

Überprüfung der prozeduralen Sicherheit der renalen
Denervation, sowie der Langzeitwirkung bei Patienten mit
therapierefraktärer arterieller Hypertonie

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

vorgelegt von Wiebke Rutsatz
aus Höxter

Gießen (2021)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung für Kardiologie

Gutachter/in:
Prof. Dr. med. H. Nef
Prof. Dr. med. G. Krombach

Tag der Disputation: 20.07.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Arterielle Hypertonie	1
1.1.1	Klassifizierung der arteriellen Hypertonie	2
1.1.2	Diagnostik der arteriellen Hypertonie	2
1.1.3	Therapieoptionen	4
1.2	Renale Denervation (RDN)	7
1.3	Akute Nierenschädigung	12
1.4	Biomarker	14
1.4.1	Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)	15
1.4.2	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)	18
2	Fragestellung	20
3	Methoden	21
3.1	Studiendesign	21
3.1.1	Baseline-Erfassung der Patienten	23
3.1.2	Patienten	23
3.1.3	Einschlusskriterien	23
3.1.4	Ausschlusskriterien	24
3.2	Periinterventionelles Procedere	25
3.3	Postinterventionelles Procedere	26
3.4	Nachsorgeuntersuchungen und Follow-Up-Erfassung	26
3.4.1	Probengewinnung und -verarbeitung	26
3.4.2	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	26
3.4.3	KIM-1-Messung	27
3.4.4	NGAL-Messung	28
3.4.5	Datenerhebung	28
3.4.6	Datenbank	29
3.4.7	Statistik	33
3.5	Renale Denervation (RDN)	33
4	Ergebnisse	35
4.1	Patienten	35
4.2	Blutdruckveränderungen nach renaler Denervation	37
4.3	Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)	39
4.4	Neutrophil gelatinase-associated lipocain (NGAL)	40
4.5	Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate	40
4.6	Langzeit-Follow-Up nach renaler Denervation	44
4.6.1	Blutdruckverlauf 3 Jahre nach renaler Denervation	44

4.6.2	Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate 3 Jahre nach renaler Denervation.....	46
4.7	Subgruppenanalyse: Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.....	49
4.7.1	Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.....	49
4.7.2	NGAL und KIM bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.....	51
5	Diskussion.....	53
5.1	Blutdruckreduktion	53
5.2	Biomarker NGAL, KIM-1, Kreatinin und eGFR.....	59
6	Zusammenfassung.....	63
7	Summary	65
8	Abkürzungsverzeichnis.....	67
9	Abbildungsverzeichnis	68
10	Tabellenverzeichnis	70
11	Literaturverzeichnis	71
12	Anhang	81
12.1	Publikationen.....	81
12.2	Abdruckgenehmigung	82

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Ihre Prävalenz liegt global zwischen 30- 45% [1]. Für Deutschland im Speziellen liegt sie noch höher – für Frauen bei 44%, für Männer bei 51% [2, 3].

Sie stellt einen entscheidenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, welche noch immer die häufigste Todesursache in westlichen Staaten sind [3]. Weltweit ist die arterielle Hypertonie entsprechend für 6% aller Todesfälle verantwortlich [4]. Somit hat sie nicht alleine durch ihr verbreitetes Auftreten, sondern vielmehr auf Grund ihrer Rolle als entscheidender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle einen besonderen Stellenwert in der Gesellschaft [5].

Entsprechend der Leitlinie der deutschen Hochdruckliga (DHL) und der European Society of Cardiology (ESC) wird die arterielle Hypertonie durch einen Blutdruck größer 140/90mmHg definiert. Im Detail ist eine weitere Einteilung zu verschiedenen Blutdruckgruppen vorgesehen (vgl. Tabelle 1), da mit steigendem Blutdruck ein steigendes kardiovaskuläres Risiko verbunden ist [1, 6].

Kategorie	systolisch		diastolisch
optimal	< 120mmHg	und	< 80mmHg
normal	120-129mmHg	und/oder	80-84mmHg
hochnormal	130-139mmHg	und/oder	85-89mmHg
Hypertonie Grad 1	140-159mmHg	und/oder	90-99mmHg
Hypertonie Grad 2	160-179mmHg	und/oder	100-109mmHg
Hypertonie Grad 3	≥ 180mmHg	und/oder	≥ 110mmHg

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie (mmHg) [1]

1.1.1 Klassifizierung der arteriellen Hypertonie

Neben der Einteilung nach Schweregraden ist vor allem die Differenzierung verschiedener Formen der arteriellen Hypertonie von Bedeutung. Hierzu zählt vor allem die Unterscheidung der primären von der sekundären Hypertonie.

Die primäre arterielle Hypertonie definiert sich durch den Ausschluss sekundärer Ursachen für den vorhandenen Bluthochdruck. Die Erkrankung ist multifaktoriell, sowie polygen bedingt, wird jedoch durch Risikofaktoren wie Übergewicht, Stress, Insulinresistenz, vermehrten Alkoholkonsum, Rauchen, salzreiche Nahrung und hohes Alter begünstigt. Etwa 90% aller Hypertoniker leiden an einer primären arteriellen Hypertonie [1].

Von einer sekundären Form der arteriellen Hypertonie sind folglich ca. 10% der Patienten betroffen. Bei ihnen lassen sich zugrunde liegende Erkrankungen für die Blutdruckerhöhung finden. Häufige Ursachen sind Schlafapnoe, Nierenarterienstenose, renoparenchymatöse Erkrankungen, endokrine Hypertonie (Conn-Syndrom, sekundärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Morbus Cushing, Cushing Syndrom, adrenogenitales Syndrom, Akromegalie, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus), iatrogene Ursachen (Steroide, Ovulationshemmer, Erythropoetin, NSAR, Cyclosporin) [1, 7].

Eine entscheidende Rolle in der Klassifizierung der arteriellen Hypertonie spielt außerdem die therapierefraktäre Hypertonie. Angaben zur Prävalenz der therapierefraktären arteriellen Hypertonie schwanken zwischen 5% und 30%, wobei zusätzliche eine erhebliche Anzahl nicht diagnostizierter Fälle zu beachten ist [5, 8, 9].

1.1.2 Diagnostik der arteriellen Hypertonie

Sowohl für Diagnostik und Therapie, als auch für die genaue Klassifikation der arteriellen Hypertonie wird von der deutschen Hochdruckliga und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) eine standardisierte Blutdruckmessung gefordert. Grundsätzlich muss hierbei die Messung einzelner Blutdruckwerte in der Klinik oder der Arztpraxis, sogenannte Praxisblutdruckwerte, von der häuslichen (hier meist 24h-Blutdruckmessung) unterschieden werden. Beide Methoden sind für die Diagnose einer arteriellen Hypertonie empfohlen. Eine korrekte, standardisierte Durchführung ist für eine valide Diagnostik unerlässlich (Tabelle 2) [1, 10].

Standardisierte Blutdruckmessung

- Manschette auf Herzhöhe anlegen
- Anpassung der Manschettengröße bei sehr dicken/dünnen Armen
- sitzende Messung nach 3-5 Minuten Ruhepause
- mindestens 2 Messungen im Abstand von 1-2 Minuten
- weitere Bestätigungsmessungen bei starkem Abweichen der einzelnen Werte
- Erstmessung an beiden Armen, der Höhere ist der Referenzwert

Tabelle 2: Standardisierte Blutdruckmessung [1]

Vorteile der ABPM ergeben sich vor allem aus der Möglichkeit einer Messung fernab des medizinischen Umfeldes und in häuslicher Umgebung. Es lässt sich so ein realistisches Bild der Blutdruckwerte im Tages- und Nachtverlauf aufzeichnen und ein möglicher „Weißkittelhochdruck“ demaskieren. Bei einem „Weißkittelhochdruck“ handelt es sich um erhöhte Blutdruckwerte, die lediglich im ärztlichen Umfeld gemessen werden, in der Häuslichkeit jedoch unauffällig sind. Die Prävalenz beträgt 30-40% unter Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten [7, 8, 10]. Insbesondere der Nachtverlauf der Blutdruckwerte ist im Hinblick auf das individuelle kardiovaskuläre Risiko von Bedeutung. Lässt sich hier keine physiologische Absenkung der Blutdruckwerte (um 10-20% im Vergleich zu den Tagesmittelwerten) und somit ein sogenanntes „Non-Dipping“ nachweisen, so haben diese Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [7, 8].

Vor Therapiebeginn ist folglich besonderes Augenmerk auf den Ausschluss einer sekundären Hypertonie zu richten. Ein schlechtes Ansprechen auf medikamentöse Therapie kann ein Hinweis auf eine sekundäre Form der Hypertonie sein. Bei Verdacht auf sekundäre arterielle Hypertonie sollte eine weitere Diagnostik durchgeführt werden. Erkrankungen wie Schlafapnoe, endokrinologische Ursachen (Hyperaldosteronismus, Hypercortisolismus, Hyperthyreose, Phäochromozytom), sowie vaskuläre Erkrankung (z.B. Nierenarterienstenose) sowie renale Erkrankungen sollten untersucht werden [1]. Die häufigsten sekundären Ursache einer Hypertonie sind neben Hyperaldosteronismus (ca

15% aller hypertensiven Patienten) renovaskuläre Erkrankungen (ca 10% aller hypertensiven Patienten) [1]. Chronische Nierenerkrankungen können jedoch nicht nur Ursache, sondern auch direkte Folge der Hypertonie sein. In diesem Fall muss vordringlich die Grunderkrankung erkannt und behandelt werden [5, 9]. Folglich sollte eine Untersuchung der Nieren mit Hilfe von Ultraschall und spezifischer renaler Diagnostik (Urinsedimentuntersuchung, Nierenzintigraphie, Nierenbiopsie) durchgeführt werden, um eine renoparenchymatöse Erkrankung ausschließen zu können. Besonders bei älteren Patienten, Rauchern oder Patienten mit bekannter peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sollte ein Stenosierung der Nierenarterien in Betracht gezogen werden. Zum Ausschluss eignen sich eine Farbdoppleruntersuchung, eine Spiral-CT oder eine MR-Angiographie. Als mögliche Ursache für sekundäre arterielle Hypertonie müssen außerdem endokrinologische Erkrankungen mit Hilfe klinischer und labormedizinischer Test ausgeschlossen werden. Ein Schlafapnoescreening ist bei Patienten mit entsprechender Anamnese (Schnarchen, Übergewicht, morgendliche Kopfschmerzen) zu ergänzen [1, 9].

1.1.3 Therapieoptionen

Die Notwendigkeit der Therapie der arteriellen Hypertonie ergibt sich zum einen aus der Tatsache, dass ein direkter Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risiko und systolischen Blutdruckwerten bekannt ist, und zum anderen daraus, dass die erfolgreiche Senkung eben jenes Risikos durch antihypertensive Therapie bewiesen ist [11]. Entsprechend sehen die Leitlinien aktuell eine Blutdruckeinstellung auf 140/90mmHg vor. Bei Patienten, die aufgrund etwaiger Vorerkrankungen ein ohnehin erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, sollte die Senkung der Blutdruckwerte unter 130/80mmHg erreicht werden [1].

Grundsätzlich sollten vor bzw. zu jeglicher Therapie der arteriellen Hypertonie relevante Lebensstilfaktoren der Patienten optimiert werden. Dazu zählen regelmäßige Bewegung, reduzierter Salz-, Fett-, Alkohol- und Nikotinkonsum und Gewichtsreduktion. Bei der medikamentösen Therapie sind die Substanzklassen in solche mit gesichertem prognostischen Nutzen wie Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-I-Rezeptorantagonisten und Kalziumantagonisten und solche ohne gesicherten Prognosevorteil wie α 1-Rezeptor-Blocker, zentral wirksame Sympathikolytika (Clonidin, Moxonidin, α -Methyldopa) und Vasodilatoren (Dihydralazin, Minoxidil) zu unterscheiden [1]. Grundsätzlich empfiehlt sich folglich der Beginn mit Medikamenten der ersten

Gruppe, wobei der Therapiebeginn mit einer Kombination aus ACE-Hemmer oder Angiotensin-I-Rezeptorantagonisten in Kombination mit einem Diuretikum oder einem Kalziumkanalblocker empfohlen wird [1]. Einen positiven Effekt auf die Therapieadhärenz scheint in diesem Zusammenhang die Gabe einer Kombinationstablette zu haben. Bei Nichterreichen des Zielblutdrucks, sollte eine Dreifachkombination (ACE-Hemmer oder Angiotensin-I-Rezeptorantagonisten in Kombination mit einem Diuretikum und einem Kalziumkanalblocker) begonnen werden. Auch hier soll die Gabe möglichst in Form einer Tablette erfolgen. Sollte weiterhin der Zielblutdruck nicht erreicht werden, so ist die Erweiterung der Medikation um eine zusätzliche Tablette empfohlen. Hierbei kann es sich um Substanzen wie Betablocker, Alphablocker oder Aldosteronantagonisten handeln (Abbildung 1). Die Therapie mit Betablockern ist insbesondere für Patienten mit koronarer Herzerkrankung von besonderer Bedeutung. Bei diesem Kollektiv sollte sie bereits bei der Initialtherapie als Kombinationspartner zu ACE-Hemmer oder Angiotensin-I-Rezeptorantagonisten erwogen werden [1].

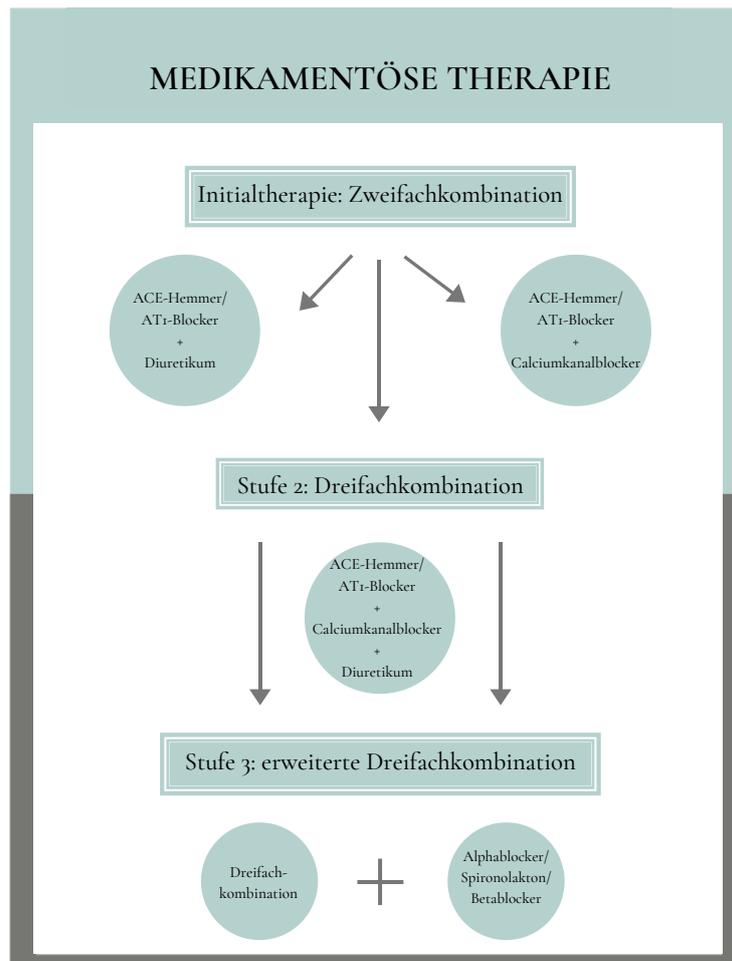


Abbildung 1: Basistherapie der arterieller Hypertonie [1]

Eine besondere Herausforderung für die erfolgreiche Behandlung stellen Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie dar. Als therapierefraktär wird in diesem Zusammenhang entsprechend der Definitionen der deutschen Hochdruckliga sowie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie eine arterielle Hypertonie bezeichnet, deren Werte sich trotz einer optimierten medikamentösen Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva inklusive eines Diuretikums nicht unter 140/90mmHg senken [1].

Die therapierefraktäre arterielle Hypertonie hat unter Patienten mit arterieller Hypertonie eine Prävalenz von 5-30% [8]. Eine entscheidende Ursache für therapierefraktäre arterielle Hypertonie stellt unter anderem eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems dar [12]. Grundsätzlich ist für viele Hypertonie Patienten eine Kombinationstherapie aus mehreren antihypertensiven Medikamenten notwendig. Eine zufriedenstellende Blutdruckeinstellung lässt sich nur bei 50% der Patienten mit einem Medikament erreichen, die übrigen benötigen eine Kombinationstherapie aus zwei Medikamenten. Für

wiederum 50% dieser Patienten bedeutet eine medikamentöse Therapie die Notwendigkeit von mindestens drei Medikamenten [13]. Bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie kann eine Erweiterung der medikamentösen Therapie unter Hinzunahme antihypertensiver Medikamente der zweiten Wahl erwogen werden. Durch die Schwierigkeiten der Blutdruckeinstellung sind diese Patienten besonders von einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und dem Auftreten von Endorganschäden betroffen, denn häufig bleibt hier auch bei maximaler medikamentöser Therapie der Zielblutdruck unerreicht [8].

Besonders für Patienten mit Niereninsuffizienz ist in diesem Zusammenhang der Leitlinie zufolge eine strikte Blutdruckeinstellung essenziell. In Fällen therapierefraktärer Hypertonie kann im Rahmen von Studien auf interventionelle Methoden der Blutdrucktherapie zurückgegriffen werden. Als interventionelle Möglichkeit steht unter anderem die kateterbasierte renale Denervation, wie auch die Stimulation der Barorezeptoren im Carotissinus zur Verfügung. In der aktuellen Hypertonie-Leitlinien werden diese Methoden für den routinemäßigen Einsatz jedoch nicht empfohlen [1, 5, 10].

1.2 Renale Denervation (RDN)

Das sympathische Nervensystem hat einen entscheidenden Einfluss auf die Blutdruckregulation und weist bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine gesteigerte Aktivität auf [12, 14–17]. Noch in der Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts stellte die subdiaphragmale Splanchektomie/Sympathektomie in Ermangelung suffizienter medikamentöser Therapie ein anerkanntes Therapieverfahren für Hypertoniepatienten dar. Aufgrund vielschichtiger Nebenwirkungen, hoher perioperativer Mortalität und schließlich einer deutlichen Verbesserung der antihypertensiven Medikation, konnte sich diese chirurgische Therapieform langfristig nicht durchsetzen [18–20]. Das zugrundeliegende Prinzip gilt jedoch bis heute. Demnach stellt der Sympathikus eine entscheidende Komponente der Blutdruckregulierung dar und weist bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine gesteigerte Aktivität auf [12, 14–16]. Des Weiteren zeigte sich in experimentellen Modellen die entscheidende Bedeutung der Nieren für die Pathogenese der Hypertonie. So sind es zum einen afferente Bahnen, die über Verbindungen zum Hypothalamus einen direkten Einfluss auf die Aktivität des sympathischen Nervensystems aufweisen und zum anderen efferente Fasern, die über eine vermehrte Reninsekretion, Natrium- und Wasser-Rückresorption,

Erhöhung des Gefäßwiderstands, und Reduktion der glomerulären Filtrationsrate eine Blutdruckerhöhung auslösen (Abbildung 2) [12, 15, 16, 21–24].

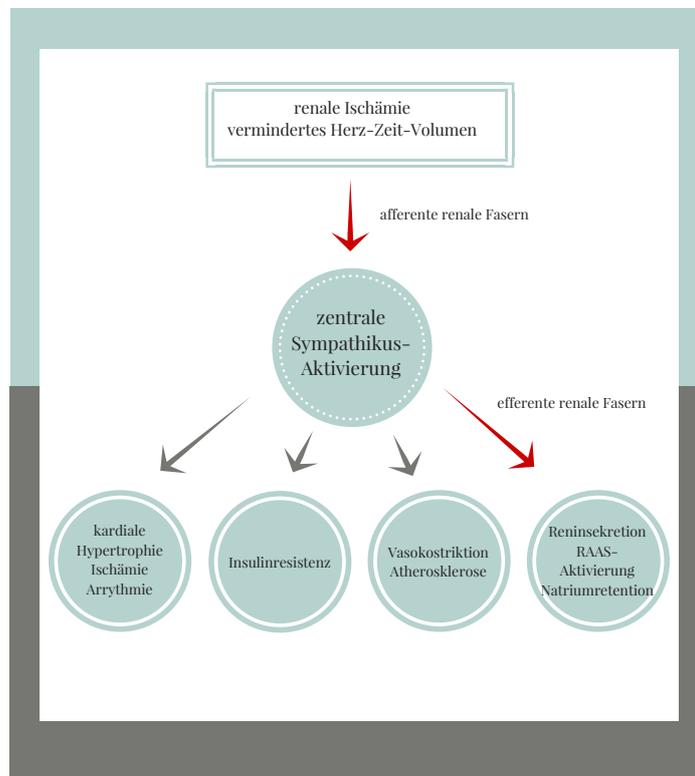


Abbildung 2: Die Rolle sympathischer Aktivierung in der Pathogenese arterieller Hypertonie [25]

Studien am Tiermodell zeigen, dass durch eine chirurgische renale Denervation eine Blutdrucksenkung erreicht werden kann [26]. Ähnliche Beobachtungen ließen sich auch beim Menschen dokumentieren. So wiesen Patienten nach beidseitiger Nephrektomie bei terminaler Niereninsuffizienz eine deutlich verminderte Sympathikusaktivität auf [22]. Diese Beobachtungen verdeutlichen demnach zweierlei: Der Sympathikus hat entscheidenden Einfluss auf den Blutdruck und entsprechend auf die Therapie. Die regulierende Funktion der Nieren besitzen in diesem Zusammenhang eine entscheidende Schlüssel-funktion. Aus diesen Beobachtungen sowie aus den Erfahrungen der subdiaphragmalen Splanchektomie/Sympathektomi ergab sich schließlich das Therapiekonzept der minimalinvasiven, kathetergestützten renalen Denervation (RDN). Hierbei wird sich vor allem der anatomische Verlauf der Nervenversorgung der Nieren genutzt. So folgen die Faser der Afferenzen und Efferenzen des Sympathikus direkt dem Verlauf der Nierenarterien und liegen netzartig direkt in deren Adventitia [12, 16, 24]. Es besteht folglich die

Möglichkeit, die Kontinuität dieser Fasern mit Hilfe eines in die Nierenarterien eingebrachten Radiofrequenz-Ablationskatheters zu modulieren (Abbildung 3).

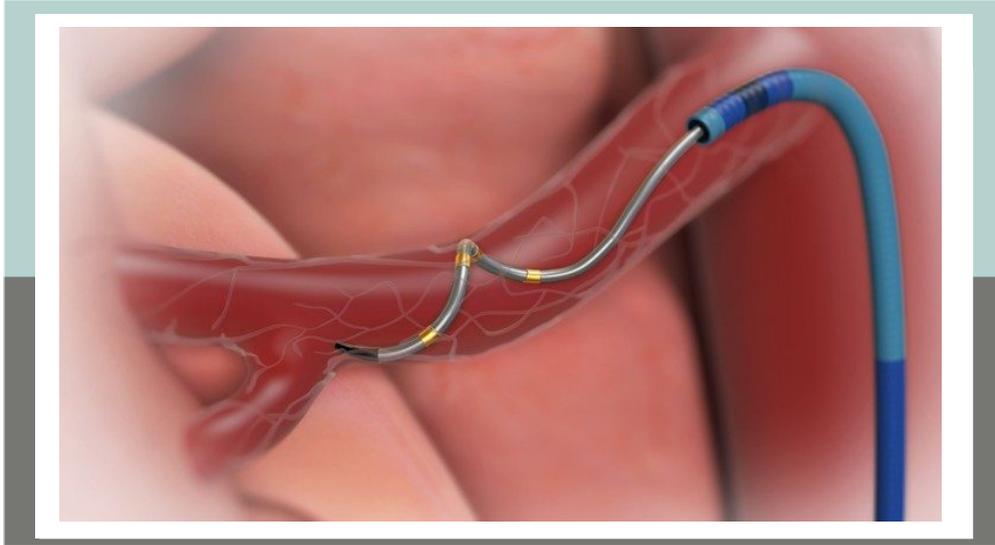


Abbildung 3: Modulation der Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien [27]

Verschiedene randomisierte Studien konnten einen blutdrucksenkenden Effekt der renalen Denervation mit einer Erfolgsquote von etwa 84-93% belegen [17, 28, 29]. Ebenso konnte eine Reduktion der Aktivität sympathischer Faser nach renaler Denervation gezeigt werden [30].

