögliche Arrhythmien auszuschließen sollte bei der konventionellen Blutdruckmessung die Herzfrequenz durch Pulstasten bestimmt werden.

Sogenannte praxisunabhängige Messungen wie die ambulanten Langzeitblutdruckmessungen, auch 24-Stunden-Blutdruckmessungen (ABPM) genannt, und häusliche Blutdruckmessungen (HBPM) ermöglichen als ergänzende Diagnostik eine differenziertere Aussage, zum Beispiel bei Verdacht auf „Weißkittelhypertonie“ oder therapieresistente Hypertonie. Anamnese, körperliche Untersuchung und Labordiagnostik sollen vor allem sekundäre Ursachen ausschließen und dienen dem Abschätzen des kardiovaskulären Risikos (Mancia et al., 2013; Williams et al., 2018).

Tab. 3 **Definitionen der Hypertonie anhand praxisabhängiger- und unabhängiger Blutdruckwerte** aus „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“ (Williams et al., 2018)

Kategorie	Systol. Blutdruck (mmHg)	Diastol. Blutdruck (mmHg)
Praxisblutdruck	≥ 140	und/oder ≥ 90
Langzeitblutdruck		
Tagsüber (wach) Mittelwert	≥ 135	und/oder ≥ 85
Nächtlich (schlafend) Mittelwert	≥ 120	und/oder ≥ 70
24-Stunden-Mittelwert	≥ 130	und/oder ≥ 80
Häuslicher Blutdruck Mittelwert	≥ 135	und/oder ≥ 85

1.1.7 Therapie

Ziel der Behandlung des Hypertonus ist es, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die durch die Hypertonie bedingten Endorganschäden zu reduzieren. Die Therapie umfasst lebensstiländernde Maßnahmen sowie eine pharmakologische Therapie. Zu den lebensstiländernden Maßnahmen gehört beispielsweise, das Rauchen einzustellen, Kochsalzzufuhr- und Alkoholzufuhreinschränkung, Gewichtsreduktion, regelmäßige Bewegung, erhöhter Konsum von Früchten, Fisch, Gemüse, ungesättigten Fettsäuren und Milchprodukten mit einem geringen Fettgehalt sowie den Konsum von Fleisch zu reduzieren (Williams et al., 2018).

Die pharmakologische Therapie umfasst die Einnahme verschiedener Substanzklassen von Antihypertensiva als Mono- oder Kombinationstherapie. Zu den empfohlenen und am häufigsten verwendeten Substanzklassen gehören: ACE-Hemmer, β -Blocker, Kalzium-Antagonisten, Diuretika (Thiazide und thiazidartige Diuretika) und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (Williams et al., 2018). Empfohlen werden zum Beispiel Zweifachkombinationen aus Renin-Angiotensin-Blockern mit Kalzium-Antagonisten oder mit einem Diuretikum. Jedoch können auch andere Kombinationsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Ob eine Mono- oder eine Kombinationstherapie angewandt werden soll, ist abhängig von der Höhe des Blutdrucks und dem begleitenden kardiovaskulären Risiko. Eine Monotherapie wird bei Hypertonie Grad 1 mit geringem kardiovaskulären Risiko oder bei älteren, gebrechlichen Patienten empfohlen, während einer Kombinationstherapie bei stärker erhöhten Blutdruckwerten und einem hohen kardiovaskulären Risiko der Vorzug gegeben werden sollte (Williams et al., 2018). Die Auswahl der Medikamente wird auch von Begleiterkrankungen bestimmt, das heißt, gewisse Antihypertensiva haben absolute und relative Kontraindikationen für diese Begleiterkrankungen. Außer relativen und absoluten Kontraindikationen aufgrund von Begleiterkrankungen gibt es auch klare Empfehlungen, bestimmte Medikamentengruppen bei bestimmten Co-Morbiditäten zu bevorzugen. Diese Aspekte müssen bei der Verordnung der Medikamente berücksichtigt werden (Williams et al., 2018).

1.2 Therapieresistenter Hypertonus

Die therapierefraktäre Hypertonie wird definiert als ein anhaltender systolischer Blutdruck $> 140/90$ mmHg trotz adäquater medikamentöser Therapie mit mindestens drei antihypertensiven Medikamenten in maximal tolerierbarer Dosis, von denen mindestens eines ein Diuretikum sein muss (Sarafidis and Bakris, 2008; Williams et al., 2018). Es wird davon ausgegangen, dass ein Anteil von bis zu 15 % aller an Hypertonie leidenden Patienten zu der Gruppe der therapierefraktären Hypertoniker zählt (Calhoun et al., 2008).

Fortgeschrittenes Alter, Übergewicht, hoher systolischer Blutdruck, vermehrte Salzzufuhr, chronische Niereninsuffizienz und weibliches Geschlecht sind wichtige Risikofaktoren für den resistenten Hypertonus (Mahfoud et al., 2011a). Da mit dem demografischen Wandel eine immer älter werdende Bevölkerung mit immer stärker werdendem Übergewicht einhergeht, ist von steigender Inzidenz bezüglich des resistenten Hypertonus auszugehen (Calhoun et al., 2008).

Um die Diagnose „resistenter Hypertonus“ zu sichern, muss die sogenannte „Pseudoresistenz“ ausgeschlossen werden. Hierzu können zum Beispiel eine nicht optimale Blutdruckmessungstechnik, ein „Weißkitteleffekt“ sowie die mangelnde Adhärenz gehören (Calhoun et al., 2008; Sarafidis and Bakris, 2008). Des Weiteren sollte ein sekundärer Hypertonus ausgeschlossen werden, da er prinzipiell einer Therapie zugänglich ist (Sarafidis and Bakris, 2008). Neben der Pseudoresistenz und den sekundären Ursachen können auch andere verabreichte Medikamente zur Therapieresistenz beitragen oder die Wirkung der eingenommenen Antihypertensiva abschwächen. Hierzu gehören beispielsweise nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Kortikosteroide, orale Kontrazeptiva, Sympathomimetika wie Diätpillen und Amphetamine (Mahfoud et al., 2011a).

Allgemein haben Patienten mit arteriellem Hypertonus ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit und terminale Niereninsuffizienz (Calhoun et al., 2008; Williams et al., 2018). Dementsprechend ist das Risiko für diese Komplikationen bei resistentem Hypertonus dauerhaft erhöht (Chobanian et al., 2003; Lewington et al., 2002; Pimenta and Calhoun, 2012). Ist der Bluthochdruck mit dem eingesetzten Behandlungsschema nicht ausreichend zu senken, werden Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten empfohlen. Werden diese nicht

vertragen, empfehlen die Fachgesellschaften einen zusätzlichen Einsatz diuretischer Medikamente wie Amilorid oder den Alpha-1-Blocker Doxazosin (Williams et al., 2018).

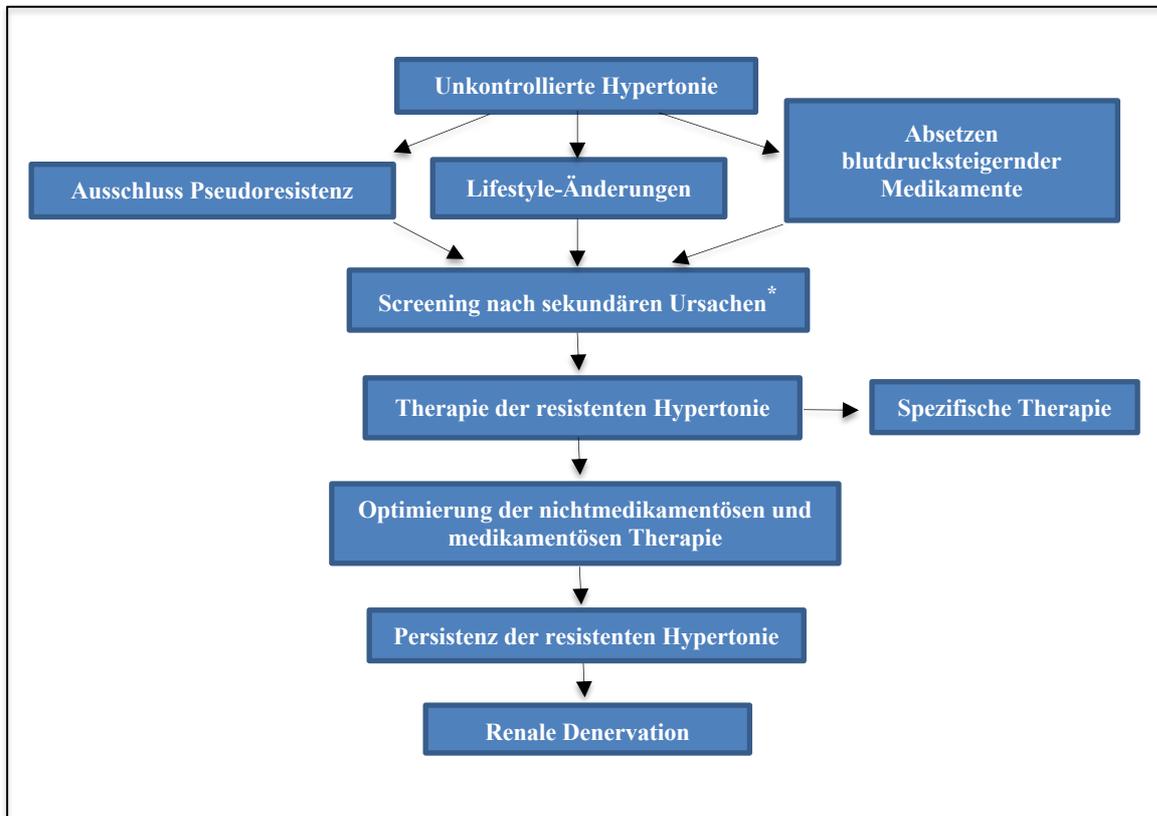


Abb. 3 **Algorithmus zur Sicherung der Diagnose „resistenter Hypertonus“** modifiziert aus Mahfoud, F., Himmel, F., Ukena, C., Schunkert, H., Böhm, M., and Weil, J. (2011a). Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch. Arztebl. Int.* 108, 725–731. *, Obstruktive Schlafapnoe, Chronische Niereninsuffizienz, Nierenarterienstenose, Primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Vaskulitiden, Aortenisthmusstenose, Thyreotoxische Krise

Neben einer erweiterten medikamentösen Therapie stehen auch interventionelle Verfahren zu Verfügung. Um die therapieresistente arterielle Hypertonie und die mit ihr einhergehenden Endorganschäden und kardiovaskulären Ereignisse behandeln zu können, sind Therapieoptionen, die eine effektive Blutdruckreduktion ermöglichen und die kardiovaskulären Endorganschäden reduzieren können, von großer Bedeutung. Die renale sympathische Denervation stellt einen dieser invasiven Therapieansätze dar (Schmieder et al., 2018).

1.3 Renale sympathische Denervation

Der Beitrag des sympathischen Nervensystems zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Hypertonie wurde bereits vor der Einführung medikamentöser Therapien erkannt. In den 1950er Jahren wurden Sympathektomien der thorakalen, abdominellen und pelvischen sympathischen Nervenfasern bei Patienten mit schweren Formen der arteriellen Hypertonie durchgeführt (Morrissey et al., 1953). Damals konnte gezeigt werden, dass die Denervation der sympathischen Fasern eine signifikante Blutdrucksenkung um bis zu 70 mmHg bewirkt. Der Blutdruckreduktion standen jedoch prozedurlimitierende Nebenwirkungen und Komplikationen gegenüber. Zu den Komplikationen zählten eine hohe perioperative Morbidität und Mortalität, schwerwiegende postoperative hypotensive Episoden sowie langfristige Dysfunktion der Blasen- und Darmfunktion sowie der Erektionsfähigkeit (Krum et al., 2009).

Die renale sympathische Denervation (RSD) ermöglicht heute eine minimalinvasive gezielte Verödung der sympathischen Nervenfasern, die die Nierenarterien umgeben und in ihre Gefäßwand hineinragen. Dadurch wird eine Reduktion der Signalübertragung von und zur Niere erreicht. Somit existiert eine Möglichkeit zur Modifikation des sympathischen Einflusses. Eine Blutdruckreduktion sowie die Sicherheit der Prozedur wurden bereits in mehreren klinischen Studien belegt (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009).

Die erste dieser Studien war die im Jahr 2009 veröffentlichte „Proof-of-Concept-Studie“ Symplicity[®] HTN-1. In dieser Studie wurden insgesamt 45 Patienten, die die Kriterien therapieresistenter Hypertonie erfüllten, einer renalen sympathischen Denervation unterzogen. In den Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr konnten Blutdrucksenkungen von bis zu 27/17 mmHg verzeichnet werden (Krum et al., 2009). In diesem Zusammenhang konnte in einer Subgruppe der Symplicity[®]-HTN-1-Studie eine Reduktion der sympathischen Aktivität durch einen Abfall des Noradrenalin-Levels um 47 % nachgewiesen werden. Dieser Abfall korrelierte mit einer Blutdruckreduktion nach sechs Monaten (-22/-12 mmHg) (Krum et al., 2009). Im Nachbeobachtungszeitraum von 24 und 36 Monaten konnte eine dauerhafte Blutdruckreduktion nachgewiesen werden (Krum et al., 2011, 2014). Eine Verlaufsuntersuchung der Nierenarterien nach sechs Monaten mittels Magnetresonanz-Angiografie zeigte keine pathologischen Auffälligkeiten in den behandelten Bereichen der Nierenarteriengefäße (Krum et al., 2009).

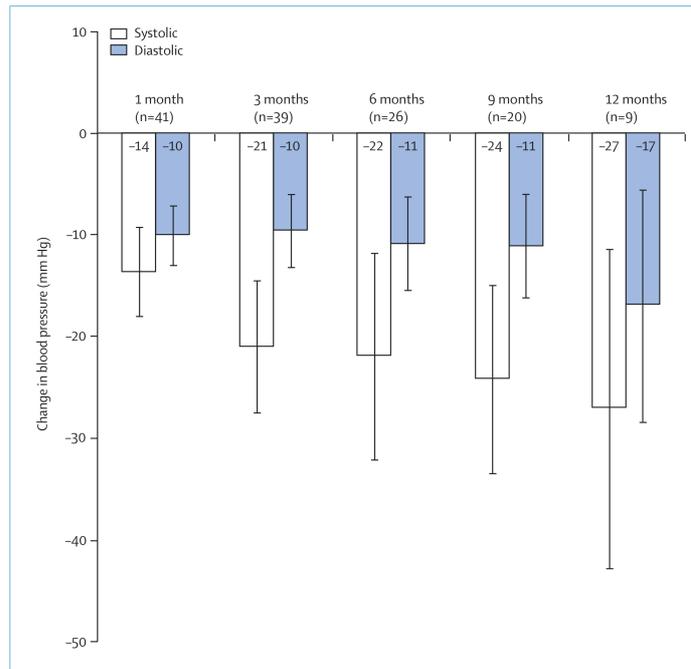


Abb. 4 Veränderung des Praxisblutdrucks nach renaler sympathischer Denervation nach 1, 3, 6, 9, 12 Monaten aus der HTN-1 Studie modifiziert aus Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P.A., Sadowski, J., Bartus, K., Kapelak, B., Walton, A., Sievert, H., Thambar, S., et al. (2009). Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373, 1275–1281.

In der im Jahr 2010 veröffentlichten randomisierten und kontrollierten Symplicity®-HTN-2-Studie wurden Patienten einer Interventionsgruppe mit Patienten einer Kontrollgruppe verglichen. Hierfür wurden 106 Patienten in einem 1:1-Verhältnis in die beiden Studienarme randomisiert. In der Interventionsgruppe konnten sechs Monate nach renaler Denervation signifikante Blutdrucksenkungen von bis zu 32/12 mmHg verzeichnet werden. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten keine signifikanten Blutdruckänderungen (Esler et al., 2010).

Beide zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Studien wiesen eine geringe Komplikationsrate auf und zeigten, dass es sich bei der renalen sympathischen Denervation um eine komplikationsarme Methode handelt (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009).

Die Symplicity®-HTN-3-Studie, eine prospektive, einfach verblindete, randomisierte, Sham-kontrollierte Studie, hat durch ihre Ergebnisse die bis zu ihrer Veröffentlichung bestehenden Erkenntnisse infrage gestellt. Die HTN-3-Studie schloss 535 Patienten mit resistentem Hypertonus ein, die in einem 2:1-Verhältnis einer Interventionsgruppe und einer Sham-Gruppe zugeordnet wurden. Bei Patienten der Interventionsgruppe wurde

eine renale Denervation durchgeführt. Die Patienten der Sham-Gruppe wurden einer Scheinprozedur mit Angiografie, jedoch ohne renale Denervation, unterzogen. In dieser Studie konnte bezüglich der Blutdruckreduktion kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Sham-Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Bhatt et al., 2014). Der primäre Studienendpunkt „Sicherheit“ wurde erreicht, denn es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit der Prozedur zwischen beiden Gruppen (Bhatt et al., 2014).

In der Folge wurden zur Überprüfung der Ergebnisse der Symplicity®-HTN-3-Studie weitere Sham-kontrollierte Studien als Proof-of-Concept-Studien, wie beispielsweise die Spyral-HTN-OFF-MED- und Spyral-HTN-ON-MED-Studien sowie die RADIANCE-HTN-Solo-Studie, durchgeführt (Azizi et al. 2020, Böhm et al., 2020, Kandzari et al., 2018). Für diese Studien wurde ein neues Multielektroden-Kathetersystem verwendet. Hierdurch konnten bis zu vier Ablationspunkte gleichzeitig gesetzt werden. Darüber hinaus war eine Ablation in Seitastgefäßen der Nierenarterien möglich (Azizi et al. 2020, Böhm et al., 2020, Kandzari et al., 2018).

Als Effektivitätspunkt der HTN-OFF-MED-Studie wurde eine Veränderung der ambulanten 24-Stunden-Langzeitblutdruckwerte drei Monate nach der Prozedur festgelegt. Während des Follow-up-Zeitraums war es den Patienten nicht gestattet, antihypertensive Medikation einzunehmen, es sei denn, präspezifizierte Werte wurden überschritten. In der Interventionsgruppe konnte eine Blutdruckreduktion von 4.7/4.8 mmHg im Vergleich zur Sham-Gruppe mit einer Reduktion von 0.6/0.8 mmHg nachgewiesen werden (Böhm et al., 2020).

Im Rahmen der Spyral-HTN-ON-MED-Studie wurde vorgegeben, die Baseline-Medikation über den Zeitraum des Follow-ups beizubehalten. Lediglich bei Überschreiten präspezifizierter Werte durfte die Medikation angepasst beziehungsweise erweitert werden. Als Effektivitätspunkt der Spyral-HTN-ON-MED-Studie wurde eine Veränderung der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung sechs Monate nach der Prozedur festgelegt. In der Gruppe, die einer renalen sympathischen Denervation zugeführt wurde, konnte eine Blutdruckreduktion um 9/6 mmHg nachgewiesen werden. Die Sham-Gruppe wies eine Reduktionen um 1.6/1.9 mmHg auf (Kandzari et al., 2018). Beide Studien konnten in Sham-kontrollierten Protokollen signifikante Blutdruckreduktionen durch die renale sympathische Denervation nachweisen (Kandzari et al., 2018; Böhm et al., 2020).

In weiteren Studien konnten außer dem Effekt auf den Blutdruck auch andere Effekte der RSD nachgewiesen werden (Brandt et al., 2012a, 2012b; Mahfoud et al., 2011b). Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass die RSD die Stoffwechsellage des Organismus, die durch das autonome Nervensystem reguliert wird, positiv beeinflussen kann. Bei Patienten mit hohem Blutdruck ist bekannt, dass durch die sympathische Überaktivität eine Dysregulation des Glukosemetabolismus sowie eine verstärkte Insulinresistenz vorliegen. Bei diesen Patienten hat die RSD in Zusammenhang mit einer signifikanten Blutdruckreduktion eine Senkung der Blutglukose- und Insulinspiegel bewirkt (Mahfoud et al., 2011b). Als weitere Effekte können beispielhaft eine Verbesserung der Arteriensteifigkeit (Brandt et al., 2012a) und der diastolischen Dysfunktion sowie die Verminderung der linksventrikulären Hypertrophie (Brandt et al., 2012b) genannt werden.

1.4 Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metalloproteinases

1.4.1 Überblick

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) sind Zink- und Kalzium-abhängige, strukturverwandte proteolytische Enzyme, die am Auf- und Abbau der Extrazellulärmatrix (EZM) beteiligt sind. Sie gehören zu der sich ständig vergrößernden Familie der Endopeptidasen (Nagase and Woessner, 1999; Sternlicht and Werb, 2001). Sie sind an einer Reihe physiologischer Prozesse beteiligt, zu denen beispielsweise die Embryogenese, das Gewebe-Remodeling, die Wundheilung und die Angiogenese gehören (Nagase et al., 2006; Visse and Nagase, 2003). Im Organismus wird die Aktivität der MMP durch spezifische Kontrollmechanismen reguliert. Einer der wichtigsten Mechanismen ist die Regulation durch die Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), die helfen, die MMP-Aktivität im gesunden Gewebe im Gleichgewicht zu halten (Lambert et al., 2004). Ein Verlust des Gleichgewichts zugunsten der MMP kann zu verschiedenen Erkrankungen wie zum Beispiel Arthritis und der Entstehung von Atheromen und Tumoren führen. Die MMPs und TIMPs sind weiterhin in die Regulation des Metabolismus der EZM involviert. Ein dauerhaft erhöhter Blutdruck kann zu einer veränderten MMP- und/oder TIMP-Aktivität führen, was eine mit der Hypertonie assoziierte Akkumulation von EZM in Gefäßen und Myokard zur Folge haben kann (Zervoudaki et al., 2003). Da MMP-2 und MMP-9 und das TIMP-1 Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit sind, soll im Folgenden vor allem auf diese eingegangen werden.

1.4.2 Matrix-Metalloproteinasen

Die Vorstufe der MMPs sind Pro-Matrix-Metalloproteinasen. Sie werden von Zellen der EZM wie beispielsweise Fibroblasten, Makrophagen, Endothel- und glatten Muskelzellen sowie Makrophagen in atheromatösen Plaques (Schaumzellen) gebildet, sezerniert und extrazellulär aktiviert (Galis and Khatri, 2002). Proteine wie zum Beispiel Plasmin, aber auch andere MMPs, können sie aktivieren. In ihrer aktiven Form können sie extrazellulär in freier Form vorliegen oder an die Zellmembran gebunden sein (Visse and Nagase, 2003). Die MMP werden anhand ihrer Substrate, ihrer Sequenzähnlichkeit und ihres Aufbaus der verschiedenen Domänen in sechs verschiedene Gruppen eingeteilt: Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine, Matrilysine, membrane-Type MMPs (MT-MMPs) und andere (MMP-12, -19, -20, -21, -23, -27, -28). Die MMP-2 entspricht der Gelatinase A, die MMP-9 der Gelatinase B. Diese Namen erhielten sie, da sie bereits denaturiertes Kollagen (= Gelatine) verdauen (Visse and Nagase, 2003).

1.4.3 Chemische Struktur der Matrix-Metalloproteinasen

Um Proteinasen den MMPs zuordnen zu können, müssen die Proteinasen folgende Komponenten aufweisen: ein Propeptid und eine katalytische Domäne inklusive Zinkbindender Domäne, die über ein Gelenk mit einer Hämopexin-ähnlichen Domäne verbunden ist (s. Abb. 5). Strukturelle Besonderheit der MMP-2 und MMP-9 ist die Integration einer Fibronectin-Domäne in ihre katalytische Region. An dieser Stelle werden die Kollagensubstrate, vor allem Gelatine, aber auch Laminin und Elastin, gebunden. Das Propeptid ist für die Aktivierung der MMP entscheidend. Abhängig von der jeweiligen MMP ist die Hämopexin-ähnliche Domäne für die Substratspezifität verantwortlich (Nagase et al., 2006; Visse and Nagase, 2003). Das Molekulargewicht des MMP-2 beträgt 72 kDa, das von MMP-9 92 kDa (Galis and Khatri, 2002).

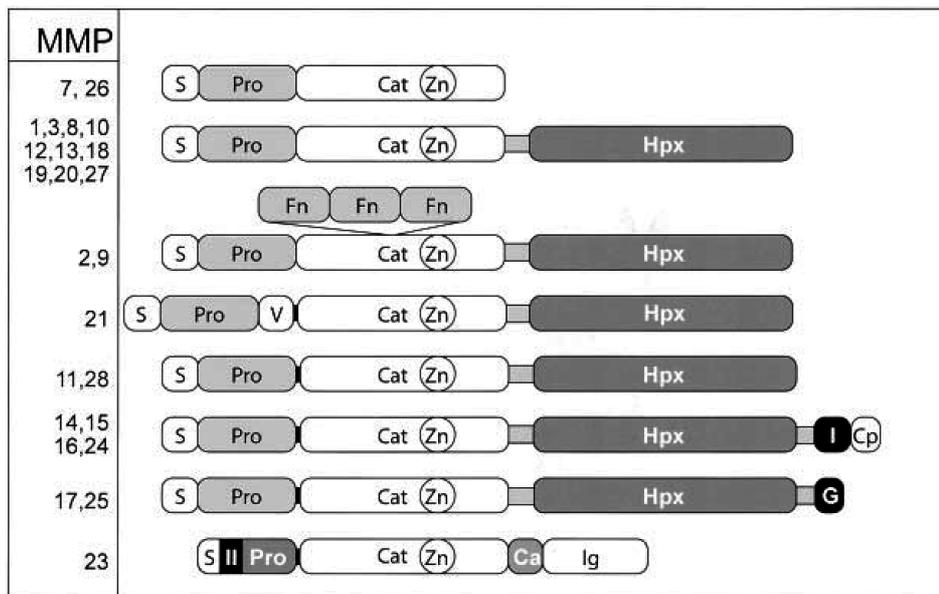


Abb. 5 **Struktur der MMPs** aus Visse, R., and Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 92, 827–839.

