

**Brain-derived Neutrophilic Factor als Prädiktor für den prozeduralen Erfolg nach
renaler Denervation**

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von Helmer, Vanessa, geb. Haidner
aus Mutlangen

Gießen 2020

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, Medizinische
Klinik I, Abteilung für Kardiologie und Angiologie

Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Dörr

Gutachter: Prof. Dr. med. Wolfgang Kummer

Tag der Disputation: 26.03.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition der arteriellen Hypertonie.....	1
1.2 Primäre und sekundäre Hypertonie.....	2
1.3 Therapierefraktäre Hypertonie.....	2
1.4 Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie.....	4
1.5 Renale Denervation.....	6
1.6 Studienlage zur renalen Denervation.....	7
1.7 Biomarker.....	12
1.7.1 Nerve Growth Factor (NGF).....	13
1.7.2 Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF).....	14
2. Fragestellung	15
3. Material und Methoden	16
3.1 Studiendesign und Studienregister (BioRedenerv).....	16
3.2 Studienkollektiv.....	16
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
3.4 Studienablauf.....	18
3.5 Datenerhebung und Biomarker-Analysen.....	20
3.5.1 Blutdruckmessung.....	20
3.5.2 Echokardiografie.....	21
3.5.3 Renale Denervation (RDN).....	21
3.5.4 Blutentnahme und Probenbearbeitung.....	24
3.5.5 Enzyme-linked Immunosorbent Assay-Methode (ELISA-Methode).....	25
3.5.5.1 ELISA-Messung des Biomarkers BDNF.....	25
3.5.5.2 ELISA-Messung des Biomarkers GDNF.....	26
3.5.5.3 ELISA-Messung des Biomarkers NGF.....	26
3.6 Statistische Methoden.....	28
4. Ergebnisse	29
4.1 Patientencharakteristika.....	29
4.2 Laboranalysen.....	31
4.3 Echokardiografische Parameter.....	31
4.4 Prozedurale Daten der Renalen Denervation.....	33
4.5 Blutdruckreduktion nach renaler Denervation.....	34
4.6 Biomarker-Analyse.....	38
4.6.1 Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor und Nerve Growth Factor.....	38
4.6.2 Brain-derived Neurotrophic Factor.....	38

4.7 Korrelationsanalyse	41
4.8 ROC-Analyse	43
5. Diskussion	44
5.1 Renale Denervation als Therapieoption bei therapierefraktärer Hypertonie.....	44
5.2 Biomarker-Analyse	48
5.2.1 Ergebnisse der NGF- und-GDNF Analysen	48
5.2.2 Brain-derived Neurotrophic Factor als Indikator für prozeduralen Erfolg	50
5.3 Responder und Non-Responder im Vergleich.....	54
5.4 Limitation	56
5.5 Schlussfolgerung	56
6. Zusammenfassung.....	57
6.1 Deutsch.....	57
6.2 Englisch.....	58
7. Abkürzungsverzeichnis	59
8. Abbildungsverzeichnis.....	60
9. Tabellenverzeichnis.....	61
10. Literaturverzeichnis.....	62
11. Publikation.....	73
12. Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation.....	74
13. Danksagung	75

1. Einleitung

1.1 Definition der arteriellen Hypertonie

Bluthochdruck bzw. arterielle Hypertonie ist mit einer Prävalenz von 30 bis 45 % in der Allgemeinbevölkerung Europas ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, sowie für terminale Nierenerkrankungen. Es ist ein steiler Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter zu beobachten. Außerdem zeigen sich unterschiedliche Blutdruck-Durchschnittswerte bei verschiedenen Nationen im Vergleich.

Die derzeit aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie definieren diese ab Blutdruckwerten von > 140 mmHg systolisch und/oder > 90 mmHg diastolisch, wobei unterschiedliche Schweregrade unterschieden werden (siehe Tabelle 1, modifiziert nach Williams et al. 2018).

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Schweregrade der Hypertonie in mmHg (modifiziert nach Williams et al. 2018).

Kategorie	Systolisch		Diastolisch
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
Isoliert systolische Hypertonie	≥ 140	und/oder	< 90

1.2 Primäre und sekundäre Hypertonie

Grundsätzlich wird zwischen primärer und sekundärer Hypertonie unterschieden. Die primäre Hypertonie, die auch als essenzielle Hypertonie bezeichnet wird, betrifft ca. 90 % aller Patienten oder Patientinnen, die an Bluthochdruck leiden und tritt häufig erst ab dem 35. Lebensjahr auf. Ursächlich hierfür sind erblich bedingte und polygene Störungen verschiedener Blutdruckregulationssysteme sowie weitere multiple einflussnehmende Faktoren, wie vermehrter Alkoholkonsum, Übergewicht, Nikotinabusus, erhöhte Kochsalzzufuhr, wenig körperliche Aktivität und auch chronischer Stress. Diese Faktoren können zu einem Anstieg des Blutdrucks führen (Deutsche Hochdruckliga e.V. 2019).

Die sekundäre Hypertonie tritt meist aufgrund sekundärer und für den Bluthochdruck ursächlicher Organerkrankungen auf. Hierzu gehören die renale Hypertonie, die Nierenarterienstenose und parenchymatöse Nierenerkrankungen, außerdem hormonelle Organerkrankungen wie das Phäochromozytom, Morbus Cushing und das Cushing-Syndrom oder der primäre und sekundäre Hyperaldosteronismus. Das Schlafapnoesyndrom ist eine weitere Ursache für die sekundäre arterielle Hypertonie.

Eine Sonderform der Hypertonie ist der sogenannte „Weißkittelbluthochdruck“ oder auch White Coat Effect. Studien zeigen, dass diese Sonderform mit einer durchschnittlichen Prävalenz von ca. 13 % auftritt und sich wie folgt darstellt: Es werden in der medizinischen Einrichtung (Praxis oder Klinik) kontinuierlich erhöhte Blutdruckwerte gemessen. Führt der Patient oder die Patientin zu Hause selbst Messungen durch, dann sind die Werte stets normoton. Hierfür verantwortlich sind meist Angst, Nervosität oder einfach die ungewohnte Situation in medizinischen Einrichtungen (Williams et al. 2018).

1.3 Therapierefraktäre Hypertonie

5-15 % aller Patienten und Patientinnen mit Bluthochdruck leiden an der sogenannten therapierefraktären arteriellen Hypertonie. Wenn trotz der Therapie mit mindestens drei blutdrucksenkenden Medikamenten (Antihypertensiva) aus unterschiedlichen Substanzklassen, inklusive eines Diuretikums, in maximaler Dosierung keine Blutdruckreduktion erreicht wird, dann handelt es sich definitionsgemäß um eine therapierefraktäre Hypertonie. Patienten und Patientinnen mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie leiden häufig unter der langjährigen Tabletteneinnahme, ihren

Nebenwirkungen und auch den Wechselwirkungen der einzelnen Substanzklassen, wodurch ein deutlicher Leidensdruck dieser Patienten und Patientinnen verursacht wird.

Renale Nervenfasern, vor allem afferente und efferente Nervenstränge des thorakolumbalen Übergangs (Th10–L1) spielen bei der Blutdruckregulation eine wichtige Rolle. Eine chronische Überaktivität des sympathischen Nervensystems beeinflusst unter anderem die Blutdruckregulation und damit auch die Entstehung und Persistenz der therapierefraktären Hypertonie (Dörr et al. 2012a, siehe Abbildung 1). Renale Afferenzen und Efferenzen des Sympathikus verlaufen netzartig und zirkulierend um die Nierenarterie herum. Sie befinden sich vor allem in der Adventitia und reichen bis in die Tunica media hinein. Renale Afferenzen des Sympathikus verlaufen von der Niere zum zentralen Nervensystem hin und nehmen hierüber Einfluss auf den peripher-vaskulären Widerstand und somit auf die Blutdruckregulation der Patienten und Patientinnen. Renale efferente Nervenfasern führen wiederum vom zentralen Nervensystem entlang der Aorta und den Arteriae renalis zu den Nieren, wodurch die neurohumorale Regulation gesteuert wird. Hierbei führt eine gesteigerte sympathische Aktivität unter anderem zu einer vermehrten Renin-Freisetzung und entsprechend zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, wodurch auch der Bluthochdruck beeinflusst wird (Schlaich et al. 2009). Unter den efferenten Nervenfasern gibt es einen umstrittenen kleinen Anteil an parasympathischen Fasern (van Amsterdam et al. 2016), der in der Betrachtung der Auswirkung der renalen Denervation auf das vegetative Nervensystem und dem hiermit verbundenen Effekt auf die Blutdruckregulation in der vorliegenden Arbeit vernachlässigt werden soll.

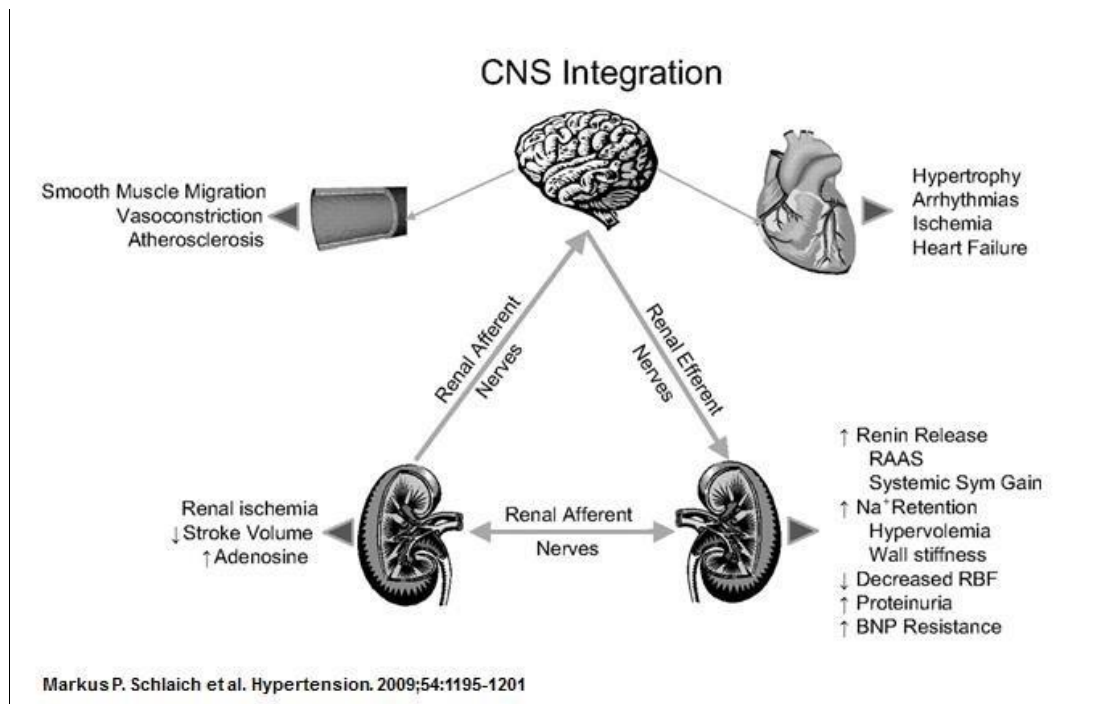


Abbildung 1: Afferenter und efferenter Einfluss erhöhter sympathischer Nervenaktivität (Schlaich et al. 2009, mit Genehmigung).

Lewington et al. zeigten, dass ein Blutdruckanstieg um 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch mit einer Verdopplung der kardiovaskulären Mortalität einhergeht. (Lewington et al. 2002). Dementsprechend ist eine differenzierte Diagnostik unerlässlich, um die Prognose sowie hypertonie-assoziierte langfristige Folgeschäden der Patienten und Patientinnen zu vermeiden (Lewington et al. 2002; Williams et al. 2018).

1.4 Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie

Zur Diagnostik der arteriellen Hypertonie gehören nicht nur eine isolierte und korrekt durchgeführte Blutdruckmessung innerhalb der Praxis oder des Krankenhauses (Praxis/Office Messung), eine häusliche Messung oder eine 24-StundenBlutdruckmessung (ABDM Messung), sondern es sollte zusätzlich auch eine ausführliche Anamnese hinsichtlich von Risikofaktoren und einer familiären Prädisposition durchgeführt werden. Außerdem ist eine genaue körperliche Untersuchung auch im Hinblick auf bereits bestehende Endorganschäden oder Symptome der sekundären Hypertonie unerlässlich (Williams et al. 2018).

Um die Diagnose der arteriellen Hypertonie stellen zu können, werden in den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie jeweils zwei Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten empfohlen. Die Schweregrade der arteriellen Hypertonie werden in Tabelle 1 dargestellt (Williams et al. 2018).

Der therapeutische Ansatz der primären arteriellen Hypertonie besteht grundsätzlich zunächst aus konservativen Maßnahmen wie Empfehlungen, zu denen eine Veränderung des Lebensstils wie die Reduktion des Alkohol- und Salzkonsums, die Einstellung des Rauchens, eine mediterrane Kost, eine Gewichtsreduktion und mehr Bewegung gehören. Wenn durch die genannten Maßnahmen keine Normalisierung des Bluthochdrucks erreicht werden kann, dann sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden, wobei fünf unterschiedliche Substanzklassen eingesetzt werden können: ACE-Hemmer, Betablocker, Aldosteron-Antagonisten, Calciumkanalblocker oder Diuretika (Williams et al. 2018).

Besteht der Verdacht auf eine mögliche sekundäre Hypertonie, müssen neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung noch weiterführende spezifische diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden. In den europäischen Leitlinien werden unterschiedliche Vorgehensweisen empfohlen, die in Tabelle 2 dargestellt werden (Williams et al. 2018).

Um die Diagnose einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie stellen zu können, müssen die sekundäre Hypertonie und Pseudoresistenz als mögliche Ursachen ausgeschlossen werden (Williams et al. 2018). Eine therapeutische Methode für die therapieresistente arterielle Hypertonie ist die renale Denervation, die im folgenden Kapitel (siehe Kapitel 1.5) beschrieben wird.

Tabelle 2: ESH/ESC Guidelines: Indikation und Diagnostik der sekundären Hypertonie (modifiziert nach Williams et al. 2018).

Häufige Ursachen	Anamnese	Körperliche Untersuchung	Laboruntersuchung	Primäre Diagnostik	Weiterführende Diagnostik
Parenchymatöse Nierenerkrankungen Nierenarterienstenose	Harnwegsinfektionen, -obstruktionen, Hamaturie, Analgetikaabusus, Familienanamnese für polyzystische Nierenerkrankungen	Abdominelle Raumforderung (bei polyzystischen Nierenerkrankungen)	Eiweiß, Erythrozyten oder Leukozyten im Urin, verminderte GFR.	Ultraschall	Detaillierte Abklärung von Nierenerkrankungen
	Fibromuskuläre Dysplasie Atherosklerotische Stenose	Abdominelle Strömungsgeräusche	Größenunterschied > 1,5 cm zwischen beiden Nieren	Duplex-Untersuchung der Nierenarterien	MRT, Spiral-CT, intraarterielle Subtraktionsangiografie
Prim. Hyperaldosteronismus	Muskelschwäche; Familienanamnese für früh auftretende Hypertonie und vaskuläre Zwischenfälle in jungen Jahren (< 40 Jahre)	Arrhythmien (bei ausgeprägter Hypokaliämie)	Hypokaliämie (spontan oder Diuretika-induziert); zufällige Entdeckung von Nebennierentumoren	Aldosteron-Renin-Verhältnis unter standardisierten Bedingungen (Korrelation der Hypokaliämie mit dem Absetzen von Medikamenten mit Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)	Bestätigungstest (oraler Salzbelastungstest, Kochsalzinfusionen, Fludrocortison-Suppressionstest oder Captopril-Test); Nebennieren-CT; Blutentnahme aus Nebennierenvene
Phäochromozytom	Paroxysmale hypertensive Entgleisungen zusätzlich zur fixierten Hypertonie, Kopfschmerzen, Schwitzen, Palpitationen und Blässe, positive Familienanamnese für Phäochromozytom	Hautzeichen für Neurofibromatose	Zufällige Entdeckung von Nebennierentumoren	Messung von Metanephrinen und Katecholaminen im Urin und Plasma	CT oder MRT des Abdomens und des Beckens, ¹²³ I-markierte Metaiodobenzylguanidin-Szintigrafie, genetische Testung auf pathogene Mutationen

1.5 Renale Denervation

Bereits in den 1950er Jahren wurde versucht, durch die Behandlung der Hypertonie Einfluss auf das sympathische Nervensystem zu nehmen und dadurch eine Blutdruckreduktion zu erreichen. Im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes wurden dabei die thorakalen, lumbalen und pelvinen sympathischen Nervenstränge durchtrennt, um den Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die Blutdruckregulation zu modulieren. Durch diesen chirurgischen Ansatz konnte eine deutliche Blutdruckreduktion erreicht werden, die Eingriffe waren aber mit einer hohen postoperativen Morbidität und Mortalität verbunden (Dörr et al. 2012a). Bei der renalen Denervation (RDN) handelt es sich um einen interventionellen Therapieansatz, bei dem

über einen transfemorale Zugang ein flexibler und steuerbarer Katheter über die Femoralarterie bis hin zu den Nierenarterien eingeführt wird. Über zirkulär gesetzte Ablationen (40–70 Grad Celcius) werden die Nervenfasern um die Nierenarterie verödet. Basierend auf den gegenwärtig verfügbaren interventionellen Techniken bietet die RDN eine Möglichkeit, den Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die Nieren und folglich auch auf das gesamte hämodynamische System zu modifizieren.

Brandt et al. bestätigten die RDN als Therapieoption bei therapieresistenter arterieller Hypertonie. Es konnten Blutdruckreduktionen von bis zu 27,8 mmHg systolisch und 8,8 mmHg diastolisch erreicht werden (Brandt et al. 2012).

Eine geeignete Patientenselektion hat wesentlichen Einfluss auf den Therapieerfolg nach einer RDN. Zusätzlich wurden anatomische und auch prozedurale Aspekte der RDN diskutiert, die ebenfalls Auswirkungen auf die Effektivität der Therapie haben sollen (Rodriguez-Leor et al. 2014; Kandzari et al. 2015; Boschetti et al. 2016).

1.6 Studienlage zur renalen Denervation

Zu den ersten randomisierten Untersuchungen zählen die Symplicity Studien. Krum et al. zeigten 2009 in der Symplicity HTN-1-Studie erstmals eine erfolgreiche Blutdruckreduktion nach einer RDN. Es handelte es sich um eine Proof-of-Principle-Studie, die in der Form einer Phase-II-Studie mit einer Kohorte von 45 Patienten und Patientinnen durchgeführt wurde (Krum et al. 2009). Die Studienteilnehmer hatten Blutdruck-Ausgangswerte von > 160 mmHg systolisch, trotz der Einnahme von mindestens drei Antihypertensiva in maximaler Dosierung, inklusive eines Diuretikums. Im Jahr 2009 wurden erstmals Ergebnisse einer mittleren Blutdruckreduktion von 22 mmHg systolisch und 11 mmHg diastolisch sechs Monate nach dem interventionellen Eingriff veröffentlicht. Ein Jahr später betrug die Reduktion insgesamt 27 mmHg systolisch und 17 mmHg diastolisch (Krum et al. 2009). In einer erweiterten Symplicity Kohorte mit 153 Patienten und Patientinnen aus 19 Instituten in Australien, Europa und den USA konnte sechs Monate nach einer erfolgreichen RDN eine mittlere Blutdruckveränderung von -25 mmHg systolisch und -11 mmHg diastolisch nachgewiesen werden. Nach einem 24 Monats Follow-Up betrug die durchschnittliche

Blutdruckreduktion bis zu 32 mmHg systolisch und 14 mmHg diastolisch (The Simplicity HTN-1 Investigators 2011). Nach dieser Proof-of-Principle-Studie folgte die Symplicity HTN-2 Studie als erste randomisierte Studie (Esler et al. 2010).

Die Symplicity HTN-2 Studie ist eine randomisierte und kontrollierte klinische Studie, in die insgesamt 106 Patienten und Patientinnen aus Europa, Australien und Neuseeland eingeschlossen wurden. Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie wurden in dieser Studie der RDN zugeführt und entweder in den Therapiearm der RDN oder in die Kontrollgruppe einer medikamentösen Therapie randomisiert. Die Blutdruckwerte betragen vor Therapiebeginn systolisch über 160 mmHg (>150 mmHg bei Patienten mit Diabetes) bei der Einnahme von mindestens drei Antihypertensiva in maximaler Dosierung, inklusive eines Diuretikums. Die Patienten und Patientinnen aus der Gruppe des Therapiearmes (n = 52) zeigten nach sechs Monaten eine deutliche Senkung des mittleren Blutdrucks von bis zu 32 mmHg systolisch und 12 mmHg diastolisch, wohingegen der Blutdruck der Kontrollgruppe (n = 54), die ausschließlich medikamentös behandelt wurde, nicht mehr als +1/0 mmHg von den Werten zu Studienbeginn abwich (Esler et al. 2010).