In einer im Jahre 2009 veröffentlichten multizentrische Proof-of-principle Studie (HTN-1 Study) wurden 45 Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie der renalen Denervation (RDN) unterzogen. Einen Monat nach Intervention ließ sich hier eine signifikante Blutdruckreduktion zeigen, welche in den Follow-up-Untersuchungen bis drei Jahre nach der Prozedur persistierte. Zusätzlich wurde in dieser Studie die renale Noradrenalin-Spillover-Rate an 10 Patienten gemessen, um eine Veränderung der Aktivität des sympathischen Nervensystems nach RDN zu bestätigen. Es konnte auf diese Weise eine Reduktion der sympathischen Aktivität um 47% nach 6 Monaten gezeigt werden. Zusätzlich zum Beleg der Wirksamkeit der renalen Denervation konnte in der HTN-1- Studie die Sicherheit der Methode gezeigt werden. Es wurden keinerlei Komplikationen beobachtet, die in direktem Zusammenhang zu der Radiofrequenzablation standen. Mögliche Komplikationen wie Veränderungen der Nierenarterien wurden bei 18 Patienten nach

einem Monat angiographisch und bei 14 weiteren Patienten nach 6 Monaten magnetresonanztomographisch untersucht. Es wurden keine relevanten Stenosierungen beobachtet [25, 29, 31, 32].

Die auf die HTN-1-Studie folgende randomisierte HTN-2-Studie konnte an insgesamt 106 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eine suffiziente Blutdrucksenkung (-32mmHg systolisch, -12mmHg diastolisch), sowie die prozedurale Sicherheit der renalen Denervation zeigen. Es wurden keine schwerwiegenden Komplikationen festgestellt [28].

Besonders vor dem Hintergrund des breiten Nebenwirkungsspektrums der infradiaphragmalen Sympathektomie war der zusätzliche Einfluss der renalen Denervation auf andere Organsysteme von Interesse. Es ließen sich hier weitreichende positive Effekte auf das Herzkreislaufsystem und den Stoffwechsel beobachten. Beispielsweise zeigte sich eine Verbesserung der systolischen und diastolischen Herzfunktion, eine Reduktion der Insulinresistenz, die Verbesserung einer Schlafapnoe, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verminderung der Albuminurie [33-37].

Nachdem in den genannten HTN-1- und HTN-2-Studien eine effektive Blutdruckreduktion nachgewiesen werden konnte, sollte dies auch in der prospektiv, randomisiert, verblindeten HTN-3-Studie in amerikanischen Zentren bestätigt werden. Nach Veröffentlichung der Ergebnisse der HTN-3-Studie geriet die Therapie insgesamt unter starke Kritik. Es konnte kein Vorteil der RDN gegenüber der Kontrollgruppe, die einer Shameprozedur zugeführt wurden, gezeigt werden. In der Denervations-Gruppe konnte nach 6 Monaten ein Blutdruckabfall von -14mmHg systolisch beobachtet werden. In der Kontrollgruppe betrug der Blutdruckabfall -12mmHg systolisch. Es ließ sich somit kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Blutdruckreduktion feststellen [38]. Durch vielfältig Kritik an der Durchführung der HTN-3 Studie (z.B. wegen unvollständig durchgeführter Ablationen im Kollektiv und ungeübter Untersucher) wurden die Ergebnisse deutlich in Frage gestellt [17, 39]. Weitere Studien wurden im Rahmen des SPYRAL-HTN-Studienprogramms durchgeführt. Bei der SPYRAL-HTN-ON-MED-Studie handelt es sich um eine randomisierte, mittels Scheineingriff kontrollierte Studie. Denervations- und Kontrollgruppe erhielten vor und während des gesamten Studienzeitraums eine antihypertensive Medikation mit maximal drei Wirkstoffen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte in dieser Studie 6 Monate nach der Behandlung ein signifikanter Blutdruckabfall in der Denervationsgruppe nachgewiesen werden [40]. Die darauffolgende SPYRAL-HTN OFF-MED-Studie verfolgte das Ziel, die Wirksamkeit der renalen Denervation ohne

antihypertensive Medikamente nachzuweisen. Zu diesem Ziel wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Studienzeitpunkt keine blutdrucksenkenden Medikamente einnahmen. Auch hier erfolgte eine Kontrolle durch Scheinprozedur. 3 Monate nach renaler Denervation konnte eine signifikante Blutdrucksenkung der Denervationsgruppe gezeigt werden [41].

Im 2021 veröffentlichten Positionspapier der European Society of Hypertension wurde schließlich unter Berücksichtigung aller bis dahin veröffentlichten Studien die renale Denervation als insgesamt sichere und erfolgreiche Therapieoption als Ergänzung zu Lebensstiländerung und medikamentöser Therapie empfohlen [17].

1.3 Akute Nierenschädigung

Eine akute Nierenschädigung durch die Prozedur der RDN stellt eine gefürchtete Komplikation vor allem für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dar. Kontrastmittelexposition oder Mikroembolien während der Prozedur können die Nieren schädigen [42]. Aus diesem Grund ist eine Therapie mittels RDN für Patienten mit eingeschränkter eGFR (estimated glomerular filtration rate) aktuell nicht empfohlen (ab Stadium 3b nach KDIGO, $eGFR < 45 \text{ (ml/Min/1,73m}^2\text{)}$) [43]. Auch Langzeituntersuchungen der Nierenfunktion nach renaler Denervation fehlen zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie. Von entsprechender Wichtigkeit ist es, einen potentiellen Nierenschaden (acute-kidney-injury-Syndrom, AKI-Syndrom) durch RDN zu detektieren.

Das AKI-Syndrom umfasst verschiedene Formen der Nierenschädigung. Ein leichter Anstieg der Retentionsparameter zählt ebenso dazu, wie Anurie und Nierenversagen. Die Inzidenz beläuft sich in einem Kollektiv hospitalisierter Patienten auf 5-7%. Unter Patienten mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung zeigt sich eine Prävalenz von 25%. Die Mortalität erreicht in diesem Kollektiv Werte von 50-80%. Somit stellt das AKI-Syndrom einen entscheidenden Faktor für Morbidität und Mortalität hospitalisierter Patienten dar. Eine frühe und zuverlässige Diagnostik ist entsprechend unverzichtbar. Bisher beruht die Diagnostik noch immer auf etablierten Biomarkern und Laborwerten wie eGFR, Harnstoff und vor allem Kreatinin (sCr). Es erfolgt eine Klassifizierung des akuten Nierenversagens anhand des sCr und der Urinausscheidung nach den RIFLE- bzw. AKIN-Kriterien (Tabellen 3 und 4) [44–46].

Bekanntermaßen hat sCr als Biomarker entscheidende Schwächen. Zum einen wird die Serumkonzentration abgesehen von der Nierenfunktion auch von vielen anderen Faktoren beeinflusst, dazu zählen neben dem Alter des Patienten auch das Geschlecht, die Muskelmasse und die medikamentöse Therapie. Zum anderen ist ein Anstieg von sCr erst verspätet zu verzeichnen. Erst ab einem renalen Funktionsverlust von 50% ist mit einem Anstieg des sCr zu rechnen. Man spricht vom sogenannten „kreatininblinden Bereich“. Es muss außerdem berücksichtigt sein, dass ein Anstieg des sCr nur einen funktionellen Schaden der Nieren widerspiegelt. Ein zuvor eintretender und potentiell irreversibler struktureller Nierenschaden bleibt unentdeckt. Entsprechend bleibt somit auch eine therapeutische Intervention in der frühen Phase der Nierenschädigung ausgeschlossen [47–51]. Um diesem Problem in Zukunft begegnen zu können, besteht ein Bedarf an Biomarkern, die im klinischen Alltag akute Nierenschädigungen früher und zuverlässiger

anzeigen zu können. Zu diesem Zweck kann die Bestimmung von NGAL und KIM-1 erfolgen [52, 53].

RIFLE-Stadium	Serum-Kreatinin	Urinausscheidung
Risk	1,5-2-facher Anstieg	< 0,5ml/kg/h über 6h
Injury	2-3-facher Anstieg	< 0,5ml/kg/h über 12h
Failure	> 3-facher Anstieg	< 0,3 ml/kg/h über 24 h oder Anurie für 12 h
Loss	Nierenversagen > 4 Wochen	–
ESRD	Nierenversagen > 3 Monate	–

Tabelle 3: Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens [44]

AKIN-Stadium	Serum-Kreatinin	Urinausscheidung
1	1,5-2-facher Anstieg oder Kreatininanstieg $\geq 0,3\text{mg/dl}$	< 0,5ml/kg/h über 6h
2	2-3-facher Anstieg	< 0,5ml/kg/h über 12h
3	> 3-facher Anstieg oder Serum Kreatinin > 4mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5\text{mg/dl}$	< 0,3ml/kg/h über 24h oder Anurie für 12h

Tabelle 4: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung [45]

1.4 Biomarker

Mit der Etablierung klinischer Biomarker hat sich die Diagnostik vieler Krankheiten grundlegend verändert. Die Möglichkeit Erkrankungen frühzeitig zu erkennen, bevor irreversible Schäden entstehen, bedeutet grundsätzlich einen erweiterten Zugang zu therapeutischen Optionen und damit eine Verbesserung der Prognose [54].

Während jedoch in einigen Bereichen der Medizin bereits Biomarker zur Verfügung stehen, die genau diesem Zweck dienen, fehlen sie in anderen Bereichen nach wie vor. So haben auch in der Diagnostik akuter Funktionsstörungen der Nieren verfügbare Biomarker ihren Weg in die klinische Routine noch nicht flächendeckend gefunden [55]. Hier wird im klinischen Alltag noch immer in erster Linie auf Kreatinin als Biomarker zurückgegriffen, obwohl zahlreiche Schwächen bekannt sind (u. a. Alter, Geschlecht, Muskelmasse, Medikamente) und sein verzögerter Anstieg den mitunter notwendigen Therapiebeginn verzögert [56, 57]. Es bleibt bei allen etablierten Biomarkern für die Diagnostik eines akuten Nierenversagens das Problem einer zu geringen Spezifität und Sensitivität. Hinzu kommt, dass sie in erster Linie eine Funktionsstörung der Niere reflektieren, nicht jedoch den eigentlichen Nierenschaden. Ein Anstieg zeigt sich erst, wenn der Schaden einzelner Nierenbestandteile bereits zu einer Einschränkung der Nierentätigkeit geführt hat. Besonders nach Gabe von Kontrastmittel, wie etwa bei der renalen Denervation, Koronarangiographien oder CT-Untersuchungen bleibt ein assoziierter Nierenschaden häufig unerkannt [58–61].

Insbesondere mit Blick auf das akute Nierenversagen, welches noch immer mit hoher Mortalität und Morbidität verbunden ist, bedarf es guter klinischer Biomarker. Nicht nur, um das Outcome betroffener Patienten zu verbessern, sondern auch und vor allem, um – wie in der vorliegenden Studie – interventionsassoziierte strukturelle Nierenschäden zu detektieren und ggf. neue Therapieoptionen zu gewinnen [59]. Eine Möglichkeit kann in diesem Zusammenhang die Bestimmung von NGAL und KIM-1 sein. Beide Proteine sind der klinischen Forschung etabliert und finden zunehmend auch Anwendung im klinischen Alltag. Sie entstammen dem distalen Nephron, zeigen einen schnellen Anstieg und sind hochspezifisch für eine Schädigung der Nieren [58, 59, 62]. Einen Überblick über die klinischen und diagnostischen Anforderungen an Biomarker gibt Tabelle 5.

Der ideale Biomarker

- noninvasiv
- hoch sensitiv
- hoch spezifisch
- schnell ansteigend
- mit der Schwere der Schädigung korrelierend
- prognostisch aussagekräftig
- Rückschlüsse auf die Ursache der Schädigung lassen sich ableiten
- stabil unter verschiedenen Bedingungen (Zeit, pH, Temperatur)
- keine Interaktion mit Medikamenten

Tabelle 5: Anforderungen an einen idealen Biomarker [63]

1.4.1 Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) ist ein Typ-1-Transmembranprotein des proximalen Tubulus. Es weist eine Immunglobulin- und eine Mucin-Domäne auf und wird im Falle eines ischämischen oder toxischen Nierenschadens von Epithelzellen exprimiert. Die Ektodomäne des Proteins wird in den Urin abgegeben und lässt sich hier quantitativ messen. KIM-1 ist hochspezifisch für eine Schädigung der Nieren. Ein Nachweis von KIM-1 im Urin gesunder Probanden wird nicht beobachtet [64, 65]. Sein besonderer diagnostischer Vorteil und damit auch besonderer Nutzen in der vorliegenden Studie ergibt sich aus der Tatsache, dass ein messbarer Anstieg in Studien bereits nach 3 Stunden gezeigt werden konnte [66]. In seiner Funktion als Phosphatidylserin-Rezeptor vermag es KIM-1 eine Transformation von Epithelzellen zu semi-professionellen Phagozyten zu induzieren. Es ermöglicht so die Entfernung apoptotischen Materials aus dem Tubuluslumen (Abbildung 4) [58, 67, 68].

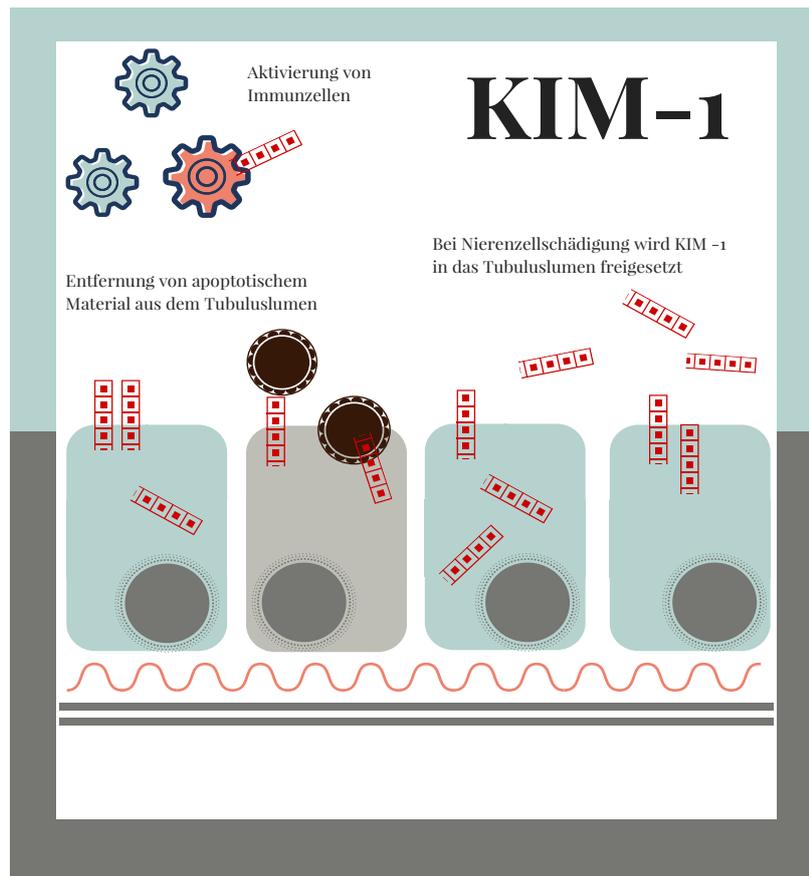


Abbildung 4: Unterschiedliche Eigenschaften von KIM-1 [68]

Schon in vielen präklinischen Studien, bei sowohl ischämischer als auch toxininduzierter Nierenschädigung, zeigte sich die Bedeutung von KIM-1 als prädiktiver Marker an Ratten und im Verlauf im Rahmen klinischer Studien auch am Menschen [65, 69–74]. KIM-1 ermöglicht die frühe Diagnose einer akuten strukturellen Nierenschädigung. Erhöhte Konzentrationen gehen mit einem erhöhten Risiko für Dialyse und Mortalität einher [75].

Abbildung 5 zeigt einen Teil der Ergebnisse des Predictive Safety Testing Consortium (PSTC), welches verschiedene potentielle prädiktive Marker zum Nachweis von Nierenschäden in verschiedenen Studien verglich. Das PSTC verfolgte damit den Auftrag der United States Food and Drug Administration (FDA) und verschiedener pharmazeutischer Unternehmen, einen früheren Nachweis von Nierenschäden im Zusammenhang mit Medikamententoxizität zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurden an Ratten toxikologische und ischämische Nierenschäden gesetzt und verschiedene Biomarker verglichen. Zu den getesteten Biomarkern zählten unter anderen Harnstoff, Kreatinin, N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase und KIM-1. Als Goldstandard wurde der histopathologisch nachgewiesene Schädigungsgrad verwendet, wobei Grad 3 den größten Schaden bezeichnet. KIM-1 war

in diesen Studien allen anderen getesteten Markern überlegen (vgl. Abbildung 5) [76, 77]. Die Eignung zum frühen Nachweis einer akuten Nierenschädigung wurde im Zusammenhang mit Medikamententoxizität sowie Kontrastmittelexposition mit hoher Sensitivität wie Spezifität in zahlreichen klinischen Studien gezeigt [78].

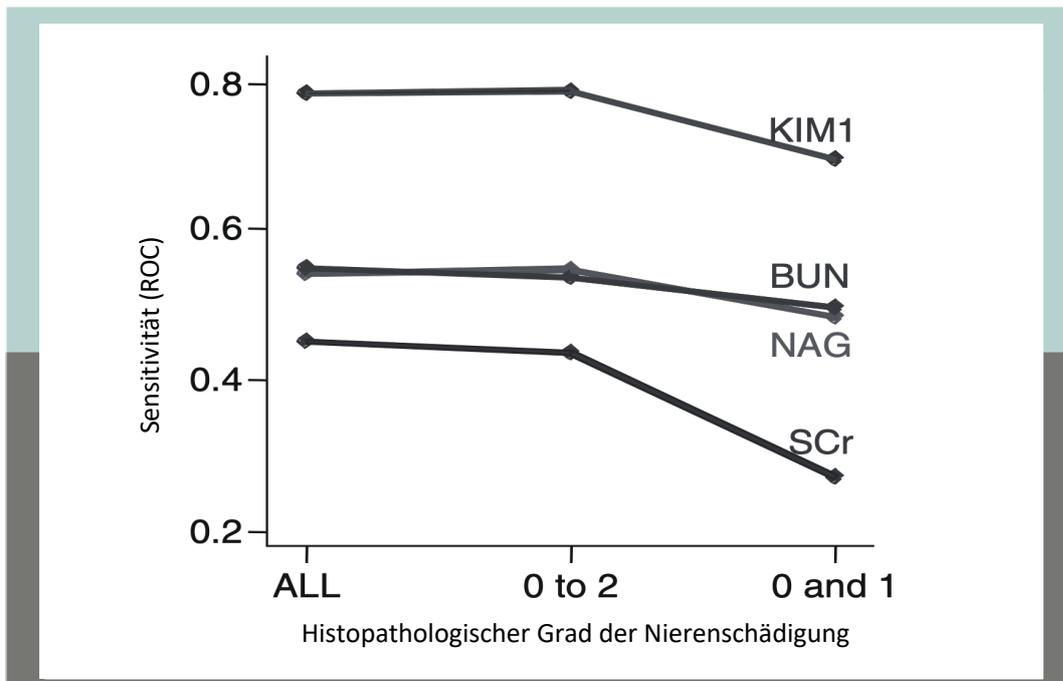


Abbildung 5: KIM-1 im direkten Vergleich zu etablierten renalen Biomarkern wie Harnstoff (BUN), N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG) und Kreatinin (sCr) [56]

1.4.2 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) entstammt den Zellen des distalen Nephrons und neutrophilen Granulocyten. Zu geringen Anteilen wird es auch in Leber, Lunge, Milz und anderen Organen exprimiert. Während ein NGAL Monomer von etwa 25-kDa nach Schädigung der renalen Tubuli von dortigen Zellen freigesetzt wird, existiert eine homodimere Form von 45kDa, welche von neutrophilen Granulocyten produziert wird. NGAL induziert Epithelzellwachstum und hemmt durch die Bindung von Eisen das Wachstum von Bakterien. Im Blut zirkulierendes NGAL wird glomerulär filtriert und tubulär reabsorbiert, weshalb davon auszugehen ist, dass bei Schädigung der Nieren aufgrund fehlender Reabsorptionskapazität des geschädigten Tubulussystems auch ein Teil systemischen NGALs im Urin nachzuweisen ist [79].

NGAL zeigt einen schnellen Anstieg innerhalb von 2-6 Stunden nach Nierenschädigung und noch vor Funktionsstörung der Nieren, sodass theoretisch eine therapeutische Intervention ermöglicht werden kann, solange der Nierenschaden noch reversibel ist. Es steigt weiterhin proportional zur Nierenverletzung [47, 57, 60, 62, 68, 79–82].

In vielen präklinischen und klinischen Studien ließ sich der Wert von NGAL als prädiktiver Marker für ein akutes Nierenversagen nachweisen [52, 66, 80, 83–85], so etwa bei Kindern wie auch bei Erwachsenen nach einer kardiopulmonalen Bypassoperation [49, 66, 86]. Hier konnte der deutlich schnellere Nachweis renaler Schädigung im Vergleich zu etablierten Markern gezeigt werden (Abbildung 6). Weiterhin konnten Studien belegen, dass die Vorhersage eines akuten Nierenversagens auch einen prädiktiven Wert zur Vorhersage von Mortalität hat, welcher dem des APACHE II-Scores entspricht [87]. Der Nachweis einer renalen Schädigung gelingt durch Messungen von NGAL im Plasma ab 2 Stunden nach der Schädigung, damit 48 Stunden bevor ein Patient mithilfe der RIFLE-Kriterien eingestuft werden kann [88, 89].

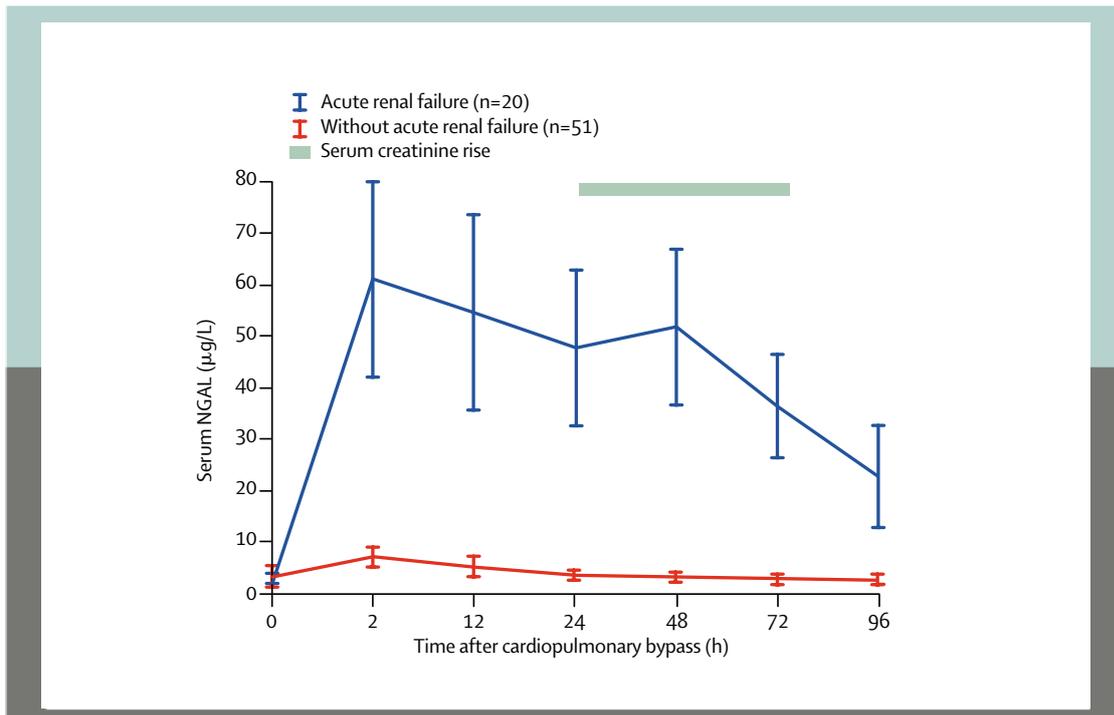


Abbildung 6: NGAL-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten nach kardiopulmonalen Bypassoperationen im zeitlichen Bezug zum Anstieg des Serum-Kreatinins [66]

2 Fragestellung

Die Ziele dieser Arbeit bestehen in der Überprüfung der prozeduralen Sicherheit der renalen Denervation im Hinblick auf potenzielle Nierenschäden durch RDN sowie in der Untersuchung der Langzeitwirkungen im Hinblick auf die Blutdrucksenkung bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie.

