

**Aus der Abteilung für Kardiologie, Angiologie und internistische
Intensivmedizin**

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Böhm

**Effekte der
renalen Denervation auf
den Blutdruck und den Glukosemetabolismus
bei Patienten mit
therapieresistenter arterieller Hypertonie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

vorgelegt von:

Anna Miriam von Auer

geboren am: 27.03.1987 in Bad Honnef

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abkürzungsverzeichnis | V |
| 1 Zusammenfassung | 1 |
| 1.1 Deutsche Fassung..... | 1 |
| 1.2 Summary | 3 |
| 2 Einleitung..... | 5 |
| 2.1 Arterielle Hypertonie | 5 |
| 2.1.1 Epidemiologie..... | 5 |
| 2.1.2 Ätiologie | 7 |
| 2.1.3 Klassifikation | 8 |
| 2.2 Therapieresistente arterielle Hypertonie | 9 |
| 2.2.1 Prävalenz und Definition | 9 |
| 2.2.2 Ätiologie | 10 |
| 2.2.3 Hypertensive Folgeschäden und kardiovaskuläres Risiko | 11 |
| 2.2.4 Diagnosestellung..... | 14 |
| 2.3 Die Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Entstehung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie | 16 |
| 2.4 Therapieoptionen bei therapieresistenter arterieller Hypertonie | 20 |
| 2.4.1 Medikamentöse Therapie..... | 20 |
| 2.4.2 Operative Sympathektomie | 22 |
| 2.5 Perkutane renale Sympathikus-Denervation als interventionelles Therapieverfahren bei therapieresistenter arterieller Hypertonie | 23 |
| 2.5.1 Methode | 23 |
| 2.5.2 Klinische Studienlage | 24 |
| 2.5.3 Sicherheit des Verfahrens | 27 |
| 2.5.4 „Response und Non-Response-to-treatment“..... | 28 |
| 2.6 Störungen des Glukosemetabolismus: Typ-2-Diabetes mellitus und seine Vorstufen..... | 29 |
| 2.6.1 Epidemiologie und Definition..... | 29 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.6.2 | Prä-Diabetes | 29 |
| 2.6.3 | Typ-2-Diabetes mellitus..... | 30 |
| 2.6.4 | Einteilung und Diagnosekriterien..... | 31 |
| 2.6.5 | Störungen des Glukosemetabolismus und arterielle Hypertonie | 31 |
| 2.7 | Rolle des sympathischen Nervensystems und der Insulinresistenz in der Pathogenese von arterieller Hypertonie und Störungen des Glukosemetabolismus..... | 32 |
| 2.7.1 | Insulinresistenz als Promotor von Typ-2-Diabetes mellitus | 33 |
| 2.7.2 | Insulinresistenz und arterielle Hypertonie..... | 34 |
| 2.7.3 | Insulinresistenz und das sympathische Nervensystem | 35 |
| 2.8 | Effekte der renalen Denervation auf den Glukosemetabolismus bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie | 37 |
| 3 | Methoden | 41 |
| 3.1 | Hypothesen..... | 41 |
| 3.2 | Stichprobe..... | 43 |
| 3.3 | Studienaufbau..... | 45 |
| 3.3.1 | Renale Denervation..... | 45 |
| 3.3.2 | Untersuchungen..... | 47 |
| 3.4 | Statistische Analyse..... | 51 |
| 4 | Ergebnisse..... | 52 |
| 4.1 | Zusammensetzung des Patientenkollektivs | 52 |
| 4.1.1 | Patienten mit oralem Glukosetoleranztest..... | 52 |
| 4.1.2 | Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus | 52 |
| 4.2 | Patientengruppe mit oralem Glukosetoleranztest | 54 |
| 4.2.1 | Patientencharakteristika | 54 |
| 4.2.2 | Effekte der renalen Denervation auf den Blutdruck..... | 57 |
| 4.2.3 | Effekte der renalen Denervation auf die Herzfrequenz..... | 66 |
| 4.2.4 | Effekte der renalen Denervation auf den Glukosemetabolismus..... | 68 |
| 4.2.5 | Effekte der renalen Denervation auf die Nierenfunktion | 81 |
| 4.2.6 | Effekte der renalen Denervation auf die Albumin-Exkretion | 82 |
| 4.2.7 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 84 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4.3 | Patientengruppe mit Typ-2-Diabetes mellitus | 87 |
| 4.3.1 | Patientencharakteristika | 87 |
| 4.3.2 | Effekte der renalen Denervation auf den Blutdruck..... | 91 |
| 4.3.3 | Effekte der renalen Denervation auf den Glukosemetabolismus..... | 100 |
| 4.3.4 | Effekte der renalen Denervation auf die Nierenfunktion | 105 |
| 4.3.5 | Effekte der renalen Denervation auf die Albumin-Exkretion | 106 |
| 4.3.6 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 108 |
| 5 | Diskussion..... | 111 |
| 5.1 | Blutdruck..... | 112 |
| 5.1.1 | Praxis-Blutdruck | 112 |
| 5.1.2 | 24h-Blutdruck | 115 |
| 5.1.3 | Antihypertensive Medikation..... | 116 |
| 5.1.4 | Symplicity-HTN-3 | 117 |
| 5.1.5 | DENERHTN | 122 |
| 5.1.6 | PRAGUE-15..... | 124 |
| 5.1.7 | Leipzig-RSD | 127 |
| 5.2 | Herzfrequenz | 128 |
| 5.3 | Glukosemetabolismus..... | 129 |
| 5.3.1 | OGTT und Blutglukosespiegel..... | 129 |
| 5.3.2 | Blutglukosekontrolle | 130 |
| 5.3.3 | Insulinresistenz..... | 131 |
| 5.4 | Nierenfunktion und Albuminexkretion | 134 |
| 5.5 | Limitationen | 135 |
| 5.6 | Schlussfolgerung und Ausblick..... | 137 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 140 |
| 7 | Publikation und Dank | 159 |
| 7.1 | Publikation | 159 |
| 7.2 | Dank | 159 |
| 8 | Anhang..... | 161 |
| 8.1 | Abbildungsverzeichnis | 161 |

8.2 Tabellenverzeichnis165

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|---|
| 24h-Blutdruck | 24-Stunden-Blutdruck |
| A. | Arteria |
| ABDM | ambulante Blutdruckmessung |
| ACE | Angiotensin-konvertierendes Enzym |
| ADA | Amerikanische Diabetes Gesellschaft |
| AT ₁ | Angiotensin ₁ |
| BD | Blutdruck |
| BMI | Body-Maß-Index |
| bpm | Schläge pro Minute |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | zirka |
| CKD | chronische Niereninsuffizienz |
| DBD | diastolischer Blutdruck |
| DM | Diabetes mellitus |
| EKG | Elektrokardiographie |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| HbA _{1c} | glykosyliertes Hämoglobin A |
| HF | Herzfrequenz |
| HOMA-IR | homeostasis model assessment-insulin resistance |
| IDDM | insulinabhängiger Diabetes mellitus |
| IFG | erhöhte Nüchtern glukose |
| IGT | gestörte Glukosetoleranz |
| ISH | isoliert systolische Hypertonie |

| | |
|----------------------|--|
| IS _{QUICKI} | quantitativer Insulinsensitivitäts-Check-Index |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| MetS | metabolisches Syndrom |
| min | Minute/n |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MSNA | muskuläre sympathische Nervenaktivität |
| n | Stichprobenumfang |
| NGT | normale Glukosetoleranz |
| NIDDM | nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus |
| NS | Nervensystem |
| NSAR | nichtsteroidale Antirheumatika |
| OGTT | oraler Glukosetoleranztest |
| OSAS | obstruktives Schlafapnoesyndrom |
| Pat. | Patient/en |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| RDN | renale Denervation |
| SBD | systolischer Blutdruck |
| T2DM | Typ-2-Diabetes mellitus |
| TPW | totaler peripherer Widerstand |
| TRH | therapieresistente arterielle Hypertonie |
| TSH | Thyreoidea stimulierendes Hormon |
| u.a. | unter anderem |
| u.v.m. | und viele/s mehr |
| v.a. | vor allem |
| vgl. | vergleiche |

| | |
|------|-----------------------------|
| vs. | versus |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Fassung

Hintergrund: Die arterielle Hypertonie ist weltweit ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit und ist häufig mit Störungen des Glukosemetabolismus assoziiert. Eine chronisch erhöhte zentrale Sympathikusaktivität kann zur Entstehung, Aufrechterhaltung und Aggravation beider pathologischer Zustände beitragen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte der Katheter-gestützten renalen Sympathikus-Denervation (RDN) auf den Blutdruck und den Glukosemetabolismus bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie (TRH) und prä-diabetischer bzw. diabetischer Stoffwechsellage untersucht.

Methoden: 230 Patienten mit TRH wurden einer RDN unterzogen. Das analysierte Patientenkollektiv setzte sich aus zwei Gruppen zusammen. Eine Gruppe umfasste 149 Patienten, die anhand der Ergebnisse eines oralen Glukosetoleranztests eingeteilt wurden (OGTT-Gruppe). Sie bestand aus 28 Patienten mit normaler Glukosetoleranz (NGT), aus 71 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IFG/IGT) und aus 50 Patienten mit Diabetes mellitus (DM). Die andere Gruppe umfasste 126 Patienten mit bekanntem Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM-Gruppe). Es wurden systolischer und diastolischer Praxis- und 24h-Blutdruck, Nüchternglukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen sowie der HbA_{1c} und die berechnete Insulinresistenz („homeostasis model assessment-insulin resistance“) vor und 3, 6 und 12 Monate nach RDN bestimmt.

Ergebnisse: 12 Monate nach RDN war in der NGT-, der IFG/IGT- und der DM-Gruppe eine signifikante Reduktion des Praxisblutdrucks von jeweils -24/-9 mmHg ($p < 0,02$), -31/-15 mmHg ($p < 0,001$) und -22/-9 mmHg ($p < 0,001$) zu verzeichnen. Bei der T2DM-Gruppe lag nach 12 Monaten eine Reduktion des Praxisblutdrucks von -19/-7 mmHg ($p < 0,001$) vor. Der 24h-Blutdruck wurde in der IFG/IGT- und in der DM-Gruppe nach 12 Monaten signifikant um jeweils -11/-6 mmHg ($p < 0,002$)

und -12/-5 mmHg ($p < 0,006$) gesenkt. Die NGT-Gruppe wies nach 12 Monaten keine signifikante Reduktion des 24h-Blutdrucks auf. Bei der T2DM-Gruppe lag nach 12 Monaten eine Reduktion des 24h-Blutdrucks von -11/-5 mmHg ($p < 0,002$) vor. In dieser Gruppe war zusätzlich eine Abnahme der Nüchtern-glukosespiegel von -15,6 mg/dl nach 3 Monaten, von -20,1 mg/dl nach 6 Monaten und von -17,2 mg/dl nach 12 Monaten zu verzeichnen (p -Wert für Trend = 0,001). Bei der IFG/IGT-Gruppe zeigte sich 12 Monate nach RDN eine Reduktion der 60- und 120-min-Glukosespiegel von -36,9 mg/dl und -41,9 mg/dl (p -Wert für Trend $< 0,001$). In dieser Gruppe konnte außerdem eine Abnahme der Zahl an Patienten mit Insulinresistenz von 56 auf 33% dokumentiert werden ($p = 0,041$). 12 Monate nach RDN war eine Abnahme der Zahl an Patienten der DM-Gruppe um 10% und in der IFG/IGT-Gruppe eine Abnahme der Zahl an Patienten um 15% zu verzeichnen. In der NGT-Gruppe hingegen lag eine Zunahme der Zahl an Patienten um 25% vor ($p < 0,001$ für alle Gruppen). In beiden untersuchten Gruppen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Nüchterninsulin-, Nüchtern-C-Peptid- oder HbA_{1c}-Spiegel.

Schlussfolgerung: Es konnte gezeigt werden, dass eine RDN den Glukosemetabolismus bei bestimmten Patienten zusätzlich zu einer signifikanten Blutdruckreduktion positiv beeinflussen kann. Insbesondere Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IFG/IGT) scheinen von der Prozedur zu profitieren. Die Durchführung einer RDN könnte bei diesem Patientenkollektiv möglicherweise dazu beitragen, die Manifestation eines Typ-2-Diabetes zu verzögern oder zu verhindern. Weitere Studien zur Evaluierung der RDN bei betroffenen Patienten befinden sich in der Rekrutierungsphase.

1.2 Summary

Background: Arterial hypertension is a major risk factor worldwide for cardiovascular morbidity and mortality and is commonly associated with glucose metabolism disorders. Chronic elevation of central sympathetic tone can contribute to the development, maintenance and aggravation of either pathologic condition. The present study aimed to investigate the effect of catheter-based renal sympathetic denervation (RDN) on glucose metabolism and blood pressure control in patients with therapy-resistant hypertension (TRH) and impaired glucose tolerance.

Methods: 230 patients with TRH underwent RDN. Patients were divided into two groups. One group was comprised of 149 patients, which were graded based on their oral glucose tolerance tests (OGTT-group). This group consisted of 28 patients with normal glucose tolerance (NGT), of 71 patients with impaired glucose tolerance (IFG/IGT) and of 50 patients with diabetes mellitus (DM). The other group included 126 patients with frank type-2-diabetes (T2DM-group). In both groups systolic and diastolic office and 24h blood pressures, fasting plasma-glucose, insulin, C peptide, hemoglobin A_{1c} and calculated insulin resistance (homeostasis model assessment-insulin resistance) were measured before and 3, 6 and 12 months after treatment.

Results: 12 months after RDN office blood pressure was reduced by -24/-9 mmHg ($p < 0.02$) in the NGT-group, by -31/-15 mmHg ($p < 0.001$) in the IFG/IGT-group and by -22/-9 mmHg ($p < 0.001$) in the DM-group, respectively. In the T2DM-group office blood pressure was reduced by -19/-7 mmHg ($p < 0.001$). 24h blood pressures were significantly reduced by -11/-6 mmHg ($p < 0.002$) and -12/-5 mmHg ($p < 0.006$) in the IFG/IGT- and in the DM-group after 12 months, respectively. The NGT-group showed no significant reductions in 24h blood pressures after 12 months. In the T2DM-group 24h blood pressure was reduced by -11/-5 mmHg ($p < 0.002$) after 12 months. This group also showed reductions in fasting plasma-glucose levels by -15.6 mg/dl after 3 months, by -20.1 mg/dl after 6 months and by -17.2 mg/dl after 12 months (p for trend < 0.001). In the IFG/IGT-group 60- and 120-

minute glucose levels were reduced by -36.9 mg/dl and -41.9 mg/dl (p for trend <0.001), respectively. Additionally, the number of patients with insulin resistance was reduced from 56 to 33% ($p=0.041$) in the latter group. 12 months after RDN the number of patients in the DM-group was reduced by 10% and in the IFG/IGT-group the number of patients was reduced by 15%. The number of patients in the NGT-group was increased by 25% ($p<0.001$ for all groups). In both groups there were no significant changes in fasting insulin, fasting C peptide or hemoglobine A_{1c} levels.

Conclusions: These findings documented improvements in glucose metabolism in addition to significant reductions of blood pressure in some patients after RDN. Especially patients with impaired glucose tolerance (IFG/IGT) might benefit from this procedure. Renal denervation might help to delay or even stop manifestation of frank type-2-diabetes in this patient collective. Further studies to define the role of RDN in patients at risk are ongoing.

2 Einleitung

Die vorliegende Arbeit behandelt als zentrales Thema die therapieresistente arterielle Hypertonie (TRH) und die renale Sympathikus-Denervation (RDN) als neues interventionelles Therapieverfahren. Da die TRH eine Sonderform der arteriellen Hypertonie repräsentiert, wird zunächst ein kurzer Überblick über Prävalenz und Definition der arteriellen Hypertonie gegeben. Anschließend folgt eine ausführliche Darstellung der TRH, der Rolle des sympathischen Nervensystems bei deren Pathogenese und eine Erläuterung zum Verfahren der RDN. In der vorliegenden Arbeit werden neben den Effekten auf den Blutdruck auch Effekte auf den Glukosestoffwechsel bei Patienten mit TRH durch eine RDN untersucht. Daher werden am Ende der Einleitung außerdem die verschiedenen Formen bei Störungen des Glukosemetabolismus, deren Verknüpfung zur arteriellen Hypertonie und die bisherige klinische Studienlage erläutert.

2.1 Arterielle Hypertonie

2.1.1 Epidemiologie

Weltweit ist die arterielle Hypertonie der häufigste Risikofaktor für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen und war im Jahre 2010 für 9,4 Millionen Todesfälle verantwortlich (2,3). Die globale Prävalenz liegt derzeit bei ca. 26% (4). Die Framingham-Herz-Studie, welche eine der wichtigsten prospektiven Kohortenstudien repräsentiert, belegte eine altersabhängige Zunahme der Häufigkeit der Hypertonie. Daten von in diesem Rahmen durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass 55- bis 65-Jährige ohne Bluthochdruck ein 90%iges Risiko haben, in der verbleibenden Lebenszeit eine Hypertonie zu entwickeln (5). Ca. ab der fünften Lebensdekade sind Männer und Frauen nahezu gleich häufig von Bluthochdruck betroffen (6) (vgl. Abbildung 1).

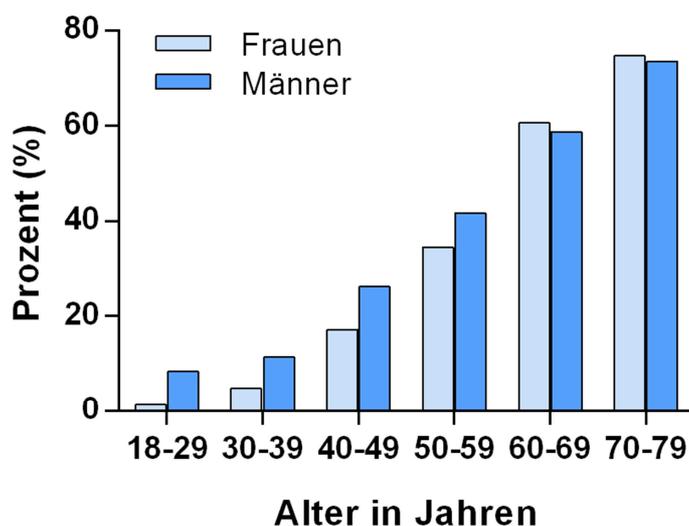


Abbildung 1. Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland nach Alter und Geschlecht

Quelle: modifiziert nach (1)

Die Entdeckungs-, Behandlungs- und Kontrollraten der arteriellen Hypertonie sind suboptimal. Ausgehend von den 10-Jahres-Ergebnissen des MONICA-Projekts lässt sich für Deutschland die „Regel der Hälften“ anwenden (7). Sie besagt, dass ca. die Hälfte der Personen mit Hypertonie nicht diagnostiziert ist, die

Hälfte der diagnostizierten Hypertoniker nicht behandelt und die Hälfte erkannter und therapierter Hypertoniker nicht kontrolliert, also nicht auf Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg eingestellt ist (8).

In Deutschland sind aktuell 32% der Bevölkerung im Alter zwischen 18 und 79 Jahren von der arteriellen Hypertonie betroffen (1). Verglichen mit anderen europäischen Ländern wie Schweden, Italien und Spanien ist Deutschland in der Häufigkeit des Auftretens der Hypertonie führend (4). Die Haupteinflussfaktoren, die für das Zustandekommen dieser regionalen Unterschiede diskutiert werden, sind Lebensstil, Essgewohnheiten und Gebrauch antihypertensiver Medikamente (9). Im vergangenen Jahrzehnt wies die westeuropäische Bevölkerung im Vergleich zu Nordamerika und Ozeanien das höchste Blutdruckniveau auf (9).

Aufgrund der weltweit alternden Gesellschaft wird eine Zunahme der Gesamtprävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen erwartet (10). Als stark altersabhängiger Risikofaktor ist demnach auch mit einer ansteigenden Prävalenz der arteriellen Hypertonie zu rechnen. Zu dieser Entwicklung trägt außerdem die steigende Prävalenz der Adipositas in den USA, Europa und vielen Entwicklungsländern bei (11-14), welche zu den bedeutendsten

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypertonie zählt (15). Für das Jahr 2025 wird der weltweite Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie auf ca. 29% geschätzt (4).

2.1.2 Ätiologie

Die arterielle Hypertonie kann in primäre und sekundäre Hypertonie eingeteilt werden.

2.1.2.1 Primäre Hypertonie

Ca. 80 bis 90% aller Hypertoniker sind von der primären Form betroffen, bei der kein spezieller Krankheitsauslöser bekannt ist (16). Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische Prädisposition, Alter, Geschlecht, Ernährung, Lebensstil und Umwelteinflüsse, wie z.B. Stress, zur Entstehung beitragen (17,18).

2.1.2.2 Sekundäre Hypertonie

Die Minderheit der Hypertoniker (10-20%) weist eine sekundäre Hypertonie auf. Im Vergleich zur primären Form sind hier spezifische Ursachen bekannt, die zur Entstehung der erhöhten Blutdruckwerte führen. Dazu gehören mehrere potentiell beherrbare Grunderkrankungen wie renoparenchymatöse, renovaskuläre oder endokrine Erkrankungen (16) (vgl. Kapitel 2.2).

2.1.3 Klassifikation

Tabelle 1. Definition und Klassifikation von Blutdruckkategorien

Quelle: modifiziert nach (19,20).

| Kategorie* | systolisch (mmHg) | diastolisch (mmHg) |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| optimaler Blutdruck | <120 | <80 |
| normaler Blutdruck | 120-129 | 80-84 |
| hochnormaler Blutdruck | 130-139 | 85-89 |
| Grad 1: leichte Hypertonie | 140-159 | 90-99 |
| Grad 2: mittelschwere Hypertonie | 160-179 | 100-109 |
| Grad 3: schwere Hypertonie | ≥180 | ≥110 |
| isolierte systolische Hypertonie | ≥140 | <90 |

*Die Blutdruckkategorie ist definiert durch den jeweilig höheren systolischen oder diastolischen Blutdruck.

Da die Höhe sowohl des systolischen (SBD) als auch des diastolischen Blutdrucks (DBD) in enger Beziehung zu kardiovaskulärer Morbidität und Sterblichkeit stehen, werden beide Blutdruckwerte zur Klassifikation der arteriellen Hypertonie und zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos herangezogen (21-25). Die erstmalig durch die WHO 1999 erstellte und von der Europäischen Hypertonie Gesellschaft und der Deutschen Hochdruckliga übernommene und modifizierte Einteilung in die verschiedenen Blutdruckkategorien ist in Tabelle 1 dargestellt (20). Von dieser Einteilung ausgehend gelten Werte von $\leq 120/80$ mmHg als „optimaler“ Blutdruck. „Optimal“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass in diesem Bereich das geringste kardiovaskuläre Risiko für alle Altersklassen besteht. Normale Blutdruckwerte können nur unzureichend definiert werden, da das kardiovaskuläre Risiko bereits aus normotensiven Blutdruckbereichen heraus ansteigt (21). Eine manifeste Hypertonie liegt bei Werten von ≥ 140 mmHg systolisch und ≥ 90 mmHg diastolisch vor. Die Grenzwerte dieser Klassifizierung sind jedoch nicht als absolut, sondern vielmehr als flexible Richtwerte anzusehen, die in Kontext mit weiteren individuellen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen des Patienten

gesetzt werden müssen.

2.1.3.1 Sonderformen

Zu den Sonderformen der arteriellen Hypertonie zählen die isolierte systolische Hypertonie (ISH), von welcher insbesondere ein älteres Patientenkollektiv betroffen ist und bei der Blutdruckwerte von systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≤ 90 mmHg vorliegen (26,27) (vgl. Tabelle 1), der sogenannte „Weißkittelhochdruck“, bei dem die in der Praxis/Klinik gemessenen Werte erhöht, jedoch die im häuslichen Bereich oder in der 24h-Blutdruckmessung gemessenen Werte normal sind (28), und der maskierte Hypertonus, bei dem die Praxisblutdruckwerte normal sind, während die bei der 24h-Blutdruckmessung erhobenen Werte erhöht sind (29). Die TRH repräsentiert eine weitere Sonderform der arteriellen Hypertonie und liegt vor, wenn der Bluthochdruck trotz leitlinienkonformer dreifach antihypertensiver Therapie nicht kontrolliert werden kann (20). Als zentrales Thema dieser Arbeit wird diese Sonderform im Folgenden ausführlich dargestellt.

2.2 Therapieresistente arterielle Hypertonie

2.2.1 Prävalenz und Definition

Es wird angenommen, dass ca. 5–30% aller Patienten mit arterieller Hypertonie nicht ausreichend auf eine leitlinienkonforme Therapie ansprechen (30). Diese therapieresistente Form der arteriellen Hypertonie liegt vor, wenn ein Therapieregime, welches adäquate Lebensstiländerungen und eine Dreifachkombination verschiedener antihypertensiver Medikamente, einschließlich eines Diuretikums in maximaler bzw. maximal tolerierter Dosierung, nicht dazu führt, dass der Blutdruck von Patienten mit arterieller Hypertonie unter Werte von 140/90 mmHg (130/80 mmHg bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Proteinurie) gesenkt wird (20).

2.2.2 Ätiologie

Die Ätiologie der TRH ist multifaktoriell. In Tabelle 2 sind wichtige Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zusammengefasst, die mit unkontrolliertem Bluthochdruck einhergehen.

Tabelle 2. Relevante klinische Indikatoren, die mit therapieresistenter arterieller Hypertonie vergesellschaftet sind

Quelle: modifiziert nach (31)

Patientencharakteristika, die mit therapieresistentem Bluthochdruck assoziiert sind

- höheres Lebensalter
 - hoher systolischer Blutdruck
 - Übergewicht
 - Bewegungsmangel
 - übermäßige Salzaufnahme
 - chronisches Nierenversagen
 - Diabetes mellitus
 - linksventrikuläre Hypertrophie
 - weibliches Geschlecht
-

Mögliche Ursachen für eine inadäquate Blutdrucksenkung können eine ungünstige Kombination oder unzureichende Einnahme antihypertensiver Medikamente sein (32,33). Zudem können Interaktionen mit anderen Medikamenten blutdrucksenkende Effekte antihypertensiver Substanzen verhindern oder sogar dazu beitragen, dass der Blutdruck ansteigt (34) (vgl. Tabelle 3). Insbesondere die häufig verordneten NSAR nehmen dabei einen hohen Stellenwert ein. Sie können zu verstärkter Natriumretention führen, die letztlich über eine Hypervolämie in einem dauerhaften Anstieg des totalen Blutvolumens resultiert (33,35).

Tabelle 3. Medikamente oder Substanzen, die den Blutdruck steigern und/oder die Effekte antihypertensiver Medikamente reduzieren können

Quelle: modifiziert nach (34)

| Medikamente oder Substanzen, welche die Blutdruckkontrolle beeinflussen können |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)▪ Kortikosteroide▪ Sympathomimetika▪ Amphetamine▪ orale Antikontrazeptiva▪ Immunsuppressiva: Cyclosporin, Tacrolimus▪ Erythropoetin▪ Trizyklische Antidepressiva▪ Alkohol▪ Lakritze |

2.2.3 Hypertensive Folgeschäden und kardiovaskuläres Risiko

Ein dauerhaft erhöhter Blutdruck führt im Verlauf zu typischen hypertensiven Folgeschäden. Assoziierte Endorganschäden betreffen vor allem das zentrale Nervensystem (ZNS), das Herz, Nieren und Gefäße. Diese sind dabei Folge von mikro- und makroangiopathischen Veränderungen sowie druckschädigenden Effekten (36). Die durch dauerhaft bestehenden Hypertonus verursachten Erkrankungen bzw. Organschäden sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Prognose betroffener Patienten hängt dabei von der Organlokalisierung und der Ausprägung des hypertensiven Folgeschadens ab.

Grundlegende Erkenntnisse über kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Bluthochdruck lieferte eine der wichtigsten prospektiven Kohortenstudien – die Framingham-Herz-Studie. Kannel et al. veröffentlichte im Rahmen dieser Studie im Jahre 1996 Daten einer prospektiven Untersuchung mit 36 Jahren Nachbeobachtungszeitraum zum Verhältnis zwischen Blutdruck und kardiovaskulärer Ereignisrate (37) und stellte dabei fest, dass die arterielle Hypertonie in Kombination mit kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen zu einer deutlichen Erhöhung der Ereignisrate führt. Wie aus dem Balkendiagramm

der Abbildung 2 hervorgeht, wurden dabei normotensive (blaue Balken) und hypertensive (rote Balken) Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer zweijährlichen altersentsprechenden kardiovaskulären Ereignisrate verglichen. Die Probanden im Alter von 35 bis 64 Jahren wurden dabei anhand ihrer kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen sowie geschlechts-spezifisch gruppiert. Es wird deutlich, dass die Ereignisrate bei Patienten mit arterieller Hypertonie und zusätzlicher kardio- und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung höher ist, als jene der normotensiven Studienteilnehmer mit kardiovaskulärer Erkrankung.

Tabelle 4. Hypertensive Folgeschäden

Quelle: modifiziert nach (36)

| Organ | Mikroangiopathie | Makroangiopathie | Druckschädigung |
|---------------|-----------------------------|---------------------------------|---|
| ZNS | vaskuläre Demenz | Schlaganfall, lakunäre Infarkte | intrazerebrale Blutung, akute Enzephalopathie |
| Herz | hypertensive Herzerkrankung | KHK, Myokardinfarkt | LV-Hypertrophie, Herzinsuffizienz |
| Niere | ischämische Nephropathie | Nierenarterienstenose | |
| Gefäße | Arteriosklerose | Arteriosklerose | Aortenaneurysma, Aortendissektion |
| Auge | Retinopathie | | Papillenödem |

Patienten, die von therapieresistentem Bluthochdruck betroffen sind, weisen, verglichen mit Patienten ohne TRH, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf (38). Dabei verdoppelt sich das Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit mit jedem Blutdruckanstieg um 20/10 mmHg (21) (vgl. Abbildung 3).

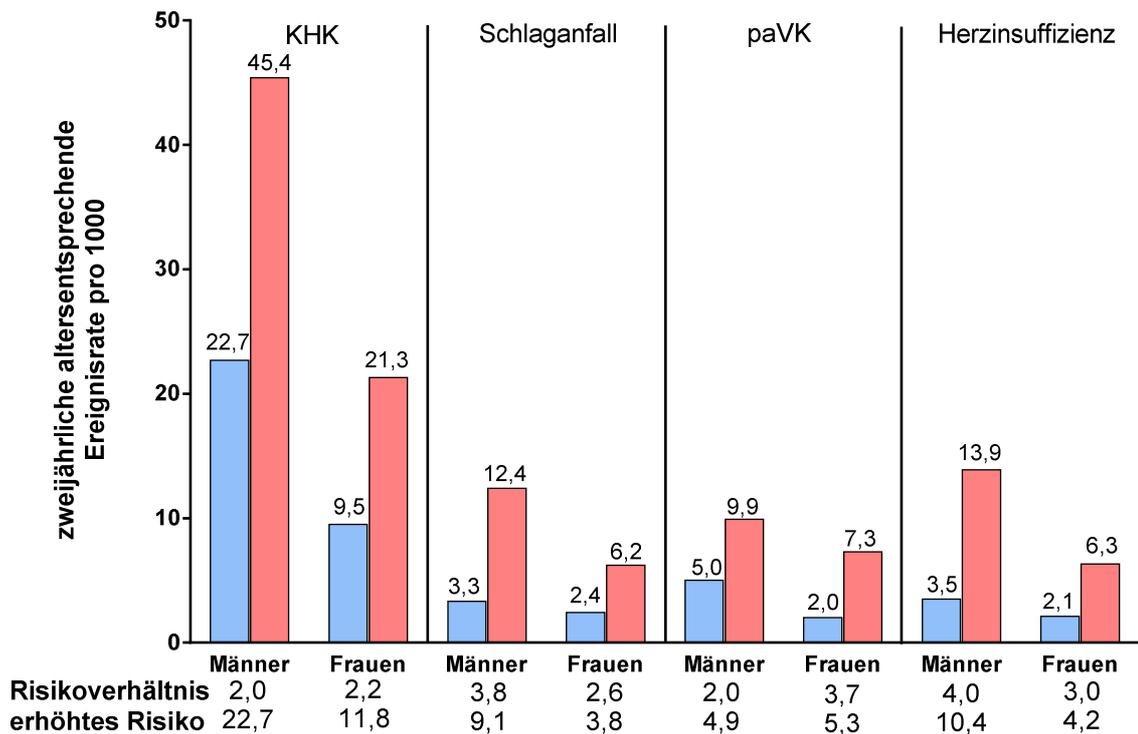


Abbildung 2. Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit arterieller Hypertonie

blaue Balken: normotensive Studienteilnehmer; rote Balken: hypertensive Studienteilnehmer

KHK: koronare Herzkrankheit, paVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Quelle: modifiziert nach (37)

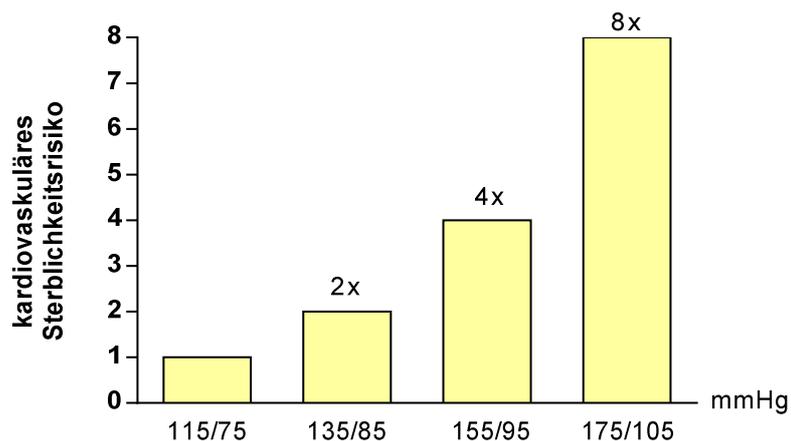


Abbildung 3. Kardiovaskuläres Risiko für Sterblichkeit bei einem jeweiligen Blutdruckanstieg von 20/10 mmHg.

