

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. W. Rottbauer

**Effekte der Hochfrequenzablation der sympathischen Nerven der
Nieren (Renale Denervation RDN) bei Patienten mit
therapierefraktärer, essentieller arterieller Hypertonie**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Luise Fuchs

Winterberg

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Armin Imhof

2. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Waller

Tag der Promotion: 11.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Arterielle Hypertonie.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Therapieoptionen.....	1
1.1.4 Essentielle Hypertonie	2
1.1.5 Therapieresistente Hypertonie.....	3
1.2 Pathophysiologie essentieller Hypertonie (neuroadrenerge Hypothese)..	4
1.3 Renale Denervation.....	5
1.4 Zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks	6
1.5 Endothelfunktion (flow-mediated-dilation, FMD).....	7
1.6 Hypothesen und Ziele der Studie.....	9
2 Patienten, Material und Methoden.....	10
2.1 Patientenstichprobe.....	10
2.2 Screening (Ein- und Ausschlusskriterien).....	11
2.3 Studienablauf	11
2.4 Datenerfassung.....	14
2.4.1 Anamnese.....	14
2.4.2 Messungen der endothelialen Funktion (FMD).....	14
2.4.3 Farbkodierte Dopplersonographie (FDKS) der Niere	16
2.4.4 Transthorakale Echokardiographie (TTE).....	16
2.4.5 24 Stunden Blutdruckmessung.....	16
2.4.6 Blutabnahme	17
2.4.7 Renale Denervation.....	17

2.5	Statistische Auswertung	18
3	Ergebnisse	20
3.1	Soziodemographische Merkmale.....	20
3.2	Medizinische Daten	20
3.2.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	20
3.2.2	Komorbiditäten	21
3.2.3	Komplikationen und neue Erkrankungen nach renaler Denervation	22
3.3	Hypothese 1: Effekte auf den Blutdruck.....	25
3.3.1	Subjektive Befragung zum Blutdruckverhalten	25
3.3.2	24 Stunden Blutdruckmessung.....	25
3.4	Hypothese 2: Effekte auf die zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks	32
3.4.1	Nachtsenkung	32
3.4.2	Verteilung Dipper, Nondipper, Reverse Dipper.....	34
3.5	Hypothese 3: Effekte auf die Blutdruckmedikation	36
3.6	Hypothese 4: Effekt auf die endotheliale Funktion	43
3.7	Hypothese 5: Effekte auf die Niere	45
4	Diskussion	49
4.1	Blutdruck.....	49
4.2	Zirkadiane Rhythmik	52
4.3	Blutdruckmedikation	56
4.4	Endotheliale Funktion	58
4.5	Niere	60
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis.....	63
7	Lebenslauf.....	72
8	Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring
BMI	Body-Mass-Index
ca	circa
D.M.	Diabetes Mellitus
diast.	diastolisch
Diff.	Differenz
EKG	Elektrokardiographie
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid Synthetase
FDKS	farbkodierte Dopplersonographie
FMD	flow mediated dilation
FU	Follow Up
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
HDL	high density lipoprotein
i.v.	intravenös
ID	Identifikationsnummer
KHK	koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LDL	low density lipoprotein
max	Maximum
MDRD	modification of diet in renal disease
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
min	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
MZP	Messzeitpunkt
n	Anzahl
NMD	nitroglycerin mediated dilation
NO	Stickstoffmonoxid
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTT	partielle Thromboplastin Zeit
RDN	renale Denervation
RI	Resistenz Index
s	Sekunden
s.l.	sublingual

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

1.1.1 Definition

Der fließende Übergang von steigendem Blutdruck und erhöhter Morbidität erschwert die Unterscheidung zwischen Normotension und Hypertension (Kjeldsen *et al.*, 2014). Aufgrund der Annahme eines positiven Effekts bei therapeutischer Blutdrucksenkung ab einem andauernden Blutdruckanstieg ≥ 140 mmHg systolisch und ≥ 90 mmHg diastolisch, wurden diese Werte als Schwelle zur Hypertension festgelegt (Sforza, 2003). Es existieren verschiedene Formen der Hypertonie mit unterschiedlichen Ursachen, im Verlauf sollen nur die essentielle und die therapieresistente (resistente) Hypertonie beschrieben werden.

1.1.2 Epidemiologie

Die arterielle Hypertonie ist eine der größten medizinischen Herausforderungen der westlichen Welt. Die Prävalenz der Hypertonie liegt zwischen 30-45% in der Allgemeinbevölkerung (ESH und ESC, 2013). Viele epidemiologische Studien haben einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und verschiedenen Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit und terminales Nierenversagen bestätigt (DATAMONITOR, 2011). In der Altersgruppe zwischen 49-69 Jahre ist eine Erhöhung von 20mmHg systolisch und 10mmHg diastolisch mit einem zweifach gesteigerten Risiko verbunden, an einem Schlaganfall oder einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben (Lewington *et al.*, 2002).

1.1.3 Therapieoptionen

Wie oben beschrieben ist es von prognostischer Relevanz, den Blutdruck zu kontrollieren, um kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfälle und Nierenversagen zu vermeiden (Bangalore *et al.*, 2014). Der Zielblutdruck sollte bei niedrigem Risiko $< 140/90$ mmHg sein und bei hohem Risiko (Diabetes mellitus, cerebrovaskulären-, kardiovaskulären- oder renalen Erkrankungen) $< 130/80$ mmHG (ESH und ESC, 2013). Neben einer Änderung des Lebensstils ist zur Therapie der essentiellen Hypertonie eine pharmakologische Monotherapie oft ausreichend. Fünf Substanzklassen haben im klinischen Alltag Gleichwertigkeit

bezüglich des blutdrucksenkenden Effekts und des prognostischen Benefits bewiesen, diese sind Angiotensin-Converting-Enzyme Hemmer, Angiotensin II Rezeptorblocker, Beta-Rezeptor-Blocker, Diuretika und Kalziumkanalblocker (Law *et al.*, 2009).

Trotz multipler Pharmakotherapie bleibt der Blutdruck jedoch bei einigen Patienten unkontrolliert, vor allem der systolische Wert stellt eine medizinische Herausforderung dar (Lloyd-Jones *et al.*, 2000).

1.1.4 Essentielle Hypertonie

Die essentielle Hypertonie oder auch idiopathische beziehungsweise primäre arterielle Hypertonie ist durch einen persistierenden Blutdruckanstieg über 140mmHg systolisch und 90mmHg diastolisch gekennzeichnet, ohne dass dafür eine organische Ursache gefunden werden kann (Bolívar, 2013). Es wird ein multifaktorielles Zusammenspiel von Vererbung, Verhalten und Umweltfaktoren diskutiert (Mullins *et al.*, 2006). Ein genetischer Zusammenhang zeigt die familiäre Häufung der Hypertonie. Es konnten Gene isoliert werden, die Einfluss auf die renale Natriumbalancierung, das Angiotensin-Aldosteron-System und dopaminerge Signalwege haben (Basson *et al.*, 2012). Aber auch adjuvante Risikofaktoren sollten nicht unterschätzt werden, dazu zählen Adipositas, Diabetes mellitus, vorwiegend sitzende Tätigkeit, emotionaler Stress und das Alter (Bolívar, 2013). Diese Vielfalt an möglichen Ursachen erschwert die Suche nach einer kausalen Therapie (Mullins *et al.*, 2006). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Blutdruckregulation zu einem großen Teil durch sympathische Aktivität gesteuert wird. Viele Studien dokumentierten eine Dysregulation des autonomen Nervensystems bei essentiellen Hypertonus (Mancia und Grassi, 2014). Vor allem renale sympathische und somatische Nerven scheinen eine wichtige Rolle zu spielen (Kandzari *et al.*, 2015). So wurde bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine vermehrte Übertragung von Noradrenalin aus renalen sympathischen Nerven in das Plasma gemessen, dies unterstützt die These einer pathologischen Sympathikusaktivität in diesem Krankheitsbild (Grassi, 2009). Die sympathische Aktivierung führt zu einer vermehrten Freisetzung von Renin, daraufhin wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert, Natrium wird tubulär rückresorbiert und der renale Blutfluss wird reduziert, folglich wird der Blutdruck erhöht (Esler *et al.*, 2012). Neben dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

beeinflusst der Sympathikus auch die Salz- und Wasserretention sowie den Gefäßwiderstand (Sorota, 2014).

1.1.5 Therapieresistente Hypertonie

Trotz vielfältiger medikamentöser Therapieoptionen ist es nicht möglich, den Blutdruck aller Patienten leitliniengerecht einzustellen. Kann der Zielblutdruck mit drei ausdosierten Antihypertensiva inklusive eines Diuretikums nicht erreicht werden und sind alle sekundären Ursachen für eine Hypertonie ausgeschlossen, wird von einer therapieresistenten Hypertonie ausgegangen (ESH und ESC, 2013). Ebenso gelten Patienten mit vier oder mehr Blutdruckmedikamenten als therapieresistent, obwohl sie darunter einen Blutdruck von ≤ 140 systolisch zu ≤ 90 diastolisch vorweisen (Calhoun *et al.*, 2008).

Die Prävalenz der echten resistenten Hypertonie entspricht 12 % der behandelten Hypertoniker, ein Drittel dieser 12% erreicht einen systolischen Blutdruck ≤ 140 mmHg unter Therapie mit mindestens vier Antihypertensiva (De La Sierra *et al.*, 2011).

Patienten mit therapieresistenter Hypertonie weisen in der Regel eine lange Krankheitsgeschichte mit schlecht eingestelltem Blutdruck auf und ein daraus resultierendes höheres Risiko für Hypertonie assoziierte Begleiterkrankungen (Gonzaga und Calhoun, 2008). Studien zeigen, dass diese Patienten in der Regel älter und übergewichtig sind sowie einen gestörten Glukosestoffwechsel aufweisen (Calhoun *et al.*, 2008). Prognostisch haben Patienten mit echter resistenter Hypertonie im Vergleich zu Hypertonikern mit medikamentös angepasstem Blutdruck ein höheres Risiko für die Entwicklung von chronischem Nierenversagen und schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (Daugherty *et al.*, 2012) wie der koronaren Herzkrankheit (Bangalore *et al.*, 2014). Insgesamt ist die Mortalität jeglicher Ursache für therapieresistente Hypertoniker höher (Irvin *et al.*, 2014). Die Relevanz nach einer effizienten Therapie der resistenten Hypertonie wird deutlich. Einige Substanzklassen, wie zum Beispiel der Mineralokortikoid-Rezeptorblocker Spironolacton oder der alpha-1-Blocker Doxazosin als Add-on scheinen bei einigen Patienten besonders effektiv zu sein (Chapman *et al.*, 2008; Václavík *et al.*, 2011). Doch stößt die Pharmakotherapie hier an ihre Grenzen.

1.2 Pathophysiologie essentieller Hypertonie (neuroadrenerge Hypothese)

Dass arterielle Hypertonie durch eine Dysregulation der sympathischen und parasympathischen Regulation entsteht, ist eine weit anerkannte und überprüfte These (Mancia und Grassi, 2014). Mit dem Hintergrund einer komplexen Interaktion zwischen verschiedenen Mechanismen ist die sympathische Aktivierung besonders für die Initiation und das Bestehenbleiben der Hypertonie verantwortlich (Parati und Esler, 2012). Nervenfasern des sympathischen Systems bilden Plexus zur Innervation aller Organe und kontrollieren den peripheren vaskulären Widerstand, zentrale und periphere Chemorezeptoren, die Kontraktilität, den Rhythmus und die Frequenz des Herzens, die Niere und renale Mechanismen wie den Salz- und Wasserhaushalt und das intravaskuläre Blutvolumen der Splanchnikus Gefäße (splanchnic vessels) (DiBona und Esler, 2010). So sind auch die renalen Nerven entlang renaler Arterien und Venen lokalisiert, wo sie ein Fasernetzwerk bilden, welches Plexus genannt wird. Dieser Plexus ist in der Adventitia lokalisiert (Ziakas *et al.*, 2014), dringt aber in die Media der Gefäßwand ein (Atherton *et al.*, 2012) und enthält efferente sympathische Fasern und afferent sensorische Fasern (Osborn und Foss, 2017). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass renale Nerven wichtig zur Kontrolle des arteriellen Drucks unter normalen Bedingungen sind (Jacob *et al.*, 2003).

Die efferenten sympathischen Fasern entspringen als präganglionäre Neurone dem Rückenmark auf Höhe von T6 bis L2, treten über das Vorderhorn aus dem Rückenmark aus, bilden Synapsen an den Ganglien und verlaufen als postganglionäre Neurone zur Niere (Osborn und Foss, 2017). Ihre Funktion besteht in der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), sodass Renin sezerniert und Wasser reabsorbiert wird, sowie der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) reduziert werden (Ziakas *et al.*, 2014). Diese führt folglich zu einer Blutdrucksteigerung. Direkte Nachweise von Efferenzen in postganglionären, sympathischen Nerven mit Mikroneurographie und regionaler Noradrenalin-Ausschüttung zeigten eine adrenerge Überaktivität bei Bluthochdruck, welche bereits in Anfangsstadien der arteriellen Hypertonie nachgewiesen werden konnten (Grassi, 2009). In folgenden Studien wurde die adrenerge Überstimulation als einer der Hauptpfeiler der autonomen Dysregulation und daraus resultierenden Endorganschäden identifiziert (Mancia

und Grassi, 2014). Die afferenten Fasern renaler Nerven leiten ihre mechanischen und chemischen Signale intrarenaler Rezeptoren an die dorsalen Wurzelganglien des Rückenmarks auf Höhe von T6-L4 und von dort aus weiter an das zentrale Nervensystem (Solano-Flores *et al.*, 1997). Patienten mit chronischem Nierenversagen unter Hämodialyse oder Transplantation wiesen eine gesteigerte sympathische Aktivität auf, welche nach bilateraler Nephrektomie nachließ (Hausberg *et al.*, 2002). Eine niedrigere sympathische Aktivität ließ sich ebenfalls nach renaler Denervation nachweisen (Schlaich *et al.*, 2009). Daraus ist zu schlussfolgern, dass renale Afferenzen exzitatorische Signale in das zentrale Nervensystem senden und die sympathische Aktivität steigern (Ziakas *et al.*, 2014). Patienten mit essentieller Hypertonie zeigten einen gesteigerten Noradrenalin-Umsatz im Prosencephalon, was auf eine Aktivierung des zentralen sympathischen Systems im Hirnstamm mit gesteigerter peripherer Erregung rückschließen ließ (Parati und Esler, 2012). Eine Reduktion der zentralen sympathischen Aktivierung durch renale Afferenzen stellt neben der Unterbrechung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ein therapeutisch attraktives Ziel dar (Papademetriou *et al.*, 2016).

1.3 Renale Denervation

Basierend auf der Annahme, dass ein Netzwerk afferenter und efferenter sensorischer, chemo- und barorezeptiver Nevenfasern in der Adventitia der Nierenarterie vorhanden ist (Vonend *et al.*, 2003). und dem Nachweis, dass eine gesteigerte efferente sympathische Aktivität der Nervenfasern der Niere zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt (Bolívar, 2013), wurde ein Verfahren zur Ablation dieser Nervenfasern entwickelt. Schon frühe Erfahrungen mit chirurgischen Sympathikotektomien verursachten eine deutliche Blutdruckreduktion, jedoch traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf (Smithwick und Thompson, 1953). Die renale Denervation ist eine minimal invasive katheterbasierte Methode, welche sich durch sehr geringe Nebenwirkungen und Komplikationen auszeichnet (Bhatt *et al.*, 2014) und eine selektive Denervation der entsprechenden Nerven mithilfe von Radiofrequenzablation möglich macht (Esler *et al.*, 2010). Die Auswertung der ersten nicht randomisierten Studie (Symplicity HTN-1) zeigte eine Reduktion des ambulant gemessenen Blutdrucks nach einem Monat anhaltend bis zu zwölf

Monaten nach renaler Denervation bei therapieresistenten essentiellen Hypertonikern (Krum *et al.*, 2014). Auch in der folgenden multicenter Studie (Simplicity HTN-2) konnte eine Reduktion des ambulant gemessenen Blutdrucks und zusätzlich des mittleren Blutdrucks einer 24 Stunden Messung nachgewiesen werden (Esler *et al.*, 2010). Ebenso konnte postinterventionell (nach mechanischer afferenter und efferenter sympathischer Denervation) eine verringerte renale Norepinephrin Ausschüttung und ein erhöhter renaler Plasmafluss nachgewiesen werden (DiBona und Esler, 2010). So kann davon ausgegangen werden, dass die Konsequenzen eines überaktivierten sympathischen Nervensystems wie Hypertonie, systolisches Herzversagen, Insulinresistenz, Schlafstörungen, Diuretikaresistenz und Kongestion (Fitzgerald, 2009) ebenfalls positiv beeinflusst werden. In der folgenden Simplicity HTN-3 Studie konnte jedoch keine größere Blutdruckreduktion im Vergleich zur medikamentösen Behandlung nachgewiesen werden (Bakris *et al.*, 2015). In einer open-label kontrollierten französischen Studie (DENERTH) zeigte sich hingegen eine signifikante Reduktion von -5,9mmHg im mittleren systolischen Blutdruck im Tagesverlauf (24h-Messung) in der RDN-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 6 Monaten (Azizi *et al.*, 2015). Diese unterschiedlichen Ergebnisse erhöhten die Nachfrage nach weiterer Forschung unter veränderten Konditionen, wie neue Denervationssysteme und Studiendesigns, die einem hohen Maß an Standardisierung folgen sollen (Persu *et al.*, 2016). Aktuell soll die Suche nach Merkmalen, welche den Erfolg der Blutdruckreduktion nach RDN vorhersagen lassen, im Fokus der wissenschaftlichen Arbeit stehen (Mahfoud *et al.*, 2015). Patienten zu identifizieren, bei denen die Pathogenese der essentiellen Hypertonie zum Beispiel von der sympathischen Hyperaktivität dominiert wird, stellt sich im klinischen Alltag als sehr schwierige Aufgabe dar (Mancia and Grassi, 2014).

1.4 Zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks

Die ambulante 24h Blutdruckmessung, englisch „ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), entwickelte sich zu einer aussagekräftigen diagnostischen Maßnahme bei Patienten mit arterieller Hypertonie wie auch anderen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (de la Sierra *et al.*, 2009). Es konnte bewiesen werden, dass die 24h Blutdruckmessung bezüglich Mortalität und kardiovaskulärer Risikoeinschätzung dem klinisch gemessenen Einzelblutdruck überlegen ist

(Gorostidi *et al.*, 2007). Studien mit ambulanter 24h Blutdruckmessung zeigten eine zirkadiane Rhythmik charakterisiert durch einen Blutdruckabfall während des Schlafens, einen morgendlichen Blutdruckanstieg und einem Plateau während wacher bzw. aktiver Phasen (White, 2000). Ein durchschnittlicher Abfall des mittleren systolischen Blutdrucks von 10% im Vergleich zum mittleren systolischen Blutdruck während des Tages wird als Dipper klassifiziert und konnte in einer Studie mit gesunden als physiologisch erachtet werden (de la Sierra *et al.*, 2009; Rahman *et al.*, 2017). Als Non-Dipper wird ein nächtlicher Blutdruckabfall von weniger als 10% bezeichnet. Aus der Ohasama Studie ging hervor, dass ein Abfall von 5% im nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdruck mit einer circa 20% erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist (Ohkubo *et al.*, 2002). Bei einem durchschnittlich höheren nächtlichen systolischen Blutdruck besteht ein als Reverse-Dipper bezeichnetes Muster (de la Sierra *et al.*, 2009). Ein dementsprechend hoher nächtlicher und frühmorgendlicher Blutdruck geht auch mit einem größeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher als ein hoher Blutdruck am Tag (Kario *et al.*, 2015). Der nächtliche Blutdruckabfall könnte zumindest teilweise durch Veränderung der sympathischen Aktivität bedingt sein (Kario *et al.*, 2000). Diese Annahme beruht auf im Vergleich zum Tag niedrigeren, nächtlichen Katecholaminwerten im Urin und im Plasma (Tuck *et al.*, 1985) und einer im Schlaf erniedrigten Aktivität der sympathischen Nerven in den Muskeln, ausgenommen des REM-Schlafes (Mittleman *et al.*, 1993). Desweiteren konnte in Studien dargestellt werden, dass die Herzfrequenzvariabilität und das Non-Dipper Blutdruckverhalten im Schlaf teilweise durch eine sympathovagale Dysbalance hervorgerufen wird (Kario *et al.*, 1997). Aktuelle Studien ergaben zusätzlich, dass der nächtliche, systolische Blutdruck einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der renalen Denervation hat und ein Unterscheidungsmerkmal zwischen Respondern von Non-Respondern darstellt (Gosse *et al.*, 2017).

Basierend auf den oben genannten wissenschaftlichen Ergebnissen soll in dieser Arbeit der Einfluss der renalen Denervation auf die zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks untersucht werden.