Die renale Denervation konnte in den vergangenen Jahren als Therapieoption in den klinischen Alltag integriert werden [1]. Ihre Wirksamkeit konnte in zahlreichen Studien belegt werden [28, 32, 40, 41]. Hinweis für eine prozedurassoziierte Nierenschädigung ergeben sich entsprechend der aktuellen Studienlage nicht [17].

Dennoch wurden in bisherigen Untersuchungen Patienten mit vorbestehenden eingeschränkter Nierenfunktion ($eGFR < 45 \text{ ml/Minute/1,73 m}^2$) aufgrund möglicher Schäden durch die Prozedur ausgeschlossen [28, 29, 31]. Besonders für dieses Patientenkollektiv stellt die renale Denervation jedoch unter Umständen eine entscheidende Therapieoption dar, da die medikamentöse Therapie hier in besonderem Maße eingeschränkt ist.

- Kommt es im Rahmen der renalen Denervation zu einer messbaren strukturellen oder funktionellen Nierenschädigung?
- Wie zeigt sich Blutdruckreduktion nach RDN sowohl kurzfristig (bis zu 3 Monate), als auch im Langzeitverlauf (3 Jahre)?
- Wie entwickelt sich die Nierenfunktion im Langzeitverlauf (3 Jahre)?

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Biomarker-Register-Studie wurden im Zeitraum von September 2011 bis März 2012 62 Patienten eingeschlossen, die an der Universitätsklinik Gießen und der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie der RDN zugeführt wurden. Insgesamt wurden 27 Patienten im Studienzentrum in Bad Nauheim eingeschlossen, 35 Patienten in Gießen. Die Erfassung spezifischer Patientencharakteristika und prozeduraler Daten erfolgte im Biomarker-Register für renale Denervation (BioREDENERV). Für diese Studie liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen vor (AZ 230/11).

Es wurden solche Patienten in das Register aufgenommen, bei denen trotz einer optimalen antihypertensiven Therapie mit mindestens drei antihypertensiven Substanzklassen (inklusive eines Diuretikums) der systolische Blutdruck nicht unter 160mmHg (bei Typ 2 Diabetes mellitus: 150mmHg) gesenkt werden konnte. Zu den Ausschlusskriterien zählten sekundäre Ursachen für den Hypertonus, eine Nierenarterienstenose und weitere renoparenchymatöse Veränderungen der Nierenarterien.

Die Probengewinnung und Untersuchung der Patienten erfolgte während des stationären Aufenthalts und bei postinterventionellen Nachsorgeuntersuchungen. Dabei wurden 4 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden und 3 Monate nach der renalen Denervation jeweils Urinproben der Patienten verarbeitet sowie 4 Wochen, 3 Monate und 3 Jahre nach renaler Denervation Blutdruckwerte dokumentiert, Laborwerte wurden zu jedem Studienzeitpunkt erfasst (Abbildung 7). Zusätzlich wurde drei Jahre nach RDN ein weiteres klinisches Follow-Up durchgeführt. Im Rahmen dieses Follow-Ups wurde ein standardisiertes Interview durchgeführt sowie Nierenfunktionsparameter und Blutdruckwerte erfasst. Da die Bedeutung von NGAL und KIM-1 jedoch primär im Nachweis einer akuten Nierenschädigung liegt, erfolgte lediglich die laborchemische Bestimmung von Kreatinin, Harnstoff und eGFR, um Langzeitschäden zu detektieren. Der stationäre Aufenthalt der Patienten belief sich im Mittel auf 3 Tage. Es erfolgten keine weiteren Untersuchungen.

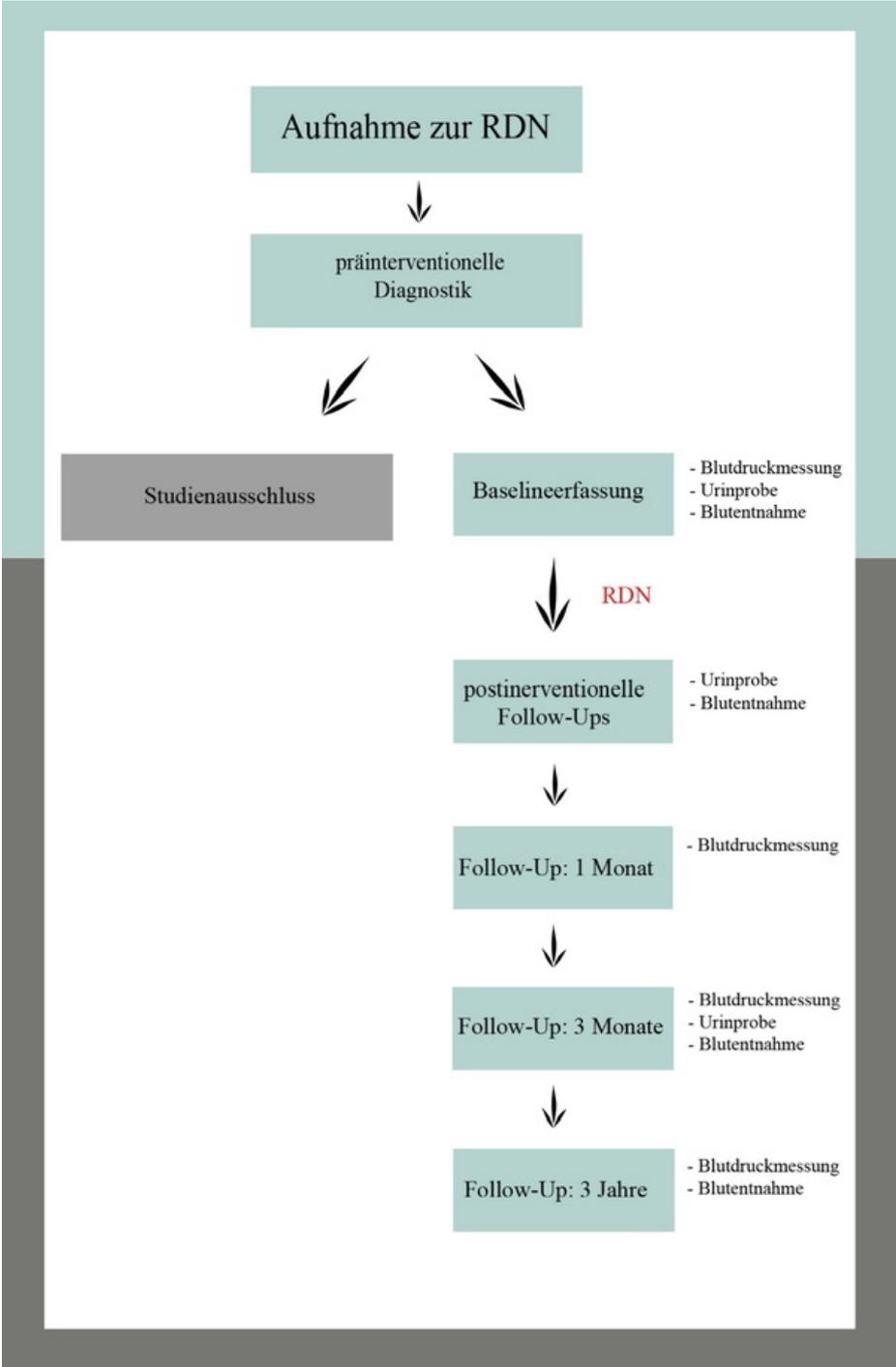


Abbildung 7: Studiendesign

3.1.1 Baseline-Erfassung der Patienten

Bei Studieneinschluss wurden alle Patienten ausführlich aufgeklärt. Sie erhielten einen detaillierten Informationsbogen zum Hintergrund und Durchführung der Studie, sowie eine Einverständniserklärung zur Unterschrift. Danach wurden bei allen Patienten eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es folgten Laboruntersuchungen (inklusive Kreatinin, eGFR, Harnstoff) im Rahmen der präinterventionellen Vorbereitung der Patienten. Insbesondere wurden Blutdruckmessungen entsprechend der aktuellen Leitlinie der ESC [1] durchgeführt. Bei allen Patienten wurde eine duplexsonographische Untersuchung, eine MRT-Angiographie oder CT-Angiographie bzw. eine angiographische Darstellung der Nierenarterien durchgeführt, um eine Nierenarterienstenose auszuschließen. Ebenso wurden andere mögliche Ursachen einer sekundären Hypertonie ausgeschlossen. Im Rahmen der Studie wurde eine zusätzliche Serumprobe zur Bestimmung von sCr und Harnstoff, sowie eine Urinprobe zur Evaluation von NGAL und KIM-1 von jedem Patienten gewonnen.

3.1.2 Patienten

Insgesamt 62 Patienten, die sich mit therapierefraktärer Hypertonie an den Studienzentren zur Behandlung vorstellten, wurden nach spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 6) zwischen September 2011 und März 2012 in die Studie eingeschlossen. Ebenso wurden Kriterien geprüft, die zum eventuellen Ausschluss der Patienten aus der Studie führten (Tabelle 7).

Im weiteren Procedere wurden studienrelevante Daten der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten dokumentiert. Zum einen bei Aufnahme als Baseline-Erfassung und zum anderen im Rahmen verschiedener Follow-Up-Untersuchungen (24/48 Stunden, 4 Wochen, 3 Monate, und 3 Jahre nach Durchführung der renalen Denervation). So wurden etwa Laboruntersuchungen, standardisierte Blutdruckmessung und detaillierte Informationen zu Prozedur der renalen Denervation gewonnen.

3.1.3 Einschlusskriterien

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie und einem Blutdruck von über 160mmHg systolisch eingeschlossen. Die Diagnosestellung einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie erfolgte anhand der aktuellen Leitlinien (Blutdruck von über 140/90mmHg trotz einer Medikation mit mindestens drei Antihypertonika unterschiedlicher Klassen, davon ein Diuretikum, unter maximal

tolerierter Dosis [1]). Obligatorisch erfolgte bei allen Patienten der Ausschluss sekundärer Hypertonieursachen.

Einschlusskriterien

- systolischer Blutdruck >140mmHg
- Medikation aus mindestens 3 Antihypertensiva, davon mindestens ein Diuretikum
- Adäquate Dosierung der antihypertensiven Medikation
- Ausschluss einer sekundären Hypertonie (Nierenarterienstenose, primärer Hyperaldosteronismus, Schlaf-Apnoe-Syndrom, renoparenchymatöse Erkrankung, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Hyperparathyreoidismus, Aortenisthmusstenose)
- Alter >18 Jahre

Tabelle 6: Einschlusskriterien

3.1.4 Ausschlusskriterien

Zum Studienausschluss während der Screeningphase führten neben sekundären Ursachen der Hypertonie wie renoparenchymatöse Erkrankungen, endokrinologische Ursachen (Phäochromozytom, primärer Hyperaldosteronismus, Cushing Syndrom, Hyperparathyreoidismus) und Aortenisthmusstenose auch systemische Infektionen, rheumatoide, sowie maligne Erkrankungen und hochgradige Nierenarterienstenosen (vgl. Tabelle 7). Ebenso führten alle Bedingungen, die eine erschwerte Durchführung der renalen Denerivation zur Folge hätten (Gefäßanomalie, Z. n. Stent-Implantation der A. renalis) zum Studienausschluss.

Ausschlusskriterien

- bestehende oder geplante Schwangerschaft
- angeborene Gefäßanomalien
- Diabetes mellitus Typ 1
- hämodynamisch relevante Herzklappenventilen
- renovaskuläre Erkrankungen
- Nierenarterienstenose bzw. Z. n. Stent-Implantation der Nierenarterien

Tabelle 7: Ausschlusskriterien

3.2 Periinterventionelles Procedere

Die RDN wurde bei allen Patienten mit dem Radiofrequenzablationskatheter von Medtronic/Ardian Inc., CA, USA (Simplicity® Flex-Catheter) durchgeführt (Abbildung 3). Der Zugang hierfür erfolgte über eine 6 French-Schleuse in der Arteria femoralis. Die Patienten erhielten vor und nach der Prozedur 500ml 0.9% NaCl-Lösung intravenös, sowie eine Analgosedierung während der Prozedur. Es wurden Durchmesser (mindestens 4mm) und Länge (mindestens 20mm) der Arterie angiographisch dokumentiert. Während der RDN wurden die prozeduralen Daten erfasst. Dabei handelte es sich um die Dauer der Intervention, die Anzahl der Notches (Endothel-Ödem durch RF-Ablation) pro Nierenarterie und die Impedanz an der Katheterspitze, die ein Maß für den adäquaten Kontakt zur Gefäßwand darstellt. Die freigegebene Energie, die Temperatur und den Impedanzabfall während der Prozedur wurden ebenso erfasst, wie die Ablationsdauer und die Kontrastmittelmenge. Im Anschluss an die Prozedur wurden die Patienten zusätzliche zwei Tage überwacht, um die Blutdruckentwicklung zu kontrollieren.

3.3 Postinterventionelles Procedere

Postinterventionell erfolgten zu den definierten Zeitpunkten (4 Stunden, 24 Stunden sowie 48 Stunden nach Intervention) weitere Blutentnahmen sowie Gewinnung von Urinproben. Zusätzlich erfolgte eine Überwachung der Patienten hinsichtlich der Blutdruckentwicklung oder postinterventioneller Komplikationen.

3.4 Nachsorgeuntersuchungen und Follow-Up-Erfassung

Im Rahmen klinischer Nachsorgeuntersuchungen wurden vier Wochen und drei Monate nach der renalen Denervation in den kardiologischen Ambulanzen der Studienzentren erneut standardisierte Blutdruckmessung durchgeführt, drei Monate nach dem Eingriff Laborwerte erfasst und eine Urinprobe gewonnen. Sowohl Anzahl als auch Dosierung der antihypertensiven Medikation wurden bis 3 Monate nach RDN nicht verändert.

Bei einem Teil des Gesamtkollektivs (47 der eingeschlossenen 62 Patienten) wurde zusätzlich zu den bestehenden Follow-Up-Untersuchungen ein weiteres 3-Jahre-Follow-Up durchgeführt. Es erfolgte eine standardisierte Blutdruckmessung. Laborwerte, Blutdruckwerte, sowie die aktuelle Medikation wurden dokumentiert. Die übrigen Patienten konnten im Langzeitverlauf der Studie nicht mehr kontaktiert werden.

3.4.1 Probengewinnung und -verarbeitung

Jeweils bei Studieneinschluss, 4 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden und drei Monate nach renaler Denervation wurden von allen Patienten Urinproben entnommen. Die Proben wurden unmittelbar nach der Entnahme im kardiologischen Forschungslabor weiterverarbeitet. Die Urinproben wurden in jeweils fünf Eppendorfgefäße aliquotiert, wobei grundsätzlich in jedes Gefäß eine Mindestmenge von 500 µl gegeben wurde. Die Proben wurden mit einem Barcode versehen und bis zum Zeitpunkt der Messung bei -80 °C gelagert.

3.4.2 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Bestimmung der Biomarker aktueller Nierenschädigung (NGAL und KIM-1) mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Hierbei handelt es sich um ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren, welches eine Quantifizierung durch enzymatische Farbreaktion ermöglicht. Bei der hier verwendeten Technik handelt es sich im Speziellen um einen sogenannten Sandwich-ELISA. Dabei wurde zunächst ein Antikörper (coat antibody oder capture antibody) an eine spezielle 96-Well-

Mikrotiterplatte gebunden (spezifisch für jeweils NGAL bzw. KIM-1). Die zu untersuchenden Urinproben wurden auf die entsprechende Platte gegeben und im Anschluss inkubiert. Während der Inkubation bindet der auf der Platte aufgetragene Antikörper (je nach Untersuchung gegen KIM-1 oder NGAL) das Antigen (KIM-1 oder NGAL) in der Probe. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde überschüssiges Probenmaterial durch Waschen der Platte entfernt. Nun wurde ein zweiter Antikörper (detection antibody) auf die Platte aufgetragen. Er bindet an ein anderes Epitop des nachzuweisenden Antigens und ist somit von der vorbestehenden Bindung an den capture antibody nicht beeinträchtigt. Der durch diese Bindung entstehende Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex ist namensgebend für diese spezielle ELISA-Technik. Zum Zweck eines enzymatischen Farbnachweises ist an das Fc-Ende des zweiten Antikörpers ein Reporterenzym, meist Meerrettichperoxidase, gebunden. Zum Nachweis wurde die Platte erneut gewaschen, um auch hier überschüssiges Material zu entfernen, ein passendes chromogenes Substrat wurde auf die Platte gegeben, welches von der gebundenen Meerrettichperoxidase enzymatisch umgesetzt wurde. Grundsätzlich kann diese enzymatische Reaktion durch Farbumschlag, Fluoreszenz oder Chemolumineszenz nachgewiesen werden. Zur quantitative Bestimmungen der Konzentrationen von NGAL und KIM-1 wurde eine Standardreihe mit bekannten Konzentrationen des nachzuweisenden Antigens zu Grunde gelegt [90, 91].

3.4.3 KIM-1-Messung

Die Messung des KIM-1 erfolgte nach der Sandwich-ELISA-Methode auf der Basis eines Farbumschlags mit einem KIM-1-ELISA-Kit (Usen Life Science & Technology Company, Missouri City, TX, USA), welches Konzentrationen von 0,078-5,0 ng/ml detektieren kann. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient beträgt weniger als 10% [92]. Die Urinproben (je 100 μ L) wurden auf eine mit Antikörper präparierte 96-Well-Mikrotiterplatte gegeben und für 60 Minuten bei 37° inkubiert, sodass eine Bindung von Antikörper und Substrat erfolgen konnte. Durch Waschen erfolgte die Entfernung der überschüssigen Probe. Es folgte die Zugabe einer Detektionsantikörpers (ebenfalls 100 μ L), sowie eine dreißigminütige Inkubationszeit. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden nach fünfmaligem Waschen der Platte 90 μ L Substratlösung zugeben und erneut für 20 Minuten bei 37° inkubiert. Das Ablesen der Reaktion folgte nach abschließender Zugabe einer Lösung zur Beendigung der Reaktion („stop solution“).

3.4.4 NGAL-Messung

Die Messung von NGAL erfolgte vollautomatisiert mit einem Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay (CMIA) mit Hilfe des Immunoassay-Analysegerätes ARCHITECT i2000SR (Abbott, Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Eine Bestimmung von bis zu 1500ng/ml ist hiermit möglich. Es detektiert Konzentrationen ab 7,0ng/ml, das 95-ste Perzentil liegt bei 131,7ng/ml [93].

3.4.5 Datenerhebung

Die klinisch relevanten Daten aller Studienpatienten wurden in den Studienzentren in einer elektronischen Datenbank (Abbildung 8, 9, 10, 11) in pseudonymisierter Form erfasst und dort verwaltet. Jeder Patient wurde zu diesem Zweck in das Biomarker Register (BioREG) aufgenommen. Hierbei handelt es sich um ein eigens für die Biomarkerforschung erstelltes Register auf Basis einer Datenbank. Hier wurden unter Pseudonymisierung klinische Daten, Prozeduraldaten und weitere Patientencharakteristika gespeichert, gewonnene Proben wurden dokumentiert und mit eigens generierten Probennummern versehen.

3.4.6 Datenbank

Bei Studieneinschluss wurde für jeden Patienten ein pseudonymisiertes Profil angelegt (Abbildung 8), in dem alle studienrelevanten Daten gespeichert sowie einzelne Proben charakterisiert und den entsprechenden Entnahmezeitpunkten zugeordnet werden konnten.

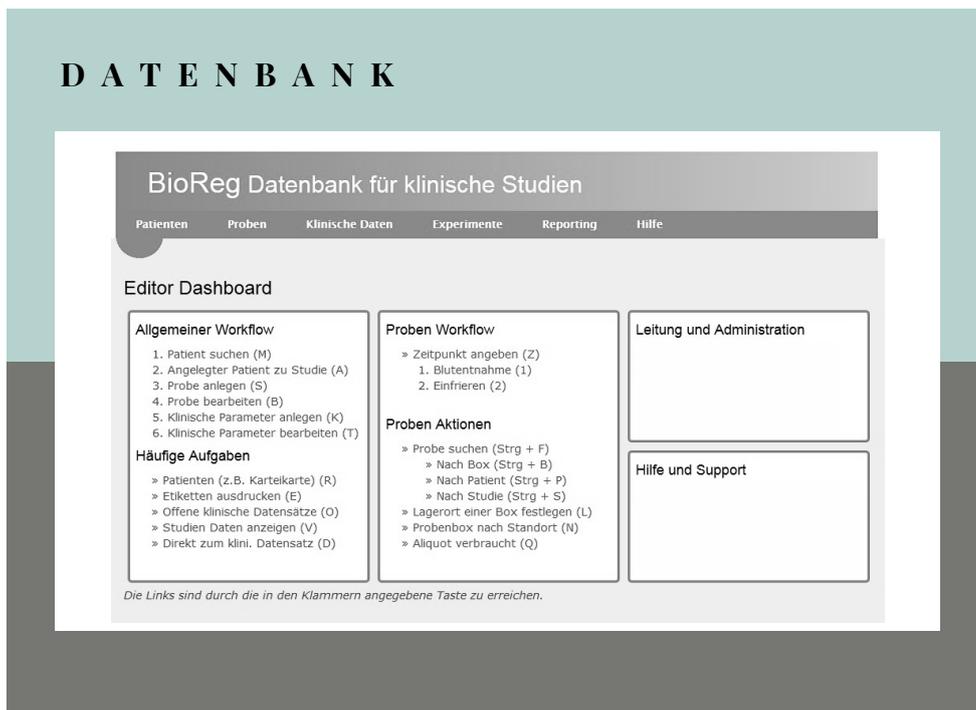


Abbildung 8: Startseite der BioReg Datenbank

Es wurden zudem Informationen erfasst, um das Kollektiv der Studienpatienten ausreichend charakterisieren zu können. Hierzu zählten neben Alter und Geschlecht auch Angaben zum kardiovaskulären Risikoprofil, der aktuellen Medikation und Eckpunkte der medizinischen Vorgeschichte (Abbildung 9). Ebenso wurden Details der renalen Denerivation, wie etwa die Anzahl der Ablationspunkte, Ablationstemperatur, Impedanzabfall, Energie und Kontrastmittelmenge eingetragen (Abbildung 10).

PATIENTENERFASSUNG

DZHK	Allgemein	Leitsymptome	Echo	Labor	CORO	PCI	MRT	Entlassung	Studienrelevante	Sonstiges
Studien Ausschluss	<input type="text"/>								pul. HTN	<input type="text"/>
"FollowUp 12 Monate" Datum	03.11.2014 00:00:00								Art der pul. HTN	<input type="text"/>
Datum Entlassung	<input type="text"/>								Anamnese 1	<input type="text"/>
Alter	<input type="text"/>								Anamnese 2	<input type="text"/>
Zig. Packungen im Jahr	<input type="text"/>								Anamnese 3	<input type="text"/>
Adipositas	<input type="text"/>								Anamnese 4	<input type="text"/>
Diabetes Therapie	<input type="text"/>								Anamnese 5	<input type="text"/>
Familienanamnese	<input type="text"/>								Einweisungsdiagnose	<input type="text"/>
Medikamente	Alle Nein									
Beta-Blocker	<input type="text"/>								Ischämienachweis 1	<input type="text"/>
Statin	<input type="text"/>								Ischämienachweis 2	<input type="text"/>
ACE/AT1-Antagonist	<input type="text"/>								Ischämienachweis 3	<input type="text"/>
ASS	<input type="text"/>								Myokarditis	<input type="text"/>
Clopidogrel	<input type="text"/>								Myokarditis akut/chr	<input type="text"/>
Marcumar	<input type="text"/>									
Prasugrel	<input type="text"/>								SM/AICD bei Aufnahme	<input type="text"/>
Ticagrelor	<input type="text"/>								Schockabgabe AICD	<input type="text"/>
Digitalis	<input type="text"/>								Chr. Niereninsuffizienz	<input type="text"/>
Aldosteron-Antagonist	<input type="text"/>								GFR	<input type="text"/>
Schleifendiuretikum	<input type="text"/>								EKG 1	<input type="text"/>
Thiaziddiuretikum	<input type="text"/>								EKG 2	<input type="text"/>
Procoralan	<input type="text"/>								EKG 3	<input type="text"/>
Renininhibitor	<input type="text"/>								EKG 4	<input type="text"/>
Alpha1-Blocker	<input type="text"/>								Blockbild	<input type="text"/>
Alpha2-Agonist	<input type="text"/>								CPR bei Aufnahme	<input type="text"/>
Calciumkanalblocker	<input type="text"/>									
Kaliumkanaloeffner	<input type="text"/>								Schock bei Aufnahme	<input type="text"/>
Vasodilatoren	<input type="text"/>									

Abbildung 9: Allgemeine Datenmaske für die Eingabe der Patientencharakteristika für Studien der BioReg-Datenbank

The screenshot displays a web-based interface with a horizontal menu at the top containing the following tabs: DZHK, Allgemein, Leitsymptome, Echo, Labor, CORO, PCI, MRT, Entlassung, Studienrelevante, and Sonstiges. Below the menu, a list of data categories is presented, each with a right-pointing arrow icon:

- ▶ Daten für FollowUp 6 Monate
- ▶ Daten für FollowUp 12 Monate
- ▶ Labor Zusätzliche Daten
- ▶ Renale Denervation Basisdaten
- ▶ Renale Denervation Protokoll
- ▶ Labor Urin
- ▶ Renale Denervation Zusätzliche Daten
- ▶ Echo Zusätzliche Daten

Abbildung 10: Erfassung von Prozedurdetails und Follow-Up-Inhalten in der Datenbank

Zum Zeitpunkt des Einschlusses und insbesondere im weiteren Verlauf der Studie wurden Laborwerte (eGFR, Kreatinin) der Patienten dokumentiert (Abbildung 11). Darüber hinaus wurden zu jedem Zeitpunkt die aktuelle antihypertensive Medikation und die Blutdruckwerte mit Hilfe der Datenbank dokumentiert. Zu den verschiedenen Zeitpunkten der Follow-Ups wurden jeweils neue Daten erfasst und die anfallenden Proben mit eigens generierten Proben-IDs gekennzeichnet.