Quelle: modifiziert nach (21)

2.2.4 Diagnosestellung

Bevor die endgültige Diagnose einer TRH gestellt werden kann, müssen sowohl reversible und/oder organische Ursachen als auch eine Pseudoresistenz systematisch ausgeschlossen werden.

2.2.4.1 Pseudoresistenz

Es sind verschiedene Ursachen bekannt, die eine TRH vortäuschen können.

2.2.4.1.1 Falsche Blutdruckmesstechnik

Eine fehlerhafte Messung des Blutdrucks, z.B. bei Verwendung einer zu kleinen Blutdruckmanschette, resultiert oft in der Falschannahme einer TRH (39).

2.2.4.1.2 Unzureichende Therapieadhärenz

Eine unzureichende Einnahme verordneter antihypertensiver Medikamente ist eine häufige Ursache für eine unzureichende Blutdruckkontrolle und kann eine TRH vortäuschen (40). Fixe Medikamentenkombinationen können zur Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen (41).

2.2.4.1.3 Weißkittelhochdruck

Der Weißkittel-Effekt scheint bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie mit einer Prävalenz von 20–30% häufiger aufzutreten als in der restlichen hypertensiven Bevölkerung (42,43) und kann eine Therapieresistenz vortäuschen. Das Vorliegen eines Weißkittelhochdrucks sollte in Betracht gezogen werden, wenn der in der Klinik gemessene Blutdruck konstant höher ist, als der häuslich gemessene Blutdruck und kann durch die Messung des 24h-Blutdrucks diagnostiziert werden (Tagesmittelwerte $\geq 135/80$ mmHg und Nachtmittelwerte $\geq 120/70$ mmHg) (20).

2.2.4.2 Potentiell reversible Ursachen der therapieresistenten arteriellen Hypertonie

Zu den potentiell reversiblen Ursachen der TRH zählen insbesondere den Lebensstil betreffende Faktoren, wie z.B. Übergewicht, Bewegungsmangel und erhöhter Alkohol- und Salzkonsum. Aber auch suboptimale blutdrucksenkende Behandlung durch z.B. mangelnde Therapieadhärenz und Medikamenteninteraktionen gehören, wie bereits beschrieben, zu behebbaren Ursachen (34). Sie lassen sich durch eine ausführliche Anamnese, die Ernährungsgewohnheiten, alltägliche sportliche Betätigung sowie Medikationsplan und Medikamenteneinnahme erfasst und prüft, identifizieren (34).

2.2.4.3 Organische Ursachen bei unkontrolliertem Bluthochdruck: die sekundäre arterielle Hypertonie

Tabelle 5. Häufige und seltene Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie

Quelle: modifiziert nach (31)

Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie

häufig:

- obstruktives Schlafapnoesyndrom
- chronisches Nierenversagen
- primärer Hyperaldosteronismus
- Nierenarterienstenose

selten:

- Phäochromozytom
 - Cushing-Syndrom
 - Hyperparathyreoidismus
 - Aortenisthmusstenose
-

Es gibt zahlreiche Erkrankungen, die erhöhte Blutdruckwerte verursachen können und denen mit einer individuellen kausalen Therapiestrategie begegnet werden muss, um Blutdrucksenkungen zu erreichen. Im Rahmen der Diagnosestellung einer TRH müssen diese sekundären Ursachen

ausgeschlossen werden. Häufige und seltenere Erkrankungen, die Ursache einer sekundären arteriellen Hypertonie sein können, sind in Tabelle 5 dargestellt. Ein orientierender Algorithmus zum Vorgehen bei unkontrolliertem Bluthochdruck wird in Abbildung 4 gezeigt.

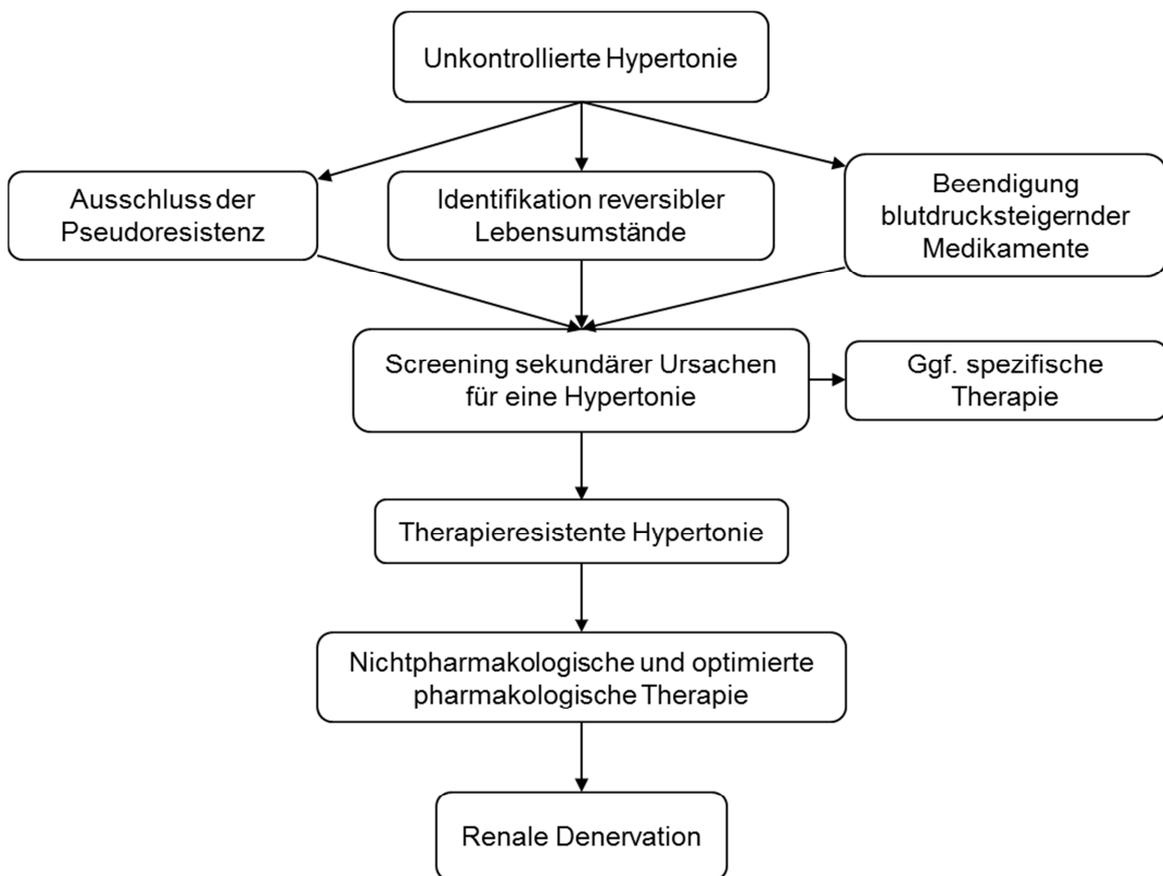


Abbildung 4. Algorithmus zum Vorgehen bei unkontrollierter arterieller Hypertonie

Quelle: modifiziert nach (34,44)

2.3 Die Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Entstehung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie

Bei der Entstehung, der Aufrechterhaltung und der Aggravation des Bluthochdrucks und dem damit einhergehenden Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nimmt das sympathische Nervensystem (NS) eine entscheidende Rolle ein (45) (vgl. Abbildung 5). Je höher der Blutdruck, desto

stärker ist die Aktivität des sympathischen NS ausgeprägt (46). Veränderungen in der Regulation des sympathischen NS triggern allerdings nicht nur blutdrucksteigernde Effekte, sondern tragen in großem Ausmaß zu der Entstehung weiterer zahlreicher kardiovaskulärer Erkrankungen, wie einer Herzinsuffizienz, einer chronischen Niereninsuffizienz, einem metabolischen Syndrom und einem Diabetes mellitus bei (47,48).

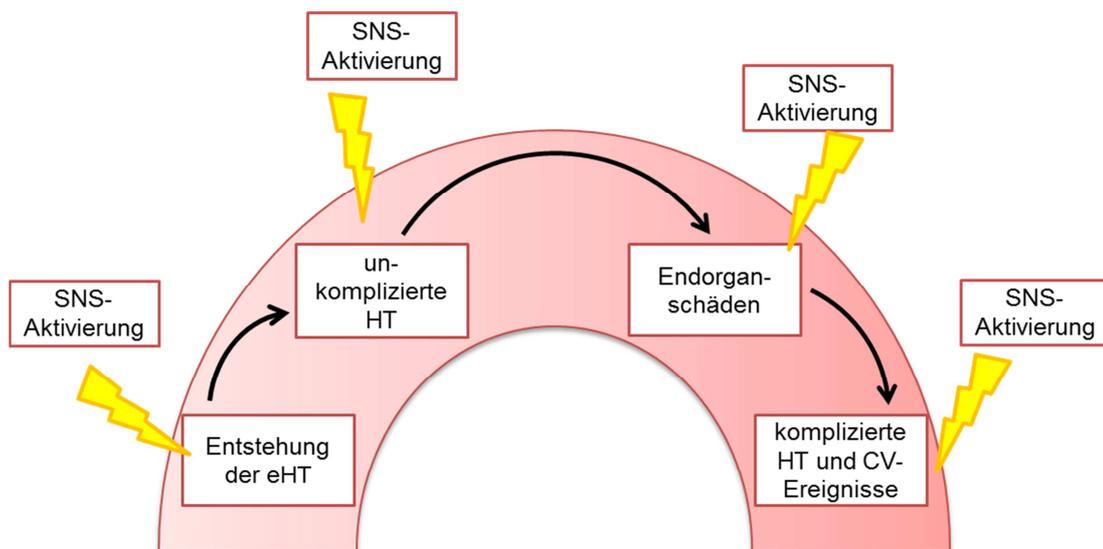


Abbildung 5. Rolle des sympathischen Nervensystems in der Ereigniskette der Entstehung von Bluthochdruck bis hin zu kardiovaskulären Ereignissen

SNS: sympathisches Nervensystem; eHT: essentielle Hypertonie; HT: Hypertonie; CV-Ereignisse: kardiovaskuläre Ereignisse

Quelle: modifiziert nach (45)

Die Funktion verschiedener Organe wie die des Herzens, des Gefäßsystems und der Nieren wird durch efferente Nervenfasern des sympathischen NS beeinflusst. Dabei ist das Ausmaß an sympathischer Efferenz für die verschiedenen Organe unterschiedlich ausgeprägt. Der Grad an Aktivität efferenter sympathischer Nervenfasern wird von Signalen afferenter Nervenfasern, welche von den Organen zum ZNS ziehen, gesteuert (49).

Im Zentrum der Blutdruckkontrolle stehen dabei durch Regulation von Flüssigkeits- und Natriumhaushalt und Steuerung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) die Nieren. Sie nehmen, sowohl als Empfänger

efferenter sympathischer Signale als auch als Generator renaler afferenter sympathischer Aktivität, eine entscheidende Rolle in der Regulierung des zentralen Sympathikotonus ein (47,49).

Das Netzwerk sympathischer efferenter und afferenter Nervenfasern zieht netzartig innerhalb der Adventitia entlang der Nierengefäße (47) (vgl. Abbildung 6).

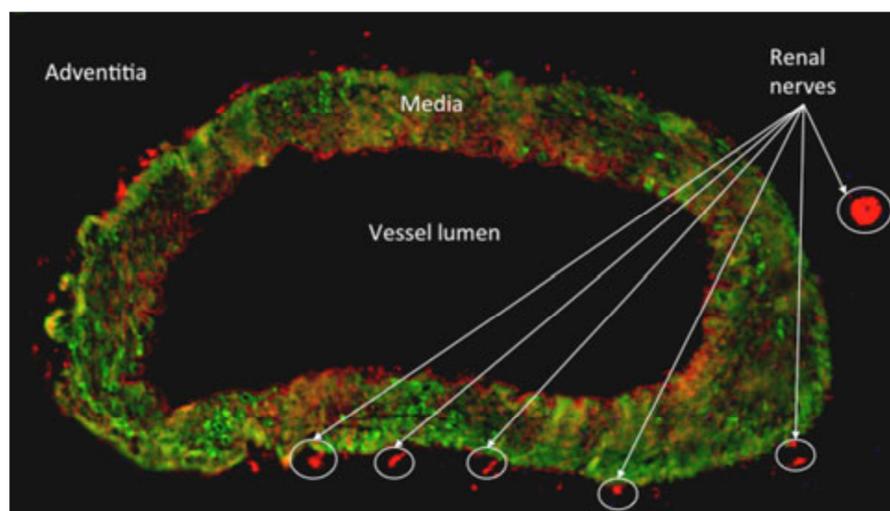


Abbildung 6. Fluoreszenzmikroskopische Darstellung einer mit Tyrosin-Hydroxylase-Antikörpern markierten Nierenarterie einer Sprague-Dawley-Ratte

Rot: Tyrosin-Hydroxylase; grün: glattes α -Muskelaktin; blau: DAPI (Fluoreszenzfarbstoff).

Quelle: unveröffentlichte Daten von Mahfoud F, Kasakow A und Böhm M aus (47)

Efferente sympathische Nervenfasern treten thorakolumbal auf Höhe von Th₁₀–L₁ aus dem Grenzstrangganglion aus, ziehen von dort zu den Nierengefäßen und münden bis in den juxtaglomerulären Apparat und die Nierentubuli (50). Afferente Fasern des sympathischen NS, deren Zellkörper in den ipsilateralen Spinalganglien auf Höhe von Th₆–L₄ lokalisiert sind, leiten Signale von Mechano- und Chemorezeptoren nach zentral über die Hinterhörner des Rückenmarks in die Medulla oblongata weiter (47,51,52). Die zentrale Sympathikusaktivität wird dabei maßgeblich von den afferenten renalen Nervenfasern reguliert. Dieser Zusammenhang konnte in verschiedenen tierexperimentellen und klinischen Studien nachgewiesen werden (47,53). Verschiedene Stimuli wie Hypoxie, renale Ischämie oder oxidativer Stress führen über Aktivierung des RAAS und/oder über

eine Abnahme der Stickstoffmonoxidkonzentration zu einer Stimulation dieser sensorischen afferenten Nervenfasern (47,52).

Die Haupteffektoren des sympathischen NS in der Niere sind die Zellen des juxtaglomerulären Apparats, die Epithelzellen der Nierentubuli und die renalen Gefäße. Bei erhöhtem Tonus der sympathischen Efferenzen zu diesen drei Haupteffektoren, kommt es durch Stimulation verschiedener Adrenozeptor-Subtypen, wie in Abbildung 7 dargestellt, zu einer erhöhten Reninsekretionsrate der juxtaglomerulären Zellen mit konsekutiver Natriumretention, Hypervolämie und Proteinurie, zu erhöhter tubulärer Natrium-Rückresorption und über eine Vasokonstriktion der renalen arteriellen Widerstandsgefäße zu einem reduzierten renalen Blutfluss (52).

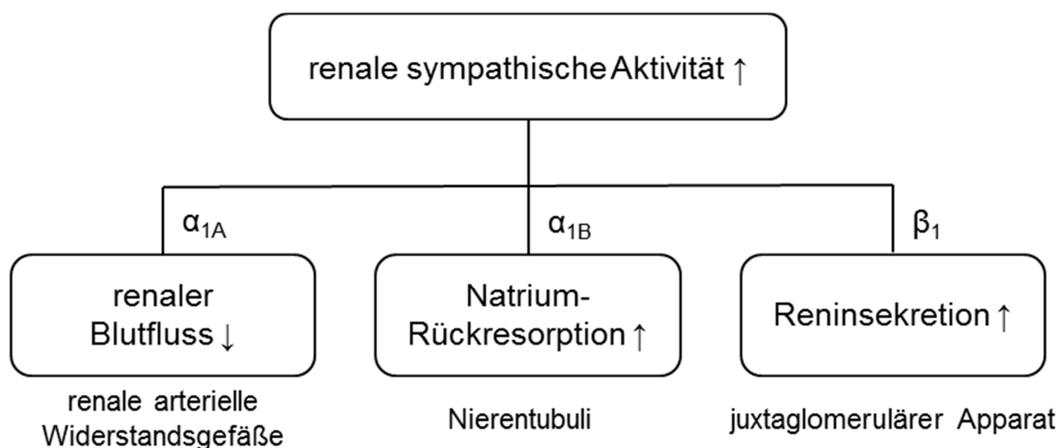


Abbildung 7. Einfluss der renalen sympathischen Nervenfasern

Quelle: modifiziert nach (54)

Daneben beeinflussen die sympathischen Efferenzen weitere Organsysteme: am Gefäßsystem vermitteln sie eine Vasokonstriktion und Atherosklerose, am Herzen eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine Ischämie und Arrhythmien und an der Leber wird die Glukoneogenese maßgeblich beeinflusst (54). Abbildung 8 stellt die afferenten und efferenten Einflüsse des sympathischen NS auf die Organsysteme dar.

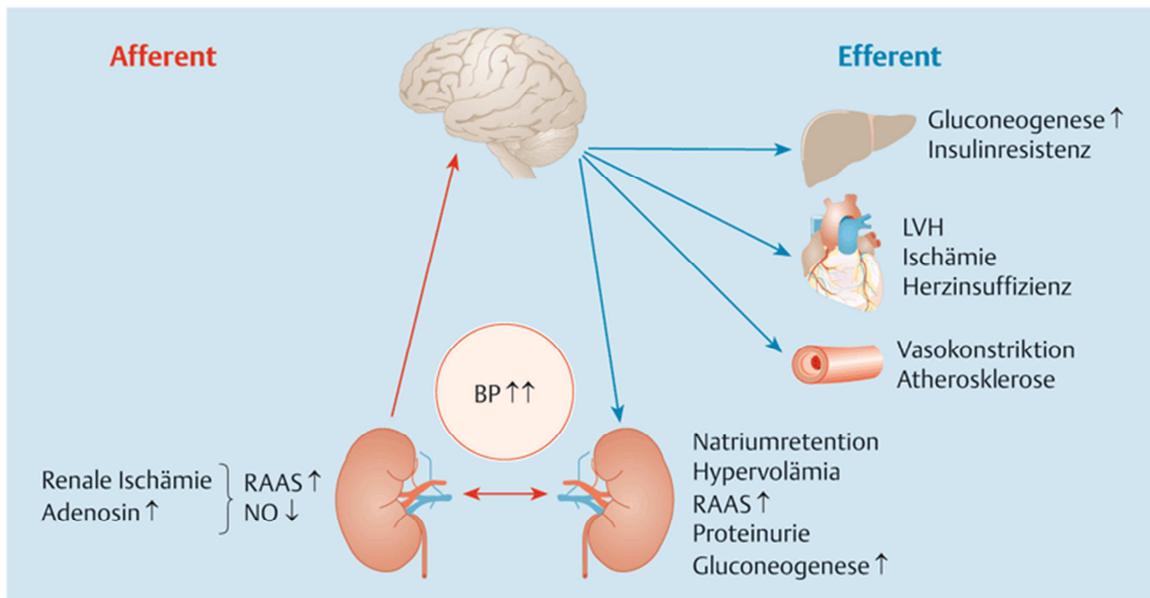


Abbildung 8. Interaktion der afferenten und efferenten sympathischen Nervenfasern

RAAS: Renin-Angiotensins-Aldosteron-System; NO: Stickstoffmonoxid; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie
Quelle: (54)

2.4 Therapieoptionen bei therapieresistenter arterieller Hypertonie

Bei der antihypertensiven Therapie kommen Lebensstil-modifizierende, pharmakologische aber auch invasive Maßnahmen zum Einsatz, wie im Folgenden dargestellt.

2.4.1 Medikamentöse Therapie

Ziel einer blutdrucksenkenden Therapie ist die Reduktion des Risikos von schweren kardiovaskulären Erkrankungen. Bestandteile dieser Therapie sind sowohl die Umstellung des Lebensstils u.a. durch eine reduzierte Salzzufuhr, Rauchstopp, Gewichtsreduktion und körperliche Betätigung (55), als auch der Einsatz antihypertensiver Medikamente. Dabei stehen fünf große Substanzklassen zur Auswahl: Diuretika und Aldosteronantagonisten, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker sowie Betablocker (56,57). Abbildung 9 zeigt die Kombinationsmöglichkeiten der

verschiedenen antihypertensiven Substanzen.

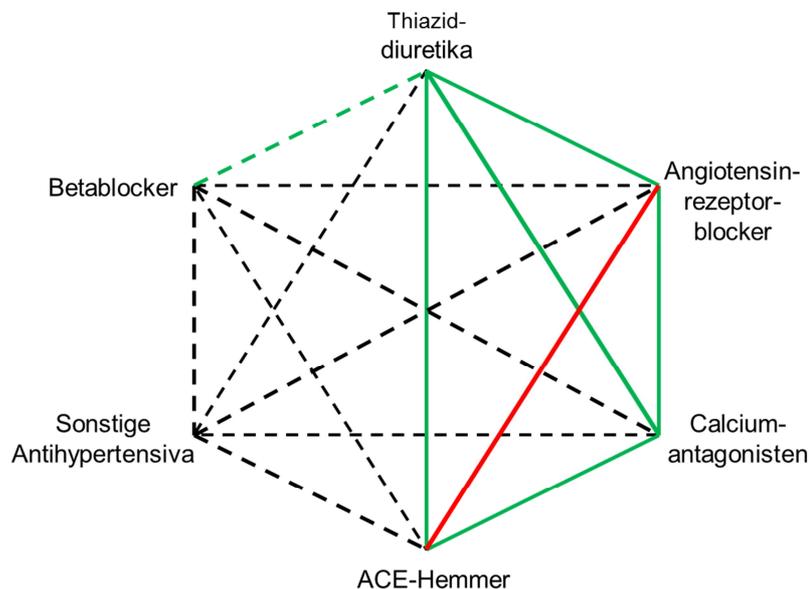


Abbildung 9. Mögliche Kombinationen der antihypertensiven Substanzen

Grüne durchgezogene Linien: bevorzugte Kombination; grüne gestrichelte Linie: sinnvolle Kombination; schwarze gestrichelte Linien: mögliche, aber weniger gut untersuchte Kombinationen; rote durchgezogene Linie: nicht empfohlene Kombination; ACE-Hemmer: Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer

Quelle: modifiziert nach (55)

Es liegen einige wenige randomisierte kontrollierte Studien zur pharmakologischen Therapie bei Patienten mit TRH vor (31,58). Zusätzliche Angriffspunkte sind dabei, unter Berücksichtigung der Kenntnis der Rolle des sympathischen NS, zum einen die direkte Modulation des Sympathikotonus und zum anderen die Einflussnahme auf die verschiedenen Pathomechanismen, die durch die efferenten sympathischen Nervenfasern vermittelt werden. Medikamente, die in diesem Zusammenhang zum Einsatz kommen, sind neben den bereits dargestellten Substanzklassen zur Therapie der arteriellen Hypertonie z.B. Moxonidin und Clonidin, welche unter anderem über die Einflussnahme an prä- als auch an postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren im ZNS sympatholytische Effekte besitzen. Weitere blutdrucksenkende Substanzen sind u.a. direkte Vasodilatoren oder Renininhibitoren. Die 2015 veröffentlichte PATHWAY-2-Studie konnte eine übergeordnete Rolle von Spironolacton als Zusatzmedikation zu einer bereits bestehenden antihypertensiven Triple-

Therapie bei Patienten mit TRH dokumentieren (58). Die Auswahl und Kombination dieser Medikamente hängt vor allem von Komorbiditäten und weiteren vorliegenden Endorganschäden ab. In Tabelle 6 sind die pharmakologischen Substanzen, welche sich zur Therapie der TRH anbieten, zusammengefasst.

Tabelle 6. Medikamentöse Therapie der therapieresistenten arteriellen Hypertonie

Quelle: modifiziert nach (34)

| initiale Medikamentenauswahl | zusätzliche Medikamentenauswahl bei unkontrolliertem Blutdruck |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorblocker | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Renininhibitoren (Aliskiren) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diuretika v.a. Aldosteronantagonisten ▪ Calciumantagonisten | <ul style="list-style-type: none"> ▪ direkte Vasodilatoren (Minoxidil, Dihydralazin) ▪ zentrale α₂-Rezeptoragonisten (Moxonidin) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ β-Rezeptorblocker | <ul style="list-style-type: none"> ▪ α₁-Rezeptorantagonisten (Urapidil) ▪ α-Rezeptorblocker ▪ Endothelin-Antagonisten (Darusentan, Atrasentan) |

2.4.2 Operative Sympathektomie

Bereits in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts machte man sich die Kenntnis über den Einfluss afferenter und efferenter sympathischer renaler Nervenfasern bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der unkontrollierten arteriellen Hypertonie zu Nutze. Als Ultima Ratio wurde, mangels effizienter blutdrucksenkender Medikamente, bis in die 1950er Jahre als therapeutischer Ansatz bei maligner arterieller Hypertonie eine offen chirurgische subdiaphragmatische Splanchnektomie durchgeführt (59). Diese historische radikale Form der Sympathektomie erzielte beeindruckende blutdrucksenkende Effekte, jedoch mit dem Preis schwerwiegender postoperativer Komplikationen, die Synkopen, massive Gangunsicherheit, orthostatische Hypotension, Inkontinenz und gastrointestinale Nebenwirkungen (60) umfassten. Daher findet

dieser chirurgische Eingriff heutzutage keine Anwendung mehr.

2.5 Perkutane renale Sympathikus-Denervation als interventionelles Therapieverfahren bei therapieresistenter arterieller Hypertonie

2.5.1 Methode

Die RDN ist ein minimalinvasives Verfahren, bei dem je nach Kathetersystem über einen perkutanen Zugang über die Femoralarterie oder über die A. radialis eine selektive bilaterale kathetergestützte Verödung renaler sympathischer Nervenfasern vorgenommen wird. Über einen speziellen Ablationskatheter werden die sich in der Adventitia der A. renalis befindlichen sympathischen Nervenfasern mittels Hochfrequenzstrom oder Ultraschall verödet. Das Verfahren wird unter renovasographischer Kontrolle durchgeführt. In Kapitel 3.3.1 wird der interventionelle Eingriff im Einzelnen beschrieben.

Zurzeit stehen fünf CE-gekennzeichnete Kathetersysteme zur RDN zur Verfügung: Medtronic SymplicityTM, St. Jude Medical EnligHTNTM, Terumo IberisTM, Boston Scientific VessixTM und ReCor Medical ParadiseTM. Während das SymplicityTM-System und das IberisTM-System am Katheterende mit einer Elektrode versehen sind, über die alle Ablationspunkte gesetzt werden, sind die Katheter der anderen Hersteller insofern modifiziert, als sie am Katheterende mit multiplen Elektroden ausgestattet sind, um vorhersehbare Ablationsmuster in der gesamten Zirkumferenz des Nierengefäßes ohne weitere Kathetermanipulationen durchführen zu können. Das ReCor Medical ParadiseTM-System hebt sich von den anderen Kathetersystemen ab, indem es Ultraschall anstelle von Hochfrequenzstrom als Ablationsenergie verwendet und dadurch eine einheitliche, die gesamte Gefäßzirkumferenz erfassende Energieabgabe ohne direkten Gefäßwandkontakt ermöglicht. Als weitere Neuerung hat Terumo das IberisTM-Kathetersystem entwickelt, mit welchem ein perkutaner Zugang über die A. radialis möglich ist.

Die größten klinischen Erfahrungen bestehen für das Symplicity™-Kathetersystem, mit welchem die nachfolgenden besprochenen Studien durchgeführt wurden.

2.5.2 Klinische Studienlage

Erste Untersuchungen zur Prüfung der Realisierbarkeit und Sicherheit der interventionellen RDN bei Patienten mit TRH wurden im Rahmen der internationalen offenen Proof-of-Concept-Studie Symplicity-HTN-1 (61,62) und der darauffolgenden multizentrischen randomisierten, kontrollierten Studie Symplicity-HTN-2 (63) durchgeführt. Im weiteren Verlauf durchgeführte wichtige randomisierte, kontrollierte Untersuchungen zur RDN sind die Symplicity-HTN-3-Studie, die DENERHTN-, die PRAGUE-15- und die Leipzig-RSD-Studie (64-67).

2.5.2.1 Symplicity-HTN-1

In der Symplicity-HTN-1-Studie (first-in-man) wurden 45 Patienten mit TRH einer RDN unterzogen. Bei dieser Behandlungsgruppe, deren durchschnittlicher Blutdruck vor dem Eingriff 177/101 mmHg trotz der Einnahme von durchschnittlich 4,7 antihypertensiven Medikamenten betrug, konnte bereits nach einem Monat eine signifikante Blutdrucksenkung von -14/-10 mmHg ($p=0,026$) dokumentiert werden. Diese konnte auch über den weiteren Nachbeobachtungszeitraum hinweg beobachtet werden und betrug nach 12 Monaten -27/-17 mmHg ($p=0,026$). Die antihypertensive Medikation der Patienten blieb während dieses Zeitraums unverändert. Auch in der erweiterten Untersuchung mit einer größeren Studienkohorte ($n=153$) konnten die blutdrucksenkende Effekte der Prozedur nach 36 Monaten bestätigt werden (vgl. Abbildung 10). In dieser finalen Veröffentlichung wurde keine Zunahme des Blutdrucks registriert, was eine funktionelle Regeneration der Nervenfasern unwahrscheinlich macht, so dass von einem langanhaltenden blutdrucksenkenden Effekt ausgegangen werden kann (68).

2.5.2.2 Symplicity-HTN-2

Die randomisierte, kontrollierte Symplicity-HTN-2-Studie (63) zeigte vergleichbare Ergebnisse zu den Untersuchungen von Symplicity-HTN-1. 106 Patienten mit TRH wurden in eine Denervationsgruppe (n=52) oder in eine Kontrollgruppe (n=54), bei der die leitliniengerechte medikamentöse Therapie fortgeführt wurde, randomisiert. Nach sechs Monaten wies die Denervationsgruppe eine signifikante Reduktion des Blutdrucks um 32/12 mmHg auf ($p < 0,001$), wohingegen die Blutdruckwerte in der Kontrollgruppe unverändert blieben. Auch im 3-Jahres-Bericht der Symplicity-HTN-2-Studie (69) wurde ein konstanter blutdrucksenkender Effekt der RDN von -33/-14 mmHg ($p < 0,01$) verzeichnet.