1.5 Endothelfunktion (flow-mediated-dilation, FMD)

In der Pathophysiologie des Bluthochdrucks ist das vaskuläre System maßgeblich beteiligt. Dies beinhaltet Veränderungen in der Endothelfunktion, als

Endotheldysfunktion bezeichnet, als auch vaskuläre Inflammations- und Remodellingprozesse (Montezano *et al.*, 2015). Vermutlich stellt die Endotheldysfunktion ein Frühzeichen der essentiellen Hypertonie dar und leistet einen Beitrag zu subklinischen Organschäden und Atherosklerose (Dharmashankar und Widlansky, 2010). Gefäße mit normaler Endothelfunktion dilatieren, wenn sie einem erhöhten Blutfluss oder hohen Scherkräften ausgesetzt sind (Thijssen *et al.*, 2011). Einer der wichtigsten Regulatoren des peripheren arteriellen Widerstand und Tonus sowie des Blutfluss ist Stickstoffmonoxid (NO) (Vallance *et al.*, 1989). Die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) erfolgt auch Sympathikus gesteuert durch die endotheliale NO Synthase (eNOS) und die neuronale NO Synthase (nNOS) und führt physiologisch zu einer Abschwächung der ebenfalls durch den Sympathikus induzierten Vasokonstriktion (Shabeeh *et al.*, 2013). Es zeigte sich, dass die nNOS an der basalen Regulation des Gefäßtonus beteiligt ist und die eNOS vor allem vasodilatierend auf Scherkräfte und auf pharmakologische Mediatoren wirkt (Seddon *et al.*, 2009). Eine Dysfunktion der eNOS ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert und könnte zu einem gesteigerten Gefäßwiderstand und erhöhtem Blutdruck während sympathischer Stimulation führen (Shabeeh *et al.*, 2013). Endotheliale NO Synthase-Knockout Mäuse wiesen ein hypertensives Blutdruckverhalten auf, vermutlich bedingt durch ein Fehlen von Stickstoffmonoxid und daraus resultierend erhöhtem Gefäßwiderstand (Mullins *et al.*, 2006). Als klinisch noninvasiv messbares Äquivalent der Endothelfunktion wird die flow mediated dilation (FMD) der Arteria brachialis benutzt (Celermajer *et al.*, 1992). Diese wird anhand des Arterienradius in einem standardisiertem B-Mode Ultraschallverfahren ermittelt (Thijssen *et al.*, 2011). Die flow-mediated-dilation (FMD) der Gefäße in gesunden Personen liegt zwischen 7-10% (Stout, 2009). Die brachiale FMD konnte zu einer signifikanten Verbesserung in der Klassifizierung von Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beitragen (Yeboah *et al.*, 2009).

In dieser Studie wurde die FMD bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie vor und nach renaler Denervation gemessen und mit einer Kontrollgruppe von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie ohne renale Denervation verglichen. Es soll untersucht werden, ob sich die FMD nach renaler Denervation erhöht und damit auf eine Verbesserung der Endothelfunktion geschlossen werden kann.

1.6 Hypothesen und Ziele der Studie

Unter der Hypothese, dass renale Denervation einen dämpfenden Einfluss auf das sympathische System und damit positive Auswirkungen auf Hypertonie, zirkadiane Rhythmik und Gefäßsteifigkeit, sowie den damit assoziierten Endorganschäden hat, wurde die renale Denervationsstudie Ulm durchgeführt.

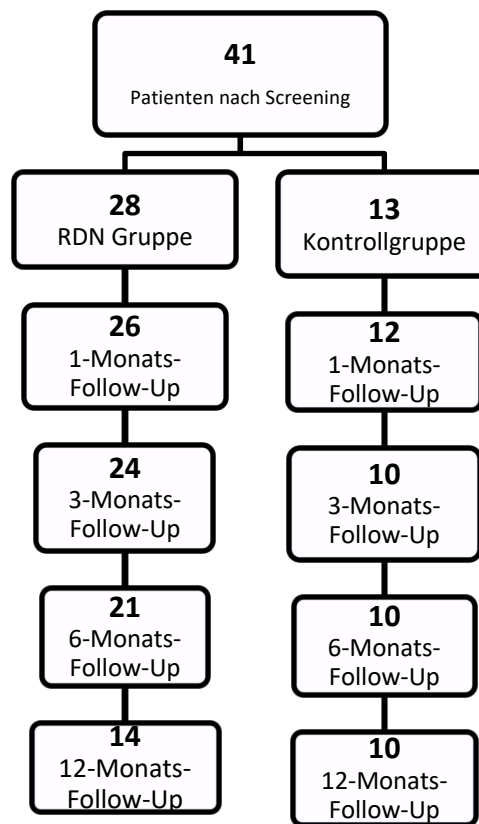
Folgende Hypothesen wurden dafür geprüft:

- Blutdruckreduktion, gemessen am mittleren 24-Stunden Blutdruck
- Normalisierung der zirkadianen Rhythmik des Blutdrucks
- Reduktion der Anzahl und der Dosis von antihypertensiven Medikamenten.
- Verbessert eine bestehende endotheliale Dysfunktion, gemessen an der flow mediated dilation
- Führt nicht zu einer Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenstichprobe

Das Patientenkollektiv bestand aus 28 Patienten mit renaler Denervation (RDN) und 13 Patienten ohne Denervation (Kontrollen). Von der Denervationsgruppe sind 26 Patienten zum ersten Follow-Up nach einem Monat gekommen. 24 zur Dreimonatskontrolle, 22 zur Sechsmonatskontrolle und 14 zur Jahreskontrolle. Von der Kontrollgruppe nahmen 12 Patienten am Monats Follow-Up teil, 10 an der Drei- und Sechsmonatskontrolle und 10 kamen zur Jahreskontrolle.



RDN renale Denervation

Abbildung 1 Teilnehmeranzahl im Studienverlauf

Alle Patienten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen ihrer Behandlung in der angiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Ulm in die Studie eingeschlossen. Das letzte Follow-Up findet im April 2016 statt.

Alle Patienten litten unter einer therapierefraktären Hypertonie. Das bedeutet, dass trotz einer dreifachen Blutdruckmedikation inklusive eines Diuretikums ein Hypertonus mit Blutdruckwerten von ≥ 160 mmHg systolisch bestand (bei

Diabetes mellitus Typ II ≥ 150 mmHg systolisch) oder, dass bei erreichtem Zielblutdruck mindestens eine vierfache Medikation eingenommen wurde (ESH und ESC, 2013; Mancia *et al.*, 2013).

2.2 Screening (Ein- und Ausschlusskriterien)

Die Einschlusskriterien waren: Alter > 18 Jahre, Therapierefraktäre, essentielle arterielle Hypertonie mit aktuellem systolischem Blutdruck ≥ 160 mmHg, bei Diabetikern ≥ 150 mmHg, und eine bestehende antihypertensive Therapie mit mindestens 3 Medikamenten in therapeutischer Dosierung einschließlich eines Diuretikums oder bei erreichtem Zielblutdruck bestehende Mehrfach-Therapie mit ≥ 4 Antihypertensiva.

Ausschlusskriterien waren: Diabetes mellitus Typ 1, höhergradig eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der „modification of diet in renal disease“ (MDRD) 2-Formel < 45 ml/min/1,73m² Körperoberfläche), Kontraindikationen für das in der Magnetresonanztomographie (MRT) verwendete Kontrastmittel, hochgradige Herzklappenstenosen, Schwangerschaft, Kardio- oder cerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der vergangenen 6 Monate und Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.

War es dem Patient aufgrund der Ausschlusskriterien nicht möglich, an der Studie teilzunehmen, wurde die renale Denervation nach aktueller klinischer Indikationsstellung durchgeführt.

2.3 Studienablauf

Das Studiendesign entsprach einer Fall-Kontrollstudie, die von der Klinik für Innere Medizin II und Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurde.

In dem Beschluss der Ethikkommission vom 02.02.2012 wurde die Studie in dieser Form zugelassen. Aktenzeichen 348/11-Fa/se.

Die Untersuchungen fanden im Gebäudetrakt des Zentrums für Innere Medizin der Universität Ulm in der Klinik Innere Medizin II im Funktionsbereich Angiologie, Herzkatheterlabor, Funktionsbereich Echokardiographie, Funktionsbereich Langzeitblutdruck, Labor (Zimmernummer 2401) und den Stationen M3ab/M3cd statt.

Die Zusatzuntersuchungen zu mentalem Stress fanden in den Forschungsräumen der psychosomatischen Klinik der Universität Ulm statt.

Nach Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten in der Angiologie über die Möglichkeit zur renalen Denervation und oder zur Teilnahme an der zugehörigen Studie informiert. Falls die Informierung vor Ort nicht möglich war, wurden ihnen diese Möglichkeiten telefonisch erläutert.

Wurde die Teilnahme an der Studie nicht gewünscht, wurde die renale Denervation nach klinischer Indikationsstellung durchgeführt.

Bei Zustimmung zur renalen Denervation und zur Teilnahme an der Studie wurde ein ambulanter Vortermin ausgemacht. An diesem Termin wurde zunächst das Studienmodell vorgestellt und die Patienten umfassend über den Eingriff aufgeklärt. Bei Zustimmung zur Studie wurden anschließend bestimmte Untersuchungen und eine erweiterte Anamnese durchgeführt.

Daraufhin erfolgte eine Anonymisierung der Daten mittels einer persönlichen Identifikationsnummer (ID). Die Identifikationsnummer wurde ausschließlich in Studienunterlagen festgehalten und getrennt aufbewahrt.

Nach der Denervation bzw. nach Studieneinschluss waren vier ambulante Nachsorgetermine vorgesehen, der erste nach einem Monat, der zweite nach drei Monaten, der dritte nach sechs Monaten und der vierte nach zwölf Monaten.

1) ambulanter Vortermin/Studieneinschluss

- Screening, Aufklärung und ggf. Einschluss in die Studie
- Renale Denervation (RDN)-Ulm Studie Fragebogen
- Legen einer Venenverweilkanüle und Blutabnahme (3x20 ml Venenblut)
- Urinprobe (2x10ml Urin im Labor tiefgekühlt aufbewahrt)
- Kontrollgruppe: Blutabnahme mit Laborbestimmungen: Blutbild mit Zellzählung, Quick-Wert, Prothromboplastinzeit (PTT), Cholesterin, Triglyceride, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL), Glucose, Kreatinin
- Messung der endothelialen Funktion mit flow mediated dilation (FMD)

- Trier social stress test(TSST) in der Psychosomatik und psychologischen Fragebögen (Promotion Monika Maihs)
- FKDS (farbkodierte Dopplersonographie) der Niere
- TTE (transthorakale Echokardiographie) des Herzens
- 24 Stunden Blutdruckmessung

2) stationäre Aufnahme zur renalen Denervation

- Blutabnahme mit Aufnahmelabor: Blutbild mit Zellzählung, Quick-Wert, PTT, Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, VLDL, Glucose, Kreatinin
- renale Denervation (Radiofrequenz gesteuerte Katheter Ablation)
- Blutabnahme zur Kontrolle von Kreatinin, Gerinnung, Lipide, Blutbild mit Zellzählung, Natrium, Kalium
- klinische Kontrolle der Punktionsstelle

3) 1 Monats Follow-Up

- RDN-Ulm Studie Fragebogen 1 Monats Follow-Up
- Blutabnahme (3x20ml Venenblut, 2x10ml Urin)
- 24 Stunden Blutdruckmessung

4) 3 Monats Follow-Up

- RDN-Ulm Studie Fragebogen 3 Monats Follow-Up
- Legen einer Venenverweilkanüle mit Blutabnahme (3x20ml Venenblut)
- Trier social Stresstest und psychologische Fragebögen (siehe Promotion Cand. med. M. Maihs)
- 24 Stunden Blutdruckmessung

5) 6 Monats Follow-Up

- RDN-Ulm Studie Fragebogen wie 3 Monats Follow-Up
- Blut-und Urinabnahme
- Messung der endothelialen Funktion mit flow mediated dilation (FMD)

- FKDS der Niere
- TTE des Herzens
- 24 Stunden Blutdruckmessung

6) 12 Monats Follow-Up

- RDN Ulm Studie Fragebogen wie 3 Monats Follow Up
- Messung der endothelialen Funktion (FMD flow mediated dilation)
- Fragebögen der Psychosomatik
- 24 Stunden Blutdruckmessung

2.4 Datenerfassung

2.4.1 Anamnese

Vor dem Studieneinschluss und zu jedem Kontrolltermin wurde von den Patienten ein Fragebogen ausgefüllt. Es wurden bei jedem Termin der ambulant gemessene Blutdruck und die aktuelle Medikation abgefragt und ob neue Erkrankungen oder Spätfolgen bzw. Komplikationen der renalen Denervation aufgetreten sind. Während des ambulanten Vortermins bzw. beim Studieneinschluss wurde zusätzlich eine ausführliche Anamnese zu Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren anhand eines Fragebogens gemacht. Natürlich folgte dem Fragebogen immer ein Arztgespräch mit zielgerichteter Anamnese und der Beantwortung von aufgetretenen Fragen.

2.4.2 Messungen der endothelialen Funktion (FMD)

Es wurden drei Sonographiegeräte mit zugehörigem Echokardiographie (EKG) - Anschluss benutzt, alle waren von der Firma PHILIPS, das CX50, das Afiniti 70G und das IU22.

In dieser nichtinvasiven Untersuchung mittels farbkodierter Dopplersonographie sollte die Autoregulation zur, in der Einleitung beschriebenen, FMD geprüft werden.

Es wurde darauf geachtet, Störfaktoren zu vermeiden. Der Untersuchungsraum war klimatisiert, die Patienten hatten seit dem Vorabend nichts mehr gegessen und nur Wasser getrunken. Die Blutdruckmedikation wurde am Morgen wie

gewohnt eingenommen. Wir besprachen zusätzlich mit dem Patienten, an dem Vormittag auf das Rauchen und den Konsum von anderen vasoaktiven Stimuli (z.B. Kaffee) zu verzichten.

Der Patient wurde gebeten, sich auf die Liege im Untersuchungsraum der Angiologie der Klinik für Innere Medizin II zu legen. Dort ruhte er für mindestens 10 Minuten. Es wurde ein EKG angelegt und mit dem Sonographie-Gerät verbunden, damit die Messungen R-Zacken synchron durchgeführt werden konnten. Nun wurde der rechte Arm so positioniert, dass der Untersucher die A. brachialis dextra mit einem Linearschallkopf von 7-12 Megahertz (MHz) im Längsschnitt darstellen konnte. Sobald ein reproduzierbares Bild der A. brachialis dextra eingestellt werden konnte, wurde diese Position mit Hilfe eines Stiftes markiert. Dann wurde ein Cine-loop über mindestens drei Herzschläge, in der Regel über circa (ca.) 15 Sekunden (s), aufgenommen und an drei R-Zacken drei Durchmesser gemessen. Dazu wurde ein Messpunkt zwischen Intima und Media gesetzt, der andere direkt vor die Intima in das Gefäßlumen. Edge-to-Edge-Strategie, das heißt auf der einen Seite inklusive auf der anderen Seite exklusive Intima. Dabei galt es zu beachten, die Messpunkte stets ähnlich zu platzieren, damit die Anatomie der Arterie das Ergebnis nicht verfälschen konnte. Studien zufolge wurden die besten Ergebnisse erzielt, wenn die Messpunkte weit auseinander lagen (Corretti *et al.*, 2002).

Nun sollte die körpereigene FMD aktiviert werden. Dazu wurde eine Blutdruckmanschette distal der Ellenbeuge für fünf Minuten auf 240 mmHg aufgepumpt. 45 Sekunden nach dem Ablassen wurde erneut ein Cine-loop für 15 s aufgenommen und die zweite Messung analog zur ersten durchgeführt.

Zuletzt sollte die FMD durch einen Hub Glyceroltrinitrat provoziert werden. Davor war eine Ruhezeit von 10 Minuten notwendig, bis die Arterie den Ruhedurchmesser erreicht hatte. Dann wurde ein Hub Glyceroltrinitrat sublingual appliziert und nach 2 Minuten wie oben beschrieben an drei R-Zacken gemessen.

Die Messergebnisse, insgesamt 27 Durchmesser, wurden in einer Tabelle dokumentiert, welche zugleich die Mittelwerte einer jeden Messung berechnete.

Die Risiken waren Schmerzen im rechten Arm aufgrund der aufgepumpten Blutdruckmanschette, Schwindel oder in seltenen Fällen eine kurze

Bewusstlosigkeit, beides wäre durch den Glyceroltrinitrat bedingten Blutdruckabfall hervorgerufen worden. Während der Studie kam dies bei keinem Patienten vor.

2.4.3 Farbkodierte Dopplersonographie (FDKS) der Niere

Durchgeführt wurden klinische Standarduntersuchungen mit der Frage nach Nierenarterienstenosen und Parenchymveränderungen, dazu wurde das Afiniti 70G von PHILIPS und ein Konvexschallkopf mit 3-5 MHz benutzt. Folgende Werte sollten bestimmt werden; Lage, Länge und Breite beider Nieren, Resistive Indices (RI) vom Parenchym und Sinus beider Nieren und die Akzelerationszeit beider Nieren. Die Patienten mussten zur Untersuchung nüchtern sein.

2.4.4 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Es erfolgte eine umfassende diagnostisch orientierte Herzechokardiographie mit dem Sonographie Gerät CX50 von PHILIPS durchgeführt. Es wurde die linksventrikuläre (systolische) und diastolische Pumpfunktion überprüft. Des Weiteren wurden Hypertrophien, Wandbewegungsstörungen und Vitien untersucht. Ebenfalls konnten Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie erlangt werden. Im Befund wurden Aussagen zur linksventrikulären Funktion, zur diastolischen Funktion und zur Hypertrophie gemacht.

2.4.5 24 Stunden Blutdruckmessung

Vor der renalen Denervation sowie 1, 3, 6 und 12 Monate danach wurde eine 24 Stunden Blutdruckmessung mit einem ambulanten Blutdruckmonitor der Firma Spacelabs Healthcare durchgeführt (Modellnummer: 90207-2Q). Das Gerät arbeitete oszillometrisch und maß mit einem Messbereich von 40mmHg-285mmHg selbstständig alle 30 min den Blutdruck. Zur Auswertung der tagsüber gemessenen Werte wurde ein Zeitraum von 6:00 bis 22:00 Uhr gewählt, nachts entsprechend von 22:00 bis 6:00 Uhr. Aus den Protokollen wurde jeweils der minimale, maximale und mittlere systolische und diastolische Wert aufgeteilt nach Tag und Nacht übernommen. Die minimale, maximale und mittlere Herzfrequenz wurde aus der Gesamtauswertung (24 Stunden) übernommen. Als Non-Dipper wurden die Patienten definiert, die einen mittleren Blutdruckabfall in der nächtlichen Periode von <10% hatten (de la Sierra *et al.*, 2009). Kam es zu einem Blutdruckabfall der systolischen Werte über 10%, wurden die Patienten als Dipper klassifiziert, war ein Blutdruckanstieg dokumentiert als Reverse-Dipper (de la Sierra *et al.*, 2009).

2.4.6 Blutabnahme

Die Blutabnahme wurde entsprechend der Standards der Universitätsklinik Ulm durchgeführt. Vor der renalen Denervation und am drei Monats Follow-Up wurde in den Räumen des Funktionsbereich der Angiologie eine Venenverweilkanüle gelegt und daraus Blut abgenommen, sodass die Braunüle für die Stressmessungen in der Psychosomatischen Medizin weiter verwendet werden konnte (siehe Promotion Monika Maihs). An den übrigen Kontrollterminen fand die Blutabnahme im Blutabnahmelabor der Inneren Medizin im Zimmer 1641 statt.

Die Bestimmungen während des stationären Aufenthalts oder bei der Kontrollgruppe vom ambulanten Vortermin wurden in der klinischen Chemie der Universität Ulm durchgeführt. Das Blut für die Studie wurde im Labor der Inneren Medizin II Zimmer 2401 bei 3000 Umdrehungen pro min für zehn Minuten zentrifugiert. Danach wurden der Überstand in 25 ml Küvetten pipettiert und bei -80° Celsius eingefroren.

2.4.7 Renale Denervation

Die renale Denervation der sympathischen Nervenfasern wurde mittels Radiofrequenzablation erreicht. In Lokalanästhesie wurde der DEVICE Symplicity Katheter perkutan über die A. femoralis in den distalen Nierenarterien (Aa. renales) platziert und mit dem Radiofrequenzablator von Medtronic verbunden (Esler *et al.*, 2010). Mit radiofrequenter Energie wurde ausreichend Wärme in der Adventitia erzeugt, um die dort verlaufenden Nerven zu veröden. Nach der ersten Applikation wurde der Katheter 1-2cm zurückgezogen, rotiert und die Gefäßwand dort erneut ablatiert. Es wurden pro Patient rechts vier bis sechs und links drei bis sieben Ablationspunkte gesetzt (Krum *et al.*, 2011).

Tabelle 1 Anzahl der Ablationspunkte während der renalen Denervation (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation

	Mittelwert	Standardabweichung
rechts	5,15	1,12
links	5,11	0,93

Alle Patienten waren während des Eingriffs heparinisiert (unfraktioniertes Heparin intravenös), analgisiert (Morphin intravenös) und anxiolytisch mit Midazolam

intravenös behandelt mit Ausnahme eines Patienten, der Diazepam 8 Milligramm (mg) intravenös bekam.

Tabelle 2 Analgesie und Anxiolyse während der renalen Denervation (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

mg Milligramm
RDN renale Denervation

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Morphin (mg)	10,40	2,5	15	2,94
Midazolam (mg)	3,12	1	7	1,39

Im Durchschnitt dauerte die renale Denervation 48 Minuten ($\pm 18,73$ Minuten Standardabweichung).

Folgende Komplikationen konnten lokal vorkommen. Zum einem Major- und Minor-Blutungen an der Leiste, kleines Hämatom bis hin zur retroperitonealen Blutung mit notwendiger Bluttransfusion. Aber auch Infektionen, Nervenverletzungen, Dissektion oder Verschluss des Gefäßes. Notfalloperationen, Aneurysma spurium oder Allergien etc. waren ebenfalls möglich, sowie auch eine Dissektion der zu behandelnden Gefäße, deren Ruptur, Perforation oder eine Stenose bis zum Verschluss der Nierenarterie. Von allen 28 Patienten der Denervationsgruppe hatten 3 eine lokale Komplikation nach der Intervention, die entspricht 11,5 %.

Am Tag nach dem Eingriff wurde mit einer Blutabnahme die Nierenfunktion und Gerinnung überprüft und die Punktionsstelle klinisch kontrolliert.