LABORERFASSUNG

DZHK	Allgemein	Leitsymptome	Echo	Labor	CORO	PCI	MRT	Entlassung	Studienrelevante	Sonstiges
Datum Aufnahmelabor		<input type="text"/>								
Hb [g/dl]		<input type="text"/>			1. Tag post (HK)/4-7. Tag post (OP)					
Leukos [Ts/ μ l]		<input type="text"/>			Harnstoff [mg/dl]		<input type="text"/>			
HbA1c [%]		<input type="text"/>			Kreatinin [mg/dl]		<input type="text"/>			
Natrium [mmol/l]		<input type="text"/>			GFR [ml/min/1,73]		<input type="text"/>			
Kalium [mmol/l]		<input type="text"/>			2. Tag post (HK)/4 Wochen post (OP)					
Eisen [μ g/dl]		<input type="text"/>			Harnstoff [mg/dl]		<input type="text"/>			
Ferritin [ng/ml]		<input type="text"/>			Kreatinin [mg/dl]		<input type="text"/>			
Harnstoff [mg/dl]		<input type="text"/>			GFR [ml/min/1,73]		<input type="text"/>			
Kreatinin [mg/dl]		<input type="text"/>			BE mit niedrigster GFR					
GFR [ml/min/1,73]		<input type="text"/>			BE mit niedrigster GFR (z.B. 1. Tag post)		<input type="text"/>			
CK [U/l]		<input type="text"/>			Harnstoff [mg/dl]		<input type="text"/>			
CKMB [U/l]		<input type="text"/>			Kreatinin [mg/dl]		<input type="text"/>			
hsTnT [pg/ml]		<input type="text"/>			GFR [ml/min/1,73]		<input type="text"/>			
proBNP [pg/ml]		<input type="text"/>								
Cholesterin [mg/dl]		<input type="text"/>								
Triglyceride [mg/dl]		<input type="text"/>								
HDL [mg/dl]		<input type="text"/>								
LDL [mg/dl]		<input type="text"/>								
CRP [mg/dl]		<input type="text"/>								

Abbildung 11: Erfassung der Laborwerte der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten

3.4.7 Statistik

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, Prozedurparameter, eGFR).

Die Ergebnisse aus den Biomarkeranalysen (KIM-1, NGAL, Kreatinin) wurden als Median und Interquartilsabstand (IQR). Veränderungen von Blutdruckwerten und auch Biomarkern im zeitlichen Verlauf (Baseline, Follow-Up) wurden durch den gepaarten Mann-Whitney-U-Test berechnet. Ein Signifikanzwert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet. Für alle statistischen Tests wurde das Statistikprogramm SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) verwendet.

3.5 Renale Denervation (RDN)

Zur Durchführung der renalen Denervation stehen verschiedene Methoden zu Verfügung. So unterscheidet man Kathetersysteme auf der Grundlage von Radiofrequenz von ultraschallbasierten oder chemischen Techniken. Das für die Patienten der vorliegenden Arbeit genutzte System ist das radiofrequenzbasierte SymplicityFLEX™-Kathetersystem. Für die renale Denervation nach diesem Verfahren wird nach Lokalanästhesie in Seldinger-Technik eine 6-French-Schleuse in der Arteria femoralis eingebracht. Mittels Führungskatheter wird die Nierenarterie intubiert. Es folgt eine Angiographie.

Für eine erfolgreiche Durchführung der renalen Denervation müssen anatomische Gegebenheiten erfüllt sein. So muss der Durchmesser der Nierenarterien mindestens 4mm betragen, die Länge sollte 20mm nicht unterschreiten. Stenosen müssen ausgeschlossen sein. Unter Röntgenkontrolle wird der SymplicityFLEX™-Ablationskatheter bis zur ersten Bifurkation der Nierenarterie vorgebracht. Der Katheter verfügt über eine monopolare Platin-Iridium-Elektrode an der Spitze und ist mit einem speziellen Symplicity™-Generator verbunden. Unter Rückzug des Katheters werden in zirkulärer Technik im Abstand von mindestens 5 mm 4-6 Ablationspunkte platziert. Die Ablationsdauer ist auf 2 Minuten pro Ablationspunkt festgelegt, die Ablationstemperatur beträgt etwa 50-70°C, die Energie 5-8 Watt. Im Anschluss an die Intervention wird zum Ausschluss einer Dissektion eine erneute Angiographie durchgeführt. Während der Prozedur treten durch den gemeinsamen Verlauf schmerzleitender und sympathischer Nervenfasern für die

Patienten häufig deutliche Schmerzen auf, die einer Analgesedierung bedürfen. Die bilaterale renale Denervation nimmt etwa 40-60 Minuten in Anspruch [25, 94, 95].

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Insgesamt 62 Patienten (33 männlich (53%) mit einem durchschnittlichen Alter von 68,0 ($\pm 10,4$) Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 100% der Studienpatienten wurde eine arterielle Hypertonie dokumentiert, 7,8% gaben fortgesetzten Nikotinkonsum an, 60,9% wiesen laborchemisch eine Hyperlipoproteinämie auf, 43,8% galten als adipös, 35,9% litten an Diabetes mellitus Typ 2, 28,1% hatten eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen bei Familienangehörigen ersten Grades (Tabelle 8).

Die Patienten erhielten über den gesamten Studienzeitraum in Anzahl und Dosis unverändert im Mittel 5,4 ($\pm 1,4$) antihypertensive Medikamente unterschiedlicher Substanzklassen (Tabelle 8). Dabei nahmen 100% der Patienten Diuretika, 87% ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker, 95% β -Blocker, 65% Calcium-Antagonisten, 13% Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten und 74% α -Blocker (vgl. Tabelle 8).

Bei allen Studienpatienten wurde eine bilaterale renale Denervation durchgeführt. Im Mittel waren dies hierbei $5,7 \pm 1,3$ Ablationspunkte der rechten Nierenarterie und $5,4 \pm 1,2$ Ablationspunkte der linken Nierenarterie. Die durchschnittliche Ablationstemperatur betrug $56,4 \pm 9,2$ °C, die Ablationsdauer an jedem Punkt 2 Minuten. Es wurde eine durchschnittliche Energie von $7,8 \pm 0,5$ Watt abgegeben, womit bei einer mittleren Startimpedanz von $289,1 \pm 34,1$ Ohm ein durchschnittlicher Impedanzabfall von $16,6 \pm 2,6$ % erreicht werden konnte. Die Kontrastmittelmenge pro Patienten betrug im Mittel $78,5 \pm 39,0$ ml. Die Prozedurdauer belief sich auf 53 Minuten (IQR 45,0-62,0) (vgl. Tabelle 9).

Weder während der Prozedur noch im Laufe des postinterventionellen stationären Aufenthalts zeigten sich schwerwiegende Komplikationen, die auf die Durchführung der renalen Denervation zurückzuführen waren.

Patientencharakteristika

Patienten (n)	62
Durchschnittliches Alter in Jahren (SD)	67,8 ± 10,4
Weiblich n (%)	31 (48,4)
Männlich n (%)	33 (51,6)
Durchschnittlicher Body-mass-index (kg/m ²) (SD)	29,3 ± 5,3

Baseline Blutdruck (mmHg)

Durchschnittlichen systolisch (SD)	161,0 ± 14,8
Durchschnittlich diastolisch (SD)	79,8 ± 16,5

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)

Arterielle Hypertonie	62 (100)
Hyperlipoproteinämie	39 (60,9)
Adipositas	28 (43,8)
Diabetes mellitus	23 (35,9)
Familiäre Disposition	18 (28,1)
Nikotinabusus	5 (7,8)

Antihypertensive Medikation

Durchschnittliche Anzahl (SD)	5,4 ± 1,4
Alpha-Rezeptor-Blocker, n (%)	59 (74)
Beta-Rezeptor-Blocker, n (%)	61 (95)
Calciumantagonisten, n (%)	46 (74)
Diuretika, n (%)	62 (100)
ACE-Hemmer/Sartane n (%)	54 (87)
Renin-Antagonisten, n (%)	12 (21)

Tabelle 8: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

Prozedurdetails der renalen Denervation

Durchleuchtungszeit (Minuten)	13,5 (IQR 10,5-17,8)
Dauer der Prozedur (Minuten)	53,0 (IQR 45,0-62,0)
Durchschnittliche Kontrastmittelmenge in ml (SD)	78,5 ± 39,0
Durchschnittliche Anzahl der Ablationspunkte rechts (SD)	5,7 ± 1,3
Durchschnittliche Anzahl der Ablationspunkte links (SD)	5,4 ± 1,3
Durchschnittliche Ablationstemperatur	56,5 ± 4,6
Durchschnittlicher Impedanzabfall in % (SD)	16,6 ± 2,6
Durchschnittliche Ablationsenergie in Watt (SD)	7,8 ± 0,5
Durchschnittliche Startimpedanz in Ohm (SD)	289,1 ± 34,1

Tabelle 9: Prozedurdetails der renalen Denervation

4.2 Blutdruckveränderungen nach renaler Denervation

Die nachgewiesene Blutdruckreduktion im untersuchten Kollektiv betrug 4 Wochen nach der renalen Denervation $23 \pm 10,3 \text{ mmHg}$ ($161,0 \pm 14,8 \text{ mmHg}$ vs. $138 \pm 15,9 \text{ mmHg}$; $p < 0,001$). Drei Monate nach der renalen Denervation konnte eine Blutdruckreduktion von $26 \pm 11,2 \text{ mmHg}$ nachgewiesen werden ($161,0 \pm 14,8 \text{ mmHg}$ zum Baseline Zeitpunkt vs. $135 \pm 17,1 \text{ mmHg}$ zum 3 Monate-Follow-Up; $p < 0,001$) (vgl. Abbildung 12, Tabelle 10).

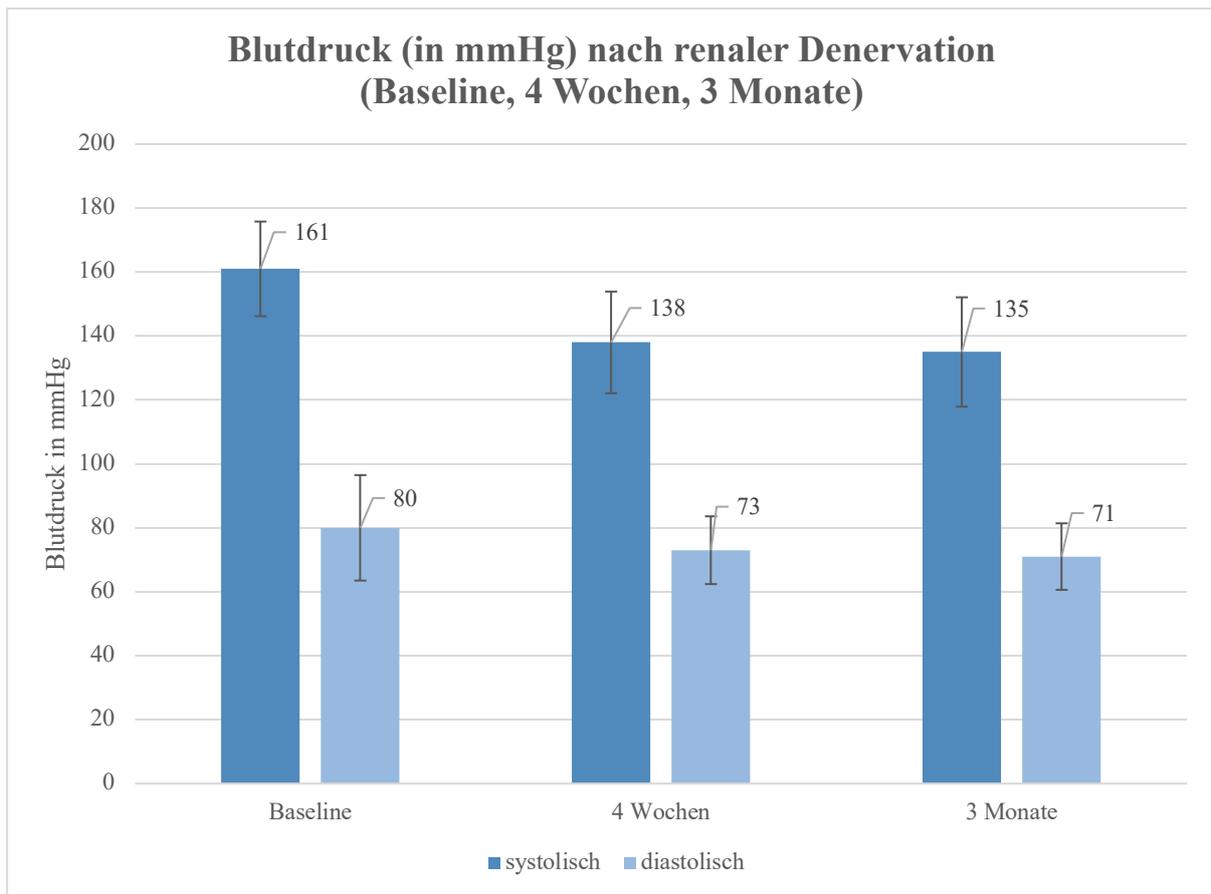


Abbildung 12: Blutdruckverlauf nach renaler Denervation im Vergleich Baseline sowie 4 Wochen bzw. 3 Monate postprozedural (n=62, p Baseline/4 Wochen = $<0,001$, p Baseline/3 Wochen = $<0,001$)

Blutdruckverlauf nach renaler Denervation

	Baseline	4 Wochen nach RDN	3 Monate nach RND	p
RR systolisch (mmHg)	161,0 ± 14,8	138,0 ± 15,9	135,0 ± 17,1	$<0,001$
RR diastolisch (mmHg)	79,8 ± 16,5	73,4 ± 10,6	71,3 ± 10,4	$<0,001$

Tabelle 10: Blutdruck in mmHg Baseline, 4 Wochen und 3 Monate nach renaler Denervation (n = 62)

4.3 Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

In der Analyse des KIM-1 im Studienverlauf zeigten sich keine signifikante Veränderung. Weder 24 Stunden (0,5 ng/ml [IQR 0,37-0,82] vs. 0,65 ng/ml [IQR 0,30-0,95]; $p = 0,54$) noch 48 Stunden nach renaler Denervation (0,61 ng/ml [IQR 0,38-0,81] vs. 0,65 ng/ml [IQR 0,30-0,95]; $p = 0,78$). Dies bestätigte sich auch 3 Monate nach renaler Denervation. Zu diesem Zeitpunkt waren ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der Serumkonzentration nachzuweisen (0,6ng/ml [IQR 0,38-1,02] vs. 0,65 ng/ml [IQR 0,30-0,95]; $p = 0,77$). Dies ist in Abbildung 13 sowie Tabelle 11 ersichtlich.

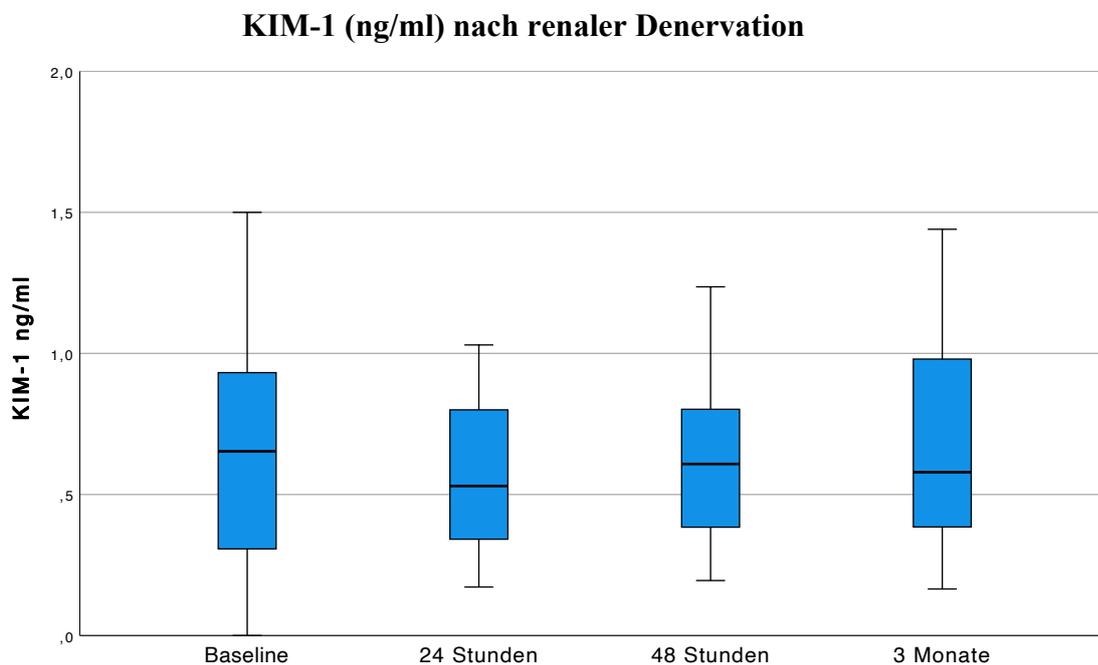


Abbildung 13: KIM-1-Konzentrationen im Urin zum Baselinezeitpunkt 24h, 48h und 3 Monate nach renaler Denervation (RDN) (n = 62, p Baseline/24Stunden = 0,54, p Baseline/48Stunden = 0,78, p Baseline/3Monate = 0,77)

4.4 Neutrophil gelatinase-associated lipocain (NGAL)

Im Vergleich der Baseline-Konzentration konnte im Studienverlauf zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Anstieg der NGAL-Konzentration nachgewiesen werden (Abbildung 14). 24 Stunden nach RDN betragen sie im Mittel 14,0 ng/ml (IQR: 6,2-39,8) im Vergleich zu Baselinewerten von 16,9 ng/ml (IQR 6,8-34,1, $p = 0,67$). 48 Stunden nach Intervention lagen die NGAL-Konzentrationen durchschnittlich bei 14,0 ng/ml (IQR 4,7-35,8) bei Baselinewerten von 16,9 ng/ml (IQR 6,8-34,1, $p = 0,65$). Nach 3 Monaten zeigten sich Konzentrationen von 13,3 ng/ml (IQR 4,8-27,9) bei Baselinewerten von 16,9 ng/ml (IQR 6,8-34,1, $p = 0,59$). Eine Übersicht dieser Ergebnisse zeigen Abbildung 14 und Tabelle 11.

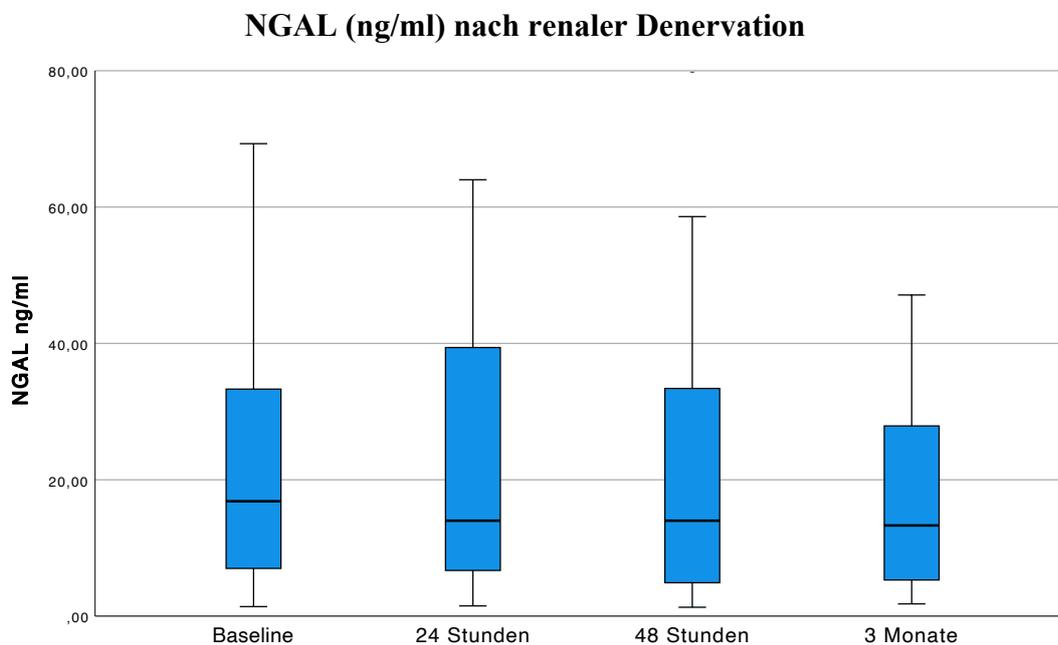


Abbildung 14: NGAL-Konzentrationen im Urin je 24h, 48h und 3 Monate nach renaler Denervation (RDN) (n=62, p Baseline/24Stunden =0,67, p Baseline/48Stunden =0,65, p Baseline/3Monate =0,59)

4.5 Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate

Über den gesamten Studienzeitraum zeigte sich weder eine signifikante Erhöhung der Serumkonzentration des Kreatinins, noch eine signifikante Minderung der durchschnittlichen estimated glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), sodass es nach renaler Denervation keinen Hinweis auf eine Einschränkung der Nierenfunktion im Sinne der KDIGO-Klassifikation nach der Intervention gab. Zum Baselinezeitpunkt zeigte sich ein durchschnittlicher sCr-Wert von 0,90 mg/dl (IQR 0,80-1,11). 24 Stunden nach renaler Denervation

betrug er im Mittel 0,90 mg/dl (IQR 0,74-1,10, $p = 0,12$), 48 Stunden danach lag er bei durchschnittlich 0,95 mg/dl (IQR 0,82-1,35, $p = 0,26$). 3 Monate nach der Intervention betrug die Konzentration des sCr im Mittel 0,85 mg/dl (IQR 0,8-1,10) im Vergleich zur Baselinekonzentration von 0,90 mg/dl (IQR 0,80-1,11, $p = 0,24$). Es ließ sich folglich auch hier kein signifikanter Anstieg zeigen (vgl. Abbildung 15, Tabelle 11).

Der Baselinewert der eGFR betrug $79,3 \pm 27,3$ ml/min/1,73m². 24 Stunden nach renaler Denervation betrug er $81,2 \pm 24,6$ ml/min/1,73m² ($p = 0,41$), 48 Stunden nach der Intervention $72,5 \pm 24,4$ ml/min/1,73m² ($p = 0,18$). 3 Monate nach renaler Denervation ließ sich ebenso wenig eine signifikante Reduktion der eGFR zeigen. Der Wert betrug hier $79,5 \pm 16,8$ ml/min/1,73m² bei einem Ausgangswert von $79,3 \pm 27,3$ ml/min/1,73m² ($p = 0,71$) (vgl. Abbildung 16, Tabelle 11).