Die Symplicity HTN-1- und auch die Symplicity HTN-2-Studie bestätigten, dass es sich bei der RDN um eine sichere Prozedur ohne wesentliche Komplikationen handelt. Es gab keine schwerwiegenden Vorfälle in Verbindung mit dem Device oder der Prozedur, keine Hinweise auf Gefäßschädigungen oder Stenosen sechs Monate nach dem Eingriff und vor allem keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Krum et al. 2009; Esler et al. 2010; The Simplicity HTN-1 Investigators 2011).

Insgesamt 535 Patienten und Patientinnen wurden in der Folge in 88 Zentren der USA im Rahmen der Studie Symplicity HTN-3 zwischen Oktober 2011 und Mai 2013 behandelt. Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte und sham-kontrollierte Studie, die verblindet durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten und Patientinnen, bei denen trotz antihypertensiver Behandlung von mindestens drei Antihypertensiva, inklusive eines Diuretikums, systolische Blutdruckwerte von über 160 mmHg bei drei unabhängigen Messungen gemessen wurden oder die im Rahmen der ambulanten 24-Stundenmessung in zuvor bestimmten Intervallen (ABDM-Messung) Werte von mindestens 135 mmHg systolisch aufwiesen. Die Patienten und Patientinnen wurden im

Verhältnis 2:1 randomisiert, wobei die eine Gruppe einer RDN mit dem Symplicity-Katheter (Medtronic®) zugeführt wurde, während die andere Gruppe einer Scheinprozedur (Sham) unterzogen wurde, bei der lediglich eine renale Angiografie erfolgte. 2014 wurden die Ergebnisse veröffentlicht. Die Therapie-Gruppe (RDN) zeigte eine Blutdruckreduktion in Ruhe (Office) systolisch von 14,13 mmHg. Im Vergleich erzielte die Gruppe der Scheinprozedur eine Blutdruckreduktion von 11,74 mmHg sechs Monate postinterventionell. Dies entspricht einer Differenz von 2,39 mmHg, woraus sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der RDN und der Gruppe der Scheinprozedur ableiten lässt (Bhatt et al. 2014). Somit konnte kein eindeutiger Vorteil der RDN gegenüber der Sham-Gruppe hinsichtlich der Blutdruckreduktion nachgewiesen werden. Einige Kritikpunkte und methodische Schwächen (Rodriguez-Leor et al. 2014; Kotsis & Stabouli 2014; Kandzari et al. 2015; Boschetti et al. 2016) der Studie, auf die später näher eingegangen wird, entkräftigten jedoch das Ergebnis insgesamt, sodass weitere Studien durchgeführt wurden (Townsend et al. 2017; Kandzari et al. 2018).

Die aktuellsten Studien, deren Ergebnisse kürzlich veröffentlicht wurden, sind die Spyral HTN-OFF Med-Studie und die Spyral HTN-ON Med-Studie. Bei den genannten Spyral HTN-Studien handelt es sich um zwei multizentrische, internationale, prospektive, randomisierte und sham-kontrollierte Studien. Das Ziel bestand darin, die RDN unter definierter antihypertensiver Medikation einerseits (SPYRAL HTN-ON MED) und andererseits ohne antihypertensive Medikation (SPYRAL HTN-OFF MED) zu untersuchen (Townsend et al. 2017; Kandzari et al. 2018).

Bei der Spyral HTN-OFF Med-Studie wurden zwischen 2015 und 2017 insgesamt 353 Patienten und Patientinnen aus 21 Ländern der USA, Europa, Japan und Australien eingeschlossen. Die Patienten und Patientinnen mit Bluthochdruck (Office) zwischen 150 mmHg und 180 mmHg systolisch, > 90 mmHg diastolisch oder einem durchschnittlich höheren 24-Stundenwert zwischen 140 mmHg und 170 mmHg systolisch ohne die Einnahme jeglicher antihypertensiven Medikation wurden doppelt verblindet dem Therapiearm (RDN) oder einer Scheinprozedur (Sham) zugeordnet. Blut- und Urinmessungen gaben Hinweise darauf, ob die Nicht-Einnahme der blutdrucksenkenden Medikamente auch tatsächlich eingehalten wurde. Die Ergebnisse der ersten 80 Patienten und Patientinnen zeigten, dass die Patienten und Patientinnen des Therapiearmes im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Scheinprozedur nach drei Monaten eine jeweils

signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks (24-Stunden Blutdruckmessung) um 5,5 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 4,8 mmHg aufwiesen. Bei der Praxismessung betrug die entsprechende Blutdruckreduktion systolisch 10 mmHg und diastolisch 5,3 mmHg. In beiden Gruppen gab es keine Komplikationen oder Nebenwirkungen durch die RDN (Townsend et al. 2017).

Bei der Spyral HTN-ON Med-Studie wurden zwischen 2015 und 2017 insgesamt 467 Patienten und Patientinnen aus 25 verschiedenen Zentren aus den USA, Deutschland Japan, England, Australien, Österreich und Griechenland eingeschlossen. Die Patienten und Patientinnen mit einem Bluthochdruck (Office) zwischen 150 mmHg und 180 mmHg systolisch, > 90 mmHg diastolisch oder einem durchschnittlich höheren 24-Stundenwert zwischen 140 mmHg und 170 mmHg systolisch unter mindestens drei Antihypertensiva in unveränderter Dosis innerhalb der letzten sechs Wochen wurden einfach verblindet dem Therapiearm (RDN) oder der Scheinprozedur (Sham) zugeordnet. Sechs Monate postinterventionell konnte sowohl in den Office-Messungen (9,4 mmHg systolisch, 5,2 mmHg diastolisch) als auch in den 24-Stunden-Messungen (9,0 mmHg systolisch, 6,0 mmHg diastolisch) im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Blutdruckreduktion ($p < 0,05$) erreicht werden (Kandzari et al. 2018).

Die Studienergebnisse werden in den Abbildungen 2 und 3 nochmals zusammenfassend dargestellt.



Abbildung 2: Studienergebnisse Spyral HTN-OFF MED (Medtronic GmbH 2019a, mit Genehmigung).



Abbildung 3: Studienergebnisse Spyral HTN-ON MED (Medtronic GmbH 2019b, mit Genehmigung).

Neben der Blutdruckreduktion konnten auch weitere Effekte der RDN auf das Herz-Kreislaufsystem nachgewiesen werden. Hierzu zählen unter anderem ein Recovery der linksventrikulären Hypertrophie und ein positiver Einfluss auf die diastolische Funktion bei einer hypertensiven Herzkrankheit (Brandt et al. 2012). Ferner hat der Eingriff der RDN positive Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel (Mahfoud et al. 2011) und es konnte eine Reduktion von vaskulärer Inflammation und Umbauprozessen nachgewiesen werden (Dörr et al. 2015).

Eine gezielte Verödung der Nervenfasern, die im Bereich der Adventitia bis hin zur Media der Arteriae renales verlaufen, ist derzeit technisch nicht möglich, da bei der Verwendung der aktuell verfügbaren Ablationskatheter keine Signale des sympathischen Nervensystems (SNS) detektiert werden können. Folglich gibt es auch keine prozeduralen Indikatoren, die Aufschluss über das Ausmaß einer effektiven Denervierung der Nervenfasern durch die RDN geben können. Dementsprechend können auch keine Aussagen über die individuelle Effizienz der Therapie oder die technischen Ursachen für den Therapieerfolg (Response) bzw. das Therapieversagen (Non-Response) getroffen werden. Bei der oben genannten Symplicity HTN-3-Studie war die Durchführung der RDN und eine hiermit verbundene eingeschränkte technische Qualität der Interventionen durch unerfahrene Operateure ein Hauptkritikpunkt an dieser Studie (Rodriguez-Leor et al. 2014; Kotsis und Stabouli 2014; Kandzari et al. 2015; Boschetti et al. 2016). In diesem

Zusammenhang ist der Nachweis einer effektiven Denervierung der renalen und vor allem der sympathischen Nervenfasern von besonderer Bedeutung. Faktoren, anhand derer ein Therapieerfolg bzw. ein Therapieversagen unmittelbar prädiktiv abgeschätzt werden kann, wurde bisher noch nicht beschrieben.

1.7 Biomarker

Biologische Marker (kurz „Biomarker“) konnten sowohl in der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung als auch im klinischen Alltag etabliert werden. Biomarker werden gemäß der Arbeitsgruppe zur Definition von Biomarkern des National Institutes of Health (NIH) als charakteristische biologische Merkmale bezeichnet, die Rückschlüsse auf normale biologische oder krankhafte Prozesse im Körper ermöglichen und als Referenz für pharmakologische Reaktionen nach spezifischen interventionellen Behandlungen dienen können. Sie sollten objektiv messbar sein und können funktionell physiologische und biochemische Prozesse auf zellulärer Ebene oder molekularbiologische Merkmale und Vorgänge des Körpers widerspiegeln (Strimbu und Tavel 2010).

Mithilfe von Biomarkern können Gesundheitszustände klinisch beurteilt und überwacht und gegebenenfalls geeignete Therapiemethoden vorausschauend geplant und beurteilt werden. Biomarker haben eine diagnostische, prognostische und auch eine therapeutische Bedeutung. Sie können als wesentlicher Bestandteil der Diagnostik und Therapie unter anderem bei kardiologischen Krankheitsbildern in den klinischen Alltag integriert werden und haben hier einen großen klinischen Stellenwert.

Die Neurotrophine sind eine spezifische Gruppe von Proteinen, die als Nervenwachstumsfaktoren eine entscheidende Rolle spielen und sich dabei sowohl auf die Kommunikation als auch auf die Interaktion des Nervensystems beziehen. Beteiligt sind die Neurotrophine an der neuronalen und synaptischen Plastizität, am axonalem Wachstum und an der Myelinisierung sowie der Differenzierung, Ausreifung und des Überlebens der Nervenzellen. Zur Familie der Neurotrophine gehören unter anderem der Nerve Growth Factor (NGF, siehe Kapitel 1.7.1), der Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF, siehe Kapitel 1.7.2) sowie verschiedene weitere Neurotrophine (Omura et al. 2005; Caporali und Emanuelli 2009).

Eine den Neurotrophinen sehr ähnliche Gruppe ist die Familie der Glial cell line-derived Neurotrophic Factors (GDNF), die Neurturin, Artemin (Miwa et al. 2010) und Persephin inkludiert. GDNF wird im Nervensystem z. B. im Rückenmark (Motoneurone), im Kleinhirn (Purkinje-Zellen) und in der Großhirnrinde exprimiert (Trupp et al. 1997; Zhang et al. 2017). In den bisherigen Untersuchungen wurden GDNF als Biomarker vor allem in Gewebeanalysen im Tiermodell beschrieben, wie zum Beispiel in Kardiomyozyten oder neuronalem Gewebe (Höke et al. 2002; Miwa et al. 2010; Heermann et al. 2013; Miwa et al. 2013). Hierbei wurden vor allem neurotrophe sowie neuroprotektive Effekte bezüglich des Überlebens, des axonalen Wachstums und vor allem der Regeneration nach einer Verletzung sympathischer und teilweise noch nicht vollständig ausgereifter Neurone nachgewiesen (Fontana et al. 2012; Heermann et al. 2013; Miwa et al. 2013). Martinelli et al. beschrieben einen Anstieg von GDNF nach einer chemisch induzierten Sympathektomie (Martinelli et al. 2002).

GDNF wurde auch vereinzelt im peripheren Blut im humanen Modell nachgewiesen. Hierbei wurde GDNF im Zusammenhang mit Depression und nach einem Schlaganfall im peripheren Blut beschrieben (Zhang et al. 2017).

1.7.1 Nerve Growth Factor (NGF)

Als einer der ersten Neurotrophine wurde NGF in den Jahren um 1950 von der italienischen Medizinerin Montalcini in Zusammenarbeit mit dem Biochemiker Cohen und dem Entwicklungsbiologen Hamburger entdeckt, was 1986 mit dem Nobelpreis für Physiologie ausgezeichnet wurde. NGF zeigte sich über Jahrzehnte durchgehend als bedeutsamer Wachstumsfaktor für das sympathische und das sensible Nervensystem. NGF wird chemotaktisch in den Zielstrukturen bzw. den Zielgeweben von Nervenzellen synthetisiert und freigesetzt. Die biologischen Wirkungen von NGF werden über spezifische Rezeptoren vermittelt, nämlich p75 und/oder Tropomyosin-related kinase Type A (TrkA, Aloe et al. 2012). NGF kontrolliert und reguliert die Synthese von Neuropeptiden und Neurotransmittern (Lindsay und Harmar 1989) und die synaptische Plastizität. Außerdem ermöglicht er dem Nervensystem, sich Funktionen und bestimmten Strukturen oder Anforderungen entsprechend anzupassen. So korreliert die Synthese von

NGF mit der Zellgröße, der Anzahl und Innervationsdichte von Neuronen, der axonalen Aussprossung sowie mit der Ausschüttung von inhibitorischen und exzitatorischen neuronalen Transmittern oder Neuropeptiden (Aloe et al. 2012). Des Weiteren kontrolliert NGF die synaptische Transmission, die Konnektivität und vor allem das Überleben von Nervenzellen (Rush et al. 1997).

1.7.2 Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)

BDNF wurde in den 1980er Jahren nach dem NGF von den Wissenschaftlern Hofer und Barde entdeckt und namentlich benannt (Barde et al. 1982; Hofer & Barde 1988). BDNF wird unter anderem im zentralen Nervensystem exprimiert (Liu et al. 2018) und wird unter anderem von den Nervenzellen selbst produziert (Causing et al. 1997). Aus der Vorstufe, dem proBDNF, wird die aktive Form, das sogenannte Mature BDNF, gebildet, dass die höchste Affinität zu dem Rezeptor Tropomyosin-related kinase Type B (TrkB) besitzt. Über diesen Rezeptor ist BDNF sowohl an präsynaptischen als auch an postsynaptischen Prozessen beteiligt, wie zum Beispiel der Transmitterausschüttung oder der Expression und Funktion von Ionenkanälen (Autry & Monteggia 2012). Außerdem spielt BDNF eine zentrale Rolle bei der synaptischen und neuronalen Entwicklung, Entfaltung, beim Wachstum, der Dichte und Plastizität (Lo 1995; Causing et al. 1997; Poo 2001; Lu et al. 2013). Darüber hinaus wird die nervale Regeneration nach einer Verletzung reguliert (Zhang et al. 2000) und die Nervenzellen werden vor Apoptose bewahrt (Kim et al. 2004). BDNF moduliert synaptische Funktionen sowohl in einer Akutsituation als auch bei Langzeiteffekten (Causing et al. 1997). BDNF zeigt seine Funktionen nicht nur im zentralen oder im peripheren Nervensystem, sondern auch in Organsystemen, die neural innerviert werden, wie zum Beispiel das Gefäßsystem und das Herz (Kim et al. 2004; Okada et al. 2012). BDNF wurde unter anderem als ein wichtiger Faktor bezüglich der Interaktionen zwischen Nerven- und Endothelzellen von Gefäßen beschrieben (Kermani und Hempstead 2007). BDNF beeinflusst sowohl das Bestehen als auch die Funktionen dieser Verbindung und wurde somit in der Literatur im Gewebe im Tiermodell als auch als Biomarker im peripheren Blut im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie sowie der Herzinsuffizienz beschrieben (Ejiri et al. 2005; Okada et al. 2012; Kadoya et al. 2014; Becker et al. 2016; Pius-Sadowska & Machaliński 2017; Lee et al. 2018).

2. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, spezifische Biomarker zu identifizieren, die eine erfolgreiche RDN unmittelbar nach dem interventionellen Eingriff bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie anzeigen können.

- Hierfür sollte überprüft werden, ob eine Veränderung der Serumkonzentrationen der Neurotrophine NGF, GDNF und BDNF zum Zeitpunkt vor und zwei Stunden nach der RDN eine erfolgreiche Blutdruckreduktion prädiktiv anzeigen kann.
- Weiterhin sollte der Zusammenhang zwischen den Veränderungen der hier spezifizierten neurotrophen Biomarker und einer Blutdruckreduktion sechs Monate nach der RDN überprüft werden.
- In weiteren Subanalysen sollte der Einfluss von technischen bzw. interventionellen und anatomischen Aspekten der Nierenarterien auf die Blutdruckreduktion bzw. die Änderungen der Serumkonzentrationen der Biomarker untersucht werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Studienregister (BioRedenerv)

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische Untersuchung, in die Patienten und Patientinnen aus zwei klinischen Zentren eingeschlossen wurden, der Medizinischen Klinik I – Abteilung für Kardiologie und Angiologie, der Universitätsklinik Gießen und die Abteilung für Kardiologie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim. Beide Herzzentren stehen in einer engen Kooperation mit dem Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Alle in die vorliegende Studie (BioRedenerv) eingeschlossenen Patienten und Patientinnen erklärten zu Beginn schriftlich ihre Zustimmung und Teilnahme. Daten und Informationen wie Patienteneigenschaften, Diagnosen, Therapien, Untersuchungsbefunde, Operationsberichte und weitere Informationen über den aktuellen Klinikaufenthalt wurden den Patienteninformationssystemen der beteiligten Kliniken entnommen und der Datenbank des Biomarker Registers (BioReg) des Kerckhoff Herzforschungsinstituts mit der Justus-Liebig-Universität Gießen (KHFI) hinzugefügt. Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Entnahme venöser Blutproben aus dem peripheren Blut, wobei die entnommenen Proben nach entsprechender Aufarbeitung der Biobank des Biomarkerregisters zugeführt wurden (siehe Kapitel 3.5.4). Die projektbezogenen Untersuchungen wurden von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen geprüft und positiv bewertet (AZ.: 230/11).

3.2 Studienkollektiv

Insgesamt wurden 100 Patienten und Patientinnen mit der Diagnose der therapierefraktären Hypertonie in die klinische Studie eingeschlossen, die an den beiden Studienzentren der RDN zugeführt wurden. Die Auswahl der Patienten und Patientinnen erfolgte anhand der im Studienprotokoll definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die im folgenden Kapitel näher erläutert werden (siehe Kapitel 3.3).

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei allen Patienten und Patientinnen, die bei einer therapierefraktären Hypertonie der invasiven Blutdrucktherapie zugeführt wurden, erfolgte ein systematisches Screening hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabellen 3 und 4), um den möglichen Einschluss in die vorliegende Studie zu überprüfen. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die Diagnose der therapierefraktären Hypertonie, die unter Berücksichtigung der Hypertonie-Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie gestellt wurde (Williams et al. 2018). Die Patienten und Patientinnen sollten das 18. Lebensjahr vollendet haben und es wurde die Verlässlichkeit einer medikamentösen Adhärenz überprüft. Soweit medizinisch vertretbar, wurden sowohl die Patienten und Patientinnen als auch die behandelnden Ärzte angehalten, die antihypertensive Therapie für mindestens sechs Wochen vor dem interventionellen Eingriff und auch für den Beobachtungszeitraum von sechs Monaten nach der RDN nicht zu verändern.

Tabelle 3: Einschlusskriterien für die Aufnahme in das Studienkollektiv.

Einschlusskriterien
Diagnose der arteriellen Hypertonie mit systolischen Blutdruckwerten > 140 mmHg
Therapie mit mind. drei Antihypertensiva in maximaler Dosierung, inklusive eines Diuretikums
Zuverlässige Medikamenteneinnahme (medikamentöse Adhärenz)
Vollendung des 18. Lebensjahrs

Tabelle 4: Ausschlusskriterien.

Ausschlusskriterien
Sekundäre Hypertonie
Systemische Infektionen
Rheumatoide Erkrankungen
Tumorerkrankungen
Schwangerschaft
Fehlende Einwilligung zur Studienteilnahme

Um eine Nierenarterienstenose als sekundäre Ursache der Hypertonie sicher ausschließen zu können, wurde bei allen Patienten und Patientinnen eine Angiografie der Nierenarterien unmittelbar vor der RDN durchgeführt.