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde IBM SPSS Statistics 21 benutzt. Zunächst wurden Vorbereitungen mit dem Datensatz getroffen. Es wurde die GFR, der Body-Mass-Index (BMI), das Alter, die Gesamtzahl der Antihypertensiva und die Summe der Äquivalenzdosen der Antihypertensiva berechnet. Des Weiteren wurden aus den gemessenen Diametern der FMD Messung absolute und prozentuale Veränderungen berechnet und die absolute und prozentuale Nachtabenkung des mittleren Blutdrucks wurde ebenfalls bestimmt. Zur

Bestimmung der Nachtabsenkung wurde die Differenz des mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucks der Tagesauswertung und der Nachtauswertung berechnet. Danach wurde der prozentuale Anteil der Differenz von den Mittelwerten der Tagesauswertung berechnet. Anhand der prozentualen Nachtabsenkung wurden alle Patienten als Dipper, Nondipper oder Reverse Dipper kategorisiert. Nach Abschluss der Vorbereitungen wurde der gesamte Datensatz deskriptiv ausgewertet.

Zur Berechnung von signifikanten Unterschieden wurde bei kontinuierlichen Variablen der T-Test verwendet, bei dichotomen Merkmalen der Chi-Quadrat Test.

Zur Bestimmung von weiteren Einflussfaktoren auf den Blutdruck wurde das allgemeine lineare Modell verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Soziodemographische Merkmale

In der RDN Gruppe waren von 28 Patienten 9 weiblich und 19 männlich. Damit waren 32% weiblich und 68% männlich. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 7 weiblichen und 6 männlichen Mitgliedern zusammen, entsprechend waren 54% weiblich und 46% männlich. Im Gruppenvergleich ist der Unterschied der Geschlechterverteilung statistisch nicht signifikant ($p=0,185$).

Das Durchschnittsalter der RDN Gruppe war 59 ($\pm 13,6$) Jahre, der jüngste Teilnehmer war 32 Jahre und der älteste 79 Jahre. Die Altersverteilung der Kontrollgruppe war von 41 bis 76 Jahre, der Mittelwert 65 ($\pm 10,7$) Jahre. Im Gruppenvergleich ist der Unterschied nicht signifikant ($p=0,145$).

3.2 Medizinische Daten

Der Mittelwert des vom Patienten gemessenen Blutdrucks war beim Studieneinschluss in der RDN Gruppe systolisch 154mmHg (± 17), diastolisch 89mmHg (± 16) und in der Kontrollgruppe systolisch 139mmHg (± 25) und diastolisch 78mmHg (± 11). Im Gruppenvergleich ist der Unterschied zwischen den systolischen Werten signifikant ($p=0,033$) und zwischen den diastolischen Werten mit $p=0,035$ ebenfalls signifikant.

Die Patienten der RDN Gruppe litten im Durchschnitt seit 17 (± 14) Jahren an Bluthochdruck), die Kontrollgruppe seit 24 (± 14) Jahren. Im Gruppenvergleich ist der Unterschied nicht signifikant ($p=0,174$).

3.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In dem Patientenkollektiv kamen die aufgelisteten kardiovaskulären Risikofaktoren vor.

Tabelle 3 kardiovaskuläre Risikofaktoren (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
n Fallzahl
% Prozent
DM Diabetes Mellitus

	RDN-Gruppe		Kontrolle		p
	n	%	n	%	
Diabetes mellitus Typ II	13	46,4	2	15,4	0,055
Insulinabhängiger D.M. Typ II	4	14,3	0	0	0,151
Nikotinabusus	6	21,4	1	7,7	0,277
Ex-Nikotinabusus	11	39,3	3	23,1	0,308
Dyslipidämie	15	62,5	6	46,2	0,338
Positive Familienanamnese	15	53,6	8	61,5	0,632
Adipositas	23	82,1	10	76,9	0,695

Bei vier Patienten der RDN-Gruppe konnte eine Dyslipidämie nicht beurteilt werden. Die Auswertung bezieht sich deshalb auf eine kleinere Stichprobe.

Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) der renalen Denervationsgruppe war 30,69 kg/m² ($\pm 5,95$), die Kontrollgruppe hatte im Mittel einen BMI von 27,14 kg/m² ($\pm 4,00$). Im Gruppenvergleich ist der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,059$).

3.2.2 Komorbiditäten

Die Komorbiditäten des Studienkollektivs sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 4 Komorbiditäten der RDN-Gruppe und der Kontrollgruppe (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
n Fallzahl
% Prozent

	RDN		Kontrolle		p
	n	%	n	%	
Herzinfarkt	3	10,7	2	15,4	0,671
koronare Herzkrankheit (KHK)	8	28,6	3	23,1	0,712
Angina pectoris	7	25,0	3	23,1	0,894
Rhythmusstörungen	6	21,4	4	30,8	0,517
Vitien	3	10,7	1	7,7	0,762
periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	3	10,7	1	7,7	0,762
Aneurysma	0	0	2	15,4	0,033
Thrombose	0	0	1	7,7	0,137
Lungenarterienembolie (LAE)	0	0	1	7,7	0,137
Apoplex	3	10,7	1	7,7	0,762
Neurologische Ausfälle	5	17,9	2	15,4	0,845
Blutungsneigung	7	25,0	2	15,4	0,489
Epistaxis	4	14,3	1	7,7	0,548
Hämatome	1	3,6	2	15,4	0,176
Rheuma/Arthrose	13	46,4	3	23,1	0,154
Tumor	3	10,7	0	0	0,220
Schilddrüse	6	28,6	7	53,8	0,118
Niereninsuffizienz	4	16,7	2	18,2	0,912
Erkalten der Finger/Raynaud-Syndrom	6	21,4	3	23,1	0,906

Eine Niereninsuffizienz konnte bei sechs Patienten nicht ausgeschlossen werden. Die Berechnung des Signifikanzniveaus bezieht sich daher auf eine kleinere Stichprobe. In der RDN-Gruppe handelt es sich um vier Patienten und in der Kontrollgruppe um zwei Patienten, die in der Berechnung nicht berücksichtigt wurden.

3.2.3 Komplikationen und neue Erkrankungen nach renaler Denervation

Beim ersten Nachsorgetermin nach einem Monat gaben 3 Patienten (11,5 %) an, eine lokale Komplikation erlitten zu haben. Zusätzlich bemerkte ein Patient eine

lokalisierte Lymphknotenschwellung. Nach drei Monaten kreuzten zwei (8,3%) Patienten an, von einer Komplikation betroffen zu sein, der Erste bemerkte eine Komplikation nicht näher bezeichnet an der Einstichstelle in der Leiste (lokal) und beim zweiten Teilnehmer hatte sich die Nierenfunktion verschlechtert. Drei Patienten (13,6%) gaben nach sechs Monaten an Folgen des Eingriffs wahrzunehmen. Zwei hatten sonstige Komplikationen, davon einmal Schmerzen in der Nierenregion, ansonsten keine näheren Angaben. Ein weiterer Patient kreuzte nach sechs Monaten an, an einer lokalen Komplikation zu leiden. Nach zwölf Monaten sind keine Komplikationen mehr aufgetreten.

Im Verlauf der Studie traten einige neue Erkrankungen auf. Allerdings keine Herzinfarkte oder Thrombosen. Nach zwölf Monaten wurde eine kardiale Arrhythmie bei einem Patient in der RDN Gruppe diagnostiziert. Alle weiteren Erkrankungen fielen unter die Kategorie „sonstige“.

Tabelle 5 neue Erkrankungen der Kategorie „sonstige“ nach Studieneinschluss (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
n Fallzahl
% Prozent

	RDN-Gruppe		Kontrolle	
	n	%	n	%
1-Monatskontrolle	4	15	4	33
3-Monatskontrolle	6	24	2	20
6-Monatskontrolle	2	8	3	30
12-Monatskontrolle	5	33	1	11

Nachdem Zusammenfassen der Messzeitpunkte 2-5 liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich dem Auftreten neuer Erkrankungen zwischen den beiden Gruppen vor. Der P-Wert beträgt 0,790.

Um welche Erkrankungen es sich zu welchem Zeitpunkt handelte ist in der folgenden Tabelle aufgelistet. Die Fallzahl in der RDN Gruppe war zu jedem Messzeitpunkt größer als die der Kontrollgruppe.

Tabelle 6 sonstige Erkrankungen der RDN-Gruppe (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN	renale Denervation
1-Monatskontrolle	Katarakt Beinödeme Dyspnoe obstruktives Schlafapnoesyndrom mit Tagesmüdigkeit erneuter Schub einer Krankheit aus dem rheumatischen Formenkreis
3-Monatskontrolle	einmalig afgetretene hypertensive Krise akutes auf chronisches Nierenversagen Grad III TIA (transistorische ischämische Attacke) Rückenschmerzen Beinödeme Morgenübelkeit
6-Monatskontrolle	TIA (transistorische ischämische Attacke) Schwindel zentrale Venethrombose Auge links
12-Monatskontrolle	Aortenaneurysma Makulaödem Nachtschweiß Diabetes mellitus Typ II

Tabelle 7 sonstige Erkrankungen der Kontrollgruppe (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN	renale Denervation
1-Monatskontrolle	Diabetes mellitus Typ II instabile Angina pectoris Beinödeme
3-Monatskontrolle	2 Gefäß Koronare Herzkrankheit Beinödeme
6-Monatskontrolle	Sinusitis und Bronchitis Wirbelbrüche mit Rückenschmerzen

instabile Angina pectoris

12-Monatskontrolle Dyspnoe

3.3 Hypothese 1: Effekte auf den Blutdruck

3.3.1 Subjektive Befragung zum Blutdruckverhalten

In der Kontrollgruppe gaben 2 Patienten an jedem Termin an, dass sich ihr Blutdruck verändert hatte, das entspricht einem prozentualen Wert zwischen 16,7 % und 20 %, unter Berücksichtigung der Stichprobengröße. In der RDN-Gruppe gaben an jedem Kontrolltermin zwischen 11 und 17 der Patienten an, dass sich ihr Blutdruck verändert habe. Dies entspricht einem Anteil zwischen 60% und 67%.

In der RDN Gruppe gaben am ersten Nachsorgetermin (Messzeitpunkt 2) 55,6% (15 Patienten), am zweiten 52% (n=13), am dritten 64% (n=16) und am Jahreskontrolltermin 50 % (n=9) an, dass sich ihr Blutdruck verbessert hätte. Verschlechtert habe er sich ein Monat nach renaler Denervation bei zwei Patienten (7,4%), nach drei Monaten bei einem Patienten (4%) und nach zwölf Monaten bei drei (17%) Patienten. In der Kontrollgruppe wurde beim Ein-, Drei- und Zwölfmonatstermin von einem Patienten eine Verbesserung angegeben, dies entsprach beim 1-Monats-Follow-Up 8,3%, beim 3-Monats-Follow-Up 10% und beim Zwölfmonatstermin 10%. Bei der Halbjahreskontrolle gaben zwei Patienten (20%) an, dass sich ihr Blutdruck verbessert habe. Verschlechterung merkte beim zwölf Monatstermin ein Patient (10%). Bei allen restlichen Patienten in der Kontrollgruppe hat sich der Blutdruck im Laufe der Studie nicht verändert.

3.3.2 24 Stunden Blutdruckmessung

Im Durchschnitt hat sich der mittlere systolische Blutdruck der Tagesauswertung in der RDN Gruppe nach zwölf Monaten um 3mmHg verringert, das entspricht einer prozentualen Reduktion von 2%. Nach sechs Monaten lag eine mittlere Reduktion von 4mmHg (2,7%) vor.

An dem Sechsmonatskontrolltermin war der tagsüber gemessene systolische Blutdruck der Kontrollgruppe um 6mmHg reduziert, das entspricht 4,5%, nach zwölf Monaten war er um 8mmHg und 11% reduziert.

Tabelle 8 Mittelwerte der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der Tagesauswertung in der RDN- und Kontrollgruppe zu jedem Messzeitpunkt (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 mmHg Millimeter Quecksilbersäule
 p(syst) P-Wert des systolischen Mittelwertes
 p(diast) P-Wert des diastolischen Mittelwertes
 syst. systolisch
 diast. diastolisch

	RDN-Gruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau	
	syst. (mmHg)	diast. (mmHg)	syst. (mmHg)	diast. (mmHg)	p(syst.)	p(diast.)
Vortermin	149	84	134	73	0,010	0,029
1-Monatskontrolle	148	84	137	73	0,074	0,024
3-Monatskontrolle	144	81	132	70	0,076	0,051
6-Monatskontrolle	145	82	128	68	0,005	0,008
12-Monatskontrolle	146	83	126	71	0,008	0,059

Tabelle 9 Mittelwerte der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der nächtlichen Periode in der RDN- und Kontrollgruppe zu jedem Messzeitpunkt (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

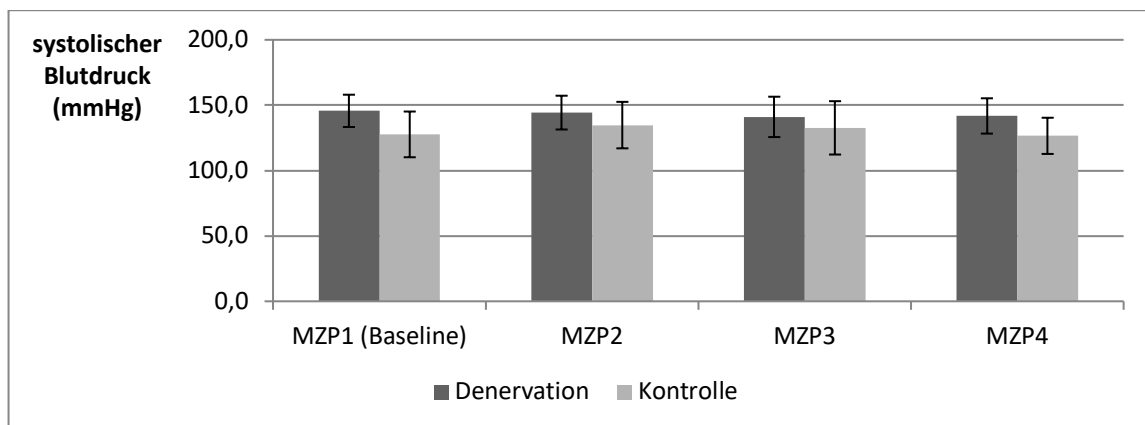
RDN renale Denervation
 mmHg Millimeter Quecksilbersäule
 p(syst) P-Wert des systolischen Mittelwertes
 p(diast) P-Wert des diastolischen Mittelwertes
 syst. systolisch
 diast. diastolisch

	RDN-Gruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau	
	syst. (mmHg)	diast. (mmHg)	syst. (mmHg)	diast. (mmHg)	p(syst)	p(diast)
Vortermin	141	74	130	68	0,042	0,249
1-Monatskontrolle	148	81	117	64	0,002	0,001
3-Monatskontrolle	140	75	126	66	0,064	0,101
6-Monatskontrolle	139	76	125	63	0,039	0,025
12-Monatskontrolle	135	73	119	63	0,048	0,110

Die Blutdruckwerte der nächtlichen Periode der 24 Stunden Blutdruckmessung haben sich in der RDN-Gruppe bis zum Sechsmonatskontrolltermin nicht wesentlich verändert. Es liegt eine Reduktion von 2mmHg vor. Beim Jahreskontrolltermin sind die systolischen Werte um 6mmHg gesunken, zu berücksichtigen ist hier die kleinere Fallzahl, die der Hälfte der Anfangszahl entspricht. Der diastolische Wert ist am Sechs-Monatskontrolltermin um 2mmHg gestiegen, am Jahrestermin entspricht er nahezu dem Ausgangswert.

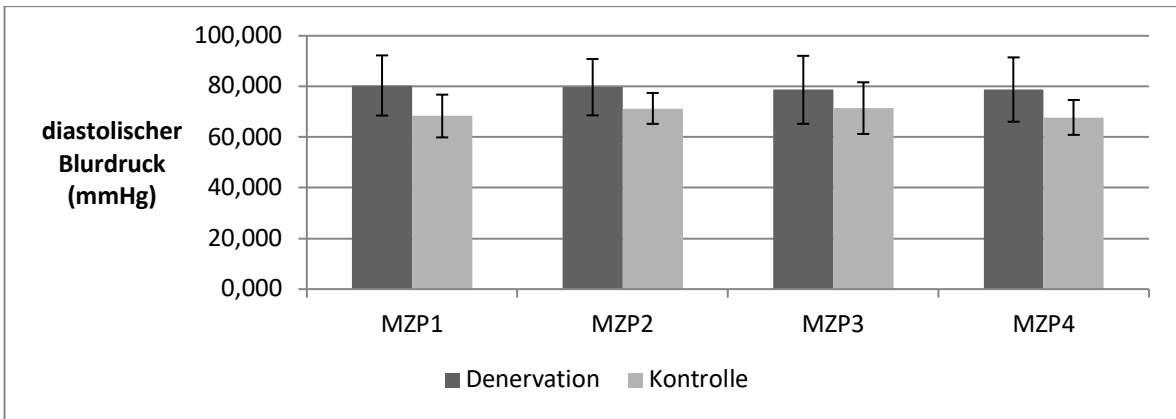
In der Kontrollgruppe unterliegt der systolische nächtliche Blutdruck über die fünf Messzeitpunkte zahlreichen Schwankungen. Beim Vergleich vom ersten Messzeitpunkt mit dem vierten Messzeitpunkt ist der systolische um 5mmHg gesunken. Am Jahreskontrolltermin ist der Mittelwert im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt um 11mmHg reduziert. Der diastolische Wert ist bis zum Sechsmonatstermin und bis zum Jahrestermin um 5mmHg gesunken.

Für ein vergleichbares Ergebnis wurde anschließend ein Vergleich der Gruppen mit den Patienten, die alle Termine bis einschließlich des Sechsmonatstermins wahrgenommen haben, berechnet.



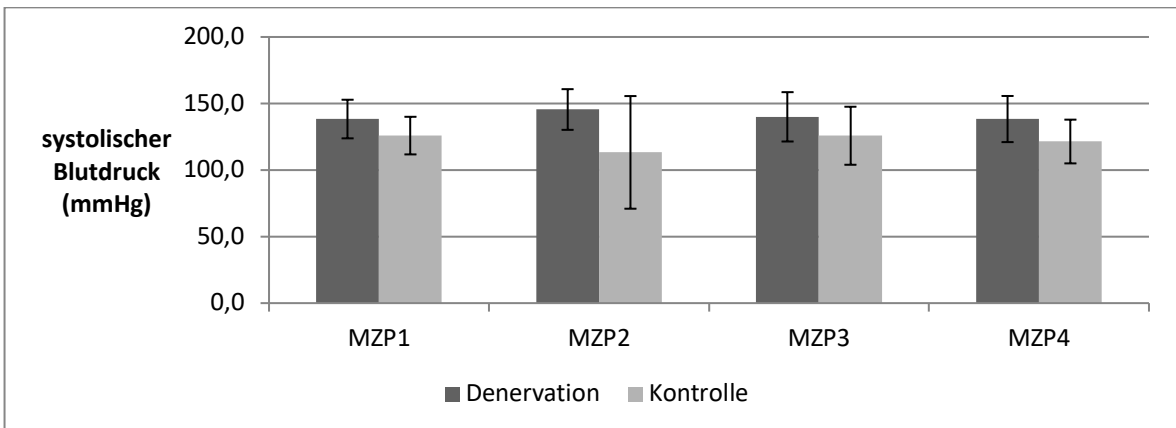
MZIP Messzeitpunkt
RDN renale Denervation

Abbildung 2 Vergleich von der Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks der tageszeitlichen Periode von Messzeitpunkt 1 bis 4 von Patienten der Denervations-Gruppe und der Kontrollgruppe, die jeden Messzeitpunkt (MZIP) untersucht wurden. (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)



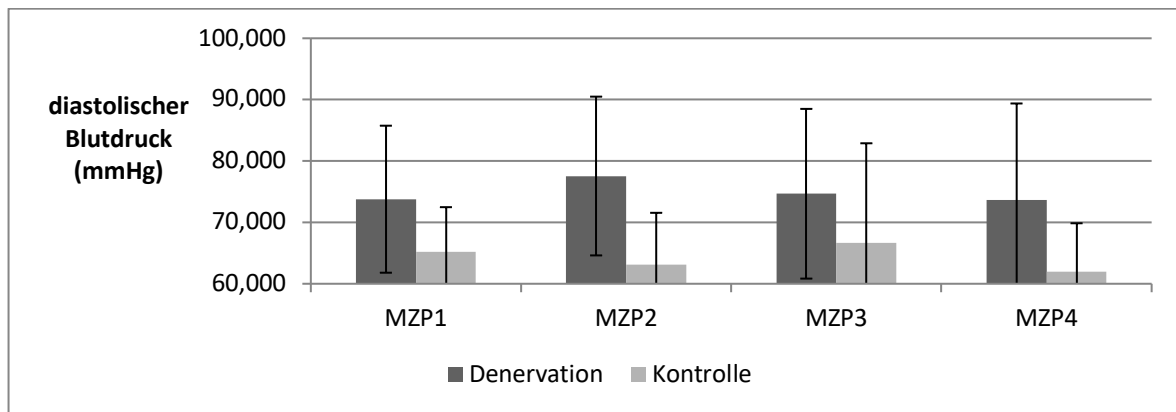
MZIP Messzeitpunkt
RDN renale Denervation

Abbildung 3 Vergleich von der Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks der tageszeitlichen Periode von Messzeitpunkt (MZIP) 1 bis 4 von Patienten der Denervations-Gruppe und der Kontrollgruppe, die jeden Messzeitpunkt untersucht wurden. (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)



MZIP Messzeitpunkt
RDN renale Denervation

Abbildung 4 Vergleich von der Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks der nächtlichen Periode von Messzeitpunkt (MZIP) 1 bis 4 von Patienten der Denervations-Gruppe und der Kontrollgruppe, die jeden Messzeitpunkt untersucht wurden. (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)



MZP Messzeitpunkt
RDN renale Denervation

Abbildung 5 Vergleich von der Veränderung der mittleren diastolischen Blutdruckwerte der nächtlichen Periode der Messzeitpunkte (MZP) 1 bis 4 von Patienten der Denervations-Gruppe und der Kontrollgruppe, die jeden Messzeitpunkt untersucht wurden. (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

Um das Blutdruckverhalten besser beurteilen zu können, wurden die Mittelwerte der systolischen und diastolischen Blutdrücke aller Nachsorgetermine für jeden Patienten vom Vortermin abgezogen. Jeweils getrennt für die Tag- und Nachtperiode. Aus den ganzen Differenzen wurden Mittelwerte gebildet. Diese sind in den folgenden Tabellen dargestellt. Eine positive Differenz bedeutet, dass der mittlere Blutdruck vor renaler Denervation, bzw. am Vortermin höher war als der vom Nachsorgetermin, also ein Blutdruckabfall im Vergleich zum ambulanten Vortermin stattgefunden hat. Da für jeden Patienten einzeln die Differenz berechnet wurde, wird der absolute Mittelwert des Blutdrucks aller Patienten nicht so stark durch einzelne Ausreißerwerte beeinflusst. Gerade bei einer kleinen Stichprobe ist diese Berechnung sinnvoll.