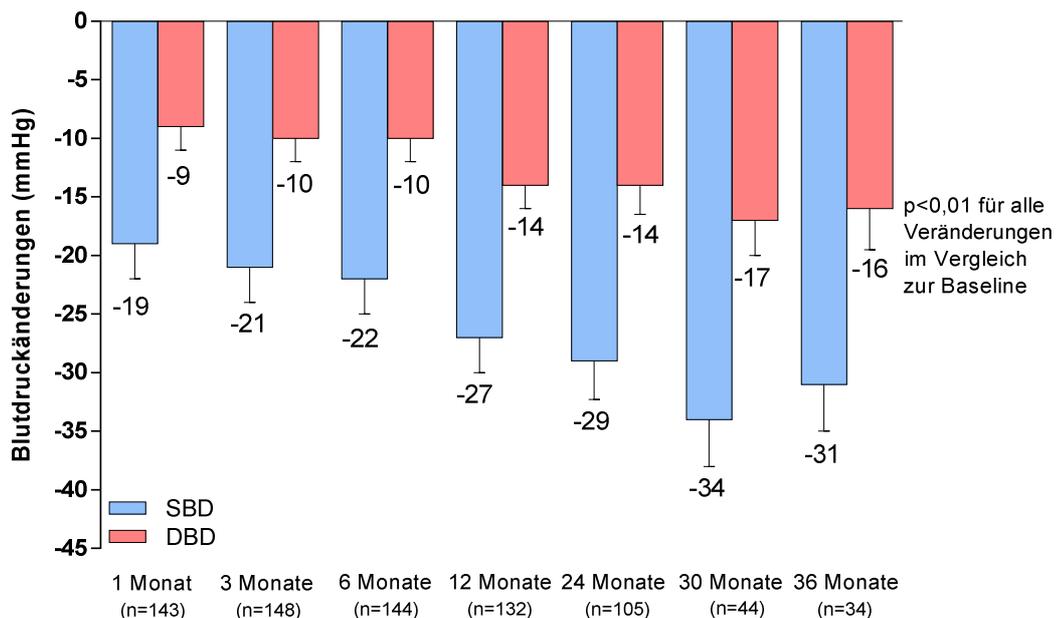


Abbildung 10. Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach RDN über einen Zeitraum von 36 Monaten. SBD: systolischer Blutdruck; DBD diastolischer Blutdruck
Quelle: modifiziert nach (44)

2.5.2.3 Symplicity-HTN-3

Die Symplicity-HTN-3-Studie (64) wurde als prospektive, einfach-verblindete, randomisierte US-Zulassungsstudie konzipiert, um die Ergebnisse der

vorangegangenen Studien zur Wirksamkeit der RDN bei Patienten mit schwerer TRH (>160 mmHg Praxis-SBD) zu validieren. Die Studienteilnehmer (n=535) wurden dabei per Los im Verhältnis von 2:1 entweder einer Denervationsgruppe (n=364) oder einer Scheinbehandlungsgruppe (Sham-Gruppe; n=171) als Kontrolle zugeteilt. Die Denervationsgruppe erhielt anschließend eine RDN wohingegen die Sham-Gruppe lediglich einer Renovasographie unter Analgosedierung ohne kathetergestützte Ablation der renalen sympathischen Nervenfasern unterzogen wurde. Nach 6 Monaten kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Blutdruckabnahme. Jedoch konnte kein überlegener Behandlungseffekt der RDN gegenüber der Scheinprozedur bezüglich der Praxis- und 24h-Blutdruckreduktion belegt werden. In der Denervationsgruppe zeigte sich eine mittlere Reduktion des Praxis-SBD von -14,1 mmHg, bei der Sham-Gruppe von -11,7 mmHg. Diese Blutdruckabnahmen waren bei beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangsblutdruck signifikant, die Unterschiede zwischen den Gruppen jedoch nicht. Ähnliches zeigte sich für den Langzeitblutdruck. Seit der Veröffentlichung der Symplicity-HTN-3-Studie werden verschiedenste Ursachen für das Zustandekommen der gegensätzlichen Ergebnisse im Vergleich zu den vorherigen Untersuchungen diskutiert (70). Zu den diskutierten Punkten zählen u.a. die Qualität der durchgeführten Prozeduren, Änderungen der Medikation während der ersten sechs Monate nach RDN in beiden Gruppen, eine möglicherweise ungünstige Patienten-Selektion, unklare Einflüsse eines Hawthorne-Effekts und die möglicherweise damit einhergehende verbesserte Medikamenten-Adhärenz während des Untersuchungszeitraums u.v.m. (vgl. Kapitel 5.1).

2.5.2.4 Weitere Studien nach Smplicity-HTN-3

Nach der Publikation der Symplicity-HTN-3-Studie wurden im Jahr 2015 weitere randomisierte, kontrollierte Studien publiziert, die sich im Studiendesign teilweise von vorherigen Untersuchungen unterschieden: die DENERHTN-, die PRAGUE-15- und die Leipzig-RSD-Untersuchung (65-67). Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit und den randomisierten, kontrollierten Symplicity-HTN-2- und

3-Studien untersuchten diese drei Studien ein Patientenkollektiv mit milder TRH (Praxis-SBD ≥ 140 mmHg bzw. 24h-SBD > 130 mmHg) und stützten sich sowohl zur Patientenselektion als auch zur Evaluierung der Effektivität einer RDN auf die Ergebnisse der ABDM.

Diese Untersuchungen werden in Kapitel 5.1 ausführlich besprochen und diskutiert.

2.5.3 Sicherheit des Verfahrens

Insgesamt konnten die Symplicity-HTN-1- und 2-Studien, weitere randomisierte, kontrollierte Untersuchungen sowie internationale Register ein gutes Sicherheitsprofil des Verfahrens dokumentieren (61-63,65-67,71).

Darin beschriebene peri- und intraprozedurale Komplikationen sind (von insgesamt $n=1432$):

- postinterventionelle Pseudoaneurysmata der Femoralarterie ($n=10$)
- Nierenarteriendissektion bei Einführung des Führungskatheters ($n=4$)
- periinterventionelle Bradykardien ($n=9$)
- Progression einer vorbestehenden Nierenarterienstenose sechs Monate nach RDN ($n=2$)
- vorübergehendes Auftreten von Rückenschmerzen ($n=2$)
- arterio-venöse Fistel ($n=1$)
- Entstehung eines Hämatoms ($n=1$)

Auch in der Symplicity-HTN-3-Studie konnte die Sicherheit des Verfahrens bestätigt werden (64). Darin wurde die maximale Ereignisrate für Komplikationen, die vor Studienbeginn festgelegt wurde, in keiner der beiden Gruppen erreicht. Zudem gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Denervations- und Sham-Gruppe in Bezug auf das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (1,4% vs. 0,6%; $p=0,67$).

In den Nachbeobachtungen der Symplicity-HTN-1- und 2-Studien (72,73) sowie

bei den Ergebnissen der anderen Untersuchungen zeigten sich keine ungünstigen Auswirkungen des Verfahrens auf die Nierenfunktion (64-67,71). Die Langzeitsicherheit in Bezug auf die Nierengefäßstruktur ist derzeit noch Gegenstand klinischer Untersuchungen, da Bedenken bezüglich einer potentiellen Entstehung von postprozeduralen Stenosen der intervenierten Nierenarterien bestehen (74).

2.5.4 „Response und Non-Response-to-treatment“

Bei der kathetergestützten RDN handelt es sich um ein interventionelles Verfahren, welches die Blutdruckwerte bei Patienten mit TRH senken kann (62,75,76). Jedoch gibt es einige Patienten, bei denen nur eine geringe bis keine Blutdruckreduktion erzielt werden konnte. Eine Definition für ein Ansprechen auf die RDN wurde zum ersten Mal in der Symplicity-HTN-1-Studie formuliert (61). Darin wurde festgelegt, dass ein Response, also ein Ansprechen auf das Verfahren, vorliegt, wenn es zu einer Abnahme des SBD um 10 mmHg sechs Monate nach der Prozedur kommt. In den bisher durchgeführten klinischen Untersuchungen variierte die Rate an Respondern zwischen 58 und 92% (77). Eindeutige Prädiktoren für ein fehlendes Ansprechen auf die Prozedur konnten bisher nicht gefunden werden, jedoch stehen verschiedene mögliche Ursachen zur Diskussion. Zu diesen gehören u.a. eine suboptimale Patientenselektion (wie z.B. der ungenügende Ausschluss sekundärer Ursachen für eine arterielle Hypertonie), eine ineffektive Denervations-Prozedur, eine untergeordnete Rolle sympathischer Aktivität bezüglich der Krankheitsentstehung bei einigen Patienten und verschiedene ungünstige Patienten-Voraussetzungen, wie z.B. mangelnde Adhärenz bestehender Dauermedikation (77). Als weitere Ursache wird das Vorliegen einer ISH diskutiert (78). Zum besseren Verständnis eines Nicht-Ansprechens werden weitere Untersuchungen benötigt.

2.6 Störungen des Glukosemetabolismus: Typ-2-Diabetes mellitus und seine Vorstufen

2.6.1 Epidemiologie und Definition

Weltweit wird die Prävalenz des Diabetes mellitus auf 8,3% geschätzt. Aktuell sind ca. 53 Millionen Europäer im Alter von 20 bis 79 Jahren betroffen, davon 95% mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) (79). Hyperglykämie und Diabetes mellitus sind weltweit durch die Verursachung von Endorganschäden bedeutende Ursachen für kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit (80-84). Dabei ist Diabetes ein Zustand, der durch das Ausmaß der Hyperglykämie bestimmt wird. Dauerhaft erhöhte Plasmaglukosespiegel erhöhen das Risiko für das Auftreten einer Mikroangiopathie, die zu Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie führen kann. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten makrovaskulärer Komplikationen wie einer koronaren Herzerkrankung, einem ischämischen Schlaganfall und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (85), welche aufgrund der Stimulation von oxidativem Stress und Inflammation, erhöhtem thrombotischen Potential aber auch durch Inhibierung der Apoptose glatter Gefäßmuskulzellen bedingt sind (86-88).

2.6.2 Prä-Diabetes

Störungen des Glukosestoffwechsels können Vorstufen des T2DM sein und repräsentieren erhöhte Plasmaglukosespiegel auf unterschiedlichem Niveau im Sinne einer intermediären Hyperglykämie. Die in unterschiedlicher Ausprägung erhöhten Plasmaglukosespiegel werden auch als Prä-Diabetes bezeichnet und spiegeln die Progression von einer Euglykämie bis hin zu einem manifesten T2DM wider: über eine Insulinresistenz insulinabhängiger Gewebe kommt es konsekutiv zu erhöhten Nüchternglukosespiegeln, was zu einer Abnahme der Glukosetoleranz und letztlich zur Entwicklung eines T2DM führen kann (79) (vgl. Abbildung 11). 7% der Patienten, die von diesen für einen T2DM prädisponierenden Vorstufen betroffen sind, entwickeln pro Jahr einen

manifesten Diabetes mellitus (89,90). Die WHO teilt den Prä-Diabetes in erhöhte Nüchtern glukose (IFG) und gestörte Glukosetoleranz (IGT) ein (85) (vgl. Tabelle 7).

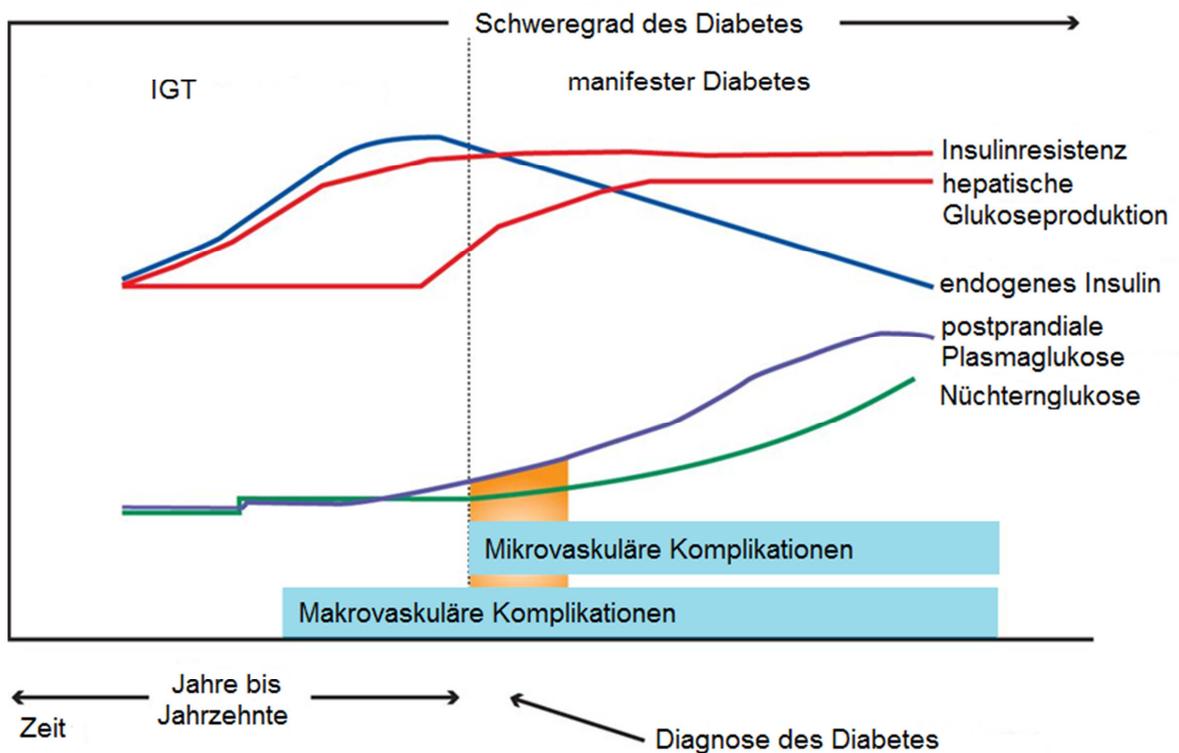


Abbildung 11. Glykämisches Kontinuum und Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen
 IGT: gestörte Glukosetoleranz
 Quelle: (79)

2.6.3 Typ-2-Diabetes mellitus

T2DM ist mit 90% die häufigste Diabetesform und gilt als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor mit 2- bis 4-fach, bei Frauen sogar 6-fach erhöhtem kardiovaskulären Risiko (79,91). Eine Kombination aus Insulinresistenz und sekretorischem β -Zelldefekt ist für Entstehung, Progress und Aufrechterhaltung des T2DM verantwortlich (79). Typischerweise tritt diese Stoffwechselerkrankung nach dem 40sten Lebensjahr auf und ist mit Adipositas und Bewegungsmangel vergesellschaftet, besitzt aber auch eine starke hereditäre Komponente (92). Dabei ist die Hälfte aller Patienten mit manifestem Diabetes mellitus nicht diagnostiziert, da diese Stoffwechselerkrankung über einen langen Zeitraum keine spezifischen Symptome verursacht (93,94).

2.6.4 Einteilung und Diagnosekriterien

Die diabetischen Vorstufen können nur mittels eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) ermittelt werden. Der OGTT wird standardisiert morgens nach einer Nahrungskarenz von acht bis 14 Stunden durchgeführt. Dabei erfolgen Blutentnahmen unmittelbar vor und 120 Minuten nach Trinken einer Glukoselösung (75g Glukose gelöst in 250-300 ml Wasser) (79). Die dabei von der WHO festgelegten Diagnose-Kriterien für diabetische Vorstufen und einen T2DM und die Plasmaglukose-Grenzwerte sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Diabetes-Diagnosekriterien und Einstufungen der WHO

Quelle: (85)

| Einstufung | Nüchternglukose* | 120-Minuten-Glukose* |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| normale Glukosetoleranz (NGT) | <110 mg/dl | <110 mg/dl |
| abnorme Nüchternglukose (IFG) | ≥110 mg/dl | <140 mg/dl |
| gestörte Glukosetoleranz (IGT) | <126 mg/dl | ≥140 mg/dl |
| Diabetes mellitus (DM) | ≥126 mg/dl | ≥200 mg/dl |

*venöse Plasmaglukose;

Die Amerikanische Diabetes Gesellschaft (ADA) empfiehlt als zusätzliches Diagnosekriterium, neben Beurteilung der Nüchternglukosespiegel und der Durchführung des OGTT, eine Bestimmung des glykosylierten Hämoglobin A (HbA_{1c}), welche Auskunft über die Blutglukosespiegel der vergangenen vier bis 12 Wochen gibt. Der Grenzwert für die Diagnosestellung eines manifesten T2DM liegt dabei bei einem HbA_{1c}-Wert ≥6,5% (79).

2.6.5 Störungen des Glukosemetabolismus und arterielle Hypertonie

Störungen des Glukosestoffwechsels und die arterielle Hypertonie treten häufig kombiniert im Rahmen des sogenannten metabolischen Syndroms (MetS) auf, welches ein Konglomerat an verschiedenen metabolischen Charakteristika umfasst und mit einem zweifach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre

Erkrankungen einhergeht (95). In einer Analyse zehn großer europäischer Kohortenstudien bewegte sich die Prävalenz des MetS für Männer zwischen 43 und 80% und für Frauen zwischen 24 und 65%, wobei die beobachtete Prävalenz des MetS hauptsächlich durch das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bedingt war (96). Bluthochdruck, der mit dem Vorliegen eines MetS in Zusammenhang steht, ist häufig schwer einstellbar und betroffene Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines manifesten T2DM (97). Patienten, bei denen ein manifester T2DM vorliegt, sind in 60% der Fälle zusätzlich von einer arteriellen Hypertonie betroffen, welche als hinzukommende Risiko-Komponente das kardiovaskuläre Risiko um das Vierfache erhöht (79).

2.7 Rolle des sympathischen Nervensystems und der Insulinresistenz in der Pathogenese von arterieller Hypertonie und Störungen des Glukosemetabolismus

Wie bereits in Kapitel 2.3 dargestellt, nehmen die renalen sympathischen Efferenzen und Afferenzen eine zentrale Rolle in der Entstehung der arteriellen Hypertonie und ihrer therapieresistenten Form ein (47,49). Daneben beeinflussen efferente sympathische Nervenfasern auch weitere Organsysteme wie Herz, Gefäße, Muskulatur und Leber (54) (vgl. Abbildung 8). Eine erhöhte zentrale Sympathikusaktivität trägt maßgeblich zu der Entstehung weiterer Komponenten des MetS bei, wie der einer Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, eines T2DM und einer Adipositas (98-100). Daten belegen außerdem eine reziproke Beziehung zwischen der Höhe des Sympathikotonus und einer Insulinresistenz, eines MetS und eines T2DM. Während ein erhöhter Sympathikotonus zur Entstehung dieser drei verschiedenen Komponenten beitragen kann, können diese wiederum eine gesteigerte zentrale Sympathikusaktivität mit beeinflussen (101). Ein entscheidendes Bindeglied, welches in Zusammenhang mit sympathischer Aktivität, arterieller Hypertonie und der Entstehung von T2DM steht, ist die Insulinresistenz (102). Diese ist charakterisiert als ein Zustand, in welchem die Zellen der quergestreiften Skelettmuskulatur resistent gegenüber

der Insulinfunktion sind, sodass Glukose nur noch in geringem Umfang von extrazellulär nach intrazellulär transportiert werden kann. Dies führt kompensatorisch zu einer verstärkten Insulinsekretion des Pankreas und damit konsekutiv zu einer Hyperinsulinämie. Diese ist ausschlaggebend für die Entstehung der verschiedenen Komponenten des MetS, da Insulin selbst den Glukose- und Fettstoffwechsel beeinflusst, Organschäden begünstigt, atherosklerotische Prozesse fördert, den Blutdruck erhöhen und zur Entwicklung von T2DM beitragen kann (101).

2.7.1 Insulinresistenz als Promotor von Typ-2-Diabetes mellitus

Die Insulinsekretion des Pankreas reduziert physiologischerweise die Glukosefreisetzung aus der Leber, fördert die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur und supprimiert die Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe (92). Eine Insulinresistenz liegt dann vor, wenn diese biologische Funktion von Insulin bezüglich der Glukosebereitstellung für die Skelettmuskulatur und der Suppression endogener Glukoseproduktion in der Leber unzureichend ist (103). Im Nüchternzustand stellt die endogene Glukoseproduktion der Leber den größten Anteil an Plasmaglukose zur Verfügung, wohingegen die Glukosebereitstellung der Skelettmuskulatur nur einen geringen Anteil ausmacht. Bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder T2DM ist diese endogene Glukoseproduktion der Leber erhöht und geht in den frühen Stadien der Stoffwechselfdysregulation mit einer Hyperinsulinämie einher. Daraus lässt sich folgern, dass die hepatische Insulinresistenz die treibende Kraft bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Hyperglykämien bei T2DM darstellt (104,105) (vgl. Abbildung 12). Erhöhte Glukosespiegel wiederum fördern über einen positiven Feedback-Mechanismus die Insulinresistenz (92). Zudem werden glukotoxische Effekte auf insulinproduzierende Zellkomponenten diskutiert, da erhöhte Glukosespiegel die konsekutive Abnahme der Insulinsekretion fördern, sodass nach jahrelanger Erkrankung schließlich ein sekundärer Insulinmangel eintritt (92,106).

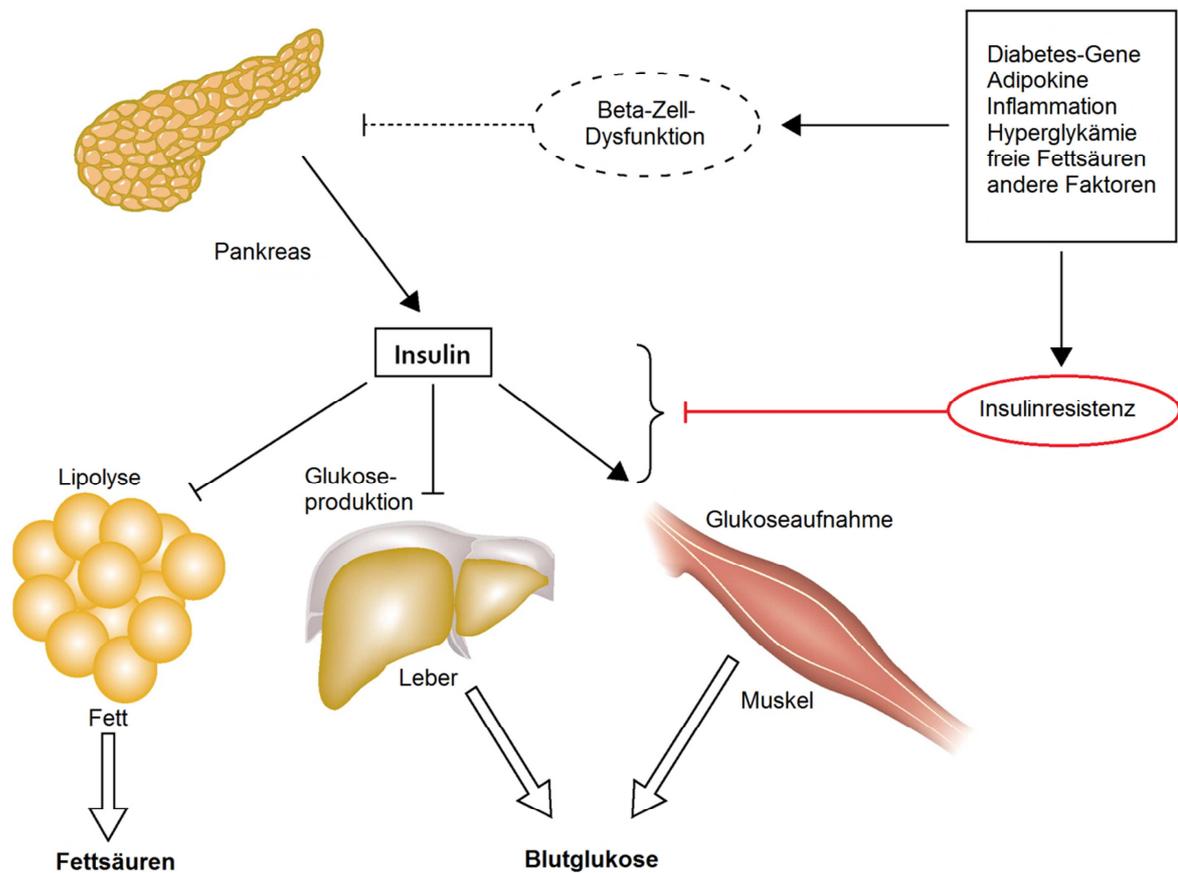


Abbildung 12. Pathophysiologie der Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes
 Quelle: modifiziert nach (92)

2.7.2 Insulinresistenz und arterielle Hypertonie

Ca. 50% der Patienten mit primärer Hypertonie weisen eine Insulinresistenz auf, unabhängig davon, ob sie bezüglich des Bluthochdrucks behandelt werden oder nicht (107). Ein Fortbestehen der Insulinresistenz trotz effektiver antihypertensiver Therapie und das Nicht-Auftreten bei Patienten mit sekundärer arterieller Hypertonie deuten darauf hin, dass die Insulinresistenz möglicherweise einen pathogenetischen Faktor der primären Hypertonie darstellt (108). In zahlreichen klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Insulinsensitivität eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Bluthochdruck einnimmt (109-111). So zeigte Reaven et al. in einer Untersuchung an Ratten, dass deren Fütterung mit Glukose und der damit

einhergehenden Insulinresistenz zu erhöhten Blutdruckwerten führte. Bei anschließender Injektion von Somatostatin oder körperlicher Aktivität der Ratten, konnte der Blutdruck wieder reduziert werden (112). Einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und arterieller Hypertonie konnte auch die Bogalusa-Herz-Studie belegen. Dabei entwickelten die Studienteilnehmer im Alter von 20 bis 31 Jahren mit nachgewiesener Hyperinsulinämie nach einem Jahr 2,5-mal häufiger eine arterielle Hypertonie (113,114). In Subgruppenanalysen der San-Antonio-Herz-Studie war die arterielle Hypertonie ein prädiktiver Wert für das Auftreten eines manifesten T2DM. Studienteilnehmer mit vorliegender arterieller Hypertonie wiesen die Tendenz zu erhöhten Plasmainsulinspiegeln, einer IGT und einem erhöhten BMI auf (115,116).

2.7.3 Insulinresistenz und das sympathische Nervensystem

Es ist bekannt, dass eine Insulinresistenz und sympathische Aktivität über einen positiven Feedback-Mechanismus miteinander in Beziehung stehen und sich darüber gegenseitig verstärken (117). Dabei spielt eine hämodynamische Komponente eine entscheidene Rolle. Unter Einfluss des sympathischen NS kommt es zu einer Umverteilung des Blutflusses von insulin-sensitiver quergestreifter Muskulatur hin zu insulin-resistentem Fettgewebe (101). Untersuchungen zeigten, dass es bei einer erhöhten Noradrenalin-Ausschüttung im Unterarm zu einer deutlichen Reduktion des Unterarm-Blutflusses kommt. Dieser stark reduzierte Blutfluss geht mit verminderter Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur einher, woraus geschlussfolgert werden kann, dass der transmembranöse Glukosetransport unter diesen Bedingungen nur erschwert abläuft (118). Ferner führt eine sympathisch vermittelte Reduktion der Anzahl offener Kapillaren zu einer erhöhten Distanz für Insulin vom intravasalen Kompartiment hin zur Zellmembran (110). Zusätzlich wird dieser Zustand bei vorliegender Insulinresistenz durch eine insulin-vermittelte herabgesetzte Perfusion der Muskulatur um ca. 30% verstärkt (119). Unter Berücksichtigung dieser pathophysiologischen Mechanismen wird diskutiert, dass auch eine Druck-vermittelte Herabsetzung der Mikrozirkulation, wie sie bei chronisch erhöhten

Blutdruckwerten vorliegt, die Nährstoffzufuhr peripherer Gewebe limitiert, dadurch die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur einschränkt und so zu Hyperglykämien beiträgt (110).

Die Relevanz dieser durch sympathische Aktivität ausgelösten hämodynamischen Konsequenzen wird durch verschiedene klinische und experimentelle Studien verdeutlicht. Aus diesen geht hervor, dass zum einen eine direkte Beziehung zwischen sympathischer Aktivität, dem Muskelgewebe und der Insulinresistenz besteht und dass die Insulinresistenz in reziproker Beziehung zu der Anzahl offener Kapillaren steht (120). Erhöhte Insulinspiegel wiederum weisen sympathoexzitatorische Effekte auf (121,122) und verstärken darüber die zentrale sympathische Aktivität, was in den durch efferente sympathische Nervenfasern vermittelten pathophysiologischen Konsequenzen an den verschiedenen Endorganen, wie z.B. einer Vasokonstriktion und einer arteriellen Hypertonie, resultiert. Somit initiieren eine erhöhte sympathische Aktivität und eine Insulinresistenz durch ihren gegenseitigen Verstärkungsmechanismus einen Teufelskreis (123) (vgl. Abbildung 13).

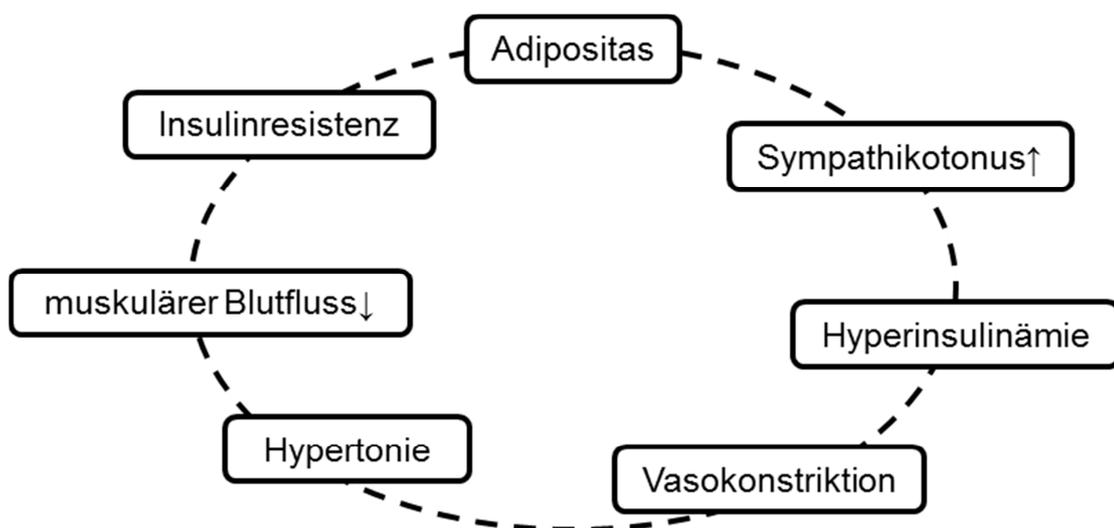


Abbildung 13. Teufelskreis, der durch erhöhte sympathische Aktivität initiiert wird
 Quelle: modifiziert nach (123)

Für einen Zusammenhang zwischen zentralem sympathischen NS und der Insulinresistenz spricht außerdem die Tatsache, dass unter der Therapie mit Moxonidin, welches sympatholytische Effekte besitzt, durch reduzierte Glukagonsekretion und zunehmenden Blutfluss der quergestreiften Muskulatur mit weniger Glykogenolyse und Glukoneogenese, eine Verbesserung des Glukosemetabolismus beobachtet wird (124,125).

2.8 Effekte der renalen Denervation auf den Glukosemetabolismus bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie

Eine erhöhte zentrale sympathische Aktivität kann neben der Entstehung von therapieresistentem Bluthochdruck auch an der Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz und der Entstehung eines T2DM beteiligt sein (98,99). Hugget et al. konnte mittels MSNA beweisen, dass eine Kombination aus essentieller Hypertonie und Diabetes mellitus mit der höchsten sympathischen Aktivität, im Vergleich zu einer normotensiven, einer Diabetes mellitus- und einer Hypertonie-Kontrollgruppe einhergeht (98) (vgl. Abbildung 14). Ferner repräsentiert ein T2DM die häufigste Komorbidität bei Patienten mit TRH (126).

Aus diesen Zusammenhängen ergibt sich die Überlegung, dass sich eine Sympathikusmodulation im Rahmen einer RDN bei Patienten mit TRH neben einer Reduktion des Blutdrucks zusätzlich positiv auf den Glukosemetabolismus auswirken könnte.

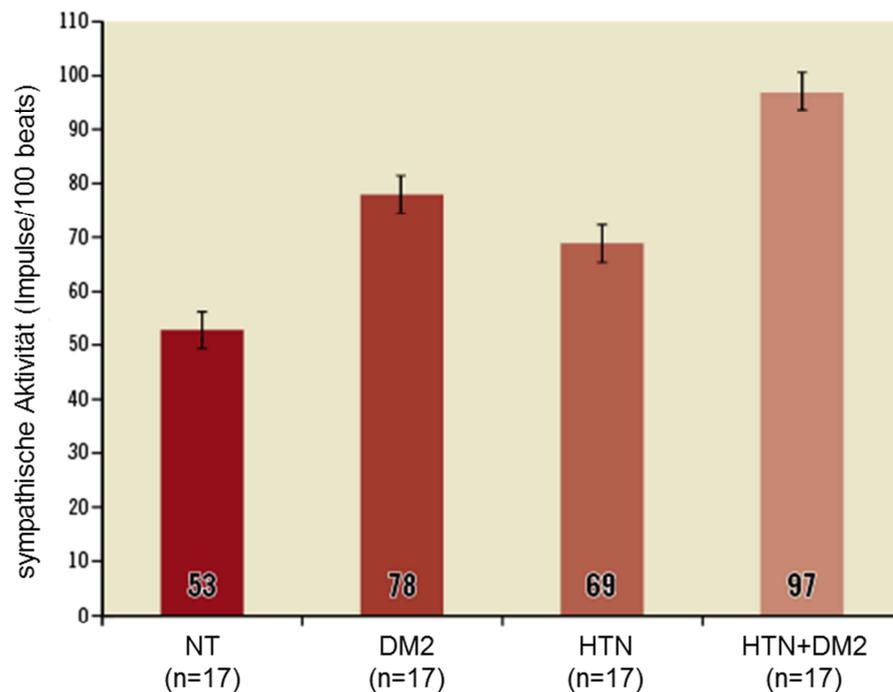


Abbildung 14. Sympathische Aktivität, gemessen mittels MSNA, im Gruppenvergleich

NT: normotensive Kontrollgruppe; DM2: Kontrollgruppe mit Typ-2-Diabetes; HTN: Kontrollgruppe mit arterieller Hypertonie; HTN+DM2: Gruppe mit arterieller Hypertonie und Typ-2-Diabetes

Quelle: modifiziert nach (98)

Zu dieser Hypothese wurde 2011 eine Pilot-Studie veröffentlicht, in welcher der Effekt der RDN auf den Glukosemetabolismus und die Insulinresistenz bei Patienten mit TRH untersucht wurde (127). Von den 50 Studienteilnehmern mit TRH waren 40% Diabetiker (n=20). 37 Patienten wurden einer RDN unterzogen, 13 Patienten wurden einer Kontrollgruppe zugeteilt. Neben einer signifikanten Blutdruckreduktion in der Denervationsgruppe (-32/-12 mmHg; $p < 0,001$) konnte nach drei Monaten außerdem ein positiver Effekt auf den Glukosemetabolismus verzeichnet werden. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der Nüchternglukose ($118 \pm 3,4$ mg/dl vs. $108 \pm 3,8$ mg/dl; $p = 0,039$), der Nüchterninsulinspiegel ($20,8 \pm 3,0$ μ U/ml vs. $9,3 \pm 2,5$ μ U/ml; $p = 0,006$), der C-Peptid-Spiegel ($5,3 \pm 6,0$ ng/ml vs. $3,0 \pm 0,9$ ng/ml; $p = 0,002$) und des HOMA-IR ($6,0 \pm 0,9$ vs. $2,4 \pm 0,8$; $p = 0,001$) (vgl. Abbildung 15).