3.4 Studienablauf

Alle Patienten und Patientinnen durchliefen ein standardisiertes Aufnahmeprogramm. Dies beinhaltete die Aufklärung und Einwilligung der Patienten und Patientinnen, eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme zur Labordiagnostik, die Praxis/Office Messung, sowie eine 24-Stunden-Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, die Messung der Vitalparameter und die Durchführung einer transthorakalen Echokardiografie.

Die Labordiagnostik der klinischen Routine beinhaltete das Brain Natriuretic Peptide (BNP) als kardialen Marker der Herzinsuffizienz, sowie das Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zur Bestimmung der Nierenfunktion. Diese Laborparameter wurden aus dem venösen Blut der klinischen Routine erfasst.

Für die spezifischen Analysen der Biomarker erfolgte die Abnahme von venösem Blut aus einer peripheren Vene standardisiert zu den Zeitpunkten am Tag vor der RDN, sowie zwei Stunden und sechs Monate nach dem interventionellen Eingriff (siehe Kapitel 3.5.4).

Die RDN erfolgte als interventionelle Blutdrucktherapie im Herzkatheterlabor der Abteilung für Kardiologie durch interventionelle Kardiologen, die die RDN routinemäßig durchführen. Während der Prozedur wurden die folgenden Parameter erfasst.

- Anzahl der Ablationspunkte rechts
- Anzahl der Ablationspunkte links
- Anzahl der Ablationspunkte gesamt
- Ablationsdauer (in Sekunden)
- Temperatur an der Katheterspitze (in Grad Celsius)
- Bestimmung des Nierenarteriendurchmessers rechts (in mm)
- Bestimmung des Nierenarteriendurchmessers links (in mm).

Die ambulanten Follow-Up-Termine sechs Monate nach dem Eingriff (Sechs-Monats-FU) fanden in der kardiologischen Ambulanz der durchführenden Klinik statt. Hierbei erfolgten eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, sowie die Erfassung von Änderungen der antihypertensiven Therapie, sofern es solche gab. Weiterhin wurde eine erneute ambulante Blutdruckmessung (Praxis/Office), sowie eine ambulante 24-Stunden-Messung (ABDM) durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Verlaufsechokardiografie (transthorakal). Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden systematisch erfasst und der zentralen Datenbank des Biomarker Registers (BioReg) zugeführt.

Eine erfolgreiche Blutdruckreduktion nach der RDN wurde in Anlehnung an die randomisierten Symplicity Studien (Krum et al. 2009; Esler et al. 2010; The Symplicity HTN-1 Investigators 2011) durch eine systolische Blutdruckreduktion von mindestens 10 mmHg in der Praxis-Blutdruckmessung nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten definiert. Die Patienten und Patientinnen wurden entsprechend der erfassten Blutdruckreduktion den Gruppen der Responder (RR-Reduktion ≥ 10 mmHg), und der Non-Responder (RR-Reduktion < 10 mmHg) zugeordnet.

Alle Patienten und Patientinnen und ihre behandelnden Ärzte wurden angehalten, während der Studienphase die antihypertensive Medikation nicht zu verändern, sofern dies medizinisch vertretbar war. Bei Bedarf konnte die Medikation nach dem Sechs-Monats-FU verändert werden.

Der Studienablauf wird in Abbildung 4 zur Übersicht zusammenfassend dargestellt.

Das renale Denervations Biomarker Register

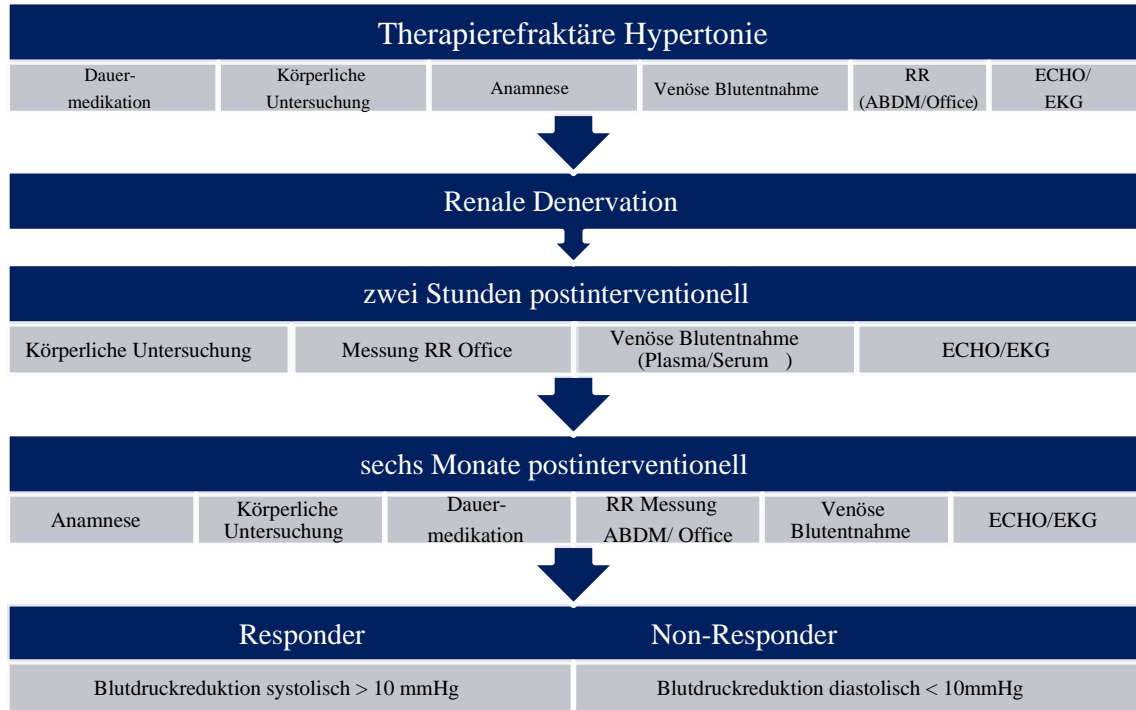


Abbildung 4: Übersicht zum Studienablauf.

3.5 Datenerhebung und Biomarker-Analysen

3.5.1 Blutdruckmessung

Die im Rahmen der Studie durchgeführten Blutdruckmessungen und Blutentnahmen erfolgten vor dem Eingriff, zwei Stunden postinterventionell und nach sechs Monaten, wobei jeweils Office-Messungen sowie 24-Stunden-Messungen durchgeführt wurden.

Alle Messungen erfolgten leitliniengerecht unter standardisierten Bedingungen anhand der indirekten Messung nach Riva-Rocci. Die Messung erfolgte dabei nach drei bis fünf Minuten in Ruhe sitzender Position der Patienten und Patientinnen. In Herzhöhe wurde dann am Oberarm eine pneumatische Armmanschette angebracht, wobei der Armumfang stets beachtet wurde. Standardmanschetten (12-13 cm breit, 35 cm lang) können bis zu einem Oberarmumfang von 32 cm verwendet werden. Bei einer Abweichung des Oberarmumfanges musste eine für den Oberarmumfang spezifische Manschette verwendet werden.

Bei der 24-Stunden-Messung wurde ein automatisches Messgerät (Measurement range 40-285 mmHg; SpaceLab Inc., Issaquah, WA, USA) angebracht, das im Abstand von 30 Minuten selbstständig den Blutdruck misst. Das Messverfahren erfolgte ebenfalls nach Riva-Rocci und ermöglichte eine Beurteilung der Blutdruckwerte am Tag und auch in der Nacht, wodurch ein 24-Stunden-Blutdruckprofil erstellt wurde.

3.5.2 Echokardiografie

Zum Aufnahmezeitpunkt sowie beim FU-Termin, sechs Monate nach dem Eingriff, wurde eine transthorakale Echokardiografie in der kardiologischen Ambulanz der jeweiligen Klinik durchgeführt. Gemessen wurden der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD), die systolische linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion), die diastolische Relaxation durch E/E' , die interventrikuläre Septumdicke (IVSD) sowie die linksventrikuläre Hinterwanddicke.

3.5.3 Renale Denervation (RDN)

Die im Rahmen dieser Studie vorgenommenen RDN wurden standardisiert im Herzkatheterlabor der Abteilung für Kardiologie durchgeführt. Der interventionelle Eingriff erfolgte über einen transfemorale Zugang, über den ein Führungskatheter bis zu den Nierenarterien eingeführt wurde. Um die anatomischen Verhältnisse und die Machbarkeit der RDN zu überprüfen, wurden die Nierenarterien angiografisch dargestellt (Abbildung 7).

Verwendet wurde das Symplicity-Kathetersystem (Flex-Katheter) von Medtronic/Ardian Inc. mit einer Kathetergröße (Innendurchmesser) von sechs French (1 French = 0,33 mm) und ein Symplicity-G2-Generator (siehe Abbildung 5). Der Symplicity Flex-Katheter ist ein Einwegkatheter, der speziell für die RDN entwickelt wurde. Die Katheterspitze besteht aus röntgendichtem Platin, um unter fluoroskopischer Führung eine genaue Platzierung zu ermöglichen. Die Applikation von Radiofrequenzenergie erfolgte im Hauptast der Nierenarterie bei der ersten Bifurkation der Nierenarterie beginnend, nach proximal entlang der beiden Nierenarterien bis hin zum aortalen Abgang der Nierenarterie. Hierbei wurden die Ablationspunkte zirkulär entlang der gesamten

Zirkumferenz der Nierenarterien gesetzt, um die renalen Nervenfasern zu veröden (Abbildungen 6 und 7). Die Ablationsdauer pro Ablationspunkt betrug maximal 120 Sekunden bei einer Temperatur von bis zu 70 Grad Celcius mit einer Leistung von maximal acht Watt. Alle Patienten und Patientinnen erhielten während des Eingriffs eine intravenöse Infusion von 500 ml einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung.



Abbildung 5: Symplicity-Kathetersystem (Flex-Katheter) und Generator (Bertog et al. 2019, mit Genehmigung).

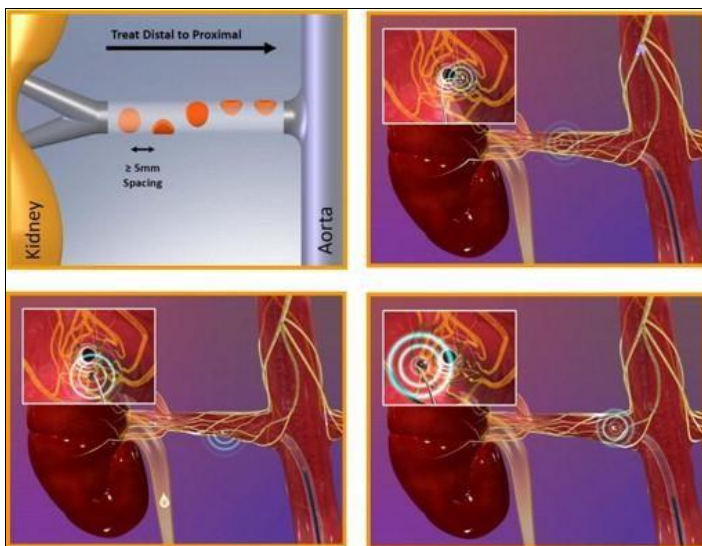


Abbildung 6: Ablauf der RDN (Bertog et al. 2019, mit Genehmigung).



Abbildung 7: Röntgenologische Darstellung der renalen Denervation, Arbeitsrichtung von distal nach proximal (Bildmaterial bereitgestellt durch Prof. Dörr Universitätsklinikum Gießen, Abteilung für Kardiologie und Angiologie).

Der Nierenarteriendurchmesser wurde unter Verwendung der Qualitative Comparative Analysis (QCA) im Rahmen der prozeduralen Angiographie der Nierenarterien bestimmt (Ewen et al. 2016). Hierbei wurden die Gefäßdurchmesser der Nierenarterie im proximalen Gefäßabschnitt (D1), im mittleren Gefäßabschnitt (D2) und im distalen Gefäßabschnitt vor der Bifurkation des Hauptgefäßes (D3) der Nierenarterien gemessen. Der mittlere Nierenarteriendurchmesser wurde durch die Ermittlung des Mittelwertes und der Standardabweichung für alle Patienten auf beiden Seiten aus D1, D2 und D3 bestimmt (Abbildung 8).

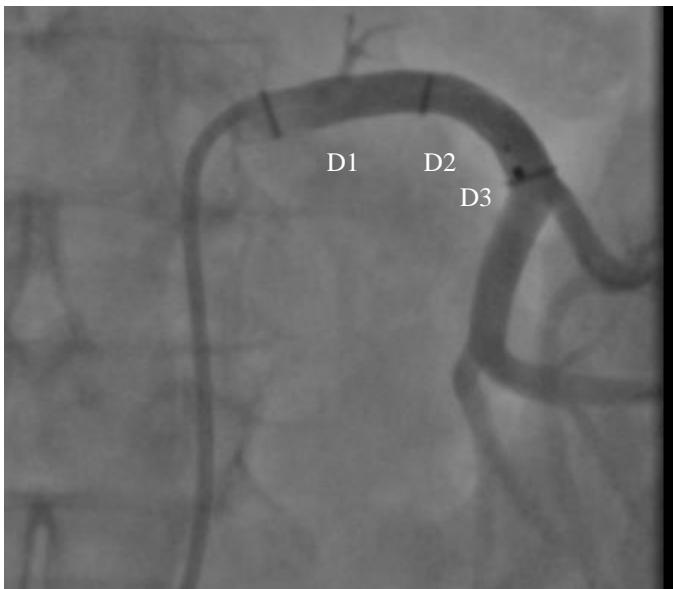


Abbildung 8: Bestimmung des Nierenarteriendurchmessers (Bildmaterial bereitgestellt durch Prof. Dörr Universitätsklinikum Gießen, Abteilung für Kardiologie und Angiologie).

3.5.4 Blutentnahme und Probenbearbeitung

Die Blutentnahme und Verarbeitung der gewonnenen Blutproben erfolgten nach der Standardarbeitsanweisung (SOP: engl. Standard Operating Procedure) des Kerckhoff Herzforschungsinstituts mit der JLU Gießen (KHFI). Vor der Blutentnahme wurden die Einwilligungen der Patienten und Patientinnen sichergestellt sowie eine Ruhezeit von mindestens fünf Minuten in unveränderter Körperhaltung eingehalten. Zur Blutentnahme wurden Serum- und EDTA-Röhrchen der Firma Sarstedt verwendet (S-Monovette® 9 ml, Serum mit Gerinnungsaktivator, 92x16 mm, weiß (Z-Gel) und EDTA-Röhrchen in rot S-Monovette® 7,5 ml (K3E) zusammen mit Flügelkanülen (Durchmesser der Kanüle: 21G)). Im Anschluss wurde der Probenbegleitschein ausgefüllt, die Patientendaten, die Patienten-ID, Patienten-Episodenummer, Studie und Abnahmeart wurden angegeben und anschließend wurden diese Daten gemeinsam mit den zuvor erfassten klinischen Daten in die BioReg-Datenbank übertragen.

Die gewonnenen Blutproben wurden nach der Abnahme innerhalb von zwei Stunden in das Labor für experimentelle Kardiologie transportiert, in dem die unmittelbare Verarbeitung des gewonnenen venösen Blutes erfolgte. Die Blutproben wurden bei 18 Grad Celcius mit einer Beschleunigung von 3000 g (g = mittlere Erdbeschleunigung) für eine Dauer von fünf Minuten zentrifugiert, um die Extrazellulärflüssigkeit von den korpuskularen Blutbestandteilen zu trennen. Im Anschluss erfolgte die Aliquotierung von 300 µl in entsprechende 2D-barkodierte Eppendorf-Röhrchen (Fassungsvermögen 1 ml) mit kalibrierten Pipetten (1000 µl). Abschließend wurde noch die Probenbeschaffenheit (unauffällig, lipämisch, ikterisch, hämolytisch) auf dem Biomaterial-Begleitschein dokumentiert und die Proben wurden bis zur weiteren Analyse sofort bei -80 Grad Celcius in vorgefertigten Boxen (Firma LVL bzw. FluidX) tiefgefroren. Die spezifischen Biomarker Analysen erfolgten mittels der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Methode (siehe Kapitel 3.5.5). Die Durchführung erfolgte durch qualifizierte medizinisch-technische Assistentinnen im Labor für experimentelle Kardiologie des KHFI.

3.5.5 Enzyme-linked Immunosorbent Assay-Methode (ELISA-Methode)

In der vorliegenden Arbeit wurden BDNF, GDNF und NGF als spezifische Biomarker im Patientenserum zu den Zeitpunkten vor der RDN, sowie zwei Stunden und sechs Monate nach der RDN mit der quantitativen Sandwich-ELISA-Methode analysiert.

3.5.5.1 ELISA-Messung des Biomarkers BDNF

Für die Bestimmung von BDNF im venösen Blut wurde die quantitative Sandwich-ELISA-Methode unter Verwendung von Human BDNF ELISA Kits (ab99978) der Firma Abcam verwendet. Um einen quantitativen Nachweis zu ermöglichen, wurde eine Serie mit bekannten Antigenkonzentrationen (Standardreihe) angefertigt, um eine Kalibrierungskurve für das gemessene Signal (optische Extinktion, emittierte Intensität) zu erhalten. Die serielle Standardverdünnungsreihe sowie die Reagenzien (Verdünnungspuffer, Waschlösung, biotinylierter Anti-Human-BDNF-Antikörper und mit Horseradish Peroxidase konjugiertes Streptavidin) wurden nach Herstellerangaben angesetzt (Abcam PLC. 2020a). Der dynamische Messbereich der Serumproben wurde anhand von exemplarischen Patientenproben bestimmt. Die Serumproben wurden daraufhin mit Hilfe eines Verdünnungspuffers 1:25 verdünnt gemessen. Im Anschluss wurden 100 µl der verdünnten Probe in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte (12 mal 8 Wells) eingefüllt und im Anschluss bei 4 Grad Celcius für mindestens zwei Stunden unter leichter Bewegung inkubiert. Die Vertiefungen wurden mit jeweils 200 µl einer Waschlösung (phosphat-gepufferte Salzlösung 0,1 %) viermal gewaschen. Danach wurden 100 µl ungebundener biotinylierter Anti-Human-BDNF-Antikörper zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für eine Stunde unter leichter Bewegung inkubiert. Nach erneutem viermaligem Waschen des ungebundenen biotinylierten Antikörpers wurden 100 µl mit HRP (Horseradish Peroxidase) konjugiertes Streptavidin in die Vertiefungen pipettiert und die Mischung wurde dann für 45 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Vertiefungen wurden dann erneut viermal gewaschen.

Im Anschluss wurden 100 µl einer Tetramethylbenzidin-Substratlösung in die Vertiefungen gegeben und dann wurde der Ansatz für 30 Minuten bei Raumtemperatur und Dunkelheit inkubiert. Die Farbe entwickelte sich dann proportional zur Menge des gebundenen BDNFs. Die Stopplösung (50 µl Schwefelsäure) veränderte die Farbe von blau nach gelb. Die Intensität der Farbe wurde bei 450 nm gemessen. Die Farbreaktion

wurde dann quantitativ ausgewertet indem die Farbreaktion in jedem Well zunächst mit einem Spektrophotometer gemessen wurde. Die Ergebnisse wurden dann mittels einer Standardkurve verglichen, die mit bekannten Konzentrationen des Analyts erstellt wurde (vom Hersteller vorgegeben; Abcam PLC. 2020a). So wurde dann die Menge des vorhandenen Proteins bestimmt. Die Nachweisuntergrenze für BDNF betrug 0,066 ng/ml. Der Variationskoeffizient war < 10 % (Abcam PLC. 2020a).

3.5.5.2 ELISA-Messung des Biomarkers GDNF

Zur Messung des GDNF wurde gleichermaßen die quantitative Sandwich-ELISA-Methode verwendet. Hierzu wurden Human GDNF ELISA Kits (ab100525) von Abcam verwendet. Die Durchführung der ELISA- Messung erfolgte gleichermaßen nach Herstellerangaben wie die oben beschriebene Messung des Biomarkers BDNF aus Serumproben (Abcam PLC. 2020b). Die einzelnen Messschritte sind Kapitel 3.5.5.1 zu entnehmen. Der dynamische Messbereich der Serumproben wurde anhand von Tests exemplarischer Patientenproben bestimmt. Die Serumproben wurden daraufhin pur eingesetzt. Die Nachweisuntergrenze für GDNF lag bei 2,74 pg/ml. Der Variationskoeffizient war < 10% (Abcam PLC 2020b).