S = Signalpeptide; Pro = Propeptid; Cat = katalytische Domäne; Zn = Zink-Domäne; Hpx = Hämapexin-Domäne; Fn = Fibronectin-Domäne; V = vitronectin insert; I = Typ-I-Transmembran-Domäne; G = GPI-Anker; Cp = Zytoplasmatische Domäne; Ca = Cystein-Region und Ig = IgG-ähnliche-Domäne

1.4.4 Tissue inhibitors of metalloproteinases

Bis heute konnten vier TIMPs beim Menschen identifiziert werden (TIMP-1 bis TIMP-4). Sie werden von einer Vielzahl unterschiedlicher Zellen gebildet und können in den meisten Geweben und Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Zu diesen Zellen gehören Fibroblasten, Epithel- und Endothelzellen, Chondrozyten, Osteoblasten, glatte Muskelzellen und Tumorzellen. TIMP-1, -2 und -4 sind in löslicher Form vorhanden, während TIMP-3 an die EZM gebunden ist (Lambert et al., 2004).

1.4.5 Chemische Struktur der Tissue inhibitors of metalloproteinases

Die TIMPs ähneln sich in ihrer chemischen Struktur. Sie besitzen sechs Disulfidbrücken, bestehend aus zwölf Cysteinresten, durch die das Protein gefaltet wird. An der TIMP-MMP-Interaktion sind sowohl Teile der Disulfidbrücken als auch das N-terminale Ende der TIMPs beteiligt. Das N-terminale Ende scheint besonders wichtig für die Inhibition von MMPs zu sein, während das C-terminale Ende an Komplexbildungen mit Proenzymen beteiligt zu sein scheint (Lambert et al., 2004).

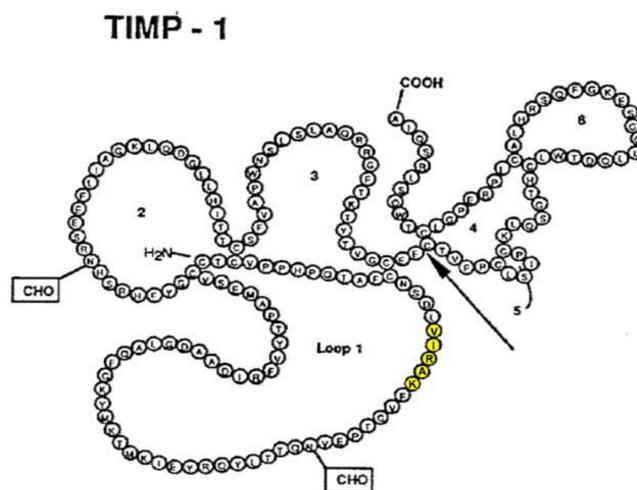


Abb. 6 **Primärstruktur von TIMP-1** aus Lambert, E., Dassé, E., Haye, B., and Petitfrère, E. (2004). TIMPs as multifacial proteins. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 49, 187–198.

TIMPs haben ein Molekulargewicht zwischen 21 kDa und 34 kDa. TIMP-1 hat je nach Glykosylierungsgrad ein Molekulargewicht zwischen 28,5 kDa und 34 kDa. Die Glykosylierung spielt beispielsweise eine Rolle bei der Faltung des Proteins sowie bei dessen Transport an die Zelloberfläche (Lambert et al., 2004).

1.4.6 Regulation der Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metalloproteinases

Die Regulation der MMPs und TIMPs im Organismus unterliegt physiologischen Kontrollmechanismen auf mehreren Ebenen. Einflussmöglichkeiten bestehen auf Ebene der Genexpression und setzen sich fort über die Ebene der Sekretion der Enzyme bis hin zu Kontrollmechanismen außerhalb der Zelle (Nagase et al., 2006; Sternlicht and Werb, 2001).

Regulation der MMPs

MMPs werden auf Transkriptions-, Posttranskriptions- und auf Proteinebene durch Aktivatoren und Inhibitoren reguliert. Sie werden als Prä-Proenzyme synthetisiert, und durch Entfernung ihres Signalpeptids während der Translation entstehen die pro-MMPs. Dieser Schritt ist entscheidend für die Aktivität der MMPs.

Viele MMPs werden als proMMPs von der Zelle sezerniert und extrazellulär von Gewebs- und Plasmaproteinasen in Enzymkaskaden aktiviert. Zu diesen Proteinaseen können auch die MMPs selbst, sowie Plasmin, gehören. Notwendig für die enzymatische Aktivierung ist die Entfernung des Propeptids. Einige MMPs werden als bereits aktive Formen an die Zelloberfläche gebunden (Nagase et al., 2006). Die Umwandlung von proMMP-2 zu MMP-2 findet an der Zelloberfläche statt und ist von MT-MMPs induziert. Einen alternativen Weg der proteolytischen Aktivierung von MMP-2 stellt die Plasminogenkaskade dar (Galis and Khatri, 2002). MMP-9 wird durch MMP-2 aktiviert (Castro et al., 2010; Visse and Nagase, 2003).

Die Genexpression auf Transkriptionsebene kann von verschiedenen Stimulatoren oder Inhibitoren herauf- und herunterreguliert werden. Zu diesen gehören beispielsweise Phorbolster, extrazelluläre Matrix-Proteine, Zellstress und Zellformveränderungen. Auch Zytokine und Wachstumsfaktoren wie Interleukine, Interferone, Epidermal Growth Factor (EGF), Basic Fibroblast Growth Factor (basic FGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gehören zu den Einflussnehmern. Ob ein MMP-Gen auf einen Stimulus mit Aktivierung oder Inhibition reagiert, hängt von der Organisation des Transkriptionspromoters sowie von dem Vorhandensein oder der Abwesenheit anderer Signale ab (Godin et al., 2000; Visse and Nagase, 2003).

Wichtigster Protagonist bei der extrazellulären MMP-Inhibition sind die TIMPs, wobei hier eine reversible Hemmung vonstattengeht. Andere Moleküle wie das α_2 -Makro-

globulin können MMPs ebenfalls inhibieren und führen zu einer irreversiblen Entfernung der MMPs (Lambert et al., 2004; Laviades et al., 1998; Sternlicht and Werb, 2001; Visse and Nagase, 2003).

Regulation der TIMPs

Das TIMP-1-Gen konnte in myeloischen, erythrozytären, megaloblastischen, nicht aber in lymphatischen Zellen nachgewiesen werden. Ein Einfluss auf die TIMP-1-Herstellung findet hauptsächlich auf der Transkriptionsebene statt. Externe Stimuli wie Wachstumsfaktoren, zum Beispiel Beta Fibroblast Growth Factor (β -FGF) und Epidermal Growth Factor (EGF), sowie Phorbol ester und Zytokine (IL-1, IL-6, IL-1 β) führen zu einer verstärkten Proteinbildung. Die MMP- und die TIMP-Expression können gleichsinnig oder gegensinnig beeinflusst werden (Lambert et al., 2004).

1.4.7 Funktionen der Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metalloproteinasen

Funktion der MMPs

Hauptaufgabe der verschiedenen Gruppen ist der Abbau verschiedener Komponenten der EZM. Zu den EZM-Substraten der MMP-2 gehören Kollagen I, II, III, IV, V, VII, X, XI, Gelatin, Elastin, Fibronectin, Vitronectin, Laminin. Die EZM-Substrate von MMP-9 sind die Kollagene IV, V, XI und XIV sowie Gelatin, Elastin, Vitronectin und Laminin (Sternlicht and Werb, 2001; Visse and Nagase, 2003). Abgesehen von EZM-Substraten sind sie in der Lage, auch andere Substrate zu verarbeiten (Visse and Nagase, 2003). Obwohl sie ähnliche Substrate verdauen, besitzt MMP-9 ein wesentlich geringeres Aktivitätslevel als MMP-2 (Ahmed et al., 2006).

Neben ihrer Eigenschaft als Proteinasen sind sie wichtiger Bestandteil der Angiogenese. Sie unterstützen Endothelzellen in ihrer Migration durch Zersetzen von Kollagen IV (Hauptbestandteil der Basalmembran), induzieren die Angiogenese oder hemmen sie, indem sie Angiogenese-hemmende Proteine generieren (Sternlicht and Werb, 2001).

Besonders wichtig für das kardiovaskuläre Remodeling ist die Fähigkeit der Gelatinasen, die Kollagene vom Typ-IV und -V sowie Gelatin zu verdauen (Marchesi et al., 2012; Zervoudaki et., 2003, 2004).

Funktion der TIMPs

TIMPs binden bevorzugt in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 an MMPs, um sie zu inhibieren, jedoch können sie auch Komplexe mit proMMPs bilden, deren latenten Formen, um somit die MMP-Aktivität zu regulieren. Zum Beispiel präferiert speziell TIMP-1 die Komplexbildung mit proMMP-9, während TIMP-2 bevorzugt mit proMMP-2 eine Bindung eingeht. TIMPs können alle MMPs inhibieren, einzige Ausnahme bildet TIMP-1, das MT1-MMP nicht inhibieren kann. Die Aktivität der MMPs ist dementsprechend abhängig von der relativen Konzentration von TIMPs zu MMPs. Auf diese Weise nehmen sie Einfluss auf den Umbau der EZM (Lambert et al., 2004).

Abgesehen von der MMP-Inhibition haben sie auch andere biologische Funktionen, die von der MMP-Inhibition losgelöst zu sein scheinen. Dazu gehören eine zellwachstumsfördernde, eine antiapoptotische, eine steroidgenesefördernde und eine gefäßwachstumshemmende Funktion (Lambert et al., 2004; Sternlicht and Werb, 2001; Visse and

Nagase, 2003). Zu den zellwachstumsfördernden Eigenschaften gehören zum Beispiel die Intima-Zell-Proliferation sowie die Proliferation der in der Media gelegenen glatten Muskelzellen (Castro et al., 2010).

1.5 Rolle der Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metalloproteinasen bei arterieller Hypertonie und kardiovaskulärem Remodeling

Arterielle Hypertonie ist mit kardialem und vaskulärem Remodeling assoziiert. Strukturelle Veränderungen des kardialen Remodelings führen zu einer Hypertrophie der Myokardzellen und zur kardialen Fibrose, die durch eine verstärkte Akkumulation von EZM-Komponenten entsteht (Lindsay et al., 2002; Weber et al., 1995). Die Akkumulation von EZM-Komponenten äußert sich in Form von vermehrter Kollagendeposition und wird durch chronische Drucküberladung und durch nicht hämodynamisch induzierte Faktoren begünstigt. Bei der hypertensiven Herzerkrankung führt auf Proteinebene eine vermehrte Synthese und ein verminderter Abbau des Kollagens der EZM zur Kollagendeposition (Lopez et al., 2004). Die Akkumulation kann in der Folge zur Versteifung des Herzens, zu Arrhythmien und linksventrikulärer Hypertrophie führen (Lindsay et al., 2002).

Auch Veränderungen der großen Arterien und kleinen Widerstandsgefäße können Teil der kardiovaskulären Komplikationen der arteriellen Hypertonie sein. Zu diesen Veränderungen gehört unter anderem der bei arterieller Hypertonie erhöhte periphere Gefäßwiderstand. In der Literatur wird als eine der Ursachen hierfür die strukturelle Veränderung der Gefäße verantwortlich gemacht (Intengan and Schiffrin, 2000, 2001). Dieser strukturellen Veränderung der Gefäße können zwei verschiedene Pathomechanismen oder aber eine Kombination aus beiden zugrunde liegen. Sie werden „eutrophic remodeling“ (ERM) und „hypertrophic remodeling“ (HRM) genannt. Beim ERM bleibt die Mediadicke des Gefäßes erhalten, während sich das Lumen verkleinert. Diese Form der strukturellen Veränderung scheint bei milder Hypertension der vorherrschende Pathomechanismus zu sein. Beim HRM hingegen bewirkt eine Verdickung der Media eine passive Einengung des Lumens und scheint bei ausgeprägter Hypertension zu dominieren. Das HRM wurde beim Menschen bei renovaskulärer Hypertonie und beim Phäochromozytom nachgewiesen (Intengan and Schiffrin, 2000). Histologisch liegt dem ERM eine Wanderung von glatten Muskelzellen in die Intima zugrunde. Hierdurch wird das Lumen eingeengt, ohne die Mediadicke zu verändern. Das Lumen verengt sich also durch einwärtsgerichtetes Wachstum. Zusätzlich nimmt der äußere Durchmesser des Gefäßes ab. Hier findet also

eine Reorganisation der bestehenden zellulären und extrazellulären Komponenten statt (Intengan and Schiffrin, 2000). Veränderungen, die zum HRM führen, können eine vermehrte Ablagerung von EZM, eine Hyperplasie oder auch eine Hypertrophie der glatten Muskelzellen sein. Die Ablagerung von EZM ist unter anderem die Folge einer bei arterieller Hypertonie verminderten MMP-Aktivität. Verminderte Aktivität der MMP-1, -2, -3 und -9 wurde in Gefäßen und Myokard nachgewiesen (Intengan and Schiffrin, 2000; Li-Saw-Hee et al., 2000; Zervoudaki et al., 2003).

Eine weitere Veränderung der Gefäße stellt die Atherosklerose als Teil der kardiovaskulären Komplikationen der arteriellen Hypertonie dar (Galis et al., 1994). Teil der Atherosklerose kann die Entstehung von Läsionen wie beispielsweise atheromatösen Plaques sein. Zur Entstehung dieser Plaques gehört die Migration von Leukozyten und glatten Muskelzellen, die Akkumulation von EZM-Komponenten und die Neubildung von Kapillaren. Während der Vergrößerung der Plaques kommt es zu strukturellen Veränderungen in der Gefäßwand. In späteren Stadien kann es durch die Läsion zur Stenose des Gefäßes, zur Ruptur der Plaque und damit einhergehend zur Thrombose kommen. Während aller Phasen der Entstehung von Atherosklerose findet vaskuläres Remodeling der EZM von Arterien unter Beteiligung der MMPs und TIMPs statt (Galis et al., 1994).

Über die MMP-2 und MMP-9 bei arterieller Hypertonie wurden unterschiedliche, teilweise gegensätzliche, Ergebnisse publiziert. Sowohl verminderte Expression und Aktivität der MMP-2 und MMP-9 als auch vermehrte Expression und Aktivität bei arterieller Hypertonie wurden bei Mensch und Tier beschrieben (Ahmed et al., 2006; Castro et al., 2010; Marchesi et al., 2012).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Änderungen der MMP-Synthese und MMP-Aktivität abhängig von der Dauer des Bestehens der arteriellen Hypertonie sein könnte (Castro et al., 2010; Flamant et al., 2007; Lehoux et al., 2004; Li-Saw-Hee et al., 2000; Pu et al., 2008; Robert et al., 1997; Zervoudaki et al., 2003, 2004). Es wird angenommen, dass in den Anfangsstadien der arteriellen Hypertonie eine erhöhte Aktivität der MMPs vorliegt und somit eine Veränderung mit Umbau der Gefäße erfolgt, um sich dem erhöhten intravaskulären Druck anzupassen. Zu diesem Zeitpunkt besitzen die Gefäße noch eine gewisse Verformbarkeit und Elastizität. Haben die Umbauvorgänge zu einer Verminderung der intravaskulären mechanischen Reizung in Form von Druck und

„shear stress“ geführt, sinkt auch der Reiz zur Stimulierung und Aktivierung von MMPs (Lehoux et al., 2004, 2006).

Vor allem die Ergebnisse von Robert *et al* (1997) unterstützen diese Hypothese, denn sie zeigten erhöhte vaskuläre MMP-2-Aktivität während der initialen Phase der Aldosteron-induzierten arteriellen Hypertonie im Versuch mit Ratten, jedoch eine Herunterregulation der MMP-2-Aktivität bei denselben Versuchsobjekten nach 24 Monaten. Castro *et al.* (2010) konnten durch eine Suppression der MMPs (-2, -9 und -14) mit einem unspezifischen MMP-Inhibitor (Doxycyclin) verhindern, dass es nach Induktion einer Hypertonie bei Ratten zu strukturellen Veränderungen der Gefäße kommt. Versuche mit transmuraler Druckerhöhung in Arterien und Venen *ex vivo* induzierten eine vermehrte MMP-2- und MMP-9-Expression und weisen auf eine Beteiligung dieser MMPs bei Hypertonie-assoziiertem frühen vaskulären Remodeling hin (Chesler et al., 1999; Mavromatis et al., 2000). Die Untersuchungen von Flamant *et al.* (2007), die einen Anstieg von MMP-9 bei frischem arteriellen Hypertonus zeigten, dessen Abwesenheit zu einer erhöhten vaskulären Steifigkeit führt, weisen ebenfalls in diese Richtung. Und auch Lehoux *et al.* (2004) wiesen erhöhte MMP-9-Aktivität in frühen Stadien des hypertensiven vaskulären Remodelings nach. In einem späteren Stadium des arteriellen Hypertonus kommt es zur Suppression der MMPs und zur Akkumulation von EZM und somit zu Gefäß- und Organfibrosen, die zur Versteifung der Arterien und zur kardialen Fibrose führen (Intengan and Schiffrin, 2001; Lindsay et al., 2002).

Eine reduzierte Aktivität der MMP-2 und MMP-9, und damit einhergehend ein verringerter Abbau von Kollagen I, III, IV, V und Gelatine als Bestandteile der EZM, führt zu einer Akkumulation dieser in der EZM. Die Kollagene I und III sind hauptsächlicher Bestandteil der Intima, Media und Adventitia von Arterien. Die Kollagene IV und V sind hauptsächlicher Bestandteil, in geringeren Mengen auch I und III, der Basalmembranen der Endothelzellen und glatten Muskelzellen (Intengan and Schiffrin, 2000). Aufgrund der Fähigkeit, die genannten Substrate zu verdauen, wird in zahlreichen Studien darauf hingewiesen, dass das Gleichgewicht zwischen MMPs und TIMPs entscheidend für die Veränderung der EZM ist und somit das kardiovaskuläre Remodeling von Myokard und Gefäßen beeinflusst (Intengan and Schiffrin, 2000, 2001; Lindsay et al., 2002; Lopez et al., 2004; Zervoudaki et al., 2003, 2004).

2 Fragestellung

Die arterielle Hypertonie ist Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Sie erhöht das Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfälle, den plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit (Williams et al., 2018). Die Ursache dieser Ereignisse liegt unter anderem in kardiovaskulären Umbauprozessen (Remodeling) und der kardiovaskulären Inflammation, die zur Entstehung und Progression der Atherosklerose beitragen. Diese Prozesse können durch spezifische Biomarker abgebildet werden. Zu diesen spezifischen Biomarkern gehören die Matrix-Metalloproteinasen und die Tissue inhibitors of metalloproteinases.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der renalen sympathischen Denervation auf den Blutdruck bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie sowie auf das kardiovaskuläre Remodeling zu untersuchen. Über den Effekt einer möglichen Blutdruckreduktion hinaus sollten weitere Effekte der RSD auf das Herz-Kreislauf-System durch Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Blutdruckreduktion und kardiovaskulärem Remodeling nachgewiesen werden. Hierfür sollte untersucht werden, ob die renale sympathische Denervation als antihypertensive Therapie einen Einfluss auf die Matrix-Metalloproteinasen 2 und 9 und auf den Tissue inhibitor of metalloproteinases I hat.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine klinische Registerstudie. Die Studie wurde am Universitätsklinikum Gießen in der Medizinischen Klinik I – Kardiologie sowie an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim durchgeführt. Die humanen Proben wurden entsprechend einem definierten Protokoll entnommen, verarbeitet und bis zur Analyse der spezifischen Biomarker bei -80 °C tiefgefroren. Bei dem vom Menschen entnommenen Material handelt es sich um Serumproben. Die projektbezogenen Untersuchungen wurden von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen geprüft und genehmigt (AZ.: 230/11, AZ.: 69/11).

3.2 Patienten

3.2.1 Einschlusskriterien

Insgesamt wurden 60 Patienten zur prospektiven Beobachtung in die klinische Registerstudie eingeschlossen. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war der Nachweis eines therapierefraktären Hypertonus mit systolischen Werten $> 160\text{ mmHg}$ (bei Diabetes mellitus $> 150\text{ mmHg}$) trotz einer medikamentösen Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva in maximal tolerierbarer Dosis, von denen eines ein Diuretikum war (Krum et al., 2009). Die ausgewählten und für die Studie geeigneten Patienten wurden einer renalen Denervation unterzogen.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für den Einschluss in das Register sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Aufklärung zur renalen Denervation wurde von den studienbetreuenden Ärzten durchgeführt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur renalen Denervation und Teilnahme an der Studie.

Tab. 4 **Ausschlusskriterien für den Einschluss in das Register**

Sekundärer arterieller Hypertonus
➤ Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
➤ Renale Hypertonie
- Renovaskuläre Erkrankungen, z. B. Nierenarterienstenose
- Renoparenchymatöse Erkrankungen
➤ Phäochromozytom
➤ Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)
➤ Andere sekundäre Formen
- Aortenisthmusstenose, Aortensklerose
Angeborene Gefäßanomalien, z. B. doppelt angelegte Nierenarterien
Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris oder ein zerebrovaskuläres Geschehen in den letzten 6 Monaten
Diabetes mellitus Typ I
Hämodynamisch relevante Klappenvitien
Anamnesticke Hinweise oder klinische Zeichen einer akuten zerebralen Durchblutungsstörung
Systemische Infektionen
Malignome
Rheumatoide Erkrankungen
Bestehende oder geplante Schwangerschaft
Fehlende Einwilligung

3.3 Ablauf der Studie

Bei den Studienteilnehmern wurden bei stationärer Aufnahme ein Aufnahmegespräch, eine körperliche Untersuchung, mehrere Blutdruckmessungen, wiederholte Blutentnahmen (Routinelabor und Serumproben), eine echokardiografische Untersuchung und die Erfassung der Medikamenteneinnahme durchgeführt. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine unveränderte Medikamenteneinnahme bis zu sechs Wochen vor der renalen Denervation. Die Patienten und behandelnde Ärzte wurden aufgefordert, die antihypertensive Medikation unverändert weiterzuführen, ausgenommen waren medizinisch notwendige Gründe. Für die Follow-up-Termine nach sechs Monaten wurden Wiedervorstellungen in der kardiologischen Ambulanz am Universitätsklinikum Gießen oder an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim vereinbart. Hier haben erneute Blutdruckmessungen, Blutentnahmen (Routinelabor plus Serumproben), echokardiografische Untersuchungen, Reevaluierungen der Medikamenteneinnahme und Besprechung möglicher Komplikationen und Symptome stattgefunden.

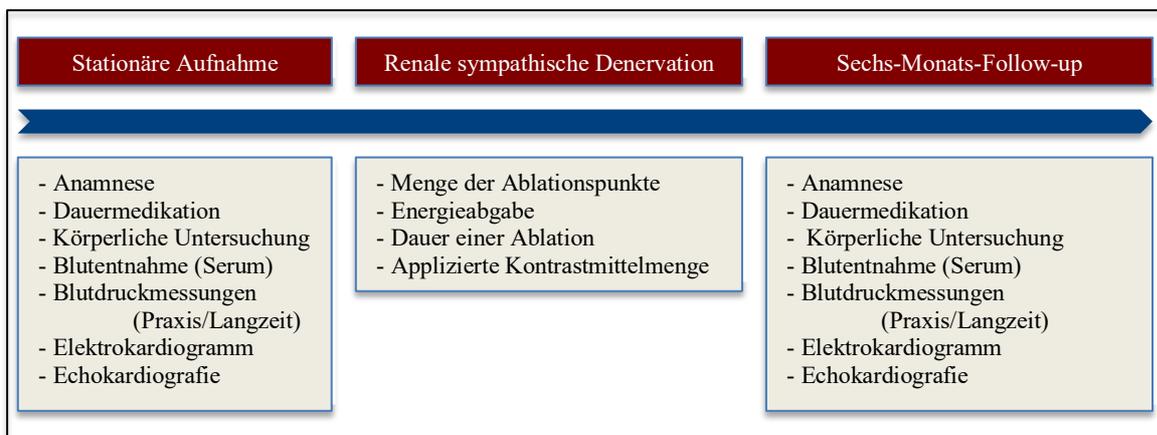


Abb. 7 **Studiendesign:** Zeitlicher Ablauf nach Einschluss in die Studie

3.3.1 Patientenanamnese

Ein ausführliches Anamnesegespräch erfolgte am Aufnahmetag. Die Patienten wurden bezüglich verschiedener Aspekte ihrer Krankheitsgeschichte befragt. Die erfragten Aspekte der Krankengeschichte sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 5 Patientenanamnese

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:
➤ Arterielle Hypertonie
➤ Familiäre Prädisposition bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse oder Erkrankungen
➤ Nikotinabusus
➤ Diabetes mellitus
➤ Hyperlipoproteinämie
➤ Adipositas
Bekannte Vorerkrankungen
Anzahl der verordneten Medikamente, insbesondere Menge, Wirkstoffe und Dosis der Antihypertensiva
Symptome, die auf den erhöhten Blutdruck zurückzuführen sind
Hinweise auf Herzinsuffizienz (NYHA)
Hinweise auf Koronare Herzkrankheit (CCS)

3.3.2 Bestimmung des Blutdrucks

Zu den Zeitpunkten vor der renalen Denervation sowie zur Follow-up-Untersuchung sechs Monate postprozedural wurden Blutdruckmessungen durchgeführt. Die Blutdruckmessungen wurden sowohl als indirekte Blutdruckmessung nach Riva-Rocci mit einem mechanischen Sphygmomanometer („Praxisblutdruckwert“) als auch als Langzeitblutdruckmessung („ABPM“) mit den Geräten „Spacelabs 90207“ (Spacelabs Healthcare, Herford, UK) durchgeführt. Die indirekten Messungen wurden dreimalig durchgeführt und die Werte gemittelt. Die Messungen der Geräte der 24-Stunden-Blutdruckmessungen fanden tagsüber alle 15 Minuten und nachts alle 30 Minuten statt. Diagnosestellung und Blutdruckmessungen erfolgten nach den Richtlinien des ESC für die Behandlung des arteriellen Hypertonus (Mancia et al., 2013; Williams et al., 2018). Aufgrund der in den Follow-up-Untersuchungen gemessenen Praxisblutdruckwerte wurden die Patienten in Responder (systolische Blutdrucksenkungen > 10 mmHg) und Non-Responder (systolische Blutdrucksenkungen < 10 mmHg) unterschieden (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009). Bei den Langzeitblutdruckmessungen wurden Patienten

bereits ab einer systolischen Blutdruckreduktion von > 5 mmHg sechs Monate nach Denervation als Responder klassifiziert (Mahfoud et al., 2013).