Tabelle 10 Differenz der mittleren systolischen Blutdruckwerte der Tagesauswertung vom ambulanten Vortermin minus der Nachsorgetermine in der RDN- und Kontrollgruppe (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung
 Diff. Differenz
 MZP Messzeitpunkt

	RDN		Kontrolle		Signifikanzniveau
	MW	SD	MW	SD	p
Diff. MZP1-2	1,04	13,02	-6,10	14,17	0,162
Diff. MZP1-3	5,41	13,29	-4,10	14,59	0,079
Diff. MZP1-4	4,48	13,03	0,30	8,68	0,367
Diff. MZP1-5	2,06	19,15	2,44	10,24	0,956

In der Tabelle wird deutlich, dass die mittleren systolischen Blutdruckwerte der Tagesauswertung ab dem ersten Kontrolltermin nach renaler Denervation niedriger werden. Die höchsten Differenzen sind am Dreimonats- und Sechsmontatskontrolltermin vorzufinden. In der Kontrollgruppe steigt der Blutdruck am Ein- und Dreimonatstermin an. Der Anstieg wird von Termin zu Termin geringer, am Jahreskontrolltermin ist ein Blutdruckabfall gegenüber dem Vortermin vorhanden. Diese Betrachtung des Blutdruckverhaltens zeigt einen tendenziell signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen am Dreimonatstermin (**p=0,079**).

Tabelle 11 Differenz der mittleren diastolischen Blutdruckwerte der Tagesauswertung vom ambulanten Vortermin minus der Nachsorgetermine in der RDN- und Kontrollgruppe (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung
 Diff. Differenz
 MZP Messzeitpunkt

	RDN		Kontrolle		Signifikanzniveau
	MW	SD	MW	SD	p
Diff. MZP1-2	-0,04	6,48	-2,40	10,54	0,425
Diff. MZP1-3	1,95	7,68	-2,40	8,37	0,158
Diff. MZP1-4	1,38	7,71	0,30	6,08	0,701
Diff. MZP1-5	-0,76	9,82	-2,22	10,59	0,729

In der RDN-Gruppe ist der diastolische Blutdruck im Vergleich zum ambulanten Vortermin an Messzeitpunkt drei und vier gesunken. Am letzten Messzeitpunkt ist der diastolische Blutdruck gestiegen, zu berücksichtigen ist hier die kleine Fallzahl. In der Kontrollgruppe ist der diastolische Blutdruck an den Messzeitpunkten 2,3 und 5 im Vergleich zum Vortermin gestiegen. Bei der Sechsmonatskontrolle (Messzeitpunkt4) konnte keine Veränderung des Blutdrucks nachgewiesen werden. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 12 Differenz der mittleren nächtlichen systolischen Blutdruckwerte der RDN- und Kontrollgruppe (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung
 Diff. Differenz
 MZP Messzeitpunkt

	RDN		Kontrolle		Signifikanzniveau p
	MW	SD	MW	SD	
Diff. MZP1-2	-4,83	14,96	11,75	30,70	0,041
Diff. MZP1-3	-0,33	14,96	1,10	13,58	0,799
Diff. MZP1-4	1,95	13,58	2,00	11,58	0,992
Diff. MZP1-5	4,07	22,38	7,67	5,79	0,644

Die nächtlichen systolischen Blutdruckwerte der RDN-Gruppe weisen am Ein- und Dreimonatskontrolltermin einen Anstieg auf. An den folgenden Nachsorgeterminen sind sie niedriger als am Vortermin. In der Kontrollgruppe sinken die nächtlichen systolischen Blutdruckwerte am Monatstermin deutlich ab, am Dreimonatstermin und an den folgenden Terminen sind sie ebenfalls gefallen. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen am ersten Nachsorgetermin nach einem Monat mit einem P-Wert von **0,041**.

Tabelle 13 Differenz der mittleren nächtlichen diastolischen Blutdruckwerte der RDN- und Kontrollgruppe (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung
 Diff. Differenz
 MZP Messzeitpunkt

	RDN		Kontrolle		Signifikanzniveau
	MW	SD	MW	SD	p
Diff. MZP1-2	-6,96	18,11	2,00	6,18	0,139
Diff. MZP1-3	-0,38	8,79	-0,60	15,09	0,960
Diff. MZP1-4	1,10	8,73	2,50	6,70	0,657
Diff. MZP1-5	-4,21	25,41	2,67	7,42	0,441

Die nächtlichen diastolischen Blutdruckwerte der RDN-Gruppe steigen im Vergleich zum Vortermin am Monats-, Dreimonats und Jahreskontrolltermin an, zu beachten ist die große Standardabweichung, sowie die kleiner werdende Fallzahl. Die Messung am Sechsmonatskontrolltermin zeigt eine Reduktion des nächtlichen diastolischen Blutdrucks in der RDN-Gruppe. In der Kontrollgruppe ist am Dreimonatstermin ein Abfall von 15,09mmHg zu vermerken. Aber auch zu den anderen Kontrollterminen sind die diastolischen Werte gesunken. Ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich des Blutdruckabfalls ergab sich nicht.

3.4 Hypothese 2: Effekte auf die zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks

3.4.1 Nachtabenkung

Tabelle 14 prozentuale Nachtabsenkung der systolische Werte beider Gruppen (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

mmHG Millimeter Quecksilbersäule
 % Prozent
 Mo-FU Monats-Follow-Up
 RDN renale Denervation
 SD Standardabweichung

	RDN		Kontrolle		Signifikanzniveau
	%	SD	%	SD	p
Vortermine	4,83	9,07	2,07	7,10	0,342
1-Mo-FU	-0,13	5,67	16,53	26,61	0,005
3-Mo-FU	2,69	8,73	4,69	4,47	0,502
6-Mo-FU	3,73	6,42	2,12	8,93	0,567
12-Mo-FU	7,28	5,57	5,75	6,89	0,558

Die mittlere prozentuale Nachtabsenkung der systolischen Blutdruckwerte in der RDN-Gruppe ist nach zwölf Monaten von 4,83% auf 7,28 %gestiegen. Zu beachten ist die um 14 Patienten kleiner gewordene Stichprobe. In der Kontrollgruppe ist sie nach zwölf Monaten von 2,07% auf 5,75% gestiegen. Nach einem Monat besteht ein signifikanter Unterschied in der Nachtabsenkung zwischen den beiden Gruppen (p=0,005), während in der RDN Gruppe die systolischen Blutdruckwerte in der Nacht um 0,13% steigen, fallen diese Werte in der Kontrollgruppe um 16,53%.

Tabelle 15 prozentuale Nachtabsenkung der diastolischen Werte beider Gruppen (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 mmHg Millimeter Quecksilbersäule
 Mo-FU Monats-Follow-Up
 % Prozent
 SD Standardabweichung

	RDN		Kontrolle		Signifikanzniveau
	%	SD	%	SD	p
Vortermine	11,28	18,67	6,55	7,54	0,387
1-Mo-FU	3,44	6,13	11,35	11,35	0,012
3-Mo-FU	6,69	9,89	6,85	14,24	0,971
6-Mo-FU	8,39	7,59	7,04	9,90	0,675
12-Mo-FU	12,42	5,61	11,45	8,63	0,740

Die prozentuale Nachtabsenkung der diastolischen Blutdruckwerte in der RDN-Gruppe ist am Zwölfmonatstermin über 10%, genau wie am Vortermin. Der Mittelwert der RDN Gruppe zum Jahrestermin entspricht einer physiologischen Nachtabsenkung. Ein Monat nach renaler Denervation ist die Nachtabsenkung am niedrigsten und steigt dann von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt an. In der Kontrollgruppe zeigte sich am Ein- und Zwölfmonatstermin eine Nachtabsenkung über 10%. Eine dynamische Veränderung im Zeitverlauf ist nicht zu erkennen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen am Monatstermin ($p=0,012$). Während die Kontrollgruppe im Mittel eine physiologische Nachtabsenkung aufweist, zeigte sich in der RDN-Gruppe eine mittlere Nachtabsenkung von 3,44%.

3.4.2 Verteilung Dipper, Nondipper, Reverse Dipper

Tabelle 16 Verteilung Dipper der RDN Gruppe und der Kontrollgruppe im Zeitverlauf (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
% Prozent
n Fallzahl

Dipper	RDN Gruppe			Kontrollgruppe			Signifikanzniveau p
	n gesamt	n	%	n gesamt	n	%	
Vortermin	27	4	14,8	13	1	7,7	0,523
1-Monatskontrolle	25	1	4,0	10	4	40,0	0,006
3-Monatskontrolle	22	2	9,1	10	0	0,0	0,325
6-Monatskontrolle	22	5	22,7	10	2	20,0	0,863
12-Monatskontrolle	15	6	40,0	9	3	33,3	0,744

Am Sechsmonatstermin nach renaler Denervation hatte im Vergleich zum Vortermin ein Patient mehr eine physiologische Nachtabsenkung, wurde also als Dipper klassifiziert. Am Zwölfmonatstermin wurde ein weiterer Patient als Dipper klassifiziert. In der Kontrollgruppe wurde bei einem zusätzlichen Patienten nach sechs und bei einem weiteren nach zwölf Monaten eine physiologische Nachtabsenkung festgestellt. Am Monatstermin konnte ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden, $p=0,006$.

Beim Vergleich der Anzahl der Dipper innerhalb der RDN Gruppe zwischen Messzeitpunkt 1 (Vortermi) und Messzeitpunkt 4 (6-Monatskontrolltermin) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied berechnet werden, $p=0,477$. Beim Vergleich zwischen MZP 1 und MZP 5 ergab sich ein tendenziell statistisch signifikanter Unterschied mit einem P-Wert von 0,066. In der RDN-Gruppe ist auffällig, dass ein Monat nach renaler Denervation deutlich weniger Patienten als Dipper klassifiziert wurden als am Vortermi. Danach steigt die Anzahl der Dipper kontinuierlich an.

Tabelle 17 Verteilung Non Dipper in der RDN-Gruppe und Kontrollgruppe im Zeitverlauf (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN % n	renale Denervation Prozent Fallzahl						
	RDN Gruppe			Kontrollgruppe			Signifikanz
	n gesamt	n	%	n gesamt	n	%	p
Vortermi	27	14	51,9	13	6	46,2	0,736
1-Monatskontrolle	25	12	48,0	10	6	60,0	0,521
3-Monatskontrolle	22	11	50,0	10	8	80,0	0,109
6-Monatskontrolle	22	11	50,0	10	5	50,0	1,000
12-Monatskontrolle	15	7	46,7	9	4	44,4	0,916

Nach sechs Monaten hatten elf Patienten in der RDN-Gruppe keine Nachtabsenkung, das sind drei Patienten weniger als vor renaler Denervation. Nach einem Jahr wurden sieben Patienten weniger als Nondipper klassifiziert. Diese haben an der gesamten Stichprobe zum Jahrestermi einen Anteil von 46,7%. In der Kontrollgruppe ist der Anteil der Nondipper zum 6-Monatstermi um eine Person gesunken, zum Jahrestermi um eine weitere. Der Anteil an der Gesamtstichprobe entspricht am 6-Monatstermi 50%, am Jahrestermi 44,4%.

Beim Vergleich der Anzahl der Nondipper innerhalb der RDN Gruppe zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 4 ergab sich kein signifikanter Unterschied mit $p=0,897$. Zwischen Messzeitpunkt 1 und 5 ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied mit einem $p=0,747$.

Tabelle 18 Verteilung Reverse Dipper der RDN-Gruppe und Kontrollgruppe im Zeitverlauf (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 % Prozent
 n Fallzahl

	RDN Gruppe			Kontrollgruppe			Signifikanzniveau p
	n gesamt	n	%	n gesamt	n	%	
Vortermine	27	9	33,3	13	6	46,2	0,433
1-Monatskontrolle	25	12	48,0	10	0	0,0	0,007
3-Monatskontrolle	22	9	40,9	10	2	20,0	0,248
6-Monatskontrolle	22	6	27,3	10	3	30	0,874
12-Monatskontrolle	15	2	13,3	9	2	22,2	0,572

Nach sechs Monaten hatten in der RDN-Gruppe im Vergleich zum Termin vor renaler Denervation drei Patienten weniger einen Blutdruckanstieg in der Nacht. Am Jahreskontrolltermin wiesen zwei Patienten der RDN-Gruppe einen nächtlichen Blutdruckanstieg auf. Der Anteil der Reverse Dipper an der Gesamtstichprobe reduzierte sich um 20% in der RDN-Gruppe. In der Kontrollgruppe verringerte sich der Anteil der Reverse Dipper um drei Patienten nach sechs Monaten, nach einem Jahr lag bei zwei Patienten ein nächtlicher Blutdruckanstieg vor.

Beim Vergleich der Anzahl der Reverse Dipper innerhalb der RDN Gruppe zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 4 ergab sich kein signifikanter Unterschied mit $p=0,647$. Zwischen Messzeitpunkt 1 und 5 ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied mit einem $p=0,158$.

3.5 Hypothese 3: Effekte auf die Blutdruckmedikation

Die Medikamentenanamnese erfolgte mit Hilfe der Fragebögen zu jedem Kontrolltermin in der Angiologischen Ambulanz. Es änderten sich Medikamente und Dosierungen in jeder Gruppe. In der RDN Gruppe wurden ein Monat nach renaler Denervation die Medikamente bei acht Patienten (31%) geändert, nach drei Monaten wurde bei 9 Patienten (39%) entweder erneut oder zum ersten Mal eine Änderung vorgenommen. Nach sechs Monaten bei 11 (50%) und nach zwölf Monaten bei 9 (60%) Teilnehmern. In der Kontrollgruppe wurde nach einem Monat

bei 7 (58%), nach drei Monaten bei 4 (40%), nach sechs Monaten bei 2 (20%) und nach einem Jahr bei 5 (50%) Patienten die Medikation geändert.

Tabelle 19 Mittelwert der Anzahl der verordneten Antihypertensiva zu jedem Messzeitpunkt in der RDN Gruppe und in der Kontrollgruppe (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
SD Standardabweichung

	RDN-Gruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p
Vortermine	5,11	1,32	4,38	0,77	0,075
1 Monatskontrolle	4,92	1,52	4,50	0,80	0,372
3-Monatskontrolle	4,83	1,52	4,80	0,63	0,947
6-Monatskontrolle	5,04	1,33	4,80	0,63	0,587
12-Monatskontrolle	4,80	2,08	4,70	0,68	0,885

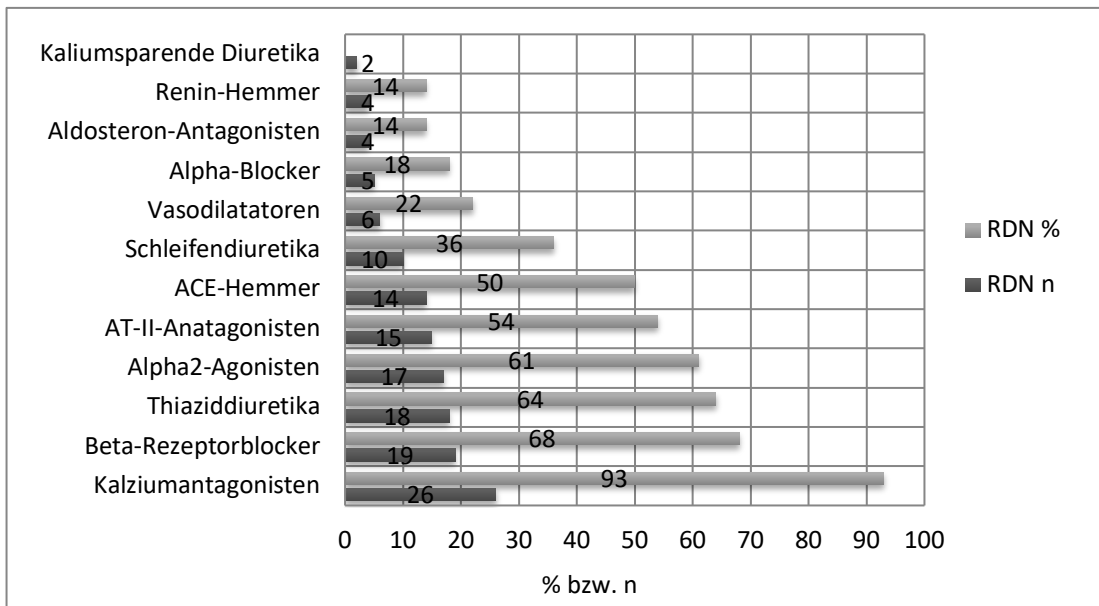
Die Anzahl aller verordneten Antihypertensiva war in der RDN-Gruppe zum Studieneinschluss zwischen 3 und 8, im Durchschnitt 5,11 ($\pm 1,32$). Nach zwölf Monaten wurden im Durchschnitt 4,80 ($\pm 2,08$) Medikamente verordnet, das entspricht einer Reduktion vom ersten bis zum fünften Messzeitpunkt von 0,31 Medikamenten und 6,07%. Zu beachten ist jedoch die verringerte Stichprobe beim Jahreskontrolltermin von nur 15 Patienten im Vergleich zum Vortermine von 28 Patienten.

In der Kontrollgruppe wurden zwischen 3 und 6 verschiedene Antihypertensiva eingenommen, Mittelwert 4,38 ($\pm 0,80$). Zum zwölf Monatskontrolltermin wurden im Durchschnitt 4,70 ($\pm 0,68$) Medikamente eingenommen. Es kamen 0,32 Medikamente vom ersten bis zum fünften Messzeitpunkt hinzu, das entspricht einer Steigerung von 7,31%.

Ein tendenziell signifikanter Gruppenunterschied in der RDN Gruppe, $p=0,074$, konnte statistisch beim Vergleich von Messzeitpunkt 1 bis Messzeitpunkt 4 nachgewiesen werden. Beim Vergleich von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 5 entsteht aufgrund der Reduktion der Stichprobe eine statistische Unschärfe.

In den folgenden Abbildungen ist die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten der RDN- und Kontrollgruppe dargestellt, die eine jeweilige

Medikamentenklasse beim Studieneinschluss eingenommen haben.

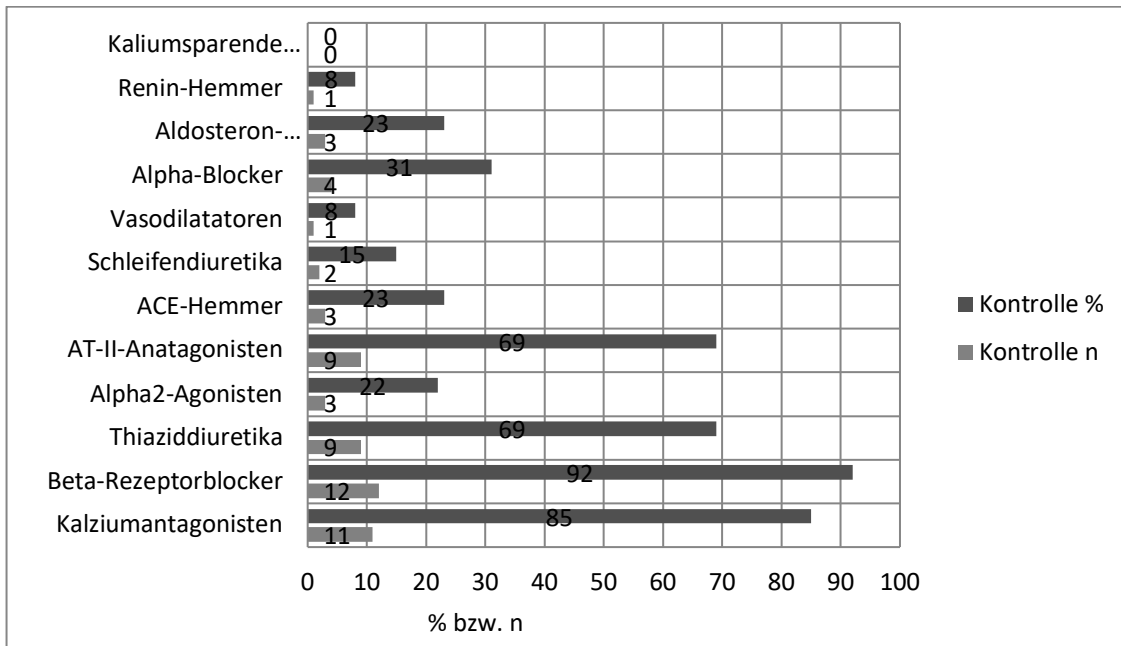


AT-II-Antagonisten Angiotensin-II-Antagonisten
 ACE-Hemmer Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
 RDN renale Denervation
 n Fallzahl
 % Prozent
 RDN renale Denervation

Abbildung 6 Verteilung der Blutdruckmedikation in der RDN-Gruppe bei Studieneinschluss (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

In der RDN-Gruppe wurden von den meisten Patienten Kalziumantagonisten eingenommen. Darauf folgten in absteigender Reihenfolge Beta-Rezeptorblocker, Thiaziddiuretika und Alpha2-Agonisten, Angiotensinrezeptor-II-Antagonisten (AT-II-Antagonisten), Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) und Schleifendiuretika.