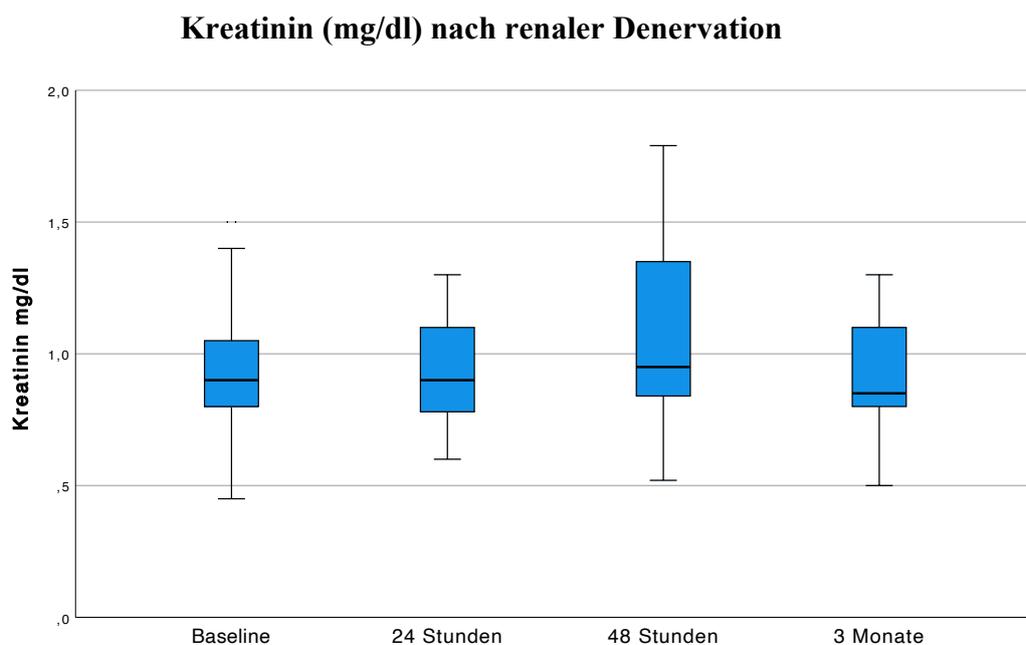


Abbildung 15: Konzentrationen des sCr Baseline und zu den verschiedenen Follow-Up-Zeitpunkten (24h, 48h, 3 Monate) nach RDN (n=62, p Baseline/24Stunden =0,12, p Baseline/48Stunden =0,26, p Baseline/3Monate =0,24)

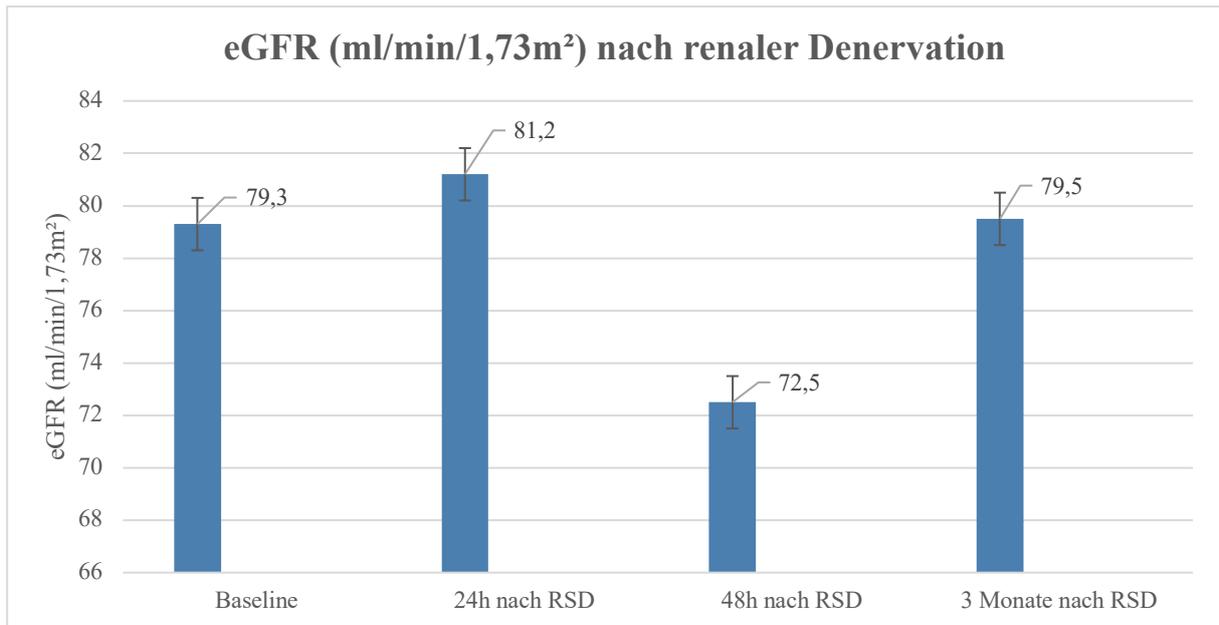


Abbildung 16: Vergleich der eGFR-Werte Baseline und zu Follow-Up-Zeitpunkten (24h, 48h, 3 Monate) nach renaler Denervation (RDN) (n = 62, *p* Baseline/24Stunden =0,41, *p* Baseline/48Stunden =0,18, *p* Baseline/3Monate =0,71)

	Baseline	24h nach RDN	48h nach RDN	3 Monate nach RDN
Kreatinin (mg/dl)	0,90 (IQR 0,80-1,11)	0,9 (IQR 0,74-1,10)	0,95 (IQR 0,82-1,35)	0,85 (IQR 0,80-1,10)
<i>p</i>		0,12	0,26	0,24
eGFR (ml/Min/1,73m²)	79,3 ± 27,3	81,2 ± 24,6	72,5 ± 24,4	79,5 ± 16,8
<i>p</i>		0,41	0,18	0,71
NGAL (ng/ml)	16,9 (IQR 6,8-34,1)	14,0 (IQR 6,2-39,8)	14,0 (IQR 4,7-35,8)	13,3 (IQR 4,8-27,9)
<i>p</i>		0,67	0,65	0,59
KIM-1 (ng/ml)	0,65 (IQR 0,30-0,95)	0,53 (IQR 0,37-0,82)	0,61 (IQR 0,38-0,81)	0,6 (IQR 0,38-1,02)
<i>p</i>		0,54	0,78	0,77

Tabelle 11: Labordaten im Zeitverlauf bis 3 Monate nach RDN

4.6 Langzeit-Follow-Up nach renaler Denervation

Insgesamt 47 der eingeschlossenen 62 Patienten (75.8%) konnten über ein Follow-Up von 36,9 ($\pm 3,4$) Monaten nachverfolgt werden. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine anhaltende Blutdruckreduktion bestätigt werden (Abbildung 17, Tabelle 12).

Eine Untersuchung der Nierenfunktionsparameter (eGFR und sCr) zeigte keine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion bis zu drei Jahren nach RDN (vgl. Abbildung 18 und 19, Tabelle 13). Dieser anhaltende Sicherheitsaspekt konnte ebenfalls bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bestätigt werden (Abbildung 20, Tabelle 14).

4.6.1 Blutdruckverlauf 3 Jahre nach renaler Denervation

Auch im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung drei Jahre nach renaler Denervation konnte weiterhin der blutdrucksenkende Effekt der Prozedur bestätigt werden. Es zeigte sich eine Reduktion der Blutdruckwerte um 23mmHg (Baseline 151,1 \pm 9,2mmHg vs. 3-Jahre-Follow-Up 135,7 \pm 15,1mmHg; $p > 0,001$). Außerdem konnte eine Reduktion der antihypertensiven Therapie von 5,4 ($\pm 1,4$) auf 4,1 ($\pm 1,1$) antihypertensiven Medikamenten dokumentiert werden. Eine Darstellung der Blutdruckwerte im Studienzeitraum findet sich in Abbildung 17, Tabelle 12.

Blutdruckreduktion im Langzeitverlauf			
	Baseline	3 Monate nach RDN	3 Jahre nach RDN
RR systolisch (mmHg)	159,1 \pm 9,2	136,1 \pm 8,3	135,7 \pm 15,1
<i>p</i>		0,001	0,001
RR diastolisch (mmHg)	79,03 \pm 12,4	72,7 \pm 11,0	76,3 \pm 11,3
<i>p</i>		0,01	0,9

Tabelle 12: Blutdruckverlauf im Langzeitverlauf (n =47)

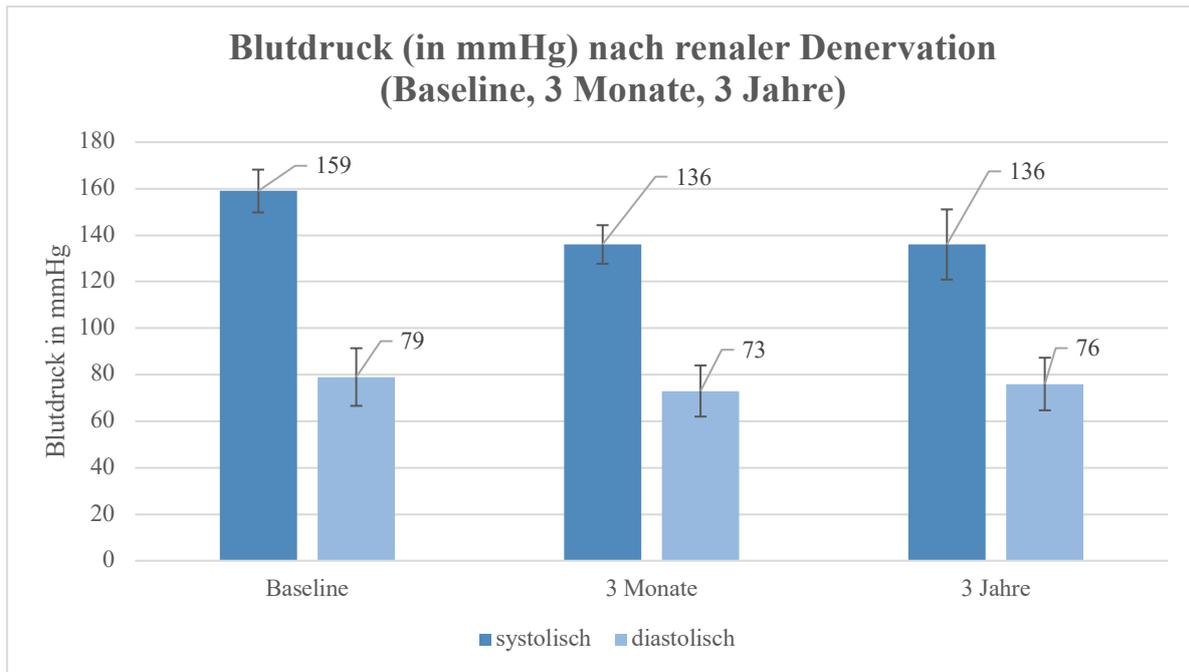


Abbildung 17: Blutdruckverlauf nach renaler Denervation im Vergleich Baseline sowie 3 Monate bzw. 3 Jahre postprozedural (n=47)

4.6.2 Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate 3 Jahre nach renaler Denervation

Bei Nachsorgeuntersuchungen 3 Jahren nach renaler Denervation konnten bei den untersuchten 47 Patienten keine erhöhten Kreatininkonzentrationen im Blut gemessen werden. Während sich in der Kohorte zum Baselinezeitpunkt ein Wert von 0,9 mg/dl (IQR: 0,8-1,2,) zeigte, so betrug dieser 24 Stunden nach der Prozedur weiterhin 0,9 mg/dl (IQR 0,7-1,13, $p = 0,164$).

48 Stunden nach Intervention zeigte sich ein Wert von 1,07 (IQR 0,83-1,36, $p = 0,378$), zum Zeitpunkt des 3-Jahre-Follow-Ups betrug er 0,96 mg/dl (IQR: 0,86-1,34, $p = 0,144$) (Tabelle 13)

Die eGFR betrug zu Baselinezeitpunkt $76,71 \pm 24,9$ ml/min/1,73m², 24 Stunden nach Denervation $76,8 \pm 24,6$ ml/min/1,73m², $p = 0,292$. Nach 48 Stunden betrug sie $58,7 \pm 28,9$ ml/min/1,73m², $p = 0,122$ und zum Zeitpunkt des 3-Jahre-Follow-Ups $79,5 \pm 20,9$ ml/min/1,73m², $p = 0,2$ (Abbildung 19, Tabelle 13). Insgesamt zeigte sich demnach in der Kohorte der Patienten mit Langzeit-Follow-Up keine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion.

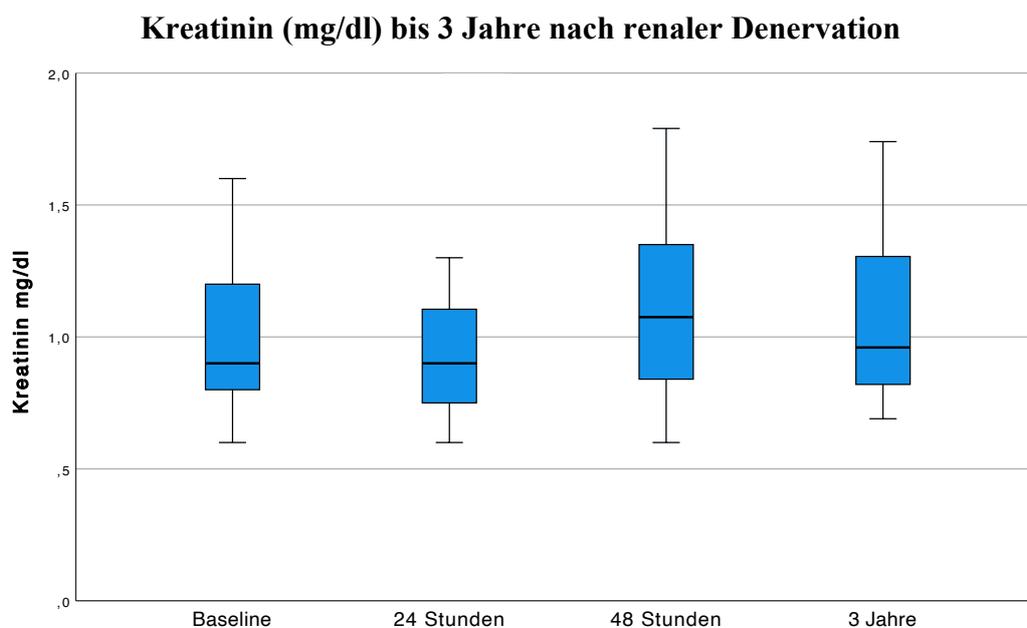


Abbildung 18: Konzentrationen des sCr Baseline und zu den verschiedenen Follow-Up-Zeitpunkten (24h, 48h, 3 Jahre) nach renaler Denervation (RDN) (n=47, p Baseline/24Stunden = 0,164, p Baseline/48Stunden = 0,378, p Baseline/3 Jahre = 0,144)

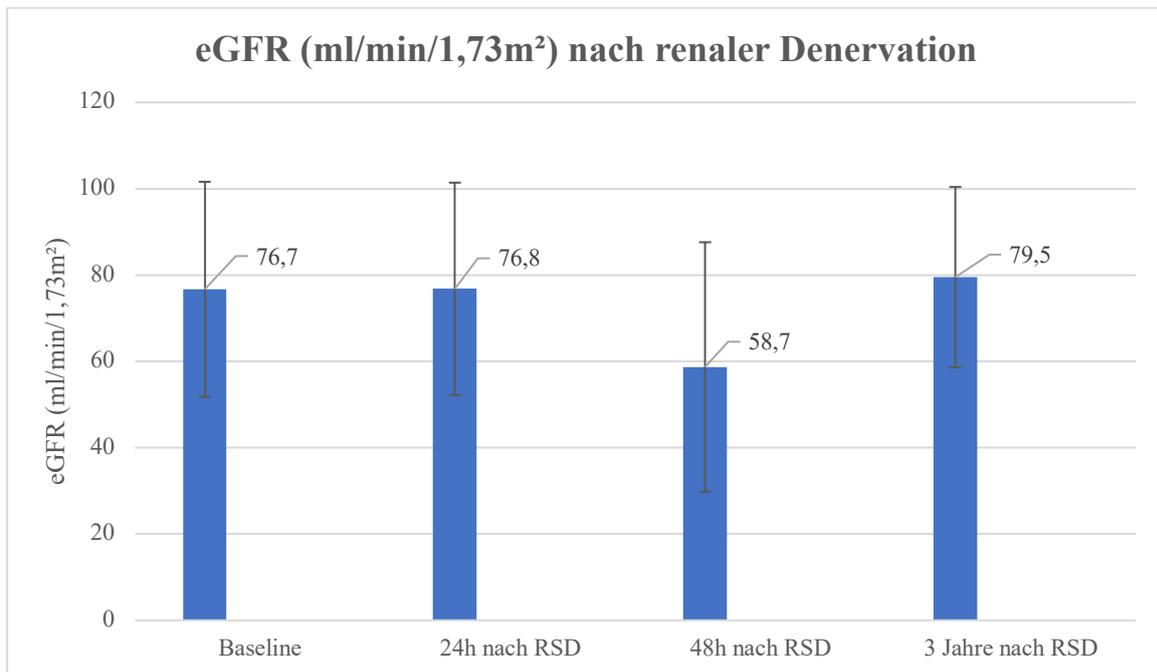


Abbildung 19: Vergleich der eGFR-Werte Baseline und zu Follow-Up-Zeitpunkten (24h, 48h, 3 Jahre) nach RDN (n=47, *p* Baseline/24Stunden = 0,292, *p* Baseline/48Stunden = 0,122, *p* Baseline/3 Jahre =0,2)

Retentionsparameter im Langzeitverlauf

	Baseline	24h nach RDN	48h nach RDN	3 Jahre nach RDN
Kreatinin (mg/dl)	0,90 (IQR 0,80-1,2)	0,9 (IQR 0,7-1,13)	1,07 (IQR 0,83-1,36)	0,96 (IQR 0,86-1,34)
<i>p</i>		0,164	0,378	0,144
eGFR (ml/Min/1,73m²)	76,71 ± 24,9	76,8 ± 24,6	58,7 ± 28,9	79,5 ± 20,9
<i>p</i>		0,292	0,122	0,2

Tabelle 13: Übersicht der Labordaten der Patienten im 3-Jahre-Follow-Up

4.7 Subgruppenanalyse: Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Zur spezifischen Auswertung der prozeduralen Sicherheit auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfolgte eine Subgruppenanalyse aller Patienten, bei denen eine glomeruläre Filtrationsrate unter $<45\text{ml/min/1,73 m}^2$ gemessen wurde. In diesem Studienkollektiv ergab sich entsprechend eine Subgruppe von acht (12,9%) Patienten. Die Analysen der Parameter eGFR und Kreatinin konnten auch in diesem Kollektiv einen funktionellen Nierenschaden ausschließen (vgl. Abbildung 20, Tabelle 14). Mittels NGAL und KIM konnte zusätzlich ein struktureller Nierenschaden ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 14).

4.7.1 Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In der Subgruppenanalyse von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigte sich, wie auch im Gesamtkollektiv, kein signifikanter Anstieg der Retentionsparameter zu den definierten postprozeduralen Zeitpunkten im Vergleich zu den Baselinewerten.

Weder die Kreatininkonzentrationen (Baseline: 1,47 mg/dl [IQR: 1,4-1,75], 24 Stunden nach Intervention: 1,45mg/dl [IQR 1,17-1,83 $p = 0,17$], 48 Stunden nach Intervention 1,5 [IQR 1,35-1,91, $p = 0,1$], 3-Monate-Follow-Up 1,45 mg/dl [IQR: 1,22-1,7, $p = 0,14$] (Tabelle 14), noch die eGFR (Baseline: $41,2 \pm 4,3$ ml/min/1,73m², 24 Stunden nach Denervation $43,5 \pm 5,1$ ml/min/1,73m², $p = 0,14$, 48 Stunden nach Intervention $43,3 \pm 3,2$ ml/min/1,73m², $p = 0,1$ und 3-Monate-Follow-Up: $51,9 \pm 10,2$ ml/min/1,73m², $p = 0,14$) (Abbildung 20, Tabelle 14) zeigten signifikante Veränderungen. Auch im Langzeitverlauf nach renaler Denervation ergab sich kein Hinweis für eine Verschlechterung der Nierenfunktion bemessen an der Kreatininkonzentrationen (Baseline: 1,47 mg/dl [IQR: 1,4-1,75] vs 1,4 mg/dl [IQR 1,2-1,5, $p = 0,17$] 3 Jahre nach RDN), oder der glomerulären Filtrationsrate (Baseline: $41,2 \pm 4,3$ ml/min/1,73m² vs. $48,8 \pm 13,9$ ml/min/1,73m², $p = 0,34$ nach 3 Jahre nach RDN). Bei der Betrachtung der glomerulären Filtrationsrate zeigt sich im 3-Monate-Follow-Up eine steigende Tendenz (Abbildung 20).

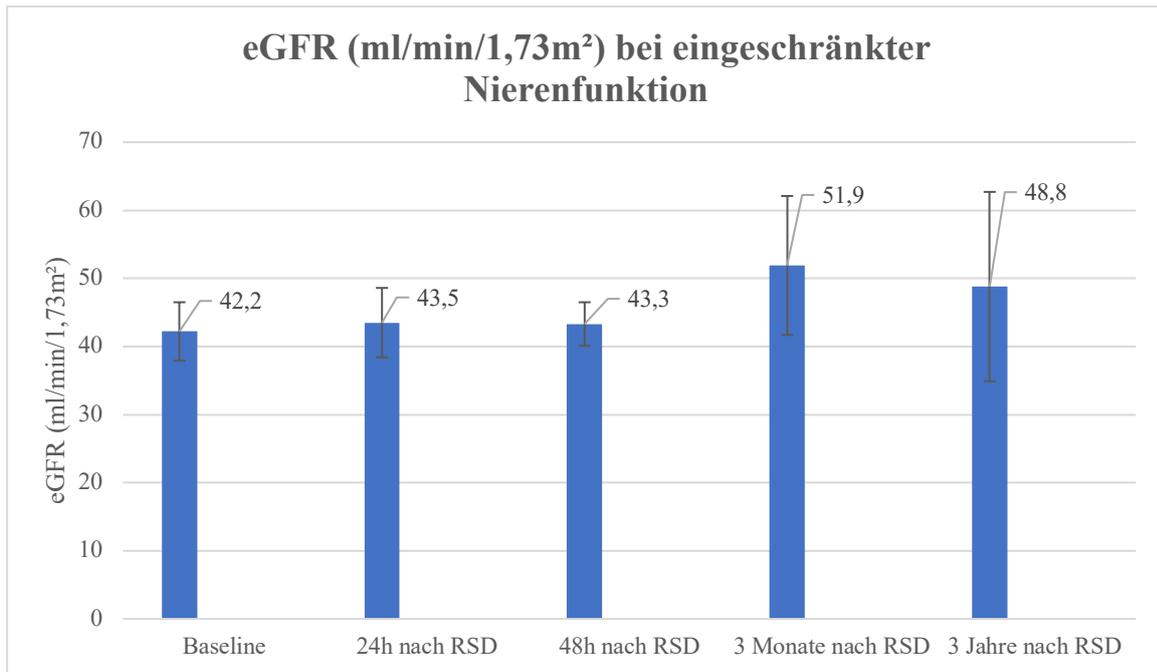


Abbildung 20: Vergleich der eGFR-Werte bei eingeschränkter Nierenfunktion Baseline und zu Follow-Up-Zeitpunkten (24h, 48h, 3 Monate, 3 Jahre) nach RDN (Baseline, 24h, 48h, 3Monate n=8, 3 Jahre n=6, p Baseline/24h = 0,14, p Baseline/48h =0,1, p Baseline/ 3Monate =0,14, p Baseline/3Jahre =0,34)

4.7.2 NGAL und KIM bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei der Analyse der Biomarker NGAL und KIM in der Subgruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigten die Konzentrationen der gemessenen Biomarker keine signifikanten Veränderungen (vgl. Tabelle 14). Die NGAL-Konzentrationen im Urin der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigten keinen signifikanten Anstieg (Baseline 19,7 (IQR 11,9-44,7), 24h nach RDN 10,6 (IQR 5,8-41,8, $p = 0,12$), 48h nach RDN 9,1 (IQR 1,9-39,1, $p = 0,6$), 3 Monate nach RDN 21,1 (IQR 8,1-48,0, $p = 0,18$)). Ebenso verhielt es sich in der Messung der KIM-1-Konzentrationen im Studienverlauf (Baseline 0,93 (IQR 0,45-1,2), 24h nach RDN 0,47 (IQR 0,36-0,85, $p = 0,89$), 48h nach RDN 0,68 (IQR 0,34-1,2), $p = 0,72$, 3 Monate nach RDN 0,51 (IQR 0,17-0,84, $p = 0,18$)).