3.5.5.3 ELISA-Messung des Biomarkers NGF

Die Messung des Biomarkers NGF erfolgte gleichermaßen mit der quantitativen Sandwich-ELISA-Methode. Hierfür wurden Human Nerve Growth Factor ELISA Kits von Cusabio (CSB-E04683h) sowie Human Nerve Growth Factor ELISA Kits von der Cloud- Clone Corporation (SEA105Hu) verwendet.

Die Sandwich-ELISA-Messung für den Biomarker NGF wurde wie folgt durchgeführt: Um einen quantitativen Nachweis zu erhalten, wurde eine Serie mit bekannten Antigenkonzentrationen (Standardreihe) erstellt, um eine Kalibrierungskurve für das gemessene Signal zu erhalten. Die serielle Standardverdünnungsreihe sowie die Reagenzien (Verdünnungspuffer, Waschlösung, biotinylierter Anti-Human-NGF-Antikörper und mit HRP konjugiertes Streptavidin) wurden nach den Herstellerangaben angesetzt und vorbereitet (Cloud-Clone Corporation 2020; Cusabio LLC. 2020). Der

dynamische Messbereich der Serumproben wurde anhand von exemplarischen Patientenproben bestimmt. Die Serumproben wurden daraufhin unverdünnt eingesetzt. Im Anschluss wurden bei einer Temperatur zwischen 18 und 25 Grad Celsius jeweils 100 µl der Probe in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte (12 mal 8 Wells) eingefüllt und pipettiert. Danach wurden die Well-Platten bei 37 Grad Celsius zwei Stunden inkubiert. Anschließend wurde die Flüssigkeit aus den Wells entfernt und nicht gewaschen (vom Hersteller so vorgegeben; Cloud-Clone Corporation 2020; Cusabio LLC. 2020). Danach wurden 100 µl ungebundener biotinylierter Anti-Human-NGF-Antikörper zugegeben und die Mischung wurde bei 37 Grad Celsius für eine Stunde unter leichter Bewegung inkubiert. Schließlich wurden die Wells dreimal gewaschen und dann wurden 100 µl mit HRP konjugiertes Streptavidin in die Vertiefungen pipettiert und der Ansatz wurde für eine Stunde bei 37 Grad Celsius inkubiert. Im Anschluss wurden die Vertiefungen fünfmal gewaschen und dann wurden 90 µl Tetramethylbenzidin-Substratlösung in die Vertiefungen gegeben und die Mischung wurde dann für 15-30 Minuten bei 37 Grad Celsius und Dunkelheit inkubiert. Die Farbe entwickelte sich dann proportional zur Menge des gebundenen NGFs. Die Stopplösung (50 µl Schwefelsäure) veränderte die Farbe von blau nach gelb. Die Intensität der Farbe wurde bei 450 nm gemessen. Die Farbreaktion wurde quantitativ ausgewertet, indem die Farbreaktion in jedem Well zunächst mit einem Spektrophotometer gemessen wurde. Die Messergebnisse wurden dann mittels einer Standardkurve verglichen, die mit bekannten Konzentrationen des Analyts erstellt wurde (vom Hersteller vorgegeben, Cloud-Clone Corporation 2020; Cusabio LLC. 2020). So wurde dann die Menge des vorhandenen Proteins bestimmt. Die Nachweisuntergrenze für NGF lag bei den ELISA Kits von Cusabio bei 6.86 pg/ml. Der Variationskoeffizient war < 8% (Cusabio LLC. 2020). Für die Human Nerve Growth Factor ELISA Kits von Cloud Clone Corporation galt eine Nachweisuntergrenze bis 15,6 pg/ml. Der Variationskoeffizient war < 10% (Cloud-Clone Corporation 2020).

3.6 Statistische Methoden

Die Darstellung der Patienteneigenschaften (Geschlecht, Anzahl der Medikamente, kardiovaskuläre Risikofaktoren) erfolgte durch Angaben der Häufigkeiten als absolute Werte und in Prozentangaben. Nach Testung auf Normalverteilung erfolgte die weitere Darstellung von klinischen Parametern und Patienteneigenschaften durch die Mittelwerte \pm Standardabweichung (Alter, Blutdruckwerte, Kreatinin, GFR, BNP, echokardiographische Parameter, prozedurale Parameter, Diameter der Nierenarterien).

Die Ergebnisse aus den Biomarkeranalysen (BDNF) wurden als Median und Interquantilintervall dargestellt. Veränderungen von Blutdruckwerten und auch Biomarkern im zeitlichen Verlauf (Baseline, Follow-Up) wurden durch den gepaarten Mann-Whitney-U-Test berechnet. Korrelationsanalysen dienten der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Konzentrationen der definierten Biomarker, dem Blutdruck zu spezifischen Zeitpunkten, sowie anatomischen und prozeduralen Aspekten der RDN. Hierfür wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Um die Sensitivität und Spezifität der BDNF-Reduktion (Delta-BDNF) zwei Stunden nach RDN im Hinblick auf die Blutdruckreduktion sechs Monate postinterventionell zu bestimmen, wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt. Die Area Under The Curve (AUC) wurde entsprechend bestimmt, um den prädiktiven Wert darzustellen. Ein Signifikanzwert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Für alle statistischen Tests wurde das Statistikprogramm SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 100 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Davon waren 57 männlichen und 43 weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter betrug 65,4 Jahre. Die Patientencharakteristika werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika.

Anzahl der Patienten und Patientinnen, n	100
Geschlecht, männlich, n (%)	57 (57 %)
Geschlecht, weiblich, n (%)	43 (43 %)
Alter in Jahren, Mittelwert \pm Standardabweichung	65,4 \pm 10,1

Die antihypertensive Therapie der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen umfasste durchschnittlich $5,2 \pm 1,2$ unterschiedliche antihypertensive Substanzen. Diuretika (99 % der Patienten) und Beta-Rezeptorblocker (88 % der Patienten) waren die am häufigsten verordneten antihypertensiven Substanzklassen in dem untersuchten Patientenkollektiv. Aldosteron-Rezeptorblocker wurden von 18 % der Studienteilnehmer eingenommen. Die Verteilung der Antihypertensiva und ihre prozentualen Anteile werden in Tabelle 6 dargestellt. Die Medikation wurde während der Studienphase, sofern dies klinisch vertretbar war, nicht verändert.

Tabelle 6: Antihypertensive Medikation der Patienten und Patientinnen.

Anzahl der Antihypertensiva MW \pm SD	
	5,2 \pm 1,2
Diuretika	99 (99 %)
β -Blocker	88 (88 %)
α -Blocker	86 (86 %)
ACE-Hemmer	83 (83 %)
Ca ²⁺ -Antagonisten	64 (64 %)
Aldosteron-Rezeptorblocker	18 (18 %)

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die Betrachtung der Risikofaktoren in der hier untersuchten Kohorte zeigte ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risiko, wobei 100 % der Patienten und Patientinnen an arterieller Hypertonie litten. 62 % der Patienten und Patientinnen litten unter Hypercholesterinämie, gefolgt von der Adipositas mit 53 % (Abbildung 9).

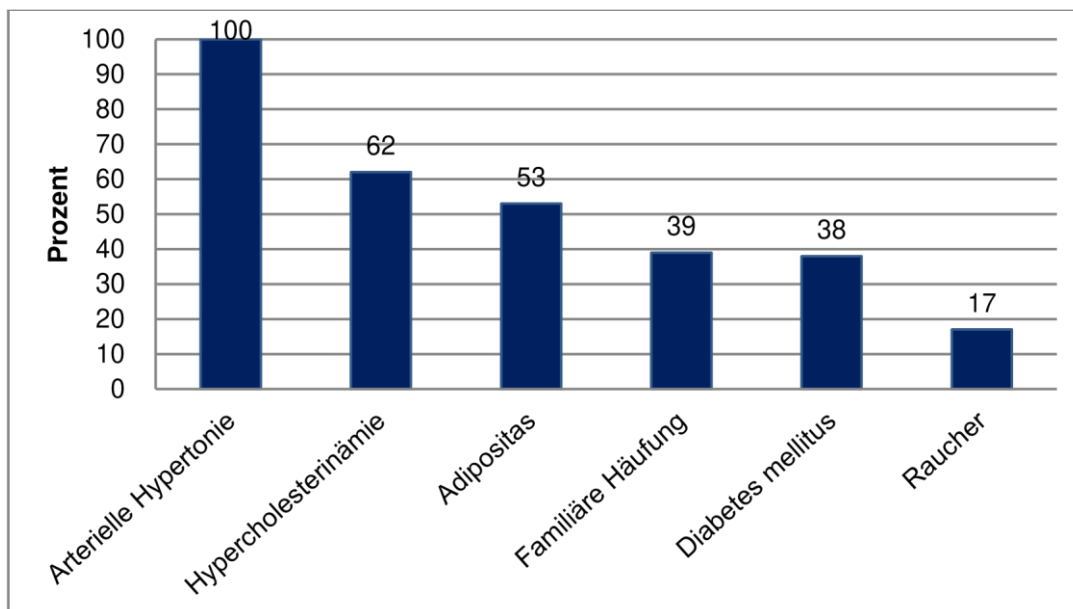


Abbildung 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren.

4.2 Laboranalysen

Sowohl vor dem Eingriff als auch nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten wurden routinemäßig Laboruntersuchungen durchgeführt und die folgenden Studienparameter bestimmt: Das BNP, das Kreatinin und die GFR. Hierbei zeigten sich sechs Monate nach der RDN keine Veränderungen bei den hier dargestellten Parametern (Tabelle 7).

Tabelle 7: Laboranalysen bezüglich kardialer und renaler Endorganschäden.

	Baseline	Sechs-Monats-FU	p-Wert
Brain Natriuretic Peptide ng/l, Median (IQR)	68,4 ± 20,1	62,5 ± 24,4	0,52
Kreatinin µmol/l, MW (± SD)	1,08 ± 0,4	0,93 ± 0,34	0,09
Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73 m ² , MW (± SD)	81,6 ± 27,3	81,6 ± 27,3	0,1

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, mm: Millimeter, ng/l: Nanogramm pro Liter, IQR: Interquartil-Range, Follow-Up.

4.3 Echokardiografische Parameter

In der vorliegenden Studie wurden vor der RDN sowie sechs Monate nach der Intervention spezifische echokardiographische Parameter erhoben. Die transthorakale Echokardiografie zeigte eine gute LVEF zum Zeitpunkt vor dem Eingriff, die sich nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten nicht relevant verändert hatte ($p = 0,43$). Weiterhin wurde die Septumdicke und die posteriore Wanddicke des linken Ventrikels bestimmt, wobei keine Veränderung im zeitlichen Verlauf festgestellt werden konnte ($p = 0,23$). E/E' als Indikator für eine diastolische Relaxationsstörung des linken Ventrikels zeigte ebenfalls keine Veränderung nach der interventionellen Blutdrucktherapie ($p = 0,65$, Tabelle 8).

Tabelle 8: Echokardiografische Parameter.

	Baseline	Sechs-Monats-FU	p-Wert
LVEF in %, MW \pm SD	61,2 \pm 6,5	59,3 \pm 14,9	0,43
Linksventrikuläre, posteriore Wanddicke, diastolisch in mm	13,2 \pm 1,5	11,6 \pm 2,1	0,1
Interventrikuläre Septumdicke, diastolisch in mm	13,3 \pm 1,8	12,8 \pm 2,3	0,23
Mitralklappe lateral E/E`	12,3 \pm 4,1	11,8 \pm 3,4	0,65
Diastolischer Diameter des linken Ventrikels in mm	50,1 \pm 5,1	50,2 \pm 4,5	0,94

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, mm: Millimeter, FU: Follow-Up

4.4 Prozedurale Daten der Renalen Denervation

Der Eingriff der RDN wurde in einer Sitzung im Herzkatheterlabor durch interventionelle Kardiologen durchgeführt. Zunächst erfolgte eine angiographische Darstellung beider Nierenarterien unter Verwendung eines IMA (Internal Mammary Artery) Führungskatheters (6F der Firma Medtronic), um eine Nierenarterienstenose oder atherosklerotische Veränderungen der Nierenarterien ausschließen zu können (Abbildung 10).



Abbildung 10: Angiographische Darstellung der linken Nierenarterie (Bildmaterial bereitgestellt durch Prof. Dörr Universitätsklinikum Gießen, Abteilung für Kardiologie und Angiologie).

Bei allen Patienten und Patientinnen, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, erfolgte die Radiofrequenz-Ablation an beiden Nierenarterien, wobei durchschnittlich $5,9 \pm 1,4$ Ablationspunkte an der rechten und $5,4 \pm 1,2$ Ablationspunkte an der linken Nierenarterie gesetzt wurden. Die durchschnittlich applizierte Temperatur betrug $56,4 \pm 7,2$ Grad Celcius. Die rechte Nierenarterie hatte einen durchschnittlichen Durchmesser von $4,8 \pm 0,09$ mm und die linke Nierenarterie hatte einen durchschnittlichen Durchmesser von $4,9 \pm 0,09$ mm (Tabelle 9).

Tabelle 9: Prozedurale Daten der RDN.

Prozedurale Daten	MW \pm SD
Ablationspunkte insgesamt	11,2 \pm 2,1
Ablationspunkte rechts	5,9 \pm 1,4
Ablationspunkte links	5,4 \pm 1,2
Temperatur (Grad Celcius)	56,4 \pm 7,2
Nierenarteriendurchmesser rechts (mm)	4,8 \pm 0,09
Nierenarteriendurchmesser links (mm)	4,9 \pm 0,09
Nierenarteriendurchmesser insgesamt (mm)	4,8 \pm 0,09

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, mm: Millimeter.

4.5 Blutdruckreduktion nach renaler Denervation

Vor der RDN betrug der mittlere systolische Blutdruck $166,9 \pm 14,3$ mmHg systolisch. Nach sechs Monaten betragen die systolischen Blutdruckwerte durchschnittlich $142,6 \pm 15,3$ mmHg, was einem Blutdruckabfall systolisch von 24,3 mmHg ($p < 0,001$) entspricht. Diastolisch ergaben sich Werte von $82,6 \pm 14,9$ mmHg Baseline und $75,3 \pm 8,2$ mmHg sechs Monate nach dem Eingriff. Dies entspricht einem Blutdruckabfall von 7,3 mmHg diastolisch ($p = 0,01$, Abbildung 11, Tabelle 10).

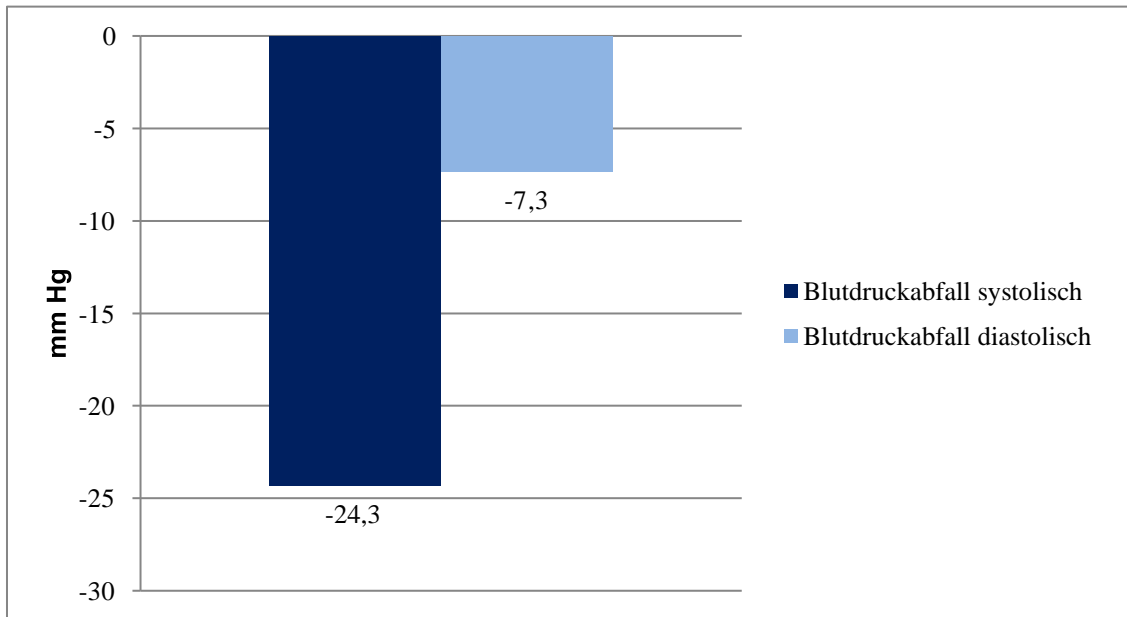


Abbildung 11: Blutdruckabfall (Office) sechs Monate postinterventionell in mmHg ($p < 0,001$).

Tabelle 10: Blutdruckmessungen postinterventionell (Office) (alle Patienten und Patientinnen).

Alle Patienten und Patientinnen (n = 100)	Baseline	Sechs-Monats-FU	p-Wert	RR ↓ in mmHg
systolisch (in mmHg)	166,9 ± 14,3	142,6 ± 15,3	0,001	-24,3
diastolisch (in mmHg)	82,6 ± 14,9	75,3 ± 8,2	0,01	-7,3

RR: Blutdruck, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, FU: Follow-Up

Die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung zeigte Baseline-Blutdruckwerte von systolisch $155,7 \pm 12,2$ mmHg und sechs Monate nach der RDN eine Blutdruckreduktion auf bis zu $144,3 \pm 11,8$ mmHg. Dies entspricht einer signifikanten Blutdruckreduktion von 11,4 mmHg ($p = 0,001$). Diastolisch zeigten sich Ausgangswerte von $81,8 \pm 12,8$

mmHg. Sechs Monate nach dem Eingriff betrug der Blutdruck diastolisch $76,7 \pm 11,1$ mmHg. Dies entspricht einer Reduktion von 5,1 mmHg ($p = 0,015$, Tabelle 11).

Tabelle 11: Blutdruckmessungen (ABDM, alle Patienten und Patientinnen).

ABDM-Messung	Baseline	Sechs-Monats-FU	p-Wert	RR ↓ in mmHg
systolisch (in mmHg)	$155,7 \pm 12,2$	$144,3 \pm 11,8$	0,001	-11,4
diastolisch (in mmHg)	$81,8 \pm 12,8$	$76,7 \pm 11,1$	0,015	-5,1

ABDM: Ambulante Blutdruckmessung (24-Stunden-Blutdruckmessung), RR: Blutdruck, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, FU: Follow-Up

Entsprechend der Definition von Respondern und Non-Respondern in den Simplicity Studien (Krum et al. 2009; Esler et al. 2010; The Simplicity HTN-1 Investigators 2011) wurden 79 % der hier untersuchten Patienten und Patientinnen sechs Monate nach dem Eingriff mit einer Blutdruckreduktion von ≥ 10 mmHg als Responder klassifiziert, während 21 % der Patienten mit einer Blutdruckreduktion von < 10 mmHg der Gruppe der Non-Responder zugeteilt wurden. In der Gruppe der Responder konnte sechs Monate nach der RDN eine systolische Blutdruckreduktion von 27,7 mmHg nachgewiesen werden ($171,9 \pm 12,9$ mmHg vs. $144,2 \pm 13,8$ mmHg, $p = 0,001$). Bei Betrachtung der diastolischen Werte zeigte sich eine Reduktion von 8,1 mmHg ($82,8 \pm 9,5$ mmHg vs. $74,7 \pm 8,2$ mmHg, $p = 0,01$).

Bei Patienten, die der Gruppe der Non-Responder zugeordnet wurden, konnte eine Veränderung des systolischen Blutdrucks von $164,4 \pm 6,1$ auf $159,7 \pm 7,3$ mmHg ($p = 0,1$) nachgewiesen werden. Die diastolischen Blutdruckwerte zeigten eine Veränderung von $8,6 \pm 9,5$ mmHg vor dem Eingriff auf $79,9 \pm 6,7$ mmHg sechs Monate nach dem Eingriff ($p = 0,6$, Tabelle 12, Abbildung 12).

Tabelle 12: Blutdruckmessungen sechs Monate postinterventionell (Office): Responder/Non-Responder.