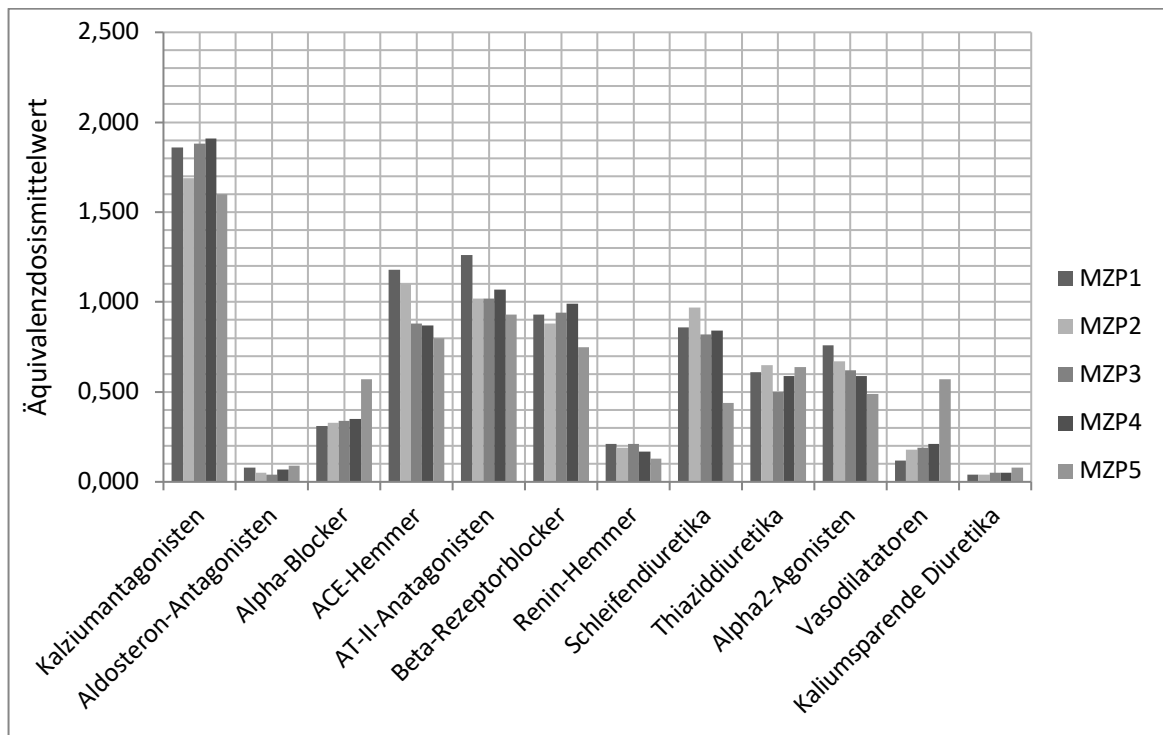
In der Kontrollgruppe nahmen die meisten Patienten ebenfalls Kalziumantagonisten, Beta-Rezeptorblocker und Thiaziddiuretika. Allerdings wurden weniger Alpha2-Agonisten eingenommen, dafür hatten die Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten einen hohen Anteil.



AT-II-Antagonisten Angiotensin-II-Antagonisten
 ACE-Hemmer Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
 n Fallzahl
 % Prozent
 RDN renale Denervation

Abbildung 7 Verteilung der Blutdruckmedikation in der Kontrollgruppe bei Studieneinschluss (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

Da zu jedem Medikament eine Äquivalenzdosis errechnet wurde, konnten auch die Mittelwerte der Dosis der einzelnen Stoffklassen verglichen werden. Die folgende Graphik zeigt mittlere Äquivalenzdosis der einzelnen Medikamentenklassen.



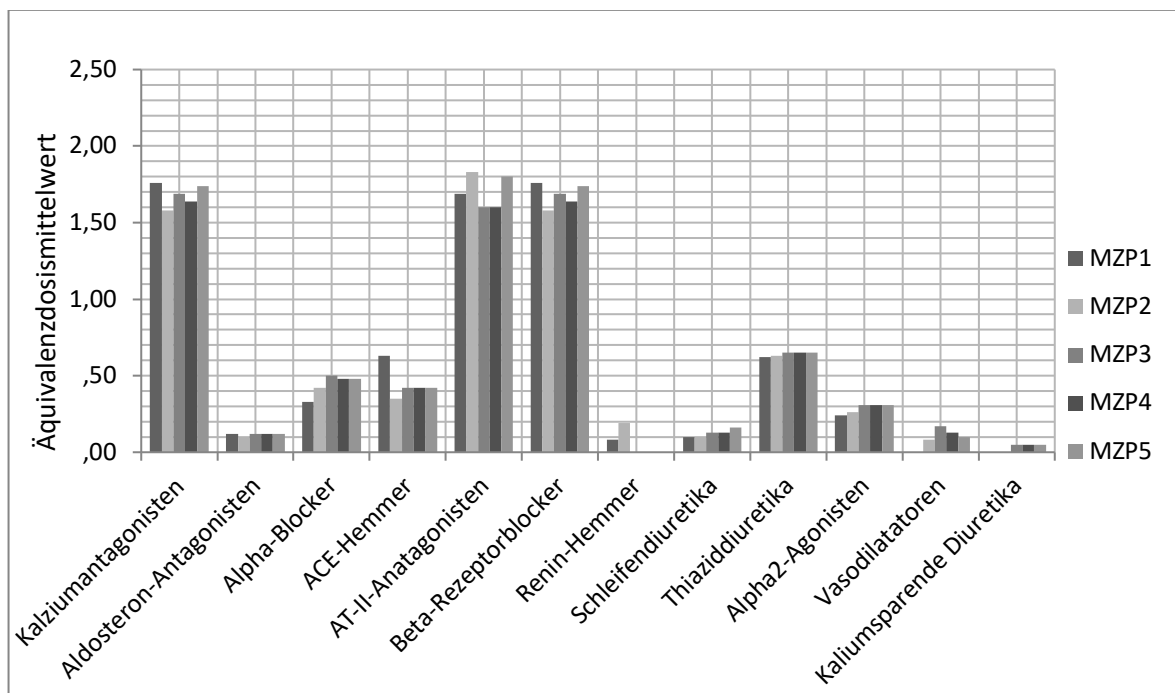
AT-II-Antagonisten Angiotensin-II-Antagonisten
 ACE-Hemmer Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
 MZP Messzeitpunkt
 RDN renale Denervation

Abbildung 8 Mittelwerte der Äquivalenzdosis der Medikamentenklassen der RDN-Gruppe von Messzeitpunkt 1 bis Messzeitpunkt 5 (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

Die zu Studieneinschluss in der RDN-Gruppe am höchsten dosierten Medikamentenklassen entsprechen den Medikamenten, die auch von den meisten Patienten eingenommen wurden. Am höchsten war die mittlere Äquivalenzdosis der Kalziumantagonisten. Darauf folgten mit kleinen Unterschieden in absteigender Reihenfolge Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, Beta-Rezeptorblocker, Schleifendiuretika, Alpha2-Agonisten und Thiaziddiuretika. Bei Betrachtung der Mittelwerte der Äquivalenzdosen der einzelnen Medikamentenklassen wird eine Veränderung über die Zeit deutlich. Zu beachten ist die insgesamt kleine und geringer werdende Fallzahl, sowie die Verschiebung des Mittelwertes durch Ausreißerdaten. Ein kontinuierlicher Anstieg der Dosierung zeigt sich bei den Vasodilatoren und Alpha-Blockern, beide wurden nur von einer geringen Anzahl an Patienten eingenommen, vergleiche Abbildung 2. In etwa gleichbleibend dosiert wurden Thiaziddiuretika, Aldosteron-Antagonisten und Kaliumsparende Diuretika. Nach einem Monat wurde bei den Kalziumantagonisten und bei den Beta-

Rezeptorblockern eine Dosisreduktion vorgenommen, die im weiteren Verlauf teilweise wieder rückgängig gemacht wurde. So sind diese zum Sechsmonatskontrolltermin im Mittel höher dosiert als vor renaler Denervation, zum Jahreskontrolltermin liegt der Mittelwert dann wieder unterhalb des Anfangswertes. Bei den Schleifendiuretika liegt zum Monatskontrolltermin eine Erhöhung der Dosis vor, im weiteren Verlauf sinkt diese jedoch kontinuierlich und liegt zu Messzeitpunkt 5 weit unter der Ausgangsdosierung. Einen durchgehenden Dosisabfall ist bei den Angiotensin-II-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern, Alpha2-Agonisten und Renin-Hemmern zu vermerken.

In der Kontrollgruppe kamen ebenfalls Veränderungen bei der Medikation vor. Hier ist die sehr kleine Fallzahl von 15 Patienten am ambulanten Vortermine (Messzeitpunkt 1), 10 am Sechsmonatskontrolltermin (Messzeitpunkt 4) und 8 Patienten am Jahreskontrolltermin (Messzeitpunkt 5) zu beachten.



AT-II-Antagonisten Angiotensin-II-Antagonisten
 ACE-Hemmer Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
 MZIP Messzeitpunkt
 RDN renale Denervation

Abbildung 9 Mittelwerte der Äquivalenzdosis der Medikamentenklassen der Kontrollgruppe von Messzeitpunkt 1 bis Messzeitpunkt 5 (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

Eine kontinuierliche Dosisreduktion vom ersten bis zum fünften Messzeitpunkt konnte bei keinem Medikament in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Zum Sechsmonatskontrolltermin lag dennoch häufig eine Dosisreduktion innerhalb einer Medikamentenklasse im Vergleich zu Messzeitpunkt 1 vor. Die davon betroffenen Medikamente waren Kalziumantagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Beta-Rezeptorblocker. Zum Jahreskontrolltermin ist die mittlere Äquivalenzdosis nur bei den Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern im Vergleich zum ambulanten Vortermine (Messzeitpunkt 1) gefallen. Bei allen anderen Medikamenten ist die mittlere Äquivalenzdosis zum 5. Messzeitpunkt gleich geblieben oder gestiegen.

Die Summe der Äquivalenzdosis der RDN Gruppe ist nach zwölf Monaten um 1,01 gesunken, das entspricht 13,52%. In der Kontrollgruppe ist die Summe der Äquivalenzdosis um 0,11 Einheiten und 1,76% gestiegen. Zu beachten ist die verringerte Stichprobengröße. Die Differenz der Summe der Äquivalenzdosen wurde einmal von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 4 und einmal von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 5 berechnet. Danach wurde der Unterschied zwischen den Gruppen auf Signifikanz mit dem T-Test geprüft. Hier wurden nur die Patienten mit einbezogen die zu diesen Messzeitpunkten da waren. Weder zu Messzeitpunkt 4 noch zu Messzeitpunkt 5 konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (MZP1-4 $p=0,622$, MZP 1-5 $p=0,742$).

Tabelle 20 Summe der Äquivalenzdosen der verordneten Antihypertensiva zu jedem Messzeitpunkt in der Kontrollgruppe (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung
 Mo-FU Monats-Follow-Up

	RDN-Gruppe		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p
Vortermine	8,21	4,00	6,25	1,88	0,102
1 Mo-FU	7,78	4,24	6,28	1,91	0,253
3-Mo-FU	7,48	3,19	6,26	1,89	0,270
6-Mo-FU	7,71	2,87	6,15	1,93	0,128
12-Mo-FU	7,10	3,70	6,36	1,66	0,560

3.6 Hypothese 4: Effekt auf die endotheliale Funktion

Tabelle 21 Flow mediated Dilation der RDN Gruppe im Zeitverlauf (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

MW Mittelwert
max Maximum
mm Millimeter
RDN renale Denervation
fmd flow mediated dilation
nmd nitro mediated dilation
% Prozent

	n	MW FMD		FMD Max		MW NMD	
		mm	%	mm	%	mm	%
Vortermine	24	13,0	3,15	29,0	6,81	23,6	5,90
6-Monatskontrolle	18	25,8	6,69	46,8	11,41	29,0	6,94
12-Monatskontrolle	13	16,7	3,73	29,5	6,48	27,9	5,98

Die mittlere FMD (MW FMD) hat sich nach sechs Monaten in der RDN-Gruppe um 12,8mm erhöht, dies entsprach einer FMD von 6,69%. Nach zwölf Monaten lag eine Erhöhung um 3,7mm und 0,62% vor. Die maximale FMD unter Ischämie hat sich nach sechs Monaten um 17,8mm und 5,4% erhöht, nach zwölf Monaten wurde annähernd der Ausgangswert gemessen. Die Glyceroltrinitrat induzierte Dilatation wies eine geringfügige Erhöhung auf.

Tabelle 22 Flow mediated Dilation der Kontrollgruppe im Zeitverlauf (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

MW Mittelwert
max Maximum
mm Millimeter
fmd flow mediated dilation
nmd nitroglycerin mediated dilation
% Prozent

	n	MW fmd		fmd max		MW nmd	
		mm	%	mm	%	mm	%
Vortermine	13	7,9	1,9	24,1	5,6	18,5	4,3
6-Monatskontrolle	10	0,4	0,1	22,4	4,9	8,3	1,8
12-Monatskontrolle	8	10	2,0	25,4	5,8	26,6	6,1

Die Veränderungen der FMD sind in der Kontrollgruppe minimal. Die mittlere FMD in der Kontrollgruppe hat sich nach sechs Monaten um 7,5mm und 1,8% verringert. Nach zwölf Monaten wurde eine Erhöhung der FMD bezüglich des Ausgangswertes um 2,1mm und 0,1% gemessen. Die maximale FMD hatte sich nach sechs Monaten um 1,7mm und 0,7% verringert, nach zwölf Monaten wurde eine Steigerung von 1,3mm und 0,2% gemessen. Die Glycerotrinitrat induzierte Dilatation hatte sich zum Sechsmonatstermin um 10,2mm und 2,5% verringert. Zur Jahreskontrolle wurde eine Erhöhung der Glyceroltrinitrat induzierten Dilatation um 8,1mm und 1,8% im Vergleich zum Vortermin gemessen.

Beim Gruppenvergleich der Mittelwerte der FMD Messung (MW FMD) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei Messzeitpunkt 4 mit $p=0,025$. In der RDN-Gruppe wurde zu Messzeitpunkt vier eine FMD von 6,69% gemessen, während in der Kontrollgruppe eine FMD von 0,1% gemessen wurde. Die restlichen Mittelwerte der flow-mediated-dilation wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zwischen der RDN- und Kontrollgruppe ergab sich im Vergleich von der maximalen FMD bei Messzeitpunkt 4 mit $p= 0,029$. Zu diesem Zeitpunkt wurde in der RDN-Gruppe eine FMD von 11,41% gemessen, in der Kontrollgruppe eine FMD von 4,9%. Beim Vergleich der Gruppen bezüglich der NMD ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu keinem Messzeitpunkt.

Anschließend wurde er Mittelwert der FMD von Messzeitpunkt 1 mit dem von Messzeitpunkt 4 und mit dem MW von Messzeitpunkt 5 in der RDN-Gruppe verglichen. Zwischen 1 und 4 ergab sich ein P-Wert von 0,165, zwischen 1 und 5 $p=0,819$. Somit ergab sich keine statistisch signifikante Veränderung.

Beim Vergleich von der maximalen FMD zwischen den Messzeitpunkten in der RDN Gruppe ergab sich zwischen Messzeitpunkt 1 und 4 ein p-Wert von **0,082**, zwischen MZP1 und 5 $p=0,899$.

Die NMD hat sich von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 4 nicht signifikant verändert, $p=0,720$. Auch zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 5 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, $p=0,977$.

Tabelle 23 Ruhediameter der A. brachialis bei Studieneinschluss, sechs- und zwölf Monate später (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 mm Millimeter
 SD Standardabweichung

	RDN		Kontrollgruppe		Signifikanzniveau
	mm	SD	mm	SD	p
Vortermin	442	82,33	435	99,40	0,830
6-Monatskontrolle	436	86,89	457	101,31	0,558
12-Monatskontrolle	469	79,56	439	118,96	0,483

Der Ruhediameter der Arteria brachialis dexter wies beim Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. (gleiche Ausgangsbedingungen) Der Ruhediameter der RDN-Gruppe weist keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten auf. Zwischen dem Vortermin und sechs Monatstermin wurde ein p-Wert von 0,816 berechnet. Zwischen Vortermin und Jahreskontrolle wurde ein p-Wert von 0,335 berechnet.

3.7 Hypothese 5: Effekte auf die Niere

Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der RDN-Gruppe lag vor renaler Denervation bei 76,4ml/min ($\pm 29,7$). Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate in der Kontrollgruppe lag bei 74ml/min ($\pm 18,8$) bei Studieneinschluss. Es bestand demnach nahezu kein Unterschied zwischen den Gruppen. Einen Tag nach der renalen Denervation wurde die glomeruläre Filtrationsrate erneut bestimmt, der Mittelwert der RDN-Gruppe war 70,8ml/min ($\pm 24,7$). In der RDN-Gruppe wurde eine mittlere Kreatininkonzentration vor renaler Denervation von 103 μ mol/L ($\pm 51,5$) bestimmt, einen Tag nach renaler Denervation lag der Mittelwert bei 104 μ mol/L ($\pm 37,4$). In der Kontrollgruppe war das durchschnittliche Kreatinin bei Studieneinschluss 88 μ mol/L ($\pm 20,3$).

Tabelle 24 Widerstandsindex und Akzelerationszeit der rechten und linken Niere vor und nach RDN (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis September 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RI resistance indeces
SD Standardabweichung
ms Millisekunden
RDN renale Denervation

		rechte Niere	SD	linke Niere	SD
Vortermine	RI Sinus	0,69	0,10	0,67	0,97
	RI Parenchym	0,68	0,90	0,62	0,82
	Akzelerationszeit (ms)	39,81	13,62	44,00	13,96
6-Monatskontrolle	RI Sinus	0,70	0,08	0,69	0,09
	RI Parenchym	0,69	0,09	0,67	0,11
	Akzelerationszeit (ms)	36,72	20,32	34,73	20,96

Die Widerstandsindizes und die Akzelerationszeit beider Nieren in der RDN Gruppe hat sich zwischen den beiden Messzeitpunkten nicht signifikant verändert. Es wurden zu keinem Messzeitpunkt pathologische Veränderungen nachgewiesen.

Tabelle 25 Widerstandsindex und Akzelerationszeit der rechten und linken Niere der Kontrollgruppe bei Studieneinschluss und sechs Monate später (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RI resistance indeces
SD Standardabweichung
ms Millisekunden
RDN renale Denervation

		rechte Niere	SD	linke Niere	SD
Vortermine	RI Sinus	0,69	0,09	0,71	0,067
	RI Parenchym	0,69	0,07	0,69	0,068
	Akzelerationszeit (ms)	46,14	24,99	47,43	27,49
6-Monatskontrolle	RI Sinus	0,71	0,08	0,71	0,08
	RI Parenchym	0,70	0,08	0,71	0,075
	Akzelerationszeit (ms)	61,44	23,15	47,67	19,99

In der Kontrollgruppe liegen die gemessenen Werte im Normbereich zu beiden Messzeitpunkten. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Auch bei Berechnung von der Akzelerationszeit der rechten Niere liegt ein Unterschied mit einem p-Wert von 0,198 nach sechs Monaten vor.

Im Gruppenvergleich ergaben sich bezüglich der Widerstandsindizes keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht in der Akzelerationszeit der rechten Nieren am 4. Messzeitpunkt (Sechsmonatskontrolltermin), $p=0,009$. Die Akzelerationszeiten zu den restlichen Messzeitpunkten ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 26 Mittelwert der Größe der Nieren der RDN Gruppe vor und sechs Monate nach renaler Denervation (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 mm Millimeter
 SD Standardabweichung
 RDN renale Denervation

	Rechts				Links			
	Länge		Breite		Länge		Breite	
	mm	SD	mm	SD	mm	SD	mm	SD
Vortermin	109	11,2	56	8,1	112	14,2	57	7,0
6-Monatskontrolle	108	12,6	55	9,6	106	15,9	59	16,4

Tabelle 27 Größe der Nieren der Kontrollgruppe bei Studieneinschluss und sechs Monate später (Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2012 bis März 2015 im Rahmen der RDN Studie Ulm erhoben)

RDN renale Denervation
 mm Millimeter
 SD Standardabweichung
 RDN renale Denervation

	Rechts				Links			
	Länge		Breite		Länge		Breite	
	mm	SD	mm	SD	mm	SD	mm	SD
Vortermin	104	14,8	50	10,9	106	12,3	53	7,9
6-Monatskontrolle	110	10,9	51	7,8	107	10,4	54	7,2

Bei Gruppenvergleich ergaben sich bezüglich der Nierengröße keine signifikanten Unterschiede.