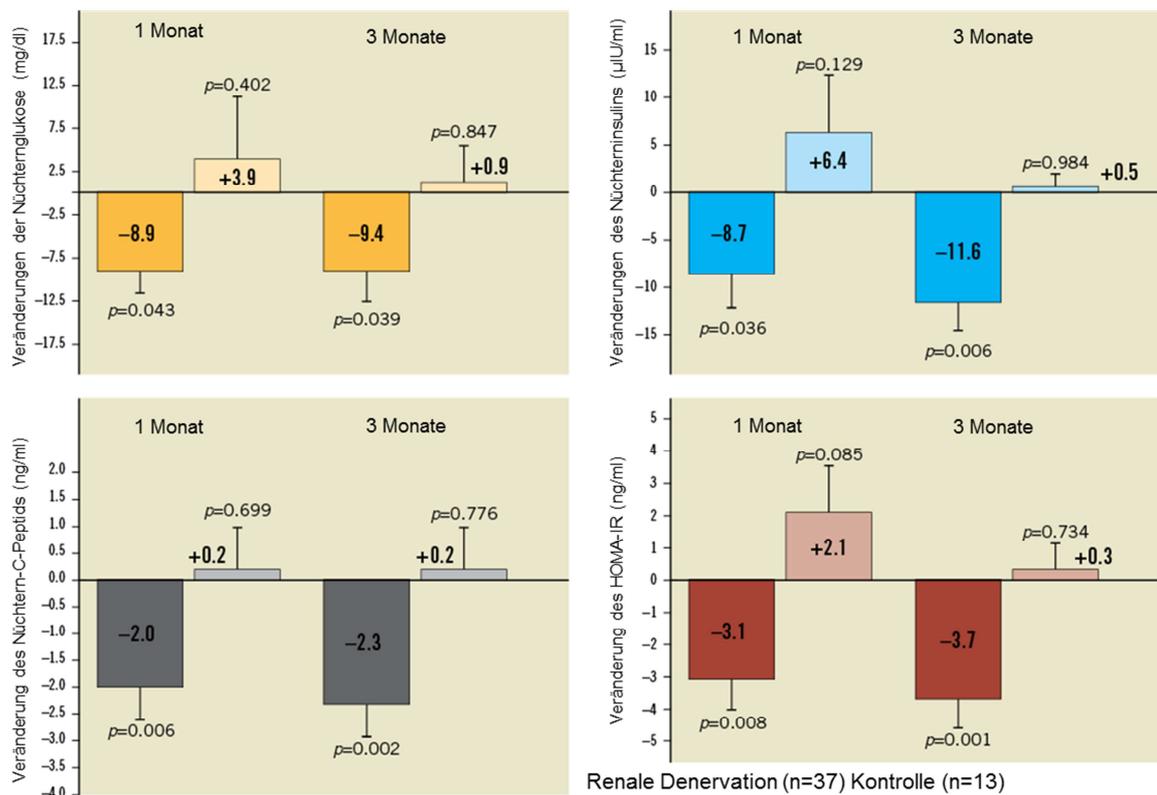


Abbildung 15. Veränderungen der Nüchternblutglukose, der Insulin- und C-Peptid-Spiegel und des HOMA-IR in der Denervations- und in der Kontrollgruppe
 Quelle: modifiziert nach (127)

Zudem konnten die 120-min-Glukosespiegel, die im Rahmen eines OGTT gemessen wurden, im Mittel um 27 mg/dl gesenkt werden (p=0,012), während bei der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderung zu beobachten waren. Der BMI und die antihypertensive Ausgangsmedikation der Patienten änderten sich nicht während des Datenerhebungszeitraums.

Eine weitere Pilot-Studie untersuchte die Auswirkungen der RDN bei Patienten mit TRH, die zusätzlich von einem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) betroffen waren, auf den Krankheitsverlauf des OSAS und auf den Glukosemetabolismus (128). Diese Untersuchung erfolgte unter dem Aspekt, dass das OSAS durch eine gesteigerte Sympathikus-Aktivität charakterisiert ist (129) und dass Patienten, die von einem OSAS betroffen sind, oft zusätzlich Fettleibigkeit und das Vorliegen eines MetS aufweisen (101). Sechs Monate nach

RDN zeigten sich signifikante Blutdruckreduktionen (-34/-13 mmHg; $p < 0,01$) und eine Verbesserung der OSAS-Schwere bei acht von 10 Patienten. Zudem wurden Reduktionen des 2-Stunden-Glukosewerts nach Glukoseverabreichung (7,0 vs. 6,4 mmol/L; $p = 0,05$) und der HbA_{1c}-Spiegel (6,1% vs. 5,6%; $p < 0,05$) dokumentiert.

3 Methoden

3.1 Hypothesen

In zahlreichen Untersuchungen konnte bisher gezeigt werden, dass eine RDN ein effektives Verfahren zur signifikanten Reduktion des Praxis- und 24h-Blutdrucks bei Patienten mit TRH sein kann (61,65-69,71,130). Kurz- und mittelfristige Ergebnisse dieser Untersuchungen belegen außerdem ein günstiges Sicherheitsprofil dieser Prozedur. Neben einer maßgeblichen Regulation des Blutdrucks durch renale sympathische afferente und efferente Nervenfasern, beeinflussen sympathische Efferenzen auch weitere Organsysteme wie das Herz, Gefäße, Muskulatur und die Leber (47,49,54). Eine erhöhte zentrale Sympathikusaktivität steht dabei in bidirektionaler Beziehung zu Insulinresistenz und Hyperinsulinämie und ist darüber maßgeblich in die Regulation verschiedener Stoffwechselprozesse, wie den Glukosemetabolismus, involviert (101). Neben den blutdrucksenkenden Effekten einer RDN ist auch eine davon unabhängige günstige Beeinflussung des Glukosemetabolismus über die Reduktion der muskulären sympathischen Nervenaktivität (MSNA) und der Gesamt-Körper-Sympathikus-Aktivität, welche in bereits veröffentlichten Untersuchungen demonstriert werden konnte, bei Patienten mit TRH denkbar (61,63,131,132). In einer 2011 zu dieser Hypothese veröffentlichten Pilot-Studie konnte 3 Monate nach RDN eine Verbesserung der Insulinsensitivität und des Glukosemetabolismus bei 37 Patienten mit TRH demonstriert werden (127). Eine weitere Untersuchung zeigte ebenfalls signifikante Verbesserungen der postprandialen Glukosewerte und der Glukosekontrolle bei 10 Patienten mit OSAS und TRH (128).

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob bisher veröffentlichte Ergebnisse zur Modulation des Glukosemetabolismus durch eine kathetergestützte Ablation renaler sympathischer Nervenfasern auch bei einer größeren, repräsentativen Stichprobe an Patienten mit TRH und einem großen Anteil an Patienten mit T2DM über einen Nachbeobachtungszeitraum von einem

Jahr verzeichnet werden können.

Im Einzelnen leiten sich daraus folgende Fragestellungen ab:

- 1) Hat die RDN in der vorliegenden untersuchten Stichprobe einen signifikanten reduzierenden Effekt auf den Praxis- und 24h-Blutdruck?

- 2) Hat die RDN darüber hinaus weitere Effekte auf den Glukosemetabolismus? Konkret zu überprüfende Punkte sind dabei die Beeinflussung
 - a. der Blutglukosewerte im Rahmen eines OGTT
 - b. der Insulinresistenz
 - c. der Blutglukosekontrolle
 - d. der Krankheitsprogression bei Prä-Diabetes zu manifestem T2DM durch eine RDNund die Korrelation zwischen blutdruckmodulierenden und Glukosestoffwechsel-modulierenden Effekten einer RDN.

3.2 Stichprobe

In der vorliegenden Arbeit wurden die im Rahmen der „Influence of Catheter-based Renal Denervation in Diseases with Increased Sympathetic Activity“-Studie mit der Nummer NCT01888315 erhobenen Daten von 230 Patienten ausgewertet. Für 199 der 230 Probanden erfolgte die Studienteilnahme in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes, für 31 der 230 Probanden in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Erlangen. Patienten, die eine RDN erhielten, waren 18 Jahre oder älter und erfüllten die Kriterien einer TRH. Diese ist definiert durch einen systolischen Blutdruckwert von ≥ 160 mmHg, bei Patienten mit T2DM ≥ 150 mmHg, trotz der Behandlung mit mindestens drei antihypertensiven Medikamenten unterschiedlicher Klassen, einschließlich eines Diuretikums in maximaler oder maximal tolerierter Dosis (20,61,63). Zudem durften keine der in Tabelle 9 aufgeführten Ausschlusskriterien erfüllt sein. Der Medikationsplan dieser Patientengruppe musste mindestens zwei Wochen vor dem Eingriff stabil sein. In Absprache mit den teilnehmenden Patienten und deren behandelnden Haus- und Fachärzten, sollte, wenn nicht zwingend medizinisch erforderlich, von einer Änderung dieses Medikationsplans abgesehen werden. Vor Einschluss in die Untersuchungen erfolgte die Diagnosestellung einer TRH anhand des in Kapitel 2.2.4 vorgestellten Algorithmus. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind in Tabelle 8 und 9 zusammengefasst. Alle Probanden unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Genehmigung für die Durchführung der Studie wurde von der lokalen Ethikkommission unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki erteilt.

Tabelle 8. Einschlusskriterien

| Einschlusskriterien |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ SBD ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg bei Typ-2-Diabetikern)▪ Einnahme von mindestens drei Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums▪ stabile antihypertensive Medikation ≥ 2 Wochen vor RDN▪ glomeruläre Filtrationsrate ≥ 45 ml/min/1,73 m²▪ Durchmesser der A. renalis ≥ 4 mm▪ Länge der A. renalis ≥ 20 mm▪ schriftliche Einwilligung zur Teilnahme |

Tabelle 9. Ausschlusskriterien

| Ausschlusskriterien |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ multiple Hauptarterien der Nieren▪ Nierenarterienstenose▪ vorangegangene interventionelle Eingriffe an den Nierenarterien▪ Diabetes mellitus-Typ-1▪ akutes Koronarsyndrom oder zerebrovaskuläres Ereignis in den vorangegangenen sechs Monaten▪ kreislaufrelevante Herzklappenvitien▪ Psychose oder Demenz▪ Schwangerschaft oder während der Studie geplante Schwangerschaft |

3.3 Studienaufbau

3.3.1 Renale Denervation

Das minimalinvasive Verfahren der bilateralen RDN beruht auf einer endovaskulären kathetergestützten Durchtrennung sympathischer Nervenfasern, welche sich in der Adventitia der Gefäßwand der Hauptnierenarterien befinden. Diese erfolgt über eine Radiofrequenzablation, welche über eine Elektrode an der Katheterspitze vermittelt wird. Als bildgebendes Verfahren wird dabei eine Angiographie der Nierenarterien durchgeführt.

Über einen perkutanen Zugang im Bereich der A. femoralis wurden die Nierenarterien mittels eines speziellen Katheters (SymplicityTM Flex Catheter System®, Ardian/Medtronic Inc, California, USA) aufgesucht. Dieser wurde über einen Führungskatheter (z.B. RDC oder IMA Führungskatheter) in das Gefäßsystem eingebracht. Zur angiographischen Darstellung wurde Kontrastmittel verabreicht (Imeron® 400, Bracco ALTANA Pharma, Konstanz, Germany).

Der Symplicity-Katheter wurde an einen Radiofrequenz-Generator angeschlossen, über welchen die Energieabgabe des Hochfrequenzstroms, der zur Verödung der sympathischen Nervenfasern benötigt wird, nach einem bestimmten, durch den Untersucher nicht beeinflussbaren, dynamischen Algorithmus generiert wurde (vgl. Abbildung 16).

Um eine möglichst vollständige Durchtrennung des sympathischen Nervengeflechts zu erreichen, wurden zwischen vier und acht Radiofrequenzablationen longitudinal entlang der Gefäßwand beider Nierenarterien und ihre gesamte Zirkumferenz umfassend, abgegeben. Dafür wurde die Katheterspitze zunächst weit distal der jeweiligen Nierenarterie platziert und nach der ersten Hochfrequenzstromabgabe für jede weitere Ablation in einem Abstand von 5 mm und im Gefäß rotierend weiter nach distal des Nierengefäßes gezogen und platziert (vgl. Abbildung 17). Dabei wurde die

Gefäßwand fokal mittels Hochfrequenzstrom auf ein Maximum von 70 Grad Celsius erhitzt, während das Gefäß intraluminal durch den vorbeifließenden Blutstrom gekühlt wurde. Die Ablationen dauerten jeweils bis zu zwei Minuten und die Ablationsenergie betrug nicht mehr als 8 W. Die Durchführung der bilateralen perkutanen RDN dauerte ca. 40 bis 60 Minuten.



Abbildung 16. Symplicity™ RDN System®: Symplicity G2™ Generator mit Symplicity™ RDN-Katheter
Quelle: www.medtronicrdn.com

Da durch die das sympathische Nervengeflecht begleitenden C-Fasern diffuse viszerale Schmerzen für die kurze Dauer der Energieabgabe vermittelt werden, war während der Intervention eine Analgosedierung mit Opioiden und Sedativa notwendig. Die Lokalanästhesie im Bereich der Punktionsstelle in der Leiste wurde mittels subkutaner Verabreichung von Mepivacain erreicht. Um eine aktivierte Koagulationszeit (ACT) von >250 s während der Prozedur zu erreichen, wurde Heparin verabreicht. Während des gesamten minimalinvasiven Eingriffs wurden die Vitalparameter der Patienten (Herzfrequenz, Blutdruck, pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung) überwacht und aufgezeichnet. Nach Durchführung der letzten Radiofrequenzablation wurde der Katheter entfernt und die Punktionsstelle mittels eines speziellen Verschlusssystems (z.B. Abbot Vascular StarClose®) verschlossen. Anschließend wurde ein

Druckverband für sechs Stunden angelegt.

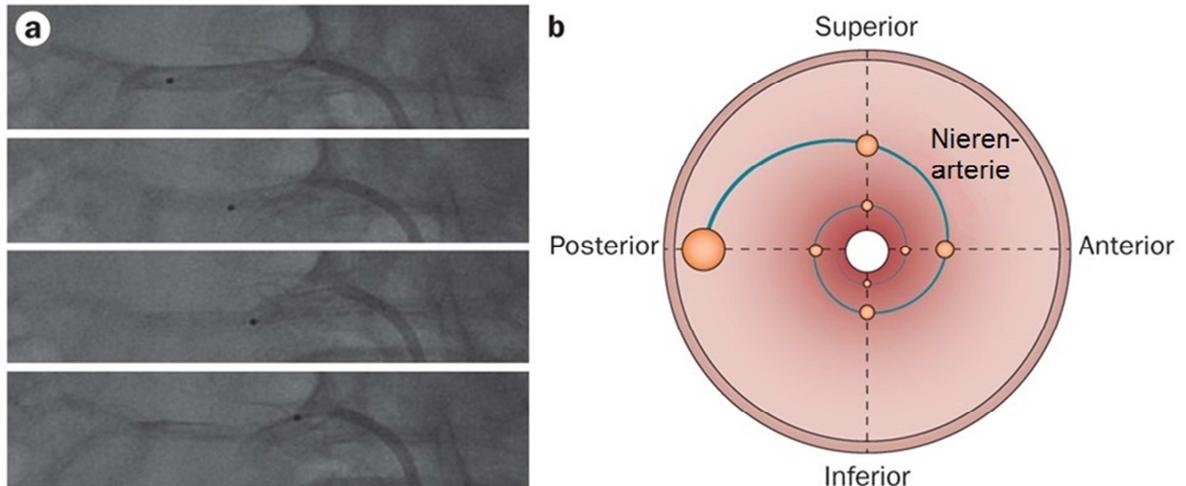


Abbildung 17. Technik der renalen Denervation

a. Angiographische Darstellung der Position der Katheterelektrode im Verlauf der Nierenarterie; **b.** Der Hochfrequenzstrom wird freigesetzt, während der Katheter rotiert und nach distal zum Ostium gezogen wird. Die Ablationsenergie wird an durchschnittlich acht in der Gefäßwand gelegenen Ablationsstellen so abgegeben, dass die gesamte Zirkumferenz der A. renalis mit einbezogen wird.

Quelle: (133)

3.3.2 Untersuchungen

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum August 2010 bis Oktober 2012. Die nachfolgenden dargelegten Untersuchungen wurden alle während der Erstuntersuchung kurz vor der Intervention und zu den Nachbeobachtungsterminen 3, 6 und 12 Monate nach RDN durchgeführt.

3.3.2.1 Patientenanamnese

Es wurde eine vollständige Patientenanamnese mit Erfassung der gesamten Krankheitsgeschichte (wie z.B. vorausgegangener Myokardinfarkt) und aktueller Komorbiditäten (z.B. Niereninsuffizienz) durchgeführt. Zu allen Untersuchungszeitpunkten wurde die Medikamentenadhärenz erfragt.

3.3.2.2 Körperliche Untersuchung

Alle 230 Probanden wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses und bei den Nachbeobachtungs-Terminen einer vollständigen körperlichen Untersuchung unterzogen. Dabei wurden Körpergröße, Gewicht, Körperfett- und Körperwasseranteil, Muskelmasse und BMI erhoben.

3.3.2.3 Blutuntersuchungen

Zu allen Untersuchungszeitpunkten erfolgten Blutuntersuchungen v.a. zur Kontrolle der renalen Laborparameter wie Kreatinin, GFR, Natrium und Kalium, aber auch zur Überprüfung der Blutglukosekontrolle mittels der Bestimmung des HbA_{1c}. Vor dem interventionellen Eingriff, bei welchem Kontrastmittel verabreicht wird, wurde mittels Bestimmung des basalen TSH eine (latente) Hyperthyreose ausgeschlossen.

3.3.2.4 Blutdruckmessung

Zur Überprüfung der Blutdruckwerte wurden Praxis- und 24h-Blutdruck gemessen.

Die Praxis-Blutdruckmessungen erfolgten jeweils morgens am Tag der Untersuchung in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes bzw. in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Erlangen unter standardisierten Bedingungen. Die Untersuchungen wurden dabei eine Stunde nach Einnahme der Blutdruckmedikamente von erfahrenen Studienschwestern oder registrierten Studienärzten durchgeführt. Bei der Erstuntersuchung wurde der Blutdruck an beiden Armen gemessen. Der Arm, welcher den höheren Blutdruck aufwies, wurde dann bei den Nachuntersuchungs-Terminen für alle weiteren Blutdruckmessungen benutzt. Die Messung des Blutdrucks erfolgte leitlinienkonform nach fünf Minuten Ruhe in sitzender Position (angelehnt an die Leitlinien des siebten „Joint National Committee“ (134)) mittels eines oszillometrischen Omron HEM-705-Monitors (Omron Healthcare, Vernon Hills, IL). Als finaler Blutdruckwert wurde der

Mittelwert dreier aufeinanderfolgender Messungen verwendet.

Für die Messung des 24h-Blutdrucks wurde der oszillometrische Spacelabs-90207-Monitor (Spacelabs Healthcare, Issaquah, WA) verwendet. Tagsüber betrug das Messintervall 15 Minuten und nachts 30 Minuten. Anschließend wurden die Messungen für 24 Stunden gemittelt.

3.3.2.5 Elektrokardiographie

Die Patienten erhielten ein 12-Kanal-EKG. Dieses wurde nach einer zehnmütigen Ruhephase im Liegen und mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s aufgezeichnet.

3.3.2.6 Anatomische Untersuchung der Nierenarterien

Die anatomische Untersuchung der Nierenarterien wurde mittels Nierenduplex oder einer MRT durchgeführt. Bei der Erstuntersuchung erfolgte diese Untersuchung zur Klärung der Eignung der Probanden für das interventionelle Verfahren. Bei den Nachuntersuchungen erfolgten Kontrollen zur Evaluierung des postinterventionellen Gefäßzustands der Nierenarterien.

3.3.2.7 Oraler Glukosetoleranztest und Bestimmung der Insulinsensitivität

150 Patienten wurden am Morgen des jeweiligen Untersuchungstermins in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes bzw. in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Erlangen unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal, wie bereits in Abschnitt 3.3.2.4 erläutert, einem OGTT unterzogen. Dabei wurden zum Zeitpunkt 0 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten nach Trinken einer Glukose-Lösung (75g Glukose gelöst in 300 ml Wasser) Blutproben entnommen und im Anschluss die jeweiligen Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Spiegel gemessen. Alle Teilnehmer wurden darüber informiert, acht bis 12 Stunden vor Beginn des Tests nüchtern zu bleiben. Die Ergebnisse wurden nach Definition der WHO in vier Kategorien eingeteilt: NGT, IFG, IGT und DM (vgl. Tabelle 7).

Zur Bestimmung der Insulinsensitivität und der Insulinresistenz wurden zwei Indices verwendet, deren Berechnung sich auf die Nüchtern glukose- und Nüchterninsulinkonzentration stützt:

- der „homeostasis model assessment-insulin resistance“-Index (135):
 $(\text{HOMA-IR}) = (\text{FPG} \times \text{FPI}) / 405$ und
- der „Quantitative Insulinsensitivitäts-Check-Index“ ($\text{IS}_{\text{QUICKI}}$) (136):
 $\text{IS}_{\text{QUICKI}} = 1 / [\log(\text{FPI}) + \log(\text{FPG})]$

Dabei steht FPG für „fasting plasma glucose“ (<engl.> Nüchtern-Plasmaglukose) und FPI für „fasting plasma insulin“ (<engl.> Nüchtern-Plasmainsulin).

3.4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Statistik-Software IBM SPSS Statistics 21 für Windows ausgewertet. Zur Beschreibung verschiedener Variablen, wie z.B. Alter, Geschlecht und Größe wurden deskriptive Maße verwendet. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardfehler (SEM) angegeben. Um Unterschiede bezüglich bestimmter Variablen zwischen mehr als zwei normalverteilten unabhängigen Gruppen festzustellen, wurde der Pearson's Chi-Quadrat-Test angewandt. Zur Absicherung der Ergebnisse wurde, wenn erforderlich, der Kruskal-Wallis Test bei kleiner Stichprobengröße durchgeführt. Der Mc-Nemar-Test wurde zum Vorher-Nachher-Vergleich bei verbundenen Stichproben verwendet. Intergruppenvergleiche wurden mit der Varianzanalyse für Messwiederholungen (repeated measures ANOVA model) durchgeführt. Zur Überprüfung der mittleren Differenz der Messwerte zweier abhängiger Stichproben wurde der gepaarte T-Test verwendet. Falls erforderlich, wurde bei kleinen Stichprobengrößen der Wilcoxon-Rangsummentest angewandt. Bei dem Vergleich zweier unabhängiger Gruppen kam der ungepaarte T-Test zum Einsatz. Bei kleinen Stichprobengrößen erfolgte der Vergleich mittels des Mann-Whitney U-Tests. Zur Untersuchung eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei stetig normalverteilten Variablen, wurde der Korrelationstest nach Pearson angewandt. Signifikante Unterschiede wurden bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wurden 230 Patienten mit TRH untersucht, die eine RDN erhielten. Dieses Patientenkollektiv setzte sich aus zwei Gruppen zusammen: Die eine Gruppe umfasste 150 Patienten, die einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) erhielten und darauf basierend gruppiert und untersucht wurden. Die andere Gruppe umfasste 130 Patienten mit bekanntem T2DM (vgl. Abbildung 18).

4.1.1 Patienten mit oralem Glukosetoleranztest

Von den insgesamt 230 Patienten erhielten 150 Patienten zu Untersuchungsbeginn und zu den 3-, 6- und 12-Monats-Nachuntersuchungen einen OGTT. Anhand der Ergebnisse des bei der Erstuntersuchung durchgeführten OGTT wurden die Patienten nach dem Modell der WHO in eine Gruppe mit normaler Glukosetoleranz (NGT-Gruppe; n=28), eine Gruppe mit erhöhten Nüchternglukosewerten oder gestörter Glukosetoleranz (IFG/IGT-Gruppe; n=71) und eine Gruppe mit Diabetes mellitus (DM-Gruppe; n=50) eingeteilt. Ein Patient versäumte alle weiteren Nachuntersuchungen. Somit standen die Daten von insgesamt 149 Patienten zur Auswertung zur Verfügung.

4.1.2 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus

Von den 230 untersuchten Patienten waren 130 Studienteilnehmer Typ-2-Diabetiker. Ein T2DM war bei diesen Patienten mindestens 12 Monate vor der Prozedur nach den Kriterien der WHO und der ADA (79) diagnostiziert worden. Von den 130 Typ-2-Diabetikern erhielten 50 Patienten bei der Erstuntersuchung einen OGTT, sodass die Daten dieser Patienten außerdem in die Analysen der anderen untersuchten Gruppe mit einfließen (vgl. Abbildung 18).

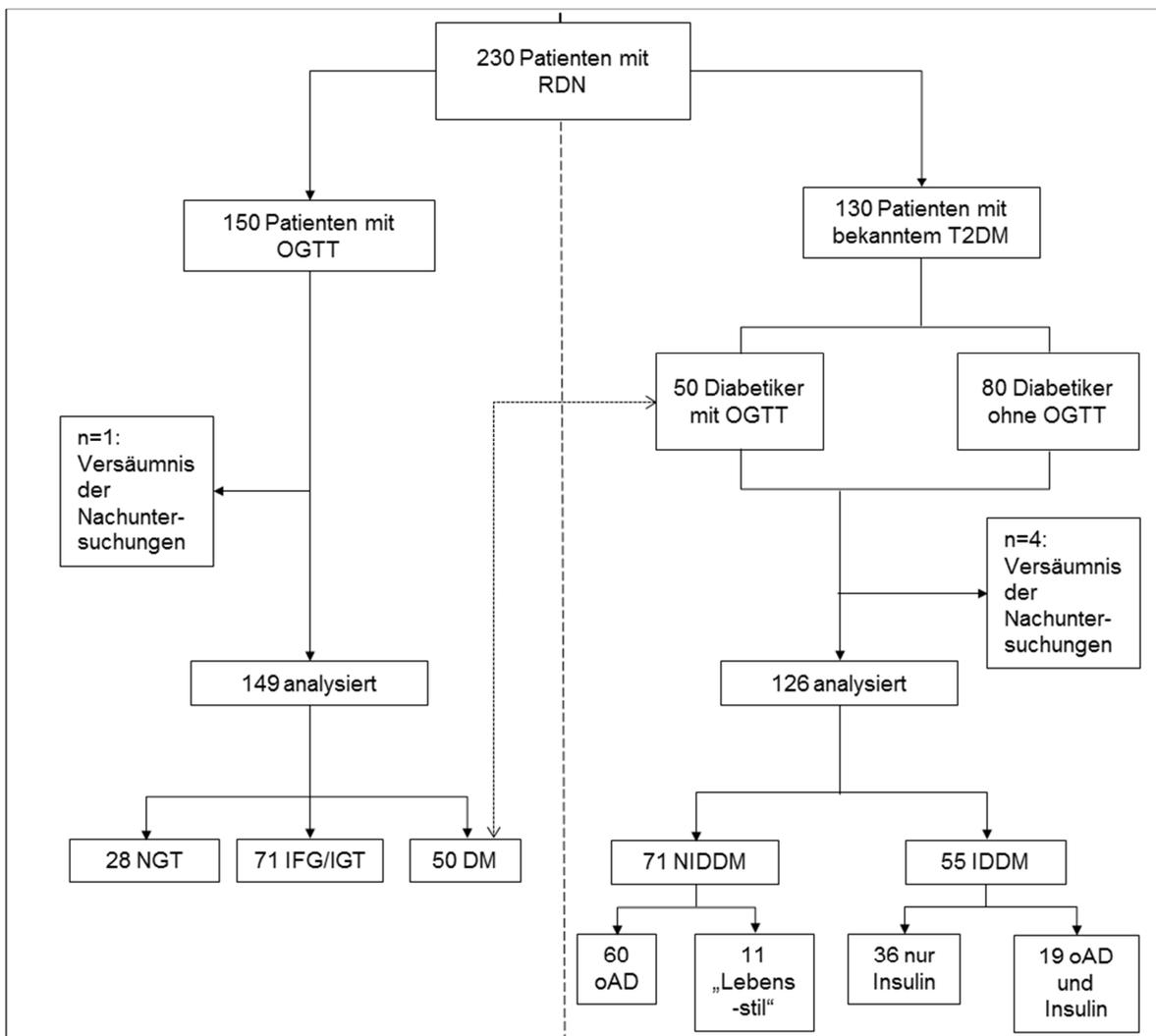


Abbildung 18. Zusammensetzung der Stichprobe

RDN: renale Denervation; OGTT: oraler Glukosetoleranztest; DM: Diabetes mellitus; IFG: erhöhte Nüchternblutglukose; IGT: gestörte Glukosetoleranz; NGT: normale Glukosetoleranz; NIDDM: nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus; IDDM: insulinabhängiger Diabetes mellitus; oAD: orale Antidiabetika.

Vier der 130 Typ-2-Diabetiker standen für die weiteren Nachuntersuchungen nach RDN nicht zur Verfügung, sodass die Daten von insgesamt 126 Patienten ausgewertet wurden. Basierend auf der antidiabetischen Therapie bei der Erstuntersuchung wurden die Typ-2-Diabetiker in eine Gruppe mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM; n=71) und in eine Gruppe mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM; n=55) eingeteilt. Von den Patienten mit NIDDM erhielten 60 Patienten orale Antidiabetika und 11 Patienten wurden über Lebensstil-modifizierende Maßnahmen therapiert. Von den Patienten mit

IDDM erhielten 36 Patienten eine antidiabetische Therapie mittels Insulinsubstitution; 19 dieser Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus oralen Antidiabetika und Insulinsubstitution.

4.2 Patientengruppe mit oralem Glukosetoleranztest

4.2.1 Patientencharakteristika

In den Tabellen 10, 11 und 12 sind Demographie, Körperzusammensetzung und klinische Charakteristika der Patienten zusammengefasst. Das durchschnittliche Alter der 149 Patienten betrug $64,3 \pm 0,8$ Jahre. Die meisten Patienten waren männlich (64%) und hatten einen durchschnittlichen BMI von $30,7 \pm 0,4$ kg/m². Von diesen 149 Patienten wiesen 65 (44%) einen bereits 12 Monate vor der Prozedur diagnostizierten T2DM auf. 35 Patienten (24%) waren von einer bekannten chronischen Niereninsuffizienz betroffen. Der mittlere Praxis-SBD lag bei 172 ± 2 mmHg, der mittlere Praxis-DBD bei 91 ± 1 mmHg. Die mittlere Herzfrequenz (HF) lag bei 68 ± 1 bpm. Durchschnittlich nahmen die Patienten $5,2 \pm 0,1$ antihypertensive Medikamente ein. Dabei erhielten 131 Patienten (88%) einen ACE-Hemmer bzw. einen AT₁-Rezeptorblocker, 100 Patienten (67%) nahmen einen β -Blocker ein, 99 Patienten (66%) erhielten einen Calcium-Kanal-Blocker und 9 Patienten (6%) erhielten zentrale Sympatholytika oder einen direkten Vasodilatator (n=40; 27%). Alle Patienten erhielten mindestens ein diuretisch wirksames Medikament wobei 125 Patienten (84%) ein Diuretikum und 54 Patienten (36%) einen Aldosteronantagonisten einnahmen. 39 Patienten (26%) nahmen orale Antidiabetika ein und 17 Patienten (11%) waren auf eine Insulintherapie angewiesen (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 10. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Demographie, Komorbiditäten und Körperzusammensetzung

| | alle Patienten (n=149) | Diabetes mellitus-Gruppe (n=50) | IFG/IGT-Gruppe (n=71) | NGT-Gruppe (n=28) | P |
|------------------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------|
| Demographie | | | | | |
| Alter, Jahre | 64,3±0,8 | 65,3±1,1 | 63,6±1,2 | 64,1±1,7 | 0,706 |
| Geschlecht | | | | | |
| männlich, n (%) | 96 (64) | 33 (66) | 44 (62) | 19 (68) | 0,825 |
| Komorbiditäten | | | | | |
| H/O Diabetes, n (%) | 65 (44) | 50 (100) | 12 (17) | 3 (11) | <0,001 |
| CKD, n (%) | 35(24) | 17 (34) | 13 (18) | 5 (18) | 0,099 |
| Körperzusammensetzung | | | | | |
| BMI, kg/m ² | 30,7±0,4 | 32,4±0,9 | 30,5±0,6 | 28,4±0,6 | 0,031 |
| Gewicht, kg | 91,9±1,5 | 96,6±3,0 | 91,3±2,0 | 85,0±2,2 | 0,048 |
| Hüftumfang, cm | 106,4±1,2 (n=108) | 110,0 ±1,9 | 106,0±1,6 | 99,8±3,1 | 0,024 |
| Taillenumfang, cm | 104,1±1,4 (n=108) | 108,9±2,3 | 104,0±1,9 | 96,0±3,2 | 0,011 |
| Taillen-Hüft-Verhältnis | 0,98±0,01 (n=108) | 0,99±0,01 | 0,98±0,01 | 0,96±0,01 | 0,332 |
| Körper- | | | | | |
| Fettanteil, % | 33,4±0,8 (n=102) | 33,5±1,3 | 34,8±1,3 | 30,5±1,0 | 0,133 |
| Wasseranteil, % | 47,0±0,6 (n=102) | 46,9±0,8 | 46,0±0,8 | 49,3±1,4 | 0,070 |
| Muskelanteil, % | 57,2±1,2 (n=102) | 59,6±2,2 | 55,6±1,7 | 55,9±2,5 | 0,450 |

CKD steht für chronische Niereninsuffizienz; H/O Diabetes: Krankheitsgeschichte des Diabetes; BMI: Body-Maß-Index; Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte stehen für den Vergleich zwischen Diabetes mellitus-Gruppe vs. IFG/IGT-Gruppe vs. NGT-Gruppe.