3.3.3 Blutprobenbearbeitung

Blutentnahme und Blutentnahmezeitpunkte

Vor der renalen Denervation und zum Zeitpunkt des sechsmonatigen Follow-ups wurde den Patienten zur Bestimmung der Serumwerte der Biomarker venöses Blut entnommen. Blutentnahmen erfolgten aus der Vena cubiti media mit jeweils 10 ml Vollblut in zwei Serumprobenröhrchen (ohne Zusätze). Proben für das Routinelabor wurden zur selben Zeit entnommen.

Verarbeitung der Proben

Die Proben wurden maximal bis zu zwei Stunden bei 5°C zwischengelagert. Anschließend wurde mit den entnommenen Serumproben eine Zentrifugation mit dem Gerät Rotanta/RP der Firma Hettich-Zentrifugen (Tuttlingen, Deutschland) bei 3000 g für zehn Minuten bei 4°C durchgeführt. Bei dieser Zentrifugation entstand jeweils ein Überstand, der in Eppendorfgeläße abpipettiert und bei -80°C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert wurde.

3.4 Renale sympathische Denervation

Die renale sympathische Denervation wurde nach dem zu dem Zeitpunkt aktuellen interventionellen Standard mit dem Symplicity®-Kathetersystem durchgeführt (Medtronic/Ardian Inc., USA) (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009). Das Prozedere verfolgt das Ziel, die sympathischen Nervenfasern, die die Nierenarterien umgeben und in sie hineinragen, durch Radiofrequenzablation zu veröden.

Die Patienten erhielten zu Beginn der Intervention einen venösen Zugang, über den Flüssigkeiten und Medikamente verabreicht werden konnten. Blutdruck, Herzrhythmus und Herzfrequenz wurden überwacht. Prä- und postprozedural erhielten alle Patienten intravenös 500 ml 0,9%iges NaCl.

Die Femoralarterie wurde als Zugang gewählt und die Punktionsstelle örtlich betäubt. Vorgegangen wurde nach der Seldinger-Methode. Nach Punktion der Arterie wurde eine Schleuse eingebracht. In diese Schleuse hat man einen Führungskatheter platziert, über den der Symplicity®-Katheter eingeführt werden konnte, und das für die Angiografie notwendige Kontrastmittel appliziert. Zu Beginn der Angiografie wurden beiderseits Nierenarterienstenosen als sekundäre Ursache des Hypertonus ausgeschlossen. Eine anatomische Voraussetzung ist eine Nierenarterienlänge von mindestens 2 cm und ein Nierenarteriendiameter > 4 mm, um einen kontinuierlichen Blutfluss zu gewährleisten, der der Kühlung während der Prozedur dienen soll.

Daraufhin wurde ein 6F-Symplicity®-Katheter transfemoral eingeführt, bis in die Nierenarterien vorgeschoben und mit dem Radiofrequenzgenerator des Symplicity®-Kathetersystems verbunden, der kontinuierlich die Impedanz an der Katheterspitze misst. Durch die Impedanzmessung ist es möglich, festzustellen, ob Kontakt zwischen Katheter und Gefäßwand herrscht. Weiterhin wurden während der Ablation sowohl die Temperatur der Katheterspitze als auch die freigegebene Energie registriert. Auch die Kontrastmittelmenge und die Dauer der Intervention wurden protokolliert. In den Nierenarterien wurden vier bis sechs Radiofrequenz-Ablationspunkte sowohl longitudinal als auch zirkulär gesetzt. Die Ablationspunkte setzte man von distal nach proximal in ca. 5 mm Abständen. Durch dieses Vorgehen sollte gewährleistet werden, dass möglichst viele Nervenfasern verödet werden. Jeder Ablationspunkt wurde jeweils mit maximal acht Watt und einer maximalen Dauer von bis zu zwei Minuten appliziert. Die Katheterspitzentemperatur kann 50–70 °C erreichen und dient der Verödung eines

Großteils der zirkulär in der Adventitia der Nierenarterie verlaufenden sympathischen Nervenfasern.

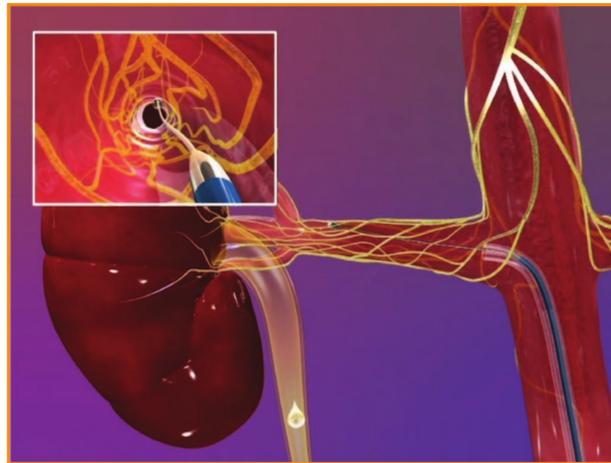


Abb. 8 Zeigt einen in der rechten Nierenarterie platzierten Symplicity[®]-Katheter aus Krum, H., Sobotka, P., Mahfoud, F., Böhm, M., Esler, M., and Schlaich, M. (2011). Device-based antihypertensive therapy: Therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation* 123, 209–215. Der Bildausschnitt links oben zeigt die Katheterspitze im Gefäßlumen.

Abdominelle Schmerzen während der Prozedur wurden mit intravenösen Gaben von Anxiolytika und Narkotika behandelt. Im Mittel betrug die Behandlungsdauer 22 Minuten. Während der Prozedur wurde eine systemische Antikoagulation mit Heparin durchgeführt. Die Patienten erhielten nach Intervention 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag für einen Zeitraum von drei Monaten.

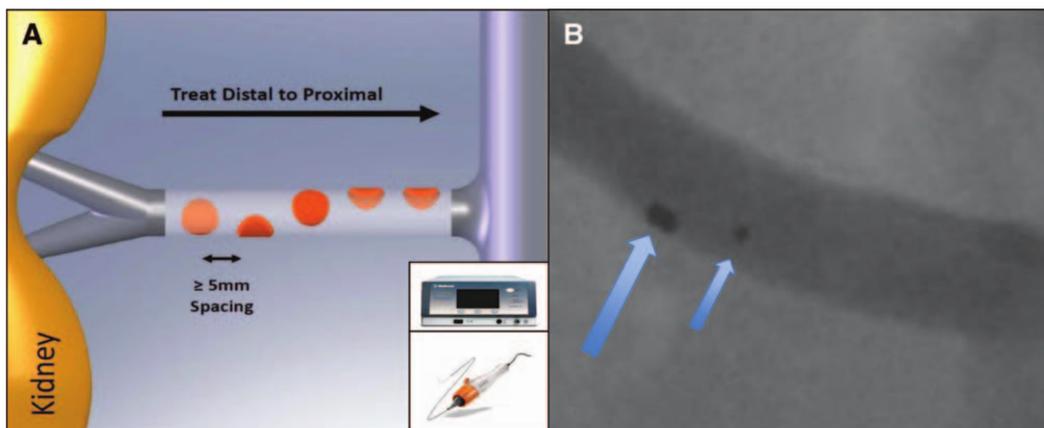


Abb. 9 Das Symplicity[®]-Denervations-System aus Myat, A., Redwood, S.R., Qureshi, A.C., Thackray, S., Cleland, J.G.F., Bhatt, D.L., Williams, B., and Gersh, B.J. (2013). Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension a contemporary synopsis and future implications. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 6, 184–197. **A** = Zirkuläre Ablationspunkte innerhalb der Nierenarterie. Symplicity[®]-Katheter und -Generator. **B** = Optimaler Kontakt der Ablationssonde mit der Nierenarterienwand. Der große Pfeil zeigt auf die Sondenspitze, der kleine Pfeil auf einen Marker des Katheters.

3.5 Laborchemische Untersuchungen und Auswertung

3.5.1 Verwendete Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kits (ELISA-Kits)

Für die Bestimmung der MMP-2- und MMP-9-Konzentrationen wurden die ELISAs „Quantikine Human MMP-2 und -9 Immunoassays“ der Firma R&D Systems, Minneapolis, USA, benutzt.

Die minimal messbare Konzentration des ELISA-Kits für MMP-2 beträgt 0.156 ng/mL, der Variationskoeffizient beträgt 5,6 %. Nachweisen lassen sich mit diesen Kits zwei Formen des MMP-2: natürliches und rekombinantes freies MMP-2.

Die minimal messbare Konzentration des ELISA-Kits für MMP-9 beträgt 0.156 ng/mL, der Variationskoeffizient beträgt 5,5 %. Nachweisen lassen sich mit den MMP-9-Kits folgende Formen des MMP-9: natürliches und rekombinantes humanes 92 kDa Pro-MMP-9 und das aktive 82 kDa MMP-9.

TIMP-1 wurde durch die Benutzung der ELISAs „Quantikine Human TIMP-1 Immunoassays“ der Firma R&D Systems, Minneapolis, USA, gemessen. Die minimal messbare Konzentration des ELISA-Kits von TIMP-1 beträgt 0.151 ng/mL, der Variationskoeffizient beträgt 4,9 %. Nachweisen lassen sich mit TIMP-1-Kits folgende Formen des TIMP-1: natürliches und rekombinantes humanes TIMP-1.

3.5.2 Durchführung der Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA)

Zur Quantifizierung der Biomarker MMP-2, MMP-9 und TIMP-1 wurden „Enzyme-linked Immunosorbent Assays“ (ELISA) der gesammelten Serumproben durchgeführt. Die Methode beruht auf einem „Sandwich-ELISA“-Konzept.

Hierfür wurden zwei spezifische Antikörper für die zu quantifizierenden Antigene benötigt. Die vorpräparierten 96-Wells-Mikrotiterplatten (Firma R&D Systems, Minneapolis, USA) sind bereits mit monoklonalen (MMP-9, TIMP-1) oder polyklonalen (MMP-2) Antikörpern behaftet. Für MMP-2 wurden 50 µl, für MMP-9 100 µl und für TIMP-1 50 µl der Serumproben benötigt. Die entsprechende Menge an Standardlösung wurde zur Konzentrationsbestimmung in einer Verdünnungsreihe angesetzt. Die Standardlösungen und die Serumproben wurden in Duplikaten in die Wells gegeben und anschließend bei Raumtemperatur für zwei Stunden auf einem Mikrotiterplatten-Schüttler inkubiert. An den immobilisierten Antikörper bindet während der Inkubationszeit das in den Serumproben enthaltene zu quantifizierende Antigen.

Es folgte ein Waschvorgang, in dem nicht gebundene Antigen-Substrate und andere Proteine gewaschen werden. Somit verbleibt nur der Antikörper-Antigen-Komplex in den Wells. Daraufhin wurde ein zweiter spezifischer Antikörper (sekundärer Antikörper), an den ein Enzym gekoppelt ist, hinzugefügt, der in entsprechender Menge an das Antigen bindet. Es folgte eine erneute zweistündige Inkubation auf dem Schüttler.

Ein weiterer Waschvorgang entfernte den nicht gebundenen, überschüssigen sekundären Antikörper. Durch Zugabe von 200 µl einer Substratlösung (Schwefelsäure/Tetramethylbenzidine) hat das gekoppelte Enzym während einer Inkubationszeit von 30 Minuten unter lichtgeschützten Bedingungen einen Farbumschlag proportional zur Menge des gebundenen Proteins bewirkt. Durch Zugabe von jeweils 50 µl Stopplösung wurde die Reaktion beendet. In den Wells erfolgte nun ein Farbumschlag von blau zu gelb. Die Auswertung der verwendeten ELISAs wurde mit dem Plate-Reader Infinite M200 PRO der Firma TECAN (Männerdorf, Schweiz) durchgeführt und fand durch Farbabormessung bei 450 nm statt. Nach diesem Vorgehen wurden alle ELISAs gemäß den Vorgaben des Herstellers durchgeführt.

3.5.3 Materialienliste der ELISA-Analyse

Folgende Materialien kamen bei der ELISA-Durchführung zum Einsatz:

- Quantikine Human MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ELISA-Kits (R&D Systems)
- 96 Well Polystyrol Mikrotiterplatten behaftet mit polyklonalen Antikörpern gegen MMP-2, monoklonalen Antikörpern gegen MMP-9, monoklonalen Antikörpern gegen TIMP-1
- Polyklonale Peroxidase-gekoppelte Zweitantikörper gegen MMP-2, MMP-9 und TIMP-1
- MMP-2-, MMP-9-, TIMP-1-Standard mit jeweils rekombinatem MMP-2, MMP-9, TIMP-1 zur Konzentrationsbestimmung
- Farbreagenzien: Wasserstoffperoxid und Tetramethylbenzidine
- Stopplösung (2-N-Schwefelsäure)
- Plate-Reader TECAN Infinite M200 PRO
- Pipetten und Pipettenspitzen
- Destilliertes Wasser
- Horizontaler Mikrotiterplatten-Schüttler Grant-Instruments PMS-1000
- Waschpuffer

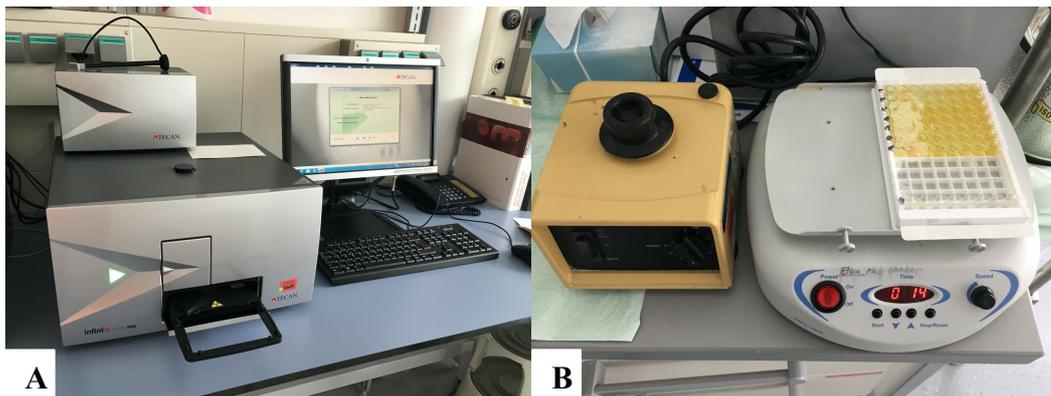


Abb. 10

A = TECAN Infinite Mikrotiterplatten Reader

B = Mikrotiterplatten-Schüttler Grant-Instruments PMS-1000

3.6 Datenerfassung

In einer für Biomarkerforschung entwickelten elektronischen Datenbank wurden die studienrelevanten Patientendaten erfasst. Die Verwaltung dieser Daten fand in pseudonymisierter Form im Studienzentrum des Universitätsklinikums Gießen statt. Des Weiteren wurden die Patienten bei stationärer Aufnahme durch das klinikinterne Computersystem (Kaos-Care und ICU-Data) erfasst. In diesen klinikinternen Programmen werden alle patientenbezogenen Daten, Untersuchungen, Diagnosen, Therapien, Operationen und Interventionen sowie Informationen über den aktuellen und vorherige Klinikaufenthalte dokumentiert.

The screenshot shows the BioRegister web interface. At the top, there is a header with the 'BioRegister' logo (a red virus icon with a blue arrow) and the UKGM logo (Kerckhoff Herz- und Thoraxzentrum, Universitätsklinikum Gießen und Marburg - Kardiologie). Below the header, the main content area is titled 'Eingabe der Studiendaten für das Bioreg Register'. On the left side, there is a sidebar with a list of user actions: Patient überprüfen, Patient anlegen, Patient=>Studie, Proben eingeben, Proben bearbeiten, Proben löschen, Etiketten drucken, BN: Akten bestellen, TO-DO-Liste, Klinische Daten eingeben, Passwort ändern, and Logout. The main content area contains a form with a search bar for 'PatientenID' and a 'Patient prüfen' button. The form is titled 'Prüfen in welcher Studie ein Patient ist'.

Abb. 11 Interface des BioRegisters, in das alle klinischen und prozeduralen Daten eingegeben werden

Eingabe der Studiendaten für das Bioreg Register

Patient anlegen

? Patienten-ID:

? Patienten-ID wiederholen:

? Nachname:

? Vorname:

? Geburtsdatum:

? Geschlecht:

? Strasse:

? PLZ:

? Ort:

? Telefon:

? Mobiltelefon:

Hausarzt

? HA-Titel:

? Name Hausarzt:

? Vorname Hausarzt:

? HA Strasse:

? HA PLZ:

? HA Ort:

? Telefon Hausarzt:

Abb. 12 **Interface des BioRegisters**, Eingabe von persönlichen Patientendaten

3.7 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung bzw. als Median und Interquartile Range dargestellt. Häufigkeiten wurden als absolute Werte und in Prozent angegeben.

Die erhobenen Daten wurden in Abhängigkeit der zu untersuchenden Frage mittels des entsprechenden Verfahrens der deskriptiven Statistik untersucht. Angewandte Verfahren waren der Vorzeichentest, der Wilcoxon-Test, der Student's t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test. Korrelationsanalysen wurden durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen syst. Praxisblutdruckwerten und syst. Blutdruckreduktion sowie der Blutdruckreduktion zwischen Praxis- und Langzeitblutdruckmessungen zu untersuchen. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, wobei ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde. Für alle statistischen Analysen wurde die Statistik-Software SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) für Windows genutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 60 Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie, davon 37 männlich (62 %) mit einem Durchschnittsalter von 67,9 (\pm 9,6) Jahren in die Studie eingeschlossen. Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) betrug 28,7 (\pm 5,3) kg/m². Bei 63 % der Patienten war eine Hypercholesterinämie nachweisbar, 58 % hatten Übergewicht, 42 % Diabetes mellitus, bei 13 % bestand ein Nikotinabusus, und 33 % hatten eine familiäre Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Patienten wurden im Durchschnitt mit 5,3 (\pm 1,2) antihypertensiven Medikamenten unterschiedlicher Substanzklassen behandelt. Zu den verwendeten Substanzen gehörten Diuretika (93 %), β -Blocker (87 %), Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) bzw. Angiotensinrezeptor-Blocker (83 %), α -Blocker (80 %), Kalzium-Kanal-Blocker (65 %), und Aldosteron-Antagonisten (13 %). Die Baseline-Praxisblutdruckmessungen betragen im Durchschnitt systolisch 169,3 \pm 11,3 mmHg und diastolisch 81,4 (\pm 16,8) mmHg. Die Baseline-Langzeitblutdruckmessungen betragen durchschnittlich systolisch 155,1 (\pm 12,4) mmHg und diastolisch 80,9 (\pm 11,9) mmHg. Alle Prozeduren der renalen sympathischen Denervation wurden bilateral durchgeführt. Rechts mit 5,7 (\pm 1,3) Ablationspunkten (Dauer jeweils 120 Sekunden) und links mit 5,4 (\pm 1,2) Ablationspunkten (Dauer jeweils 120 Sekunden).

Patientencharakteristika mit klinischen und prozeduralen Daten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tab. 6 **Patientencharakteristika bei Studieneinschluss**

	(n = 60)
Alter in Jahren, Durchschnitt \pm SD	67.9 \pm 9.6
Männliches Geschlecht, <i>n</i> (%)	37 (62 %)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, <i>n</i> (%)	
Hypertonie	60 (100 %)
Hypercholesterinämie	38 (63 %)
Übergewicht	35 (58 %)
Diabetes mellitus	25 (42 %)
Positive Familienanamnese	20 (33 %)
Raucher	8 (13 %)
Body Mass Index (BMI) (kg/m ²)	28.7 \pm 5.3
Herzfrequenz (bpm)	67.2 \pm 13.3
Anzahl der antihypertensiven Medikamente, Durchschnitt \pm SD	5.3 \pm 1.2
Angiotensin-converting-enzym-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptor-Inhibitoren, <i>n</i> (%)	50 (83 %)
Kalzium-Kanal-Blocker <i>n</i> (%)	39 (65 %)
Diuretika, <i>n</i> (%)	56 (93 %)
Aldosteron-Rezeptor-Blocker, <i>n</i> (%)	8 (13 %)
β -Blocker, <i>n</i> (%)	52 (87 %)
α -Blocker, <i>n</i> (%)	48 (80 %)
Echokardiografische Parameter:	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, % Durchschnitt \pm SD	60.3 \pm 8.8
Mitral valve lateral E/E'	12.1 \pm 2.8
Prozedurale Daten der renalen sympathischen Denervation	
Anzahl der Ablationspunkte rechts, Durchschnitt \pm SD	5.7 \pm 1.3
Anzahl der Ablationspunkte links, Durchschnitt \pm SD	5.4 \pm 1.2
Temperatur (°C), Durchschnitt \pm SD	56.4 \pm 9.2

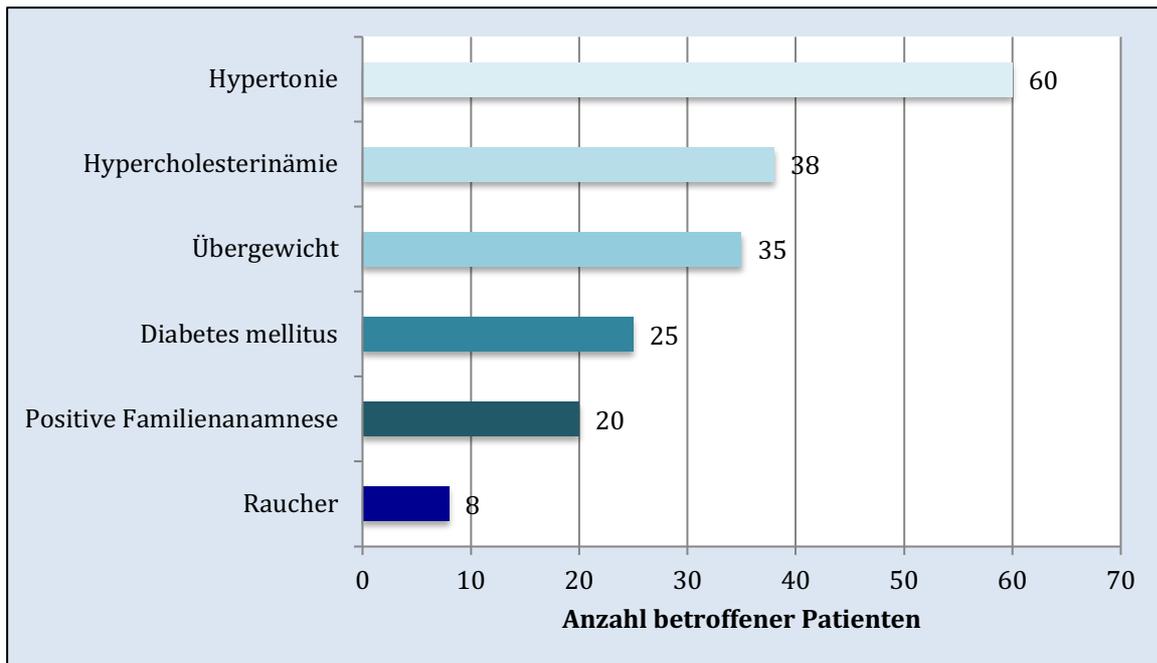


Abb. 13 **Kardiovaskuläre Risikofaktoren des Patientenkollektivs**

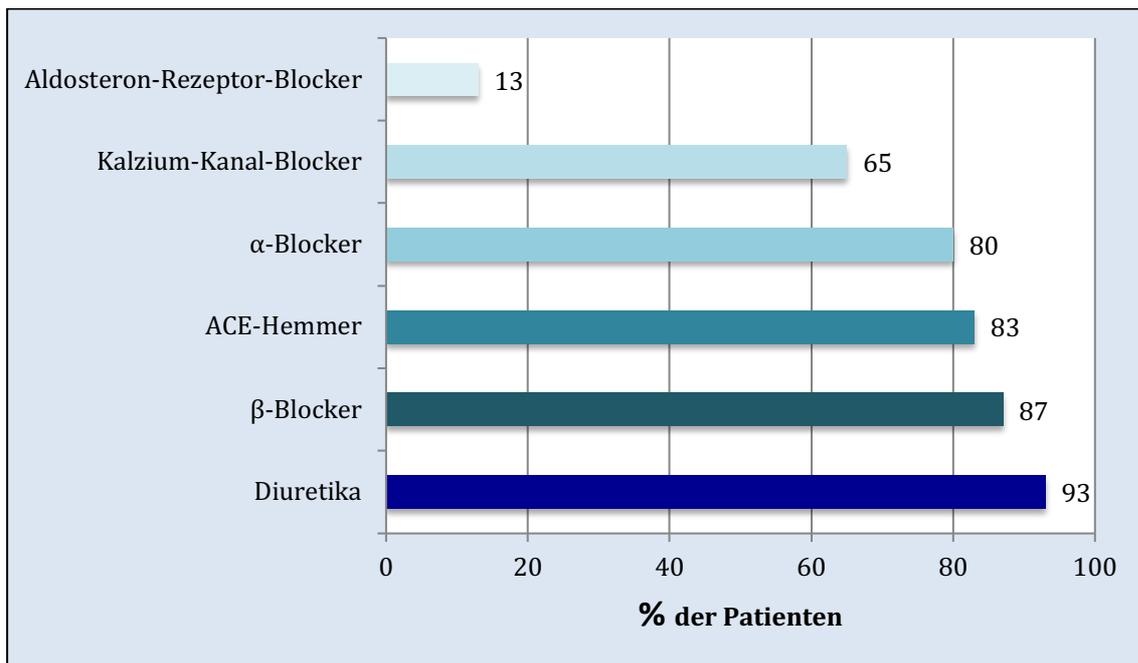


Abb. 14 **Prozentuelle Einnahme des jeweils verordneten antihypertensiven Medikaments**

4.2 Einfluss der renalen Denervation auf den Blutdruck

Praxisblutdruckmessung

Sechs Monate nach renaler Denervation wurde eine statistisch signifikante Reduktion des durchschnittlichen systolischen Praxisblutdrucks um 26,4 mmHg ($169,3 \pm 11,3$ mmHg Baseline vs. $142,9 \pm 13,8$ mmHg Follow-up; $p < 0,001$) gemessen (Abb. 15). Die diastolische Reduktion des durchschnittlichen Praxisblutdrucks betrug 5,9 mmHg ($81,4 \pm 16,8$ mmHg Baseline vs. $75,3 \pm 8,2$ mmHg Follow-up; $p = 0,02$) und war statistisch signifikant (Abb. 15). Die gemessenen Praxisblutdruckwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 7 dargestellt.