4 Diskussion

In der Arbeit sollte der Einfluss der renalen Denervation auf den Blutdruck, seine Therapie und die endotheliale Funktion ermittelt werden. Dazu wurde eine Fall-Kontroll-Studie mit 41 Patienten durchgeführt, welche hinsichtlich ihrer soziodemographischen Merkmale, des Zeitraums seit Erstdiagnose, des durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) und der meisten kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Leider zeigten sich Gruppenunterschiede bezüglich des systolischen und diastolischen Blutdruckwertes bei Messzeitpunkt 1, wie auch bei der Anzahl der an Diabetes mellitus (D.M.) Typ II erkrankter Personen und der Anzahl von Aneurysmen. Der Gruppenunterschied des Blutdrucks bei MZP 1 kann Einfluss auf alle folgenden Ergebnisse haben, so zeigte die Auswertung des globalen Symplicity Registers eine größere Reduktion des Blutdrucks bei höheren Ausgangswerten (Böhm *et al.*, 2015). Ebenso zeigten an Diabetes mellitus erkrankte Patienten eine geringere „flow-mediated-dilation“ (FMD) im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation (Bots *et al.*, 2005). In der RDN-Gruppe waren signifikant mehr Patienten an D.M. Typ II erkrankt, sodass ein Einfluss auf den Erfolg der renalen Denervation nicht ausgeschlossen werden kann, ebenso ist eine zusätzlicher Benefit für an Diabetes erkrankte Patienten ebenfalls in Betracht zu ziehen. Der Einfluss der Gefäßsteifigkeit auf den Erfolg der renalen Denervation wird in einem späteren Kapitel noch genauer dargestellt.

4.1 Blutdruck

In der Befragung der Patienten zu jedem Kontrolltermin wird deutlich, dass in der RDN-Gruppe über 50% eine Verbesserung des Blutdrucks nach renaler Denervation bemerkt haben. In der Tagesauswertung des 24 Stunden Blutdrucks konnte jedoch nur eine geringe Reduktion von 4mmHg systolisch am Sechsmonatstermin und 3mmHg systolisch am Zwölfmonatstermin nachgewiesen werden. In der Auswertung der nächtlichen Periode der 24h Blutdruckmessung lag eine Reduktion von 2mmHg systolisch am Sechsmonatstermin und 6mmHg systolisch am Zwölfmonatstermin vor. In der Kontrollgruppe lag zum Sechsmonatstermin eine Reduktion von systolisch 6mmHg, diastolisch 5mmHg, zum Zwölfmonatstermin systolisch 8mmHg und diastolisch 2mmHg. Auch die Auswertung der nächtlichen Periode zeigte eine Reduktion zum

Sechsmonatstermin von 5mmHg systolisch, 5mmHg diastolisch und zum Zwölfmonatstermin von 11mmHg systolisch und 5mmHg diastolisch. Diese Berechnung ist jedoch sehr fehleranfällig, weil die Stichprobe während der Studie kleiner wurde. In der Kontrollgruppe ist zu beobachten, dass die Patienten mit den niedrigeren Blutdruckwerten zu jedem Kontrolltermin kamen, während die Probanden mit den höheren Werten abgebrochen haben. So entsteht eine statistische Unschärfe, die sich in der Verminderung der durchschnittlichen Blutdruckwerte im Zeitverlauf äußert. Zusätzlich besteht ein signifikanter Gruppenunterschied im Ausgangswert, sodass bei oben genannten Ergebnissen auf den Gruppenvergleich nicht näher eingegangen werden kann. Die Berechnungen, in denen dieses Problem umgangen wurde, zeigten die in den Tabellen 12, 13, 14 und 15 dargestellten Ergebnissen. Auch bei Betrachtung des mittleren tageszeitlichen Blutdrucks der Patienten, die zu jedem Messzeitpunkt, einschließlich Messzeitpunkt vier da waren, konnte in der Denervationsgruppe eine Reduktion des Blutdrucks nachgewiesen werden, während dies in der Kontrollgruppe nicht der Fall war. Siehe Abbildung 6 bis 9.

Zusammenfassend zeigte sich eine geringe Reduktion des systolischen Blutdrucks in der tageszeitlichen und nächtlichen Periode. Es lag jedoch nur am Messzeitpunkt 3 ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich des tageszeitlichen systolischen Blutdrucks vor. Ansonsten konnten keine signifikanten Unterschiede nach renaler Denervation festgestellt werden. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von den ersten beiden Studien Symplicity HTN-1 und Symplicity HTN-2. In der Symplicity HTN-2 konnte ein Blutdruckabfall von -28mmHg (95% Koinfidenzintervall, -35,4 zu -20,7; $p < 0,001$) nach zwölf Monaten registriert werden, nach 6 Monaten zeigte sich ein vergleichbarer Blutdruckabfall von -31,7mmHg (95% Koinfidenzintervall -38,3 zu -25,0 $p = 0,16$) (Esler *et al.*, 2012). Auch in der älteren Symplicity HTN-1 Studie zeigte sich ein zu HTN-2 vergleichbares Ergebnis bezüglich der Blutdruckreduktion (Krum *et al.*, 2011). Sehr wichtig ist, dass in den oben genannten Studien eine andere Blutdruckmessung durchgeführt wurde wie in der RDN-Studie Ulm. In der HTN-1 wie auch in der HTN-2 wurden keine Daten aus 24-Stunden Langzeitblutdruckmessungen, dem sogenannten „ambulatory blood pressure“, dargestellt, sondern Daten aus automatisch, oszillatorisch gemessenen

Blutdrücken mit einem Monitor. Dieser sogenannte „office blood pressure“ wurde pro Messzeitpunkt dreimal gemessen und dokumentiert (Esler *et al.*, 2012).

Die oben genannten Ergebnisse sind mit der aktuellen Symplicity HTN-3 Studie annähernd vereinbar. Dort wurde eine Veränderung des systolischen 24 Stunden Blutdrucks (24-hour ambulatory systolic blood pressure) von $-6,75 \pm 15,11$ mmHg in der Denervationsgruppe und $-4,79 \pm 17,25$ mmHg in der Kontrollgruppe berechnet (Bhatt *et al.*, 2014). Die RDN-Studie Ulm ähnelt im Aufbau und in der Patientenauswahl der Symplicity HTN-3, sodass es nicht verwunderlich ist, dass ähnliche Ergebnisse erhoben werden konnten.

Die Unterschiede zu den Vorgängerstudien können mehrere Gründe haben. Zunächst kommt die in 4.1 beschriebene Reduktion der Medikation in Betracht, so führt diese natürlich zu einer Blutdruckerhöhung. Ebenso ist die unvollständige oder fehlerhafte Durchführung der renalen Denervation nicht außer Acht zu lassen (Kandzari *et al.*, 2015). So konnte ein Zusammenhang des Blutdruckabfalls mit der Erfahrung des Operateurs sowie der Ablationspunkte nachgewiesen werden (Kandzari *et al.*, 2015). Studien zur Zusammensetzung der renalen Nerven zeigten, dass die periarteriellen renalen Nervenfasern mehr efferente Fasern als afferente enthalten und es lokale Unterschiede bezüglich der Dichte der Fasern gibt. Die distalen und dorsalen Anteile der Nierenarterie enthalten signifikant weniger Nervenfasern als die proximalen, mittleren und ventralen Segmente (Sakakura *et al.*, 2014). Basierend auf diesen präklinischen Daten sollten für eine vollständige Denervation zusätzlich zur Nierenarterie die distalen Segmente sowie akzessorische Arterien und naheliegende, kleine arterielle Abgänge ablatiert werden (Bakris *et al.*, 2015).

Die vorhandene Blutdruckveränderung kann natürlich auch das Resultat eines statistischen Phänomens sein, welches als Regression zur Mitte beschrieben wird. Das Regression-to-the-mean-Phänomen entsteht immer dann, wenn der Studieneinschluss wegen von der Norm abweichender Merkmale erfolgt *et al.*, 2005). Dann erscheint die statistische Variabilität wie eine Verbesserung der Ausgangswerte (Kleist, 2006). Dieses Problem verdeutlicht, wie wichtig kontinuierliche Kontrolltermine aller Probanden sind, um Blutdruckveränderungen festzuhalten (Bakris *et al.*, 2015).

Ein ebenfalls wichtiger Einflussfaktor ist der Hawthorne Effekt, welcher eine Verhaltensänderung, bedingt durch die Teilnahme an der Studie, beschreibt (McCambridge et al., 2014). Gerade Teilnehmer an einer Kontrollgruppe scheinen ab der Studienteilnahme ein größeres Interesse an ihrer Gesundheit zu haben, verändern ihren Lebensstil und erhöhen ihre Medikamenten-Adhärenz (Osborn und Foss, 2017), sodass der Nachweis eines signifikanten Gruppenunterschied erschwert werden kann. Die renale Denervation hat das Potential, einen Placeboeffekt auszulösen, der die oben genannte Blutdruckreduktion in der Denervationsgruppe hervorgerufen haben könnte (Böhm *et al.*, 2015).

Es fanden sich in verschiedenen Studien zwischen den Patienten große Unterschiede in der Veränderung des tageszeitlichen Blutdrucks nach renaler Denervation (Bhatt et al., 2014; Esler et al., 2012; Azizi et al., 2015). Daraus wurde geschlussfolgert, dass es Patienten gibt, bei denen die renale Denervation besonders wirksam ist. Diese wurden als „Responder“ bezeichnet. In einer Studie konnten in der Denervationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mehr Patienten gefunden werden, die eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von >20mmHg aufwiesen (Gosse *et al.*, 2017). In Zukunft sollte weitere Forschung in der Subgruppe der Responder durchgeführt werden mit dem Ziel, Merkmale zu identifizieren, die mit einer Blutdruckreduktion assoziiert sein können. So ist es die größte Herausforderung, die richtigen Patienten für renale Denervation zu identifizieren (Gosse *et al.*, 2017).

4.2 Zirkadiane Rhythmik

In der Denervationsgruppe konnte eine Veränderung der prozentualen Nachtabsenkung von 4,83% auf 3,73% zum Sechsmonatstermin und 7,28% zum Zwölfmonatstermin verzeichnet werden. Auch die Verteilung der Dipper, Non-Dipper und Reverse Dipper änderte sich zu Gunsten der Dipper. So hatten sechs Monate nach renaler Denervation 22,7% der Patienten eine Nachtabsenkung von über 10% und nach zwölf Monaten 40,0%. Der Anteil der Reverse Dipper verkleinerte sich auf 27,3% zum Sechsmonatstermin, auf 13,3% zum Zwölfmonatstermin. Da in anderen Studien auf die Unterscheidung zwischen Non-Dippern und Reverse-Dippern verzichtet wurde, beziehen sich die folgenden Aussagen zu Non-Dippern immer auf beide Gruppen, da die Reverse Dipper auch als stark ausgeprägte Non-Dipper betrachtet werden können.

Der mittlere nächtliche systolische Blutdruck ist in der Denervationsgruppe von Messzeitpunkt eins zu vier um $-1,95 \pm 13,58 \text{ mmHg}$ und zu Messzeitpunkt fünf um $-4,07 \pm 22,38 \text{ mmHg}$ gesunken. Dieses Ergebnis fällt im Vergleich zur Symplicity HTN-3, HTN-Japan geringer aus. So zeigen diese beiden Studien eine signifikant größere Reduktion im morgendlichen und nächtlichen systolischen Blutdruck im Vergleich zur Kontrollgruppe (Kario *et al.*, 2015). Vor allem ist es uns nicht gelungen einen signifikanten Gruppenunterschied darzustellen. So ist auch in der Kontrollgruppe ein Abfall des nächtlichen systolischen Blutdrucks vorhanden. Dies kann erneut, wie bereits erklärt, durch den Hawthorne Effekt bedingt sein (McCambridge *et al.*, 2014). Zusätzlich wurden keine Unterscheidung zwischen nächtlichem, (früh-)morgendlichem Blutdruck und Blutdruck während des Schlafens gemacht. Allerdings werden die Patienten mit einem hohen frühmorgendlichen Blutdruck in die Kategorie der Reverse-Dipper fallen. Neue Studien empfehlen den mittleren nächtlichen Blutdruck aus den Werten zwischen 1:00 Uhr und 6:00 Uhr zu berechnen, um die reine Schlafperiode darzustellen (O'Brien *et al.*, 2013) und dann zusätzlich einen Wert für den mittleren frühmorgendlichen Blutdruck zwischen 6:00 und 9:00 Uhr zu bestimmen (Kario *et al.*, 2015). Es ist zu vermuten, dass in der reinen Schlafperiode eine stärkere Absenkung als hier dargestellt vorhanden wäre. So erschien der nächtliche systolische Blutdruck in einer Studie mit 24 Stunden Blutdruckmessungen im Vergleich zum systolischen Blutdruck in der Schlafperiode 2,6 mmHg höher (Ishikawa *et al.*, 2012).

Auch in der Symplicity HTN-2 konnte eine signifikante Reduktion des mittleren systolischen Blutdrucks in einer 24 Stunden Messung nachgewiesen werden. Eine Aufteilung zwischen nächtlichem und tageszeitlichem Blutdruck war jedoch nicht erfolgt (Esler *et al.*, 2010). In einer retrospektiven multizentrischen Metaanalyse europäischer renaler Denervationsstudien über die Veränderungen des 24 Stundenblutdrucks nach renaler Denervation konnte eine signifikante Blutdruckreduktion des systolischen Blutdrucks festgestellt werden. Diese betraf sowohl den mittleren als auch den minimalen und maximalen Wert (Mahfoud *et al.*, 2013). Auch in einer ähnlichen Studie von Patienten mit theapierefraktärer Hypertonie konnten im Gegensatz zu unserer Studie nach sechs Monaten

signifikante Verbesserungen des systolischen Blutdrucks, seiner Schwankungen und des Maximalwertes dargestellt werden (Zuern *et al.*, 2012).

Bereits 1988 berichtete O'Brien bei Patienten ohne nächtlichen Blutdruckabfall von einer größeren Prävalenz für Schlaganfälle (O'Brien *et al.*, 1987). Ein erhöhter nächtlicher Blutdruck gilt heute als unabhängiger Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse (Roush *et al.*, 2014). Eine Standardabweichung des nächtlichen Blutdrucks von $>12,2$ mmHg war mit einem 41% höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, ein 55% höheres Risiko für Herztod und ein um 59% größeres Risiko für Mortalität jeglicher Ursache assoziiert (Palatini *et al.*, 2014). Erhöhte nächtliche Blutdruckwerte scheinen mit einem erhöhten Sympathikotonus zusammenzuhängen, da diese ebenfalls in Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe Syndrom vorkommen (Elmasry *et al.*, 2002). So haben der nächtliche systolische Blutdruck und seine Schwankungen (Standardabweichung) vermutlich die Fähigkeit, den Effekt renaler Denervation auf den tageszeitlichen Blutdruck vorherzusagen (Gosse *et al.*, 2017). Diese Erkenntnis lässt sich in den oben genannten Daten wiederfinden: So wurde nach renaler Denervation die Gruppe der Reverse-Dipper merklich kleiner. Ob die Reverse-Dipper einen größeren Effekt auf ihren tageszeitlichen Blutdruck hatten, wurde aufgrund der zu kleinen Fallzahl nicht untersucht. Weiterhin gilt es zu beachten, dass die meisten Antihypertensiva während des Tages genommen werden, somit nachts weniger wirksam sind (Mancia und Parati, 2004). Daraus lässt sich die im Vergleich zum tageszeitlichen Blutdruck geringe Reduktion des mittleren nächtlichen systolischen Blutdrucks ableiten. Anders herum lässt sich mit zur Nacht eingenommenen antihypertensiven Medikamenten eine Nachtabenkung des Blutdrucks wiederherstellen (Hermida *et al.*, 2008), dies könnte auch vor kardiovaskulären Ereignissen schützen (Hermida *et al.*, 2011). Auch Therapieanpassungen mit Blutdruckmedikamenten während der Studie können zu Veränderungen der zirkadianen Rhythmik des Blutdrucks führen und wurden hier nicht berücksichtigt. Dennoch ist die oben genannte Reduktion der Anzahl der Reverse Dipper durch renale Denervation ein Erfolg, da diese statistisch die schlechteste Prognose bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse haben (Salles *et al.*, 2016). Unter der Annahme, dass trotz einer geringen absoluten Blutdruckreduktion der sympathische Tonus in Phasen hoher Aktivität gemindert wurde, kann von einer

protektiven Wirkung der renalen Denervation auf kardiovaskuläre Ereignisse ausgegangen werden (Kario *et al.*, 2015). In einer der größten Metaanalysen von Salles *et al.* konnte die prognostische Wichtigkeit von einer abgeschwächten Nachtabsenkung des Blutdrucks unabhängig von den 24 Stunden Blutdruckwerten dargestellt werden (Salles *et al.*, 2016). Zusätzlich wurde in dieser Metaanalyse hervorgehoben, dass die pathophysiologischen Mechanismen zwischen einem fehlenden nächtlichen Blutdruckabfall und schlechter kardiovaskulärer Prognose nicht ausreichend überprüft wurden (Salles *et al.*, 2016). Unterschiedliche Thesen sind aktuell im Fokus der Forschung. Darunter sympathische Überaktivität (Grassi *et al.*, 2008), erhöhte Instabilität myokardialer Repolarisation mit beeinträchtigtem Baroreflex, beides ebenfalls hinweisgebend auf eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems (Myredal *et al.*, 2009). Außerdem eine erhöhte Gefäßsteifigkeit (Castelpoggi *et al.*, 2009) und veränderte Nitroglycerin gesteuerte Vasodilatation auch Endotheldysfunktion genannt (Fontes-Guerra *et al.*, 2015). Andere Ätiologien für eine dysregulierte zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks lagen jedoch in dieser Studie nicht vor, da sie zu den Ausschlusskriterien gehören.

Ursachen für die geringe Nachtabsenkung in unserer Studie kann zum einen schlechte Schlafqualität der Probanden sein. Die Methode der 24 Stunden Blutdruckmessung hat Potential die gewohnte Nachtruhe zu stören. In einer Untersuchung von Hinderliter *et al.* konnte Schlafentzug und Tiefschlafverlust als Prävalenz steigernder Faktor der Nondipper während einer 24 Stunden Blutdruckmessung identifiziert werden (Hinderliter *et al.*, 2013). Diese Messungen konnten in unserer Studie nicht identifiziert werden, da der 24 Stunden Blutdruck ambulant durchgeführt wurde. Eine fehlende Nachtabsenkung aufgrund von Schlafmangel hat jedoch keinerlei prognostischen Wert bezüglich Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Ereignisse (Verdecchia *et al.*, 2007). Zuletzt wurde die Reproduzierbarkeit von Mustern zirkadianer Rhythmik in einer 24 Stunden Blutdruckmessung oft in Frage gestellt (Hinderliter *et al.*, 2013). So soll eine 48 Stunden Messung akkurater bezüglich der Diagnosestellung von Non-Dippern sein (Salles *et al.*, 2016). Diese wurde zum Beispiel in einer spanischen Studie durchgeführt. Dort konnte eine Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen und kardiovaskulärer Mortalität mit einer medikamentösen Senkung des nächtlichen Blutdrucks assoziiert werden (Hermida *et al.*, 2010).

Es ist zu vermuten, dass die genannten Aspekte zu einer Anhebung der Mittelwerte der nächtlichen Blutdruckwerte in dieser Studie geführt haben. Es sollten jedoch weitere detaillierte Analysen der sympathischen Aktivität im Tagesverlauf und ihre Auswirkung auf den Blutdruck erforscht werden, um die Wirksamkeit renaler Denervation bei bestimmten Patienten besser zu verstehen (Kario *et al.*, 2015).

4.3 Blutdruckmedikation

Im Laufe der Studie wurden zu jedem Messzeitpunkt von einem Teil der Patienten beider Gruppen Änderungen der Blutdruckmedikation vorgenommen, sodass eine Blutdruckreduktion ebenfalls durch den Erfolg einer neuen Kombinationstherapie bedingt sein könnte. In der Denervations-Gruppe hat sich jedoch die Anzahl der Antihypertensiva am Messzeitpunkt 4 um 0,07 Medikamente reduziert, von $5,11 \pm 1,32$ auf $5,04 \pm 1,33$; zu Messzeitpunkt fünf um 0,31 Medikamente auf $4,80 \pm 2,08$. Auch die errechnete Äquivalenzdosis der Medikamente reduzierte sich zu Messzeitpunkt 4 um 0,5, von $8,21 \pm 4,00$ auf $7,71 \pm 2,87$ und zu Messzeitpunkt 5 auf $7,10 \pm 3,70$, damit um 1,01. Ein medikamentös bedingter Blutdruckabfall erscheint somit in der Denervationsgruppe als unwahrscheinlich. In der Kontrollgruppe hingegen haben sich die Anzahl und die Äquivalenzdosis der Antihypertensiva erhöht. In der Kontrollgruppe können die oben genannten Ergebnisse durchaus medikamentös bedingt sein. Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte weder bei der Anzahl der Antihypertensiva noch bei ihrer Äquivalenzdosis erreicht werden.

Die oben beschriebenen Blutdruckveränderungen der Kontrollgruppe geben Hinweise, dass die Teilnahme an der RDN Studie Ulm das Verhalten und das Bewusstsein der Patienten beeinflusst hat. Eine sorgfältige Einnahme von Antihypertensiva wäre eine mögliche Erklärung der oben genannten Ergebnisse. Häufige Medikamentenwechsel und diskontinuierliche Adhärenz von Patienten mit resistenter Hypertonie wurden in mehreren Studien dargestellt (Egan *et al.*, 2010; Ostchega *et al.*, 2008), die unzuverlässige Einnahme von Antihypertensiva konnte als eine der häufigsten Ursachen für unkontrollierten Blutdruck identifiziert werden (Jung *et al.*, 2013). Auch die zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks ist medikamentös kontrollierbar (Hermida *et al.*, 2008). Verschiedene pharmakologische randomisierte Fallkontrollstudien (Bakris *et al.*, 2010; Oxlunda

et al., 2013) zeigten eine vergleichbare beziehungsweise höhere Reduktion des mittleren 24 Stunden Blutdrucks, jedoch wurden einzelne Stoffklassen separat untersucht und keine Kombinationen. Weiterhin zu beachten gilt es, dass sich die Äquivalenzdosis in der RDN-Gruppe kontinuierlich reduzierte und trotzdem ein Abfall des systolischen Blutdrucks vorlag. Folglich liegt keine berechtigte Vergleichbarkeit zu pharmakologischen Studien vor.