Tabelle 11. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Blutdruck und Nierenwerte

| | alle Patienten (n=149) | Diabetes mellitus-Gruppe (n=50) | IFG/IGT-Gruppe (n=71) | NGT-Gruppe (n=28) | P |
|---|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------|
| Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen | | | | | |
| SBD, mmHg | 172±2 | 174±2 | 174±2 | 167±3 | 0,195 |
| DBD, mmHg | 91±1 | 88±2 | 94±2 | 91±3 | 0,057 |
| PD, mmHg | 81±1 | 85±3 | 80±2 | 75±2 | 0,052 |
| Herzfrequenz, bpm | 68±1 | 68±2 | 68±1 | 67±3 | 0,543 |
| mittlerer 24h-SBD, mmHg | 149±2 | 153±3 | 148±2 | 145±4 | 0,126 |
| mittlerer 24h-DBD, mmHg | 84±1 | 82±2 | 84±2 | 86±3 | 0,589 |
| Nierenwerte/Urin-Untersuchungen | | | | | |
| Serum-Kreatinin, mg/dl | 1,1±0,04 | 1,1±0,04 | 1,0±0,04 | 1,3±0,2 | 0,626 |
| Cystatin-C-GFR, ml/min | 82,0±2,6 | 81,7±4,7 | 83,6±3,7 | 78,2±5,3 | 0,759 |
| Albuminurie, mg/l | 95,5±20,0 (n=134) | 156,3±50,8 | 64,7±16,9 | 61,3±25,2 | 0,253 |

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; PD: Pulsdruck; Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte stehen für den Vergleich zwischen Diabetes mellitus-Gruppe vs. IFG/IGT-Gruppe vs. NGT-Gruppe.

Tabelle 12. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Glukosemetabolismus

| | alle Patienten (n=149) | Diabetes mellitus-Gruppe (n=50) | IFG/IGT-Gruppe (n=71) | NGT-Gruppe (n=28) | P |
|--|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|----------------------|--------|
| Glukosemetabolismus | | | | | |
| Nüchternglukose, mg/dl | 127,4±3,0 | 167,0±5,2 | 110,8±1,4 | 98,9±1,4 | <0,001 |
| Glukosespiegel nach 60 min, OGTT, mg/dl | 237,6±6,8 | 320,9±11,2 | 215,1±4,9 | 151,6±5,5 | <0,001 |
| Glukosespiegel nach 120 min, OGTT, mg/dl | 201,7±8,3 | 311,0±12,6 | 166,1±6,3 | 104,5±4,7 | <0,001 |
| Insulin, µU/ml (n=144) | 20,5±4,8 | 36,0±13,7 | 13,3±1,8 | 11,0±3,3 | 0,013 |
| C-Peptid, ng/ml (n=144) | 3,5±0,2 | 3,2±0,3 | 3,8±0,3 | 3,5±0,6 | 0,235 |
| HbA _{1c} , % (n=135) | 6,3±0,1 | 7,3±0,2 | 5,8±0,1 | 5,7±0,1 | <0,001 |
| HOMA-IR (n=144) | 7,4±2,1 | 15,2±6,1 | 3,7±0,5 | 2,7±0,8 | <0,001 |
| IS _{QUICKI} (n=144) | 2,0±0,1 | 1,7±0,1 | 2,0±0,1 | 2,6±0,2 | 0,001 |

HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; HOMA-IR: „homeostasis model assessment-insulin resistance“; und IS_{QUICKI}: quantitativer Insulinsensitivitäts-Check-Index. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte stehen für den Vergleich zwischen Diabetes mellitus-Gruppe vs. IFG/IGT-Gruppe vs. NGT-Gruppe.

Tabelle 13. Medikation zum Untersuchungsbeginn

| | alle Patienten (n=149) | Diabetes mellitus-Gruppe (n=50) | IFG/IGT-Gruppe (n=71) | NGT-Gruppe (n=28) | P |
|---|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|----------------------|--------|
| antihypertensive Medikation | | | | | |
| Anzahl antihypertensiver Medikamente | 5,2±0,1 | 5,2±0,2 | 5,3±0,2 | 4,9±0,3 | 0,151 |
| ACE-Hemmer/AT ₁ -Rezeptorantagonisten, n (%) | 131 (88) | 46 (92) | 63 (89) | 22 (79) | 0,209 |
| β-Blocker, n (%) | 100 (67) | 38 (76) | 45 (63) | 17 (61) | 0,252 |
| Calcium-Kanal-Blocker, n (%) | 99 (66) | 30 (60) | 51 (72) | 18 (64) | 0,384 |
| Diuretika, n (%) | 125 (84) | 42 (84) | 57 (80) | 26 (93) | 0,309 |
| Aldosteronantagonisten, n (%) | 54 (36) | 14 (28) | 30 (42) | 10 (36) | 0,275 |
| zentrale Sympatholytika, n (%) | 9 (6) | 3 (6) | 4 (6) | 2 (7) | 0,960 |
| direkte Vasodilatoren, n (%) | 40 (27) | 18 (36) | 16 (23) | 6 (21) | 0,200 |
| antidiabetische Medikation | | | | | |
| Insulin, n (%) | 17 (11) | 17 (34) | 0 (0) | 0 (0) | <0,001 |
| langwirkend, n (%) | 15 (10) | 15 (30) | 0 (0) | 0 (0) | <0,001 |
| kurzwirkend, n (%) | 11 (7) | 11 (22) | 0 (0) | 0 (0) | <0,001 |
| intermediär wirkend, n (%) | 2 (1) | 2 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0,134 |
| Kombinationsinsulin, n (%) | 2 (1) | 2 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0,134 |
| Orale Antidiabetika, n (%) | 39 (26) | 34 (68) | 5 (7) | 0 (0) | <0,001 |
| Sulfonylharnstoffe, n (%) | 5 (3) | 3 (6) | 2 (3) | 0 (0) | 0,346 |
| Biguanide, n (%) | 36 (24) | 31 (62) | 5 (7) | 0 (0) | <0,001 |
| andere, n (%) | 14 (9) | 12 (24) | 12 (24) | 0 (0) | <0,001 |

ACE-Hemmer: Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer; AT₁-Rezeptorantagonist: Angiotensin₁-Rezeptorantagonist. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte stehen für den Vergleich zwischen Diabetes mellitus-Gruppe vs. IFG/IGT-Gruppe vs. NGT-Gruppe.

Von den insgesamt 150 Patienten dieser untersuchten Gruppe erschienen zur 3-, 6- und 12-Monats-Nachuntersuchung jeweils nur noch 136, 135 und 106 Patienten, wodurch die unterschiedlichen Gruppengrößen bei den Nachbeobachtungen zustande kommen. Gründe für die Nicht-Teilnahme an den Nachuntersuchungen waren ein Rückzug des Einverständnisses für die Studienteilnahme, der Wunsch auf Nachuntersuchung beim behandelnden Hausarzt/Kardiologen im Heimatort, das Versäumnis des Nachuntersuchungs-Termins sowie weitere nicht näher angegebene Gründe.

4.2.2 Effekte der renalen Denervation auf den Blutdruck

Bei allen anhand des OGTT eingeteilten Gruppen zeigte sich zu den Nachuntersuchungszeitpunkten eine signifikante Reduktion des Praxisblutdrucks (vgl. Abbildung 19-21).

4.2.2.1 DM-Gruppe

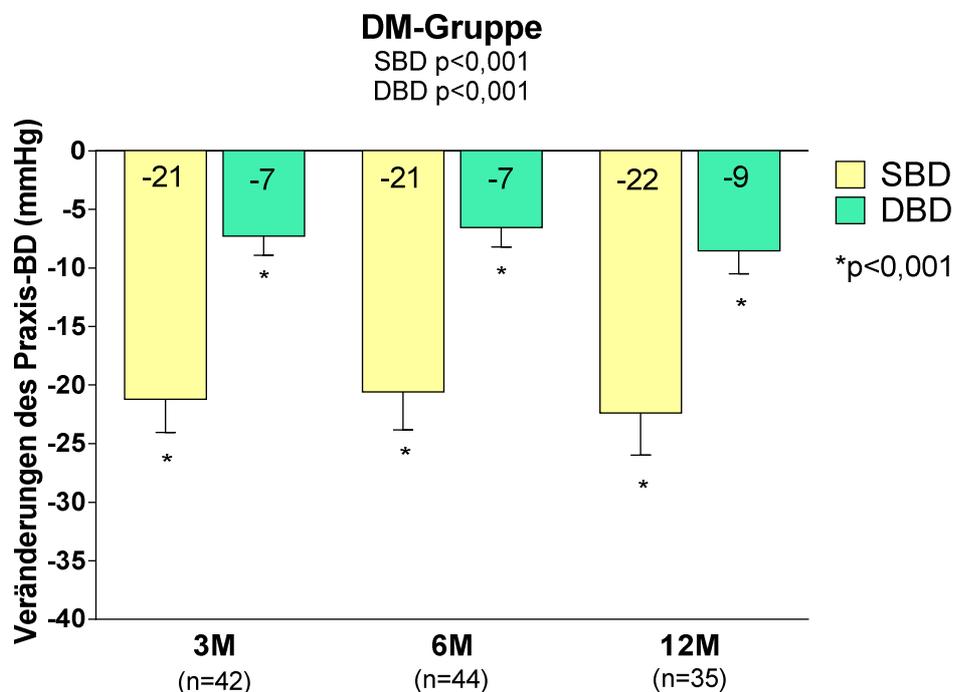


Abbildung 19. Veränderungen des Praxisblutdrucks in der DM-Gruppe nach RDN

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

Bei der DM-Gruppe lag der mittlere Praxisblutdruck bei Erstuntersuchung bei $174\pm 2/88\pm 2$ mmHg. Zum 3- und 6-Monats-Untersuchungszeitpunkt lag jeweils eine Reduktion des Praxis-SBD von -21 ± 3 mmHg vor, nach 12 Monaten betrug sie -22 ± 4 mmHg (p-Wert für Trend $<0,001$; $p<0,001$ für alle Zeitpunkte). Die mittlere Reduktion des Praxis-DBD betrug nach 3, 6 und 12 Monaten jeweils -7 ± 2 mmHg, -7 ± 2 mmHg und -9 ± 2 mmHg (p-Wert für Trend $<0,001$; $p<0,001$ für alle Zeitpunkte).

4.2.2.2 IFG/IGT-Gruppe

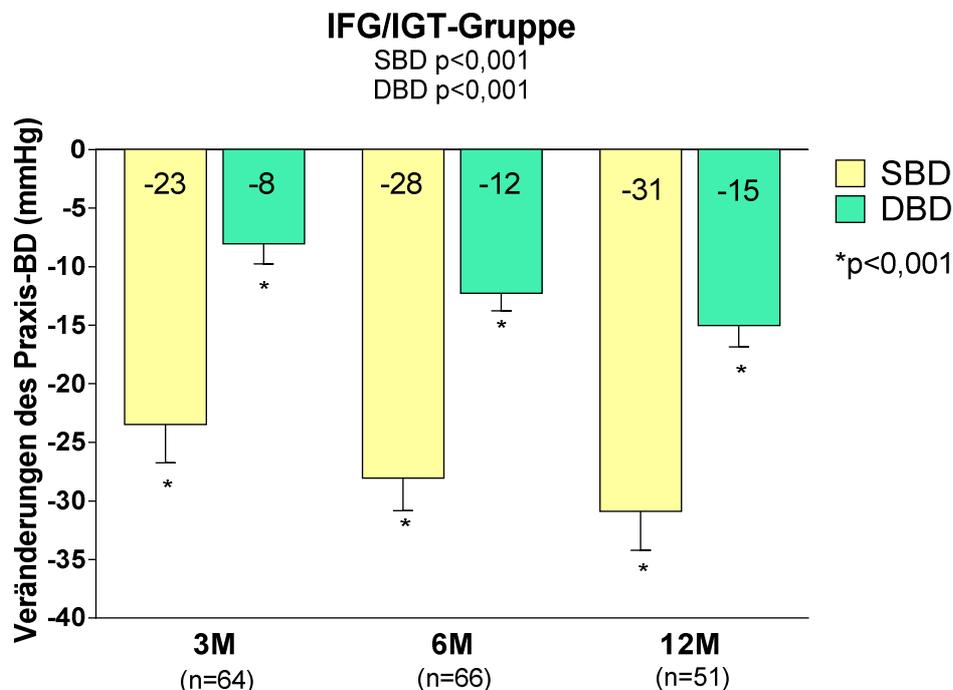


Abbildung 20. Veränderungen des Praxisblutdrucks in der IFG/IGT-Gruppe nach RDN

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

Der Ausgangsblutdruck betrug bei dieser Gruppe $174\pm 2/94\pm 2$ mmHg. 3, 6 und 12 Monate nach RDN konnte eine Reduktion des Praxis-SBD von jeweils -23 ± 3 mmHg, -28 ± 3 mmHg und -31 ± 3 mmHg verzeichnet werden (p-Wert für Trend $<0,001$). Die mittlere Reduktion des Praxis-DBD betrug zu den angegebenen

Zeitpunkten jeweils -8 ± 2 mmHg, -12 ± 1 mmHg und -15 ± 2 mmHg (p-Wert für Trend $<0,001$).

4.2.2.3 NGT-Gruppe

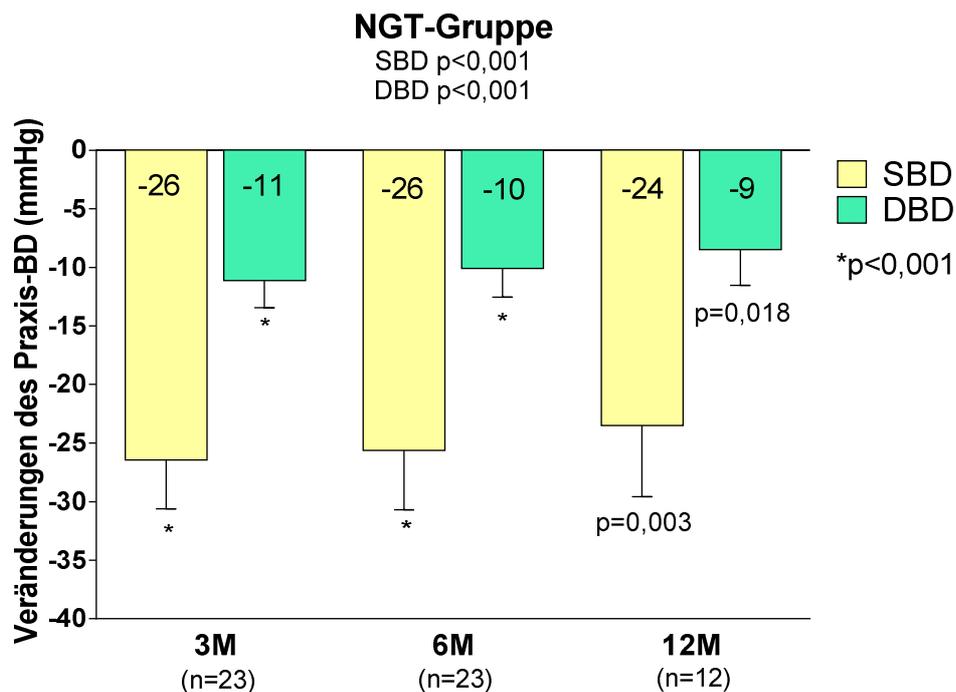


Abbildung 21. Veränderungen des Praxisblutdrucks in der NGT-Gruppe nach RDN

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

Der durchschnittliche Praxisblutdruck der NGT-Gruppe lag zu Untersuchungsbeginn bei $167\pm 3/91\pm 3$ mmHg. Die durchschnittliche Reduktion des Praxis-SBD betrug nach 3, 6 und 12 Monaten jeweils -26 ± 4 mmHg, -26 ± 5 mmHg und -24 ± 6 mmHg. Der Praxis-DBD wurde zu den angegebenen Untersuchungszeitpunkten um jeweils -11 ± 2 mmHg, -10 ± 2 mmHg und -9 ± 3 mmHg gesenkt (p-Wert für Trend $<0,001$ für SBD und DBD; $p < 0,001$ für SBD und DBD 3 und 6 Monate nach RDN; $p = 0,003$ für SBD und $p = 0,018$ für DBD 12 Monate nach RDN).

Zudem konnte in allen Gruppen bereits nach 3 Monaten eine signifikante

Reduktion des 24h-Blutdrucks dokumentiert werden (vgl. Abbildung 22-24): $-8\pm 3/-4\pm 2$ mmHg bei der DM-Gruppe ($p=0,007$), $-12\pm 3/-5\pm 1$ mmHg bei der IFG/IGT-Gruppe ($p<0,002$) und $-10\pm 4/-5\pm 2$ mmHg bei der NGT-Gruppe ($p<0,04$). Auch nach 12 Monaten lag eine Reduktion des 24h-Blutdrucks vor, die für die DM- und IFG/IGT-Gruppe signifikant ausfiel ($-12\pm 4/-5\pm 1$ mmHg bei der DM-Gruppe, $-11\pm 2/-6\pm 1$ mmHg bei der IFG/IGT-Gruppe, $p<0,01$ für beide Gruppen und p -Wert für Trend $<0,001$ für beide Gruppen), nicht jedoch für die NGT-Gruppe ($-9\pm 6/-5\pm 4$ mmHg, $p=0,149$ für SBD und $p=0,189$ für DBD, p -Wert für Trend $<0,05$ für SBD und DBD).

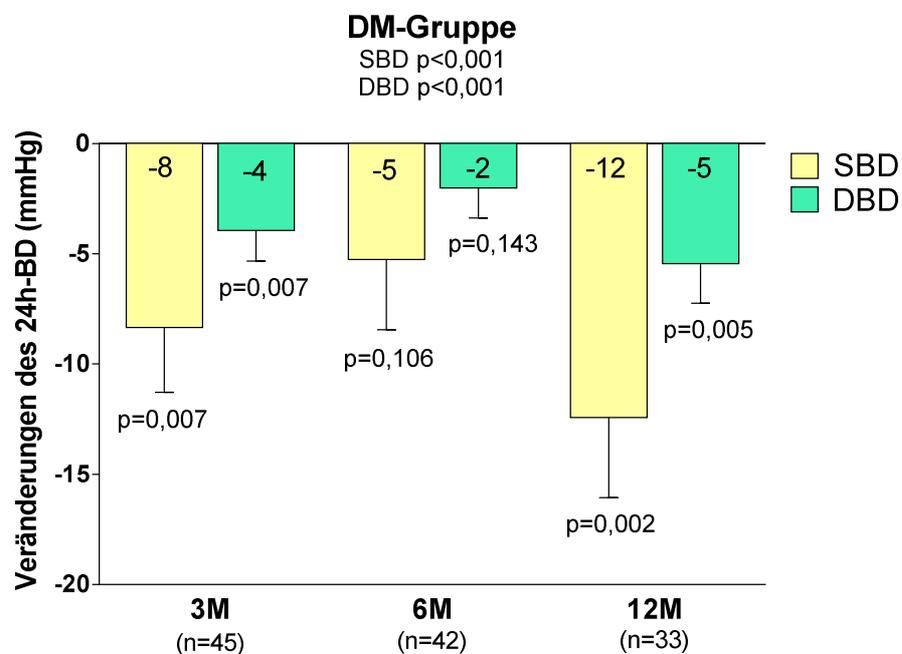


Abbildung 22. Veränderungen des 24h-Blutdrucks in der DM-Gruppe nach RDN

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

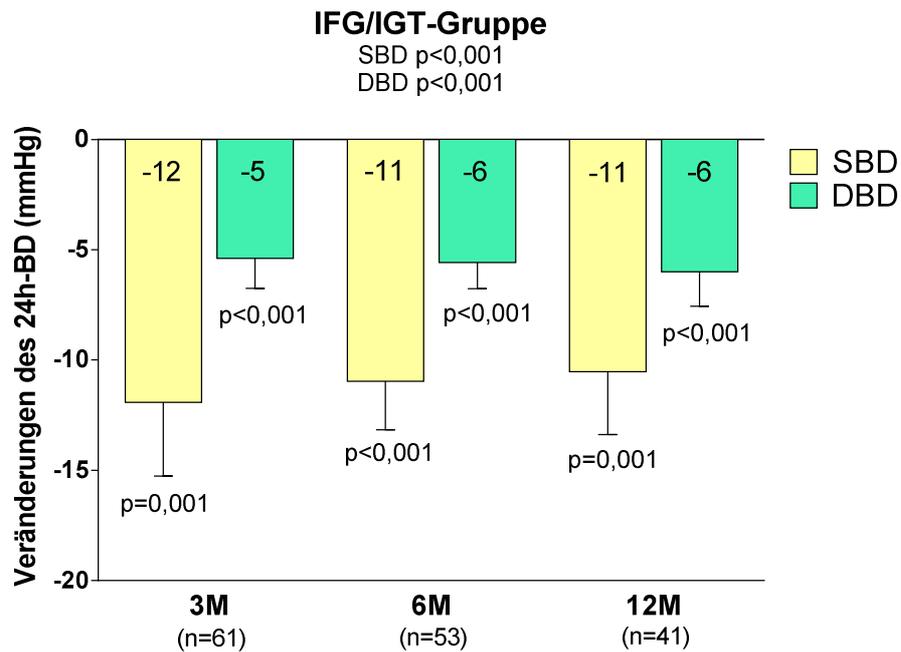


Abbildung 23. Veränderungen des 24h-Blutdrucks in der IFG/IGT-Gruppe nach RDN

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

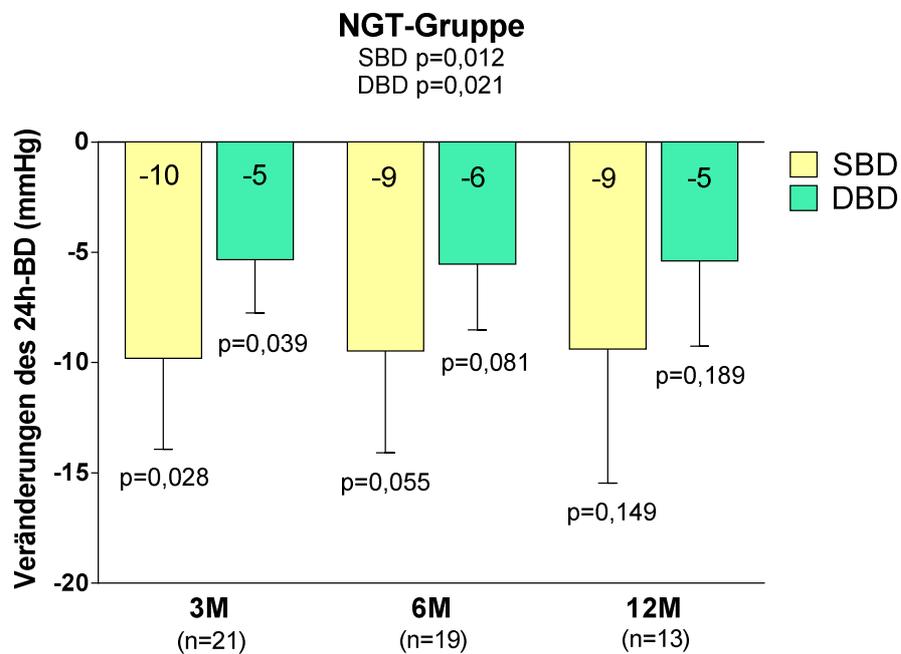


Abbildung 24. Veränderungen des 24h-Blutdrucks in der NGT-Gruppe nach RDN

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

6 Monate nach RDN zeigte sich eine Blutdruck-Response-Rate von 78%, die nach 12 Monaten auf 81% anstieg. Dabei konnte bei 60% der behandelten Patienten eine Senkung des Praxis-SBD von ≥ 20 mmHg dokumentiert werden (vgl. Abbildung 25).

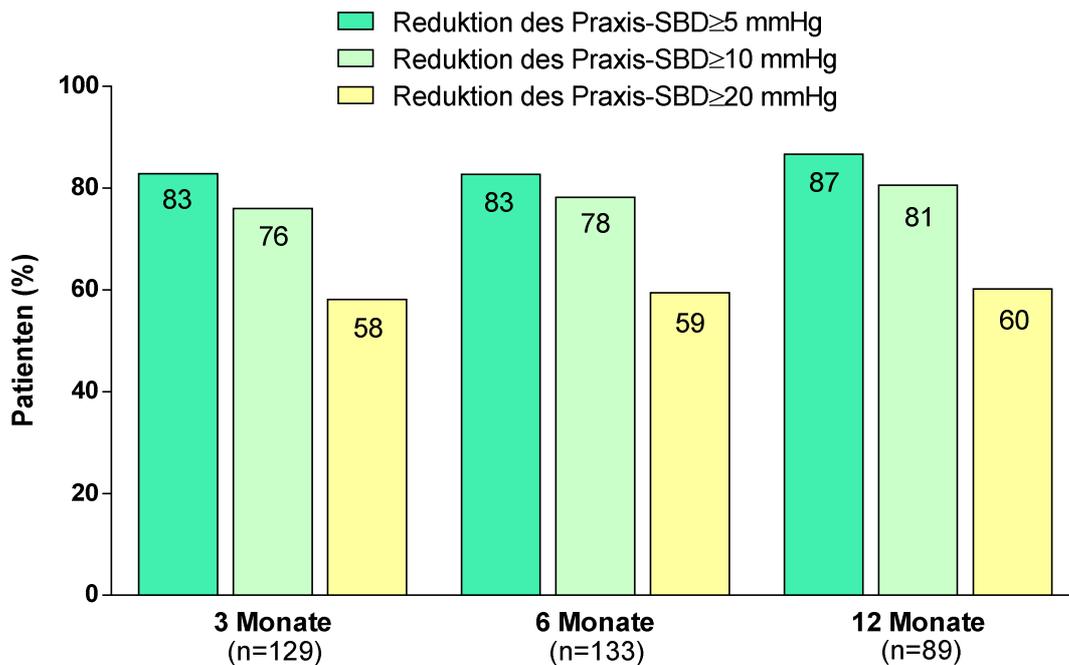
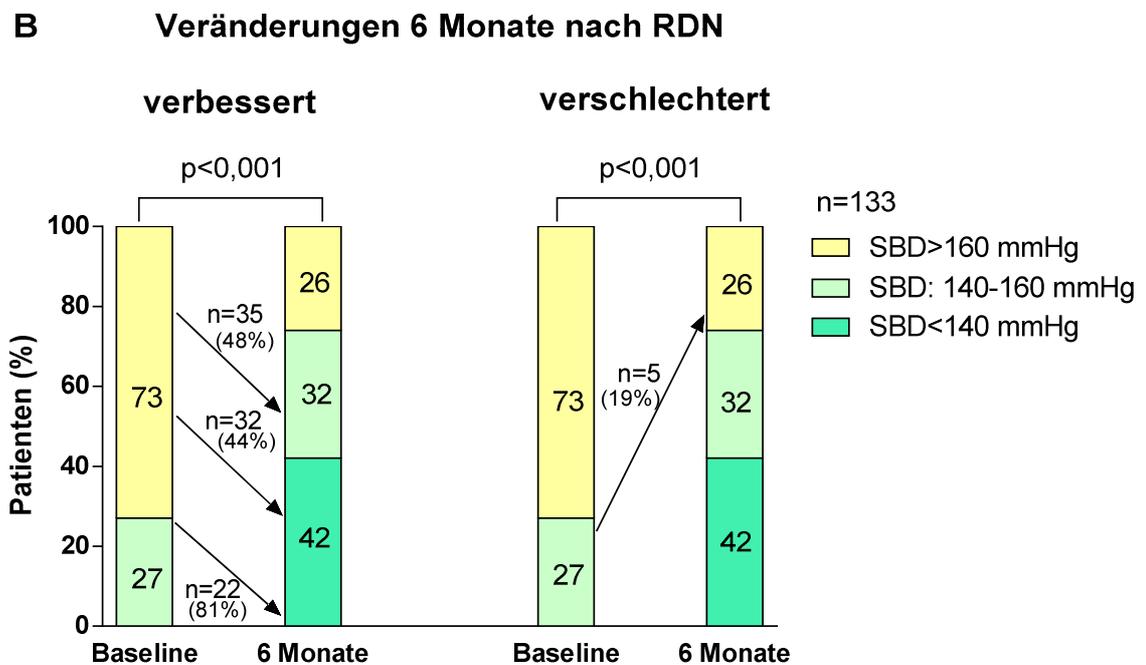
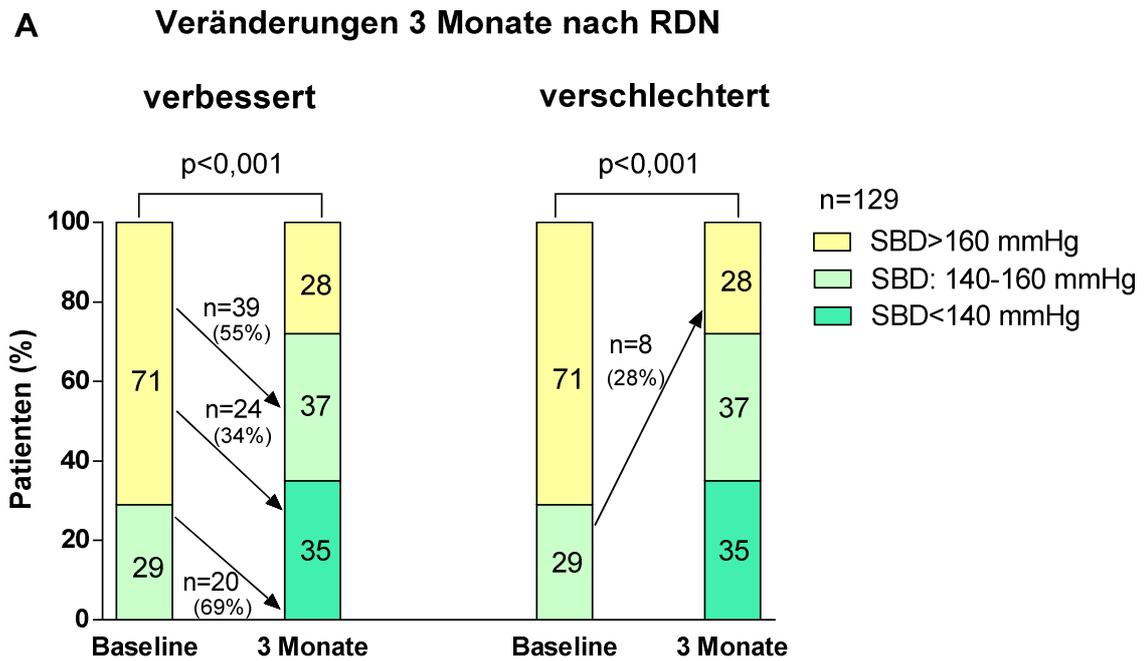


Abbildung 25. Response-Rate der OGTT-Gruppe nach RDN

6 Monate nach RDN konnte der SBD bei 42% der behandelten Patienten in den Zielbereich gesenkt werden (vgl. Abbildung 26). Dies war auch noch 12 Monate nach RDN zu verzeichnen (etwa 40%). Dabei zeigte sich, dass der größte Anteil der Patienten, deren Blutdruck in den Zielbereich gesenkt wurde, zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung einen Praxis-SBD >160 mmHg aufwies. So ließ sich aus den Daten der 6-Monats-Nachuntersuchung feststellen, dass von 73% der Patienten mit systolischen Blutdruckwerten >160 mmHg 32 Patienten (44%) in die Gruppe mit einem SBD von <140 mmHg gewechselt waren.