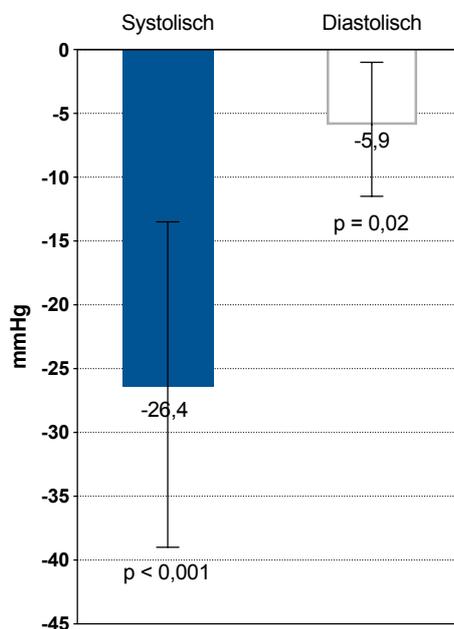


Abb. 15 **Praxisblutdruckreduktion sechs Monate nach renaler Denervation.** Dargestellt als Mittelwert \pm SD. SD = Standardabweichung.

Langzeitblutdruckmessung

Die Blutdruckveränderung der Langzeitblutdruckmessung nach sechs Monaten betrug im Mittel systolisch 14,1 mmHg (155,1 ± 12,4 mmHg Baseline vs. 141 ± 14,2 mmHg Follow-up; p = 0,001) und war signifikant (Abb. 16). Diastolisch betrug die Veränderung im Mittel 5,8 mmHg (80,9 ± 11,9 Baseline vs. 75,1 ± 9,7 mmHg Follow-up; p = 0,014) und war ebenfalls signifikant (Abb. 16). Die gemessenen Langzeitblutdruckwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 7 dargestellt.

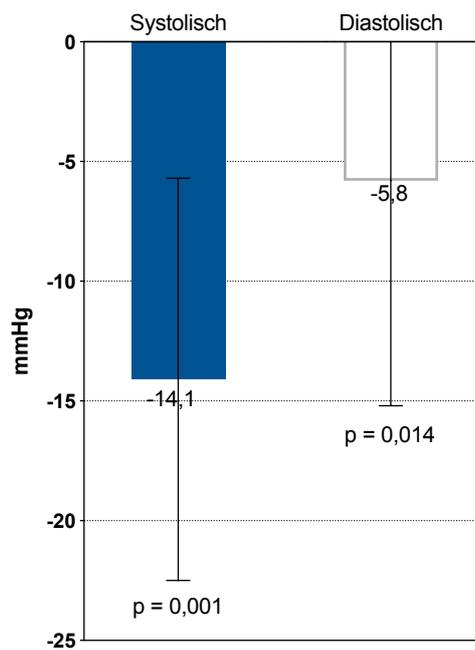


Abb. 16 **Langzeitblutdruckreduktion sechs Monate nach renaler Denervation.** Dargestellt als Mittelwert ± SD. SD = Standardabweichung.

Tab. 7 **Blutdruckergebnisse des gesamten Patientenkollektivs**

Praxisblutdruck in mmHg, Durchschnitt ± SD	Baseline (n = 60)	6-Monate Follow-up	p-value
Systolisch	169.3 ± 11.3	142.9 ± 13.8	0.001
Diastolisch	81.4 ± 16.8	75.3 ± 8.2	0.02
Langzeitblutdruckmessung (ABPM) in mmHg, Durchschnitt ± SD	Baseline (n = 60)	6-Monate Follow-up	p-value
Systolisch	155.1 ± 12.4	141.0 ± 14.2	0.001
Diastolisch	80.9 ± 11.9	75.1 ± 9.7	0.014

4.3 Einfluss der renalen Denervation auf Matrix-Metalloproteinasen und TIMP-1

Die durchschnittliche MMP-2-Konzentration im Serum betrug bei Studieneinschluss (Baseline) 192,3 ng/ml (IQR 158,2; 233,1). Sechs Monate nach renaler sympathischer Denervation konnte ein Anstieg auf durchschnittlich 231,3 ng/ml (IQR 190,1; 286,9) nachgewiesen werden (Abb. 17; Tab. 8).

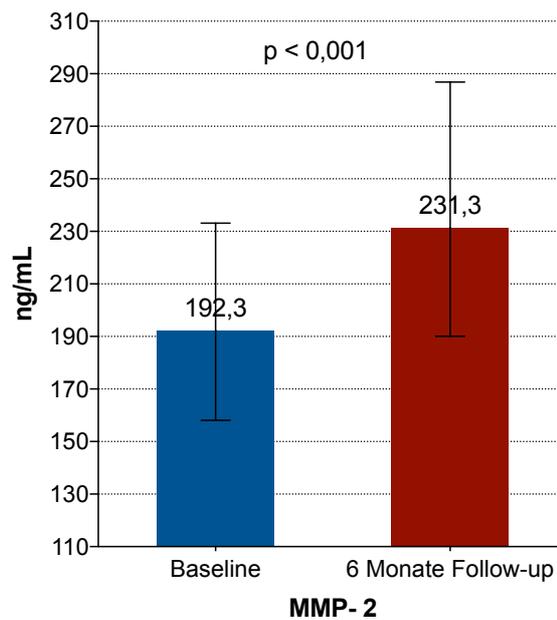


Abb. 17 **Konzentrationsänderung der MMP-2 im Verlauf.** Dargestellt als Median mit IQR. IQR, Interquartile Range.

Die durchschnittliche MMP-9-Konzentration im Serum betrug bei Studieneinschluss 425,2 ng/ml (IQR 309,3; 573,4). Sechs Monate nach renaler sympathischer Denervation konnte ein Anstieg auf durchschnittlich 574,1 ng/ml (IQR 463,3; 860,2) nachgewiesen werden (Abb. 18; Tab. 8).

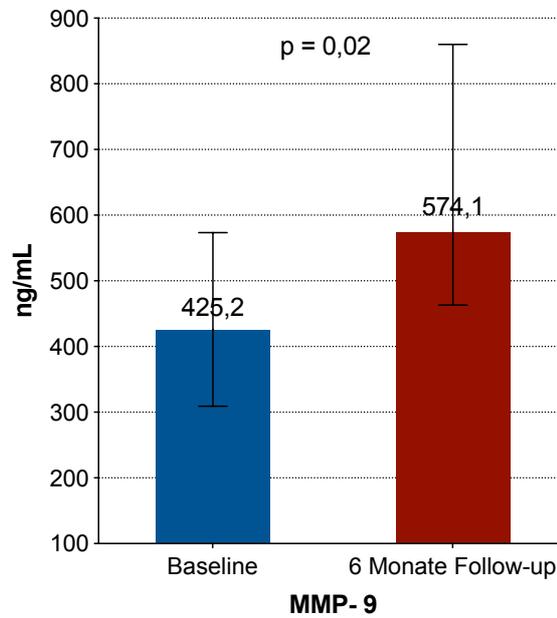


Abb. 18 **Konzentrationsänderung der MMP-9 im Verlauf.** Dargestellt als Median mit IQR. IQR, Interquartile Range.

Es konnten keine signifikanten Veränderungen der TIMP-1-Konzentration im Serum nachgewiesen werden [Baseline-Wert 229,7 ng/ml (IQR 191,3; 271,8) vs. Follow-up-Wert 248,4 ng/ml (IQR 218,7; 283,5)] (Abb. 19; Tab. 8).

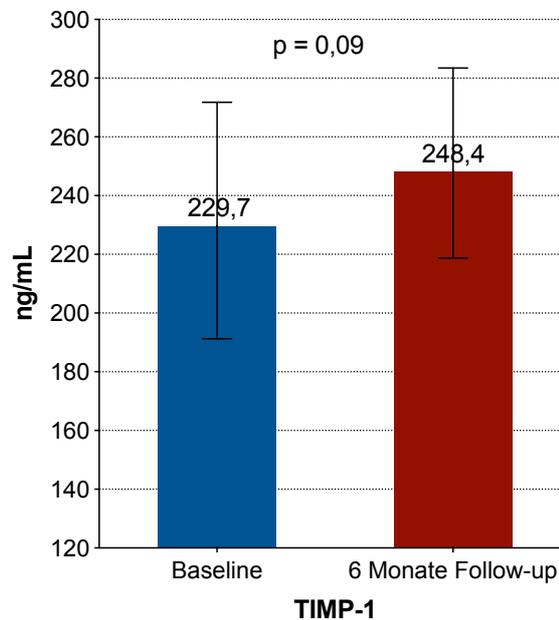


Abb. 19 **Konzentrationsänderung des TIMP-1 im Verlauf.** Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

Tab. 8 **Labormessungen Biomarker**

	Baseline	6 Monate Follow-up	p-value
MMP-2 (ng/ml), median (IQR)	192.3 (158.2; 233.1)	231.3 (190.1; 286.9)	< 0.001
MMP-9 (ng/ml), median (IQR)	425.2 (309.3; 573.4)	574.1 (463.3; 860.2)	0.02
TIMP-1 (ng/ml), median (ICR)	229.7 (191.3; 271.8)	248.4 (218.7; 283.5)	0.09

4.4 Responder versus Non-Responder

4.4.1 Blutdruck

Praxisblutdruckmessungen

Insgesamt konnten 49 von 60 Patienten, die der renalen sympathischen Denervation unterzogenen wurden, der Gruppe der Responder (82 %) zugeordnet werden. In Anlehnung an die Symplicity-Studien HTN-1 und HTN-2 wurden die Patienten als Responder klassifiziert, wenn eine Reduktion der systolischen Praxisblutdruckwerte nach sechs Monaten > 10 mmHg nachgewiesen werden konnte (Baseline syst. $171,9 \pm 12,9$ vs. Follow-up syst. $143,2 \pm 13,8$ mmHg; $p < 0,001$). Entsprechend wurden elf Patienten (18 %) als Non-Responder klassifiziert (Baseline syst. $166,4 \pm 6,7$ vs. Follow-up syst. $161,7 \pm 7,3$ mmHg; $p < 0,1$).

Die Blutdruckveränderungen beider Gruppen sind in Abbildung 20 und Tabelle 9 dargestellt.

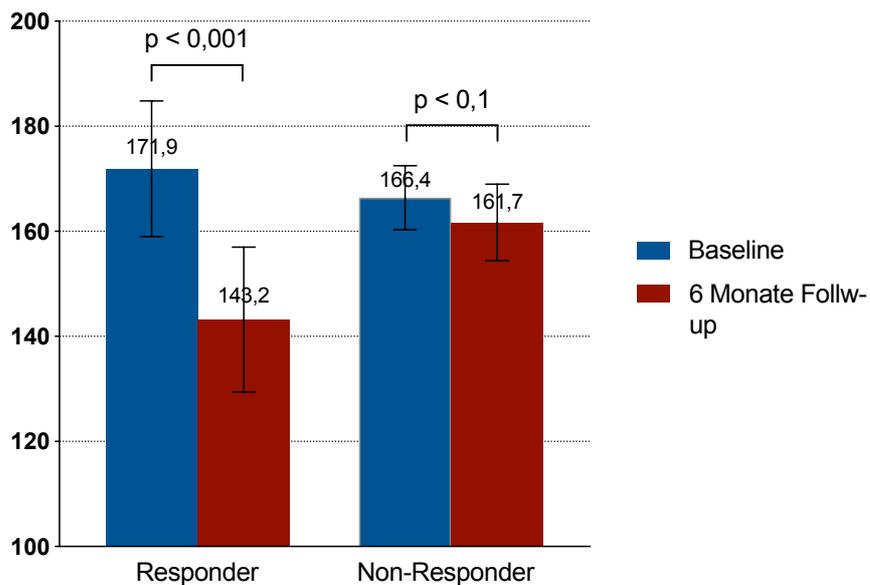


Abb. 20 Systolische Praxisblutdruckwerte im Vergleich Responder vs. Non-Responder zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up. Dargestellt als Mittelwert \pm SD. SD = Standardabweichung.

Die statistisch signifikante Blutdruckveränderung der Praxisblutdruckmessung betrug bei den Respondern nach sechs Monaten somit systolisch $-28,7 (\pm 14,8)$ mmHg und diastolisch $-8,1 (\pm 13,8)$ mmHg. Die Blutdruckveränderung betrug bei den Non-Respondern nach sechs Monaten systolisch $-4,7 (\pm 3,6)$ mmHg und diastolisch $-1,7 (\pm 1,6)$ mmHg (Abb. 21; Tab. 9).

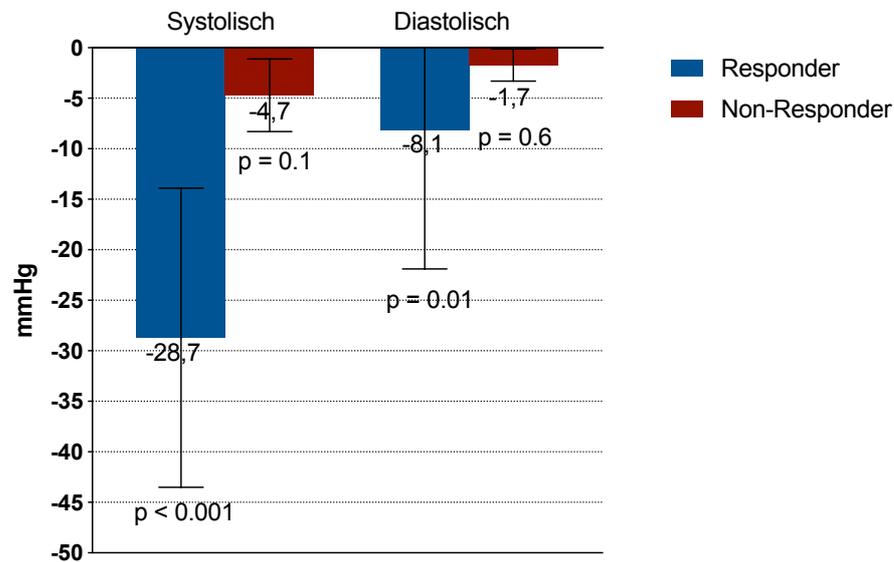


Abb. 21 **Mittlere Reduktion der Praxisblutdruckwerte im Vergleich Responder vs. Non-Responder.** Dargestellt als absolute Blutdruckreduktion \pm SD. Systolische und diastolische Blutdruckreduktion bei Respondern sowie systolische und diastolische Blutdruckreduktion bei Non-Respondern

Langzeitblutdruckmessungen

Bei den Langzeitblutdruckmessungen wurden Patienten bereits ab einer systolischen Blutdruckreduktion von > 5 mmHg als Responder klassifiziert (Mahfoud et al., 2013). Nach dieser Definition wurden 46 Patienten der Gruppe der Responder (76,7 %) zugeordnet (Baseline syst. $158,1 \pm 13,1$ mmHg vs. Follow-up syst. $140,8 \pm 12,6$ mmHg; $p = 0,001$). 14 Patienten wurden als Non-Responder (23,3 %) klassifiziert (Non-Responder: Baseline $153,3$ syst. $\pm 7,9$ mmHg vs. Follow-up syst. $151,2 \pm 16,2$ mmHg; $p = 0,29$).

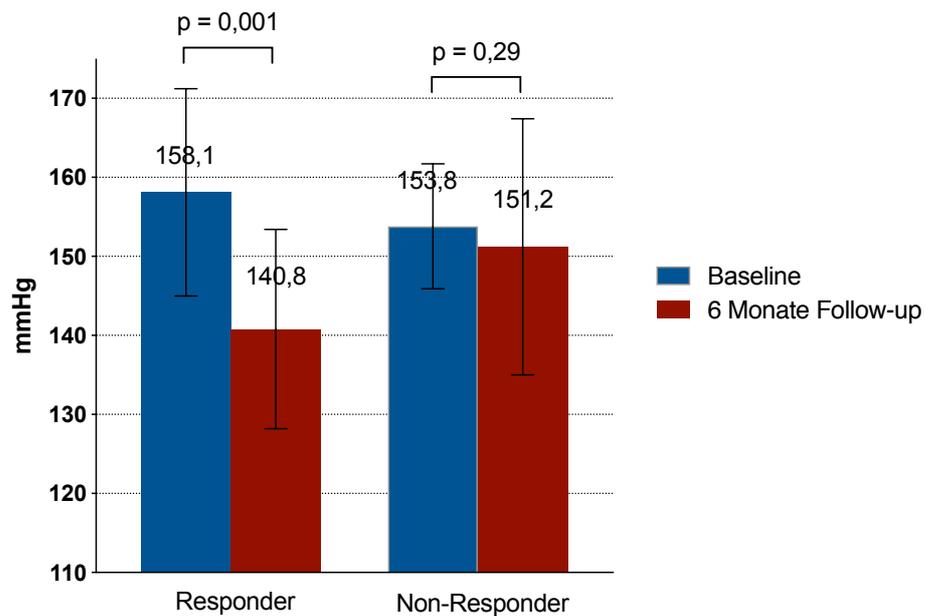


Abb. 22 Systolische Langzeitblutdruckwerte im Vergleich Responder vs. Non-Responder zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up. Dargestellt als Mittelwert \pm SD. SD = Standardabweichung.

Die statistisch signifikante Blutdruckveränderung der Langzeitblutdruckmessungen betrug bei den Respondern nach sechs Monaten somit systolisch $-17,3 (\pm 11,2)$ mmHg und diastolisch $-6,2 (\pm 6,6)$ mmHg. Die Blutdruckveränderung betrug bei den Non-Respondern nach sechs Monaten systolisch $-2,6 (\pm 2,6)$ mmHg und diastolisch $+0,9 (\pm 4,7)$ mmHg (Abb. 23; Tab. 9).

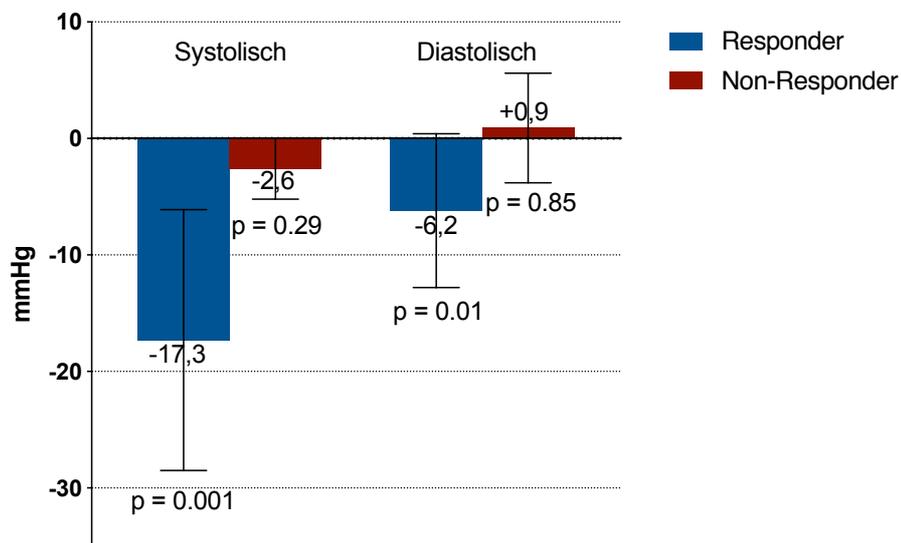


Abb. 23 **Mittlere Reduktion der Langzeitblutdruckwerte im Vergleich Responder vs. Non-Responder.** Dargestellt als absolute Blutdruckreduktion \pm SD. Systolische und diastolische Blutdruckreduktion bei Respondern sowie systolische und diastolische Blutdruckreduktion bei Non-Respondern

Tab. 9 **Blutdruck Responder versus Non-Responder**

	Baseline	6-Monate Follow-up	p-value
Praxisblutdruck in mmHg, Durchschnitt ± SD			
Responder (<i>n</i> = 49)			
Systolisch	171.9 ± 12.9	143.2 ± 13.9	< 0.001
Diastolisch	82.76 ± 11.8	74.7 ± 8.2	0.01
Non-Responder (<i>n</i> = 11)			
Systolisch	166.4 ± 6.07	161.7 ± 7.3	0.1
Diastolisch	81.6 ± 9.5	79.9 ± 6.7	0.6
Langzeitblutdruckmessungen in mmHg, Durchschnitt ± SD			
Responder (<i>n</i> =46)			
Systolisch	158.1 ± 13.1	140.8 ± 12.6	0.001
Diastolisch	79.8 ± 11.8	73.6 ± 6	0.01
Non-Responder (<i>n</i> = 14)			
Systolisch	153.8 ± 7.9	151.2 ± 16.2	0.29
Diastolisch	83.9 ± 11.25	84.8 ± 11.5	0.85

4.4.2. Matrix-Metalloproteinasen und TIMP-1

Praxisblutdruckmessungen

MMP-2

Sechs Monate nach renaler Denervation ist die MMP-2-Konzentration im Serum bei den Patienten, die durch eine signifikante Blutdruckreduktion in den Praxisblutdruckmessungen als Responder definiert wurden, signifikant angestiegen [Baseline 190,2 ng/ml (IQR 141,2; 226,8) vs. Follow-up-Wert 231,3 ng/ml (IQR 190,8; 291,0); $p = 0,001$]. Bei den Non-Respondern hingegen konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden [Baseline 217,8 ng/ml (IQR 178,8; 247,2) vs. Follow-up-Wert 223,5 ng/ml (IQR 188,2; 290,7); $p = 0,23$] (Abb. 24; Tab. 10).

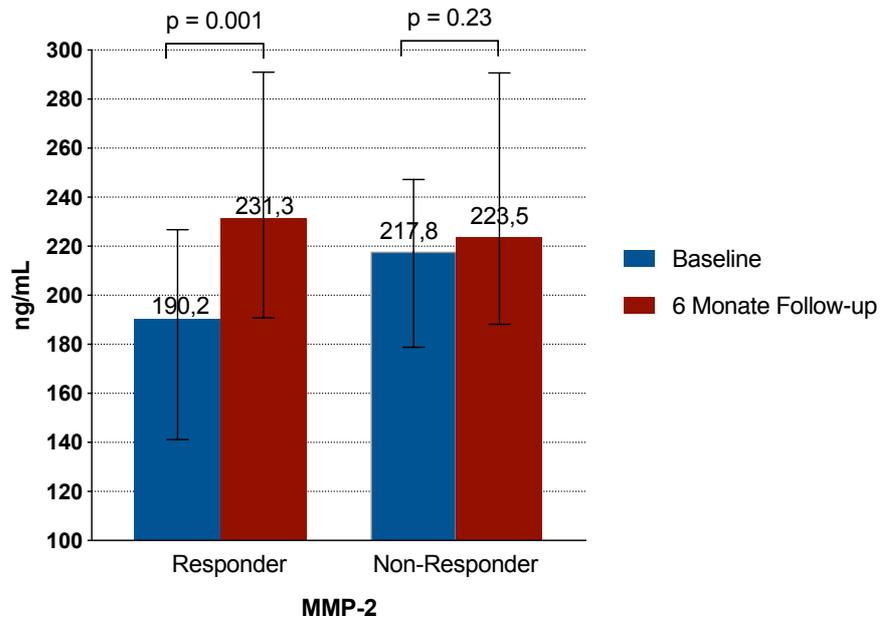


Abb. 24 **MMP-2-Veränderungen in Abhängigkeit von der Klassifizierung Responder versus Non-Responder.** Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

MMP-9

Sechs Monate nach renaler Denervation ist die MMP-9-Konzentration im Serum bei den Respondern [Baseline 396,9 ng/ml (IQR 309,0; 645,0) vs. Follow-up 587,6 ng/ml (IQR 445,1; 819,2); $p = 0,01$] signifikant angestiegen. Bei den Non-Respondern hingegen konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden [Baselinewert 518,2 ng/ml (IQR 267,9; 903,4) vs. Follow-up-Wert 547,0 ng/ml (IQR 370,5; 836,4); $p = 0,68$] (Abb. 25; Tab. 10).

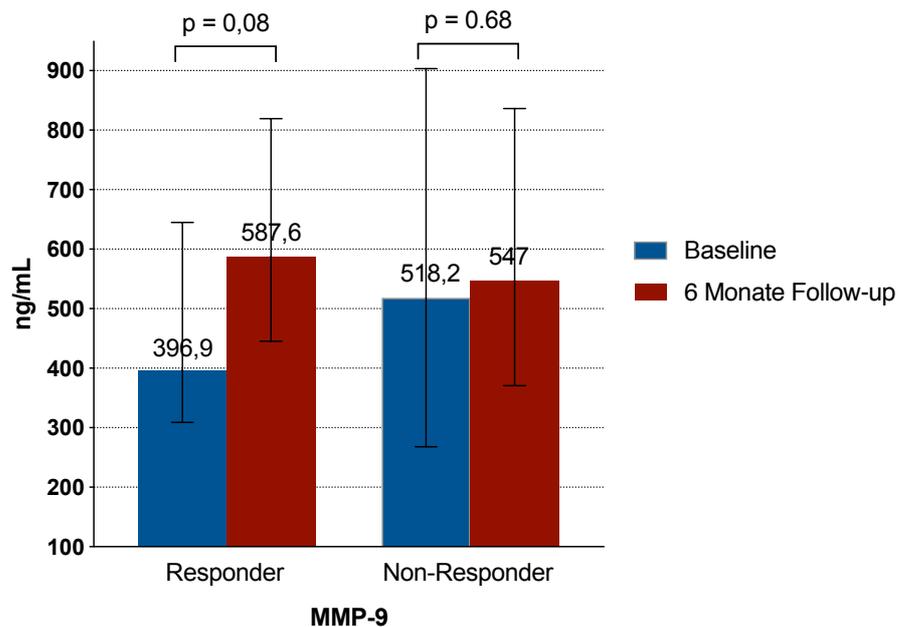


Abb. 25 MMP-9-Veränderungen in Abhängigkeit von der Klassifizierung Responder versus Non-Responder. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

TIMP-1

Sechs Monate nach renaler Denervation konnte in der Analyse der TIMP-1-Konzentration im Serum weder bei den Respondern [Baselinewert 223,9 ng/ml (IQR 190,1; 259,9) vs. Follow-up-Wert 248,4 ng/ml (IQR 223,7; 280,6); $p = 0,08$] noch bei den Non-Respondern [Baselinewert 242,6 ng/ml (IQR 213,3; 281,9) vs. Follow-up-Wert 241,8 ng/ml (IQR 200,9; 287,6); $p = 0,72$] eine signifikante Veränderung beobachtet werden (Abb. 26; Tab. 10) .