Responder (n = 79)	Baseline	Sechs- Monats-FU	p-Wert	RR ↓ in mmHg
systolisch (in mmHg)	171,9 ± 12,9	144,2 ± 13,8	0,001	- 27,7
diastolisch (in mmHg)	82,76 ± 9,5	74,7 ± 8,2	0,01	-8,06
Non-Responder (n = 21)	Baseline	Sechs- Monats-FU	p-Wert	RR ↓ in mmHg
systolisch (in mmHg)	164,4 ± 6,1	159,7 ± 7,3	0,1	-4,7
diastolisch (in mmHg)	81,6 ± 9,5	79,9 ± 6,7	0,6	-1,7

RR: Blutdruck, mmHg; Millimeter Quecksilbersäule, FU: Follow-Up

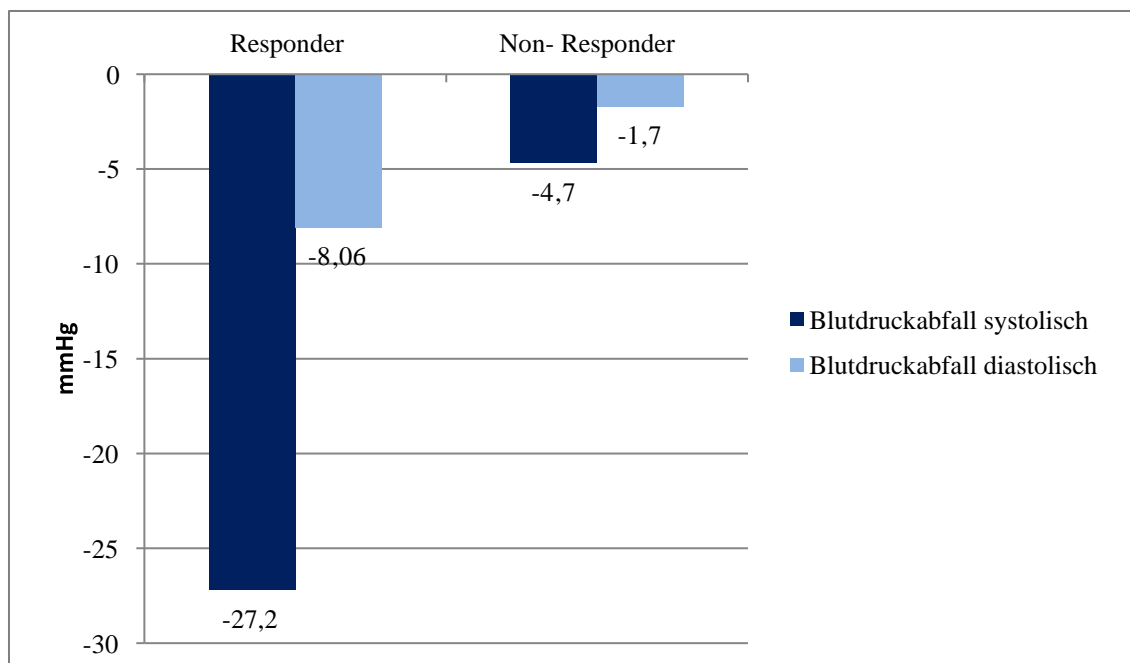


Abbildung 12: Blutdruckmessungen sechs Monate postinterventionell (Office): Responder/Non-Responder.

4.6 Biomarker-Analyse

4.6.1 Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor und Nerve Growth Factor

Die Biomarker GDNF und NGF wurden im Serum aus peripherem und venösem Blut der Patienten und Patientinnen analysiert. Die Ergebnisse dieser spezifizierten Biomarker zeigten Werte unterhalb der Nachweisgrenze, die vom Hersteller vorgegeben wurde (NGF Nachweisgrenze für ELISA Kits von Cusabio: 6,86 pg/ml (Cusabio LLC. 2020), NGF Nachweisgrenze für ELISA Kits von Cloud- Clone Corporation: 15,6 pg/ml (Cloud-Clone Corporation 2020); GDNF Nachweisuntergrenze für ELISA Kits von Abcam: 2,74 pg/ml (Abcam PLC. 2020b)). Sie waren daher im peripheren venösen Blut der Patienten in dieser Studie zu allen definierten Zeitpunkten nicht nachweisbar.

4.6.2 Brain-derived Neurotrophic Factor

Die mediane BDNF-Serumkonzentration vor der RDN betrug im Gesamtkollektiv 48,6 µg/l (IQR: 25,8; 115,8). Zwei Stunden nach dem Eingriff konnte eine signifikante ($p < 0,001$) Reduktion der medianen BDNF-Serumkonzentration auf 29,4 µg/l (IQR: 16,8; 56,9) nachgewiesen werden. Sechs Monate nach der RDN betrug die mediane BDNF-Serumkonzentration im peripheren Blut 42,8 µg/l (Tabelle 13, Abbildung 13).

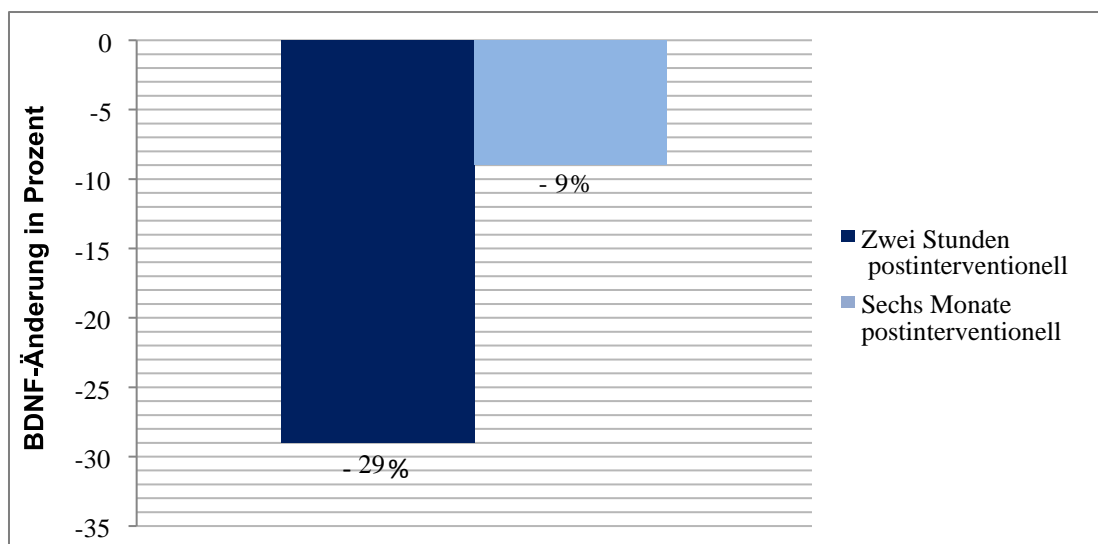


Abbildung 13: Änderung des BDNF-Serumspiegels in Prozent zwei Stunden und sechs Monate postinterventionell (alle Patienten und Patientinnen).

In der Gruppe der Responder zeigte sich eine Baseline BDNF-Serumkonzentration von 50,7 µg/l (IQR: 25,9; 114,5). Zwei Stunden postinterventionell betrug der BDNF-Serumspiegel 24,4 µg/l (IQR: 14,7; 54,3) in dieser Gruppe. Dies entspricht einer Reduktion von 26,3 µg/l ($p < 0,001$). In der Gruppe der Non-Responder zeigte sich keine signifikante Veränderung der BDNF-Serumkonzentration zwei Stunden nach der RDN im Vergleich zum Baseline-Wert (42,8 µg/l (IQR 24,6; 121,0) vs. 43,1 µg/l (IQR 28,1; 101,1), $p = 0,45$, Tabelle 13, Abbildung 14).

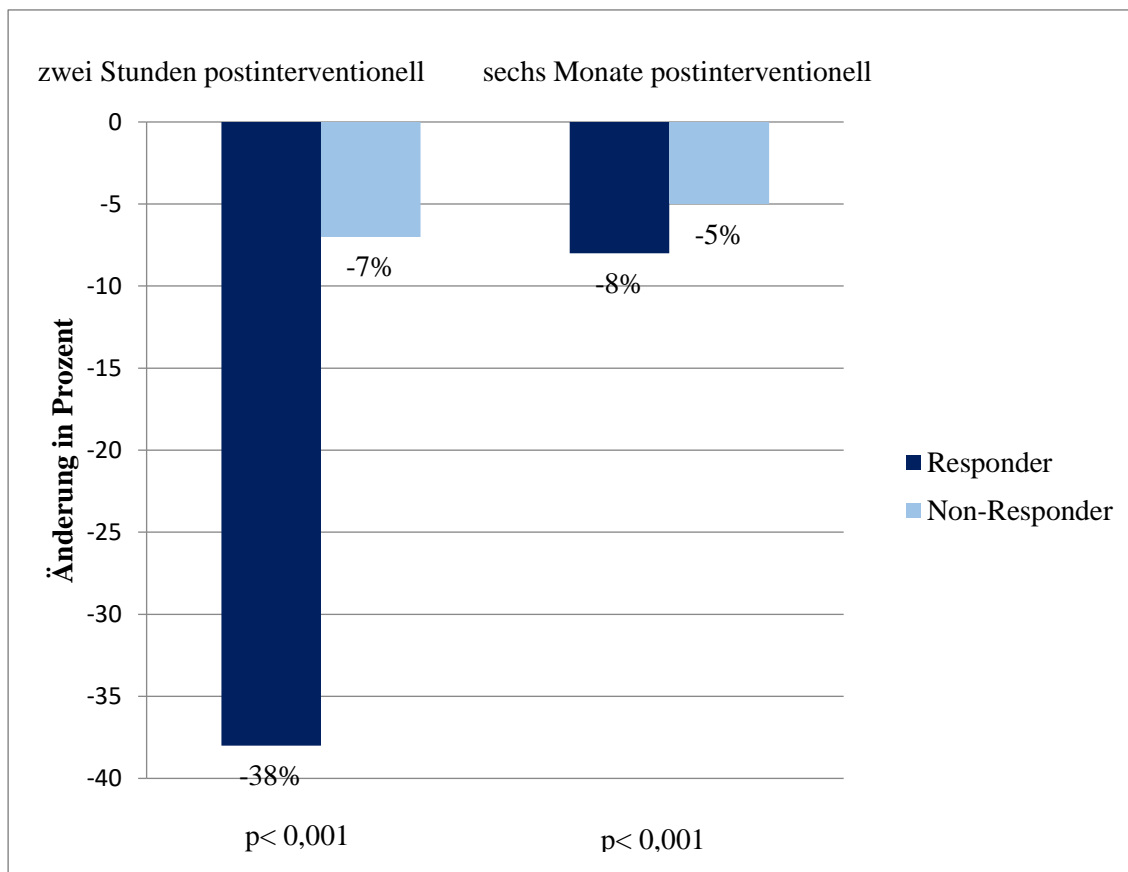


Abbildung 14: Änderung des BDNF-Serumspiegels in Prozent (Responder/Non-Responder).

Die Betrachtung der BDNF-Serumkonzentrationen sechs Monate nach der RDN zeigte keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Baseline-Wert, sowohl in der Gesamtkohorte (Baseline 48,6 µg/l vs. Follow-Up 42,8 µg/l, $p = 0,48$) als auch in der Gruppe der Responder (Baseline 50,7 µg/l vs. Follow-Up 42,8 µg/l, $p = 0,42$) und auch der Non-Responder (Baseline 42,8 µg/l vs. Follow-Up 47,7 µg/l, $p = 0,81$, Tabelle 13).

Tabelle 13: BDNF-Analyse.

BDNF in µg/l	Baseline	zwei Std. post- interventionell	sechs- Monats-FU	p- Wert (zwei Std. post.)	p-Wert (Sechs- Monats- FU)
Alle Patienten und Patientinnen Median(IQR), n = 100	48,6 (25,8; 115,7)	29,4 (16,9; 56,9)	42,8 (27,5;122,6)	0,001	0,48
Responder Median(IQR), n = 79	50,7 (25,9;114,5)	24,4 (14,7;54,3)	42,8 (27,2;109,2)	0,001	0,42
Non- Responder Median(IQR), n = 21	42,8 (24,6;121,0)	43,1 (21,8;101,1)	47,7 (27,5;129,1)	0,45	0,81

µg/l: Mikrogramm pro Liter, IQR: Interquartil-Range, FU: Follow-Up

4.7 Korrelationsanalyse

Um den Zusammenhang zwischen den anatomischen und den prozeduralen Parametern und der Blutdruckreduktion nach der RDN zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Im Einzelnen wurde der Zusammenhang zwischen den systolischen Baseline-Blutdruckwerten und der Blutdruckreduktion sechs Monate nach dem Eingriff analysiert. Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen der Veränderung des BDNF-Serumspiegels zwei Stunden postinterventionell und der Blutdruckreduktion sechs Monate nach der RDN untersucht. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen dem Nierenarteriendurchmesser und der Veränderung der BDNF-Serumkonzentration untersucht.

Die Korrelationsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen Ausgangsblutdrucks vor dem Eingriff und der Blutdruckreduktion sechs Monate nach der RDN. Die Patienten und Patientinnen zeigten einen mittleren systolischen Baseline-Blutdruckwert von $166,9 \pm 14,3$ mmHg und nach der RDN eine systolische Blutdruckreduktion von 24,3 mmHg. Der Korrelationskoeffizient betrug hierbei: $r = -0,54$, ($p < 0,001$) und beschreibt einen signifikanten Zusammenhang der betrachteten Parameter.

Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Abfall des BDNF-Serumspiegels zwei Stunden postinterventionell und der Blutdruckreduktion im sechs-Monats-FU bestätigt werden (Korrelationskoeffizient: $r = 0,51$, $p < 0,001$). Die Korrelationsanalyse zwischen den Nierenarteriendurchmessern (Tabelle 9) und der Veränderung der BDNF-Serumkonzentration zeigte bei diesen Parametern einen nur schwachen Zusammenhang (Korrelationskoeffizient: $r = 0,35$, $p = 0,002$).

In weiteren Korrelationsanalysen konnten keine Zusammenhänge zwischen der Anzahl der applizierten Ablationen und der systolischen Blutdruckreduktion (Korrelationskoeffizient: $r = 0,028$, $p = 0,83$) und auch zwischen der Anzahl der Ablationen und der Veränderung der BDNF-Serumkonzentrationen nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient: $r = 0,035$, $p = 0,786$).

Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 14 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 14: Korrelationsanalyse.

Variablen	Korrelationskoeffizient	p-Wert
SBP-Baseline (Office)/RR-Reduktion	-0,54	0,001
BDNF (zwei Stunden post.)/RR-Reduktion (Sechs-Monats-FU)	0,51	0,001
BDNF (zwei Stunden post.)/Durchmesser Nierenarterie	0,35	0,002
SBP-Reduktion (Office)/Anzahl der Ablationen	0,028	0,83
BDNF (zwei Stunden post.)/Anzahl der Ablationen	0,035	0,786

RR: Blutdruck, FU: Follow-Up, SBP: systolischer Blutdruck.

4.8 ROC-Analyse

Um den prädiktiven Wert, wie auch die Sensitivität und Spezifität der BDNF-Reduktion zwei Stunden postinterventionell als Prädiktor für eine erfolgreiche systolische Blutdruckreduktion nach RDN zu ermitteln, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,774 (IQR: 0,684; 0,864; $p = 0,001$, Abbildung 15).

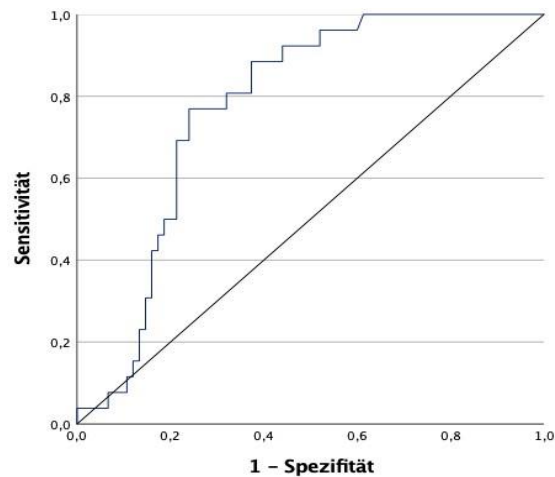


Abbildung 15: Area Under The Curve (AUC) zur Darstellung des prädiktiven Werts der BDNF-Veränderung zwei Stunden nach Intervention im Hinblick auf den Therapieerfolg nach RDN.

5. Diskussion

Die arterielle Hypertonie ist ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. Der unbehandelte Bluthochdruck erhöht das Risiko für die Entstehung bzw. den Progress von Hypertonie assoziierten Folgeschäden oder Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel die linksventrikuläre Hypertrophie, die Atherosklerose mit resultierender cerebraler Ischämie oder einen Myokardinfarkt und die hypertensive Nephropathie (Calhoun et al. 2008).

Für Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie stellt die RDN eine interventionelle Behandlungsoption dar. Da bei der Anwendung der aktuell verfügbaren Ablationskatheter keine Signale des sympathischen Nervensystems detektiert werden können, ist eine gezielte Verödung der Nervenfasern, die im Bereich der Adventitia bis hin zur Media der Aa. renales verlaufen, derzeit technisch nicht möglich. Folglich gibt es keine prozeduralen Indikatoren, die Aufschluss über das Ausmaß einer effektiven Denervierung der Nervenfasern des sympathischen Nervensystems durch die RDN geben können. Deshalb kann gegenwärtig keine Aussage über die individuelle Effizienz der Therapie oder über technische Ursachen für Response bzw. Non-Response getroffen werden. In der vorliegenden Arbeit wurden daher spezifische Biomarker analysiert, um zu überprüfen, ob hierdurch eine effektive Denervierung unmittelbar nach der Prozedur nachweisbar ist und entsprechend eine effektive Blutdruckreduktion nach der RDN vorhergesagt werden kann.

5.1 Renale Denervation als Therapieoption bei therapierefraktärer Hypertonie

In diversen, prospektiven und randomisiert kontrollierten Studien und auch in multizentrischen Registerstudien konnte die RDN als effektive Therapiemethode bei therapieresistenter arterieller Hypertonie bestätigt werden (Krum et al. 2009; Esler et al. 2010; The Simplicity HTN-1 Investigators 2011; Böhm et al. 2015). Es konnte hierbei eine Blutdruckreduktion von mehr als 20 mmHg nachgewiesen werden (Krum et al. 2009; The Simplicity HTN-1 Investigators 2011). Zuletzt konnte die erfolgreiche Blutdruckreduktion durch die bereits in der Einleitung beschriebenen Spyral HTN-ON Med- und OFF Med-Studien bestätigt werden (Townsend et al. 2017; Kandzari et al.

2018). Die Effektivität und Sicherheit der RDN konnte mit einer vergleichbaren Blutdruckreduktion, wie in den oben genannten positiven Studien, auch in der vorliegenden klinischen Studie mit einer Office Blutdruckreduktion von 24,3 mmHg systolisch und 7,3 mmHg diastolisch sechs Monate nach dem Eingriff bestätigt werden.

In der im März 2014 durch Bhatt et al. veröffentlichten randomisierten und verblindeten Symplicity HTN-3-Studie wurde im Unterschied zu den oben genannten Studien kein signifikanter Unterschied zwischen dem Behandlungsarm und der Shame-Gruppe nachgewiesen (Bhatt et al. 2014). In den Diskussionen über diese Studie wurden vor allem die Durchführung der RDN und auch bestimmte prozedurale Aspekte kontrovers bewertet (Kotsis und Stabouli 2014; Rodriguez-Leor et al. 2014; Kandzari et al. 2015; Boschetti et al. 2016).