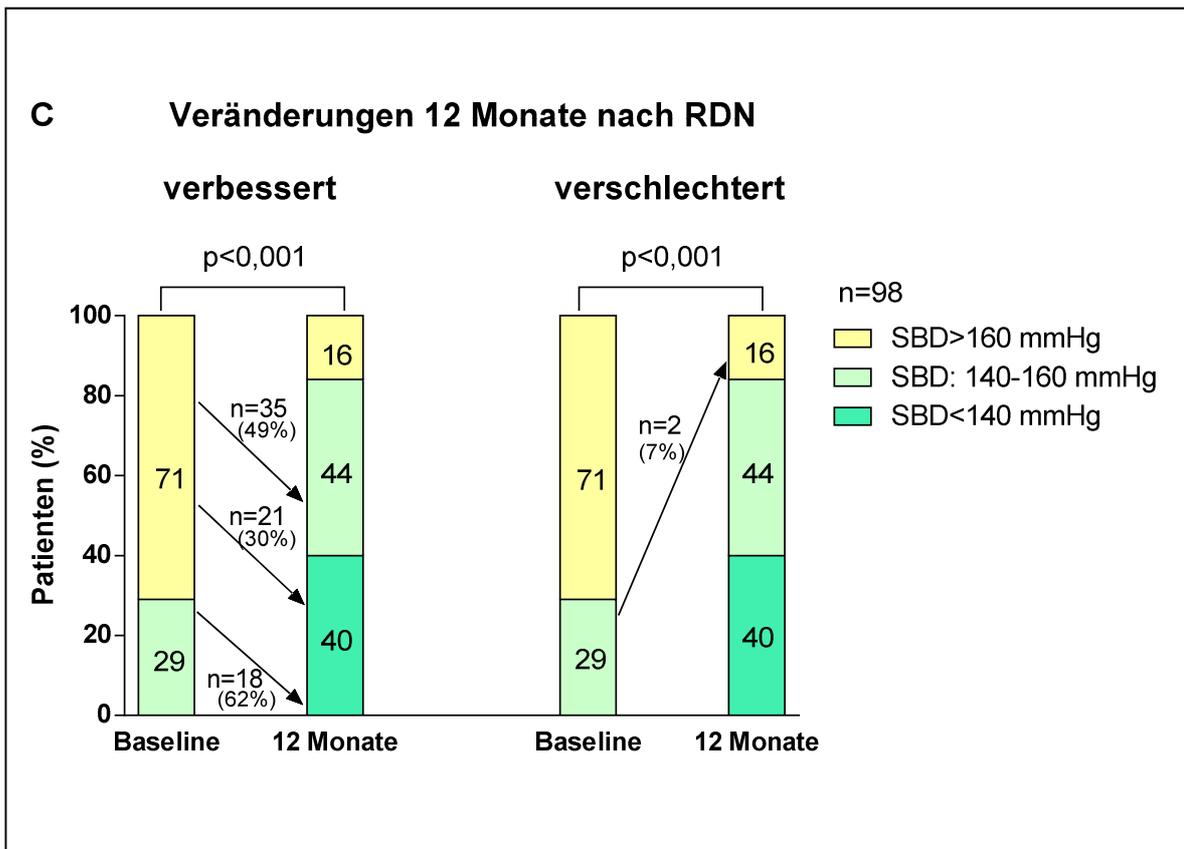


Abbildung 26. Veränderungen der Blutdruckterzile der OGTT-Gruppen 3 Monate (A), 6 Monate (B) und 12 Monate (C) nach RDN

Darstellung der Patienten mit systolischen Blutdruckwerten von <140 mmHg, 140-160 mmHg und >160 mmHg bei Untersuchungsbeginn sowie nach 3, 6 und 12 Monaten nach RDN. Die Pfeile veranschaulichen die Anzahl der Patienten, die in ein anderes Blutdruckterzil wechselten. P-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Um den Zusammenhang zwischen der Höhe des Ausgangsblutdrucks und der Blutdruckreduktion nach RDN zu untersuchen, wurde die Patientengruppe basierend auf dem SBD zur Erstuntersuchung in drei Terzile eingeteilt und bezüglich der Blutdruckreduktion nach RDN verglichen (vgl. Abbildung 27). Das erste Terzil umfasste Patienten, deren SBD <160 mmHg war, das zweite Terzil die Patienten, die einen SBD von 160-180 mmHg aufwiesen und das dritte Terzil diejenigen Patienten, die einen Ausgangsblutdruck von >180 mmHg hatten. Nach 3, 6 und 12 Monaten zeigte sich in allen Terzilen eine signifikante Blutdruckreduktion, die im dritten Terzil am höchsten ausfiel: nach 12 Monaten lag beim dritten Terzil eine Blutdruckreduktion von $-48,4 \pm 4,2$ mmHg ($p < 0,001$), beim zweiten Terzil von $-22,4 \pm 2,4$ mmHg ($p < 0,001$) und beim ersten Terzil von $-10,4 \pm 4,1$ mmHg ($p = 0,023$) vor. Die Terzile unterschieden sich dabei signifikant voneinander ($p < 0,001$).

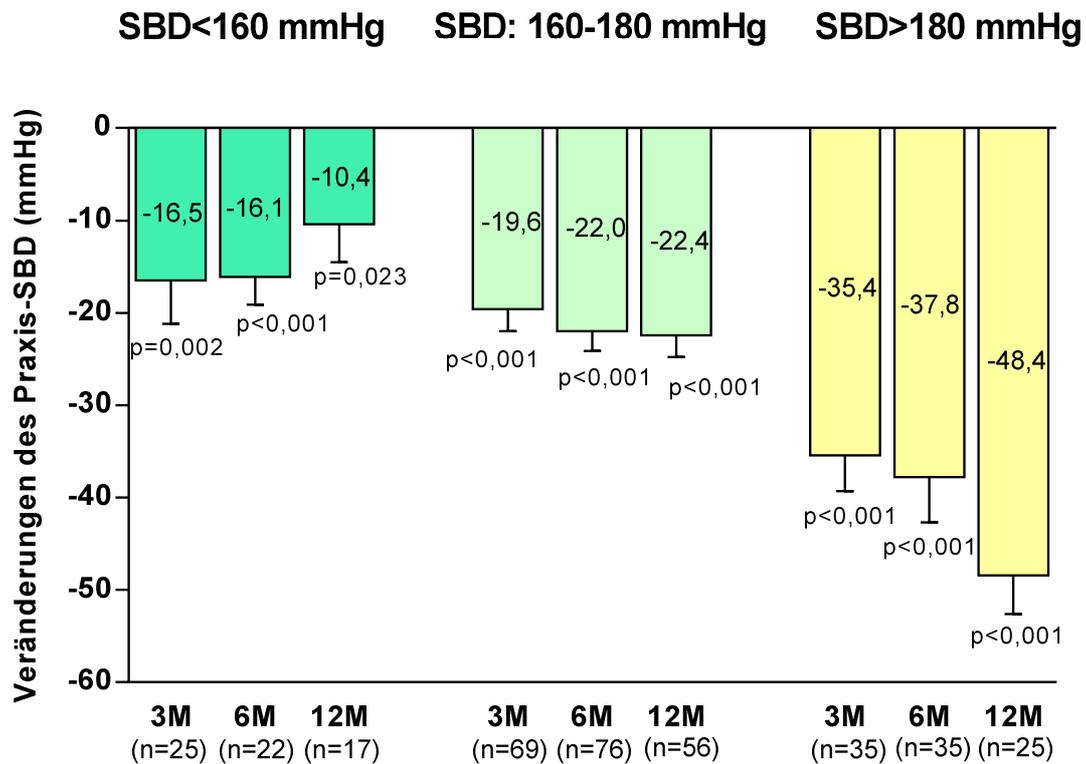


Abbildung 27. Blutdruckterzile der OGTT-Gruppe: Veränderungen des SBD nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Patienten und behandelnde Ärzte wurden angewiesen, die blutdrucksenkende Medikation während des Zeitraums der Datenerhebung, wenn aus medizinischer Sicht nicht zwingend erforderlich, nicht zu ändern. Dennoch kam es bei 36 Patienten (24%) während des Nachbeobachtungszeitraums zu einer Reduktion der antihypertensiven Medikation aufgrund nachgewiesener Blutdruckreduktion unter den jeweiligen Zielblutdruck oder aufgrund der Entwicklung Hypotoniebedingter Symptomatik. Bei 29 Patienten (20%), deren Blutdruck 3 bzw. 6 Monate nach Prozedur oberhalb des Zielbereichs verblieb, wurde die antihypertensive Medikation erhöht.

4.2.3 Effekte der renalen Denervation auf die Herzfrequenz

Während sich für die gesamte Gruppe mit OGTT eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz (HF) mit $-2,7 \pm 0,9$ bpm 6 Monate nach RDN ($p=0,003$) und $-3,2 \pm 1,0$ bpm 12 Monate nach RDN ($p=0,001$) zeigte, ging aus der Subgruppenanalyse lediglich für die Gruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) eine signifikante Reduktion der HF nach 6 und 12 Monaten von jeweils $-3,4 \pm 1,3$ bpm ($p=0,011$) und $-5,6 \pm 1,5$ bpm ($p<0,001$) hervor (vgl. Abbildung 28). Bei der Gruppe mit normaler Glukosetoleranz (NGT) und der Gruppe mit Diabetes mellitus (DM) waren hingegen keine signifikanten Veränderungen zu verzeichnen.

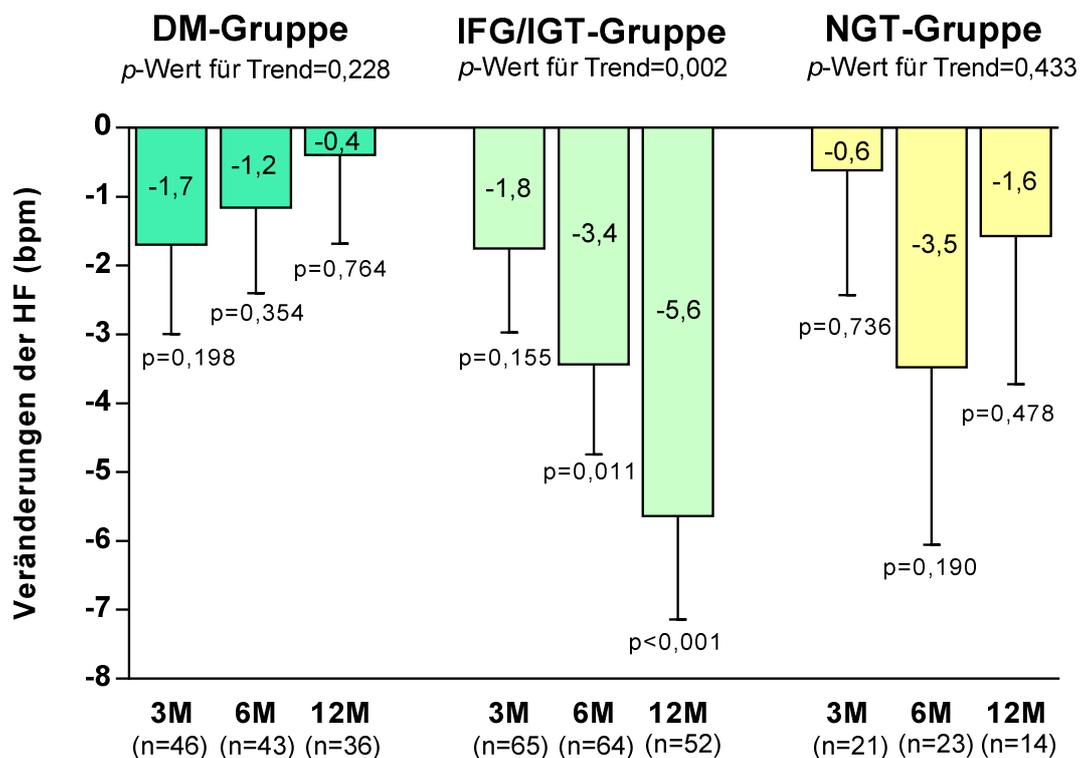


Abbildung 28. Veränderungen der Herzfrequenz in den OGTT-Gruppen nach RDN

HF: Herzfrequenz; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline, sofern nicht anders angegeben.

Bei der Einteilung der Patienten der IFG/IGT-Gruppe ($n=71$) in Terzile basierend auf der HF zur Erstuntersuchung (erstes Terzil: Patienten mit einer

HF <60 bpm, zweites Terzil: Patienten mit einer HF von 60-70 bpm und drittes Terzil: Patienten mit einer HF >70 bpm) zeigte sich, dass es ausschließlich in der Subgruppe mit einer HF >70 bpm zu einer signifikanten Reduktion der HF von jeweils $-6,0 \pm 2$ bpm ($p=0,006$), $-9,7 \pm 1,9$ bpm ($p<0,001$) und $-11,4 \pm 2,6$ bpm ($p<0,001$) 3, 6 und 12 Monate nach RDN kam (vgl. Abbildung 29).

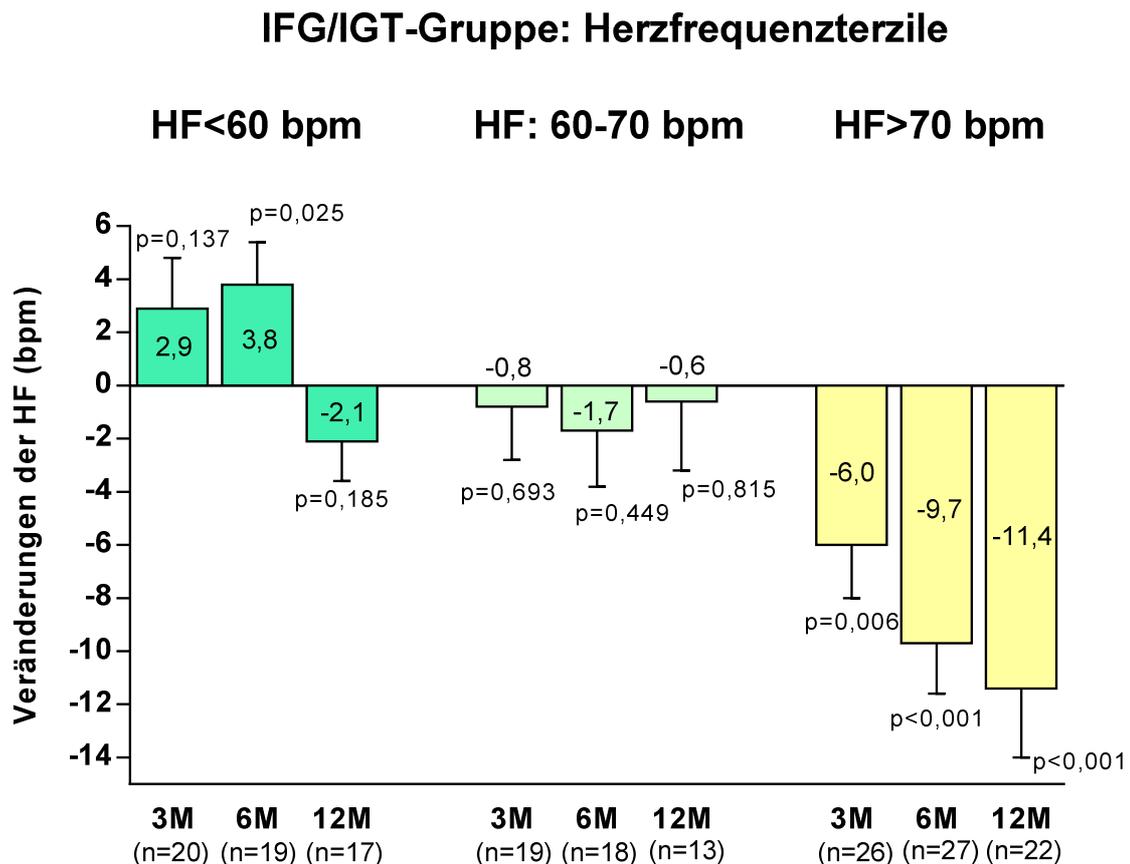


Abbildung 29. Herzfrequenzterzile: Veränderungen der Herzfrequenz innerhalb der IFG/IGT-Gruppe nach RDN

HF: Herzfrequenz; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Bei der Untersuchung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen den Veränderungen des Praxis-SBD und den Veränderungen der HF in der IFG/IGT-Gruppe nach RDN zeigte sich nach 6 Monaten keine statistisch signifikante Korrelation ($r=0,177$, $p=0,161$; vgl. Abbildung 30).

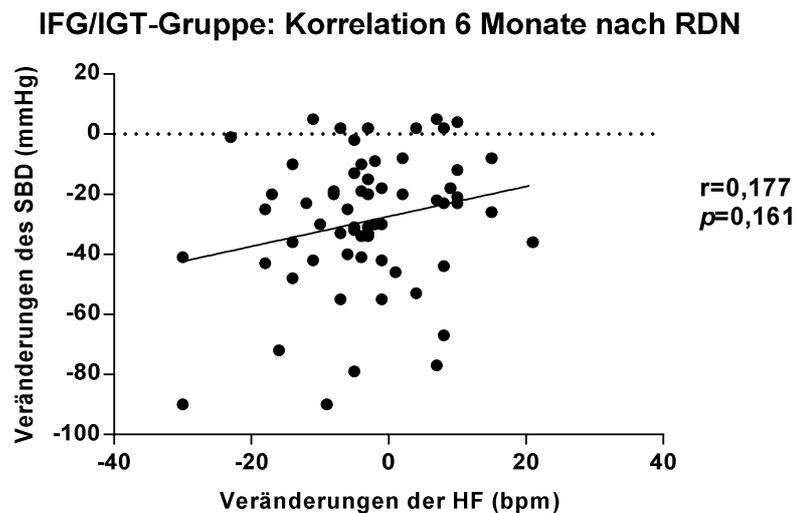


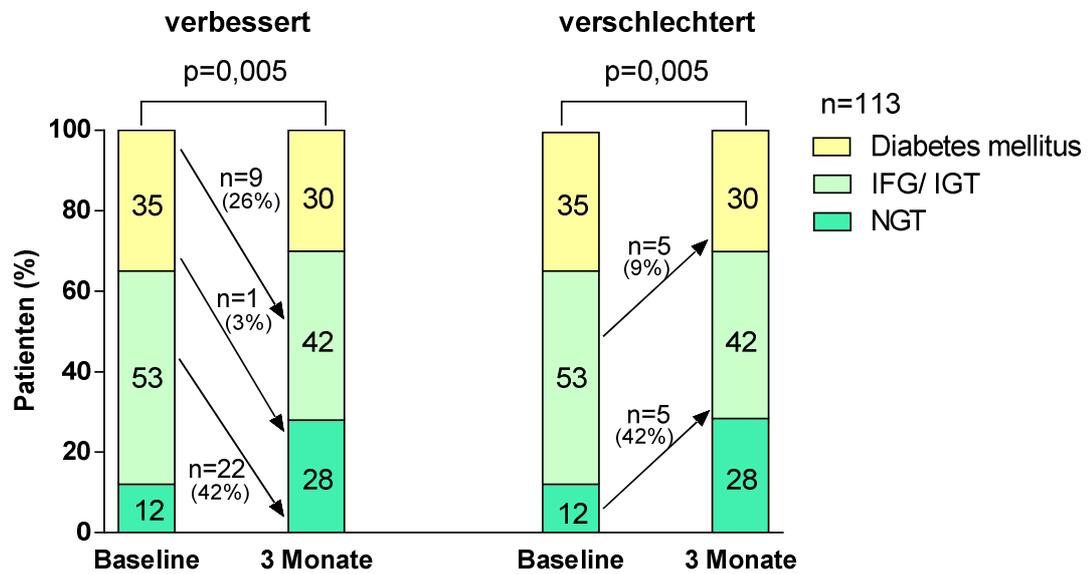
Abbildung 30. Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und HF-Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe 6 Monate nach RDN

Streudiagramm zur Untersuchung auf Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und HF-Veränderungen; r =Korrelationskoeffizient; p -Wert bezieht sich auf die Korrelation zwischen SBD- und HF-Veränderung

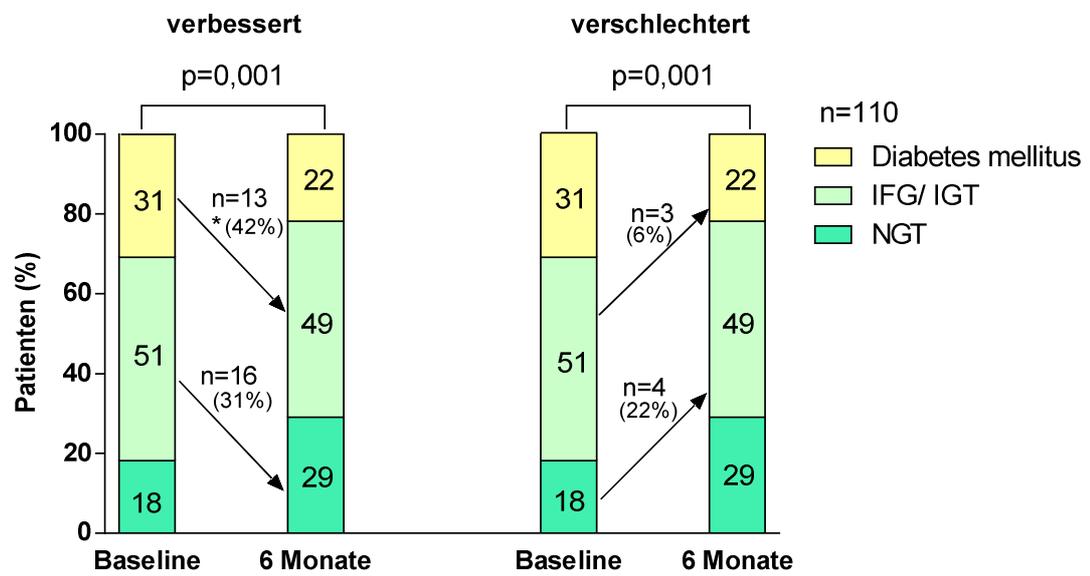
4.2.4 Effekte der renalen Denervation auf den Glukosemetabolismus

Basierend auf den Ergebnissen des OGTT kam es bei der gesamten Patientengruppe ($n=149$) bereits nach 3 Monaten und auch bei den folgenden Nachbeobachtungszeitpunkten zu einer signifikanten Änderung der Gruppenzugehörigkeit mit einer Größenzunahme der NGT-Gruppe und einer Größenabnahme der IFG/IGT- und DM-Gruppe (vgl. Abbildung 31). Während zu Untersuchungsbeginn 16% der NGT-Gruppe, 53% der IFG/IGT-Gruppe und 31% der DM-Gruppe angehörten, ließen sich nach 12 Monaten 41% der behandelten Patienten der NGT-Gruppe, 38% der IFG/IGT-Gruppe und 21% der DM-Gruppe zuordnen ($p<0,001$). Dabei verbesserten sich 12 Monate nach RDN insgesamt 36 Patienten im OGTT: 10 Patienten der ursprünglichen DM-Gruppe (32%) wechselten in die IFG/IGT-Gruppe und 26 Patienten der ursprünglichen IFG/IGT-Gruppe (49%) in die NGT-Gruppe. 4 Patienten verschlechterten sich im OGTT: 3 Patienten der ursprünglichen NGT-Gruppe (19%) wechselten in die IFG/IGT-Gruppe und ein Patient wechselte von der ursprünglichen IFG/IGT-Gruppe (2%) in die DM-Gruppe.

A Veränderungen der OGTT-Gruppen 3 Monate nach RDN



B Veränderungen der OGTT-Gruppen 6 Monate nach RDN



*davon 1 Patient mit erhöhtem Bedarf an antidiabetischer Medikation nach 6 Monaten

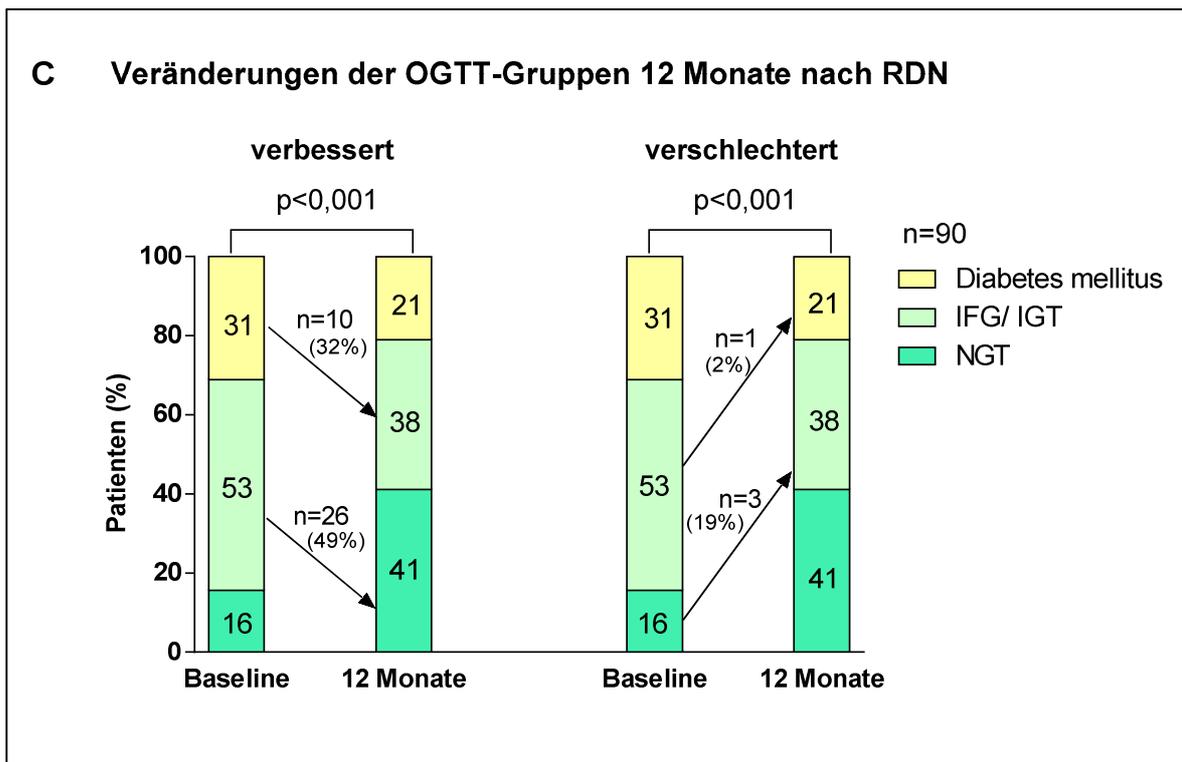


Abbildung 31. Veränderungen der OGTT-Gruppenzugehörigkeit 3 (A), 6 (B) und 12 Monate (C) nach RDN

Die Pfeile veranschaulichen die Anzahl der Patienten, die in eine andere OGTT-Gruppe wechselten. p-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Bis hin zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 12 Monaten nach RDN zeigten sich in keiner der OGTT-Gruppen signifikante Veränderungen bezüglich der Nüchtern glukose-, der Nüchtern insulin- oder der Nüchtern-C-Peptid-Spiegel, des HOMA-IR (vgl. Abbildung 32-35) und IS_{QUICKI} sowie des HbA_{1c} -Spiegels. Lediglich bei der DM-Gruppe lag nach 3 Monaten eine signifikante Reduktion der Nüchtern glukosewerte von $-17,0 \pm 6,6$ mg/dl vor ($p=0,014$). Die Reduktionen der Nüchtern glukose nach 6 und 12 Monaten waren hingegen nicht signifikant (vgl. Abbildung 32).

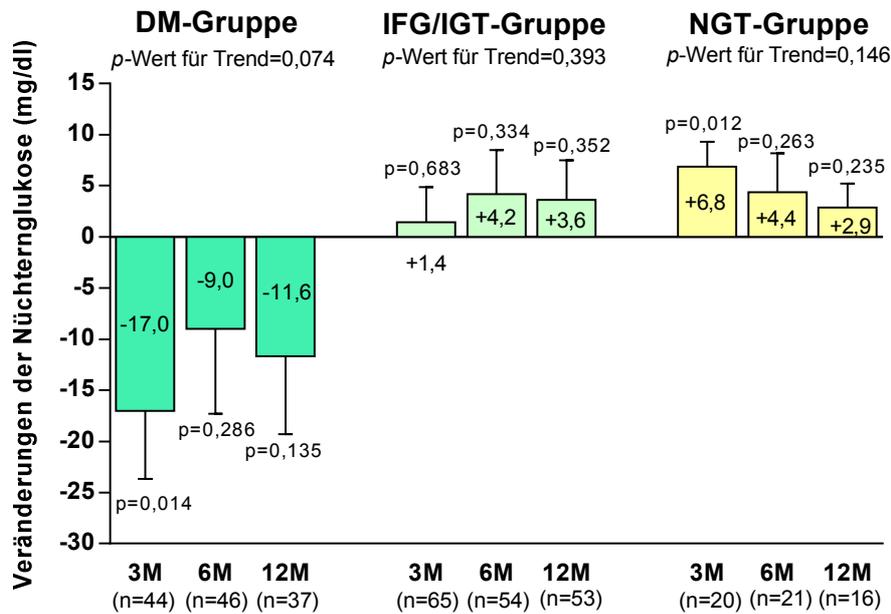


Abbildung 32. Veränderungen der Nüchtern glukose in den OGTT-Gruppen nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline, sofern nicht anders angegeben.

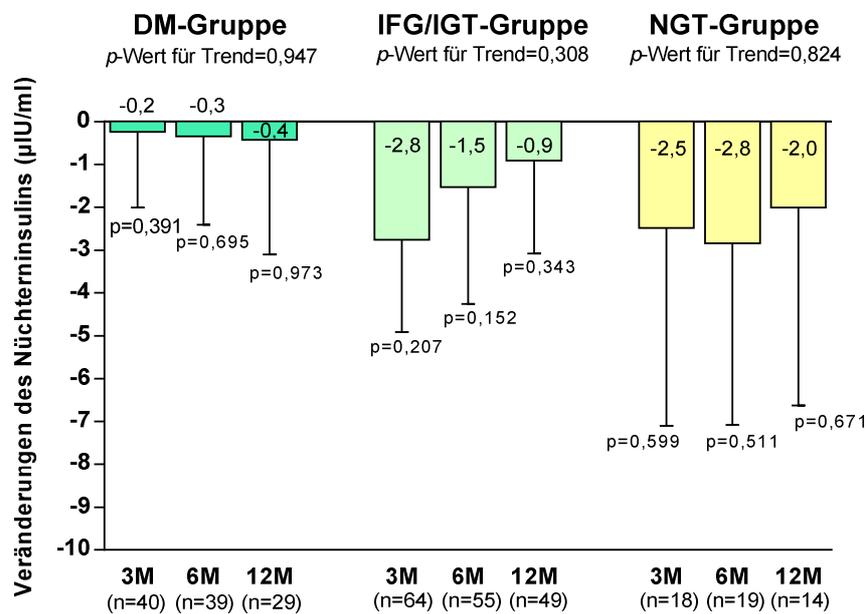


Abbildung 33. Veränderungen des Nüchterninsulins in den OGTT-Gruppen nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline, sofern nicht anders angegeben.

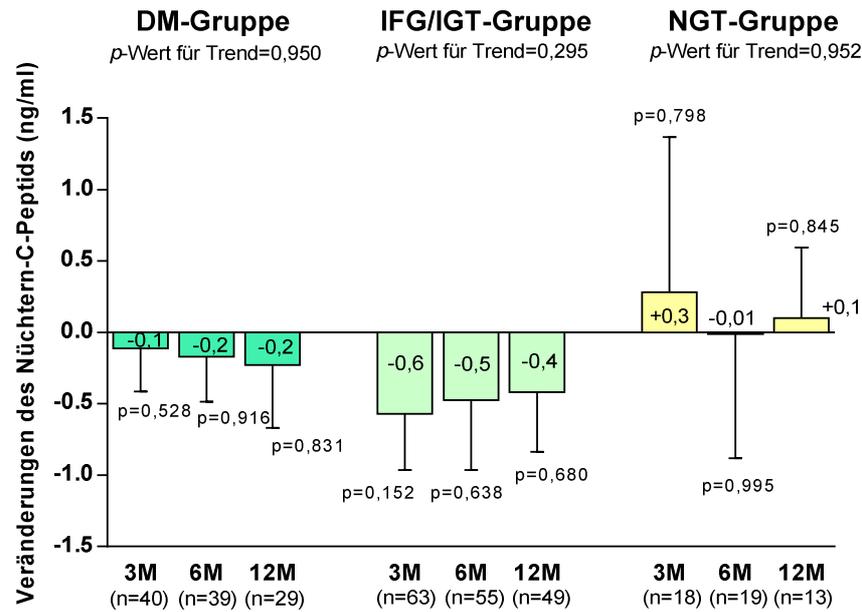


Abbildung 34. Veränderungen des Nüchtern-C-Peptids in den OGTT-Gruppen nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline, sofern nicht anders angegeben.

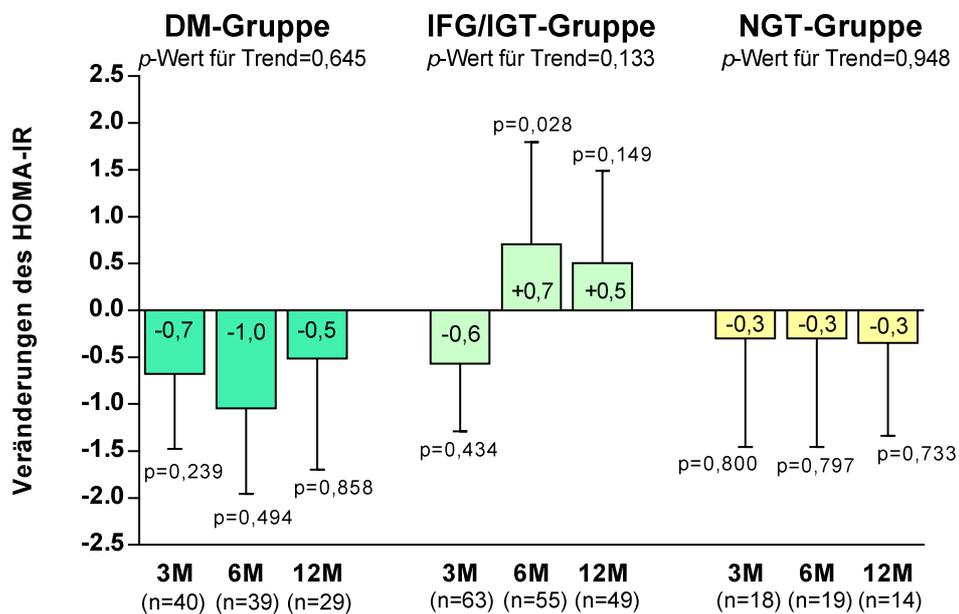


Abbildung 35. Veränderungen des HOMA-IR in den OGTT-Gruppen nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline, sofern nicht anders angegeben.