Die Ergebnisse der KIM-1-Konzentrationen bei reduzierter Nierenfunktion zeigen zwar einen Abfall nach 24h, sowie nach 3 Monaten, eine statistische Signifikanz ließ sich jedoch nicht nachweisen (vgl. Tabelle 14).

Labordaten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

	Baseline	24h nach RDN	48h nach RDN	3 Monate nach RDN	3 Jahre nach RDN
Kreatinin (mg/dl)	1,47 (IQR 1,4-1,75)	1,45 (IQR 1,17-1,83)	1,5 (IQR 1,35-1,91)	1,45 (IQR 1,22-1,7)	1,4 (IQR 1,2-1,5)
<i>p</i>		0,17	0,1	0,14	0,17
eGFR (ml/Min/1,73m²)	41,2 ± 4,3	43,5 ± 5,1	43,3 ± 3,2	51,9 ± 10,2	48,8 ± 13,9
<i>p</i>		0,14	0,1	0,14	0,34
NGAL (ng/ml)	19,7 (IQR 11,9-44,7)	10,6 (IQR 5,8-41,8)	9,1 (IQR 1,9-39,1)	21,1 (IQR 8,1-48,0)	
<i>p</i>		0,12	0,6	0,18	
KIM-1 (ng/ml)	0,93 (IQR 0,45-1,2)	0,47 (IQR 0,36-0,85)	0,68 (IQR 0,34-1,2)	0,51 (IQR 0,17-0,84)	
<i>p</i>		0,89	0,72	0,18	

Tabelle 14: Übersicht der Labordaten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

5 Diskussion

Arterielle Hypertonie ist weltweit einer der führenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität [8]. Es ist bekannt, dass ein systolischer Blutdruck bereits mit 20mmHg oberhalb des Zielwertes zu einer Verdopplung des Risikos für Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann [96]. Dennoch ist die Therapie herausfordernd und bleibt häufig ungenügend. So erreichen weniger als ein Drittel der Patienten mit arterieller Hypertonie der Zielblutdruck von <140/90mmHg entsprechend der Leitlinienempfehlungen [96]. Für Patienten mit arterieller Hypertonie, die auch unter maximaler medikamentöser Behandlung weiterhin hypertensive Blutdruckwerte zeigen gilt die renale Denervation als zusätzliche Therapieoption. Dies wurde auch kürzlich durch das Positionspapier der European Society of Hypertension bestätigt [17].

5.1 Blutdruckreduktion

In der vorliegenden Studie konnte nach Durchführung der renalen Denervation eine signifikante Blutdruckreduktion um 26mmHg nach 3 Monaten dokumentiert, sowie ein anhaltender Effekt um 23mmHg bis zu drei Jahren nach renaler Denervation bestätigt werden.

Eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems wird als Grundlage der Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie zugrunde gelegt. Hierbei wird die Blutdruckregulation durch Fasern des sympathischen Nervensystems, die entlang der Nierenarterien verlaufen, beeinflusst. [16, 97]. Entsprechend konnte in der Mitte des letzten Jahrhunderts durch chirurgische Unterbrechung der sympathischen Fasern eine suffiziente Blutdruckreduktion erreicht werden. Außerdem ließ sich nachweisen, dass bei essentieller arterieller Hypertonie eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems besteht [12]. Diesen Regelkreis durch die Prozedur einer RDN zu modulieren, zeigt anhand der hier vorliegenden Ergebnisse eine gute Wirksamkeit. Entsprechend konnte eine deutliche Reduktion der Blutdruckwerte auch im Kollektiv dieser Arbeit erzielt werden.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie, so spielt im direkten Vergleich vor allem eine Auseinandersetzung mit den Ergebnissen der Symplicity Studien HTN-1, HTN-2 und HTN-3 eine entscheidende Rolle. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie ist mit dem Patientenkollektiv der HTN Studien vergleichbar (Alter, Geschlecht) Auch die

verwendeten Katheter waren vergleichbar. Als wichtiger Unterschied ist zu nennen, dass in der vorliegenden Studie keine afroamerikanischen Patienten eingeschlossen wurden. Dies spielt insbesondere bei der Betrachtung der Blutdrucksenkung eine Rolle, da für diese Bevölkerungsgruppe unter anderem genetische Polymorphismen bekannt sind, welche den Erfolg einer Blutdrucksenkung beeinflussen können. Dazu kommen im Vergleich zur vorliegenden Studie weniger erfahrene Untersucher bei der Durchführung der renalen Denervation im Rahmen der HTN-3-Studie. Entsprechend zeigte sich in der HTN-3-Studie für dieses Patientenkollektiv eine geringere Reduktion des Blutdrucks [37].

Im direkten Vergleich der hier erreichten Blutdruckreduktion, mit der der Symplicity HTN-Studien lassen sich die Ergebnisse wie folgt bewerten: Die deutlichste Blutdrucksenkung nach 6 Monaten ließ sich in der HTN-2 Studie beschreiben (-32mmHg systolisch), die geringste erzielte die HTN-1-Studie mit -22mmHg systolisch. Die hier vorliegenden Ergebnisse liegen mit -26mmHg 3 Monate, -23mmHg 4 Wochen bzw. -23mmHg 3 Jahre nach Denervation zwischen beiden Studien.

Die Symplicity HTN-3 Studie weicht in ihren Ergebnissen deutlich von anderen bisher publizierten Daten ab. Somit auch von denen der Symplicity HTN-1 und HTN-2 Studien und von denen der hier vorliegenden Studie. In der HTN-3 Studie ließ sich im Hinblick auf die Blutdruckreduktion kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten nach renaler Denervation und einer Shamegruppe nach sechs Monaten nachweisen. Die an Office-Werten gemessene Blutdruckreduktion betrug -14,13mmHg im Patientenkollektiv der Denervationsgruppe und -11,74mmHg bei den Patienten, die lediglich einer Scheinprozedur unterzogen wurden [37].

Als Erklärung für die abweichenden Ergebnisse finden sich unterschiedliche Gründe. Zum einen ist die Qualität der Durchführung der renalen Denervation ein entscheidender Faktor, zum anderen kann ein Placeboeffekt im Kollektiv der Shamegruppe nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Zusätzlich muss außerdem in Betracht gezogen werden, dass die auch mit einer Scheinprozedur verbundenen Ergebnisse möglicherweise zu einer besseren Adhärenz der Patienten (sowohl Lebensstiländerungen als auch Medikamenteneinnahme) geführt haben könnten. Betrachtet man die Vorbereitung der Studienpatienten in der HTN-3-Studie, muss kritisch bemerkt werden, dass noch zwei Wochen vor Studienbeginn und Bestimmung des Baseline-Blutdruckwertes eine Umstellung der Medikation bei einigen Patienten durchgeführt wurde. Da davon auszugehen ist, dass der Zeitraum bis zur endgültigen Wirkung einer medikamentösen antihypertensiven Therapie

mitunter Wochen betragen kann, muss geschlussfolgert werden, dass diese Umstellung unter Umständen ein Störfaktor in der Bestimmung der basalen Blutdruckwerte darstellen könnte [98]. In der hier vorliegenden Arbeit wurden 6 Wochen vor Studienbeginn keinerlei Veränderungen an der antihypertensiven Medikation mehr vorgenommen.

Ein weiterer Kritikpunkt an der HTN-3-Studie ist in der Durchführung der renalen Denervation zu finden. Ausreichender Kontakt zur arteriellen Gefäßwand, angemessene Platzierung und Anzahl der Ablationspunkte müssen für eine erfolgreiche renale Denervation sichergestellt sein. Ein Großteil der durchführenden Ärzte hat bei genauer Betrachtung nicht ausreichend Erfahrung mit der Prozedur gehabt. So haben 31% der 111 Mediziner nur eine einzige Denervation durchgeführt. Bei 60% der behandelten Patienten wurde zudem nur ein Ablationspunkt gesetzt [98]. Zum Vergleich wurden bei dem hier dargestellten Patientenkollektiv im Mittel rechts 5,4 und links 5,7 Ablationspunkte gesetzt. In der Symplicity HTN-1-Studie waren es rechts im Mittel 4,2 und links 3,7. Konsequenterweise muss in diesem Zusammenhang reflektiert werden, ob die deutliche Untersucherabhängigkeit der Prozedur der renalen Denervation eventuell ein Zeichen ungenügender Schulung der Durchführenden sein könnte. Eventuell müssen folglich der Ergebnisse der HTN-3 Studie eher in Bezug auf letztere Kritikpunkte als auf die tatsächliche Wirksamkeit der renalen Denervation betrachtet werden. Als Konsequenz aus diesen Beobachtungen binden die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, die Deutsche Hochdruckliga, die Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie die Zertifizierung als „Renale-Denervations-Zentrum“ an klare Kriterien wie etwa >25 Eingriffe an Nierenarterien bzw. 15 RDN pro Jahr [99].

Die Ergebnisse der SPYRAL-HTN-ON-MED-Studie und die SPYRAL-HTN-OFF-MED-Studie konnten schließlich die Ergebnisse der HTN-3 Studie widerlegen [40, 41]. Hier ließ sich in einem prospektiven, randomisierten und doppelblinden Studiendesign entsprechend ein signifikanter Blutdruckabfall nur in der Denervationsgruppe nachweisen. Sowohl unter Weiterführung der medikamentösen Therapie (SPYRAL-HTN-ON-MED) als auch nach Ausschleichen medikamentöser Blutdrucktherapie (SPYRAL-HTN-OFF-MED) [40, 41]. SPYRAL-HTN-OFF-MED zeichnete sich zusätzlich durch den Einschluss von therapienaiven Patienten mit moderater Hypertonie aus, bei denen ebenfalls eine Wirksamkeit der renalen Denervation gezeigt werden konnte [40, 41]. Ebenso konnte durch die DENERHTN-Studie eine Überlegenheit der renalen Denervation in Kombination mit einer optimalen medikamentösen Therapie gegenüber der alleinigen

Medikamentengabe bewiesen werden [100]. Im Unterschied zu der hier vorliegenden Studie wurde die Prozedur der renalen Denervation bei Patienten der SPYRAL-HTN-Studienreihe mit einem neuen multipolaren Ablationskatheter in verändertem dreidimensionalem Design durchgeführt.

Die Langzeitergebnisse der vorliegenden Studie drei Jahren nach renaler Denervation erlauben einen Vergleich zu Daten aus dem SYMPPLICITY-Register. Es konnten aus diesem weltweiten Register Daten von 872 Patienten 3 Jahre nach renaler Denervation erfasst werden. Es zeigte sich hier eine Blutdruckreduktion um -16,5mmHg nach 3 Jahren. Womit der Blutdruckabfall in den Registerdaten geringer ausfällt, als in der hier vorliegenden Studie (-16,5mmHg vs. -23,4mmHg) [101]. Langzeitdaten der SYMPPLICITY-HTN-1-Studie relativieren diesen Vergleich. Hier konnten Daten von 88 der ehemals 153 eingeschlossenen Patienten 36 Monate nach renaler Denervation ausgewertet werden. Es ergab sich eine Blutdruckreduktion von -32mmHg [31]. Die hier gezeigte Blutdruckreduktion liegt somit zwischen den Ergebnissen beider Studien.

Die Patienten der hier vorliegenden Studie wurden im Mittel mit 5,4 antihypertensiven Substanzen in maximal tolerierbarer Dosierung behandelt, erreichten aber trotz dieser Medikation nicht den angestrebten normotensiven Zielbereich. 3 Monate nach der Prozedur konnte eine normale Blutdrucksituation oder zumindest eine deutliche Reduktion der Blutdruckwerte beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch andere Studien, die Langzeitbeobachtungen des Blutdrucks nach renaler Denervation durchführten [101].

Betrachtet man zusätzlich Studien medikamentöser Blutdrucktherapie so lassen sich vergleichbare Ergebnisse aufzeigen. In der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden COACH Studie wurden 1940 therapienaive Patienten mit arterieller Hypertonie in unterschiedliche Therapiearme (Olmesartan-Monotherapie, Amlodipin-Monotherapie oder Kombinationstherapie aus Olmesartan und Amlodipin in unterschiedlichen Dosierungen) randomisiert. Nach einer Studiendauer von 8 Wochen zeigte sich für die Gruppe der Olmesartan-Monotherapie im Mittel eine Blutdruckreduktion von $-11,5 \pm 15,23$ mmHg [102]. Ein vergleichbarer Effekt zeigt sich in den Ergebnissen der HTN-OFF-MED-Studie, in welcher Patienten eingeschlossen wurden, die zum Studienzeitpunkt keine blutdrucksenkenden Medikamente einnahmen. Eine Kontrolle erfolgte durch Scheinprozedur. 3 Monate nach renaler Denervation konnte eine signifikante Blutdrucksenkung in der Denervationsgruppe um 9,2mmHg (IQR 11,6-6,9) gezeigt werden.

Betrachtet man jedoch Studien, die explizit Patienten mit refraktärer Hypertonie untersuchen, so lässt sich eine Abweichung der Blutdruckreduktion feststellen. In einer doppelblinden, randomisierten Studie zu medikamentöser Blutdrucktherapie bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie zeigte sich eine Blutdruckreduktion, die entsprechend unter der hier gezeigten liegt. Es wurden 112 Patienten unter einer medikamentösen Therapie mit drei oder mehr Antihypertensiva untersucht, deren Therapie im Studienverlauf um Spironolacton bzw. Placebo ergänzt wurde. Nach einem Studienzeitraum von 16 Wochen zeigte sich eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10,5 mmHg (IQR 14,5-6,5mmHg) [103]. Eine weitere prospektiv randomisierte Studie zeigt ähnliche Ergebnisse. Hier wurden 167 Patienten unter einer bestehenden Medikation mit Irbesartan, Hydrochlorothiazid und Amlodipin in die Studie eingeschlossen. Die medikamentöse Therapie wurde bis zu 10 Wochen Studiendauer bei weiterhin ungenügender Blutdrucksenkung je nach Therapiearm entweder mit Spironolacton, Furosemid, Amilorid (Therapiearm der sequenziellen Nephronblockade) oder mit Bisoprolol und Ramipril (Therapiearm mit des Renin-Angiotensin-Systems) gesteigert. Nach 12 Wochen zeigte sich eine Blutdruckreduktion um 18 ± 13 mmHg in der Gruppe der sequentiellen Nephronblockade sowie eine Reduktion um 7 ± 11 mmHg in der Gruppe des Renin-Angiotensin-Systems [104]. Es lässt sich also festhalten, dass die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit eine größere Blutdrucksenkung zeigen, als die reine medikamentöse Therapie in einem Kollektiv aus Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie. Die Blutdrucksenkung mittels RDN bei therapienaiven Patienten lässt sich mit der eine medikamentösen Monotherapie vergleichen.

Besonders für Patienten, die auf Grund von Unverträglichkeiten oder Vorerkrankungen medikamentös schwierig zu therapieren sind, stellt die renale Denervation eine entscheidende Therapieoption dar.

Ein Kollektiv könnte hier vor allem Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sein, da sich bei ihnen eine medikamentöse Therapie oft nur eingeschränkt umsetzen lässt. Trotzdem würden gerade diese Patienten besonders aufgrund ihrer Vorerkrankung von einer effektiven Blutdruckkontrolle profitieren. Entsprechend der Leitlinie der deutschen Hochdruckliga und der europäischen Gesellschaft für Kardiologie ergibt sich für dieses Patientenkollektiv sogar die Empfehlung zu einer strengeren Einstellung der Blutdruckwerte [1].

Besondere Schwierigkeiten in diesem Zusammenhang konnte bereits die PRAGUE 15-Studie hinweisen. Hier erfolgte in prospektiv, randomisiertem Design ein Vergleich der renalen Denervation mit einer maximalen Therapie mit Spironolacton. Nach sechs Monate zeigte sich eine vergleichbare Blutdrucksenkung beider Gruppen. Es zeigten sich jedoch auch deutlich mehr schwerwiegende Nebenwirkungen in der Gruppe der alleinigen Pharmakotherapie. Hierunter vor allem auch Verschlechterungen der Nierenfunktion [105].

Für die Patienten dieser Studie stellt die renale Denervation eine neue Therapieoption ihres bis dahin medikamentös nicht ausreichend eingestellten Hypertonus dar. Mit der interventionellen Methode konnte eine suffiziente Blutdrucksenkung erzielt werden und damit einhergehend sowohl eine Reduktion der Mortalität wie auch der Morbidität. Die Methode zeigte sich im Zeitraum der vorliegenden Studie als sicher, es wurden weder akute prozedurassoziierte Komplikationen noch relevante Langzeitkomplikationen erfasst.

Zusammenfassend kann die renale Denervation anhand der hier vorliegenden Daten als erfolgreiche und sichere Therapieoption für Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie auch bei eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$) betrachtet werden. Dieser Aspekt wird auch durch das 2021 veröffentlichte Positionspapier der European Society of Hypertension bestätigt. Hier wird erneut untermauert, dass auch unter Berücksichtigung der bis dahin veröffentlichten Studien die renale Denervation eine insgesamt sichere und erfolgreiche Therapieoption für Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie ist. In Bezug auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$) fehlen entsprechende Untersuchungen. Registerdaten zeigen jedoch bei einem Patientenkollektiv mit einer $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ keine Verschlechterung der Nierenfunktion nach RDN [101].

5.2 Biomarker NGAL, KIM-1, Kreatinin und eGFR

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion stellen in der Therapie der arteriellen Hypertonie eine besondere Herausforderung dar. Nicht alle verfügbaren Medikamente sind einsetzbar, doch besonders für diese Patienten ist eine strenge Einstellung der Blutdruckwerte empfohlen [1]. Aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit refraktärer Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion profitiert diese Patientengruppe von einer Blutdruckkontrolle, so dass die RDN in diesem Zusammenhang eine effektive Therapieoption darstellt [17].

In bisherigen Studien wurden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wegen einer potenziellen Gefahr einer Nierenschädigung durch die Prozedur ausgeschlossen. So können Kontrastmittel, Vasospasmen oder Mikroembolien während der Prozedur die Nieren zusätzlich schädigen [42].

Der Einfluss der renalen Denervation auf die Nierenfunktion wurde bisher nicht ausreichend untersucht [17]. Mithilfe spezifischer Marker eines strukturellen Nierenschadens wie NGAL und KIM-1, sowie Marker einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin, Harnstoff und eGFR) konnte in dieser Studie eine mögliche Schädigungen der Nierenfunktion sowie auch strukturelle Nierenschäden durch die Prozedur der renalen Denervation akut und im Langzeitverlauf über drei Jahre untersucht werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keinen Hinweis auf eine funktionelle oder strukturelle Nierenschädigung durch die Prozedur der renalen Denervation. Dies gilt für eine strukturelle Nierenschädigung im Kurzzeitverlauf (4 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 3 Monate nach renaler Denervation) nach der Prozedur, wie auch für eine funktionelle Langzeitbeobachtung bis zu drei Jahren nach renaler Denervation. Vergleichbare Daten in Bezug auf einen funktionellen Nierenschaden konnten bereits in mehreren Studien gezeigt werden [106]. So zum Beispiel auch in Auswertungen des Global Symlicity Registers. Hier konnten bei 1742 Patienten Daten bis zu 3 Jahre nach renaler Denervation erfasst werden. Mittels eGFR konnte ein funktionaler Nierenschaden nach renaler Denervation auch im Langzeitverlauf ausgeschlossen werden. Im Unterschied zu der hier vorliegenden Arbeit wurden jedoch zu keinem Zeitpunkt Parameter eines strukturellen Nierenschadens erfasst. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht untersucht [101]. In den Ergebnissen aus dem Global Symlicity Registers wie auch in anderen vergleichbaren Publikationen zeigt sich im Verlauf nach renaler Denervation ein geringer

Abfall der eGFR, der die zu erwartende Reduktion der Nierenfunktion jedoch nicht überstieg [101, 107].

Dieser Effekt wird in der Literatur im Zusammenhang mit einer Reduktion des renalen Filtrationsdrucks durch Abnahme des systolischen Blutdrucks in Verbindung gebracht und zeigt sich auch nach medikamentöser Therapie einer der arteriellen Hypertonie [108, 109].

Diese Ergebnisse weichen von denen der hier vorliegenden Arbeit ab. Sowohl im Gesamtkollektiv wie auch im Kollektiv der eingeschränkten Nierenfunktion zeigt sich im Studienverlauf keine signifikante Änderung der eGFR (eGFR Baseline 79,7ml/Min/1,73m² vs. eGFR 3 Jahre nach RDN 79,5ml/Min/1,73m²).

Diese Beobachtung ist von Bedeutung, da ein Absinken der eGFR und damit der Nierenfunktion im Sinne eines Alterungsprozess zu erwarten gewesen wäre [110], [111]. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist pro Jahr eine Abnahme der eGFR um 0,5-2,7 ml/min/1,73m² beschrieben [101]. Eine Reduktion der eGFR um bis zu 30% ist entsprechend der Leitlinie für arterielle Hypertonie und Nierenerkrankungen passager unter medikamentöser antihypertensiver Therapie tolerabel [112]. Dennoch zeigen die Daten der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Abfall der eGFR. Eine Erklärung für diese Beobachtung kann eine Zunahme des renalen Blutflusses nach RDN durch Reduktion des renalen Gewebewiderstand sein [36]. Darüber hinaus ist der Anteil an Diabetikern im Kollektiv dieser Studien mit 36% geringer als in den Vergleichsstudien. Besonders Diabetiker sind jedoch von einer Reduktion der GFR im zunehmenden Alter betroffen [113]. Eine weitere Erklärung kann sich direkt durch die Therapie mittels renaler Denervation ergeben. Die effektive Blutdruckreduktion kann das Risiko für Nierenversagen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verringern [114]. Mit guter Blutdruckeinstellung ist darüber hinaus mit der Behandlung der arteriellen Hypertonie eine der wichtigsten Ursachen für die Abnahme der eGFR bei Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz beseitigt [115].

Über die eGFR hinaus zeigte die vorliegende Studie ebenfalls eine Reduktion der Biomarker eines strukturellen Nierenschadens (NGAL, KIM-1) im Verlauf nach renaler Denervation.

Der erste Abfall zeigt sich bereits früh nach Durchführung der Intervention und betrifft alle gemessenen Biomarker im Vergleich zu den Baselinewerten. Diese Reduktion ist

möglicherweise auf eine intensiviertere periinterventionelle Infusionstherapie zurückzuführen, dennoch zeigt sich eine Reduktion der Biomarker auch im weiteren Studienverlauf. Bei der Messung von NGAL und KIM-1 erreicht der Abfall statistische Signifikanz.

Ein Grund für diese Ergebnisse kann die Abnahme der sympathischen Aktivität durch die renale Denervation sein, denn ein grundsätzlicher Zusammenhang zwischen Nierenschäden und erhöhter sympathischer Aktivität ist bekannt: Durch gesteigerte Stimulation der Nieren durch Efferenzen des sympathischen Nervensystems werden Reninsekretion und Natriumreabsorption gesteigert, der renale Blutfluss sinkt während der Gefäßtonus steigt. [116].

Von besonderer Bedeutung ist darüber hinaus der fehlende Nachweis einer zusätzlichen Nierenschädigung durch die Prozedur der renalen Denervation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Auch in diesem Kollektiv ergibt sich anhand der vorliegenden Studie kein Hinweis für eine Nierenschädigung- weder akut 24 Stunden und 48 Stunden nach renaler Denervation durch die Untersuchung von eGFR, Kreatinin, Harnstoff, KIM-1 und NGAL noch im Langzeitverlauf durch die Messung von Kreatinin und eGFR 3 Jahre nach RDN.

Es zeigen neben der hier vorliegenden Studie mehrere weitere Arbeiten, wie sich die renale Denervation positiv auf die Nierenfunktion auswirken kann, doch wurden Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion ($eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$) in diesen Studien ausgeschlossen [36, 37, 117, 118].