Zu den Diskussionspunkten gehörten vor allem die folgenden Aspekte:

- Prozedurale und technische Aspekte, sowie die Durchführung der RDN
- Die medikamentöse antihypertensive Therapie, mit Änderungen des Therapieregime während der Role-In-Phase vor der RDN, wie auch in der Phase nach dem Eingriff bis zum Erreichen des Effektivitäts-Endpunktes nach sechs Monaten
- Die ethnische Herkunft der Patienten

In der hier vorliegenden klinischen Studie wurde die RDN ausschließlich von erfahrenen und routinierten Operateuren durchgeführt. Im Unterschied zur vorliegenden Studie und auch zu anderen Studien, in denen eine erfolgreiche Blutdruckreduktion bestätigt werden konnte (Townsend et al. 2017; Kandzari et al. 2018), hatten 31 % der Operateure der Symplicity HTN-3-Studie die RDN bisher nur einmal vor Studienbeginn eigenständig durchgeführt, sodass ihnen eine geringe Erfahrung bei der Durchführung der RDN nachgesagt wurde (Rodriguez-Leor et al. 2014). Die Entscheidung zur Anzahl und Lokalisation der Ablationen pro Nierenarterie, sowie die abgegebene Radiofrequenzenergie liegen im Ermessen des Operateurs während des Eingriffs. Somit ist die Prozedur stark von den Erfahrungen des Operateurs abhängig, was wiederum Einfluss auf den Therapieerfolg hat (Boschetti et al. 2016). Die Anzahl der Ablationen in der vorliegenden Arbeit ist vergleichbar mit den oben genannten Studien, in denen eine

effektive Blutdruckreduktion nachgewiesen werden konnte (Krum et al. 2009; Esler et al. 2010; The Simplicity HTN-1 Investigators 2011; Townsend et al. 2017; Kandzari et al. 2018). Es wurden durchschnittlich 5,9 Ablationspunkte rechts und 5,4 Ablationspunkte links appliziert, wobei die Operateure angehalten waren, die Ablation in allen vier Quadranten und eine maximale Ablationsdauer von zwei Minuten einzuhalten. Die Mehrheit der Patienten und Patientinnen der Simplicity HTN-3-Studie erhielt eine vergleichsweise geringe Anzahl an Ablationen; bei zwei Patienten wurde nur eine Ablation pro Nierenarterie durchgeführt. Wenn eine höhere Anzahl an Ablationen gesetzt wurde, dann geschah dies meist aufgrund von Wiederholungen oder auch aufgrund eines höheren Längendurchmessers der Nierenarterie (Kandzari et al. 2015). Die hier dargestellten technischen Aspekte bei der Durchführung der RDN in dieser Arbeit und entsprechend auch das Ausmaß der Blutdruckreduktion waren vergleichbar mit den HTN-1, HTN-2 Studien und dem Global Simplicity Register (Krum et al. 2009; Esler et al. 2010; The Simplicity HTN-1 Investigators 2011; Böhm et al. 2015) und unterschieden sich gleichermaßen von der HTN-3-Studie.

Ein weiterer Aspekt, der bei der HTN-3-Studie kritisiert wurde, bestand darin, dass sowohl in der Gruppe der RDN als auch in der Gruppe der Scheinbehandlung während bzw. nach dem Einschluss die medikamentöse antihypertensive Therapie modifiziert wurde (Kandzari et al. 2015). In der hier vorliegenden Studie wurde die antihypertensive medikamentöse Therapie mindestens sechs Wochen vor dem Eingriff festgelegt, und die Medikation wurde, sofern medizinisch vertretbar, während der Studienphase nicht verändert. In der HTN-3-Studie hingegen gab es im Hinblick auf die medikamentöse Therapie Abweichungen von den Vorgaben im Studienprotokoll (Kandzari et al. 2015). Die Patienten und Patientinnen sollten mindestens sechs Wochen vor dem Eingriff optimal medikamentös eingestellt sein; allerdings es gab Patienten und Patientinnen, bei denen ein stabiles Therapieregime in weniger als zwei Wochen vor der RDN festgelegt wurde. Ferner sollte die Medikation zwischen Randomisierung und der Nachbeobachtungsphase von sechs Monaten nicht verändert werden. Tatsächlich erfolgte in der HTN-3-Studie bei 39 % der Patienten und Patientinnen Veränderungen in der Dosierung und der antihypertensiven Substanzklasse. Dieser Aspekt könnte die Blutdruckreduktion der Gruppe mit der Scheinbehandlung beeinflusst haben und somit

zu dem geringen Unterschied bei der Blutdruckreduktion gegenüber der Behandlungsgruppe beigetragen haben (Kandzari et al. 2015).

Ein weiterer Aspekt, der in der HTN-3-Studie diskutiert wurde, war die ethnische Herkunft der Patienten, die in den USA in die HTN-3-Studie eingeschlossen wurden. 26 % der Teilnehmer der Symplicity HTN-3-Studie waren Afroamerikaner. In Subanalysen der HTN-3-Studie konnte gezeigt werden, dass es in dieser Patientengruppe zu einer paradoxen Wirkung nach der RDN mit einem systolischen Blutdruckanstieg kam (Cubeddu 1986; Rodriguez-Leor et al. 2014). Zudem konnten in weiteren Arbeiten auch Unterschiede in der Wirksamkeit der Antihypertensiva in dieser Population nachgewiesen werden (Cubeddu 1986; Exner et al. 2001). Als Erklärung hierfür wurden Unterschiede im Elektrolythaushalt und in der Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems diskutiert (Exner et al. 2001; Johnson 2008; Flack et al. 2010). Eine genauere Erklärung für das geringere Ansprechen der RDN in dieser Patientengruppe konnte bisher allerdings nicht grundlegend bestätigt werden (Kandzari et al. 2015). In der hier vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten und Patientinnen deutscher und russischer Nationalität eingeschlossen.

Zusammenfassend konnte die Effektivität der RDN im Hinblick auf eine erfolgreiche Blutdruckreduktion durch die vorliegende Studie bestätigt werden, wodurch sie vergleichbar mit den Studienergebnissen aus den oben genannten positiven Studien ist (Krum et al. 2009; Esler et al. 2010; Krum et al. 2011; Townsend et al. 2017; Kandzari et al. 2018).

Weiterhin wurden die oben genannten Diskussionspunkte an der HTN-3 Studie in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt, was die effektive Blutdruckreduktion positiv beeinflusst haben könnte. Sie kann daher sowohl bei der Durchführung der RDN und auch bei der Effektivität mit den genannten Symplicity HTN-1 und Symplicity HTN-2 Studien und den Ergebnissen aus dem Global Symplicity Register verglichen werden (Krum et al. 2009; Esler et al. 2010; The Simplicity HTN-1 Investigators 2011; Böhm et al. 2015).

Die aktuell verfügbaren Radiofrequenz-Ablationskatheter, die für die RDN zur Verfügung stehen, geben keine unmittelbare Rückmeldung über die Effektivität der Denervation. Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Arbeiten sind daher klinische

Parameter, die eine geeignete Patientenselektion ermöglichen, sowie die Identifikation von Markern oder Parametern, die eine effektive Denervation anzeigen können. Ein spezifisches Biomarker-Assessment könnte in diesem Zusammenhang hilfreich sein (Pathak et al. 2014).

5.2 Biomarker-Analyse

5.2.1 Ergebnisse der NGF- und GDNF-Analysen

Die Analysen der Biomarker NGF und GDNF ergaben Messwerte, die unterhalb der Nachweisgrenze des jeweiligen Targets lagen (NGF-Nachweisgrenze für ELISA-Kits von Cusabio: 6,86 pg/ml (Cusabio LLC. 2020), NGF-Nachweisgrenze für ELISA-Kits von Cloud-Clone Corporation: 15,6 pg/ml (Cloud-Clone Corporation 2020); GDNF-Nachweisuntergrenze für ELISA-Kits von Abcam: 2,74 pg/ml (Abcam PLC. 2020b)).

Der Nachweis von NGF und GDNF sollte in der vorliegenden Arbeit im Patientenserum zu den Zeitpunkten vor der RDN sowie zwei Stunden und auch nach sechs Monaten nach der Prozedur erfolgen. Hierfür wurden die Blutproben aus einer peripheren Vene abgenommen und für die ELISA-Analysen entsprechend bearbeitet (siehe Kapitel 3.5.4).

Der Großteil der bisherigen Untersuchungen zum Nachweis von NGF und GDNF wurde vorwiegend mit dem Gewebe unterschiedlicher Organsysteme im Tiermodell durchgeführt, zu denen unter anderem das zentrale und auch das periphere Nervensystem und auch das Myokard gehörten (Höke et al. 2002; Miwa et al. 2010; Miwa et al. 2013; Heermann et al. 2013). Hierbei konnten NGF und auch GDNF sowohl im Rahmen von Stressreaktionen durch Nervenschädigungen nachgewiesen und so unter anderem mit Änderungen der Aktivität des sympathischen Nervensystems in Zusammenhang gebracht werden (Vo und Tomlinson 1999; Martinelli et al. 2002; Fontana et al. 2012; Miwa et al. 2013).

Der ausbleibende Nachweis von NGF und GDNF könnte auf die folgenden Aspekte zurückzuführen sein:

Im Unterschied zu bisherigen Studien, die NGF und GDNF im Zusammenhang mit dem Herz-Kreislaufsystem untersucht haben, wurden die hier genannten Neurotrophine im Patientenserum untersucht, das aus einer peripheren Vene abgenommen wurde. In der

vorliegenden klinischen Studie, die im Rahmen der klinischen Routine durchgeführt wurde, war eine Gewebeentnahme aus unterschiedlichen Organen nicht möglich, um den Ort der NGF/GDNF Sekretion unmittelbar im Gewebe nachzuweisen und die Reaktion von NGF und GDNF auf die RDN zu untersuchen.

Bisher gibt es keine Angaben zu unterschiedlichen Entnahmeorten von Serumproben für die Analyse von NGF/GDNF, die Hinweise auf unterschiedliche Organsysteme als Expressionsort von NGF/GDNF bei Patienten geben konnten. Möglicherweise wäre ein Nachweis von NGF und GDNF unmittelbar lokal an dem Denervationsort aus dem arteriellen Blut aus der Nierenarterie oder der Nierenvene nach RDN möglich. Hierfür wäre eine Entnahme von arteriellem Blut direkt aus dem in der Nierenarterie liegenden Katheter oder auch aus der Vena renalis über einen weiteren Katheter bzw. seriell während der Prozedur möglich, um eine angenommene lokale Sekretion von NGF und GDNF unmittelbar am Ablationsort nachweisen zu können.

Bekanntermaßen werden NGF/GDNF unter anderem aus dem zentralen Nervensystem sezerniert (Trupp et al. 1997; Zhang et al. 2017; Liu et al. 2018). In diesem Zusammenhang wäre auch eine Entnahme aus der Vena jugularis interna denkbar, um eine Sekretion aus dem zentralen Nervensystem nachweisen zu können. Außerdem wurde eine Expression von NGF und GDNF in Kardiomyozyten beschrieben (Martinelli et al. 2002; Miwa et al. 2010; Miwa et al. 2013), sodass eine Entnahme von venösen Blutproben aus dem Coronarsinus des Herzens möglich wäre, um NGF und GDNF als Biomarker nachweisen zu können, die eine Veränderung der Aktivität des sympathischen Nervensystems und entsprechend eine Auswirkung auf das Herz anzeigen.

Zusätzlich zu den unterschiedlichen Entnahmeorten der Serumproben in klinischen Studien könnte weitere Entnahmezeitpunkte ebenfalls einen Einfluss auf das Ergebnis der Biomarker NGF/GDNF in der vorliegenden Arbeit gehabt haben. Die Probenentnahme für die Analyse von NGF und GDNF wurden zu den Zeitpunkten vor der RDN, zwei Stunden und sechs Monate nach der RDN festgelegt. Möglicherweise war die Probengewinnung aus einer peripheren Vene für den Nachweis von NGF/GDNF zu den hier definierten Zeitpunkten nicht optimal gewählt. Bisher wurden in klinischen Studien keine Zeitpunkte beschrieben, zu denen eine Sekretion nach einer Denervation, oder Schädigung von sympathischen Nervenfasern zu erwarten ist. Daher könnte durch eine serielle Blutentnahme in kürzeren Zeitabständen, sowohl unmittelbar periinterventionell,

als auch Stunden bis Tage nach der Prozedur weitere Informationen über den Nachweis dieser spezifischen Biomarker im Patientenblut bringen. Somit könnte das Studienprotokoll in weiteren klinischen Studien dahingehend erweitert werden, dass zusätzliche Entnahmeorte, sowie in Entnahmezeitpunkte für die Analyse von NGF und GDNF im Zusammenhang mit der RDN berücksichtigt werden.

5.2.2 Brain-derived Neurotrophic Factor als Indikator für prozeduralen Erfolg

Das Protein BDNF ist ein neuronaler Signalstoff, der Einfluss auf die synaptische Plastizität und die Dichte der neuronalen Fasern (Causing et al. 1997; Lu et al. 2013) sowie auf die Neurotransmitterproduktion und deren Freisetzung hat (Autry und Monteggia 2012). Zusätzlich reguliert es die nervale Regeneration nach einer Verletzung (Zhang et al. 2000) und schützt die Nervenzelle vor Apoptose (Kim et al. 2004). BDNF spielt sowohl im zentralen als auch peripheren Nervensystem eine wichtige Rolle und ist auch an Regulationsmechanismen zwischen verschiedenen Organsystemen beteiligt, wie zum Beispiel dem Gefäßsystem und dem Herz (Kim et al. 2004). So konnte BDNF als Biomarker für die Aktivität des sympathischen Nervensystems und auch im Zusammenhang mit Herz-Kreislaufkrankungen, wie der arteriellen Hypertonie, der koronaren Herzerkrankung und der Herzinsuffizienz, beschrieben werden (Ejiri et al. 2005; Kadoya et al. 2014; Pius-Sadowska & Machaliński 2017; Lee et al. 2018; Barman et al. 2019). In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass ein Abfall der BDNF-Konzentration im Myokard nach einem erfolgten Myokardinfarkt mit einer vermehrten Fibrosierung des Herzmuskels und einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion assoziiert war (Bahls et al. 2019).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine Reduktion des BDNF-Serumspiegels zwei Stunden postinterventionell gegenüber dem Ausgangswert nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen der unmittelbaren postinterventionellen Reduktion des BDNF-Serumspiegels und der Blutdruckreduktion sechs Monate nach der RDN sowie der prädiktive Wert des BDNF für eine erfolgreiche Blutdruckreduktion nach RDN nachgewiesen, sodass sich hierdurch Hinweise auf eine erfolgreiche Denervation der Nervenfasern im Bereich der Nierenarterien als mechanistische Grundlage für eine Blutdruckreduktion nach der RDN ableiten lassen. Da wie oben beschrieben wurde, die

gegenwärtigen Ablationskatheter keine Rückmeldung über eine erfolgreiche Denervierung der renalen Nervenfasern geben können und die Ablation auch nicht zielgerichtet durchgeführt werden kann, ermöglicht ein postinterventionelles Biomarker Assessment dem Untersucher unmittelbar nach der Intervention eine Einschätzung über die Effektivität der Ablation, die wichtige Informationen für weitere therapeutische Entscheidungen liefern könnte, wie zum Beispiel eine erneute RDN.

Wie in Kapitel 1.7 der Einleitung dargestellt wurde, können durch Veränderungen von Biomarker-Konzentrationen Rückschlüsse auf biologische Prozesse im Körper oder auch Veränderungen nach z. B. pharmakologischen Therapien und auch interventionellen Eingriffen gezogen werden. Bei kardiologischen Krankheitsbildern hat die Analyse von Biomarkern einen großen Stellenwert und wurde in den klinischen Alltag integriert. So hat z. B. das (kardiale) Troponin als spezifischer kardialer Surrogatmarker in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms eine zentrale Bedeutung, die für die weitere Diagnostik und Therapie unabdingbar ist, ohne dass ein Myokardschaden unmittelbar nachgewiesen wird (Thygesen et al. 2019; Collet et al. 2020). In dieser Hinsicht konnte in der vorliegenden Studie eine Veränderung der BDNF-Serumkonzentration als Surrogatmarker nach RDN bestätigt werden, die im Zusammenhang mit der Blutdruckveränderung nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten stand und Hinweise auf eine Schädigung von Nervenfasern im Bereich der Nierenarterien gibt. Die Applikation von Radiofrequenzenergie durch den Ablationskatheter erfolgt lokal an den Nierenarterien, sodass die beobachtete Veränderung der BDNF-Expression in den renalen Nervenfasern bzw. an dem von ihnen innervierten Gewebe denkbar ist. In vorherigen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass BDNF unter anderem von Zellen des peripheren Nervensystems exprimiert werden kann und hier an der synaptischen Aktivität beteiligt ist (Yi et al. 2016). BDNF wurde weiterhin im Zusammenhang mit vaskulären Endothelzellen nachgewiesen (Nakahashi et al. 2000; Helan et al. 2014; Grasman und Kaplan 2017). Darüber hinaus wurde dem BDNF ein protektiver Effekt auf die Nervenzellen nach einer Nervenzellschädigung zugesprochen (Zhang et al. 2000; Yi et al. 2016). Im Einzelnen konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme der BDNF-Expression nach einer Nervenzellschädigung zu einer verminderten Remyelination und einem geringeren axonalen Wachstum geführt hat (Zhang et al. 2000; Wilhelm et al. 2012; English et al. 2013). Unter der Annahme, dass die Veränderung der BDNF-

Serumkonzentration nach RDN auf lokale Prozesse im Bereich des Denervationsortes der Nierenarterien zurückzuführen ist, wäre es möglich, dass der hier beobachtete Abfall der BDNF-Serumkonzentration im peripheren Blut unmittelbar nach der lokalen Applikation von Radiofrequenzenergie Rückschlüsse auf eine akute Nervenschädigung der Nervenfasern des Sympathikus geführt haben könnte und entsprechend im Zusammenhang mit der Blutdruckreduktion nach RDN stand. Gleichzeitig könnte der beobachtete Abfall der BDNF-Serumkonzentration im peripheren Blut Hinweis auf eine verminderte synaptische Aktivität der denervierten Nervenfasern im Bereich der Nierenarterien sein, dessen Einfluss auf die hier beobachtete Blutdruckreduktion in diesem Zusammenhang denkbar ist.

In der vorliegenden Arbeit lässt sich allerdings nicht ausschließen, dass das im peripheren Blut gemessene BDNF aus anderen Körperregionen stammt oder möglicherweise weitere Regulationsmechanismen Einfluss auf die hier gemessenen BDNF-Serumkonzentrationen als Surrogatmarker hatten.

Eine vergleichbare Veränderung der BDNF-Serumkonzentration konnte bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSAS) nach der Initiierung einer CPAP-Therapie (Abkürzung für englisch: Continuous Positive Airway Pressure) beobachtet werden (Staats et al. 2005). In dieser Arbeit wurde ebenfalls ein unmittelbarer Abfall der BDNF-Serumkonzentration nach dem Beginn der CPAP-Therapie gezeigt, der sich nach einem Zeitraum von drei Monaten dem Ausgangsniveau wieder annäherte (Staats et al. 2005). Diese beobachteten Veränderungen der BDNF-Serumkonzentrationen stehen zwar mechanistisch in einem anderen Zusammenhang als die Ergebnisse in der vorliegenden Studie, sie geben aber dennoch Hinweise auf die Freisetzungskinetik von BDNF als einen neurotrophen Faktor nach einer Modulierung der Aktivität des sympathischen Nervensystems. Diese Aktivität ist bekanntermaßen sowohl bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie als auch bei Patienten mit OSAS erhöht und wird durch die genannten spezifischen Therapien beeinflusst. Die Regulationsmechanismen der BDNF-Expression und der hiermit im Zusammenhang stehenden Verbindung zum sympathischen Nervensystem sind sehr komplex, sodass sich der genaue Mechanismus, der in dieser Arbeit zur Veränderung der BDNF-Serumkonzentration nach der RDN geführt hat, nicht abschließend klären lässt.

Die Modulation des autonomen Nervensystems durch die RDN hat neben lokalen Prozessen im Bereich der Nierenarterien und dem Einfluss auf die neurohumorale Regulation durch die Afferenzen des Sympathikus, zusätzlich auch Effekte auf renale Efferenzen des Sympathikus und hierdurch unter anderem auch Einfluss auf den peripher-vaskulären Widerstand und auf die an der Blutdruckregulation beteiligten Organsysteme. Somit könnte das im peripheren Blut gemessene BDNF und vor allem die Veränderungen der Serumkonzentrationen nach RDN Hinweis auf eine übergeordnete Veränderung der BDNF Expression an unterschiedlichen blutdruckregulierenden Organsystemen sein, die mit der Aktivität des sympathischen Nervensystems im Zusammenhang stehen. In einer klinischen Arbeit konnten regionale Unterschiede der BDNF-Serumkonzentrationen zwischen arteriellem Blut (entnommen aus der Arteria radialis) und venösem Blut, das nach körperlicher Aktivität aus der Vena jugularis interna entnommen wurde, beschrieben werden. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass der Hauptanteil der in der Zirkulation nachgewiesenen BDNF-Serumkonzentrationen aus dem ZNS entstammte (Rasmussen et al. 2009). Um weitere Informationen über eine lokale Veränderung der BDNF-Expression bzw. übergeordnete Regulationsmechanismen zu gewinnen, ist es möglich, Blutproben aus unterschiedlichen Körperregionen bzw. Organsystemen, wie zum Beispiel dem zentralen Nervensystem (Vena jugularis), dem Herzen (Coronarsinus) oder direkt aus der Nierenarterie über den liegenden Ablationskatheter oder aus einem weiteren Katheter in den Venae renales abzunehmen, um eine Unterscheidung des Ursprungsortes bzw. der möglichen übergeordneten Regulationsmechanismen zu erreichen. Ein spezifischer BDNF-Nachweis in dem durch das sympathische Nervensystem innervierten Gewebe kann in einer Studie im Rahmen der klinischen Routine nicht realisiert werden.