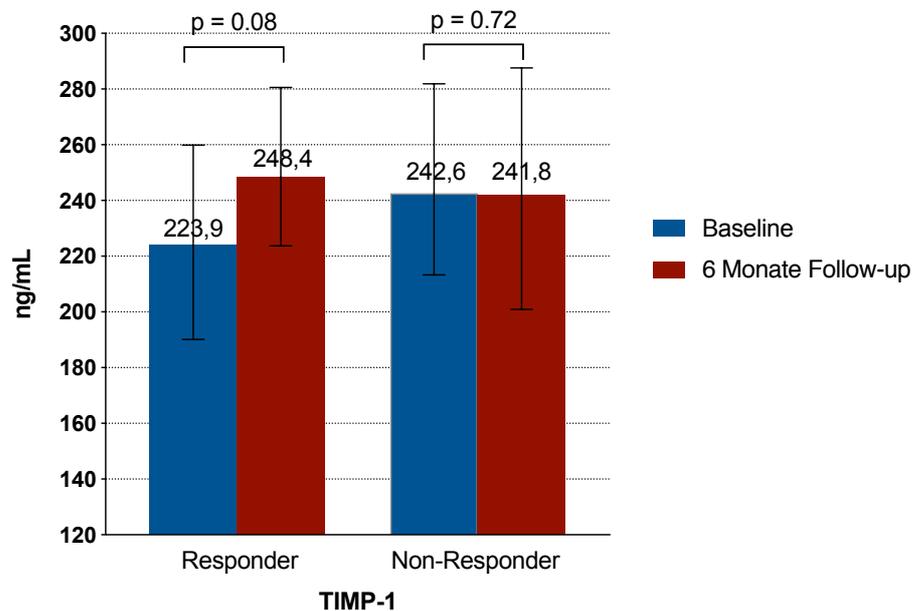


Abb. 26 TIMP-1-Veränderungen in Abhängigkeit von der Klassifizierung Responder versus Non-Responder. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses konnte für keinen der bestimmen Biomarker eine statistische Signifikanz zwischen Respondern und Non-Respondern nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der MMP- und TIMP-Messungen zum Studieneinschluss sind in Tab. 10 dargestellt.

Tab. 10 MMP- und TIMP-Messungen bei Praxisblutdruckmessungen zum Studieneinschluss

Baseline	Responder	Non-Responder	p-value
MMP-2-Werte: ng/ml, median (IQR)	190.2 (141.2–226.8)	217.8 (178.8–247.2)	0.08
MMP-9-Werte: ng/ml, median (IQR)	396.9 (309.0–645.0)	518.2 (267.9–903.4)	0.58
TIMP-1-Werte: ng/ml, median (IQR)	223.9 (190.1–259.9)	242.6 (213.3–281.9)	0.38

Langzeitblutdruckmessungen

Bei den durch die Langzeitblutdruckmessungen als Responder definierten Patienten konnten ebenfalls signifikante Anstiege der MMP-2 und MMP-9 gemessen werden. Erneut zeigten die TIMP-1-Messungen keine signifikante Veränderung sechs Monate nach renaler Denervation. Die Ergebnisse der MMP- und TIMP-Messungen bei Langzeitblutdruckmessungen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tab. 11 **MMP- und TIMP-Messungen bei Langzeitblutdruckmessungen**

	Baseline	6-Monate Follow-up	p-value
Responder MMP-2-Werte: ng/ml, median (IQR)	189.9 (144.7–226.8)	230.0 (185.8–285.6)	0.002
Non-Responder MMP-2-Werte: ng/ml, median (IQR)	220.1 (181.2–270.7)	218.3 (188.2–290.7)	0.25
Responder MMP-9-Werte: ng/ml, median (IQR)	382.3 (310.9–636.0)	572.1 (424.4–804.2)	0.04
Non-Responder MMP-9-Werte: ng/ml, median (IQR)	554.7 (297.9–945.0)	573.0 (382.5–936.4)	0.32
Responder TIMP-1-Werte: ng/ml, median (IQR)	226.4 (189.1–259.9)	247.5 (221.3–279.6)	0.06
Non-Responder TIMP-1-Werte: ng/ml, median (IQR)	248.5 (213.3–281.9)	249.8 (207.9–287.6)	0.74

4.5 Antihypertensive Medikation

4.5.1 Kalzium-Kanal-Blocker

MMP-2

Es konnte kein signifikanter Unterschied der MMP-2 zum Studieneinschluss zwischen Patienten ohne Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern [Median (IQR) 200.9 ng/mL (157.7; 246.2)] und Patienten mit Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern [Median (IQR) 199.6 ng/mL (170.5; 238.3)] nachgewiesen werden.

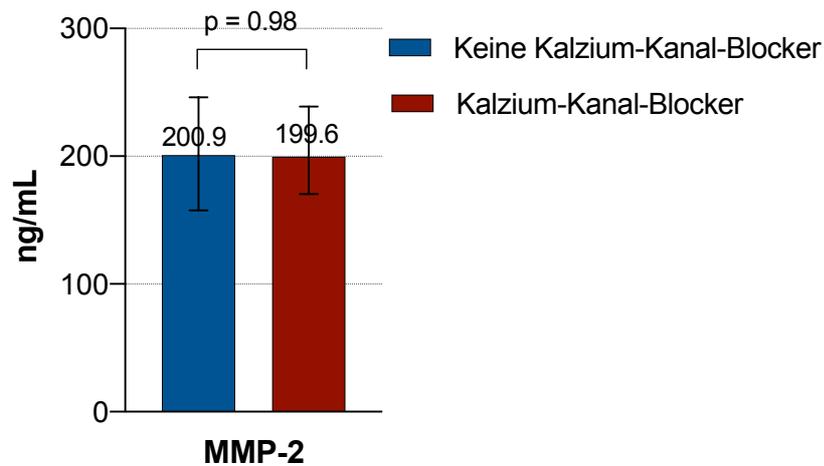


Abb. 27 MMP-2 in Abhängigkeit von der Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern zum Studieneinschluss. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

MMP-9

Es konnte kein signifikanter Unterschied der MMP-9 zum Studieneinschluss zwischen Patienten ohne Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern [Median (IQR) 568.3 ng/mL (368.3; 1047)] und Patienten mit Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern [Median (IQR) 358.3 ng/mL (293.7; 634.8)] nachgewiesen werden.

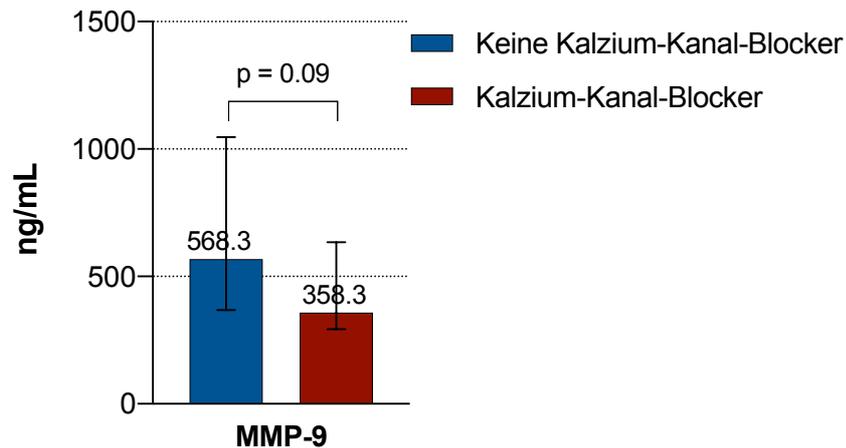


Abb. 28 MMP-9 in Abhängigkeit von der Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern zum Studieneinschluss. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

TIMP-1

Es konnte kein signifikanter Unterschied des TIMP-1 zum Studieneinschluss zwischen Patienten ohne Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern [Median (IQR) 230.5 ng/mL (185.5; 267.7)] und Patienten mit Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern [Median (IQR) 232.8 ng/mL (209.9; 277.3)] nachgewiesen werden.

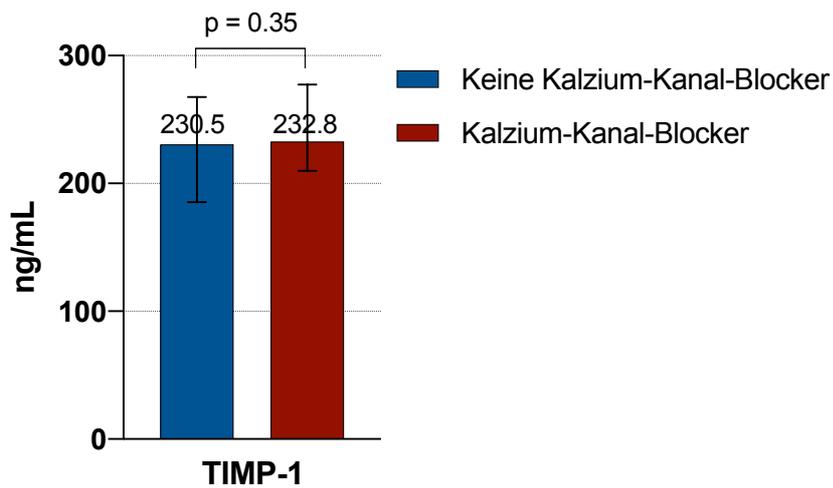


Abb. 29 TIMP-1 in Abhängigkeit von der Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern zum Studieneinschluss. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

4.5.2 α -Blocker

MMP-2

Es konnte kein signifikanter Unterschied der MMP-2 zum Studieneinschluss zwischen Patienten ohne Einnahme von α -Blockern [Median (IQR) 199.7 ng/mL (161.2; 227.1)] und Patienten mit Einnahme von α -Blockern [Median (IQR) 190.6 ng/mL (164.1; 261.8)] nachgewiesen werden.

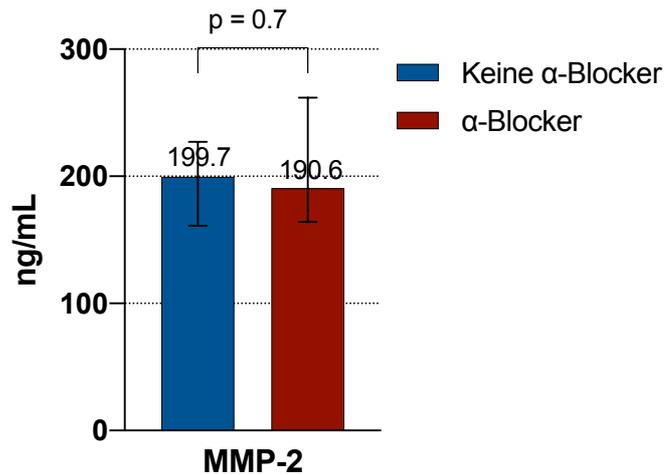


Abb. 30 MMP-2 in Abhängigkeit von der Einnahme von α -Blockern zum Studieneinschluss. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

MMP-9

Es konnte kein signifikanter Unterschied der MMP-9 zum Studieneinschluss zwischen Patienten ohne Einnahme von α -Blockern [Median (IQR) 558.3 ng/mL (319.4; 1047)] und Patienten mit Einnahme von α -Blockern [Median (IQR) 425 ng/mL (314; 571)] nachgewiesen werden.

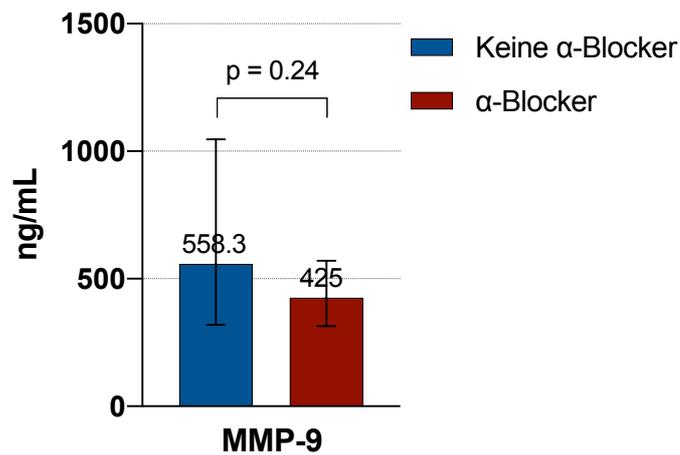


Abb. 31 MMP-9 in Abhängigkeit von der Einnahme von α -Blockern zum Studieneinschluss. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

TIMP-1

Es konnte kein signifikanter Unterschied des TIMP-1 zum Studieneinschluss zwischen Patienten ohne Einnahme von α -Blockern [Median (IQR) 242.9 ng/mL (206.5; 271.8)] und Patienten mit Einnahme von α -Blockern [Median (IQR) 215 ng/mL (191.3; 268)] nachgewiesen werden.

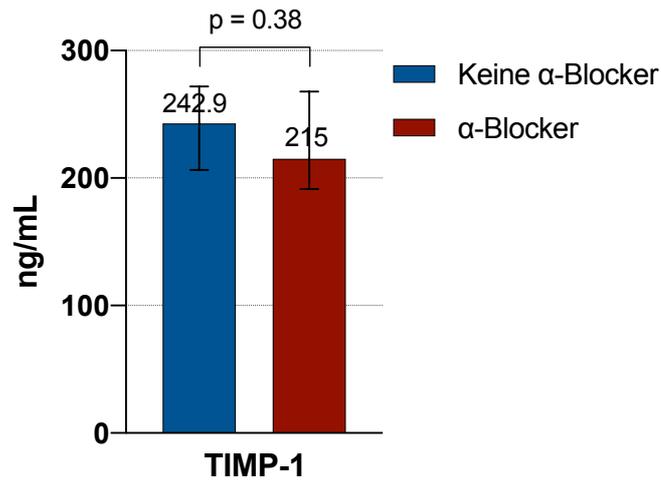


Abb. 32 TIMP-1 in Abhängigkeit von der Einnahme von α -Blockern zum Studieneinschluss. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

4.6 Body-Mass-Index

4.6.1 Blutdruck

Sechs Monate nach der renalen sympathischen Denervation konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Blutdruckreduktion zwischen Patienten ohne Adipositas (syst. Blutdruckreduktion $-22 \pm 19,2$ mmHg) und mit Adipositas (syst. Blutdruckreduktion $-31,9 \pm 19,2$ mmHg) gefunden werden.

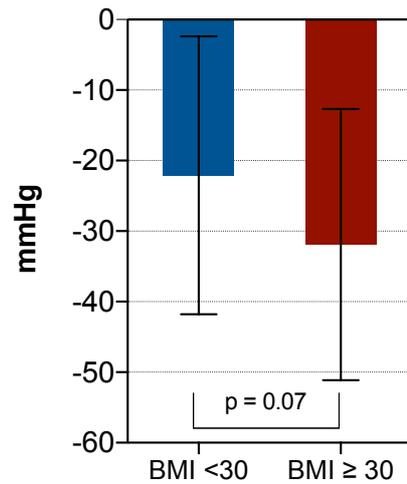


Abb. 33 Systolische Praxisblutdruckreduktion sechs Monate nach renaler Denervation in Abhängigkeit von dem zum Studieneinschluss bestimmten BMI. Dargestellt als Mittelwert \pm SD. SD = Standardabweichung.

4.6.2 Matrix-Metalloproteinasen und TIMP-1

MMP-2

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der MMP-2 sechs Monate nach renaler sympathischer Denervation zwischen Patienten ohne Adipositas [Median (IQR) 23,7 ng/mL (-1,9; 67,6)] und Patienten mit Adipositas [Median 32,5 ng/mL (IQR 1,8; 78,5)] nachgewiesen werden.

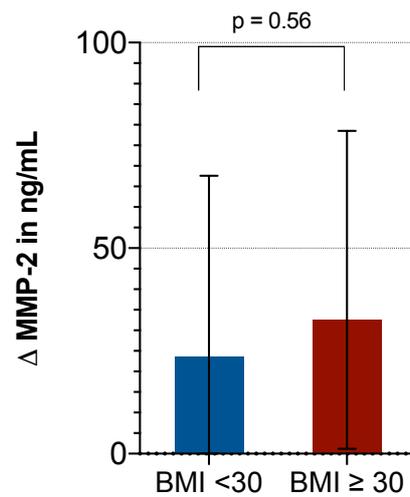


Abb. 34 Δ MMP-2 in Abhängigkeit von dem zum Studieneinschluss bestimmten BMI. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

MMP-9

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der MMP-9 sechs Monate nach renaler sympathischer Denervation zwischen Patienten ohne Adipositas [Median (IQR) 133,7 ng/mL (-26,9; 309,6)] und Patienten mit Adipositas [Median (IQR) 143,8 ng/mL (-185,9; 349,3)] nachgewiesen werden.

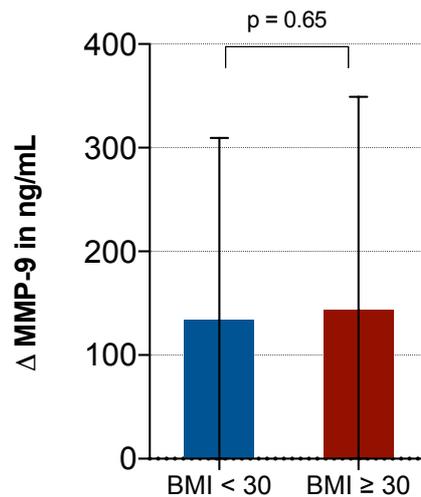


Abb. 35 Δ MMP-9 in Abhängigkeit von dem zum Studieneinschluss bestimmten BMI. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

TIMP-1

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Veränderung des TIMP-1 sechs Monate nach renaler sympathischer Denervation zwischen Patienten ohne Adipositas [Median (IQR) ng/mL (-28,6; 53,9)] und Patienten mit Adipositas [Median (IQR) ng/mL (-17,2; 68,9)] (IQR -17,2; 68,9) nachgewiesen werden.

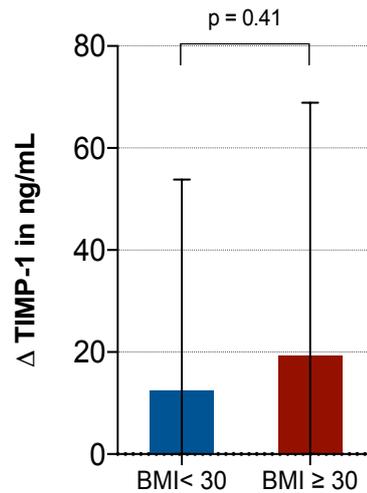


Abb. 36 Δ TIMP-1 in Abhängigkeit von dem zum Studieneinschluss bestimmten BMI. Dargestellt als Median mit IQR. IQR = Interquartile Range.

4.7 Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalysen zeigten eine negative Korrelation zwischen systolischen Baseline-Praxisblutdruckwerten und der durch die Denervation bedingten systolischen Blutdruckreduktion ($r = -0.54$; $p = 0,01$) zum Zeitpunkt des sechsmonatigen Follow-ups. Positive Korrelationen bestanden zwischen der systolischen Blutdruckreduktion der Praxis- und Langzeitblutdruckwerte ($r = 0,58$; $p = 0,01$).

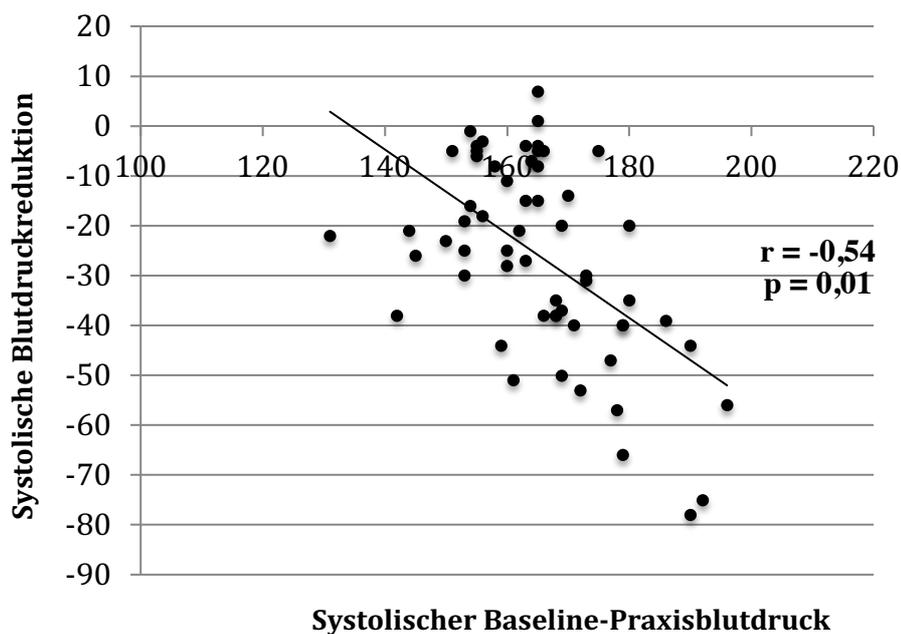


Abb. 37 Korrelationsanalyse zwischen systolischen Baseline Praxisblutdruckwerten und systolischer Blutdruckreduktion sechs Monate nach RSD

Tab. 12 Korrelationsanalysen

	Korrelationskoeffizient	<i>p</i> -value
Syst. Praxisblutdruckwerte/Syst. Blutdruckreduktion	-0.54	0.01
Syst. Blutdruckreduktion Praxis/Langzeitblutdruckmessungen	0.58	0.01

4.8 Kreatinin und Glomeruläre Filtrationsrate

Die Messungen des Kreatinin-Levels zeigten im Verlauf keine signifikante Änderung zwischen Baseline mit 1,13 ($\pm 0,2$) mg/dL und sechsmonatigem Follow-up mit 0,96 ($\pm 0,47$) mg/dL, $p = 0,06$.

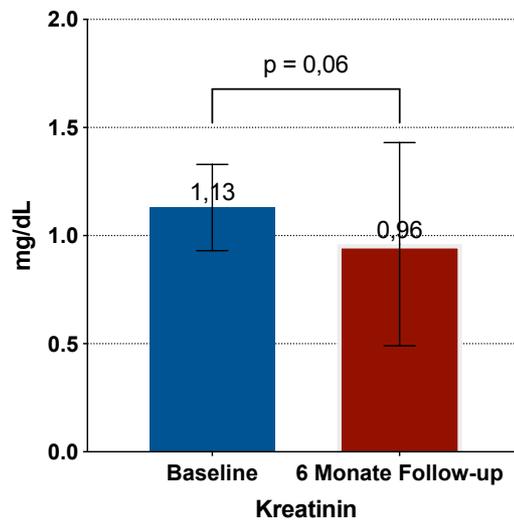


Abb. 38 **Kreatinin-Level zu den Zeitpunkten Baseline und Sechs-Monate-Follow-up**; dargestellt als Mittelwert \pm SD; SD = Standardabweichung.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zeigte vom Zeitpunkt Baseline mit 79,9 ($\pm 27,1$) mL/min/1,73m² bis zum Zeitpunkt des sechsmonatigen Follow-ups mit 83,7 ($\pm 23,1$) mL/min/1,73m² keine signifikante Änderung, $p = 0,08$.

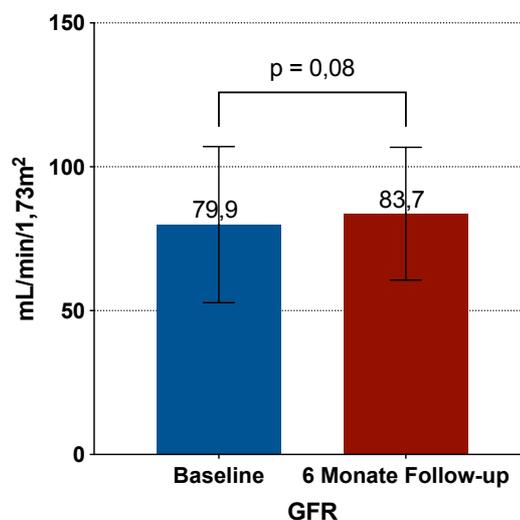


Abb. 39 **GFR zu den Zeitpunkten Baseline und Sechs-Monate-Follow-up**; dargestellt als Mittelwert \pm SD; SD = Standardabweichung, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate.

4.9 Echokardiografische Parameter

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigte im Verlauf keine signifikante Veränderung zwischen Baseline mit 60,3 % ($\pm 8,8$) und sechsmonatigem Follow-up mit 61,2 ($\pm 7,1$), $p = 0,39$.

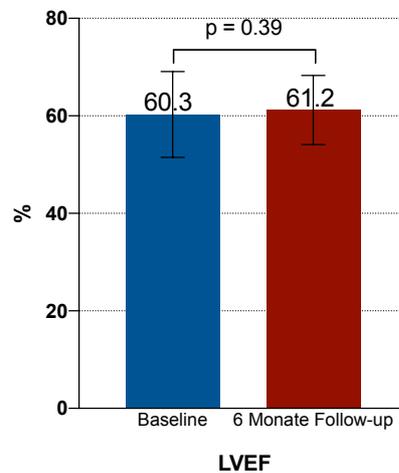


Abb. 40 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu den Zeitpunkten Baseline und Sechs-Monate-Follow-up; dargestellt als Mittelwert \pm SD; SD = Standardabweichung.

Die diastolische Funktion des linken Ventrikels gemessen als Mitral valve lateral/E/E' zeigte im Verlauf keine signifikante Veränderung zwischen Baseline mit 12,1 ($\pm 2,8$) und sechsmonatigem Follow-up mit 11,7 ($\pm 3,2$), $p = 0,43$.