In der hier vorliegenden Studie zeigten sich bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, also noch vor der renalen Denervation leicht erhöhte Werte von KIM-1 und NGAL im Urin der Probanden. Eine Erklärung hierfür findet sich möglicherweise in der Tatsache, dass ein Teil der Patienten von Diabetes betroffen ist. Diabetes ist mit erhöhten KIM-1-Konzentrationen assoziiert [119]. Der entscheidende Grund hierfür scheint jedoch vor allem die über Jahre bestehende hypertensive Grundsituation der Patienten zu sein [120].

In diesem Zusammenhang muss außerdem erwähnt sein, dass NGAL neben den Nieren auch in anderen Geweben wie beispielsweise Lunge, Leber, Magen und Kolon produziert wird. Üblicherweise wird dieses extrarenale, im Blut zirkulierende, NGAL vollständig reabsorbiert. Entsprechend ist die Bestimmung von NGAL im Urin der Bestimmung von NGAL im Serum überlegen. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass unter ausgeprägter Proteinurie aufgrund einer Konkurrenz um denselben Transporter eine verminderte

Reabsorption von NGAL und entsprechend eine erhöhte Konzentration im Urin nachzuweisen ist [121, 122]. Bei einem Kollektiv aus Patientin mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie und entsprechend langjährigem Hypertonus ist das Risiko einer hypertensiven Nephropathie mit Proteinurie erhöht [123]. Entsprechend zeigen sich bereits zu Beginn der Studie erhöhte Konzentrationen von NGAL im Urin der Probanden. Entscheidend bleibt jedoch, dass im weiteren Studienverlauf kein signifikanter Anstieg als Hinweis für einen Nierenschaden durch RDN nachzuweisen ist.

NGAL und KIM-1 gelten als etablierte Marker in der Diagnostik eines akuten strukturellen Nierenschadens und bringen den entsprechenden Nachweis dieser Arbeit [76, 84].

Es finden sich sowohl für NGAL wie auch für KIM-1 zahlreiche Studien, die ihre Eignung als Biomarker zum Nachweis eines akuten Nierenversagens belegen. Ebenso zeigen sich jedoch für beide Marker einige Studien, in denen dieser Nachweis nicht gelingt. Ursächlich für diese Abweichungen könnte die Tatsache sein, dass es an einer adäquaten Definition von akutem Nierenversagen mangelt. Meistens erfolgt die Referenzdiagnostik über sCr, welches für diesen zu ungenau ist. Entsprechend kann das Resultat sein, dass Studienkollektive aufgrund der beschränkten Möglichkeit einer adäquaten Auswahl der Probanden potentiell heterogen bleiben [124, 125]. Durch die Langzeitbeobachtung in der hier vorliegenden Studie ergibt sich eine zusätzliche Bestätigung der Ergebnisse aus den Messungen von NGAL und KIM-1. Es ergab sich postintentionell kein Hinweis für einen akuten strukturellen Nierenschaden durch RDN. Ein solcher hätte im weiteren Verlauf zu einem funktionellen Nierenschaden geführt [43]. Durch die Messung funktioneller Parameter wie eGFR, Kreatinin und Harnstoff im weiteren Studienverlauf (3 Monate und 3 Jahre nach renaler Denervation) konnte auch dieser Nierenschaden ausgeschlossen und die Sicherheit der renalen Denervation bestätigt werden.

6 Zusammenfassung

Die arterielle Hypertonie zählt zu den häufigsten Erkrankungen in Europa und stellt zusätzlich einen entscheidenden Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Entsprechend wichtig ist eine erfolgreiche Therapie betroffener Patienten. In diesem Zusammenhang erscheint insbesondere die Behandlung einer therapierefraktären arterielle Hypertonie als besondere Herausforderung. Hierbei handelt es sich um einen Bluthochdruck, der sich trotz einer optimierten medikamentösen Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva (inklusive Diuretikum) nicht in den gewünschten Zielbereich senken lässt.

Als ausschlaggebende Ursache für eine therapierefraktäre Hypertonie wird im Allgemeinen unter anderem eine gesteigerte Aktivität des Sympathikus gesehen. In diesem Zusammenhang ergibt sich neben der medikamentösen Therapie die Option einer interventionellen Therapie mittels Radiofrequenzablation der sympathischen Fasern entlang der Nierenarterien. Ziel dieser Methode ist es, die sympathische Aktivität an den Nieren zu modulieren und somit einen bestehenden Bluthochdruck zu behandeln.

In der hier vorliegenden Studie konnte ein Erfolg dieser Methode gezeigt werden. Es wurden insgesamt 62 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie, welche sich zur Behandlung mittels renaler Denervation an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim und dem UKGM Gießen vorstellten in die Studie eingeschlossen. Bei einem Blutdruck von $161 \pm 14,8$ mmHg zum Baseline-Zeitpunkt konnte im Verlauf von vier Wochen eine Senkung auf $138 \pm 15,9$ mmHg und somit eine Blutdruckreduktion von $23 \pm 10,3$ mmHg gezeigt werden. Nach drei Monaten ließ sich eine Senkung um $26 \pm 11,2$ mmHg nachweisen. In Langzeituntersuchungen 3 Jahre nach Durchführung der renalen Denervation konnte ein anhaltender Effekt nachgewiesen werden – die Blutdruckreduktion belief sich auf 23 mmHg nach 3 Jahren.

Eine besondere Rolle in der Therapie einer arteriellen Hypertonie stellen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dar. Nicht alleine, weil eine konsequente Einstellung der Blutdruckwerte einen entscheidenden Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung haben kann, sondern auch weil für niereninsuffiziente Patienten gemäß Leitlinie eine umso strengere Blutdruckeinstellung empfohlen wird, um dem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil zu entsprechen. Die medikamentöse Einstellung dieser Patienten ist durch Dosisgrenzen und Elektrolytschwankungen eingeschränkt. In Studien zur renalen Denervation wurden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund möglicher

periinterventioneller renaler Komplikationen grundsätzlich ausgeschlossen. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Sicherheit der beschriebenen Methode im Hinblick auf renale Komplikationen zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden in der hier vorliegenden Studie neben bereits etablierten laborchemischen Parametern wie Kreatinin, Harnstoff und eGFR bei allen Patienten die neuen Biomarker NGAL und KIM-1 periprozedural untersucht.

Bei NGAL handelt es sich um ein Protein aus Zellen des distalen Nephrons, KIM-1 stellt ein Transmembranprotein des proximalen Tubulus der Nieren dar. Beide werden im Falle eines Nierenschadens exprimiert und können quantitativ im Urin gemessen werden. Der entscheidende Vorteil beider Biomarker ist die frühe Nachweisbarkeit bereits wenige Stunden nach Schädigung der Nieren, während sich etablierte Marker erst mit einsetzendem Funktionsverlust nachweisen lassen. Bei keinem der 62 eingeschlossenen Patienten ließ sich in dieser Studie eine Schädigung der Nieren durch die Prozedur der renalen Denervation feststellen. Die Konzentrationen von KIM-1 im Urin der Studienpatienten zeigten zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen signifikanten Anstieg. Weder 24 Stunden nach RDN (0,53ng/ml [IQR 0,37-0,82] vs. 0,65ng/ml [IQR 0,30-0,95]; $p = 0,54$) noch 48 Stunden nach renaler Denervation (0,61ng/ml [IQR 0,38-0,81] vs. 0,65ng/ml [IQR 0,30-0,95]; $p = 0,78$). Dies bestätigte sich auch 3 Monate nach renaler Denervation (0,61ng/ml [IQR 0,38-0,81] vs. 0,63ng/ml [IQR 0,30-0,95]; $p = 0,77$).

Vergleichbares zeigte sich für den Nachweis von NGAL im Urin der Patienten. Die NGAL-Werte vier Stunden nach RDN betragen 8,7ng/ml (IQR 4,9-20,6, $p < 0,001$), während sie vor der Intervention noch durchschnittlich 16,9ng/ml (IQR 6,8-34,1, $p < 0,001$) betragen, 24 Stunden nach RDN danach betragen sie im Mittel 14,0ng/ml (IQR: 6,2-39,8), 48 Stunden nach Intervention lagen die NGAL-Konzentrationen durchschnittlich bei 14,0ng/ml (IQR 4,7-35,8), zum Zeitpunkt des 3-Monate-Follow-Ups zeigten sich Konzentrationen von 13,3ng/ml (IQR 4,8-27,9).

Abschließend lässt sich also zusammenfassen, dass die Methode der renalen Denervation eine geeignete interventionelle Methode zur Behandlung einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie darstellt. Es ergibt sich kein Hinweis einer Schädigung der Nieren durch die Prozedur, sodass in Zukunft gegebenenfalls auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dieser Therapie zugeführt werden können.

7 Summary

Arterial hypertension is one of the most common diseases in Europe and as one of these represents a decisive risk factor for cardiovascular diseases. Therefore, successful therapy for affected patients is very important. In this context, the treatment of refractory arterial hypertension happens to be a significant challenge as there is a hypertension that cannot be reduced to the desired target range, despite an optimized drug therapy with at least three antihypertensives (including diuretics).

In general, the decisive cause of therapy-refractory hypertension is seen in increased activity of the sympathetic nervous system. In this context, in addition to drug therapy, there is the option of interventional therapy using radiofrequency ablation of the sympathetic fibres along the renal arteries. The aim of this method is to modulate the sympathetic activity at the kidneys and thus treat hypertension.

In this study a success of this method could be evidenced. A total of 62 patients with therapy-refractory hypertension, who presented themselves for treatment by renal denervation at the Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim and the UKGM Gießen, took part in the study. With a blood pressure of 161 ± 14.8 mmHg at baseline, a reduction to 138 ± 15.9 mmHg and thus a blood pressure reduction of 23 ± 10.3 mmHg could be measured in the course of four weeks. After three months, a reduction of 26 ± 11.2 mmHg could be proved. In long-term studies three years after renal denervation, a sustained effect was shown - the blood pressure reduction happened to be 23mmHg after 3 years.

Patients with impaired renal function require special attention during the therapy of arterial hypertension. Not only because a consequent adjustment of blood pressure data can have a decisive influence on the disease's development, but also because, according to the guidelines, an even stricter blood pressure adjustment is recommended for patients with renal insufficiency in order to meet the increased cardiovascular risk profile. The medication adjustments for these patients are limited by dose limits and electrolyte fluctuations. In studies on renal denervation, patients with impaired renal function were generally excluded due to possible periinterventional renal complications. Therefore, it is necessary to investigate the safety of the described method regarding renal complications. For this purpose, the new biomarkers NGAL and KIM-1 were periprocedurally

investigated on all patients in this study added to already established laboratory chemical parameters such as creatinine, urea and eGFR.

NGAL is a protein from cells of the distal nephron, KIM-1 is a transmembrane protein of the proximal renal tubule. Both are expressed in case of renal damage and can be measured quantitatively in urine. The decisive advantage of both biomarkers is the early detectability already a few hours after kidney damage, whereas established markers can only be detected with the beginning of loss of function. None of the 62 patients included in this study has shown any damage to the kidneys caused by the renal denervation procedure. The concentrations of KIM-1 in the urine of the participating patients did not show a significant increase at any time during the study, neither 24 hours after RDN (0.53 ng/ml [IQR 0.37-0.82] vs 0.65 ng/ml [IQR 0.30-0.95]; $p = 0.54$) nor 48 hours after renal denervation (0.61 ng/ml [IQR 0.38-0.81] vs 0.65 ng/ml [IQR 0.30-0.95]; $p = 0.78$). This was also confirmed 3 months after renal denervation (0.61 ng/ml [IQR 0.38-0.81] vs. 0.63 ng/ml [IQR 0.30-0.95]; $p = 0.77$).

Similar results were obtained for the detection of NGAL in patients' urine. NGAL data four hours after RDN were 8.7 ng/ml [IQR 4.9-20.6, $p < 0.001$], averaging 16.9 ng/ml [IQR 6.8-34.1, $p < 0.001$] prior to intervention. 24 hours after RDN they averaged 14.0 ng/ml [IQR: 6.2-39.8) and 48 hours after intervention, NGAL concentrations averaged 14.0 ng/ml (IQR 4.7-35.8). At the time of the 3-month follow-up, concentrations reached 13.3 ng/ml (IQR 4.8-27.9).

In conclusion, renal denervation is a suitable interventional method for the treatment of refractory arterial hypertension. There is no evidence of damage to the kidneys as a result of the treatment, so that in future, patients with impaired renal function may also be treated with this therapy.

8 Abkürzungsverzeichnis

ABPM:	ambulatory blood pressure monitoring
AKI:	acute-kidney-injury
APACHE II:	acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AZ:	Aktenzeichen
BUN:	engl. Harnstoff
CMIA:	Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay
DHL:	Deutsche Hochdruckliga
eGFR:	estimated glomerular filtration rate
ELISA:	enzyme linked immunosorbent assay
ESC:	European Society of Cardiology
ESRD:	end stage renal disease
FDA:	Food and Drug Administration
IQR:	interquartile range
KIM-1:	Kidney-injury-molecule-1
NAG:	N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase
NGAL:	Neutrophil gelatinase-associated Lipocalin
NSAR:	nichtsteroidale Antirheumatika
pAVK:	peripherer arterieller Verschlusskrankheit
PSTC:	Predictive Safety Testing Consortium
RAAS:	Renin-Aldosteron-Angiotensin-System
RIFLE:	Risk Injury Failure Loss ESRD
RDN:	Renale Denervation
sCR:	serum creatinin, engl. Kreatinin
SD:	standard deviation, engl. Standardabweichung

9 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Basistherapie der arteriellen Hypertonie
- Abbildung 2: Die Rolle sympathischer Aktivierung in der Pathogenese arterieller Hypertonie
- Abbildung 3: Modulation der Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien
- Abbildung 4: Unterschiedliche Eigenschaften von KIM-1
- Abbildung 5: KIM-1 im direkten Vergleich zu etablierten renalen Biomarkern wie Harnstoff (BUN), N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG) und Kreatinin (sCr)
- Abbildung 6: NGAL-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten nach kardiopulmonalen Bypassoperationen im zeitlichen Bezug zum Anstieg des Serum-Kreatinins
- Abbildung 7: Studiendesign
- Abbildung 8: Startseite der BioReg-Datenbank
- Abbildung 9: Erfassung allgemeiner Patientencharakteristika in der Datenbank
- Abbildung 10: Erfassung von Prozedurdetails und Follow-Up-Inhalten in der Datenbank
- Abbildung 11: Erfassung der Laborwerte der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten
- Abbildung 12: Blutdruckverlauf nach renaler Denervation im Vergleich Baseline sowie 4 Wochen bzw. 3 Monate postprozedural
- Abbildung 13: KIM-1-Konzentrationen im Urin zum Baselinezeitpunkt, 4h, 24h, 48h und 3 Monate nach renaler Denervation (RDN)
- Abbildung 14: NGAL-Konzentrationen im Urin je 4h, 24h, 48h und 3 Monate nach renaler Denervation (RDN)
- Abbildung 15: Konzentrationen des sCr Baseline und zu den verschiedenen Follow-Up-Zeitpunkten (4h, 24h, 48h, 3 Monate) nach RDN
- Abbildung 16: Vergleich der eGFR-Werte Baseline und zu Follow-Up-Zeitpunkten (4h, 24h, 48h, 3 Monate) nach renaler Denervation (RDN)
- Abbildung 17: Blutdruckverlauf nach renaler Denervation im Vergleich Baseline sowie 3 Monate bzw. 3 Jahre postprozedural

- Abbildung 18: Konzentrationen des sCr baseline und zu den verschiedenen Follow-Up-Zeitpunkten (24h, 48h, 3 Jahre) nach renaler Denervation (RDN)
- Abbildung 19: Vergleich der eGFR-Werte Baseline und zu Follow-Up-Zeitpunkten (24h, 48h, 3 Jahre) nach RDN
- Abbildung 20: Vergleich der eGFR-Werte bei eingeschränkter Nierenfunktion Baseline und zu Follow-Up-Zeitpunkten (24h, 48h, 3 Monate) nach RDN

10 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie (mmHg)
- Tabelle 2: Standardisierte Blutdruckmessung
- Tabelle 3: Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens
- Tabelle 4: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung
- Tabelle 5: Anforderungen an einen idealen Biomarker
- Tabelle 6: Einschlusskriterien
- Tabelle 7: Ausschlusskriterien
- Tabelle 8: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten
- Tabelle 9: Prozedurdetails der renalen Denervation
- Tabelle 10: Blutdruck in mmHg Baseline, 4 Wochen und 3 Monate nach renaler Denervation
- Tabelle 11: Labordaten im Zeitverlauf bis 3 Monate nach RDN
- Tabelle 12: Blutdruckreduktion im Langzeitverlauf
- Tabelle 13: Übersicht der Labordaten der Patienten im 3-Jahre-Follow-Up
- Tabelle 14: Übersicht der Labordaten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

11 Literaturverzeichnis

- [1] G. Mancia *u. a.*, „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“.
- [2] K. Janhsen, H. Strube, A. Starker, und R. Koch-Institut, „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“, S. 38.
- [3] K. Wolf-Maier *u. a.*, „Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States“, *JAMA*, Bd. 289, Nr. 18, S. 2363–2369, Mai 2003, doi: 10.1001/jama.289.18.2363.
- [4] K. Wolf-Maier *u. a.*, „Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States“, *Hypertension*, Bd. 43, Nr. 1, S. 10–17, Jan. 2004, doi: 10.1161/01.HYP.0000103630.72812.10.
- [5] A. Makris, M. Seferou, und D. P. Papadopoulos, „Resistant Hypertension Workup and Approach to Treatment“, *Int. J. Hypertens.*, Bd. 2011, Dez. 2010, doi: 10.4061/2011/598694.
- [6] M. H. Forouzanfar *u. a.*, „Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015“, *JAMA*, Bd. 317, Nr. 2, S. 165–182, Jan. 2017, doi: 10.1001/jama.2016.19043.
- [7] A. V. Chobanian *u. a.*, „The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report“, *JAMA*, Bd. 289, Nr. 19, S. 2560–2571, Mai 2003, doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
- [8] G. Mancia *u. a.*, „2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertensionThe Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)“, *Eur. Heart J.*, Bd. 34, Nr. 28, S. 2159–2219, Juli 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eh151.
- [9] D. A. Calhoun *u. a.*, „Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research“, *Circulation*, Bd. 117, Nr. 25, S. e510–e526, Juni 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.
- [10] U. Esser, „Pocket-Leitlinie: Management der Arteriellen Hypertonie (Version 2013)“. <https://leitlinien.dgk.org/2014/pocket-leitlinie-management-der-arteriellen-hypertonie/> (zugegriffen Nov. 02, 2017).
- [11] E. D. Freis, „Veterans administration cooperative study group on hypertensive agents: Effects of age on treatment results“, *Am. J. Med.*, Bd. 90, Nr. 3, Supplement 1, S. S20–S23, März 1991, doi: 10.1016/0002-9343(91)90431-V.
- [12] C. Tsioufis *u. a.*, „Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System“, *Int. J. Hypertens.*, Bd. 2011, Jan. 2011, doi: 10.4061/2011/642416.
- [13] T. A. O. and C. for the A. C. ResearchGroup, „Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“, *JAMA*, Bd. 288, Nr. 23, S. 2981–2997, Dez. 2002, doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
- [14] M. P. Schlaich, P. A. Sobotka, H. Krum, E. Lambert, und M. D. Esler, „Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 361, Nr. 9, S. 932–934, Aug. 2009, doi: 10.1056/NEJMc0904179.
- [15] M. Esler *u. a.*, „Sympathetic Nerve Biology In Essential Hypertension“, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, Bd. 28, Nr. 12, S. 986–989, Dez. 2001, doi: 10.1046/j.1440-1681.2001.03566.x.
- [16] G. F. DiBona, „Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension“, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, Bd. 11, Nr. 2, S. 197–200, März 2002.

- [17] R. E. Schmieder *u. a.*, „European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021“, *J. Hypertens.*, Bd. 39, Nr. 9, S. 1733–1741, Sep. 2021, doi: 10.1097/HJH.0000000000002933.
- [18] I. H. Page und G. J. Heuer, „A SURGICAL TREATMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION“, *J. Clin. Invest.*, Bd. 14, Nr. 1, S. 22–26, Jan. 1935.
- [19] E. V. Allen, „Sympathectomy for Essential Hypertension“, *Circulation*, Bd. 6, Nr. 1, S. 131–140, Juli 1952, doi: 10.1161/01.CIR.6.1.131.
- [20] D. M. Morrissey, Victor S. Brookes, und W. T. Cooke, „SYMPATHECTOMY IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION REVIEW OF 122 CASES“, *The Lancet*, Bd. 261, Nr. 6757, S. 403–408, Feb. 1953, doi: 10.1016/S0140-6736(53)91589-X.
- [21] M. P. Schlaich *u. a.*, „Sympathetic Activation in Chronic Renal Failure“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 20, Nr. 5, S. 933–939, Jan. 2009, doi: 10.1681/ASN.2008040402.
- [22] M. Hausberg *u. a.*, „Sympathetic Nerve Activity in End-Stage Renal Disease“, *Circulation*, Bd. 106, Nr. 15, S. 1974–1979, Okt. 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000034043.16664.96.
- [23] L. Barajas, K. Powers, und P. Wang, „Innervation of the renal cortical tubules: a quantitative study“, *Am. J. Physiol.*, Bd. 247, Nr. 1 Pt 2, S. F50-60, Juli 1984.
- [24] M. Johansson *u. a.*, „Increased Sympathetic Nerve Activity in Renovascular Hypertension“, *Circulation*, Bd. 99, Nr. 19, S. 2537–2542, Mai 1999, doi: 10.1161/01.CIR.99.19.2537.
- [25] A. Myat *u. a.*, „Renal Sympathetic Denervation Therapy for Resistant Hypertension: A Contemporary Synopsis and Future Implications“, *Circ. Cardiovasc. Interv.*, Bd. 6, Nr. 2, S. 184–197, Apr. 2013, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000037.
- [26] G. F. DiBona und U. C. Kopp, „Neural control of renal function“, *Physiol. Rev.*, Bd. 77, Nr. 1, S. 75–197, Jan. 1997.
- [27] Medtronic, „Renale Denervierung bei Hypertonie“. <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/therapien-prozeduren/cardiovascular/renale-denervation.html> (zugegriffen Okt. 09, 2021).
- [28] „Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial“, *The Lancet*, Bd. 376, Nr. 9756, S. 1903–1909, Dez. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
- [29] H. Krum *u. a.*, „Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study“, *The Lancet*, Bd. 373, Nr. 9671, S. 1275–1281, Apr. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
- [30] D. Hering *u. a.*, „Substantial Reduction in Single Sympathetic Nerve Firing After Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension“, *Hypertension*, Bd. 61, Nr. 2, S. 457–464, Feb. 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194.
- [31] H. Krum *u. a.*, „Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study“, *The Lancet*, Bd. 383, Nr. 9917, S. 622–629, Feb. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62192-3.
- [32] Y. Wang, „Renal denervation for resistant hypertension—the Symplicity HTN-1 study“, *The Lancet*, Bd. 383, Nr. 9932, S. 1885, Mai 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60912-0.
- [33] F. Mahfoud *u. a.*, „Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension Clinical Perspective: A Pilot Study“, *Circulation*, Bd. 123, Nr. 18, S. 1940–1946, Mai 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991869.
- [34] A. Witkowski *u. a.*, „Effects of Renal Sympathetic Denervation on Blood Pressure, Sleep Apnea Course, and Glycemic Control in Patients With Resistant

- Hypertension and Sleep Apnea“, *Hypertension*, Bd. 58, Nr. 4, S. 559–565, Okt. 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
- [35] O. Dörr u. a., „Influence of Renal Sympathetic Denervation on Quality of Life“, *J. Intervent. Cardiol.*, Bd. 26, Nr. 5, S. 536–541, Okt. 2013, doi: 10.1111/joic.12057.
- [36] F. Mahfoud u. a., „Renal Hemodynamics and Renal Function After Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation in Patients With Resistant Hypertension Novelty and Significance“, *Hypertension*, Bd. 60, Nr. 2, S. 419–424, Aug. 2012, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
- [37] D. L. Bhatt u. a., „A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 370, Nr. 15, S. 1393–1401, Apr. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1402670.
- [38] M. C. Brandt u. a., „Renal Sympathetic Denervation Reduces Left Ventricular Hypertrophy and Improves Cardiac Function in Patients With Resistant Hypertension“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 59, Nr. 10, S. 901–909, März 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.
- [39] M. Epstein und E. de Marchena, „Is the failure of SYMPPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the “end of the road” for renal denervation?“, *J. Am. Soc. Hypertens.*, Bd. 9, Nr. 2, S. 140–149, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.jash.2014.12.002.
- [40] D. E. Kandzari u. a., „Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial“, *The Lancet*, Bd. 391, Nr. 10137, S. 2346–2355, Juni 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
- [41] R. R. Townsend u. a., „Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial“, *The Lancet*, Bd. 390, Nr. 10108, S. 2160–2170, Nov. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
- [42] R. E. Cronin, „Southwestern Internal Medicine Conference: Renal Failure Following Radiologic Procedures“, *Am. J. Med. Sci.*, Bd. 298, Nr. 5, S. 342–356, Nov. 1989, doi: 10.1097/00000441-198911000-00013.
- [43] „KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease Clinical Practice Guidelines“, *Guideline Central*.
<https://www.guidelinecentral.com/summaries/kdigo-2012-clinical-practice-guideline-for-the-evaluation-and-management-of-chronic-kidney-disease/#section-420>
(zugegriffen Mai 14, 2020).
- [44] R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum, R. L. Mehta, und P. Palevsky, „Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group“, *Crit. Care*, Bd. 8, Nr. 4, S. R204–R212, 2004, doi: 10.1186/cc2872.
- [45] R. L. Mehta u. a., „Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury“, *Crit. Care*, Bd. 11, Nr. 2, S. R31, 2007, doi: 10.1186/cc5713.
- [46] A. Bienholz und A. Kribben, „KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen“, *Nephrol.*, Bd. 8, Nr. 3, S. 247–251, Mai 2013, doi: 10.1007/s11560-013-0752-1.
- [47] P. Devarajan, „Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury“, *Biomark. Med.*, Bd. 4, Nr. 2, S. 265–280, Apr. 2010, doi: 10.2217/bmm.10.12.
- [48] R. Bellomo, J. A. Kellum, und C. Ronco, „Defining acute renal failure: physiological principles“, *Intensive Care Med.*, Bd. 30, Nr. 1, S. 33–37, Jan. 2004, doi: 10.1007/s00134-003-2078-3.