Bei der Gruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) zeigte sich nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion der 60- und 120-min-Glukosespiegel im Rahmen des durchgeführten OGTT von $23,3 \pm 7,2$ mg/dl ($p=0,002$) und $29,6 \pm 8,0$ mg/dl ($p=0,001$), die zum 12-Monats-Untersuchungszeitpunkt weiter zunahm ($-36,9 \pm 7,6$ mg/dl und $-41,9 \pm 6,8$ mg/dl; $p < 0,001$ für beide Werte; p -Wert für Trend $< 0,001$ für alle Werte und Zeitpunkte). Bei den anderen Gruppen waren diesbezüglich keine signifikanten Veränderungen zu verzeichnen (vgl. Abbildung 36 und 37).

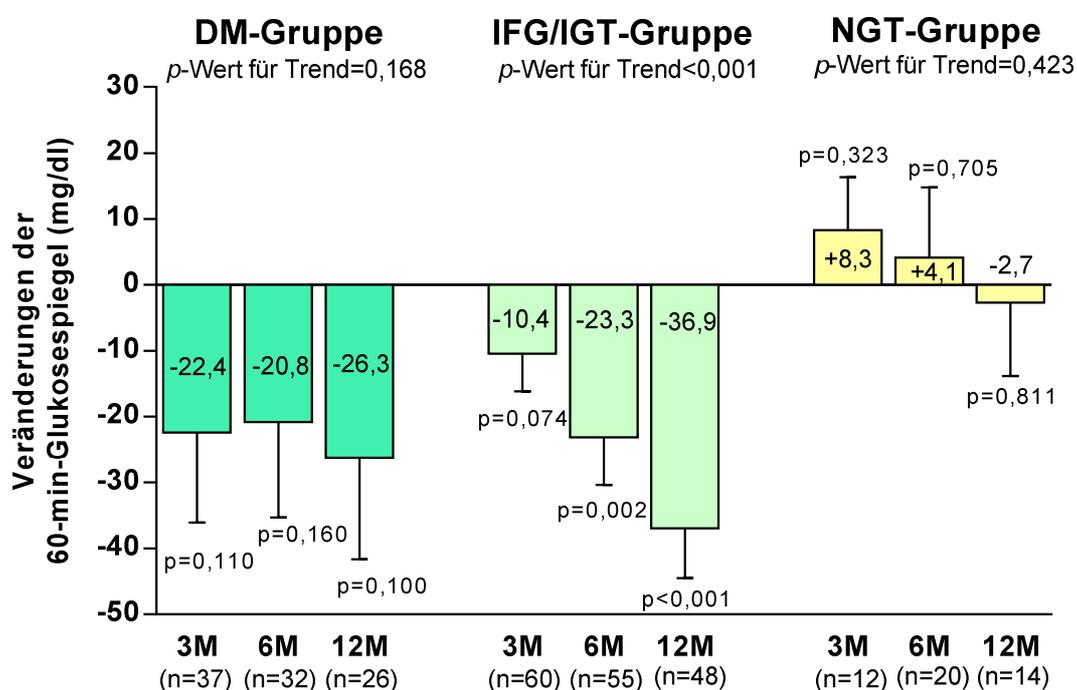


Abbildung 36. Veränderungen der 60-min-Glukosespiegel in den OGTT-Gruppen nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p -Werte sind Vergleiche zur Baseline, sofern nicht anders angegeben.

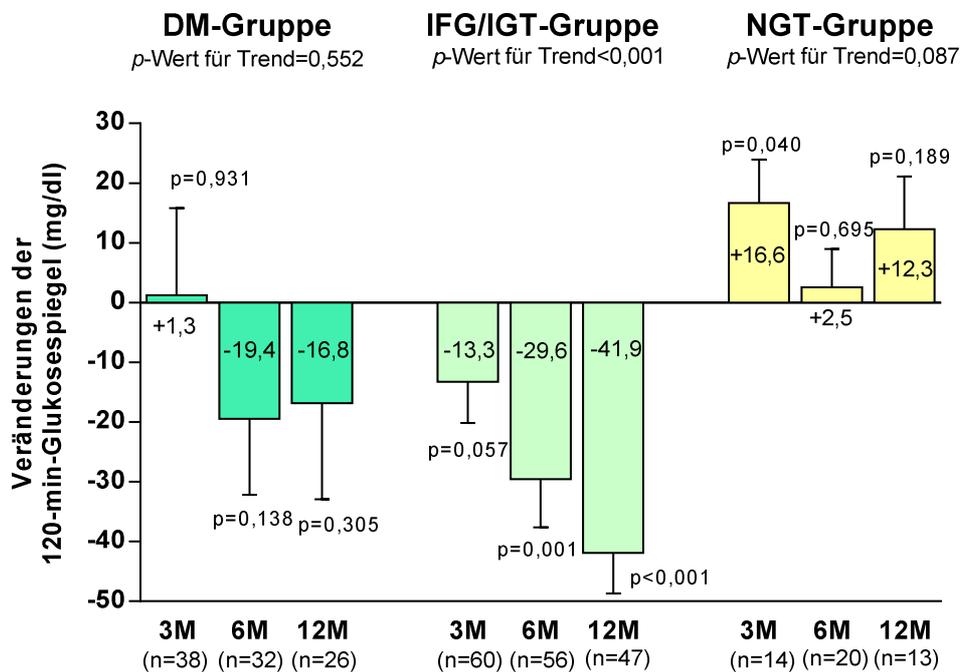


Abbildung 37. Veränderungen der 120-min-Glukosespiegel in den OGTT-Gruppen nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline, sofern nicht anders angegeben.

Bei der Einteilung der IFG/IGT-Gruppe in Terzile und bei deren Vergleich zeigte sich, dass die Reduktionen sowohl der 60- als auch der 120-min-Glukosespiegel in dem Terzil mit dem höchsten Glukosewert zum Untersuchungsbeginn am ausgeprägtesten ausfielen. Für die Darstellung der Veränderungen der 60-min-Glukose umfasste das erste Terzil Patienten mit Glukosespiegeln <193 mg/dl, das zweite Terzil Patienten mit einem Glukosespiegel von 193-254 mg/dl und das dritte Terzil Patienten mit Glukosespiegeln >254 mg/dl (vgl. Abbildung 38).

IFG/IGT-Gruppe: Terzile der 60-min-Glukose

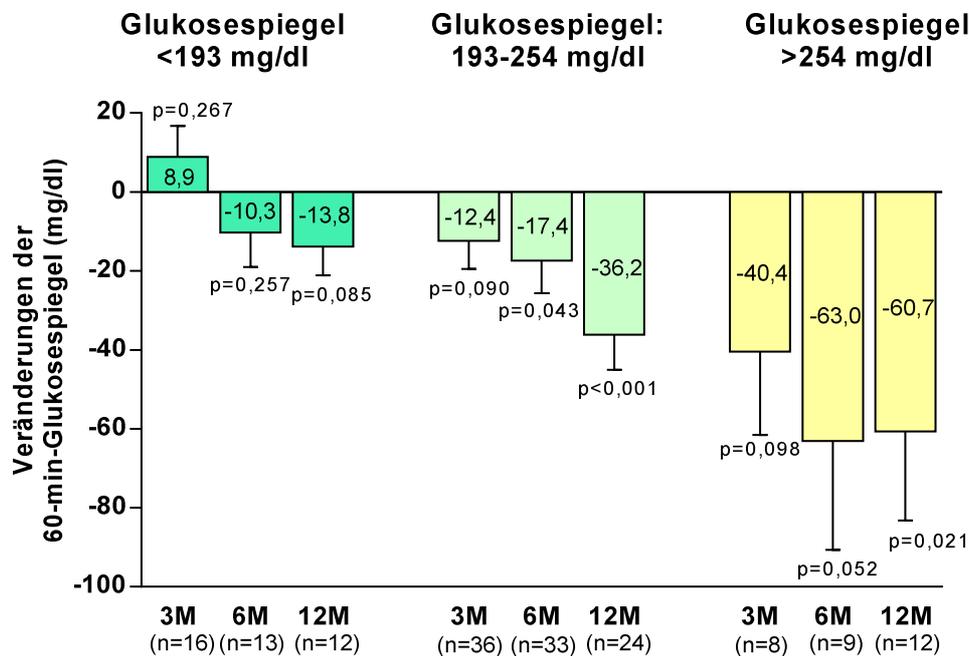


Abbildung 38. Terzile der 60-min-Glukose: Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Folgende drei Terzile wurden zur Darstellung der Veränderungen der 120-min-Glukosespiegel gebildet: erstes Terzil mit Glukosespiegeln <142 mg/dl, zweites Terzil mit Glukosespiegeln von 142-229 mg/dl und drittes Terzil mit Glukosespiegeln >229 mg/dl. Am deutlichsten zeigte sich eine Reduktion der 60- bzw. 120-min-Glukosespiegel im dritten Terzil nach 12 Monaten (vgl. Abbildung 39).

IFG/IGT-Gruppe: Terzile der 120-min-Glukose

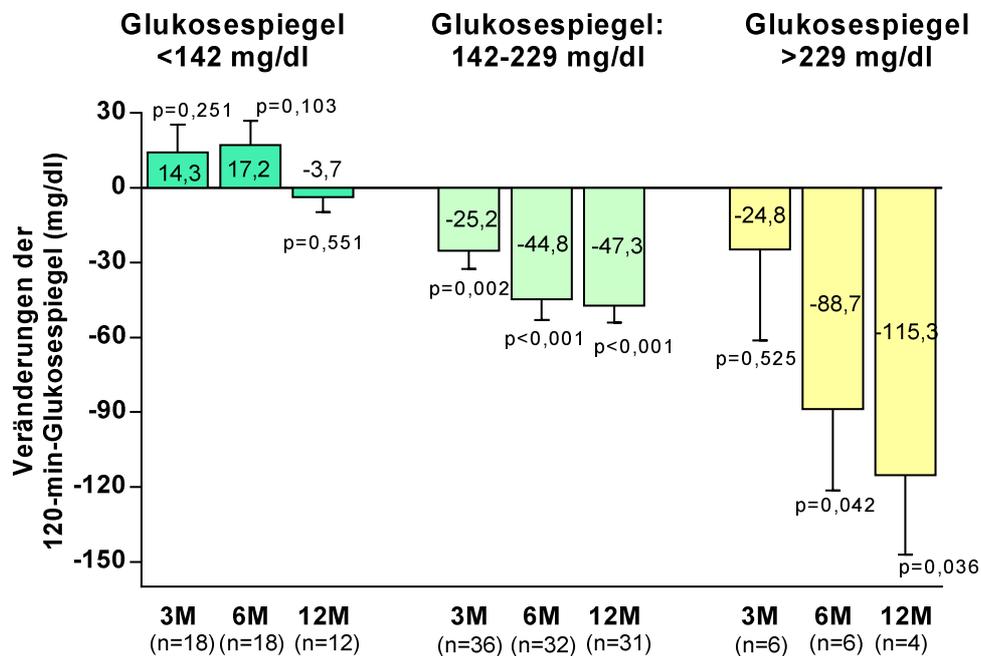


Abbildung 39. Terzile der 120-min-Glukose: Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Bei Einteilung der IFG/IGT-Gruppe in Blutdruck-Responder und Blutdruck-Non-Responder zeigte sich nach 6 und 12 Monaten eine signifikante Reduktion der 60- und 120-min-Glukosewerte in der Gruppe der Responder, wohingegen keine signifikante Reduktion der Glukosewerte bei den Non-Respondern stattfand. Responder und Non-Responder unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander (vgl. Abbildung 40).

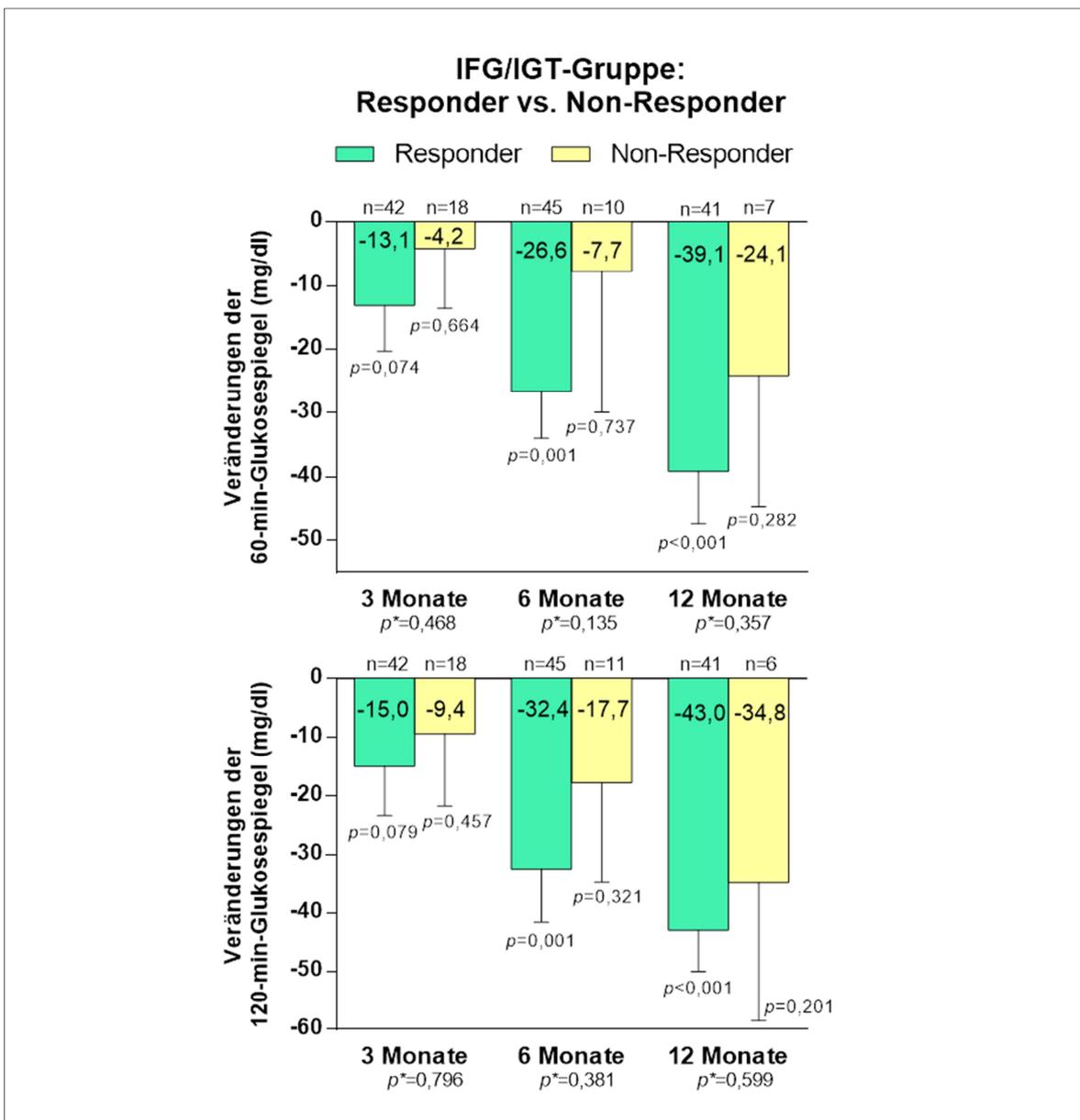


Abbildung 40. Responder vs. Non-Responder: Reduktion der 60- und 120-min-Glukosespiegel innerhalb der IFG/IGT-Gruppe nach RDN

Angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline; *p-Werte sind Vergleiche zwischen Responder und Non-Responder.

6 Monate nach RDN konnte in der IFG/IGT-Gruppe keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Reduktionen der 30- und 60-min-Glukosespiegel und den SBD-Veränderungen beobachtet werden ($r=0,214$ und $p=0,116$ bei der Prüfung der Korrelation zwischen SBD- und 60-min-Glukoseveränderungen; $r=0,190$ und $p=0,162$ bei der Prüfung der Korrelation zwischen SBD- und 120-min-Glukoseveränderungen; vgl. Abbildung 41). Diesbezüglich konnte auch nach 12

Monaten keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($r=0,049$ und $p=0,753$ bei der Prüfung der Korrelation zwischen SBD- und 60-min-Glukoseveränderungen; $r=0,076$ und $p=0,634$ bei der Prüfung der Korrelation zwischen SBD- und 120-min-Glukoseveränderungen; vgl. Abbildung 42).

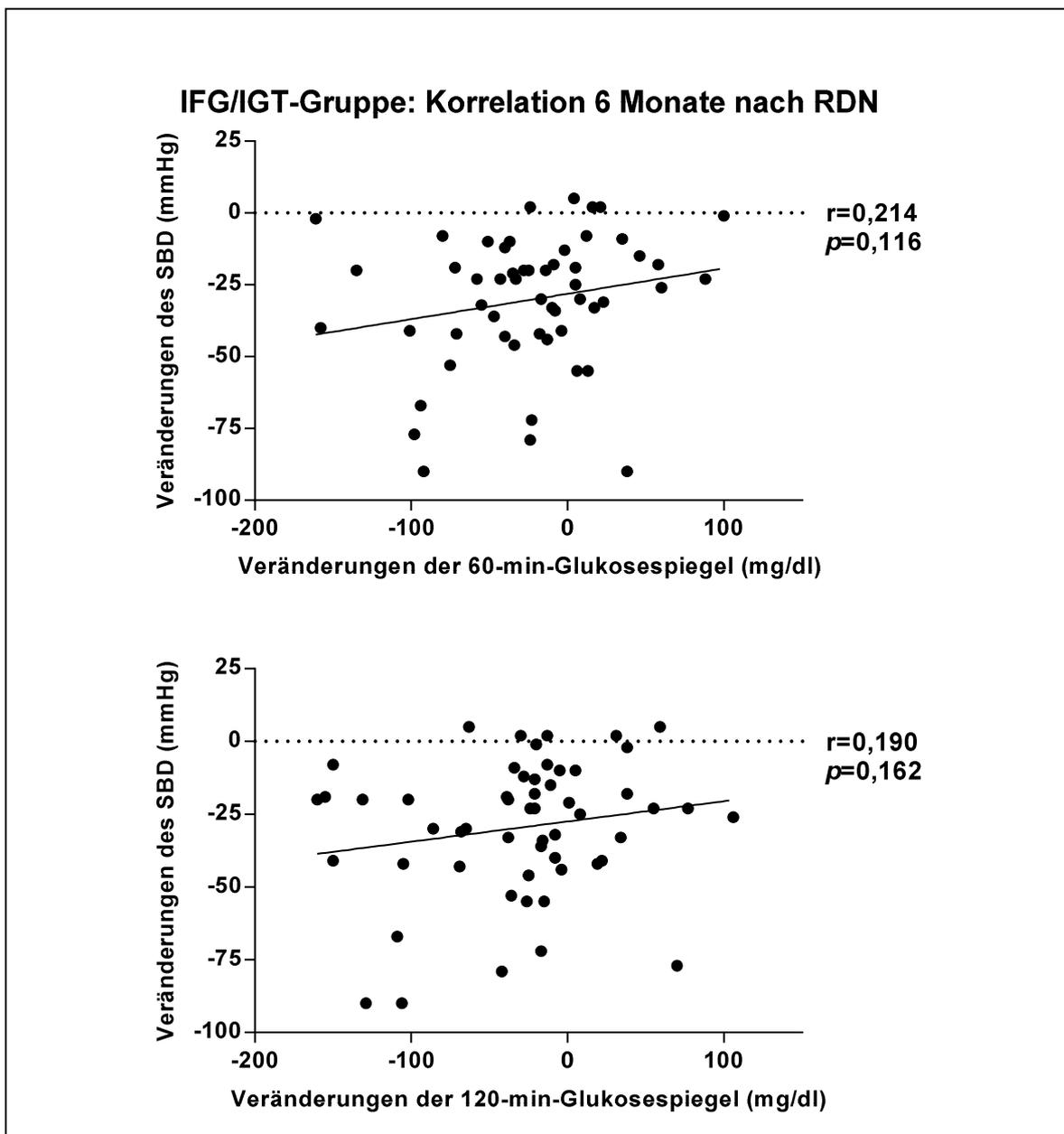


Abbildung 41. Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und Glukosespiegel-Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe 6 Monate nach RDN

Streudiagramme zur Untersuchung auf Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und 60- bzw. 120-Minuten-Glukosespiegel-Veränderungen. r =Korrelationskoeffizient; p -Werte beziehen sich auf die Korrelation zwischen SBD- und den jeweiligen Glukosespiegel-Veränderungen

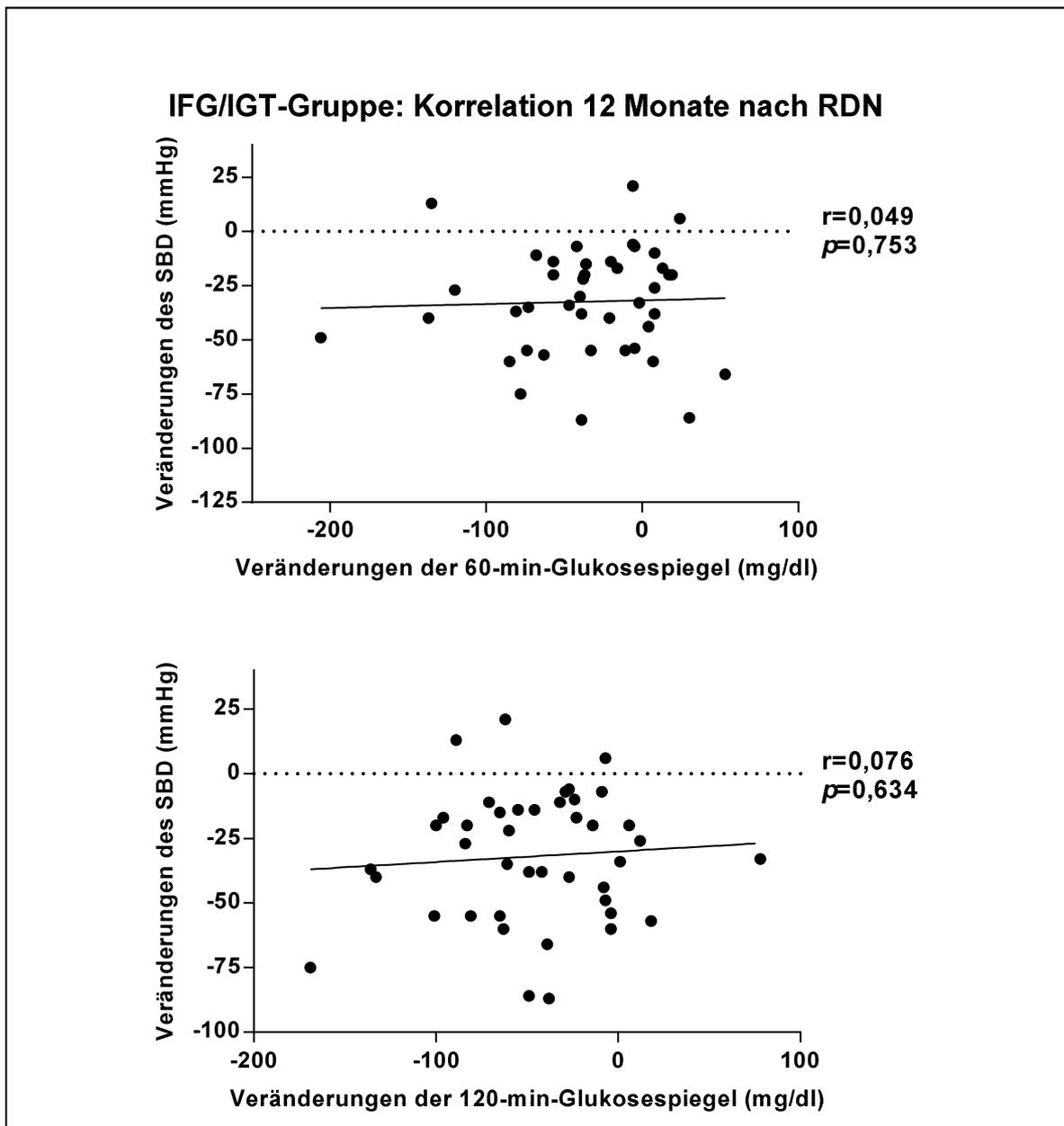


Abbildung 42. Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und Glukosespiegel-Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe 12 Monate nach RDN

Streudiagramme zur Untersuchung auf Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und 60- bzw. 120-min-Glukosespiegel-Veränderungen. r =Korrelationskoeffizient; p -Werte beziehen sich auf die Korrelation zwischen SBD- und den jeweiligen Glukosespiegel-Veränderungen

Bei der Einteilung der gesamten Patientengruppe mit OGTT ($n=149$) in eine Gruppe mit und ohne Insulinresistenz, evaluiert anhand des HOMA-IR (Cut-off-Werte für eine Insulinresistenz $\geq 2,5$), zeigte sich bei den Nachbeobachtungszeitpunkten eine tendenzielle Zunahme der Patientengruppe ohne Insulinresistenz von 47 auf 56%, die jedoch nicht signifikant war. Bei der

Untersuchung der jeweiligen OGTT-Subgruppen zeigte sich in der IFG/IGT-Gruppe nach 3 und 12 Monaten eine signifikante Größenzunahme der Patientengruppe ohne Insulinresistenz (vgl. Abbildung 43): Bei der Erstuntersuchung hatten 44% dieser Gruppe nach HOMA-IR keine Insulinresistenz. Nach 3 und 12 Monaten waren es 67% ($p=0,006$ nach 3 Monaten; $p=0,041$ nach 12 Monaten). In der NGT- und DM-Gruppe fanden diesbezüglich keine signifikanten Veränderungen statt.

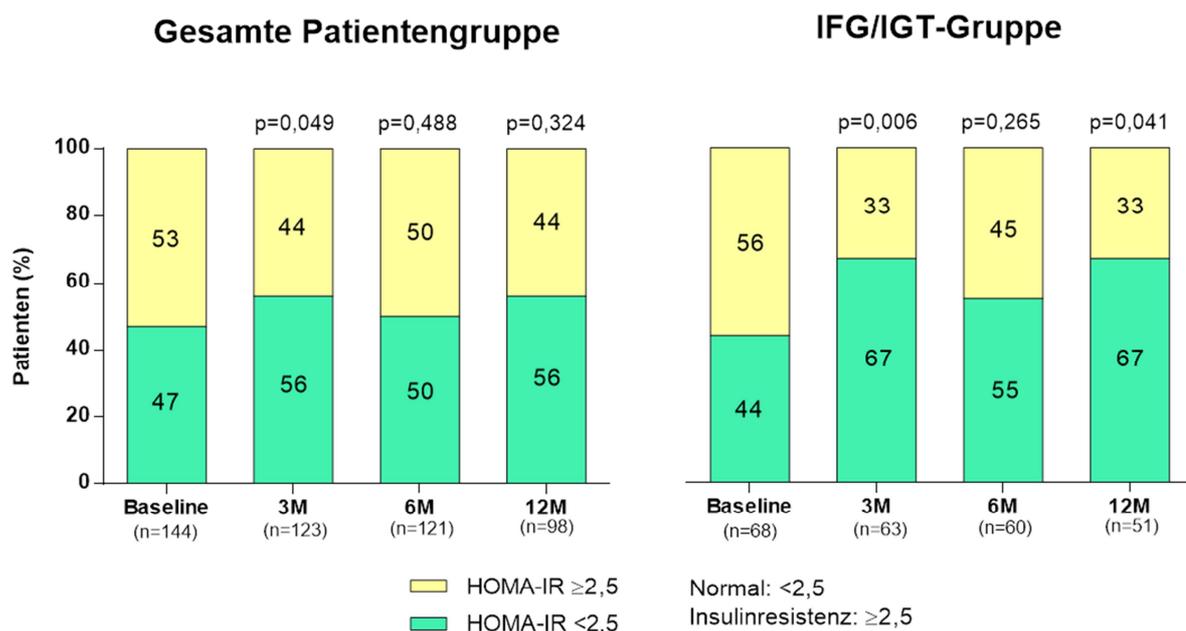


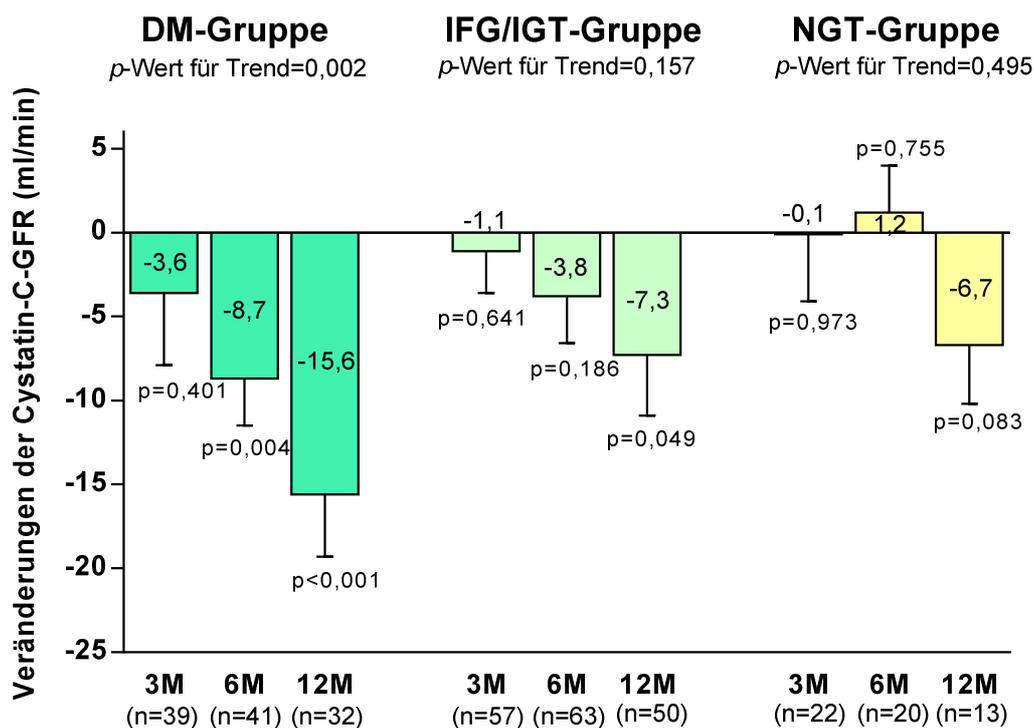
Abbildung 43. Verteilung der Patienten mit und ohne Insulinresistenz, evaluiert mittels HOMA-IR

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Bei einem Patienten aus der DM-Gruppe wurde die antidiabetische Medikation zum 6-Monats-Untersuchungszeitpunkt aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle erhöht.

4.2.5 Effekte der renalen Denervation auf die Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde anhand der Cystatin-C-GFR evaluiert. Während die Cystatin-C-GFR in der IFG/IGT- und NGT-Gruppe über die Nachbeobachtungszeitpunkte hinweg keine signifikanten Veränderungen zeigte (p-Wert für Trend=0,157 für die IFG/IGT-Gruppe und p-Wert für Trend=0,495 für die NGT-Gruppe), war bei der DM-Gruppe eine signifikante Reduktion der Cystatin-C-GFR zu verzeichnen (p-Wert für Trend=0,002). Nach 6 und 12 Monaten lag eine Reduktion der Cystatin-C-GFR von jeweils $-8,7 \pm 2,8$ ml/min und $-15,6 \pm 3,7$ ml/min vor (p=0,004 nach 6 Monaten und p<0,001 nach 12 Monaten). Die drei Subgruppen unterschieden sich dabei zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (vgl. Abbildung 44).



P-Werte für den Vergleich zwischen den Gruppen:

3M: p=0,460

6M: p=0,225

12M: p=0,332

Abbildung 44. Veränderungen der Cystatin-C-GFR nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline, sofern nicht anders angegeben.

Bei zwei Patienten der DM-Gruppe war nach 6 Monaten eine Verdopplung der Kreatinin-Spiegel zu beobachten; kein Patient wurde im Laufe des Nachbeobachtungszeitraums dialysepflichtig.