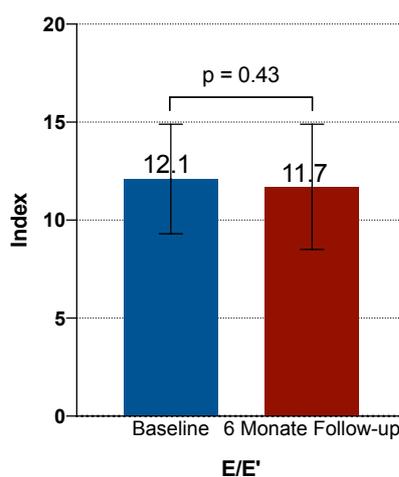


Abb. 41 Diastolische Funktion des linken Ventrikels gemessen als Mitral valve lateral/E/E' zu den Zeitpunkten Baseline und Sechs-Monate-Follow-up; dargestellt als Mittelwert \pm SD; SD = Standardabweichung.

5 Diskussion

5.1 Blutdruckreduktion

In der vorliegenden Studie konnte bei therapieresistenten, hypertensiven Patienten sechs Monate nach renaler Denervation eine signifikante Blutdruckreduktion nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis unterstützt die Ergebnisse vorheriger Studien (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009). Der blutdrucksenkende Effekt wurde sowohl in Praxis- als auch in Langzeitblutdruckmessungen bestätigt. Bei 82 % (Praxisblutdruckmessungen) der Patienten wurde eine Blutdruckreduktion > 10 mmHg nachgewiesen. Bereits geringe Reduktionen des systolischen Blutdrucks können einen positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität haben (Staessen et al., 2001). Vor allem Schlaganfälle und ischämische Herzerkrankungen können deutlich reduziert werden, deren Inzidenz und Prävalenz in Zeiten des demografischen Wandels immer wichtiger werden (Lewington et al., 2002).

Die Anzahl der Patienten, die einer renalen Denervation unterzogen wurden, ist mit 60 Patienten vergleichbar mit den Patientenkollektiven der Symplicity®-Studien HTN-1 und HTN-2, die in der Literatur als Leitstudien für die renale Denervation gelten. Der Altersdurchschnitt des in dieser Arbeit eingeschlossenen Patientenkollektivs ist mit 67,9 Jahren höher als der Altersdurchschnitt der Patientenkollektive der beiden ersten Symplicity-HTN-Studien. Die Patientenkollektive sind bezüglich des Anteils der Männer sowie der durchschnittlichen Anzahl der verordneten antihypertensiven Medikamente zu den Baseline-Zeitpunkten vergleichbar (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009).

Der durchschnittliche Baseline-Blutdruck der Patienten in dieser Arbeit war mit 169,3/81,4 mmHg niedriger als der Baseline-Blutdruck in den Leitstudien (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009). Die Blutdruckreduktion der gemessenen Praxisblutdruckwerte nach sechs Monaten lag in dieser Studie mit 26,4/5,9 mmHg höher als die der HTN-Studie 1 (22/11 mmHg) und niedriger als die Blutdruckreduktion der HTN-Studie 2 (32/12 mmHg).

Die Responderraten von Praxis- und Langzeitblutdruckmessungen in dieser Arbeit unterscheiden sich mit 82 % und 77 % nur geringfügig. Die festgestellte geringere

Responderrate bei den Langzeitblutdruckmessungen könnte dem Fakt geschuldet sein, dass bei Praxisblutdruckmessungen allgemein höhere Werte gemessen werden als bei Langzeitblutdruckmessungen (Mahfoud et al., 2013; Mancia and Parati, 2004). Die beiden HTN-Studien 1 und 2 zeigten ebenfalls deutlich geringere Langzeitblutdruck-Responderraten. Eine Erklärung hierfür könnte die im Vergleich geringere Anzahl an durchgeführten Langzeitblutdruckmessungen sein (100 % in dieser Arbeit vs. HTN-1 mit 27 % und HTN-2 mit 41 %), die nicht ausgereicht haben könnten, um repräsentative Ergebnisse abzubilden, da ein großer Teil des Kollektivs diesbezüglich nicht untersucht wurde (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit wurden Langzeitblutdruckmessungen bei allen Patienten vor renaler Denervation durchgeführt, um Patienten mit Pseudoresistenz und Weißkittel-Hypertonie ausschließen zu können.

Trotz eines Ansprechens von 82 % haben elf Patienten in den Praxisblutdruckmessungen nicht mit einer Blutdruckreduktion > 10 mmHg sechs Monate nach renaler sympathischer Denervation reagiert und wurden als Non-Responder klassifiziert. Die Responderrate ist vergleichbar mit der Rate der HTN-1- und HTN-2-Studien (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009).

Die Ursachen für ein Nicht-Ansprechen sind allgemein noch nicht vollständig verstanden, jedoch werden folgende Aspekte diskutiert: a) eine ineffektive renale sympathische Denervation, zum Beispiel durch eine zu geringe Anzahl an Ablationspunkten und damit eine nicht ausreichende Denervation der sympathischen Nervenfasern, b) eine inkorrekte Patientenauswahl (z. B. sekundärer Hypertonus), c) eine andere Pathophysiologie des therapieresistenten Blutdrucks (Ferdinand and Nasser, 2015) oder d) eine fehlende Patienten-Compliance nach renaler sympathischer Denervation bezüglich der weiteren Einnahme der verordneten antihypertensiven Medikamente (Mahfoud and Bhatt, 2013). Auch der Anteil der Beteiligung der sympathischen Überaktivität an der Entstehung der arteriellen Hypertonie kann ausschlaggebend sein. Ist der Anteil der Beteiligung an der Entstehung des Hypertonus hoch, so wird auch die renale sympathische Denervation eine Blutdrucksenkung bewirken. Somit ist die absolute Höhe der Reduktion abhängig von der sympathischen Aktivität zum Zeitpunkt vor der renalen Denervation (Zuern et al., 2013). Obwohl sich in dieser Arbeit keine statistisch signifikanten Prädiktoren für eine signifikante Blutdruckreduktion finden ließen, korrelierte der systolische Baseline-Blutdruck mit der

Blutdruckreduktion und steht in Einklang mit den Ergebnissen vorheriger Studien (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009; Mahfoud et al., 2013).

Die Ergebnisse der randomisierten, verblindeten und Sham-kontrollierten Symplicity®-HTN-3-Studie haben die Effektivität und den Nutzen der Methode in Frage gestellt. Sie erreichte ihren primären Effektivitätspunkt nicht, da es nicht gelang, einen Vorteil hinsichtlich einer effektiveren Blutdruckreduktion bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie gegenüber einer Sham-Kontrollgruppe nachzuweisen. Die HTN-3-Studie untersuchte im Vergleich zu der hier vorgestellten Studie eine größere Denervationsgruppe (n = 364) an mehreren Zentren in den USA (Bhatt et al., 2014).

Verglichen mit der HTN-3-Studie war der Altersdurchschnitt des hier vorgestellten Patientenkollektivs mit durchschnittlich 67,9 Jahren höher. Der Anteil männlicher Probanden sowie die Anzahl verordneter antihypertensiver Medikamente zu den Baseline-Zeitpunkten war in beiden Studien ähnlich und damit vergleichbar (Bhatt et al., 2014). Der durchschnittliche Baseline-Blutdruck der Patienten der HTN-3-Studie (syst./diast.: 179,7/96,5 mmHg) war höher als derjenige dieser Studie.

Eine Veränderung der antihypertensiven Medikation in der HTN-3-Studie war bis zwei Wochen vor Randomisierung möglich. In den zwei Wochen vor Randomisierung wurden die Patienten zur Dokumentation der Blutdrücke und der Medikamenteneinnahme aufgefordert. Daraufhin erfolgte bei Erfüllung der Einschlusskriterien bezüglich des Blutdrucks der Einschluss in die Studie. Dies erschwert die Interpretation der Ergebnisse, da mit einem Eintritt des Wirkmaximums der medikamentösen, antihypertensiven Medikamente vier bis acht Wochen nach Therapiebeginn zu rechnen ist (Bhatt et al., 2014). Es legt die Schlussfolgerung nahe, dass ein Teil dieser Patienten nicht therapieresistent, sondern medikamentös noch nicht austherapiert war. In der Folge könnte dies für die Blutdruckreduktion, vor allem jene in der Sham-Kontrollgruppe, mitverantwortlich sein. Zusätzlich zu der bis kurz vor Studienbeginn erlaubten Veränderung der Medikamente in der HTN-3-Studie könnte die starke Blutdruckreduktion in der Sham-Kontrollgruppe einer verbesserten Patienten-Compliance bezüglich der Medikamentenadhärenz geschuldet sein. Hinzu kommt, dass während der sechsmonatigen Follow-up-Periode bei 39 % der Patienten eine Veränderung der antihypertensiven Medikation, sowohl der Dosis als auch der Medikamentenklasse, verzeichnet wurde (Bhatt et al., 2014).

Weitere methodische Aspekte haben die Aussagekraft der HTN-3-Studie in Frage gestellt (Baker and Waksman, 2014; Bhatt et al., 2014; Kandzari et al., 2014; Lüscher and Mahfoud, 2014). Ein wichtiger Kritikpunkt ist die Beteiligung von Zentren, die vor Teilnahme an der Studie wenig Erfahrung in der Durchführung der Methode besaßen. Von 111 Operateuren der 88 beteiligten Zentren der Symplicity®-HTN-3-Studie haben mehr als die Hälfte nur zwei renale Denervationen und 31 % der Operateure nur eine einzige Prozedur durchgeführt, ohne bereits Erfahrung in der Durchführung dieser Methode zu besitzen. Dies lässt die Frage nach der Qualität der durchgeführten Interventionen offen. Denn obwohl die RSD eine Prozedur ist, die als relativ einfach zu erlernen angesehen wird, besitzt sie eine Lernkurve (Lüscher and Mahfoud, 2014). Dieser Aspekt verdient besondere Beachtung, vor allem, da es nach wie vor keinen einfachen Test für den Nachweis einer effektiven intraprozeduralen Denervation von sympathischen Nerven gibt und somit die Erfahrung des Operateurs ausschlaggebend sein kann.

In der HTN-3-Studie wurden im Mittel nur 9,2 vollständige 120-Sekunden-Ablationen durchgeführt versus im Mittel 11,1 vollständige 120-Sekunden-Ablationen, die in der hier vorgestellten Arbeit durchgeführt wurden (Lüscher and Mahfoud, 2014). Die durchschnittliche Anzahl an Ablationspunkten in dieser Studie für die rechte bzw. die linke Nierenarterie lag bei 5,4 und 5,7. Durchschnittlich sollten vier bis sechs erfolgreiche Ablationen pro Nierenarterie durchgeführt werden (Esler et al., 2010).

Weiterhin könnte die fragliche Qualität der in der HTN-3-Studie durchgeführten Interventionen verantwortlich für die insgesamt geringe durchschnittliche Anzahl an Notches von $1,41 \pm 1,7$ sein. Notches sind eine sichtbare Ödembildung in der Angiografie nach Radiofrequenzablation. Nur bei 10,1 % wurden vier oder mehr als vier Notches dokumentiert und bei 63 % nur null bis ein Notches. Die Notches sind ein Zeichen für eine Adaption des Katheters an die Gefäßwand inklusive erfolgreicher Radiofrequenzablation (Krum et al., 2009). Dementsprechend könnten auch prozedurale Fehler die Ursache der Resultate der Symplicity®-HTN-3-Studie sein.

Der Anteil an eingeschlossenen afroamerikanischen Patienten war in der HTN-3-Studie mit insgesamt 26,2 % höher als in den vorhergehenden Symplicity-HTN-Studien. Es gibt Hinweise darauf, dass ihrem arteriellen Hypertonus womöglich eine andere Pathophysiologie und andere genetische Mechanismen zugrunde liegen (Ferdinand and

Nasser, 2015; Lüscher and Mahfoud, 2014). Aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie und Genetik besteht die Möglichkeit, dass die RSD bei diesem Patientenkollektiv weniger effektiv ist. In Subgruppenanalysen der HTN-3-Studie war in der Gegenüberstellung von Patienten weißer und schwarzer Hautfarbe eine signifikante Verbesserung des Blutdrucks bei den Weißen gegenüber den Afroamerikanern zu verzeichnen, und der primäre Endpunkt einer signifikanten Blutdruckreduktion wurde erreicht. Hinzu kommt eine vermehrte Einnahme von Vasodilatoren bei der Subgruppe der Afroamerikaner, die sich als Prädiktor für Nichtansprechen herausstellte (Bhatt et al., 2014; Böhm et al., 2014). Darüber hinaus zeigt eine Subgruppenanalyse der Sham-Kontrollgruppe eine verstärkte Blutdruckreduktion der afroamerikanischen Patienten gegenüber Nicht-Afroamerikanern (-17,8 mmHg vs -8,6 mmHg) (Böhm et al., 2014).

Bei genauerer Betrachtung des Studienkollektivs fällt auf, dass die Patienten der HTN-3-Studie mit einem durchschnittlichen BMI von 34,2 in der Denervationsgruppe, gegenüber einem durchschnittlichen BMI von 28,7 in dieser Studie, adipös waren. In der Literatur wird beschrieben, dass der Adipositas-bedingten Hypertonie eine andere Pathophysiologie zugrunde liegen könnte und deren Ursache nicht ausschließlich in einer Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems zu liegen scheint (Kotsis et al., 2010). Bei Subgruppenanalysen des hier untersuchten Kollektivs konnte bei Patienten ohne und Patienten mit Adipositas nach renaler sympathischer Denervation kein signifikanter Unterschied in der Blutdruckreduktion nachgewiesen werden, obwohl beide Gruppen eine Blutdruckreduktion größer als 10 mmHg verzeichneten. Somit scheint die Unterscheidung in Patienten mit und ohne Adipositas, bestimmt durch den BMI, keinen zuverlässigen Prädiktor darzustellen, um vor renaler sympathischer Denervation zwischen möglichen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden. Dies legt den Schluss nahe, dass auch bei adipösen Patienten eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems mitverantwortlich für die Entstehung der arteriellen Hypertonie ist und dass der fehlende Nachweis einer Blutdruckreduktion nach Denervation in der HTN-3-Studie nicht ausschließlich auf ein adipöses Patientenkollektiv zurückzuführen ist.

In Zusammenhang mit der RSD sind in der hier durchgeführten Studie weder peri- noch postprozedurale Komplikationen wie Nierenarterienstenosen, Nierenarteriendissectio-

nen oder Pseudoaneurysmen der Femoralarterien aufgetreten. Es konnten keine Beeinträchtigungen der Nierenfunktion durch Messung von Kreatinin und der GFR im Verlauf nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterstützen die bereits mehrfach gezeigte prozedurale Sicherheit der RSD gegenüber der Nierenstruktur und Nierenfunktion (Esler et al., 2010; Krum et al., 2009). Darüber hinaus führt eine durch RSD herbeigeführte Blutdruckreduktion zu einer Reduktion der Hypertonie-induzierten Folgeschäden der Niere (Hausberg et al., 2002; Krum et al., 2009; Ott et al., 2015; Schlaich et al., 2009).

Zur Überprüfung der Ergebnisse der Symplicity®-HTN-3-Studie wurden weitere Sham-kontrollierte Studien der zweiten Generation als Proof-of-Concept-Studien, wie die Spyral-HTN-OFF-MED- und Spyral-HTN-ON-MED-Studien sowie die RADIANCE-HTN-Solo-Studie, durchgeführt (Azizi et al. 2020, Böhm et al., 2020, Kandzari et al., 2018). In den beiden Spyral-HTN-Studien wurden mit 331 und 80 Studienteilnehmern mehr Patienten eingeschlossen als in der hier vorliegenden Arbeit und jeweils 165 und 38 zufällig in den Arm mit RSD randomisiert. Die anderen Studienteilnehmer wurden der Sham-Prozedur zugeordnet. Um eine mögliche Blutdruckreduktion durch RSD unabhängig von blutdrucksenkenden Effekten eingenommener Antihypertensiva nachzuweisen, wurden die Studienteilnehmer der Spyral-HTN-OFF-MED-Studie dazu aufgefordert, keine blutdrucksenkende Medikation einzunehmen. Die Baseline-Blutdruckwerte der Patienten betragen für Praxisblutdruckmessungen 163/101 mmHg und für 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessungen 151/99 mmHg und lagen somit diskret unter den Baseline-Blutdruckwerten des Studienkollektivs in dieser Arbeit (Praxisblutdruck 169/81 mmHg; Langzeitblutdruck 155/81 mmHg). Der festgelegte Effektivitätseindpunkt „Veränderungen in der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung nach drei Monaten“ konnte erreicht werden. Die in den 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessungen nachgewiesene Blutdruckreduktion der Interventionsgruppe (-4.7/-3.7 mmHg) der Spyral-HTN-OFF-MED-Studie war geringer als die hier vorgestellte Blutdruckreduktion (Böhm et al., 2020, Kandzari et al., 2018).

Zur weiteren Überprüfung des Effekts der RSD wurde die Spyral-HTN-ON-MED-Studie, mit konstanter Einnahme der antihypertensiven Baseline-Medikation, durchgeführt. Den Studienteilnehmern wurden Urinproben zum Nachweis der Einnahme antihypertensiver Medikamente und somit zur Sicherung der Medikamenten-

adhärenz abgenommen. Auch die Spyral-HTN-ON-MED-Studie konnte ihren Effektivitätspunkt, Blutdruckveränderungen in der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung nach sechs Monaten, erreichen. Die Blutdruckreduktion in den 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessungen nach sechs Monaten betrug 9/6 mmHg und fiel ebenfalls geringer aus als die hier nachgewiesene Blutdruckreduktion (Kandzari et al., 2018).

Zusammenfassend haben beide Spyral-HTN-Studien als Proof-of-Concept-Studien im Rahmen eines randomisierten, Sham-kontrollierten Studiendesigns eine ähnliche Blutdruckreduktion nach drei und sechs Monaten in den 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessungen mit und ohne antihypertensive Medikation nachgewiesen. Erstmals konnte mit beiden Sham-kontrollierten Studien der biologische Nachweis der Effektivität der RSD beim Menschen erbracht werden. In keiner der Studien, wie auch in dieser Untersuchung, wurden unerwünschte Ereignisse wie akutes Nierenversagen, Nierenarteriendissektion oder Nierenarterienperforation beschrieben, sodass auch hier die prozedurale Sicherheit der RSD erneut bekräftigt werden konnte (Kandzari et al., 2018; Böhm et al., 2020).

In der vorliegenden Arbeit wurde im Vergleich mit den HTN-Studien 2 und 3 sowie den Studien Spyral HTN-OFF MED und Spyral HTN-ON MED keine Kontrollgruppe rekrutiert. Die HTN-3-Studie wies eine Kontrollgruppe bestehend aus 171 Patienten auf, die einer Sham-Prozedur unterzogen wurden. In den Spyral-HTN-Studien wurden jeweils 42 Patienten einer Sham-Prozedur unterzogen. Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich nicht um eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss die fehlende Kontrollgruppe als Limitation angesehen und berücksichtigt werden. Weder Placebo- noch Hawthorne-Effekte können somit ausgeschlossen werden.

Allerdings ist es in dieser Studie gelungen, eine signifikante Blutdruckreduktion nach RSD nachzuweisen. Dies gilt sowohl für Praxis- als auch für Langzeitblutdruckmessungen. Der Zusammenhang der signifikanten Veränderung der MMPs nur bei Respondern sowie die Blutdruckreduktionen mit hohen Responderraten sowohl in den Praxis- als auch in den Langzeitblutdruckmessungen sprechen für die Effektivität der Prozedur sowie für einen positiven Effekt im Sinne des kardiovaskulären Remodelings.

In Zusammenhang mit den assoziierten Folgeschäden der arteriellen Hypertonie stellt die RSD nach wie vor eine mögliche Therapieoption dar, um diese lebensbedrohlichen

Komplikationen abzuwenden. Umso entscheidender ist es, weitere positive Effekte dieser Prozedur zu untersuchen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die RSD jedoch nicht für den routinemäßigen Einsatz, sondern nur im Rahmen von klinischen oder randomisiert-kontrollierten Studien bis zur abschließenden Klärung der Frage bezüglich der Effektivität sowie Sicherheit der Prozedur (Williams et al., 2018).

5.2 Matrix-Metalloproteinasen und Tissue inhibitors of metalloproteinases

In dieser Studie wurden erstmalig MMP-/TIMP-1-Messungen in Bezug zur Blutdruckveränderung nach RSD gesetzt. In der Literatur finden sich vergleichbare Studien mit MMP-/TIMP-1-Messungen nach medikamentöser Blutdrucktherapie. Zu diesen zählen zwei Studien von Zervoudaki *et al.* (2003 und 2004) sowie eine von Li-Saw-Hee *et al.* (2000). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit therapierefraktärem arteriellen Hypertonus einen signifikanten Anstieg der MMP-2 und MMP-9 sechs Monate nach RSD verzeichnen, es jedoch keine signifikanten Veränderungen der TIMP-1-Konzentration gibt.

Die MMPs und TIMPs sind maßgeblich an der Regulation des Auf- und Abbaus der EZM beteiligt und haben damit Einfluss auf verschiedene physiologische und pathologische Prozesse, die sich im Herzen und den Gefäßen abspielen. Zu diesen pathologischen Prozessen zählen die atherosklerotische Plaque-Instabilität sowie linksventrikuläres- und kardiovaskuläres Remodeling (Beaudeau *et al.*, 2004). Die MMPs beeinflussen durch ihre Aktivität auch die Hypertonie-assoziierte Akkumulation von EZM im Herzen und in den Gefäßwänden (Beaudeau *et al.*, 2004; Díez *et al.*, 2002; Intengan and Schiffrin, 2001; López *et al.*, 2001; Marchesi *et al.*, 2012; Weber *et al.*, 1995). Viele verschiedene MMPs sind daran beteiligt. Die Fähigkeiten von MMP-2 und MMP-9, Kollagene (Gelatin) zu verdauen, ihre besondere Affinität zu den Kollagenen IV und V sowie das Ermöglichen von Migration der glatten Gefäßmuskelzellen (SMCs) und Fibroblasten, unterstreichen ihre Schlüsselrolle für den Metabolismus und den Umbau der EZM des Herzens und der Gefäße und damit des kardiovaskulären Remodelings .

Die Größe des in dieser Arbeit untersuchten Studienkollektivs ist mit 60 Patienten vergleichbar mit der Größe des Studienkollektivs in den Arbeiten von Zervoudaki *et al.* (2003: 42 Patienten; 2004: 72 Patienten). Die Arbeit von Li-Saw-Hee *et al.* (2000) umfasste ein Studienkollektiv von 32 Patienten. Die hier vorliegende Arbeit enthielt im Unterschied zu den drei Vergleichsstudien keine Kontrollgruppe.

Die Studienteilnehmer in dieser Arbeit waren im Durchschnitt $67,9 \pm 9,6$ Jahre alt und damit deutlich älter als die Patienten der Vergleichsgruppen mit 52 ± 8 (Li-Saw-Hee *et al.*, 2000), 51 ± 4 und $50 \pm 4,2$ (zwei Vergleichsgruppen derselben Arbeit, (Zervoudaki

et al., 2003) und 60 ± 15 (Zervoudaki et al., 2004) Jahren. Bei den drei Vergleichsstudien wurden hypertensive Patienten untersucht und medikamentös behandelt, die vorher noch nie einer antihypertensiven Therapie zugeführt wurden. Dass das hier vorgestellte Patientenkollektiv deutlich älter ist als die Vergleichskollektive, mag dem Fakt geschuldet sein, dass es sich um ein medikamentös austherapiertes Kollektiv handelt, das eine längere Krankheitsgeschichte vorweist und bei dem bereits verschiedene medikamentöse Therapieschemata angewendet wurden.

Der durchschnittliche Blutdruck der hier untersuchten Studienteilnehmer betrug zur Baseline systolisch/diastolisch 169,3/81,4 mmHg ($\pm 11,3/\pm 16,8$) und lag damit höher als der durchschnittliche Blutdruck der beiden Arbeiten von Zervoudaki *et al.* (2003 und 2004) [158/111 mmHg ($\pm 9,6/\pm 10,4$), 160/102 mmHg ($\pm 33,7/\pm 21,1$) und 158/104 mmHg ($\pm 28,2/\pm 15,5$)]. Die Studie von Li-Saw-Hee *et al.* (2000) verzeichnete höhere Durchschnittswerte mit systolisch/diastolisch 170/96 mmHg ($\pm 11/\pm 7$).

Wie bereits geschildert, gibt es Hinweise darauf, dass die MMP-Synthese und MMP-Aktivität abhängig von der Dauer des Bestehens der Erkrankung ist (Castro et al., 2010; Flamant et al., 2007; Lehoux et al., 2004; Li-Saw-Hee et al., 2000; Pu et al., 2008; Robert et al., 1997; Zervoudaki et al., 2003, 2004). Zu Beginn der Erkrankung scheinen die MMPs als Reaktion des kardiovaskulären Systems auf die neuen hämodynamischen Verhältnisse in ihrer Synthese und Aktivität hochreguliert zu werden. Dadurch werden Umbauvorgänge initiiert, die in der Folge durch eine geringere mechanische Reizung zur Reduktion der MMP-Aktivität führen (Lehoux et al., 2004, 2006). In fortgeschrittenem Krankheitsstadium kommt es somit zur Suppression der MMPs und zur Akkumulation von EZM. Die Folgen sind Gefäß- und Organfibrosen, die sich als Versteifung der Arterien und kardiale Fibrose manifestieren (Intengan and Schiffrin, 2001; Lehoux et al., 2004, 2006; Lindsay et al., 2002). Dies bedeutet, dass Patienten mit lang anhaltendem Hypertonus sowie Patienten mit therapierefraktärem Hypertonus in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium verminderte MMP-2- und MMP-9-Aktivität zu haben scheinen, wie die vorliegende Arbeit mit der Untersuchung eines Patientenkollektivs mit therapierefraktärem Hypertonus sowie hohem Altersdurchschnitt unterstreicht.