Die Betrachtung der BDNF-Serumkonzentrationen im peripheren Blut nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten zeigt, dass sie geringer war als zum Zeitpunkt vor der RDN (48,6 µg/l vs. 42,8 µg/l) und im Vergleich mit dem frühen Zeitpunkt nach der RDN (zwei Stunden postinterventionell) allerdings wieder anstieg. Der Verlauf der BDNF-Serumkonzentration zu den definierten Zeitpunkten in der vorliegenden Studie lässt auf eine „akute“ Reaktion des BDNF nach dem interventionellen Eingriff schließen, wobei hierdurch ein Nachweis über die Aktivität des sympathischen Nervensystems nach dem sechs-Monats-Follow-Up nicht sicher abgeleitet werden kann. Der Verlauf der BDNF-Veränderung in der oben genannten Arbeit bei OSAS-Patienten lässt unabhängig

von der Art der Intervention (CPAP-Therapie bzw. RDN) auf weitere Regulationsmechanismen schließen, die zusätzlich zu den lokalen Prozessen an der Denervationsstelle im Bereich der Nierenarterien einen Einfluss auf die BDNF-Serumkonzentration im Zusammenhang mit der Aktivität des sympathischen Nervensystems haben.

Unabhängig von der mechanistischen Betrachtung und dem Nachweis des Ursprungsortes der BDNF-Sekretion war es in der vorliegenden Arbeit erstmals möglich, eine Blutdruckveränderung nach der RDN bereits zwei Stunden nach der Prozedur zu prognostizieren und den prädiktiven Wert des BDNF in diesem Zusammenhang nachzuweisen was in der klinischen Beurteilung der Effektivität der RDN als interventionelle Therapieoption für die weitere Betreuung der Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie einen hohen Stellenwert hat.

5.3 Responder und Non-Responder im Vergleich

In der vorliegenden Arbeit wurden 21 % der Patienten und Patientinnen mit einer Blutdruckreduktion von < 10 mmHg nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten als Non-Responder klassifiziert. Die Zuteilung der Patienten in die Gruppe der Responder bzw. Non-Responder erfolgte entsprechend dem Studienprotokoll der Symplcity-HTN Studien (Krum et al. 2009; Esler et al. 2010). Neben den Unterschieden im Hinblick auf die Blutdruckreduktion zwischen den Gruppen der Non-Responder und der Responder konnten in der vorliegenden Arbeit auch Unterschiede in der postprozeduralen Veränderung der BDNF-Serumspiegel nach der RDN zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Während in der Gruppe der Responder eine signifikante postinterventionelle Reduktion der BDNF-Serumkonzentration bestätigt werden konnte, blieb eine signifikante Veränderung der BDNF-Werte in der Gruppe der Non-Responder aus. Dieses Ergebnis unterstreicht den oben genannten Zusammenhang zwischen der Blutdruckreduktion und der Abnahme der BDNF-Serumkonzentration und liefert damit weitere Hinweise darauf, dass ein ausbleibender Therapieerfolg im Hinblick auf die Blutdruckreduktion nach einer RDN auf eine ineffektive Denervation der renalen Nervenfasern des sympathischen Nervensystems zurückzuführen ist.

Um den Einfluss von prozeduralen und anatomischen Aspekten auf die Blutdruckreduktion zu überprüfen, wurden in der vorliegenden Arbeit zum einen die

Durchmesser der Nierenarterien der behandelten Patienten und auch die Anzahl der applizierten Ablationspunkte im Bereich beider Nierenarterien erfasst. Die durchgeführte Korrelationsanalyse zeigte hierbei keinen relevanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Ablationspunkte und der beschriebenen Blutdruckreduktion nach der RDN, womit die Ergebnisse aus vorherigen Studien bestätigt werden (Lauder et al. 2018). Zusätzlich zur Blutdruckreduktion konnte ebenfalls kein relevanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Ablationspunkte in beiden Nierenarterien, den Durchmessern der Nierenarterien und der BDNF-Reduktion nachgewiesen werden. Ursprünglich ging man davon aus, dass eine Radiofrequenzablation im Bereich des proximalen Abschnittes der Nierenarterien besonders effektiv sei, da die Dichte der Nervenfasern hier am höchsten ist (Sakakura et al. 2014). Weiterhin ging man davon aus, dass ein geringer Nierenarteriendurchmesser einen erhöhten Anpressdruck der Katheterspitze an die Gefäßwand der Nierenarterien und somit eine effektive Denervation der renalen Nervenfasern begünstigt (Lauder et al. 2018; Tzafiriri et al. 2019). Diese Annahmen konnten durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Sakakura et al. konnten in einer Post-mortem-Analyse zeigen, dass die Anzahl und Dichte der Nervenfasern im Bereich des proximalen Gefäßabschnitts im Vergleich zu den distalen Gefäßabschnitten der Nierenarterien zwar am höchsten sind und zu den distalen Gefäßabschnitten hin weiter abnehmen. Allerdings ist die Distanz der proximalen Nervenfasern zum Lumen der Nierenarterien hier durchaus größer (Sakakura et al. 2014; Mahfoud et al. 2014), sodass die Wirkung der Radiofrequenzenergie auf die Nervenfasern für eine effektive Denervation möglicherweise unzureichend ist. Aktuell wird von den Operateuren die Ablation auch bis in den peripheren Abschnitt der Nierenarterien durchgeführt da der Lokalisation der applizierten Radiofrequenzenergie während der Prozedur im Bereich der distalen Gefäßabschnitt eine zunehmende Bedeutung zugesprochen wird. In diesem Zusammenhang wird in einer aktuellen Studie, der „*Global Clinical Study of Renal Denervation in the Distal Main and First Order Branch Renal Arteries Using the Symplicity Spyra Multi-electrode Renal Denervation System*“ (SPYRAL DYSTAL) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311086)“ dieser Aspekt untersucht und soll weitere Informationen über den Einfluss des Ablationsortes auf die Blutdruckreduktion geben.

Neben den anatomischen und prozeduralen Aspekten wurde in den bisherigen Arbeiten ein hoher Ausgangsblutdruck als Indikator für eine erfolgreiche Blutdruckreduktion nach

der RDN beschrieben (Kandzari et al. 2015; Böhm et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang ebenfalls bestätigt werden. Bei der Indikationsstellung ist die Patientenauswahl von zentraler Bedeutung und sollte daher kritisch geprüft werden. Neben einem stabilen Therapieregime und der kritischen Prüfung der medikamentösen Adhärenz sollte eine standardisierte Blutdruckmessung zusätzlich sichergestellt sein. Zusätzlich sollte eine Pseudoresistenz ausgeschlossen werden, sodass die Durchführung einer ambulanten Blutdruckmessung ebenfalls erforderlich ist; daher wird die 24-Stunden-Blutdruckmessung in den aktuellen Hypertonie-Leitlinien empfohlen (Williams et al. 2018). In der vorliegenden Studie konnte der Effekt der RDN auf die Blutdruckreduktion neben der ambulanten Blutdruckmessung auch durch die 24-Stunden-Blutdruckmessung bestätigt werden.

5.4 Limitation

In der vorliegenden Studie konnte der grundlegende Mechanismus der Veränderung der BDNF-Serumkonzentration im peripheren Blut nicht abschließend geklärt werden. Hierfür sind weitere Untersuchungen notwendig, die unter anderem zusätzliche Abnahmeorte der Blutproben, wie weitere Abnahmezeitpunkte berücksichtigen sollten. Der Nachweis von BDNF direkt aus dem Gewebe der unterschiedlichen Organe, die an der Blutdruckregulation beteiligt sind, ist im Rahmen von klinischen Studien nicht möglich und ist in diesem Zusammenhang als Limitation zu sehen.

5.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit BDNF erstmals als Surrogatmarker beschrieben werden, der eine effektive Blutdruckreduktion nach RDN prädiktiv anzeigen kann. Hierbei stand die Veränderung der BDNF-Serumkonzentration im peripheren Blut im Zusammenhang mit der systolischen Blutdruckreduktion nach sechs Monaten. Die Prädiktion des Therapieerfolgs ist gegenwärtig von hoher klinischer Bedeutung und könnte bei klinischer Implementierung Einfluss auf die Behandlung der Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie nehmen.

6. Zusammenfassung

6.1 Deutsch

Die arterielle Hypertonie gehört zu den Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Um eine therapierefraktäre Hypertonie handelt es sich per definitionem, wenn der Ziel-Blutdruck von $< 140/90$ mmHg trotz einer optimierten medikamentösen Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva, inklusive einem Diuretikum, nicht erreicht wird. Das kardiovaskuläre Risiko wird maßgeblich durch die Hypertonie bedingten Organschäden beeinflusst. Die renale Denervation (RDN) ist eine Therapieoption bei therapierefraktärer Hypertonie, die bereits im klinischen Alltag etabliert werden konnte. In der vorliegenden Arbeit konnte eine Blutdruckreduktion von 24,3 mmHg systolisch nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten nach dem Eingriff nachgewiesen werden. Der Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) ist ein neuronaler Signalstoff, der die synaptische Plastizität und Dichte des sympathischen Nervensystems, die Neurotransmitterproduktion und deren Freisetzung beeinflusst sowie die nervale Regeneration nach Verletzungen reguliert. In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Reduktion des BDNF-Serumspiegels zwei Stunden nach einer RDN dargestellt werden, die im Zusammenhang mit einer Blutdruckreduktion nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten nach RDN stand. Hierdurch war es erstmals möglich BDNF als Biomarker zu identifizieren, durch den eine erfolgreiche Blutdruckreduktion nach der RDN prädiktiv angezeigt werden kann. Obwohl in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen einer frühen BDNF-Reduktion (zwei Stunden nach der RDN) und einer Blutdruckreduktion nach sechs Monaten bestätigt werden konnte und auch Unterschiede in der frühen postinterventionellen BDNF-Reduktion zwischen Blutdruckrespondern und Non-Respondern nachweisbar waren, konnten die genauen mechanistischen Grundlagen für die Veränderung der BDNF-Serumkonzentration nicht abschließend bestätigt werden. Hierfür sollten weitere Analysen unter Berücksichtigung von erweiterten Entnahmeorten der Blutproben aus unterschiedlichen Organsystemen und ggf. weitere Entnahmezeitpunkte durchgeführt werden. Die prädiktive Abschätzung des Therapieerfolgs der RDN ist von hoher klinischer Relevanz. Hierbei könnte die klinische Implementierung einer Biomarkerbestimmung Einfluss auf die Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie haben.

6.2 English

Arterial hypertension characterizes a major risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Hypertension is classified as resistant if there is an insufficient blood pressure reduction, despite the intake of at least three antihypertensive drugs of different classes (including a diuretic), at maximum tolerated doses, that fails to lower blood pressure below 140/90 mmHg. In these patients the risk of major cardiovascular events is influenced by hypertension associated end organ damage. Renal denervation (RDN) is an interventional treatment option in patients with resistant hypertension, when optimal medical treatment fails. This study represents a significant systolic office blood pressure reduction of 24.3 mmHg. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is an important modulator of the synaptic plasticity and density in the sympathetic nervous system. Moreover, BDNF manages and controls the neurotransmitter production, the activity and survival of neuronal cells and neural regeneration after nerve injury. The present study shows a significant decrease of BDNF serum levels at two hours after RDN and thus, it proposes for the first time an immediate assessment of the success of RDN. Moreover, there was a significant correlation between the extent of an early decrease in BDNF level and systolic blood pressure reduction at the six-month follow-up. These results suggest an association between RDN-related changes in BDNF levels and the degree of success of the RDN procedure, an assumption that is in line with the significant differences that we observed in the extent of early BDNF level changes between blood pressure responders and non-responders. However, in the present study, the immediate analysis of BDNF levels was restricted to two hours after RDN. Additional, sequential BDNF analyses during the early post-procedural period and blood sampling from different locations may lead to further improvements and accordingly needs to be evaluated to appropriately implement the assessment of this biomarker in clinical practice. The prediction of therapeutic success is of major clinical interest. Therefore, the implementation of biomarker assessment may have a beneficial effect on success of the interventional treatment of patients with resistant hypertension.

7. Abkürzungsverzeichnis

ABDM	Ambulante Blutdruckmessung (24-Stunden-Blutdruckmessung)
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AUC	Area Under the Curve
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
BNP	Brain Natriuretic Peptide
Bzw.	Beziehungsweise
Ca	Calcium
CK	Creatinkinase
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FU	Follow-Up (Nachsorgeuntersuchung)
g	Mittlere Erdbeschleunigung
GDNF	Glial cell line-derived Neurotrophic Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GSR	Global Sympticity Registry
HRP	Horseradish Peroxidase
IQR	Interquartil Range
KHFI	Kerckhoff Herzforschungsinstitut
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
NGF	Nerve Growth Factor
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PCR	Polymerase Chain Reaction
RDN	Renal Denervation, renale Denervation
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Blutdruck (Riva-Rocci)
SD	Standardabweichung
SNS	Sympathisches Nervensystem
vs.	Versus

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Afferenter und efferenter Einfluss erhöhter sympathischer Nervenaktivität (Schlaich et al. 2009, mit Genehmigung).	4
Abbildung 2: Studienergebnisse Spyral HTN-OFF MED (Medtronic GmbH 2019a, mit Genehmigung).	10
Abbildung 3: Studienergebnisse Spyral HTN-ON MED (Medtronic GmbH 2019b, mit Genehmigung).	11
Abbildung 4: Übersicht zum Studienablauf.	20
Abbildung 5: Symplicity-Kathetersystem (Flex-Katheter) und Generator (Bertog et al. 2019, mit Genehmigung).	22
Abbildung 6: Ablauf der renalen Denervation (Bertog et al. 2019, mit Genehmigung).22	
Abbildung 7: Röntgenologische Darstellung der renalen Denervation, Arbeitsrichtung von distal nach proximal (Bildmaterial bereitgestellt durch Prof. Dörr Universitätsklinikum Gießen, Abteilung für Kardiologie und Angiologie).	23
Abbildung 8: Bestimmung des Nierenarteriendurchmessers (Bildmaterial bereitgestellt durch Prof. Dörr Universitätsklinikum Gießen, Abteilung für Kardiologie und Angiologie).	23
Abbildung 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren.	30
Abbildung 10: Angiographische Darstellung der linken Nierenarterie (Bildmaterial bereitgestellt durch Prof. Dörr Universitätsklinikum Gießen, Abteilung für Kardiologie und Angiologie).	33
Abbildung 11: Blutdruckabfall (Office) sechs Monate postinterventionell in mmHg ($p < 0,001$).	35
Abbildung 12: Blutdruckmessungen sechs Monate postinterventionell (Office): Responder/Non-Responder.	37
Abbildung 13: Änderung des BDNF-Serumspiegels in Prozent zwei Stunden und sechs Monate postinterventionell (alle Patienten und Patientinnen).	38
Abbildung 14: Änderung des BDNF-Serumspiegels in Prozent (Responder/Non-Responder).	39
Abbildung 15: Area Under The Curve (AUC) zur Darstellung des prädiktiven Werts der BDNF-Veränderung zwei Stunden nach Intervention im Hinblick auf den Therapieerfolg nach RDN.....	43

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Schweregrade der Hypertonie in mmHg.	1
Tabelle 2: ESH/ESC Guidelines: Indikation und Diagnostik der sekundären Hypertonie.	6
Tabelle 3: Einschlusskriterien für die Aufnahme in das Studienkollektiv.	17
Tabelle 4: Ausschlusskriterien.	17
Tabelle 5: Patientencharakteristika.	29
Tabelle 6: Antihypertensive Medikation der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen.	30
Tabelle 7: Laboranalysen bezüglich kardialer und renaler Endorganschäden.	31
Tabelle 8: Echokardiografische Parameter.	32
Tabelle 9: Prozedurale Daten der RDN.	34
Tabelle 10: Blutdruckmessungen postinterventionell (Office) (alle Patienten und Patientinnen).	35
Tabelle 11: Blutdruckmessungen (ABDM) (alle Patienten und Patientinnen).	36
Tabelle 12: Blutdruckmessungen sechs Monate postinterventionell (Office): Responder/Non-Responder.	37
Tabelle 13: BDNF-Analyse.	40
Tabelle 14: Korrelationsanalyse.	42

10. Literaturverzeichnis

Aloe, Luigi; Rocco, Maria Luisa; Bianchi, Patrizia; Manni, Luigi (2012): Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. In: *Journal of Translational Medicine* 10, S. 239. DOI: 10.1186/1479-5876-10-239.

Autry, Anita E.; Monteggia, Lisa M. (2012): Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. In: *Pharmacological Reviews* 64 (2), S. 238-258. DOI: 10.1124/pr.111.005108.

Bahls, Martin; Könemann, Stephanie; Markus, Marcello R. P.; Wenzel, Kristin; Friedrich, Nele; Nauck, Matthias et al. (2019): Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP. In: *Scientific Reports* 9 (1), S. 15421. DOI: 10.1038/s41598-019-51776-8.

Barde, Yves. A.; Edgar, David; Thoenen, Hans (1982): Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. In: *The European Molecular Biology Organisation Journal* 1 (5), S. 549-553.

Barman, Hasan Ali; Şahin, Irfan; Atıcı, Adem; Durmaz, Eser; Yurtseven, Ece; Ikitimur, Barış et al. (2019): Prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor levels in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. In: *Anatolian Journal of Cardiology* 22 (6), S. 309-316. DOI: 10.14744/anatoljcardiol.2019.37941.

Becker, Bryan K.; Tian, Changhai; Zucker, Irving H.; Wang, Han-Jun (2016): Influence of brain-derived neurotrophic factor-tyrosine receptor kinase B signalling in the nucleus tractus solitarius on baroreflex sensitivity in rats with chronic heart failure. In: *The Journal of Physiology* 594 (19), S. 5711-5725. DOI: 10.1113/JP272318.

Bhatt, Deepak L.; Kandzari, David E.; O'Neill, William W.; D'Agostino, Ralph; Flack, John M.; Katzen, Barry T. et al. (2014): A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. In: *The New England Journal of Medicine* 370 (15), S. 1393-1401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.

Böhm, Michael; Mahfoud, Felix; Ukena, Christian; Hoppe, Uta C.; Narkiewicz, Krzysztof; Negoita, Manuela et al. (2015): First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled

hypertension. In: *Hypertension* 65 (4), S. 766-774. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010.

Boschetti, Enrico; Alrashdi, Yahya; Schillaci, Giuseppe (2016): Renal denervation for resistant hypertension: yes. In: *Internal and Emergency Medicine* 11 (4), S. 491-493. DOI: 10.1007/s11739-016-1429-3.

Brandt, Mathias C.; Mahfoud, Felix; Reda, Sara; Schirmer, Stephan H.; Erdmann, Erland; Böhm, Michael; Hoppe, Uta C. (2012): Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 59 (10), S. 901-909. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.

Calhoun, David A.; Jones, Daniel; Textor, Stephen; Goff, David C.; Murphy, Timothy P.; Toto, Robert D. et al. (2008): Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. In: *Circulation* 117 (25), e510-26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.

Caporali, Andrea; Emanuelli, Costanza (2009): Cardiovascular actions of neurotrophins. In: *Physiological Reviews* 89 (1), S. 279-308. DOI: 10.1152/physrev.00007.2008.

Causing, Carrie G.; Gloster, Andrew; Aloyz, Raquel; Bamji, Shernaz X.; Chang, Eddie; Fawcett, Jim et al. (1997): Synaptic Innervation Density Is Regulated by Neuron-Derived BDNF. In: *Neuron* 18 (2), S. 257-267. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80266-4.