Ein weiterer Adhärenz-fördernder Faktor könnten auch die im Vergleich zum klinischen Alltag häufigen Kontrolltermine gewesen sein (Kandzari *et al.*, 2015).

In der DENERHTN Studie wurde vier Wochen vor Randomisierung allen Patienten die gleichen Medikamente verschrieben, nämlich ein Diuretikum, ACE-Hemmer oder AT2-Antagonist und ein Kalziumkanalblocker in vorgeschriebener Dosierung (Azizi *et al.*, 2015). Desweiteren wurde im Verlauf der Studie die Einnahme mit dem Morisky Medication Adherence Score (MMAS) überprüft (Korb-savoldelli *et al.*, 2012). In der DENERHTN Studie konnte ein im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikanter Blutdruckabfall in der Denervations-Gruppe nachgewiesen werden (Azizi *et al.*, 2015). In einer norwegischen Denervationsstudie wurde die Compliance der Patienten mithilfe von Medikamenteneinnahme unter Zeugen vor der 24 Stunden Blutdruckmessung gewährleistet, woraufhin keine signifikante Blutdruckreduktion nach 1, 3, und 6, Monaten nachgewiesen werden konnte, welche eindeutig auf den Effekt renaler Denervation zurück zu führen wäre (Elmula *et al.*, 2013). Allerdings wurden keine validen Messungen des Blutdrucks vor renaler Denervation durchgeführt, welche eine verbesserte Compliance als Ursache für den Blutdruckabfall ausschließen hätten können (Elmula *et al.*, 2013). Adhärenz könnte als unabhängiger Faktor das Gesamtergebnis im Sinne eines unabhängigen Störfaktors merklich beeinflussen. So wird die Testung der Compliance als zwingend notwendig erachtet, um geeignete Patienten für die renale Denervation zu identifizieren (Rosa *et al.*, 2014). In der Symplicity HTN-3 konnte dagegen nach Elimination der Patienten mit Medikamentenwechseln kein besseres Gesamtergebnis erzielt werden (Kandzari *et al.*, 2015). In der HTN-Japan bekamen die Patienten die gleiche Anzahl an Medikamenten wie die Patienten der Symplicity HTN-3, jedoch wurde nur bei 7,3 % der Patienten ein Wechsel vorgenommen (Kario *et al.*, 2015), während bei 39% in der Symplicity HTN-3 die medikamentöse Therapie umgestellt wurde (Kandzari *et al.*, 2015).

Trotzdem konnte in der HTN-Japan genau wie in der Symplicity HTN-3 keine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks der tageszeitlichen Periode erreicht werden (Kario *et al.*, 2015).

Aus der RDN-Studie Ulm wird deutlich, dass sowohl die Anzahl der Medikamente als auch die Äquivalenz- bzw. Wirkdosis kontinuierlich sank. Es besteht demnach die Möglichkeit, dass die scheinbar geringe Blutdruckreduktion ohne Medikamentenveränderungen anders ausgefallen wäre. Weitere Studien unter festgelegten Bedingungen, Medikationsmuster und kontrollierter Compliance, werden nötig sein, um die Wirkungen renaler Denervation zu erörtern.

4.4 Endotheliale Funktion

Beim Vergleich der RDN-Gruppe mit der Kontrollgruppe wiesen die Ruhediameter der Arteria brachialis zu jedem Messzeitpunkt keine signifikanten Unterschiede auf, somit besteht keine Limitation für den Vergleich der „flow-mediated-dilation“ (FMD) und „nitroglycerin-mediated-dilation“ (NMD). Sechs Monate nach renaler Denervation ist die FMD der Denervations-Gruppe um 12,8mm gestiegen, von 13,0mm auf 25,8mm. In Prozentzahlen ausgedrückt von 3,15% auf 6,69%. Es konnte ein signifikanter Gruppenunterschied zum Messzeitpunkt vier nachgewiesen werden $p=0,025$.

Die NMD der Denervations-Gruppe hat sich nur wenig verbessert. Von 5,90% auf 6,94% beziehungsweise von 23,6mm auf 29,0mm. Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied zu keinem Messzeitpunkt ermittelt werden.

Auch in der Studie von Skultetyova *et al.* konnte eine Verbesserung der FMD nach sechs und zwölf Monaten nach renaler Denervation dargestellt werden (Skultetyova *et al.*, 2015). Sowohl die Denervationsgruppe, als auch die Kontrollgruppe hatten eine verringerte FMD im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung von unter 7-10% (Moens *et al.*, 2005). Dies entspricht den Erwartungen bei Patienten mit Hypertonie oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen, da diese eine beeinträchtigte oder keine „flow-mediated Dilatation“ (FMD) aufweisen (Stout, 2009). Nach sechs Monaten konnte ein nahezu physiologischer Wert gemessen werden, jenes ist als Erfolg der renalen Denervation zu werten. Leider war dieser nach zwölf Monaten nur knapp über dem Ausgangswert, mit einer Steigerung der FMD von 0,58%. Aktuell wird

häufiger die Möglichkeit der Reinnervation nach renaler Denervation diskutiert (Mulder *et al.*, 2013; Booth *et al.*, 2014; Rodionova *et al.*, 2016). Eine aktuelle Studie konnte Reinnervationsmuster anhand eines Tierversuchs identifizieren und daraus Rückschlüsse über ähnliche Vorgänge beim Menschen ziehen. Es ist anzunehmen, dass Langzeitfolgen renaler Denervation eher auf regeneratives Remodeling als auf einen bleibenden Innervationsverlust zurück zu führen sind (Rodionova *et al.*, 2016). Eine andere Studie konnte nach elf Monaten sogar funktional normale Reaktionen afferenter und efferenter Nerven nach elektrischer Stimulation messen (Booth *et al.*, 2014). Interessant ist, dass trotz der Hinweise auf Nervenregeneration die Noradrenalin Ausschüttung nach renaler Denervation niedriger blieb und somit ein Remodeling mit Shift zu den afferenten Fasern vermutet wird (Rodionova *et al.*, 2016).

In einer weiteren Studie von Brandt *et al.* zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Gefäßsteifigkeit und Hämodynamik sechs Monate nach renaler Denervation (Brandt *et al.*, 2012). Trotz einer milde ausfallenden Blutdruckreduktion ist ein positiver Effekt auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und kardiovaskulärer Mortalität durch Beeinflussung der Gefäßsteifigkeit nach renaler Denervation denkbar (Brandt *et al.*, 2012).

Eine Beeinträchtigung der endothelialen Funktion gemessen mit FMD in Bluthochdruckpatienten ist seit langem bekannt (Panza *et al.*, 1995). Ebenso die Beeinträchtigung der NMD, welche meist mit erhöhtem Blutdruck assoziiert ist (Preik *et al.*, 1996). Aber auch Patienten ohne physiologische Nachtabenkung der systolischen Blutdruckwerte weisen eine verminderte FMD auf (Maio *et al.*, 2012). Sodass der Rückschluss der positiven Beeinflussung der kardiovaskulären Gesamtsituation bei Erhöhung der FMD nahe liegt (Perticone *et al.*, 2001).

Bei einem Vergleich von Patienten mit unkontrollierter resistenter Hypertonie mit Patienten mit kontrollierter resistenter Hypertonie und normotensiven Patienten zeigte sich, dass die FMD signifikant niedriger bei unkontrollierter resistenter Hypertonie ist. Desweiteren konnte eine Assoziation von FMD und nächtlichem Blutdruckabfall in der Subgruppe der unkontrollierten Hypertonikern dargestellt werden. Jedoch konnte kein Unterschied in der NMD der drei Gruppen dargestellt werden (Quinaglia *et al.*, 2011). Eine 2015 erschienene Studie mit resistenten Hypertonikern zeigte, dass FMD mit dem Alter, Diabetes mellitus und

kardiovaskulären Erkrankungen korreliert. NMD kann als Marker der Funktion vaskulärer glatter Muskelzellen betrachtet werden. Außerdem wurde eine signifikante und unabhängige Assoziation von erniedrigter NMD mit hohen nächtlichen Blutdruckwerten, wie auch fehlender Nachtabenkung dargestellt (Fontes-Guerra et al., 2015). Unsere Studie unterstützt diese Ergebnisse, so hat sich mit Verbesserung der FMD wie auch der NMD eine Umverteilung der Blutdruckmuster zu Gunsten der physiologischen Nachtabenkung dargestellt. Ob eine gegenseitige Abhängigkeit besteht muss in weiteren Untersuchungen gezeigt werden. Dennoch legen unsere Ergebnisse nahe, dass es zu einer Dämpfung des sympathischen Nervensystems nach renaler Denervation gekommen ist.

4.5 Niere

Wie in Kapitel 3.7 dargestellt, lagen keine statistisch signifikanten Veränderungen über die Zeit bezüglich der errechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR), des Kreatinins und den Ergebnissen der farbkodierten Dopplersonografie in der RDN Gruppe vor. Ebenfalls konnten keine Gruppenunterschiede, bis auf die Akzelerationszeit nach sechs Monaten, dargestellt werden. Dieser Unterschied wurde durch einen Anstieg innerhalb der kleinen Kontrollgruppe hervorgerufen. In einer Analyse von Kario et al., konnte eine höhere errechnete GFR vor renaler Denervation mit einer größeren Reduktion des nächtlichen systolischen Blutdrucks assoziiert werden (Kario et al. 2015). Auch in der RDN-Studie Ulm konnte ein Abfall des nächtlichen systolischen blutdrucks bei einigen Patienten dargestellt werden. Eine Korrelation zur errechneten GFR wurde statistisch nicht untersucht.

Es ist auf dem Hintergrund der genannten Studien, sowie der dargestellten Ergebnisse davon auszugehen, dass renale Denervation in Ulm keine Schäden oder Veränderungen der Retentionswerte oder Perfusion der Niere verursacht hat. Wie schätzen die Intervention genauso wie die Symplicity Studien als sicher ein (Bhatt et al. 2014; Esler et al. 2012; Krum et al. 2011).

5 Zusammenfassung

Angeregt durch die vielversprechenden Ergebnisse der Symplicity-HTN-1 und Symplicity-HTN-2 Studien, wurde die renale Denervationsstudie der Universität Ulm durchgeführt.

Material und Methoden: Es handelt sich um eine prospektive Fall-Kontrollstudie. Einschlusskriterien waren: Alter >18 Jahre, therapierefraktäre, essentielle arterielle Hypertonie mit aktuellem systolischem Blutdruck ≥ 160 mmHg, bei Diabetikern ≥ 150 mmHg, und eine bestehende antihypertensive Therapie mit mindestens 3 Medikamenten in therapeutischer Dosierung einschließlich eines Diuretikums oder bei erreichtem Zielblutdruck bestehende Mehrfach-Therapie mit ≥ 4 Antihypertensiva. Ausschlusskriterien waren Diabetes mellitus Typ 1, eine hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion, hochgradige Herzklappenstenosen, Schwangerschaft, ein kardio- oder cerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der vergangenen 6 Monate und Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. Nach einem festen Plan wurden an jedem der fünf Messzeitpunkte bestimmte Untersuchungen durchgeführt. Diese beinhalteten einen Komplikationsfragebogen, eine 24-Stunden Blutdruckmessung, farbkodierte Dopplersonographie der Nieren, Messung der endothelialen Funktion mittels „flow mediated dilation“, ein psychologischer Stresstest („Trier Social Stress Test“) und eine Blutuntersuchung.

Ergebnisse: Insgesamt nahmen 41 Patienten teil. 28 Patienten unterzogen sich der Hochfrequenzablation renaler, sympathischer Nerven. Die restlichen 13 Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Mittlere systolische Blutdruckreduktion im Vergleich zu Messzeitpunkt eins der Fallgruppe in der Tagesauswertung des 24-Stunden Blutdrucks nach 3 Monaten 5,41 mmHg (SD: $\pm 13,29$), nach 6 Monaten 4,48 mmHg (SD: $\pm 13,03$), nach 12 Monaten 2,06 mmHg (SD: $\pm 19,15$). Tageszeitliche Periode des 24-Stunden Blutdrucks der Kontrollgruppe nach 3 Monaten Zunahme im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt von 4,10 mmHg (SD: $\pm 14,59$), nach 6 Monaten Reduktion im Vergleich zu Messzeitpunkt eins von 0,30 mmHg (SD: $\pm 8,68$) und nach 12 Monaten ebenfalls Abnahme des Wertes im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt von 2,44 mmHg (SD: $\pm 10,24$). Anstieg der mittleren prozentualen Nachtabsenkung in der Fallgruppe auf systolisch 7,28% nach zwölf Monaten, diastolisch auf 12,42%. In der Kontrollgruppe auf systolisch

5,75%, diastolisch 11,45%. Durchschnittliche Anzahl der Medikamente der Fallgruppe am Messzeitpunkt eins 5,11, Messzeitpunkt vier 5,04, Messzeitpunkt fünf 4,80. In der Kontrollgruppe am Messzeitpunkt eins 4,38, Messzeitpunkt vier 4,80, Messzeitpunkt fünf 4,70. Summe der Äquivalenzdosen der in der Fallgruppe verordneten antihypertensiv wirksamen Medikamente am Messzeitpunkt eins 8,21, Messzeitpunkt drei 7,48, Messzeitpunkt vier 7,71, Messzeitpunkt fünf 7,10. In der Kontrollgruppe keine Veränderung der Äquivalenzdosen der verordneten Antihypertensiva. Veränderung der Endothelfunktion nach renaler Denervation: mittlere Größenzunahme der Arteria brachialis auf einen ischämischen Reiz bei Messzeitpunkt eins 3,15%, Messzeitpunkt vier 6,69%. Bei Messzeitpunkt vier besteht im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant bessere Endothelfunktion ($p=0,025$).

Fazit: In dieser Studie konnte keine signifikante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach Hochfrequenzablation der renalen, sympathischen Nervenfasern verglichen mit der Kontrollgruppe festgestellt werden. Es bestand im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine Reduktion der Äquivalenzdosis der Antihypertensiva in der Fallgruppe. Ebenfalls ohne signifikanten Unterschied. Sechs Monate nach renaler Denervation konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant bessere Endothelfunktion nachgewiesen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Atherton, D. S., Deep, N. L. and Mendelsohn, F. O. (2012) 'Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: A human postmortem histologic study', *Clinical Anatomy*, 25, 628–633.
2. Azizi, M., Sapoval, M., Gosse, P., Monge, M., Bobrie, G., Delsart, P., Midulla, M. and Mounier-véhier, C. (2015) 'Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre , open-label , randomised controlled trial', *Lancet*, 385, 1957–1965.
3. Bakris, G. L., Lindholm, L. H., Black, H. R., Krum, H., Linas, S., Linseman, J. V, Arterburn, S., Sager, P. and Weber, M. (2010) 'Blood Pressures Report of a Darusentan-Resistant Hypertension Trial', *Hypertension*, 56, 824–831.
4. Bakris, G. L., Townsend, R. R., Flack, J. M., Brar, S., Cohen, S. A., D'agostino, R., Kandzari, D. E., Katzen, B. T., Leon, M. B., Mauri, L., Negoita, M., Neill, W. W. O. ', Oparil, S., Rocha-Singh, K. and Bhatt, D. L. (2015) '12-Month Blood Pressure Results of Catheter-Based Renal Artery Denervation for Resistant Hypertension The SYMPLICITY HTN-3 Trial', *Journal of the American College of Cardiology*, 65, 1314–1321.
5. Bangalore, S., Fayyad, R., Laskey, R., DeMicco, D. A., Deedwania, P., Kostis, J. B. and Messerli, F. H. (2014) 'Prevalence, Predictors, and Outcomes in Treatment-resistant Hypertension in Patients with Coronary Disease', *The American Journal of Medicine*. Elsevier Inc, 127, 71–81.
6. Barnett, A. G., Pols, J. C. Van Der and Dobson, A. J. (2005) 'Regression to the mean: what it is and how to deal with it', *International Journal of Epidemiology*; 34, 215–220.
7. Basson, J., Simino, J. and Rao, D. C. (2012) 'Between candidate genes and whole genomes: Time for alternative approaches in blood pressure genetics', *Current Hypertension Reports*, 14, 46–61.
8. Bhatt, D. L., Kandzari, D. E., O'Neill, W. W., D'Agostino, R., Flack, J. M., Katzen, B. T., Leon, M. B., Liu, M., Mauri, L., Negoita, M., Cohen, S. a, Oparil, S., Rocha-Singh, K., Townsend, R. R. and Bakris, G. L. (2014) 'A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension.', *N Engl J Med*, 370, 1393–1401.
9. Böhm, M., Mahfoud, F., Ukena, C., Hoppe, U. C., Narkiewicz, K., Negoita, M., Ruilope, L., Schlaich, M. P., Schmieder, R. E., Whitbourn, R., Williams, B., Zeymer, U., Zirlik, A. and Mancina, G. (2015) 'First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension.', *Hypertension*, 65, 766–774.
10. Bolívar, J. J. (2013) 'Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology.', *International journal of hypertension*, 2013, 11.
11. Booth, L. C., Nishi, E. E., Yao, S. T., Ramchandra, R., Lambert, G. W., Schlaich, M. P., May, C. N. and Commentary, S. E. (2014) 'Renal Denervation Reinnervation of Renal Afferent and Efferent Nerves Renal Denervation In Sheep', 65, 393-400.
12. Bots, M. L., Westerink, J., Rabelink, T. J. and de Koning, E. J. P. (2005) 'Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response.', *European heart journal*, 26, 363-368.
13. Brandt, M. C., Reda, S., Mahfoud, F., Lenski, M., Böhm, M. and Hoppe, U. C. (2012) 'Effects of Renal Sympathetic Denervation on Arterial Stiffness and

- Central Hemodynamics in Patients With Resistant Hypertension', *JAC*. Elsevier Inc., 60, 1956–1965.
14. Calhoun, D. A., Jones, D., Textor, S., Goff, D. C., Murphy, T. P., Toto, R. D., White, A., Cushman, W. C., White, W., Sica, D., Ferdinand, K., Giles, T. D., Falkner, B. and Carey, R. M. (2008) 'Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research', *Circulation*, 117, 510–526.
 15. Castelpoggi, C. H., Pereira, V. S., Fiszman, R., Cardoso, C. R. L., Muxfeldt, E. S. and Salles, G. F. (2009) 'A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension', *Hypertens Res*. The Japanese Society of Hypertension, 32, 591–596.
 16. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., Lloyd, J. K. and Deanfield, J. E. (1992) 'Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis', *The Lancet*, 340, 1111–1115.
 17. Chapman, N., Chang, C. L., Dahlöf, B., Sever, P. S., Wedel, H. and Poulter, N. R. (2008) 'Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.', *Circulation*, 118, 42–48.
 18. Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M. A., Deanfield, J., Drexler, H., Gerhard-Herman, M., Herrington, D., Vallance, P., Vita, J. and Vogel, R. (2002) 'Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force', *J Am Coll Cardiol*, 39, 257–265.
 19. Whelton, P. K. (1994) 'Epidemiology of Hypertension', *The Lancet*, 344, 101-106.
 20. Daugherty, S. L., Powers, J. D., Magid, D. J., Tavel, H. M., Masoudi, F. A., Margolis, K. L., O'Connor, P. J., Selby, J. V. and Ho, P. M. (2012) 'Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients', *Circulation*, 125, 1635–1642.
 21. Dharmashankar, K. and Widlansky, M. E. (2010) 'Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions', *Current Hypertension Reports*, 12, 448–455.
 22. DiBona, G. F. and Esler, M. (2010) 'Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation.', *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 298, 245-253.
 23. Egan, B., Zhao, Y. and Axon, R. (2010) 'USTrends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988-2008', *JAMA*, 303, 2043–2050.
 24. Elmasry, A., Lindberg, E., Hedner, J., Janson, C. and Boman, G. (2002) 'Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study', *European Respiratory Journal*, 392, 511–517.
 25. Elmula, F., Fadl, M., Hoffmann, P., Fossum, E., Brekke, M., Gjønn, E., Hjørholm, U., Kj, V. N., Rostrup, M., Kjeldsen, S. E., Os, I., Stenehjem, A., Høiegg, A. and Commentary, S. E. (2013) 'Renal Denervation Renal Sympathetic Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension After Witnessed Intake of Medication Before Qualifying Ambulatory Blood Pressure', *Hypertension*, 62, 526–533.
 26. ESH and ESC (2013) 'Guidelines for the management of arterial