Die in dieser Arbeit vor und nach der renalen Denervation durchgeführten Messungen zeigten einen signifikanten Anstieg der MMP-2 und MMP-9 bei Patienten mit

Blutdruckreduktion. Auch diese Ergebnisse deuten auf abnormale und supprimierte Aktivität von MMPs mit abnormalem EZM-Metabolismus bei therapierefraktärem Hypertonus hin. Sie stehen in Einklang mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die ebenfalls eine verminderte MMP-Aktivität bei an arterieller Hypertonie erkrankten Personen nachweisen konnten. Zervoudaki *et al.* haben mit ihren beiden Studien (2003 und 2004) verminderte MMP-2- und MMP-9-Plasmakonzentrationen bei bis dahin noch nicht therapierten arteriellen Hypertonikern im Vergleich mit normotensiven Kontrollgruppen nachgewiesen. Die Arbeitsgruppe um Li-Saw-Hee (2000) hat gezeigt, dass MMP-9- und TIMP-1-Plasmakonzentrationen bei Hypertonikern, die noch nicht therapiert wurden, ebenfalls unterdrückt sind. Eine verminderte MMP-9- und MMP-1-Konzentration wurde von Ergul *et al.* (2004) auch in den Arteriae thoracicae internaee von hypertensiven Patienten im Vergleich mit denen von normotensiven Patienten, die allesamt einer Bypass-Operation unterzogen wurden, nachgewiesen (Ergul *et al.*, 2004). Und auch Laviades *et al.* (1998) konnten eine abnormal verminderte Kollagenase-Aktivität von MMP-1 bei gleichzeitig erhöhter TIMP-1-Aktivität bei hypertensiven Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) aufzeigen, was für ein längeres Bestehen der Erkrankung spricht. Weiterhin gelang Pu *et al.* (2008) der Nachweis, dass sowohl proMMP-2 als auch MMP-2 bei „stroke-prone spontaneously hypertensive rats“ erniedrigt ist.

Gemeinsam ist den Studien von Zervoudaki, Li-Saw-Hee und Laviades, dass ihre Versuchsgruppen an arterieller Hypertonie mit teilweise bestehenden Endorganschäden litten, die auf eine länger bestehende Krankheitsdauer verweisen und noch nie zuvor medikamentös behandelt wurden.

Hervorgehoben werden sollte, dass nur bei den durch Praxis- und Langzeitblutdruckmessungen festgelegten Respondern ein signifikanter Anstieg von MMP-2 und MMP-9 nachgewiesen werden konnte.

Die Anstiege der MMPs in der Gruppe der Responder lassen sich durch die neuen Anforderungen an das Gefäßsystem in Form einer Blutdruckreduktion erklären, da sowohl Inflammation als auch hämodynamische Veränderungen im Gefäßsystem das MMP-/TIMP-Gleichgewicht beeinflussen können (Bobik and Tkachuk, 2003; Pu *et al.*, 2008). Zum Beispiel konnten Dörr *et al.* (2014) mit einer signifikanten Reduktion von IL-6 und hsCRP sechs Monate nach renaler sympathischer Denervation eine Verminderung der vaskulären Inflammation nachweisen. Robert *et al.* (1997), Lehoux

et al. (2004), Flamant *et al.* (2007) und Castro *et al.* (2010) haben beschrieben, dass Druckveränderungen zu Veränderungen der MMP-Aktivität führen, um auf veränderte hämodynamische Verhältnisse zu reagieren. Der Anstieg der supprimierten MMP-2 und MMP-9 scheint notwendig, um die strukturelle Zusammensetzung der Gefäße der neuen Hämodynamik anzupassen. Dies kann in der Folge zu einer verminderten Akkumulation von EZM führen. Vor allem MMP-9 wurde eine potenziell vorteilhafte Auswirkung auf das positive geometrische Remodeling von Arterien zugesprochen (Godin *et al.*, 2000). Es ist mit einem vorteilhaften Effekt für das Aufrechterhalten der Gefäß-Compliance sowie mit einer Verringerung des Blutdruckanstiegs assoziiert (Flamant *et al.*, 2007). Unabhängig von der Blutdruckreduktion konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den MMP-2-, MMP-9- und TIMP1-Veränderungen im Vergleich von Patienten ohne Adipositas und Patienten mit Adipositas nachgewiesen werden. Die RSD hat somit keinen Einfluss auf eine Veränderung der hier untersuchten Matrix-Metalloproteinasen und des TIMP-1 in Abhängigkeit von einer bestehenden Fettleibigkeit.

In dieser Arbeit ist es erstmalig gelungen, einen signifikanten Anstieg der MMP-2 und MMP-9 sechs Monate nach RSD bei den Respondern nachzuweisen. Dies ist in Studien mit einer medikamentösen, antihypertensiven Therapie nach jetzigem Kenntnisstand bis dato nicht erreicht worden.

Zervoudaki *et al.* konnten 2003 zeigen, dass sich nach einer sechsmonatigen Therapie mit dem Kalzium-Kanal-Blocker Amlodipin ein signifikanter Anstieg der MMP-9-Konzentration, jedoch kein signifikanter Anstieg von MMP-2 verzeichnen ließ. In einer weiteren Studie 2004 untersuchten sie erneut den Einfluss medikamentöser antihypertensiver Therapien mit zwei unterschiedlichen Kalzium-Kanal-Blockern, Felodipin und Diltiazem. Hier gelang durch die Therapie mit Felodipin im Vergleich zum Vorjahr der Nachweis eines signifikanten Anstiegs von MMP-2, ein signifikanter Anstieg von MMP-9 blieb jedoch aus. Diltiazem zeigte keinen Einfluss auf diese beiden MMPs. In beiden Studien von Zervoudaki *et al.* (2003 und 2004) beschrieben die Autoren, dass die MMP-Anstiege bei der Analyse der individuellen Daten unabhängig von den Effekten der medikamentösen Blutdruckreduktion waren. Auch Li-Saw-Hee *et al.* (2000) konnten trotz signifikanter medikamentöser Blutdruckreduktion mit Enalapril keinen Anstieg von MMP-9 nachweisen.

Die Ergebnisse aus dem Vergleich der Studien deuten darauf hin, dass vom Blutdruck unabhängige Mechanismen für MMP-Anstiege nach medikamentöser Therapie, falls vorhanden, ursächlich sein können.

Dementsprechend ist ein pharmakologisches Remodeling, zum Beispiel bei Therapie mit unterschiedlichen Kalzium-Kanal-Blockern, vorstellbar. Die beiden Studien von Zervoudaki *et al.* weisen darauf hin, dass Kalzium-Kanal-Blocker unterschiedlicher chemischer Struktur verschiedene Wirkungen auf die Spiegel der MMP-2 und MMP-9 haben können. Das hier untersuchte Kollektiv ist im Vergleich zu den Patientenkollektiven in Zervoudakis Studien als therapierefraktär anzusehen. Es ist somit medikamentös vorthemiert, und 65 % des Patientenkollektivs erhielt bereits bei Studieneinschluss einen Kalzium-Kanal-Blocker als antihypertensive Medikation. Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnte kein Einfluss der Kalzium-Kanal-Blocker auf die MMP-2 und MMP-9 zum Studieneinschluss nachgewiesen werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern. Die Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern ist über den Beobachtungszeitraum nicht verändert worden. Dies macht eine blutdruckunabhängige Einflussnahme auf MMPs unwahrscheinlich. Darüber hinaus sprechen die Anstiege der MMPs nur bei den Respondern ebenfalls gegen eine blutdruckunabhängige Einflussnahme.

Um weitere Wechselwirkungen antihypertensiver Medikamente ausschließen zu können wurde untersucht ob α -Blocker einen Einfluss auf die zum Studieneinschluss bestehenden MMP-2-, MMP-9- und TIMP-1-Werte haben. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den Baselinewerten der MMP-2, MMP-9 und TIMP-1 bei Patienten mit und ohne Einnahme von α -Blocker nachgewiesen werden. Somit erscheint auch hier eine Einflussnahme als unwahrscheinlich. Bei zu geringer oder zu hoher Einnahmehanzahl anderer antihypertensiver Medikamente wurden bei diesen keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

In dieser Studie konnten weder bei Respondern noch bei Non-Respondern signifikante Veränderungen der TIMP-1-Konzentrationen nach RSD aufgezeigt werden. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass das Gleichgewicht von MMPs und TIMP-1 von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird und TIMP-1 bei arteriellen Hypertonikern nicht sicher verändert ist (Ahmed *et al.*, 2006; Lindsay *et al.*, 2002). Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass TIMP-1 unabhängig vom Blutdruck reguliert

wird und, falls es erhöht ist, mit linksventrikulärer Hypertrophie, kardialer Fibrose und linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion assoziiert ist (Ahmed et al., 2006; Lindsay et al., 2002; Marchesi et al., 2012; Pu et al., 2008). Jedoch wurden auch schon erhöhte TIMP-1-Werte bei an Hypertonie erkrankten Patienten ohne linksventrikuläre Beeinträchtigung nachgewiesen (Laviades et al., 1998; Tayebjee et al., 2004).

Das hier untersuchte Patientenkollektiv zeigte sich echokardiografisch mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) von durchschnittlich $60,3 \pm 8,8$ % und einer Mitral valve lateral E/E' von $12,1 \pm 2,8$ zum Baseline-Zeitpunkt und einem BNP-Wert von 50,5 pg/mL (IQR: 14,5; 91,3). Mit einer EF von durchschnittlich 60,3 präsentierte sich das Patientenkollektiv systolisch als uneingeschränkt.

Die Echokardiografiedaten sind ein Hinweis auf eine beginnende diastolische Dysfunktion/Compliance-Störung, da Werte der Mitral valve lateral E/E' von 8–15 als auffällig gelten. Erst ab E/E'-Werten > 15 spricht man von einer manifesten diastolischen Dysfunktion. Dementsprechend ist bei diesem Patientenkollektiv nicht zwingend von einer abnormalen TIMP-1-Konzentration auszugehen. Da es keine signifikante Veränderung der echokardiografischen Parameter gibt, linksventrikuläre Funktion und diastolische Dysfunktion (Mitral valve lateral E/E'), ist auch zum Zeitpunkt des Follow-ups eine statistisch nicht signifikant veränderte TIMP-1-Konzentration erwartungsgemäß. Bei der Interpretation von TIMP-1 sollte zudem vorsichtig vorgegangen werden, da erhöhte Werte von TIMP-1 auch bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise bei pulmonaler Fibrose und hepatischer Zirrhose nachgewiesen wurden, auf diese Erkrankungen jedoch beim Studieneinschluss nicht gescreent wurde (Li et al., 1994; Montano et al., 1989).

Auch erniedrigtes MMP-2 ist mit LVH und diastolischer Dysfunktion assoziiert (Ahmed et al., 2006). Der Anstieg von MMP-2 nach RSD kann somit für eine Normalisierung der abnormalen MMP-Aktivität und für eine vermehrte EZM-Degradation im Herzen sprechen und ein Hinweis auf eine subklinische Verbesserung der beginnenden diastolischen Dysfunktion sein. Auf makroskopischer Ebene haben Doltra *et al.* (2014) durch Kardio-MRT-Untersuchungen vor und nach RSD Hinweise für eine Verbesserung der EZM-Ausdehnung durch RSD finden können (Doltra et al., 2014). Jedoch waren die Beobachtungen in der von Doltra *et al.* (2014) durchgeführten Studie unabhängig von der Blutdruckreduktion nach RSD, was für die hier vorgestellten MMP-Veränderungen nicht zutrifft.

Dass die RSD möglicherweise unabhängig von der Blutdruckreduktion eine Verbesserung der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion und eine Reduktion der LVH bewirken kann, ist bereits gezeigt worden (Brandt et al., 2012b; Schirmer et al., 2014). Ebenfalls, dass die LVH besondere Wichtigkeit bezüglich der Prognose von resistenten Hypertonikern hat (Cuspidi et al., 2010).

In dieser Arbeit konnte eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion echokardiografisch nach sechs Monaten nicht bestätigt werden. Dies schließt jedoch eine später auftretende Veränderung nicht aus. Aus diesem Grund sind Studien mit einem Beobachtungszeitraum größer als sechs Monate sowie größeren Patientenkollektiven mit stärker eingeschränkter diastolischer Funktion sinnvoll, um eine potenzielle Verbesserung der echokardiografischen Parameter beobachten zu können. Ob die RSD durch die Blutdruckreduktion und die Veränderung der MMP/TIMP-Relation oder beispielsweise durch eine Minderung der sympathischen Aktivität kardiale Änderungen bewirkt, muss weiter untersucht werden.

Als Hauptlimitationen dieser Arbeit müssen die fehlende Kontrollgruppe und die relativ geringe Patientenzahl angesehen werden. Supprimierte MMP-2 und -9 bei arterieller Hypertonie im Vergleich mit Kontrollpatienten können somit in dieser Arbeit nicht bewiesen werden, wurden jedoch bereits beschrieben (Ergul et al., 2004; Laviades et al., 1998; Li-Saw-Hee et al., 2000; Zervoudaki et al., 2003, 2004).

Dass länger bestehender oder nicht behandelter arterieller Hypertonus mit verminderter MMP-Aktivität assoziiert ist, wurde bereits gezeigt (Ergul et al., 2004; Laviades et al., 1998; Li-Saw-Hee et al., 2000; Zervoudaki et al., 2003, 2004). Es deutet vieles darauf hin, dass das Gleichgewicht zwischen EZM-Synthese und EZM-Abbau zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung unterschiedlich sein kann. In diesem Kontext spiegeln die hier dargestellten Ergebnisse einen späteren Zeitpunkt der Erkrankung wider.

Die in dieser Arbeit gemessenen Anstiege der MMPs sind Zeichen einer erneuten und vermehrten Expression und als Reaktion auf die mit der RSD assoziierten Blutdruckreduktion zu werten. Sie sind somit ein Hinweis darauf, dass Remodeling-Prozesse wieder in Gang gesetzt wurden, die vorher aufgrund der langen Krankheitsgeschichte durch supprimierte MMPs unterdrückt waren. Außerdem weisen die Anstiege der MMPs bei RSD in Assoziation mit einer Blutdruckreduktion, im

Vergleich mit einer medikamentösen Therapie, auf ein umfangreicheres Ansprechen hin. Darüber hinaus spricht es für eine Normalisierung des kardiovaskulären Remodelings mit einer Verbesserung der abnormen proteolytischen Aktivität und für eine Verzögerung des Progresses hin zu Endorganschäden bei essenzieller Hypertonie. Obwohl die molekularen Mechanismen der MMP-Veränderung und ihre Ursachen weiterhin unklar sind, geben die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen weiteren Hinweis darauf, dass Änderungen der Matrix-Metalloproteinasen und der Tissue inhibitors of metalloproteinases sowie deren Gleichgewicht eine wichtige Funktion für die strukturellen, funktionellen und klinischen Manifestationen des kardiovaskulären Remodelings erfüllen und randomisierte, prospektive und kontrollierte Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig sind, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob die renale sympathische Denervation eine Blutdruckreduktion bewirkt und ob ein Einfluss auf kardiovaskuläres Remodeling nachgewiesen werden kann.

Das sympathische Nervensystem trägt zur Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie bei. Die renale sympathische Denervation stellt eine Therapieoption zur Blutdruckreduktion bei therapieresistenten Hypertonikern dar. Um einen Zusammenhang zwischen einer Blutdruckreduktion und Veränderungen des kardiovaskulären Remodelings nachzuweisen, wurden die MMP-2 und MMP-9 sowie TIMP-1 als repräsentierende Biomarker des kardiovaskulären Remodelings gewählt. Insgesamt wurden 60 Patienten einer renalen sympathischen Denervation unterzogen. Neben Blutdruckmessungen wurden auch Biomarker-Analysen im Serum der Patienten vor und sechs Monate nach renaler Denervation durchgeführt.

Die systolische Blutdruckreduktion betrug sechs Monate nach renaler sympathischer Denervation 26,4 mmHg (Baseline 169,3 ± 11,3 mmHg vs. Follow-up 142,9 ± 13,8 mmHg, $p < 0,001$), die diastolische 5,9 mmHg (Baseline 81,4 ± 16,8 mmHg vs. Follow-up 75,3 ± 8,2 mmHg, $p = 0,02$). Aufgrund von Praxisblutdruckmessungen wurden 49 Patienten als Responder definiert (Blutdruckreduktion > 10 mmHg). Zudem zeigte sich sechs Monate nach Denervation ein signifikanter Anstieg der MMP-2 von 192,3 ng/ml (IQR 158,2; 233,1) auf 231,3 ng/ml (IQR 190,1; 286,9), $p < 0,001$ und MMP-9 von 452,2 ng/ml (IQR 309,3; 573,4) auf 574,1 ng/ml (IQR 463,3; 860,2), $p = 0,02$. TIMP-1-Konzentrationen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Nach Unterteilung in Responder und Non-Responder konnten nur bei den Respondern signifikante Anstiege der MMP-2 und MMP-9 nachgewiesen werden.

Diese Studie konnte eine durch renale sympathische Denervation herbeigeführte Blutdruckreduktion sowie einen Zusammenhang zwischen einer signifikanten Blutdruckreduktion und einem Anstieg der MMP-2 und MMP-9 nachweisen. Diese Ergebnisse sprechen für eine Normalisierung des kardiovaskulären Remodelings mit einer Verbesserung der abnormen proteolytischen Aktivität der Extrazellulärmatrix.

7 Conclusion

This study was designed to verify a significant blood pressure reduction after renal sympathetic denervation as well as if there is evidence for influence of renal sympathetic denervation on cardiovascular remodeling.

The sympathetic nervous system contributes to the pathophysiology of arterial hypertension. The renal sympathetic denervation provides a method for blood pressure reduction in therapy-resistant patients with arterial hypertension. In order to proof a relation between blood pressure reduction and change in cardiovascular remodeling the Matrix-Metalloproteinases -2 and -9 as well as TIMP-1 were chosen as representative biomarkers of cardiovascular remodeling. In total 60 patients underwent renal sympathetic denervation procedure. Before and six months after renal sympathetic denervation blood pressure measurements as well as biomarker-analyses were performed.

Systolic blood pressure reduction was 26,4 mmHg (Baseline $169,3 \pm 11,3$ mmHg vs. Followup $142,9 \pm 13,8$ mmHg, $p < 0,001$) six months after renal sympathetic denervation, diastolic blood pressure reduction was 5,9 mmHg (Baseline $81,4 \pm 16,8$ mmHg vs. Followup $75,3 \pm 8,2$ mmHg, $p = 0,02$). 49 patients were classified as responders by office blood pressure measurements (blood pressure reduction > 10 mmHg). Furthermore, there was a significant increase of MMP-2 from 192,3 ng/ml (IQR 158,2; 233,1) to 231,3 ng/ml (IQR 190,1; 286,9), $p < 0,001$ and MMP-9 from 452,2 ng/ml (IQR 309,3; 573,4) to 574,1 ng/ml (IQR 463,3; 860,2), $p = 0,02$. TIMP-1 concentrations showed no significant alterations. After discrimination in responder and non-responder only responder showed a significant increase in MMP-2 and MMP-9 concentrations.

In summary this study provides evidence that renal sympathetic denervation can cause blood pressure reduction. It also provides evidence that there is a relation between blood pressure reduction and a significant increase in MMP-2 and MMP-9. These findings suggest a normalization of cardiovascular remodeling as well as improvement of abnormal proteolytic activity of the extracellular matrix.

Abkürzungsverzeichnis

ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CRP	C-reaktives Protein
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERM	Eutrophic remodeling
ESC	European Society of Cardiology
EZM	Extrazellulär-Matrix
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBPM	Häusliche Blutdruckmessungen
HRM	Hypertrophic remodeling
HTN	Hypertension
kDa	Kilodalton
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
mm	Millimeter
MMP-2	Matrix-Metalloproteinase 2
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase 9
MT-MMP	Membrane-type-Matrix-Metalloproteinase
NaCl	Kochsalzlösung
Nm	Nanometer
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association

OSA	Obstruktive Schlafapnoe
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RSD	Renale sympathische Denervation
SMC	Smooth muscle cell
syst.	systolisch
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinases-1/ Gewebsinhibitor der Metalloproteinasen-1
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Nierenarteriengefäß eines Schweins mit zwischen Media und Adventitia gelegenen sympathischen Nervenfasern	3
Abbildung 2.	Effekte der renalen sympathischen Afferenzen	4
Abbildung 3.	Algorithmus zur Sicherung der Diagnose „resistenter Hypertonus“	9
Abbildung 4.	Veränderung des Praxis-Blutdrucks nach Renaler sympathischer Denervation nach 1, 3, 6, 9, 12 Monaten aus der HTN-1 Studie	11
Abbildung 5.	Struktur der MMPs	16
Abbildung 6.	Primärstruktur von TIMP-1	17
Abbildung 7.	Studiendesign	28
Abbildung 8.	Zeigt einen in der rechten Nierenarterie platzierten Symplicity®-Katheter	32
Abbildung 9.	Das Symplicity® Denervations-System.	32
Abbildung 10.	A, TECAN Infinite Mikrotiterplattenreader; B, Mikrotiterplatten-Schüttler Grant-Instruments PMS-1000	35
Abbildung 11.	Interface des BioRegisters	36
Abbildung 12.	Interface des BioRegisters	37
Abbildung 13.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren des Patientenkollektivs.	41
Abbildung 14.	Prozentuelle Einnahme des jeweils verordneten antihypertensiven Medikaments	41

Abbildung 15. Praxisblutdruckreduktion sechs Monate nach renaler Denervation	42
Abbildung 16. Langzeitblutdruckreduktion sechs Monate nach renaler Denervation	43
Abbildung 17. Konzentrationsänderung der MMP-2 im Verlauf.	44
Abbildung 18. Konzentrationsänderung der MMP-9 im Verlauf.	45
Abbildung 19. Konzentrationsänderung des TIMP-1 im Verlauf	46
Abbildung 20. Systolische Praxisblutdruckwerte im Vergleich Responder versus Non-Responder zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up	47
Abbildung 21. Mittlere Reduktion der Praxisblutdruckwerte im Vergleich Responder versus Non-Responder	48
Abbildung 22. Systolische Langzeitblutdruckwerte im Vergleich Responder versus Non-Responder zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up	49
Abbildung 23. Mittlere Reduktion der Langzeitblutdruckwerte im Vergleich Responder versus Non-Responder	50
Abbildung 24. MMP-2-Veränderungen in Abhängigkeit von der Klassifizierung Responder versus Non-Responder	52
Abbildung 25. MMP-9-Veränderungen in Abhängigkeit von der Klassifizierung Responder versus Non-Responder	53
Abbildung 26. TIMP-1-Veränderungen in Abhängigkeit von der Klassifizierung Responder versus Non-Responder	54

Abbildung 27	MMP-2 in Abhängigkeit von der Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern zum Studieneinschluss	56
Abbildung 28	MMP-9 in Abhängigkeit von der Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern zum Studieneinschluss	57
Abbildung 29	TIMP-1 in Abhängigkeit von der Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern zum Studieneinschluss	58
Abbildung 30	MMP-2 in Abhängigkeit von der Einnahme von α-Blockern zum Studieneinschluss	59
Abbildung 31	MMP-9 in Abhängigkeit von der Einnahme von α-Blockern zum Studieneinschluss	60
Abbildung 32	TIMP-1 in Abhängigkeit von der Einnahme von α-Blockern zum Studieneinschluss	61
Abbildung 33	Systolische Praxisblutdruckreduktion sechs Monate nach Renaler Denervation in Abhängigkeit von dem zum Studieneinschluss bestimmten BMI . .	62
Abbildung 34	ΔMMP-2 in Abhängigkeit von dem zum Studieneinschluss bestimmten BMI	63
Abbildung 35	ΔMMP-9 in Abhängigkeit von dem zum Studieneinschluss bestimmten BMI	64
Abbildung 36	ΔTIMP-1 in Abhängigkeit von dem zum Studieneinschluss bestimmten BMI	65
Abbildung 37	Korrelationsanalyse zwischen systolischen Baseline Praxisblutdruckwerten und systolischer Blutdruckreduktion sechs Monate nach RSD . .	66

Abbildung 38	Kreatinin-Level zu den Zeitpunkten Baseline und Sechs-Monate-Follow-up	67
Abbildung 39	GFR zu den Zeitpunkten Baseline und Sechs-Monate-Follow-up.	67
Abbildung 40	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu den Zeitpunkten Baseline und Sechs-Monate-Follow-up	68
Abbildung 41.	Diastolische Funktion des linken Ventrikels gemessen als Mitral valve Lateral/E/E' zu den Zeitpunkten Baseline und 6Sechs-Monate-Follow-up	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Definition des arteriellen Bluthochdrucks	1
Tabelle 2.	Empfehlungen zur Praxisblutdruckmessung.	6
Tabelle 3.	Definitionen der Hypertonie anhand praxisabhängiger- und unabhängiger Blutdruckwerte	6
Tabelle 4.	Ausschlusskriterien für den Einschluss in das Register	27
Tabelle 5.	Patientenanamnese	29
Tabelle 6.	Patientencharakteristika bei Studieneinschluss	40
Tabelle 7.	Blutdruckergebnisse des gesamten Patientenkollektivs	43
Tabelle 8.	Labormessungen Biomarker	46
Tabelle 9.	Blutdruck Responder versus Non-Responder	51
Tabelle 10.	MMP- und TIMP-Messungen bei Praxisblutdruckmessungen zum Studieneinschluss	54
Tabelle 11.	MMP- und TIMP-Messungen bei Langzeitblutdruckmessungen.	55
Tabelle 12.	Korrelationsanalysen	66

Literaturverzeichnis

Ahmed, S.H., Clark, L.L., Pennington, W.R., Webb, C.S., Bonnema, D.D., Leonardi, A.H., McClure, C.D., Spinale, F.G., and Zile, M.R. (2006). Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: Relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 113, 2089–2096.

Azizi M, Daemen J, Lobo MD, Mahfoud F, Sharp ASP, Schmieder RE, Wang Y, Saxena M, Lurz P, Sayer J, Bloch MJ, Basile J, Weber MA, Rump LC, Levy T, Sapoval M, Sanghvi K, Rader F, Fisher NDL, Gosse P, Abraham J, Claude L, Barman NC, McClure CK, Liu Y, Kirtane AJ; RADIANCE-HTN Investigators. (2020). 12-Month Results From the Unblinded Phase of the RADIANCE-HTN SOLO Trial of Ultrasound Renal Denervation. *JACC Cardiovasc Interv.* 13 (24):2922-2933.