Collet, Jean-Philippe; Thiele, Holger; Barbato, Emanuele; Barthélémy, Olivier; Bauersachs, Johann; Bhatt, Deepak L. et al. (2020): 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent STsegment elevation. In: *European Heart Journal*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

Cubeddu, Luigi X. (1986): A Comparison of Verapamil and Propranolol for the Initial Treatment of Hypertension. In: *Journal of the American Medical Association* 256 (16), S. 2214. DOI: 10.1001/jama.1986.03380160072023.

Dicou, Eleni; Masson, Claude; Jabbour, Wafaa; Nerriere, Veronique (1993): Increased frequency of NGF in sera of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. In: *Neuroreport* 5 (3), S. 321-324. DOI: 10.1097/00001756-199312000-00036.

Dörr, Oliver; Liebetrau, Christoph; Möllmann, Helge; Mahfoud, Felix; Ewen, Sebastian; Gaede, Luise et al. (2015): Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. In: *Clinical Research in Cardiology* 104 (2), S. 175-184. DOI: 10.1007/s00392-014-0773-4.

Dörr Oliver; Möllmann Helge; Hamm Christian; Nef Holger: New therapeutic option for therapy of refractory arterial hypertension. Renal denervation. In: *Interventional Cardiology* 2012a (4), S. 403-409.

Ejiri, Junya; Inoue, Nobutaka; Kobayashi, Seiichi; Shiraki, Rio; Otsui, Kazunori; Honjo, Tomoyuki et al. (2005): Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. In: *Circulation* 112 (14), S. 2114-2120. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.476903.

English, Arthur W.; Liu, Kevin; Nicolini, Jennifer M.; Mulligan, Amanda M.; Ye, Keqiang (2013): Small-molecule trkB agonists promote axon regeneration in cut peripheral nerves. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (40), S. 16217-16222. DOI: 10.1073/pnas.1303646110.

Esler, Murray D.; Krum, Henry; Sobotka, Paul A.; Schlaich, Markus P.; Schmieder, Roland E.; Böhm, Michael (2010): Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. In: *The Lancet* 376 (9756), S. 1903-1909. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.

Ewen, Sebastian; Ukena, Christian; Lüscher, Thomas Felix; Bergmann, Martin; Blankestijn, Peter J.; Blessing, Erwin et al. (2016): Anatomical and procedural determinants of catheter-based renal denervation. In: *Cardiovascular Revascularization Medicine* 17 (7), S. 474-479. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.08.004.

Exner, Derek. V.; Dries, Daniel. L.; Domanski, Michael. J.; Cohn, Jay. N. (2001): Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. In: *New England Journal of Medicine* 344 (18), S. 1351-1357. DOI: 10.1056/nejm200105033441802.

Flack, John M.; Sica, Domenic A.; Bakris, George; Brown, Angela L.; Ferdinand, Keith C.; Grimm, Richard H. et al. (2010): Management of high blood pressure in Blacks: an

update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. In: *Hypertension* 56 (5), S. 780-800. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152892.

Fontana, Xavier; Hristova, Mariya; Da Costa, Clive; Patodia, Smriti; Thei, Laura; Makwana, Milan et al. (2012): c-Jun in Schwann cells promotes axonal regeneration and motoneuron survival via paracrine signaling. In: *The Journal of Cell Biology* 198 (1), S. 127-141. DOI: 10.1083/jcb.201205025.

Grasman, Jonathan M.; Kaplan, David L. (2017): Human endothelial cells secrete neurotropic factors to direct axonal growth of peripheral nerves. In: *Scientific Reports* 7 (1), S. 4092. DOI: 10.1038/s41598-017-04460-8.

Heermann, Stephan; Mätlik, Kert; Hinz, Ursula; Fey, Jutta; Arumae, Urmas; Krieglstein, Kerstin (2013): Glia cell line-derived neurotrophic factor mediates survival of murine sympathetic precursors. In: *Journal of Neuroscience Research* 91 (6), S. 780-785. DOI: 10.1002/jnr.23188.

Helan, Martin; Aravamudan, Bharathi; Hartman, William R.; Thompson, Michael A.; Johnson, Bruce D.; Pabelick, Christina M.; Prakash, Y. S. (2014): BDNF secretion by human pulmonary artery endothelial cells in response to hypoxia. In: *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 68, S. 89–97. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.006.

Hofer, Myron M.; Barde, Yves A. (1988): Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. In: *Nature* 331 (6153), S. 261-262. DOI: 10.1038/331261a0.

Höke, Ahmet.; Gordon, Tessa; Zochodne, Douglas. W.; Sulaiman, Olawale A. R. (2002): A decline in glial cell-line-derived neurotrophic factor expression is associated with impaired regeneration after long-term Schwann cell denervation. In: *Experimental Neurology* 173 (1), S. 77-85. DOI: 10.1006/exnr.2001.7826.

Johnson, Julie A. (2008): Ethnic differences in cardiovascular drug response: potential contribution of pharmacogenetics. In: *Circulation* 118 (13), S. 1383-1393. DOI: 10.1161/circulationaha.107.704023.

Kadoya, Manabu; Koyama, Hidenori; Kanzaki, Akinori; Kurajoh, Masafumi; Hatayama, Miki; Shiraishi, Jun et al. (2014): Plasma brain-derived neurotrophic factor and reverse dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with cardiovascular risk factors. In: *Public Library of Science* 9 (8), e105977. DOI: 10.1371/journal.pone.0105977.

Kandzari, David E.; Bhatt, Deepak L.; Brar, Sandeep; Devireddy, Chandan M.; Esler, Murray; Fahy, Martin et al. (2015): Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. In: *European Heart Journal* 36 (4), S. 219-227. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu441.

Kandzari, David E.; Böhm, Michael; Mahfoud, Felix; Townsend, Raymond R.; Weber, Michael A.; Pocock, Stuart et al. (2018): Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. In: *The Lancet* 391 (10137), S. 2346-2355. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.

Kermani, Pouneh; Hempstead, Barbara (2007): Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. In: *Trends in Cardiovascular Medicine* 17 (4), S. 140-143. DOI: 10.1016/j.tcm.2007.03.002.

Kim, Hyun; Li, Qi; Hempstead, Barbara L.; Madri, Joseph A. (2004): Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells. In: *The Journal of Biological Chemistry* 279 (32), S. 33538-33546. DOI: 10.1074/jbc.M404115200.

Kotsis, Vasilios; Stabouli, Stella (2014): Renal Denervation for Resistant Hypertension. In: *New England Journal of Medicine* 371 (2), S. 182-184. DOI: 10.1056/NEJMc1405677.

Krum, Henry; Schlaich, Markus; Whitbourn, Rob; Sobotka, Paul A.; Sadowski, Jerzy; Bartus, Krzysztof et al. (2009): Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. In: *The Lancet* 373 (9671), S. 1275-1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.

Lauder, Lucas; Ewen, Sebastian; Tzafriri, Abraham R.; Edelman, Elazer R.; Cremers, Bodo; Kulenthiran, Saarraaken et al. (2018): Anatomical and procedural determinants of ambulatory blood pressure lowering following catheter-based renal denervation using radiofrequency. In: *Cardiovascular Revascularization Medicine* 19 (7 Pt B), S. 845-851. DOI: 10.1016/j.carrev.2018.02.016.

Lee, I-Te; Sheu, Wayne Huey-Herng; Lee, Wen-Jane; Chen, Der-Yuan (2018): Serum brain-derived neurotrophic factor predicting reduction in pulse pressure after a one-hour

rest in nurses working night shifts. In: *Scientific Reports* 8 (1), S. 5485. DOI: 10.1038/s41598-018-23791-8.

Lewington, Clarke; Qizilbash, Nawab; et al. (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. In: *The Lancet* 360 (9349), S. 1903-1913. DOI: 10.1016/s01406736(02)11911-8.

Lindsay, Ronald. M.; Harmar, Anthony. J. (1989): Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. In: *Nature* 337 (6205), S. 362-364. DOI: 10.1038/337362a0.

Liu, Ting-Ting et al. (2018): Expression of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in astrocytomas. In: *Oncology Letters* 15 (1), S. 533-537. DOI: 10.3892/ol.2017.7333.

Lo, Donald C. (1995): Neurotrophic factors and synaptic plasticity. In: *Neuron* 15 (5), S. 979-981. DOI: 10.1016/0896-6273(95)90085-3.

Lu, Bai; Nagappan, Guhan; Guan, Xiaoming; Nathan, Pradeep J.; Wren, Paul (2013): BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. In: *Nature Reviews. Neuroscience* 14 (6), S. 401-416. DOI: 10.1038/nrn3505.

Mahfoud, Felix; Edelman, Elazer R.; Böhm, Michael (2014): Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? In: *Journal of the American College of Cardiology* 64 (7), S. 644-646. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.037.

Mahfoud, Felix; Schlaich, Markus; Kindermann, Ingrid; Ukena, Christian; Cremers, Bodo; Brandt, Mathias C. et al. (2011): Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. In: *Circulation* 123 (18), S. 1940-1946. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991869.

Martinelli, Patricia M.; Camargos, Elizabeth R. S.; Morel, Gérard; Tavares, Carlos A. P.; Nagib, Patrícia R. A.; Machado, Conceição R. S. (2002): Rat heart GDNF: effect of chemical sympathectomy. In: *Histochemistry and Cell Biology* 118 (4), S. 337-343. DOI: 10.1007/s00418-002-0452-9.

Miwa, Keiko; Lee, Jong-Kook; Takagishi, Yoshiko; Opthof, Tobias; Fu, Xianming; Hirabayashi, Masumi et al. (2013): Axon guidance of sympathetic neurons to cardiomyocytes by glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF). In: *Public Library of Science* 8 (7), e65202. DOI: 10.1371/journal.pone.0065202.

Miwa, Keiko; Lee, Jong-Kook; Takagishi, Yoshiko; Opthof, Tobias; Fu, Xianming; Kodama, Itsuo (2010): Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) enhances sympathetic neurite growth in rat hearts at early developmental stages. In: *Biomedical Research* 31 (6), S. 353-361. DOI: 10.2220/biomedres.31.353.

Nakahashi, Takeshi; Fujimura, Hironobu; Altar, C.Anthony; Li, Jess; Kambayashi, Junichi; Tandon, Narendra N.; Sun, Bing (2000): Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. In: *FEBS (Federation of European Biochemical Societies) Letters- The Journal for the Rapid Publication of Reports in the Molecular Biosciences* 470 (2), S. 113–117. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01302-8.

Okada, Sho; Yokoyama, Masataka; Toko, Haruhiro; Tateno, Kaoru; Moriya, Junji; Shimizu, Ippei et al. (2012): Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32 (8), S. 1902-1909. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.

Omura, Takao; Sano, Michio; Omura, Kumiko; Hasegawa, Tomohiko; Doi, Mitsuhiro; Sawada, Tomokazu; Nagano, Akira (2005): Different expressions of BDNF, NT3, and NT4 in muscle and nerve after various types of peripheral nerve injuries. In: *Journal of the Peripheral Nervous System* 10 (3), S. 293-300. DOI: 10.1111/j.10859489.2005.10307.x.

Pathak, Atul; Ewen, Sebastian; Fajadet, Jean; Honton, Benjamin; Mahfoud, Felix; Marco, Jean et al. (2014): From SYMPPLICITY HTN-3 to the renal denervation global registry: where do we stand and where should we go? In: *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 10 (1), S. 21-23. DOI: 10.4244/EIJV10I1A4.

Pius-Sadowska, Ewa; Machaliński, Bogusław (2017): BDNF - A key player in cardiovascular system. In: *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 110, S. 54-60. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.07.007.

Poo, Mu-Ming (2001): Neurotrophins as synaptic modulators. In: *Nature Reviews* 2 (1), S. 24-32. DOI: 10.1038/35049004.

Rasmussen, Peter; Brassard, Patrice; Adser, Helle; Pedersen, Martin V.; Leick, Lotte; Hart, Emma et al. (2009): Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. In: *Experimental Physiology* 94 (10), S. 1062–1069. DOI: 10.1113/expphysiol.2009.048512.

Rodriguez- Leor; Bonet J.; Bayes- Genis A. (2014): Renal Denervation for Resistant Hypertension. In: *New England Journal of Medicine* 371 (2), S. 182-184. DOI: 10.1056/NEJMc1405677.

Rush, Robert. A.; Chie, Edward; Liu, Dennis; Tafreshi, Azita; Zettler, Christian. Zhou, Xhin F. (1997): Neurotrophic factors are required by mature sympathetic neurons for survival, transmission and connectivity. In: *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 24 (8), S. 549–555. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1997.tb02089.x.

Sakakura, Kenichi; Ladich, Elena; Cheng, Qi; Otsuka, Fumiyuki; Yahagi, Kazuyuki; Fowler, David R. et al. (2014): Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64 (7), S. 635-643. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.059.

Schlaich, Markus P.; Sobotka, Paul A.; Krum, Henry; Whitbourn, Robert; Walton, Anthony; Esler, Murray D. (2009): Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. In: *Hypertension* 54 (6), S. 1195-1201. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138610.

Staats, Richard; Stoll, Paul; Zingler, Doerte; Virchow, Johann C.; Lommatzsch, Marek (2005): Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during sleep apnoea treatment. In: *Thorax* 60 (8), S. 688-692. DOI: 10.1136/thx.2004.038208.

Strimbu, Kyle; Tavel, Jorge A. (2010): What are biomarkers? In: *Current Opinion in HIV and AIDS* 5 (6), S. 463-466. DOI: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.

The Simplicity HTN-1 Investigators (2011): Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. In: *Hypertension* 57 (5), S. 911-917. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.

Thygesen, Kristian; Alpert, Joseph S.; Jaffe, Allan S.; Chaitman, Bernard R.; Bax, Jeroen J.; Morrow, David A. et al. (2019): Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). In: *European Heart Journal* 40 (3), S. 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.

Townsend, Raymond R.; Mahfoud, Felix; Kandzari, David E.; Kario, Kazuomi; Pocock, Stuart; Weber, Michael A. et al. (2017): Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. In: *The Lancet* 390 (10108), S. 2160-2170. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.

Trupp Miles, Belluardo Natale, Funakoshi Hiroshi, Ibáñez Carlos F. (1997): Complementary and overlapping expression of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), c-ret proto-oncogene, and GDNF receptor-alpha indicates multiple mechanisms of trophic actions in the adult rat CNS. In: *The Journal of Neuroscience* 17 (10), S. 3554-3567. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-10-03554.1997.

Tzafirri, Abraham R.; Mahfoud, Felix; Keating, John H.; Spognardi, Anna-Maria; Markham, Peter M.; Wong, Gee et al. (2019): Procedural and Anatomical Determinants of Multielectrode Renal Denervation Efficacy. In: *Hypertension* 74 (3), S. 546-554. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12918.

Van Amsterdam, Wouter A. C.; Blankestijn, Peter J.; Goldschmeding, Roel; Bleys, Ronald L. A. W. (2016): The morphological substrate for Renal Denervation: Nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study. In: *Annals of Anatomy* 204, S. 71-79. DOI: 10.1016/j.aanat.2015.11.004.

Vo, Phuong A.; Tomlinson, David R. (1999): The regeneration of peripheral noradrenergic nerves after chemical sympathectomy in diabetic rats: effects of nerve growth factor. In: *Experimental Neurology* 157 (1), S. 127-134. DOI: 10.1006/exnr.1999.7018.

Wilhelm, Jennifer C.; Xu, Mei; Cucoranu, Delia; Chmielewski, Sarah; Holmes, Tiffany; Lau, Kelly Shukkwan et al. (2012): Cooperative roles of BDNF expression in neurons and Schwann cells are modulated by exercise to facilitate nerve regeneration. In: *The Journal of Neuroscience* 32 (14), S. 5002-5009. DOI: 10.1523/jneurosci.1411-11.2012.

Williams, Bryan; Mancina, Giuseppe; Spiering, Wilko; Agabiti Rosei, Enrico; Azizi, Michel; Burnier, Michel et al. (2018): 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. In: *European Heart Journal* 39 (33), S. 3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

Yi, Sheng; Yuan, Ying; Chen, Qianqian; Wang, Xinghui; Gong, Leilei; Liu, Jie et al. (2016): Regulation of Schwann cell proliferation and migration by miR-1 targeting brain-derived neurotrophic factor after peripheral nerve injury. In: *Scientific Reports* 6, S. 29121. DOI: 10.1038/srep29121.

Zhang, Jian-Yi; Luo, Xue-Gang; Xian, Cory J.; Liu, Zhong-Hao; Zhou, Xin-Fu (2000): Endogenous BDNF is required for myelination and regeneration of injured sciatic nerve in rodents. In: *European Journal of Neuroscience* 12 (12), S. 4171-4180. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2000.01312.x.

Zhang, Yanran; Jiang, Haitang; Yue, Yingying; Yin, Yingying; Zhang, Yuqun; Liang, Jinfeng et al. (2017): The protein and mRNA expression levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in post stroke depression and major depressive disorder. In: *Scientific Reports* 7 (1), S. 8674. DOI: 10.1038/s41598-017-09000-y.

Internetadressen

Abcam PLC. (2020a): Human BDNF ELISA Kit (ab99978). URL: <https://www.abcam.com/human-bdnf-elisa-kit-ab99978.html>, abgerufen am 09.06.2020, 15:03 Uhr.

Abcam PLC. (2020b): Human GDNF ELISA Kit (ab100525). URL: <https://www.abcam.com/human-gdnf-elisa-kit-glial-derived-neurotrophic-factorab100525.html>, abgerufen am 09.06.2020, 15:15 Uhr.

Bertog et al. (2012): Renal Denervation for Hypertension. URL: <http://interventions.onlinejacc.org/content/5/3/249.figures-only>, abgerufen am 14.9.2020, 10:20 Uhr.

Cloud-Clone Corporation (2020): ELISA Kit for Nerve Growth Factor (NGF) SEA105Hu. URL: <http://www.cloud-clone.com/products/SEA105Hu.html>, abgerufen am 10.06.2020, 10.30 Uhr.

Cusabio Technology LLC. (2020): Human Nerve growth factor, NGF ELISA kit CSBE04683h. URL: <https://www.cusabio.com/ELISA-Kit/Human-Nerve-growthfactorNGF-ELISA-kit-92461.html>, abgerufen am 10.06.2020, 9:43 Uhr.

Deutsche Hochdruckliga e.V. (2019). Glossar. URL: <https://www.hochdruckliga.de/glossar.html#gIP>, abgerufen am 10.06.2020, 21.59 Uhr.

Medtronic GmbH (2019a): Spyral HTN-OFF MED. Abbildung. URL: <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/therapienprozeduren/cardiovascular/rdn/klinische-daten/spyral-htn-off-med.html>, abgerufen am 14.09.2020, 10.14 Uhr.

Medtronic GmbH (2019b): Spyral HTN-ON MED. Abbildung. URL: <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/therapienprozeduren/cardiovascular/rdn/klinische-daten/spyral-htn-on-med.html>, abgerufen am 14.09.2020 um 10:16 Uhr.

11. Publikation

Veröffentlichungen:

Dörr, Oliver; Liebetrau, Christian; Möllmann, Helge; Gaede, Luise; Troidl, Christian; Haidner, Vanessa; Wiebe, Jens; Voss, Sandra; Bauer, Timm; Hamm, Christian; Nef, Holger (2015): Brain-derived neurotrophic factor as a marker for immediate assessment of the success of renal sympathetic denervation. In: *The Journal of the American College of Cardiology* 65 (11), S. 1151-3. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.071.

Kongressbeiträge:

Dörr, Oliver; Liebetrau, Christian; Möllmann, Helge; Gaede, Luise; Troidl, Christian; Haidner, Vanessa; Wiebe, Jens; Voss, Sandra; Bauer, Timm; Hamm, Christian; Nef, Holger (2015): Brain-derived neurotrophic factor as a marker for immediate assessment of the success of renal sympathetic denervation. In: *Clinical Research in Cardiology* 104 (1), P1836.

12. 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 wurden, 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

13. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hamm und Herrn Prof. Dr. med. H. Nef aus der Abteilung für Kardiologie und Angiologie des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen für die Möglichkeit der Promotion.

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer Prof. Dr. med. Oliver Dörr für die erstklassige Betreuung und stetige Unterstützung meiner Arbeit.

Danken möchte ich außerdem dem ganzen Kerckhoff Herzforschungsinstitut und der Justus-Liebig-Universität Gießen GmbH sowie allen medizinisch-technischen Assistenten im Labor für die tolle Zusammenarbeit und Unterstützung.

Ein großer Dank gilt auch meiner lieben Familie für die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit. Der größte Dank gilt meinem Mann, der mich immer wieder aufgerichtet hat und dessen Unterstützung mir sehr viel Kraft gegeben hat.