- [49] C. L. Dent *u. a.*, „Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study“, *Crit. Care*, Bd. 11, Nr. 6, S. R127, 2007, doi: 10.1186/cc6192.
- [50] A. Lassnigg *u. a.*, „Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 15, Nr. 6, S. 1597–1605, Jan. 2004, doi: 10.1097/01.ASN.0000130340.93930.DD.
- [51] A. Di Grande *u. a.*, *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the Emergency Department*, Bd. 13. 2009.
- [52] J. Mishra *u. a.*, „Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery“, *The Lancet*, Bd. 365, Nr. 9466, S. 1231–1238, Apr. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
- [53] W. K. Han, V. Bailly, R. Abichandani, R. Thadhani, und J. V. Bonventre, „Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury“, *Kidney Int.*, Bd. 62, Nr. 1, S. 237–244, Juli 2002, doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.
- [54] K. Bracht, „Biomarker Indikatoren für Diagnose und Therapie“, 2009.
- [55] M. Küllmar und M. Meersch, „Perioperative akute Nierenschädigung“, *Anaesthetist*, Bd. 68, Nr. 4, S. 194–201, Apr. 2019, doi: 10.1007/s00101-019-0556-4.
- [56] V. S. Vaidya *u. a.*, „Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies“, *Nat. Biotechnol.*, Bd. 28, Nr. 5, S. 478–485, Mai 2010, doi: 10.1038/nbt.1623.
- [57] M. Weber und C. Hamm, „Redefinition des Herzinfarkts – Bedeutung von Biomarkern Redefinition of Myocardial Infarction – Relevance of Biomarkers“, *Herz Kardiovaskuläre Erkrank.*, Bd. 33, Nr. 2, S. 115–121, März 2008, doi: 10.1007/s00059-008-3103-7.
- [58] J. V. Bonventre, „Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more“, *Nephrol. Dial. Transplant.*, Bd. 24, Nr. 11, S. 3265–3268, Nov. 2009, doi: 10.1093/ndt/gfp010.
- [59] V. S. Vaidya *u. a.*, „Urinary Biomarkers for Sensitive and Specific Detection of Acute Kidney Injury in Humans“, *Clin. Transl. Sci.*, Bd. 1, Nr. 3, S. 200–208, Dez. 2008, doi: 10.1111/j.1752-8062.2008.00053.x.
- [60] O. Shaker, A. El-Shehaby, und M. El-Khatib, „Early Diagnostic Markers for Contrast Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography“, *Angiology*, Bd. 61, Nr. 8, S. 731–736, Nov. 2017.
- [61] J. Schmidt, G. Beutel, und J. Kielstein, „Diagnostik und Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung / des akuten Nierenversagens – Prävention möglich?“, *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.*, Bd. 140, Nr. 04, S. 245–249, Feb. 2015, doi: 10.1055/s-0041-100518.
- [62] B. R. Lane, „Molecular markers of kidney injury“, *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, Bd. 31, Nr. 5, S. 682–685, Juli 2013, doi: 10.1016/j.urolonc.2011.05.007.
- [63] P. Mally, J. Xu, und K. Hendricks-Muñoz, „Biomarkers for neonatal sepsis: Recent developments“, *Res. Rep. Neonatol.*, Bd. 4, S. 157–168, Sep. 2014, doi: 10.2147/RRN.S48316.
- [64] M. E. Wasung, L. S. Chawla, und M. Madero, „Biomarkers of renal function, which and when?“, *Clin. Chim. Acta*, Bd. 438, Nr. Supplement C, S. 350–357, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
- [65] T. Ichimura, C. C. Hung, S. A. Yang, J. L. Stevens, und J. V. Bonventre,

„Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury“, *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.*, Bd. 286, Nr. 3, S. F552–F563, März 2004, doi: 10.1152/ajprenal.00285.2002.

[66] W. K. Han, G. Wagener, Y. Zhu, S. Wang, und H. T. Lee, „Urinary Biomarkers in the Early Detection of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery“, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, Bd. 4, Nr. 5, S. 873–882, Mai 2009, doi: 10.2215/CJN.04810908.

[67] T. Ichimura, E. J. P. v Asseldonk, B. D. Humphreys, L. Gunaratnam, J. S. Duffield, und J. V. Bonventre, „Kidney injury molecule–1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells“, *J. Clin. Invest.*, Bd. 118, Nr. 5, S. 1657–1668, Mai 2008, doi: 10.1172/JCI34487.

[68] J. R. Charlton, D. Portilla, und M. D. Okusa, „A basic science view of acute kidney injury biomarkers“, *Nephrol. Dial. Transplant.*, Bd. 29, Nr. 7, S. 1301–1311, Juli 2014, doi: 10.1093/ndt/gft510.

[69] A. Haase-Fielitz, M. Haase, und P. Devarajan, „Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status“, *Ann. Clin. Biochem.*, Bd. 51, Nr. 0 3, S. 335–351, Mai 2014, doi: 10.1177/0004563214521795.

[70] V. S. Vaidya, V. Ramirez, T. Ichimura, N. A. Bobadilla, und J. V. Bonventre, „Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury“, *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.*, Bd. 290, Nr. 2, S. F517–F529, Feb. 2006, doi: 10.1152/ajprenal.00291.2005.

[71] Y. Zhou *u. a.*, „Comparison of Kidney Injury Molecule-1 and Other Nephrotoxicity Biomarkers in Urine and Kidney Following Acute Exposure to Gentamicin, Mercury, and Chromium“, *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.*, Bd. 101, Nr. 1, S. 159–170, Jan. 2008, doi: 10.1093/toxsci/kfm260.

[72] K. Damman *u. a.*, „Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate“, *Heart Br. Card. Soc.*, Bd. 96, Nr. 16, S. 1297–1302, Aug. 2010, doi: 10.1136/hrt.2010.194878.

[73] J. L. Koyner *u. a.*, „Urinary Biomarkers in the Clinical Prognosis and Early Detection of Acute Kidney Injury“, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, Bd. 5, Nr. 12, S. 2154–2165, Dez. 2010, doi: 10.2215/CJN.00740110.

[74] T. Ichimura *u. a.*, „Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a Putative Epithelial Cell Adhesion Molecule Containing a Novel Immunoglobulin Domain, Is Up-regulated in Renal Cells after Injury“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 273, Nr. 7, S. 4135–4142, Feb. 1998, doi: 10.1074/jbc.273.7.4135.

[75] O. Liangos *u. a.*, „Urinary N-Acetyl- β -(D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute Renal Failure“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 18, Nr. 3, S. 904–912, Jan. 2007, doi: 10.1681/ASN.2006030221.

[76] C. M. O’Seaghdha, S.-J. Hwang, M. G. Larson, J. B. Meigs, R. S. Vasan, und C. S. Fox, „Analysis of a Urinary Biomarker Panel for Incident Kidney Disease and Clinical Outcomes“, *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, Bd. 24, Nr. 11, S. 1880–1888, Nov. 2013, doi: 10.1681/ASN.2013010019.

[77] F. Dieterle *u. a.*, „Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium“, *Nat. Biotechnol.*, Bd. 28, Nr. 5, S. 455–462, Mai 2010, doi: 10.1038/nbt.1625.

[78] T. A. Karmakova, N. S. Sergeeva, K. Yu. Kanukoev, B. Ya. Alekseev, und A. D. Kaprin, „Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review)“, *Sovrem. Tehnol. V Med.*, Bd. 13, Nr. 3, S. 64, Juni 2021, doi: 10.17691/stm2021.13.3.08.

- [79] K. Mori *u. a.*, „Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury“, *J. Clin. Invest.*, Bd. 115, Nr. 3, S. 610–621, März 2005, doi: 10.1172/JCI200523056.
- [80] J. Mishra, K. Mori, Q. Ma, C. Kelly, J. Barasch, und P. Devarajan, „Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A Novel Early Urinary Biomarker for Cisplatin Nephrotoxicity“, *Am. J. Nephrol.*, Bd. 24, Nr. 3, S. 307–315, 2004, doi: 10.1159/000078452.
- [81] R. J. Trof, F. Di Maggio, J. Leemreis, und A. B. J. Groeneveld, „BIOMARKERS OF ACUTE RENAL INJURY AND RENAL FAILURE“, *Shock*, Bd. 26, Nr. 3, S. 245–253, Sep. 2006, doi: 10.1097/01.shk.0000225415.5969694.ce.
- [82] S. S. Soni, C. Ronco, N. Katz, und D. N. Cruz, „Early Diagnosis of Acute Kidney Injury: The Promise of Novel Biomarkers“, *Blood Purif.*, Bd. 28, Nr. 3, S. 165–174, 2009, doi: 10.1159/000227785.
- [83] N. Paragas, A. Qiu, M. Hollmen, P. Devarajan, und J. Barasch, „Ngal-Siderocalin in Kidney Disease“, *Biochim. Biophys. Acta*, Bd. 1823, Nr. 9, S. 1451–1458, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.06.014.
- [84] J. Mishra *u. a.*, „Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 14, Nr. 10, S. 2534–2543, Jan. 2003, doi: 10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6.
- [85] M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan, P. Schlattmann, und A. Haase-Fielitz, „Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis“, *Am. J. Kidney Dis.*, Bd. 54, Nr. 6, S. 1012–1024, Dez. 2009, doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020.
- [86] C. R. Parikh *u. a.*, „Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Pediatric Cardiac Surgery“, *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, Bd. 22, Nr. 9, S. 1737–1747, Sep. 2011, doi: 10.1681/ASN.2010111163.
- [87] K. Doi *u. a.*, „Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit*“, *Crit. Care Med.*, Bd. 39, Nr. 11, S. 2464–2469, Nov. 2011, doi: 10.1097/CCM.0b013e318225761a.
- [88] J.-M. Constantin *u. a.*, „Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: A prospective study“, *J. Crit. Care*, Bd. 25, Nr. 1, S. 176.e1-176.e6, März 2010, doi: 10.1016/j.jcrc.2009.05.010.
- [89] M. Zdziechowska *u. a.*, „Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: new biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures“, *Int. Urol. Nephrol.*, Bd. 52, Nr. 11, S. 2135–2143, Nov. 2020, doi: 10.1007/s11255-020-02530-x.
- [90] E. Engvall und P. Perlmann, „Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitative assay of immunoglobulin G“, *Immunochemistry*, Bd. 8, Nr. 9, S. 871–874, Sep. 1971, doi: 10.1016/0019-2791(71)90454-X.
- [91] R. M. Lequin, „Enzyme Immunoassay (EIA)/Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)“, *Clin. Chem.*, Bd. 51, Nr. 12, S. 2415–2418, Dez. 2005, doi: 10.1373/clinchem.2005.051532.
- [92] „SEA785Hu | ELISA Kit for Kidney Injury Molecule 1 (Kim1) | Homo sapiens (Human) USCN(Wuhan USCN Business Co., Ltd.)“. <http://www.uscnk.com/uscn/ELISA-Kit-for-Human-Kidney-Injury-Molecule-1-Kim1-2213.htm> (zugegriffen Feb. 09, 2020).
- [93] F. C. Grenier *u. a.*, „Evaluation of the ARCHITECT urine NGAL assay: Assay performance, specimen handling requirements and biological variability“, *Clin. Biochem.*, Bd. 43, Nr. 6, S. 615–620, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.12.008.

- [94] O. Dörr, H. Möllmann, C. Hamm, und H. M. Nef, „Clinical experience with renal denervation for proven resistant hypertension“, *Conflu.* 5, S. 5–6, 2012.
- [95] O. Dörr, H. Möllmann, C. Hamm, und H. M. Nef, „New therapeutic option for therapy of refractory arterial hypertension: renal denervation“, *Interv. Cardiol.*, Nr. Interventional Cardiology 4(4):403-409, August 2012., S. 403–409, Aug. 2012.
- [96] J. A. Wermelt und H. Schunkert, „Management der arteriellen Hypertonie“, *Herz*, Bd. 42, Nr. 5, S. 515–526, Aug. 2017, doi: 10.1007/s00059-017-4574-1.
- [97] M. Esler, „The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension“, *Exp. Physiol.*, Bd. 96, Nr. 7, S. 611–622, Juli 2011, doi: 10.1113/expphysiol.2011.052332.
- [98] P. Atul u. a., „From SYMPLICITY HTN-3 to the Renal Denervation Global Registry: where do we stand and where should we go?“, *Eurointervention J. Eurointervention J.*, Bd. 10, Nr. 1, Mai 2014, doi: 10.4244/EIJV10I1A4, 10.4244/EIJV10I1A4.
- [99] F. Mahfoud u. a., „Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL®/Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Zertifizierung von ‚Renale-Denervations-Zentren (RDZ)‘ – Update“, *Kardiologie*, Bd. 15, Nr. 5, S. 463–470, Sep. 2021, doi: 10.1007/s12181-021-00492-7.
- [100] A. M u. a., „Optimum and Stepped Care Standardised Antihypertensive Treatment With or Without Renal Denervation for Resistant Hypertension (DENERHTN): A Multicentre, Open-Label, Randomised Controlled Trial“, *Lancet (London, England)*, Mai 16, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25631070/> (zugegriffen Juni 06, 2020).
- [101] F. Mahfoud u. a., „Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry“, *Eur. Heart J.*, Bd. 40, Nr. 42, S. 3474–3482, Nov. 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehz118.
- [102] S. G. Chrysant, M. Melino, S. Karki, J. Lee, und R. Heyrman, „The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study“, *Clin. Ther.*, Bd. 30, Nr. 4, S. 587–604, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.002.
- [103] C. S. Oxlund, J. E. Henriksen, L. Tarnow, K. Schousboe, J. Gram, und I. A. Jacobsen, „Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial“, *J. Hypertens.*, Bd. 31, Nr. 10, S. 2094–2102, Okt. 2013, doi: 10.1097/HJH.0b013e3283638b1a.
- [104] G. Bobrie u. a., „Sequential nephron blockade versus sequential renin–angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study“, *J. Hypertens.*, Bd. 30, Nr. 8, S. 1656–1664, Aug. 2012, doi: 10.1097/HJH.0b013e3283551e98.
- [105] J. Rosa u. a., „Randomized Comparison of Renal Denervation Versus Intensified Pharmacotherapy Including Spironolactone in True-Resistant Hypertension: Six-Month Results From the Prague-15 Study“, *Hypertension*, Bd. 65, Nr. 2, S. 407–413, Feb. 2015, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019.
- [106] M. F. Sanders u. a., „Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis“, *Nephrol. Dial. Transplant.*, Bd. 32, Nr. 9, S. 1440–1447, Sep. 2017, doi: 10.1093/ndt/gfx088.
- [107] M. Azizi u. a., „Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial“, *The Lancet*, Bd. 385, Nr. 9981, S.

- 1957–1965, Mai 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61942-5.
- [108] W. B u. a., „Spironolactone Versus Placebo, Bisoprolol, and Doxazosin to Determine the Optimal Treatment for Drug-Resistant Hypertension (PATHWAY-2): A Randomised, Double-Blind, Crossover Trial“, *Lancet (London, England)*, Nov. 21, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414968/> (zugegriffen Juni 06, 2020).
- [109] L. Signorini, G. Zaza, und G. Gambaro, „The challenge of early glomerular filtration rate decline in response to antihypertensive treatment and chronic kidney disease outcomes“, *Nephrol. Dial. Transplant.*, S. gfaa171, Nov. 2020, doi: 10.1093/ndt/gfaa171.
- [110] Hollenberg Norman K., Adams Douglass F., Solomon Harold S., Rashid Abdur, Abrams Herbert L., und Merrill John P., „Senescence and the Renal Vasculature in Normal Man“, *Circ. Res.*, Bd. 34, Nr. 3, S. 309–316, März 1974, doi: 10.1161/01.RES.34.3.309.
- [111] R. Hanratty u. a., „Relationship between Blood Pressure and Incident Chronic Kidney Disease in Hypertensive Patients“, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, Bd. 6, Nr. 11, S. 2605–2611, Nov. 2011, doi: 10.2215/CJN.02240311.
- [112] A. Mitchell, „Neue Leitlinien zu Diagnostik, Zielwerten und Therapie: Arterielle Hypertonie und Nierenerkrankungen“, *MMW - Fortschritte Med.*, Bd. 155, Nr. 17, S. 55–58, Okt. 2013, doi: 10.1007/s15006-013-2231-z.
- [113] H. Yokoyama u. a., „Determinants of Decline in Glomerular Filtration Rate in Nonproteinuric Subjects with or without Diabetes and Hypertension“, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, Bd. 4, Nr. 9, S. 1432–1440, Sep. 2009, doi: 10.2215/CJN.06511208.
- [114] J. Lv u. a., „Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis“, *Can. Med. Assoc. J.*, Bd. 185, Nr. 11, S. 949–957, Aug. 2013, doi: 10.1503/cmaj.121468.
- [115] M. Ravera, M. Re, L. Deferrari, S. Vettoretti, und G. Deferrari, „Importance of Blood Pressure Control in Chronic Kidney Disease“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 17, Nr. 4 suppl 2, S. S98–S103, Apr. 2006, doi: 10.1681/ASN.2005121319.
- [116] M.-L. Gross und K. Amann, „Progression of renal disease: new insights into risk factors and pathomechanisms“, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 133307-312 May 2004, Nr. 13(3), S. 307–312, Mai 2014, doi: 00041552-200405000-00007.
- [117] D. Hering u. a., „Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease“, *Int. J. Cardiol.*, Bd. 232, S. 93–97, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
- [118] S. Ewen, C. Ukena, D. Linz, R. E. Schmieder, M. Böhm, und F. Mahfoud, „The Sympathetic Nervous System in Chronic Kidney Disease“, *Curr. Hypertens. Rep.*, Bd. 15, Nr. 4, S. 370–376, Aug. 2013, doi: 10.1007/s11906-013-0365-0.
- [119] X. Zhao u. a., „Glomerular Expression of Kidney Injury Molecule-1 and Podocytopenia in Diabetic Glomerulopathy“, *Am. J. Nephrol.*, Bd. 34, Nr. 3, S. 268–280, 2011, doi: 10.1159/000330187.
- [120] A. Eirin u. a., „Chronic renovascular hypertension is associated with elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin“, *Nephrol. Dial. Transplant.*, Bd. 27, Nr. 11, S. 4153–4161, Nov. 2012, doi: 10.1093/ndt/gfs370.
- [121] N. Kafkas, C. Liakos, F. Zoubouloglou, O. Dagadaki, S. Dragasis, und K. Makkris, „Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Elective Invasive Cardiac Procedures“, *Clin. Cardiol.*, Bd. 39, Nr. 8, S. 464–470, Aug. 2016, doi: 10.1002/clc.22551.
- [122] „The rise and fall of NGAL in acute kidney injury“, doi: 10.1159/000364937.
- [123] A. Maione, L. Annemans, und G. Strippoli, „Proteinuria and Clinical Outcomes in Hypertensive Patients“, *Am. J. Hypertens.*, Bd. 22, Nr. 11, S. 1137–1147, Nov. 2009,

doi: 10.1038/ajh.2009.161.

[124] S. S. Waikar, R. A. Betensky, S. C. Emerson, and J. V. Bonventre, „Imperfect Gold Standards for Kidney Injury Biomarker Evaluation“, *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, Bd. 23, Nr. 1, S. 13–21, Jan. 2012, doi: 10.1681/ASN.2010111124.

[125] C. Ronco, J. A. Kellum, und M. Haase, „Subclinical AKI is still AKI“, *Crit. Care*, Bd. 16, Nr. 3, S. 313, 2012, doi: 10.1186/cc11240.

12 Anhang

12.1 Publikationen

Catheter Cardiovasc Interv. 2016 Jun;87(7):1298-303.
doi: 10.1002/ccd.26355. Epub 2015 Dec 23.

Long-term verification of functional and structural renal damage after renal sympathetic denervation

Oliver Dörr¹, Christoph Liebetrau², Helge Möllmann², Luise Gaede², Christian Troidl², Jens Wiebe¹, Matthias Renker¹, Timm Bauer¹, Christian Hamm^{1,2}, Holger Nef¹
Affiliations

PMID: 26699846 DOI: [10.1002/ccd.26355](https://doi.org/10.1002/ccd.26355)

Abstract

Previous studies of renal sympathetic denervation (RSD) excluded patients with impaired renal function to avoid potential RSD-related renal damage. Measurement of the highly sensitive biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) has shown that RSD does not aggravate renal damage during the early post-procedural period. The aim of the present study was to examine the effect of RSD on blood pressure (BP) reduction and renal function after a long-term follow-up. A total of 62 consecutive patients undergoing RSD were included in this study. Serum NGAL and KIM-1 were collected prior to RSD and at 24 hr, 48 hr, and 3 months after RSD. BP measurements, antihypertensive medication use, and safety events were followed over a three-year period. Follow-up data were available over 36.9[±3.4] months in 47 of 62 (75.8%) of the initially included patients. At this time point a significant systolic BP reduction of 23 mm Hg ($P > 0.001$) was documented, and there were no significant changes in serum creatinine ($P = 0.14$), blood urea nitrogen ($P = 0.33$), or estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($P = 0.2$) values. There were also no significant changes documented in patients with impaired renal function (eGFR < 45 mL/min) during the early post-procedural period or the long-term follow-up ($P = 0.34$). The results of the present study show a sustained effect of RSD on BP reduction after a three-year follow-up, and there was no evidence of renal failure. These results provide verification of the long-term safety and effectiveness of RSD, even in patients with impaired renal function. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Keywords: long-term verification; renal denervation; resistant hypertension.

J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):479-480.
doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.051. Epub 2012 Dec 19.

Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structural renal damage

Oliver Dörr, Christoph Liebetrau, Helge Möllmann, Stephan Achenbach, Daniel Sedding, Sebastian Szardien, Matthias Willmer, Johannes Rixe, Christian Troidl, Albrecht Elsässer, Christian Hamm, Holger M Nef

PMID: 23265338 DOI: [10.1016/j.jacc.2012.09.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.051)

12.2 Abdruckgenehmigung

Medtronic

Further, Together

Medtronic GmbH
Earl Bakken Platz 1
40670 Meerbusch

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

Wiebke Rutsatz
Rudolf Buchheim Straße 8
35392 Gießen

20.11.2021

Dear Mrs. Rutsatz,

I am writing in response to your request to use the following image(s) for which Medtronic holds the copyright:

- Abb. Symplicity Spyral catheter

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

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

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

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

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

Sincerely,
Medtronic GmbH
Roger Warich



Ehrenwörtliche Erklärung

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

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Datum

Unterschrift