Baker, N.C., and Waksman, R. (2014). Editorial: Renal sympathetic denervation: A true lack of efficacy, or the victim of a “perfect storm”? *Cardiovasc. Revascularization Med.* 15, 61–62.

Beaudeux, J.L., Giral, P., Bruckert, E., Foglietti, M.J., and Chapman, M.J. (2004). Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clin. Chem. Lab. Med.* 42, 121–131.

Bhatt, D.L., Kandzari, D.E., O’Neill, W.W., D’Agostino, R., Flack, J.M., Katzen, B.T., Leon, M.B., Liu, M., Mauri, L., Negoita, M., Cohen, S.A., Oparil, S., Rocha-Singh, K., Townsend, R.R., and Bakris, G.L. (2014). A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 370, 1393–1401.

Bobik, A., and Tkachuk, V. (2003). Metalloproteinases and plasminogen activators in vessel remodeling. *Curr. Hypertens. Rep.* 5, 466–472.

Böhm, M., Hamm, C.W., Kuck, K.H., Ertl, G., Mahfoud, F., and Schunkert, H. (2014). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu der Symplicity HTN-3-studie bei patienten mit resistenter arterieller hypertonie nach renaler denervation. *Kardiologie* 8, 244–245.

Böhm, M., Kario, K., Kandzari, D.E., Mahfoud, F., Weber, M.A., Schmieder, R.E., Tsioufis, K., Pocock, S., Konstantinidis, D., Choi, J.W., East, C., Lee, D.P., Ma, A., Ewen, S., Cohen, D.L., Wilensky, R., Devireddy, C.M., Lea, J., Schmid, A., et al. (2020). Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 395, 1444–1451.

Brandt, M.C., Reda, S., Mahfoud, F., Lenski, M., Böhm, M., and Hoppe, U.C. (2012a). Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 1956–1965.

Brandt, M.C., Mahfoud, F., Reda, S., Schirmer, S.H., Erdmann, E., Böhm, M., and Hoppe, U.C. (2012b). Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J.*

Am. Coll. Cardiol. 59, 901–909.

Calhoun, D. a, Jones, D., Textor, S., Goff, D.C., Murphy, T.P., Toto, R.D., White, A., Cushman, W.C., White, W., Sica, D., Ferdinand, K., Giles, T.D., Falkner, B., and Carey, R.M. (2008). Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 51, 1403–1419.

Castro, M.M., Rizzi, E., Prado, C.M., Rossi, M.A., Tanus-Santos, J.E., and Gerlach, R.F. (2010). Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling. *Matrix Biol.* 29, 194–201.

Chesler, N.C., Ku, D.N., and Galis, Z.S. (1999). Transmural pressure induces matrix-degrading activity in porcine arteries ex vivo. *Am. J. Physiol.* 277, 2002–2009.

Chobanian, A. V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T., and Roccella, E.J. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42, 1206–1252.

Cuspidi, C., Vaccarella, A., Negri, F., and Sala, C. (2010). Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J. Am. Soc. Hypertens.* 4, 319–324.

DiBona, G.F. (2002). Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 11, 197–200.

DiBona, G.F. (2005). Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 289, R633–R641.

DiBona, G.F., and Kopp, U.C. (1997). Neural control of renal function. *Physiol Rev* 77, 75–197.

Díez, J., Querejeta, R., López, B., González, A., Larman, M., and Martínez Ubago, J.L. (2002). Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 105, 2512–2517.

Doltra, A., Messroghli, D., Stawowy, P., Hassel, J.H., Gebker, R., Leppänen, O., Gräfe, M., Schneeweis, C., Schnackenburg, B., Fleck, E., and Kelle, S. (2014). Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation. *J. Am. Heart Assoc.* 3, 1–10.

Dörr, O., Möllmann, H., Hamm, C., and Nef, H. (2012). New therapeutic option for therapy of refractory arterial hypertension: Renal denervation. *Interv. Cardiol.* 4, 403–409.

Ergul, A., Portik-Dobos, V., Hutchinson, J., Franco, J., and Anstadt, M.P. (2004). Downregulation of vascular matrix metalloproteinase inducer and activator proteins in

hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* *17*, 775–782.

Esler, M.D., Krum, H., Sobotka, P.A., Schlaich, M.P., Schmieder, R.E., and Böhm, M. (2010). Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet* *376*, 1903–1909.

Ferdinand, K.C., and Nasser, S.A. (2015). Understanding the Importance of Race/Ethnicity in the Care of the Hypertensive Patient. *Curr. Hypertens. Rep.* *17*, 15.

Flamant, M., Placier, S., Dubroca, C., Esposito, B., Lopes, I., Chatziantoniou, C., Tedgui, A., Dussaule, J.C., and Lehoux, S. (2007). Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension* *50*, 212–218.

Galis, Z.S., and Khatri, J.J. (2002). Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ. Res.* *90*, 251–262.

Galis, Z., Sukhova, G., Lark, M., and Libby, P. (1994). Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* *94*, 2493–2503.

Godin, D., Ivan, E., Johnson, C., Magid, R., and Galis, Z.S. (2000). Remodeling of carotid artery is associated with increased expression of matrix metalloproteinases in mouse blood flow cessation model. *Circulation* *102*, 2861–2866.

Hausberg, M., Kosch, M., Harmelink, P., Barenbrock, M., Hohage, H., Kisters, K., Dietl, K.H., and Rahn, K.H. (2002). Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* *106*, 1974–1979.

Intengan, H.D., and Schiffrin, E.L. (2000). Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension* *36*, 312–318.

Intengan, H.D., and Schiffrin, E.L. (2001). Vascular remodeling in hypertension. Roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* *38*, 581–587.

Kandzari, D.E., Bhatt, D.L., Brar, S., Devireddy, C.M., Esler, M., Fahy, M., Flack, J.M., Katzen, B.T., Lea, J., Lee, D.P., Leon, M.B., Ma, A., Massaro, J., Mauri, L., Oparil, S., O'Neill, W.W., Patel, M.R., Rocha-Singh, K., Sobotka, P.A., et al. (2014). Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur. Heart J.* *36*, 219–227.

Kandzari, D.E., Böhm, M., Mahfoud, F., Townsend, R.R., Weber, M.A., Pocock, S., Tsioufis, K., Tousoulis, D., Choi, J.W., East, C., Brar, S., Cohen, S.A., Fahy, M., Pilcher, G., and Kario, K. (2018). Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* *391*, 2346–2355.

Kearney, P.M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P.K., and He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* *365*, 217–223.

Kopp, U.C., Cicha, M.Z., Smith, L.A., Mulder, J., and Hökfelt, T. (2007). Renal sympathetic nerve activity modulates afferent renal nerve activity by PGE₂-dependent activation of α_1 - and α_2 -adrenoceptors on renal sensory nerve fibers. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293, 1561–1572.

Kotsis, V., Stabouli, S., Papakatsika, S., Rizos, Z., and Parati, G. (2010). Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens. Res.* 33, 386–393.

Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P.A., Sadowski, J., Bartus, K., Kapelak, B., Walton, A., Sievert, H., Thambar, S., Abraham, W.T., and Esler, M. (2009). Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373, 1275–1281.

Krum, H., Barman, N., Schlaich, M., Sobotka, P., Esler, M., Mahfoud, F., Böhm, M., Dunlap, M., Sadowski, J., Bartus, K., Kapelak, B., Rocha-Singh, K.J., Katholi, R.E., Witkowski, A., Kadziela, J., Januszewicz, A., Prejbisz, A., Walton, A.S., Sievert, H., et al. (2011). Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension: Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months. *Hypertension* 57, 911–917.

Krum, H., Schlaich, M.P., Sobotka, P.A., Böhm, M., Mahfoud, F., Rocha-Singh, K., Katholi, R., and Esler, M.D. (2014). Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: Final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 383, 622–629.

Lambert, E., Dassé, E., Haye, B., and Petitfrère, E. (2004). TIMPs as multifacial proteins. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 49, 187–198.

Laviades, C., Varo, N., Fernández, J., Mayor, G., Gil, M., Monreal, I., and Díez, J. (1998). Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type I in Essential Hypertension. *Circulation* 98, 535–540.

Lehoux, S., Lemarié, C.A., Esposito, B., Lijnen, H.R., and Tedgui, A. (2004). Pressure-Induced Matrix Metalloproteinase-9 Contributes to Early Hypertensive Remodeling. *Circulation* 109, 1041–1047.

Lehoux, S., Castier, Y., and Tedgui, A. (2006). Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J. Intern. Med.* 259, 381–392.

Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., and Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360, 1903–1913.

Li-Saw-Hee, F.L., Edmunds, E., Blann, A.D., Beevers, D.G., and Lip, G.Y.. (2000). Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy. *Int. J. Cardiol.* 75, 43–47.

Li, J., Rosman, A.S., Leo, M.A., Nagai, Y., and Lieber, C.S. (1994). Tissue inhibitor of metalloproteinase is increased in the serum of precirrhotic and cirrhotic alcoholic

patients and can serve as a marker of fibrosis. *Hepatology* 19, 1418–1423.

Lindsay, M.M., Maxwell, P., and Dunn, F.G. (2002). TIMP-1: A marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 40, 136–141.

Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., De Simone, G., Ferguson, T.B., Flegal, K., Ford, E., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Hailpern, S., Ho, M., Howard, V., Kissela, B., Kittner, S., Lackland, D., Lisabeth, L., Marelli, A., et al. (2009). Heart disease and stroke statistics - 2009 update. A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 119, 480–486.

Lopez, B., Gonzalez, A., and Diez, J. (2004). Role of matrix metalloproteinases in hypertension-associated cardiac fibrosis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 13, 197–204.

López, B., González, A., Varo, N., Laviades, C., Querejeta, R., and Díez, J. (2001). Biochemical Assessment of Myocardial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease. *Hypertension* 38, 1222–1226.

Löwel, H., Meisinger, C., Heier, M., Hymer, H., Alte, D., and Völzke, H. (2006). Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland: Ausgewählte Ergebnisse bevölkerungsrepräsentativer Querschnittstudien. *Dtsch. Medizinische Wochenschrift* 131, 2586–2591.

Lüscher, T., and Mahfoud, F. (2014). Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level? *Eur. Heart J.* 35, 1706–1711.

Mahfoud, F., and Bhatt, D.L. (2013). Catheter-based renal denervation: The black box procedure. *JACC Cardiovasc. Interv.* 6, 1092–1094.

Mahfoud, F., Himmel, F., Ukena, C., Schunkert, H., Böhm, M., and Weil, J. (2011a). Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch. Arztebl. Int.* 108, 725–731.

Mahfoud, F., Schlaich, M., Kindermann, I., Ukena, C., Cremers, B., Brandt, M.C., Hoppe, U.C., Vonend, O., Rump, L.C., Sobotka, P.A., Krum, H., Esler, M., and Böhm, M. (2011b). Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study. *Circulation* 123, 1940–1946.

Mahfoud, F., Ukena, C., Schmieder, R.E., Cremers, B., Rump, L.C., Vonend, O., Weil, J., Schmidt, M., Hoppe, U.C., Zeller, T., Bauer, A., Ott, C., Blessing, E., Sobotka, P.A., Krum, H., Schlaich, M., Esler, M., and Böhm, M. (2013). Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 128, 132–140.

Mancia, G., and Parati, G. (2004). Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 22, 435–445.

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M.,

Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D.E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Manolis, A.J., Nilsson, P.M., Ruilope, L.M., et al. (2013). 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.* *34*, 2159–2219.

Marchesi, C., Dentali, F., Nicolini, E., Maresca, A.M., Tayebjee, M.H., Franz, M., Guasti, L., Venco, A., Schiffrin, E.L., Lip, G.Y.H., and Grandi, A.M. (2012). Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* *30*, 3–16.

Mavromatis, K., Fukai, T., Tate, M., Chesler, N., Ku, D.N., and Galis, Z.S. (2000). Early Effects of Arterial Hemodynamic Conditions on Human Saphenous Veins Perfused Ex Vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* *20*, 1889–1895.

Montano, M., Ramos, C., Gonzales, G., Vellido, F., Pardo, A., and Selman, M. (1989). Lung collagenase inhibitors and spontaneous and latent collagenase activity in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis. *Chest* *96*, 1115–1119.

Morrissey, D.M., Brookes, V.S., and Cooke, W.T. (1953). Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* *1*, 403–408.

Myat, A., Redwood, S.R., Qureshi, A.C., Thackray, S., Cleland, J.G.F., Bhatt, D.L., Williams, B., and Gersh, B.J. (2013). Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension a contemporary synopsis and future implications. *Circ. Cardiovasc. Interv.* *6*, 184–197.

Nagase, H., and Woessner, J. (1999). Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* *274*, 21491–21494.

Nagase, H., Visse, R., and Murphy, G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.* *69*, 562–573.

Ott, C., Mahfoud, F., Schmid, A., Toennes, S.W., Ewen, S., Ditting, T., Veelken, R., Ukena, C., Uder, M., Böhm, M., and Schmieder, R.E. (2015). Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *J. Hypertens.* *33*, 1261–1266.

Pimenta, E., and Calhoun, D.A. (2012). Resistant hypertension: Incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* *125*, 1594–1596.

Pu, Q., Brassard, P., Javeshghani, D.M., Iglarz, M., Webb, R.L., Amiri, F., and Schiffrin, E.L. (2008). Effects of combined AT1 receptor antagonist/NEP inhibitor on vascular remodeling and cardiac fibrosis in SHRSP. *J. Hypertens.* *26*, 322–333.

Robert, V., Besse, S., Sabri, A., Silvestre, J., Assayag, P., Nguyen, V., Swynghedauw, B., and Delcayre, C. (1997). Differential regulation of matrix metalloproteinases associated with aging and hypertension in the rat heart. *Lab. Investig.* *76*, 729–738.

Sarafidis, P.A., and Bakris, G.L. (2008). Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* *52*, 1749–1757.

Schirmer, S.H., Sayed, M.M.Y.A., Reil, J.C., Ukena, C., Linz, D., Kindermann, M., Laufs, U., Mahfoud, F., and Böhm, M. (2014). Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: Effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J. Am. Coll. Cardiol.* *63*, 1916–1923.

Schlaich, M.P., Lambert, E., Kaye, D.M., Krozowski, Z., Campbell, D.J., Lambert, G., Hastings, J., Aggarwal, A., and Esler, M.D. (2004). Sympathetic Augmentation in Hypertension: Role of Nerve Firing, Norepinephrine Reuptake, and Angiotensin Neuromodulation. *Hypertension* *43*, 169–175.

Schlaich, M.P., Socratous, F., Hennebry, S., Eikelis, N., Lambert, E.A., Straznicky, N., Esler, M.D., and Lambert, G.W. (2009). Sympathetic activation in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* *20*, 933–939.

Schlaich, M.P., Schmieder, R.E., Bakris, G., Blankestijn, P.J., Böhm, M., Campese, V.M., Francis, D.P., Grassi, G., Hering, D., Katholi, R., Kjeldsen, S., Krum, H., Mahfoud, F., Mancia, G., Messerli, F.H., Narkiewicz, K., Parati, G., Rocha-Singh, K.J., Ruilope, L.M., et al. (2013). International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* *62*, 2031–2045.

Schmieder, R.E. (2010). End Organ Damage In Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* *107*, 866–873.

Schmieder, R.E., Mahfoud, F., Azizi, M., Pathak, A., Dimitriadis, K., Kroon, A.A., Ott, C., Scalise, F., Mancia, G., and Tsioufis, C. (2018). European society of hypertension position paper on renal denervation 2018. *J. Hypertens.* *36*, 2042–2048.

Siegenthaler, W., and Blum, H. (2006). *Klinische Pathophysiologie* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG), 662-681.

Sobotka, P.A., Mahfoud, F., Schlaich, M.P., Hoppe, U.C., Böhm, M., and Krum, H. (2011). Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin. Res. Cardiol.* *100*, 1049–1057.

Staessen, J.A., Wang, J., and Thijs, L. (2001). Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* *358*, 1305–1315.

Stella, A., and Zanchetti, A. (1991). Functional role of renal afferents. *Physiol. Rev.* *71*, 659–682.

Sternlicht, M.D., and Werb, Z. (2001). How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* *17*, 463–516.

Tayebjee, M.H., Nadar, S., Blann, A.D., Gareth Beevers, D., MacFadyen, R.J., and Lip, G.Y.H. (2004). Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am. J. Hypertens.* *17*,

764–769.

Visse, R., and Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry. *Circ. Res.* *92*, 827–839.

Weber, K.T., Sun, Y., Guarda, E., Katwa, L.C., Ratajska, A., Cleutjens, J.P., and Zhou, G. (1995). Myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: an overview of potential regulatory mechanisms. *Eur. Heart J.* *16*, 24–28.

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D.L., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S.E., Kreutz, R., Laurent, S., et al. (2018). 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.* *39*, 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

Wolf-Maier, K., Cooper, R.S., Kramer, H., Banegas, J.R., Giampaoli, S., Joffres, M.R., Poulter, N., Primatesta, P., Stegmayr, B., and Thamm, M. (2004). Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension* *43*, 10–17.

Zervoudaki, A., Economou, E., Stefanadis, C., Pitsavos, C., Tsioufis, K., Aggeli, C., Vasiliadou, K., Toutouza, M., and Toutouzas, P. (2003). Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment. *J. Hum. Hypertens.* *17*, 119–124.

Zervoudaki, A., Economou, E., Pitsavos, C., Vasiliadou, K., Aggeli, C., Tsioufis, K., Toutouza, M., Stefanadis, C., and Toutouzas, P. (2004). The effect of Ca²⁺ channel antagonists on plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and -9 in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* *17*, 273–276.

Zuern, C.S., Eick, C., Rizas, K.D., Bauer, S., Langer, H., Gawaz, M., and Bauer, A. (2013). Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* *62*, 2124–2130.



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG

Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension

Oliver Dörr¹, Christoph Liebetrau², Helge Möllmann², Luise Gaede², Christian Troidl², Gerald Laux¹, Jens Wiebe¹, Timm Bauer¹, Christian Hamm^{1,2}, Holger M. Nef¹

¹ Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik I, Abteilung für Kardiologie, Giessen, Germany
² Kerckhoff-Klinik, Heart and Thorax Center, Abteilung für Kardiologie, Bad Nauheim, Germany



KERCKHOFF
KLINIK

Background

Arterial hypertension (HT) is associated with chronic vascular inflammation and remodeling, contributing to progressive vascular damage and atherosclerosis. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and Interleukin-6 (IL-6) are related to vascular inflammation in HT and are predictive markers for cardiovascular events. HT related cardiovascular remodeling is characterized by an abnormal proteolytic activity of matrix metalloproteinases (MMP). In particular, MMP-9 and MMP-2 levels are decreased in essential HT, which contributes to collagen accumulation in the vascular wall with subsequent increased peripheral resistance.

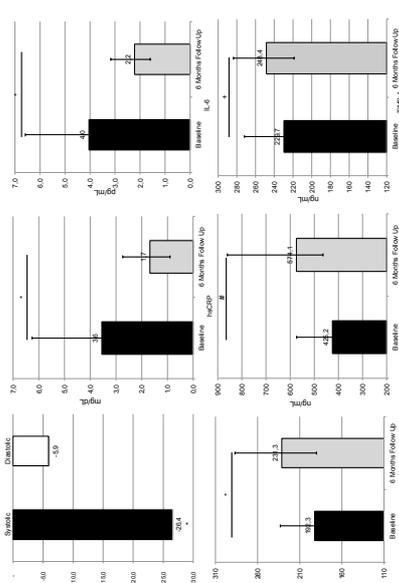
In the present study we aimed to evaluate the influence of renal sympathetic denervation (RSD) on cardiovascular inflammation and remodeling by determining serum levels of IL-6, hsCRP, MMP-2, MMP-9, and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP).

Methods

- Consecutive patients (n=60) undergoing RSD were included in this study
- RSD was performed according to standard clinical practice
- At baseline and after 6 months of follow-up, office BP measurements were performed
- A therapeutic response was defined as a blood pressure reduction of >10 mmHg after 6 months follow up
- Venous blood samples for determination of hsCRP, IL-6, MMP and TIMP-1 serum levels were collected prior to (BL) and 6 months after RSD (FU)

Results

- A significant systolic blood pressure reduction of 26.4 mmHg (169.3 ± 11.3 mmHg at baseline vs. 142.9 ± 13.8 mmHg at follow-up; p<0.001*) was observed, 6 months after RSD
- A significant reduction in hsCRP serum levels (p<0.001*) was observed 6 months after RSD
- Measurement of the pro-inflammatory cytokine IL-6 also revealed a significant reduction of the serum levels (p<0.001*) relative to baseline values
- MMP-2 and MMP-9 serum levels significantly increased 6 months after RSD (p<0.001*, p=0.02*)
- There were significant differences between patients who were classified as responders, when compared with non-responders 6 months after RSD (Table)



The figure consists of four bar charts arranged in a 2x2 grid. The top row shows hsCRP (ng/mL) and IL-6 (pg/mL) levels, and the bottom row shows MMP-2 (ng/mL) and MMP-9 (ng/mL) levels. Each chart compares 'Baseline' and '6 Months Follow-Up' for 'Responder' (black bars) and 'Non-responder' (grey bars) groups. In all cases, responders show a significant decrease in hsCRP and IL-6, and a significant increase in MMP-2 and MMP-9 compared to non-responders.

Summary/Conclusion

In addition to the effective blood pressure reduction in response to RSD, this study demonstrates a positive effect of RSD on biomarkers reflecting vascular inflammation and remodeling. A significant reduction of pro-inflammatory cytokines and an improvement of the abnormal proteolytic activity, suggest a prognostic benefit of RSD in high-risk patients for endothelial dysfunction and cardiovascular remodeling as well as hypertensive heart disease.

Conflict of interest/disclosure statement: None of the authors have anything to disclose

Tables

Baseline Characteristics			
Age in years, mean ± SD	57.9 ± 9.6		
Male sex, n (%)	37 (62%)		
Cardiovascular risk factors, n (%)			
Hypertension	60 (100%)		
Hypercholesterolemia	38 (63%)		
Obesity	35 (58%)		
Diabetes mellitus	25 (42%)		
Family history	20 (33%)		
Current smoking	8 (13)		
Body Mass Index (BMI) (kg/m ²)	28.7 ± 5.3		
Numbers of antihypertensive drugs, mean ± standard deviation			
α-blockers, n (%)	48 (80%)		
β-blockers, n (%)	52 (87%)		
Ca ²⁺ antagonists, n (%)	39 (65%)		
Diuretics, n (%)	56 (93%)		
Angiotensin-converting-enzyme inhibitors or Angiotensin Receptor inhibitors, n (%)	50 (83%)		
Alkaldren Resceptor Blockers	8 (13%)		
Echocardiographic Parameter			
Left ventricular ejection fraction at baseline, % mean ± standard deviation	60.3 ± 9.8		
Left ventricular ejection fraction at 6-month follow-up, % mean ± standard deviation	61.2 ± 7.1		
Mitral valve lateral E/E' at baseline	12.1 ± 2.8		
Mitral valve lateral E/E' at 6 months follow-up	11.7 ± 3.2		
Office Blood Pressure in mmHg, mean ± SD			
Responder	Baseline	6 Months Follow Up	p value
Systolic	171.9±12.9	143.2±13.8	<0.001
Diastolic	82.76±11.8	74.7±8.2	0.01
Non-responder	Baseline	6 Months Follow Up	p value
Systolic	166.4±6.07	161.7±7.3	0.1
Diastolic	81.6±6.5	79.9±6.7	0.6
Laboratory measurements			
Responder hsCRP levels: ng/mL, median (IQR)	4.1 (1.8; 7.18)	1.5 (1.1; 2.4)	<0.001
Non-responder hsCRP levels: ng/mL, median (IQR)	3.2 (1.6; 3.9)	2.4 (1.5; 2.8)	0.09
Responder IL-6 levels: pg/mL, median (IQR)	4.4 (2.9; 6.7)	2.3 (1.6; 3.6)	<0.001
Non-responder IL-6 levels: pg/mL, median (IQR)	3.1 (1.9; 4.4)	2.7 (1.5; 2.9)	0.16
Responder MMP-9 levels: ng/mL, median (IQR)	396.9 (309; 645)	587.6 (445; 1; 819.2)	0.01
Non-responder MMP-9 levels: ng/mL, median (IQR)	518.2 (267.5; 903.4)	547.9 (370.5; 836.4)	0.68
Responder MMP-2 levels: pg/mL, median (IQR)	190.2 (143.2; 226.8)	231.3 (190.8; 291.0)	0.001
Non-responder MMP-2 levels: pg/mL, median (IQR)	217.6 (178.6; 247.2)	223.5 (188.2; 290.7)	0.23

Publikationsverzeichnis

Artikel

Dörr, O., Liebetrau, C., Möllmann, H., Mahfoud, F., Ewen, S., Gaede, L., Troidl, C., Hoffmann, J., Busch, N., Laux, G., Wiebe, J., Bauer, T., Hamm, C., Nef, H. (2014). Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. *Clin. Res. Cardiol.* 104, 175–184.

Poster

O. Doerr, C. Liebetrau, H. Moellmann, L. Gaede, C. Troidl, G. Laux, J. Wiebe, T. Bauer, C. Hamm, H.M. Nef - „**Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension**“ (European Society of Cardiology Congress 2014 (ESC 2014)- Barcelona, Spain, 30. August - 3. September 2014)

O. Doerr, C. Liebetrau, F. Mahfoud, S. Ewen, L. Gaede, C. Troidl, J. Wiebe, N. Busch, G. Laux, T. Bauer, M. Böhm, C. Hamm, H. Nef - „**Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension**“ (38. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. , DHL- Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, „Hypertonie und Prävention Berlin 2014“; Berlin, 11.-13. Dezember 2014)

Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

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

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. med. Oliver Dörr für die intensive Betreuung, fortwährende Unterstützung und die hilfreichen Kritiken bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Holger Nef danke ich für die Bereitstellung des interessanten Themas und die sehr engagierte Unterstützung bei der Bearbeitung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei den wissenschaftlichen Mitarbeitern und insbesondere den medizinischen-technischen Fachangestellten beider Institute und des BioReg-Registers für die Anleitung und fortwährende Unterstützung.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Großmutter, meiner Schwester und meiner Freundin Julia, die mich immer angetrieben und zu jeder Zeit unterstütz haben.