- hypertension', *European Heart Journal*, 34, 1–72.
27. Esler, M. D., Krum, H., Schlaich, M., Schmieder, R. E., Böhm, M. and Sobotka, P. A. (2012) 'Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: One-year results from the symplicity htn-2 randomized, controlled trial', *Circulation*, 126, 2976–2982.
 28. Esler, M. D., Krum, H., Sobotka, P. A., Schlaich, M. P., Schmieder, R. E. and Böhm, M. (2010) 'Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial.', *Lancet*; 376; 1903–1909.
 29. Fitzgerald, P. J. (2009) 'Is elevated noradrenaline an aetiological factor in a number of diseases?', *Autonomic and Autacoid Pharmacology*, 29, 143–156.
 30. Fontes-Guerra, C. A. P., Cardoso, Claudia R.L. S. Muxfeldt, E. and Salles, G. F. (2015) 'Nitroglycerin-mediated, but not flow-mediated vasodilation, is associated with blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension', *Journal of Hypertension*, 33, 1666–1675.
 31. Gonzaga, C. C. and Calhoun, D. A. (2008) '2008 American Heart Association Statement on diagnosis, evaluation, and treatment of resistant hypertension: what should we remember in everyday practice?', *Vascular Biology and Hypertension Program*, 118, 396–397.
 32. Gorostidi, M., Sobrino, J., Segura, J., Sierra, C., de la Sierra, A., Hernández del Rey, R., Vinyoles, E., Galcerán, J. M., López-Eady, M. D., Marín, R., Banegas, J. R., Sarría, A., Coca, A. and Ruilope, L. M. (2007) 'Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain.', *Journal of hypertension*, 25, 977–984.
 33. Gosse, P., Cremer, A., Pereira, H., Bobrie, G., Chatellier, G., Chamontin, B., Courand, P., Delsart, P., Denolle, T., Dourmap, C., Ferrari, E., Girerd, X., Halimi, J. M., Herpin, D., Lantelme, P., Monge, M., Mounier-vehier, C., Mourad, J., Ormezzano, O., Ribstein, J., Rossignol, P., Sapoval, M., Vaisse, B., Zannad, F., Azizi, M. and Commentary, S. E. (2017) 'Renal Denervation Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension)', *Hypertension*, 69; 494–500.
 34. Grassi, G. (2009) 'Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: Achievements and perspectives', *Hypertension*, 54, 690–697.
 35. Grassi, G., Seravalle, G., Quarti-trevano, F., Oro, R. D., Bombelli, M., Cuspidi, C., Facchetti, R., Bolla, G. and Mancia, G. (2008) 'Adrenergic, Metabolic, and Reflex Abnormalities in Reverse and Extreme Dipper Hypertensives', *Hypertension*; 52, 925–993.
 36. Hausberg, M., Kosch, M., Harmelink, P., Barenbrock, M., Hohage, H., Kisters, K., Dietl, K. H. and Rahn, K. H. (2002) 'Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease', *Circulation*, 106, 1974–1979.
 37. Hermida, R. C., Ayala, D. E., Mojo, A. and Fernández, J. R. (2011) 'Decreasing Sleep-Time Blood Pressure Determined by Ambulatory Monitoring Reduces Cardiovascular Risk', *Hypertension*, 58, 1165–1173
 38. Hermida, R. C., Ayala, D. E., Mojón, A., Fernández, J. R., Hermida, R. C., Ayala, D. E., Mojón, A. and Fernández, J. R. (2010) 'Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the mapec study', 27, 1629–1651.
 39. Hermida, C., Ayala, D. E. and Calvo, C. (2008) 'Chronotherapy Improves Blood Pressure Control and Reverts the Nondipper Pattern in Patients With

- Resistant Hypertension', *Hypertension*, 51, 69-76.
40. Hinderliter, A. L., Rutledge, F. S., Blumenthal, J. A., Koch, G., Hussey, M. A., Wohlgemuth, W. K. and Sherwood, A. (2013) 'Reproducibility of blood pressure dipping: Relation to day-to-day variability in sleep quality', *Journal of the American Society of Hypertension*. Elsevier Ltd, 7, 432–439.
 41. Irvin, M. R., Booth, J. N., Shimbo, D., Lackland, D. T., Oparil, S., Howard, G., Safford, M. M., Muntner, P. and Calhoun, D. A. (2014) 'Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality', *Journal of the American Society of Hypertension*. Elsevier Ltd, 8, 405–413.
 42. Ishikawa, J., Hoshida, S., Eguchi, K., Ishikawa, S., Shimada, K. and Kario, K. (2012) 'Nighttime Home Blood Pressure and the Risk of Hypertensive Target Organ Damage', *Hypertension*, 60, 00-00
 43. Jacob, F., Ariza, P. and Osborn, J. W. (2003) 'Renal denervation chronically lowers arterial pressure independent of dietary sodium intake in normal rats', *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 284, 2302-2310.
 44. Jung, O., Gechter, J. L., Wunder, C., Paulke, A., Bartel, C., Geiger, H. and Toennes, S. W. (2013) 'Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis.', *Journal of hypertension*, 31, 766–774.
 45. Kandzari, D. E., Bhatt, D. L., Sandeep, B., Devireddy, C. M., Esler, M., Fahy, M., Flack, J. M., Katzen, B. T., Lea, J., Lee, D. P., Leon, M. B., Ma, A., Massaro, J., Mauri, L., Oparil, S., O'Neill, W. W., Patel, M. R., Rocha-Singh, K., Sobotka, P. A., Svetkey, L., Townsend, R. R. and Bakris, G. L. (2015) 'Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial', *European Heart Journal*, 36, 219–227.
 46. Kario, K., Bhatt, D. L., Brar, S., Cohen, S. A., Fahy, M. and Bakris, G. L. (2015) 'Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure: Insights From SYMPLICITY HTN-3 and SYMPLICITY HTN-Japan', *Hypertension*, 66, 1130-1137
 47. Kario, K., Ogawa, H., Okumura, K., Okura, T., Saito, S., Ueno, T., Haskin, R., Negoita, M. and Shimada, K. (2015) 'SYMPLICITY HTN-Japan –First randomized controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients', *Circulation Journal*, 79, 1222–1229.
 48. Kario, K., Schwartz, J. E. and Pickering, T. G. (2000) 'Changes of Nocturnal Blood Pressure Dipping Status in Hypertensives by Nighttime Dosing of α -Adrenergic Blocker, Doxazosin', *Hypertension*, 35, 787-794.
 49. Kario, K., Motai, K., Mitsuhashi, T., Suzuki, T., Nakagawa, Y., Ikeda, U., Matsuo, T., Nakayama, T. and Shimada, K. (1997) 'Autonomic Nervous System Dysfunction in Elderly Hypertensive Patients With Abnormal Diurnal Blood Pressure Variation', *Hypertension*, 30, 1504-1510.
 50. Kjeldsen, S. E., Aksnes, T. A. and Ruilope, L. M. (2014) 'Clinical implications of the 2013 ESH/ESC hypertension guidelines: Targets, choice of therapy, and blood pressure monitoring', *Drugs in R and D*, 14, 31–43.
 51. Kleist, P. (2006) 'Vier Effekte , Phänomene und Paradoxe in der Medizin', *Schweiz Med Forum*, 6, 1023–1027.
 52. Korb-savoldelli, V., Gillaizeau, F., Pouchot, J. and Lenain, E. (2012) 'Validation of a French Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults', *Journal of Clinical Hypertension*, 14, 429–434.
 53. Krum, H., Schlaich, M. P., Sobotka, P. A., Böhm, M., Mahfoud, F., Rocha-Singh, K., Katholi, R. and Esler, M. D. (2014) 'Percutaneous renal denervation

- in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study', *The Lancet*, 383, 622–629.
54. Krum, H., Barman, N., Schlaich, M., Sobotka, P., Esler, M., Mahfoud, F., Bohm, M. and Dunlap, M. (2011) 'Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension: Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months', *Hypertension*, 57, 911–917.
 55. Krum, H., Sobotka, P., Mahfoud, F., Bohm, M., Esler, M. and Schlaich, M. (2011) 'Device-Based Antihypertensive Therapy: Therapeutic Modulation of the Autonomic Nervous System', *Circulation*, 123, 209–215.
 56. De La Sierra, A., Segura, J., Banegas, J. R., Gorostidi, M., De La Cruz, J. J., Armario, P., Oliveras, A. and Ruilope, L. M. (2011) 'Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring', *Hypertension*, 57, 898–902.
 57. De la Sierra, A., Redon, J., Banegas, J. R., Segura, J., Parati, G., Gorostidi, M., de la Cruz, J. J., Sobrino, J., Llisterri, J. L., Alonso, J., Vinyoles, E., Pallarés, V., Sarría, A., Aranda, P. and Ruilope, L. M. (2009) 'Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients', *Hypertension*, 53, 466–472.
 58. Law, M. R., Morris, J. K. and Wald, N. J. (2009) 'Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies.', *BMJ (Clinical research ed.)*, 338, b1665.
 59. Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R. and Collins, R. (2002) 'Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies', *Lancet*, 360, 1903–1913.
 60. Lloyd-Jones, D. M., Evans, J. C., Larson, M. G., O'Donnell, C. J., Roccella, E. J. and Levy, D. (2000) 'Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community.', *Hypertension*, 36, 594–599.
 61. Mahfoud, F., Boehm, M., Azizi, M., Pathak, A., Durand Zaleski, I., Ewen, S., Tsioufis, K., Andersson, B., Blankestijn, P. J., Burnier, M., Chatellier, G., Gafoor, S., Grassi, G., Joner, M., Kjeldsen, S. E., Luescher, T. F., Lobo, M. D., Lotan, C., Parati, G., Redon, J., Ruilope, L., Sudano, I., Ukena, C., Van Leeuwen, E., Volpe, M., Windecker, S., Witkowski, A., Wijns, W., Zeller, T. and Schmieder, R. E. (2015) 'Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: Considerations on future clinical trial design', *European Heart Journal*, 36, 2219–2227.
 62. Mahfoud, F., Ukena, C., Schmieder, R. E., Cremers, B., Rump, L. C., Vonend, O., Weil, J., Schmidt, M., Hoppe, U. C., Zeller, T., Bauer, A., Ott, C., Sobotka, P. A., Krum, H. and Schlaich, M. (2013) 'Ambulatory Blood Pressure Changes after Renal Sympathetic Denervation in Patients with Resistant Hypertension', *Circulation*, 128, 132–140.
 63. Maio, R., Perticone, M., Sciacqua, A., Tassone, E. J., Naccarato, P., Bagnato, C., Iannopolo, G., Sesti, G. and Perticone, F. (2012) 'Oxidative Stress Impairs Endothelial Function in Nondipper Hypertensive Patients', *Cardiovascular Therapeutics*, 30, 85–92.
 64. Mancia, G. and Grassi, G. (2014) 'The Autonomic Nervous System and Hypertension', *Circulation Research*, 114, 1804–1814.
 65. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M.,

- Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., Sirnes, P. A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B. and Zannad, F. (2013) '2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension', *Journal of Hypertension*, 31, 1925-1938.
66. Mancia, G. and Parati, G. (2004) 'Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis'. *Journal of Hypertension*, 22, 435–445
67. McCambridge, J., Witton, J. and Elbourne, D. R. (2014) 'Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects', *Journal of Clinical Epidemiology*. Elsevier Inc, 67, 267–277.
68. Mittleman, M. a, Maclure, M., Tofler, G. H., Sherwood, J. B., Goldberg, R. J. and Muller, J. E. (1993) 'Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects', *The New England Journal of Medicine*, 328, 303-308.
69. Moens, A. L., Goovaets, I., Claeys, M. J. and Vrints, C. J. (2005) 'Flow-Mediated Vasodilation.', *CHEST*, 127, 2254–2263.
70. Montezano, A. C., Dulak-Lis, M., Tsiropoulou, S., Harvey, A., Briones, A. M. and Touyz, R. M. (2015) 'Oxidative Stress and Human Hypertension: Vascular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapies.', *The Canadian journal of cardiology*, 31, 631–641.
71. Mulder, J., Hökfelt, T., Knuepfer, M. M. and Kopp, U. C. (2013) 'Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 304, 675–682.
72. Mullins, L. J., Bailey, M. a and Mullins, J. J. (2006) 'Hypertension, kidney, and transgenics: a fresh perspective.', *Physiological reviews*, 86, 709–746.
73. Myredal, A., Friberg, P. and Johansson, M. (2009) 'Elevated Myocardial Repolarization Lability and Arterial Baroreflex Dysfunction in Healthy Individuals With Nondipping Blood Pressure Pattern', *American Journal of Hypertension*, 23, 255–259.
74. O'BRIEN, E., O'MALLEY, J. and SHERIDAN, K. (1987) 'Dippers and Non-dippers', *Lancet*, 2, 397.
75. O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., Clement, D., Sierra, A. De, Leeuw, P. De, Dolan, E., Fagard, R., Graves, J., Head, G. A., Imai, Y., Kario, K., Lurbe, E., Mallion, J., Mengden, T., Myers, M., Ogedegbe, G., Ohkubo, T., Omboni, S., Palatini, P., Redon, J., Ruilope, L. M., Shennan, A., Staessen, J. A., Verdecchia, P., Waeber, B., Wang, J. and Zanchetti, A. (2013) 'European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring'. *Journal of Hypertension*, 31, 1731–1768
76. Ohkubo, T., Hozawa, A., Yamaguchi, J., Kikuya, M., Ohmori, K., Michimata, M., Matsubara, M., Hashimoto, J., Hoshi, H., Araki, T., Tsuji, I., Satoh, H., Hisamichi, S. and Imai, Y. (2002) 'Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study.', *Journal of hypertension*, 20, 2183–2189.
77. Osborn, J. W. and Foss, J. D. (2017) 'Renal Nerves and Long-Term Control of Arterial Pressure', *Comprehensive Physiology*, 7, 263–320.
78. Ostchega, Y., Yoon, S. S., Hughes, J. and Louis, T. (2008) 'Hypertension awareness, treatment, and control--continued disparities in adults: United States, 2005-2006', *NCHS data brief*. 3, 1–8.
79. Oxlunda, C. S., Henriksena, J. E., Tarnowb, L., Schousboec, K., Gramd, J.

- and Jacobsen, I. A. (2013) 'Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial', *Journal of Hypertension*, 31, 2094–2102.
80. Palatini, P., Reboldi, G., Beilin, L. J., Casiglia, E., Eguchi, K., Imai, Y., Kario, K., Ohkubo, T., Pierdomenico, S. D., Schwartz, J. E., Wing, L. and Verdecchia, P. (2014) 'Added Predictive Value of Night-Time Blood Pressure Variability for Cardiovascular Events and Mortality The Ambulatory Blood Pressure – International Study', *Hypertension*, 64, 00-00
 81. Panza, J. A., García, C. E., Kilcoyne, C. M., Quyyumi, A. A. and Cannon, R. O. (1995) 'Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients With Essential Hypertension', *Circulation*, 91, 1732-1738.
 82. Papademetriou, V., Doulas, M. and Tsioufis, C. (2016) 'Renal Sympathetic Denervation: Hibernation or Resurrection?', *Cardiology (Switzerland)*, 135, 87–97.
 83. Parati, G. and Esler, M. (2012) 'The human sympathetic nervous system: Its relevance in hypertension and heart failure', *European Heart Journal*, 33, 1058–1066.
 84. Persu, A., Kjeldsen, S., Staessen, J. A. and Azizi, M. (2016) 'Renal Denervation for Treatment of Hypertension: a Second Start and New Challenges', *Current Hypertension Reports*, 18, 1–11.
 85. Perticone, F., Ceravolo, R. and Pujia, A. (2001) 'Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients', *Circulation*, 104, 191-196.
 86. Preik, M., Kelm, M., Feelisch, M. and Strauer, B. E. (1996) 'Impaired effectiveness of nitric oxide-donors in resistance arteries of patients with arterial hypertension.', *Journal of hypertension*, 14, 903–908.
 87. Quinaglia, T., Martins, L. C., Figueiredo, V. N., Santos, R. C., Yugar-Toledo, J. C., Martin, J. F. V., Demacq, C., Pimenta, E., Calhoun, D. A. and Moreno, H. (2011) 'Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension', *Journal of Human Hypertension*, 25, 656–664.
 88. Rahman, A., Hitomi, H. and Nishiyama, A. (2017) 'Cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors are possibly associated with normalization of the circadian rhythm of blood pressure', *Hypertension Research*. 40, 535–540.
 89. Rodionova, K., Fiedler, C., Guenther, F., Grouzmann, E., Neuhuber, W., Fischer, M. J. M., Ott, C., Linz, P., Freisinger, W., Heinlein, S., Schmidt, S. T., Schmieder, R. E., Amann, K., Scrogin, K., Veelken, R., Ditting, T., Mj, F., Ott, C., Linz, P., Freisinger, W., Heinlein, S. and St, S. (2016) 'Complex reinnervation pattern after unilateral renal denervation in rats', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 310, 806–818.
 90. Rosa, J., Zelinka, T., Petrak, O., Strauch, B., Somloova, Z., Indra, T., Holaj, R., Curila, K., Tousek, P., Senitko, M., Widimsky, P. and Widimsky Jr, J. (2014) 'Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically?', *J Hum Hypertens.*, 28, 684–688.
 91. Roush, G. C., Fagard, R. H., Salles, G. F., Pierdomenico, S. D., Reboldi, G., Verdecchia, P., Eguchi, K., Kario, K., Hoshida, S., Polonia, J., Hermida, R. C., Dolan, E. and Zamalloa, H. (2014) 'Prognostic impact from clinic, daytime, and night- time systolic blood pressure in nine cohorts of 13844 patients with hypertension', *Journal of Hypertension*, 32, 2332–2340.
 92. Sakakura, K., Ladich, E., Cheng, Q., Otsuka, F., Yahagi, K., Fowler, D. R., Kolodgie, F. D., Virmani, R. and Joner, M. (2014) 'Anatomic assessment of

- sympathetic peri-arterial renal nerves in man', *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 635–643.
93. Salles, G. F., Reboldi, G., Fagard, R. H., Cardoso, C. R. L., Pierdomenico, S. D., Verdecchia, P., Eguchi, K., Kario, K., Hoshida, S., Polonia, J., Sierra, A. De, Hermida, R. C., Dolan, E., Brien, E. O., Roush, G. C. and Investigators, A. (2016) 'Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients'. *Hypertension*, 67, 693-700
 94. Schlaich, M. P., Sobotka, P. A., Krum, H., Lambert, E. and Esler, M. D. (2009) 'Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension', *New England Journal of Medicine*, 361, 932–934.
 95. Seddon, M., Melikian, N., Dworakowski, R., Shabeeh, H., Jiang, B., Byrne, J., Casadei, B., Chowienczyk, P. and Shah, A. M. (2009) 'Effects of Neuronal Nitric Oxide Synthase on Human Coronary Artery Diameter and Blood Flow In Vivo', *Circulation*, 119, 2656–2662.
 96. Sforza, V. F. (2003) '2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension', *Journal of hypertension*, 21, 1011–1054.
 97. Shabeeh, H., Seddon, M., Brett, S., Melikian, N., Casadei, B., Shah, A. M. and Chowienczyk, P. (2013) 'Sympathetic activation increases NO release from eNOS but neither eNOS nor nNOS play an essential role in exercise hyperemia in the human forearm.', *American journal of physiology*, 304, 1225-1230.
 98. Skultetyova, D., Filipova, S., Madaric, J. and Chnupa, P. (2015) 'EFFECT OF RENAL SYMPATHETIC DENERVATION ON STIFFNESS AND ENDOTHELIAL FUNCTION OF MUSCULAR ARTERIES', *Journal of Hypertension*, 33, 360.
 99. Smithwick, R. H. and Thompson, J. E. (1953) 'Splanchnicectomy for Essential Hypertension: Results in 1,266 Cases', *Journal of the Medical Association*, 152, 1501–1504.
 100. Solano-Flores, L. P., Rosas-Arellano, M. P. and Ciriello, J. (1997) 'Fos induction in central structures after afferent renal nerve stimulation', *Brain Research*, 753, 102–119.
 101. Sorota, S. (2014) 'The sympathetic nervous system as a target for the treatment of hypertension and cardiometabolic diseases', *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 63, 466–476.
 102. Stout, M. (2009) 'Flow-mediated dilatation: A review of techniques and applications', *Echocardiography*, 26, 832–841.
 103. Thijssen, D. H. J., Black, M. a, Pyke, K. E., Padilla, J., Atkinson, G., Harris, R. a, Parker, B., Widlansky, M. E., Tschakovsky, M. E. and Green, D. J. (2011) 'Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline.', *American journal of physiology*, 300, 2–12.
 104. Tuck, M. L., Stern, N. and Sowers, J. R. (1985) 'Enhanced 24-hour norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension: Relation with the circadian pattern of arterial blood pressure', *The American Journal of Cardiology*, 55, 112–115.
 105. Václavík, J., Sedlák, R., Plachý, M., Navrátil, K., Plášek, J., Jarkovský, J., Václavík, T., Husár, R., Kociánová, E. and Táborský, M. (2011) 'Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Hypertension*, 57, 1069–1075.
 106. Vallance, P., Collier, J. and Moncada, S. (1989) 'EFFECTS OF

- ENDOTHELIUM-DERIVED NITRIC OXIDE ON PERIPHERAL ARTERIOLAR TONE IN MAN', *The Lancet*, 334, 997–1000.
107. Verdecchia, P., Angeli, F., Borgioni, C., Gattobigio, R. and Reboldi, G. (2007) 'Ambulatory Blood Pressure and Cardiovascular Outcome in Relation to Perceived Sleep Deprivation', *Hypertension*, 49, 777-783.
 108. Vonend, O., Marsalek, P., Russ, H., Wulkow, R., Oberhauser, V. and Rump, L. C. (2003) 'Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure', *Journal of hypertension*, 21, 1709–1717.
 109. White, W. B. (2000) 'Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers.', *Blood pressure monitoring*, 5, 17-23.
 110. Yeboah, J., Folsom, A. R., Burke, G. L., Johnson, C., Polak, J. F., Post, W., Lima, J. A., Crouse, J. R. and Herrington, D. M. (2009) 'Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: The multi-ethnic study of atherosclerosis', *Circulation*, 120, 502–509.
 111. Ziakas, A., Gossios, T., Doumas, M., Karali, K., Megarisiotou, A. and Stiliadis, I. (2014) 'The pathophysiological basis of renal nerve ablation for the treatment of hypertension', *Current Vascular Pharmacology*, 12, 23–29.
 112. Zuern, C. S., Rizas, K. D., Eick, C., Stoleriu, C., Bunk, L., Barthel, P., Balletshofer, B., Gawaz, M. and Bauer, A. (2012) 'Effects of renal sympathetic denervation on 24-hour blood pressure variability', *frontiers in physiology*, 3, 1–8.

7 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

8 Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.