4.2.6 Effekte der renalen Denervation auf die Albumin-Exkretion

Bezogen auf die Albuminausscheidungsrate im Urin zeigte sich nur in der IFG/IGT-Gruppe eine signifikante Reduktion der Albumin-Exkretion (p -Wert für Trend=0,026) mit einer durchschnittlichen Reduktion der Albuminausscheidung von $-15,1 \pm 7,5$ mg/l nach 3 Monaten ($p=0,049$), $-24,4 \pm 10,1$ mg/l nach 6 Monaten ($p=0,019$) und $-15,4 \pm 11,7$ mg/l nach 12 Monaten ($p=0,196$), während bei den anderen Gruppen keine signifikanten Veränderungen zu verzeichnen waren (vgl. Abbildung 45).

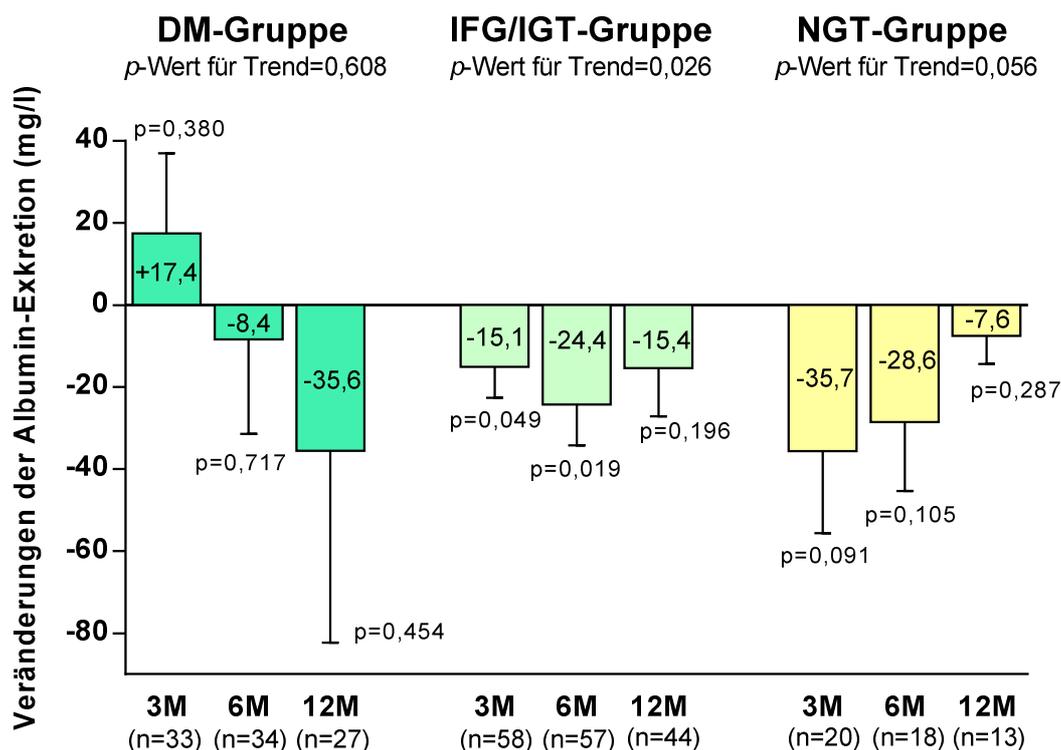


Abbildung 45. Veränderungen der Albumin-Exkretion nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte; p -Werte sind Vergleiche zur Baseline, sofern nicht anders angegeben.

Die Anzahl der Patienten mit normaler Albuminausscheidung, Mikro- und Makroalbuminurie veränderte sich nicht signifikant im Vergleich zu Untersuchungsbeginn weder für die gesamte OGTT-Gruppe noch für die Subgruppen (vgl. Abbildung 46).

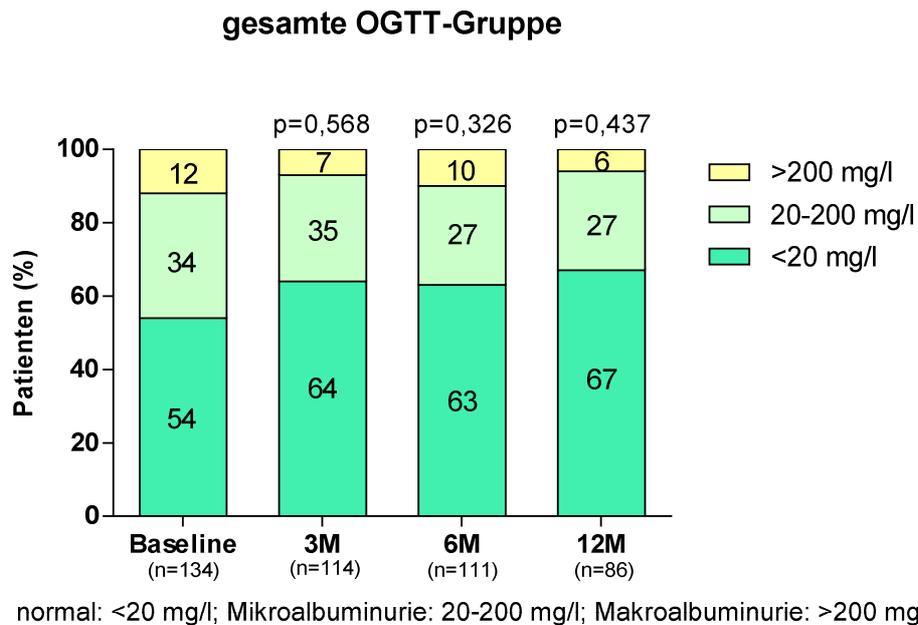


Abbildung 46. Verteilung der Albuminexkretionsrate in der OGTT-Gruppe

Darstellung der Patienten mit normaler Albuminausscheidung (<20 mg/l), Mikroalbuminurie (20-200 mg/l) und Makroalbuminurie (>200 mg/l) bei Untersuchungsbeginn sowie nach 3, 6 und 12 Monaten nach RDN. P-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

4.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 14. Diabetes mellitus-Gruppe (n=50): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN

| | 3M (n=46) | 6M (n=46) | 12M (n=37) | P- Wert für Trend | P* 3M vs. Baseline | P* 6M vs. Baseline | P* 12M vs. Baseline |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen | | | | | | | |
| SBD, mmHg | -21±3 | -21±3 | -22±4 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| DBD, mmHg | -7±2 | -7±2 | -9±2 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| PD, mmHg | -14±3 | -14±3 | -14±3 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Herzfrequenz, bpm | -1,7±1,3 | -1,2±1,2 | -0,4±1,3 | 0,228 | 0,198 | 0,354 | 0,764 |
| mittlerer 24h-SBD, mmHg | -8±3 | -5±3 | -12±4 | <0,001 | 0,007 | 0,106 | 0,002 |
| mittlerer 24h-DBD, mmHg | -4±2 | -2±1 | -5±1 | <0,001 | 0,007 | 0,143 | 0,005 |
| Glukosemetabolismus | | | | | | | |
| Nüchtern glukose, mg/dl | -17,0±6,6 | -9,0±8,3 | -11,6±7,6 | 0,074 | 0,014 | 0,286 | 0,135 |
| Glukosespiegel nach 60 min, OGTT, mg/dl | -22,4 ±13,7 (n=37) | -20,8 ±14,5 (n=32) | -26,3 ±15,4 (n=26) | 0,168 | 0,110 | 0,160 | 0,100 |
| Glukosespiegel nach 120 min, OGTT, mg/dl | 1,3±14,6 (n=38) | -19,4 ±12,8 (n=32) | -16,8 ±16,1 (n=26) | 0,552 | 0,931 | 0,138 | 0,305 |
| Insulin, µU/ml | -0,2±1,8 | -0,3±2,1 (n=39) | -0,4±2,7 (n=29) | 0,947 | 0,391 | 0,695 | 0,973 |
| C-Peptid, ng/ml | -0,1±0,3 | -0,2±0,3 (n=39) | -0,2±0,4 (n=29) | 0,950 | 0,528 | 0,916 | 0,831 |
| HbA _{1c} , % | 0 | 0,1±0,2 | 0,3±0,1 | 0,253 | 0,891 | 0,414 | 0,064 |
| HOMA-IR | -0,7±0,8 | -1,0±0,9 (n=39) | -0,5±1,2 (n=29) | 0,645 | 0,239 | 0,494 | 0,858 |
| IS _{QUICKI} | -0,06 ±0,12 | -0,09 ±0,13 (n=39) | -0,12 ±0,28 (n=29) | 0,925 | 0,604 | 0,462 | 0,524 |
| Nierenwerte/Urin-Untersuchungen | | | | | | | |
| Serum-Kreatinin, mg/dl | 0 | 0,66±0,04 | 0,12±0,03 | 0,007 | 0,914 | 0,147 | 0,001 |
| Cystatin-C-GFR, ml/min | -3,6±4,3 (n=39) | -8,7±2,8 | -15,6±3,7 | 0,002 | 0,401 | 0,004 | <0,001 |
| Albuminurie, mg/l | 17,4±19,6 (n=33) | -8,4±23,0 (n=34) | -35,6 ±46,8 (n=27) | 0,608 | 0,380 | 0,717 | 0,454 |

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; PD: Pulsdruck; IFG: erhöhte Nüchtern glukose; IGT: gestörte Glukosetoleranz; NGT: normale Glukosetoleranz; OGTT: oraler Glukosetoleranztest; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; HOMA-IR: „homeostasis model assessment-insulin resistance“; IS_{QUICKI}: quantitativer Insulinsensitivitäts-Check-Index; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte für Trend stehen für den Intragruppenvergleich der Veränderungen über die Zeit, die mittels ANOVA evaluiert wurden. *P-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Tabelle 15. IFG/IGT-Gruppe (n=71): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN

| | 3M (n=66) | 6M (n=66) | 12M (n=53) | P-Wert für Trend | P* 3M vs. Baseline | P* 6M vs. Baseline | P* 12M vs. Baseline |
|--|---------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen | | | | | | | |
| SBD, mmHg | -23±3 | -28±3 | -31±3 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| DBD, mmHg | -8±2 | -12±1 | -15±2 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| PD, mmHg | -15±2 | -16±2 | -16±2 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Herzfrequenz, bpm | -1,8±1,2 | -3,4±1,3 | -5,6±1,5 | 0,002 | 0,155 | 0,011 | <0,001 |
| mittlerer 24h-SBD, mmHg | -12±3 | -11±2 (n=53) | -11±3 (n=41) | <0,001 | 0,001 | <0,001 | 0,001 |
| mittlerer 24h-DBD, mmHg | -5±1 | -6±1 (n=53) | -6±2 (n=41) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Glukosemetabolismus | | | | | | | |
| Nüchtern glukose, mg/dl | 1,4±3,5 | 4,2±4,3 (n=54) | 3,6±3,9 | 0,393 | 0,683 | 0,334 | 0,352 |
| Glukosespiegel nach 60 min, OGTT, mg/dl | -10,4±5,7 | -23,3±7,2 (n=55) | -36,9±7,6 | <0,001 | 0,074 | 0,002 | <0,001 |
| Glukosespiegel nach 120 min, OGTT, mg/dl | -13,3±6,9 | -29,6±8,0 (n=56) | -41,9±6,8 | <0,001 | 0,057 | 0,001 | <0,001 |
| Insulin, µU/ml | -2,8±2,2 | -1,5±2,7 (n=55) | -0,9±2,2 | 0,308 | 0,207 | 0,152 | 0,343 |
| C-Peptid, ng/ml | -0,6±0,4 | -0,5±0,5 (n=55) | -0,4±0,4 | 0,295 | 0,152 | 0,638 | 0,680 |
| HbA _{1c} , % | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 (n=55) | 0,1±0,1 (n=46) | 0,158 | 0,185 | 0,137 | 0,020 |
| HOMA-IR | -0,6±0,7 | 0,7±1,1 (n=55) | 0,5±1,0 | 0,133 | 0,434 | 0,028 | 0,149 |
| IS _{QUICKI} | -0,01 ±0,12 | 0,1±0,2 (n=55) | 0,8±0,7 | 0,197 | 0,969 | 0,685 | 0,248 |
| Nierenwerte/Urin-Untersuchungen | | | | | | | |
| Serum-Kreatinin, mg/dl | 0 | 0 | 0 | 0,982 | 0,992 | 0,838 | 0,849 |
| Cystatin-C-GFR, ml/min | -1,1±2,5 (n=57) | -3,8±2,8 | -7,3±3,6 | 0,157 | 0,641 | 0,186 | 0,049 |
| Albuminurie, mg/l | -15,1±7,5 (n=58) | -24,4 ±10,1 (n=57) | -15,4 ±11,7 (n=44) | 0,026 | 0,049 | 0,019 | 0,196 |
| <p>SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; PD: Pulsdruck; IFG: erhöhte Nüchtern glukose; IGT: gestörte Glukosetoleranz; NGT: normale Glukosetoleranz; OGTT: oraler Glukosetoleranztest; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; HOMA-IR: „homeostasis model assessment-insulin resistance“; IS_{QUICKI}: quantitativer Insulinsensitivitäts-Check-Index; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte für Trend stehen für den Intragruppenvergleich der Veränderungen über die Zeit, die mittels ANOVA evaluiert wurden. *P-Werte sind Vergleiche zur Baseline.</p> | | | | | | | |

Tabelle 16. NGT-Gruppe (n=28): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN

| | 3M (n=24) | 6M (n=23) | 12M (n=16) | P- Wert für Trend | P* 3M vs. Baseline | P* 6M vs. Baseline | P* 12M vs. Baseline |
|---|--------------------------|--------------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen | | | | | | | |
| SBD, mmHg | -26±4 | -26±5 | -24±6 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,003 |
| DBD, mmHg | -11±2 | -10±2 | -9±3 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,018 |
| PD, mmHg | -15±3 | -16±3 | -15±5 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,010 |
| Herzfrequenz, bpm | -0,6±1,8 | -3,5±2,6 | -1,6±2,2 | 0,433 | 0,736 | 0,190 | 0,478 |
| mittlerer 24h-SBD, mmHg | -10±4 | -9±5 | -9±6 | 0,012 | 0,028 | 0,055 | 0,149 |
| mittlerer 24h-DBD, mmHg | -5±2 | -6±3 | -5±4 | 0,021 | 0,039 | 0,081 | 0,189 |
| Glukosemetabolismus | | | | | | | |
| Nüchtern glukose, mg/dl | 6,8±2,5 | 4,4±3,8 | 2,9±2,3 | 0,146 | 0,012 | 0,263 | 0,235 |
| Glukosespiegel nach 60 min, OGTT, mg/dl | 8,3±8,0 (n=12) | 4,1±10,7 | -2,7±11,1 | 0,423 | 0,323 | 0,705 | 0,811 |
| Glukosespiegel nach 120 min, OGTT, mg/dl | 16,6±7,3 (n=14) | 2,5±6,4 | 12,3±8,8 | 0,087 | 0,040 | 0,695 | 0,189 |
| Insulin, µU/ml | -2,5±4,6 (n=18) | -2,8±4,2 (n=19) | -2,0±4,6 | 0,824 | 0,599 | 0,511 | 0,671 |
| C-Peptid, ng/ml | 0,3±1,1 (n=18) | -0,01 ±0,90 (n=19) | 0,1±0,5 | 0,952 | 0,798 | 0,995 | 0,845 |
| HbA _{1c} , % | 0,04±0,08 (n=18) | 0,03±0,08 (n=18) | 0,08±0,11 | 0,916 | 0,658 | 0,664 | 0,508 |
| HOMA-IR | -0,3±1,2 (n=18) | -0,3±1,2 (n=19) | -0,3±0,1 | 0,948 | 0,800 | 0,797 | 0,733 |
| IS _{QUICKI} | -0,6±0,3 (n=18) | -0,2±0,3 (n=19) | -0,2±0,3 | 0,010 | 0,037 | 0,435 | 0,537 |
| Nierenwerte/Urin-Untersuchungen | | | | | | | |
| Serum-Kreatinin, mg/dl | 0,03±0,05 | -0,01 ±0,03 | -0,02 ±0,04 | 0,674 | 0,548 | 0,840 | 0,599 |
| Cystatin-C-GFR, ml/min | -0,1±4,0 | 1,2±3,8 | -6,7±3,5 | 0,495 | 0,973 | 0,755 | 0,083 |
| Albuminurie, mg/l | -35,7 ±20,0 (n=20) | -28,6 ±16,7 (n=18) | -7,6±6,8 | 0,056 | 0,091 | 0,105 | 0,287 |

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; PD: Pulsdruck; IFG: erhöhte Nüchtern glukose; IGT: gestörte Glukosetoleranz; NGT: normale Glukosetoleranz; OGTT: oraler Glukosetoleranztest; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; HOMA-IR: „homeostasis model assessment-insulin resistance“; IS_{QUICKI}: quantitativer Insulinsensitivitäts-Check-Index; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte für Trend stehen für den Intragruppenvergleich der Veränderungen über die Zeit, die mittels ANOVA evaluiert wurden. *P-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

4.3 Patientengruppe mit Typ-2-Diabetes mellitus

4.3.1 Patientencharakteristika

In den Tabellen 17, 18 und 19 sind Demographie, Körperzusammensetzung und klinische Charakteristika der Patientengruppe mit T2DM zum Untersuchungsbeginn zusammengefasst. Das durchschnittliche Alter der 126 Patienten betrug $66,2 \pm 0,9$ Jahre. 67% dieser untersuchten Gruppe waren männlich und hatten einen durchschnittlichen BMI von $32,2 \pm 0,5$ kg/m². Bei 48 Patienten (38%) lag jeweils zusätzlich eine koronare Herzerkrankung bzw. ein chronisches Nierenversagen vor. 70% (n=88) waren adipös und 64% (n=80) wiesen eine Hyperlipoproteinämie auf. Trotz der Einnahme von durchschnittlich $5,4 \pm 0,1$ antihypertensiven Medikamenten lag der mittlere Praxis-SBD und -DBD bei $170 \pm 2 / 86 \pm 1$ mmHg. 117 Patienten (93%) nahmen einen ACE-Hemmer bzw. einen AT₁-Rezeptorblocker ein, 100 Patienten (79%) erhielten einen β -Blocker, 84 Patienten (67%) nahmen einen Calcium-Kanal-Blocker ein, 6 Patienten (5%) waren auf zentrale Sympatholytika und 51 Patienten (41%) auf direkte Vasodilatoren angewiesen. Alle Patienten erhielten mindestens ein diuretisch wirksames Medikament wobei 108 Patienten (86%) ein Diuretikum und 24 Patienten (19%) einen Aldosteronantagonisten einnahmen. 100 Patienten (79%) nahmen orale Antidiabetika ein, 67 Patienten (53%) waren auf eine alleinige oder zusätzliche Substitution von Insulin angewiesen (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 17. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Demographie, Komorbiditäten und Körperzusammensetzung

| | alle Diabetiker (n=126) | NIDDM | | | IDDM | | | P |
|------------------------------|-------------------------|-------------|------------|---------------------|-------------|----------------|---------------------|-------|
| | | alle (n=71) | oAD (n=60) | “Lebensstil” (n=11) | alle (n=55) | Insulin (n=36) | Insulin+ oAD (n=19) | |
| Demographie | | | | | | | | |
| Alter, Jahre | 66,2±0,9 | 65,7±1,4 | 65,4±1,6 | 67,3±2,4 | 66,8±1,2 | 67,1±1,5 | 66,3±1,9 | 0,959 |
| Geschlecht männlich, n (%) | 84(67) | 47(66) | 40(67) | 7(64) | 37(67) | 24(67) | 13(68) | 0,899 |
| Komorbiditäten | | | | | | | | |
| KHK, n (%) | 48(38) | 21(30) | 15(25) | 6(55) | 27(49) | 20(56) | 7(27) | 0,025 |
| CNI, n (%) | 48(38) | 20(30) | 16(27) | 4(36) | 28(51) | 22(61) | 6(32) | 0,009 |
| HLP, n (%) | 80(64) | 41(58) | 34(57) | 7(64) | 39(71) | 27(75) | 12(63) | 0,128 |
| Adipositas, n (%) | 88(70) | 52(73) | 46(77) | 6(55) | 36(66) | 22(61) | 14(74) | 0,345 |
| Körperzusammensetzung | | | | | | | | |
| BMI, kg/m ² | 32,2±0,5 | 32,2±0,7 | 32,5±0,7 | 30,4±1,7 | 32,1±0,8 | 31,6±0,9 | 33,2±1,6 | 0,872 |
| Gewicht, kg | 95,5±1,7 | 95,6±2,2 | 96,5±2,4 | 90,8±5,9 | 95,3±2,6 | 93,7±3,2 | 98,2±4,4 | 0,570 |
| Hüftumfang, cm | 109,7±1,3 (n=82) | 109,7±1,6 | 110,2±1,7 | 107,0±5,9 | 107,8±2,0 | 108,5±2,3 | 111,7±3,7 | 0,849 |
| Tailenumfang, cm | 109,0±1,2 (n=113) | 109,7±1,6 | 110,2±1,7 | 107,5±4,5 | 108,0±1,8 | 107,0±2,4 | 109,8±2,9 | 0,200 |
| Tailen-Hüft-Verhältnis | 0,98±0,01 (n=82) | 0,99±0,01 | 0,98±0,01 | 0,99±0,04 | 0,98±0,01 | 0,98±0,01 | 0,99±0,02 | 0,823 |
| Körper- | | | | | | | | |
| Fettanteil, % | 34,5±0,9 (n=73) | 34,2±1,2 | 34,0±1,3 | 34,9±3,7 | 34,8±1,5 | 34,6±1,8 | 35,1±,7 | 0,812 |
| Wasseranteil, % | 46,3±0,6 (n=73) | 46,5±0,8 | 46,4±0,8 | 47,0±2,6 | 46,0±0,9 | 46,4±1,1 | 45,5±1,6 | 0,690 |
| Muskelanteil, % | 58,6±1,4 (n=73) | 58,4±1,9 | 59,6±2,0 | 50,6±5,9 | 58,9±2,1 | 58,0±2,5 | 60,4±3,6 | 0,934 |

NIDDM steht für nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus; IDDM: insulinabhängiger Diabetes mellitus; oAD: orale Antidiabetika; KHK: koronare Herzerkrankung; CNI: chronische Niereninsuffizienz; HLP: Hyperlipoproteinämie; BMI: Body-Maß-Index. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte stehen für den Vergleich zwischen NIDDM und IDDM.

Tabelle 18. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Blutdruck und Nierenwerte

| | alle Diabetiker (n=126) | NIDDM | | | IDDM | | | P |
|---|----------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|---------------------------|--------|
| | | alle (n=71) | oAD (n=60) | „Lebens- stil“ (n=11) | alle (n=55) | Insulin (n=36) | Insulin+ oAD (n=19) | |
| Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen | | | | | | | | |
| SBD, mmHg | 170±2 | 170±3 | 171±3 | 164±6 | 170±3 | 169±4 | 174±7 | 0,937 |
| DBD, mmHg | 86±1 | 89±1 | 89±2 | 87±3 | 83±2 | 82±2 | 85±3 | 0,007 |
| PD, mmHg | 84±2 | 81±2 | 82±2 | 77±6 | 87±2 | 87±3 | 89±5 | 0,093 |
| Herzfrequenz, bpm | 70±1 | 68±1 | 69±1 | 66±4 | 72±2 | 72±2 | 73±3 | 0,193 |
| mittlerer 24h- SBD, mmHg | 155±2 | 149±2 | 150±3 | 143±3 | 162±3 | 160±4 | 167±5 | 0,001 |
| mittlerer 24h- DBD, mmHg | 82±1 | 82±2 | 83±2 | 80±6 | 82±2 | 81±2 | 84±3 | 0,890 |
| Nierenwerte/Urin-Untersuchungen | | | | | | | | |
| Serum- Kreatinin, mg/dl | 1,2±0,1 | 1,0±0,04 | 1,1±0,05 | 0,9±0,05 | 1,5±0,1 | 1,7±0,2 | 1,1±0,1 | <0,001 |
| Cystatin-C- GFR, ml/min | 69,8±2,9 | 75,9±3,6 | 75,9±4,1 | 75,9±6,4 | 61,9±4,5 | 56,2±5,2 | 72,9±8,3 | 0,002 |
| Albuminurie, mg/l | 389,7±84,6 (n=106) | 181,8 ±55,7 | 211,2 ±66,9 | 45,1 ±21,8 | 682,7 ±180,3 | 799,3 ±259,9 | 497,4 ±219,7 | 0,005 |

NIDDM steht für nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus; IDDM: insulinabhängiger Diabetes mellitus; oAD: orale Antidiabetika; SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; PD: Pulsdruck. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte stehen für den Vergleich zwischen NIDDM und IDDM.

Tabelle 19. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Glukosemetabolismus

| | alle Diabetiker (n=126) | NIDDM | | | IDDM | | | P |
|----------------------------|----------------------------|----------------|---------------|-----------------------------|----------------|-------------------|---------------------------|-------|
| | | alle (n=71) | oAD (n=60) | „Lebens- stil“ (n=11) | alle (n=55) | Insulin (n=36) | Insulin+ oAD (n=19) | |
| Glukosemetabolismus | | | | | | | | |
| Nüchtern-glukose, mg/dl | 170,8±5,1 | 154,8±5,4 | 160,8±5,7 | 122,9±11,4 | 191,1±8,8 | 193,4±11,0 | 186,7±15,1 | 0,001 |
| Insulin, µIU/ml | 33,5±10,1 (n=69) | 12,1±1,7 | 11,0±1,7 | 17,5±6,3 | 69,0±25,6 | 73,1±37,4 | 61,4±24,7 | 0,004 |
| C-Peptid, ng/ml | 3,2±0,2 (n=69) | 3,7±0,3 | 3,5±0,3 | 4,2±1,1 | 2,3±0,3 | 2,4±0,4 | 2,2±0,4 | 0,002 |
| HbA _{1c} , % | 7,2±0,1 (n=95) | 6,9±0,1 | 7,0±0,1 | 6,1±0,1 | 7,6±0,2 | 7,5±0,3 | 7,9±0,3 | 0,002 |
| HOMA-IR | 14,7±4,6 (n=69) | 4,7±0,7 | 4,4±0,7 | 6,4±2,8 | 31,1±11,7 | 32,4±16,9 | 28,7±12,5 | 0,002 |
| IS _{QUICKI} | 1,6±0,1 (n=69) | 1,8±0,1 | 1,9±0,1 | 1,5±0,1 | 1,4±0,1 | 1,4±0,2 | 1,3±0,1 | 0,003 |

NIDDM steht für nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus; IDDM: insulinabhängiger Diabetes mellitus; oAD: orale Antidiabetika; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; HOMA-IR: „homeostasis model assessment-insulin resistance“; und IS_{QUICKI}: quantitativer-Insulinsensitivitäts-Check-Index. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte stehen für den Vergleich zwischen NIDDM und IDDM.

Tabelle 20. Medikation zum Untersuchungsbeginn

| | alle Diabetiker (n=126) | NIDDM | | | IDDM | | | P |
|---|-------------------------|-------------|------------|--------------------|-------------|----------------|--------------------|--------|
| | | alle (n=71) | oAD (n=60) | “Lebensstil” (=11) | alle (n=55) | Insulin (n=36) | Insulin+oAD (n=19) | |
| antihypertensive Medikation | | | | | | | | |
| Anzahl antihypertensiver Medikamente | 5,4±0,1 | 5,3±0,2 | 5,4±0,2 | 4,9±0,4 | 5,5±0,2 | 5,5±0,2 | 5,4±0,4 | 0,520 |
| ACE-Hemmer/AT ₁ -Rezeptorantagonisten, n (%) | 117(93) | 65(92) | 56(93) | 9(82) | 52(95) | 33(92) | 19(100) | 0,517 |
| β-Blocker, n (%) | 100(79) | 53(75) | 46(77) | 7(64) | 47(86) | 33(92) | 14(74) | 0,137 |
| Calcium-Kanal-Blocker, n (%) | 84(67) | 46(65) | 39(65) | 7(64) | 38(69) | 26(72) | 12(63) | 0,611 |
| Diuretika, n (%) | 108(86) | 58(82) | 47(78) | 11(100) | 50(91) | 35(97) | 15(79) | 0,142 |
| Aldosteron-antagonisten, n (%) | 24(19) | 19(27) | 17(28) | 2(18) | 5(9) | 2(6) | 3(16) | 0,012 |
| zentrale Sympatholytika, n (%) | 6(5) | 3(4) | 3(5) | 0(0) | 3(6) | 1(3) | 2(11) | 0,748 |
| Direkte Vasodilatoren, n (%) | 51(41) | 27(38) | 22(37) | 5(46) | 24(44) | 15(42) | 9(47) | 0,525 |
| antidiabetische Medikation | | | | | | | | |
| langwirkendes Insulin, n (%) | 29(23) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 29(53) | 19(53) | 10(53) | <0,001 |
| kurzwirkendes Insulin, n (%) | 24(19) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 24(44) | 18(50) | 6(32) | <0,001 |
| intermediär wirkendes Insulin, n (%) | 7(6) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 7(13) | 3(8) | 4(21) | 0,002 |
| Kombinationsinsulin, n (%) | 7(6) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 7(13) | 4(11) | 3(16) | 0,002 |
| Sulfonylharnstoffe, n (%) | 15(12) | 11(16) | 11(18) | 0(0) | 4(7) | 0(0) | 4(21) | 0,158 |
| Biguanide, n (%) | 57(45) | 44(62) | 44(73) | 0(0) | 13(24) | 0(0) | 13(68) | <0,001 |
| andere, n (%) | 28(22) | 23(32) | 23(38) | 0(0) | 5(9) | 0(0) | 5(26) | <0,001 |

NIDDM steht für nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus; IDDM: insulinabhängiger Diabetes mellitus; ACE-Hemmer: Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer; AT₁-Rezeptorantagonist: Angiotensin₁-Rezeptorantagonist. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte stehen für den Vergleich zwischen NIDDM und IDDM.

Von den insgesamt 130 Patienten erschienen zur 3- und 6- Monats-Nachuntersuchung jeweils noch 115 Patienten, zur 12-Monats-Nachuntersuchung noch 89 Patienten, wodurch die unterschiedlichen Gruppengrößen bei den Nachbeobachtungen zustande kommen. Gründe für die Nicht-Teilnahme an den Nachuntersuchungen waren: Rückzug des Einverständnisses für die Studienteilnahme, der Wunsch auf Nachuntersuchung beim behandelnden Hausarzt/Kardiologen im Heimatort, Versäumnis des Nachuntersuchungs-Termins sowie weitere nicht näher angegebene Gründe.

4.3.2 Effekte der renalen Denervation auf den Blutdruck

3, 6 und 12 Monate nach RDN lag bei der Patientengruppe mit T2DM eine signifikante Reduktion des Praxisblutdrucks von jeweils $-15\pm 2/-6\pm 1$ mmHg, $-15\pm 2/-6\pm 1$ mmHg und $-19\pm 3/-7\pm 1$ mmHg vor ($p < 0,001$ für SBD und DBD für alle Zeitpunkte; p -Wert für Trend $< 0,001$ für SBD und DBD; vgl. Abbildung 47).

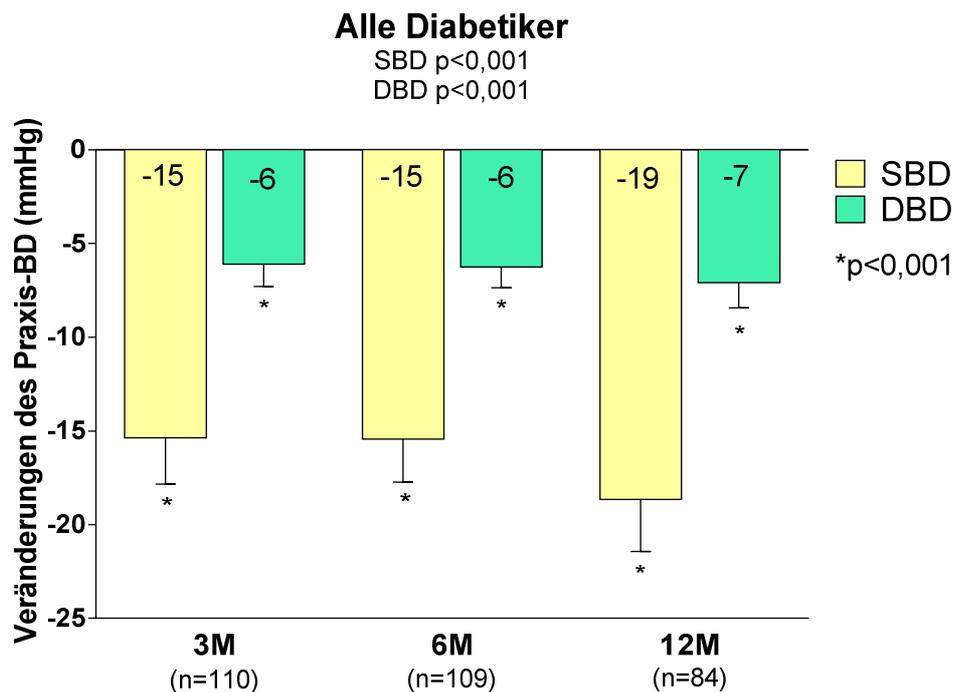


Abbildung 47. Veränderungen des Praxisblutdrucks bei der gesamten T2DM-Gruppe nach RDN

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

Auch innerhalb der NIDDM- und der IDDM-Gruppe war die Blutdruckreduktion signifikant (vgl. Abbildung 48 und 49).

4.3.2.1 NIDDM-Gruppe

Der Praxisblutdruck lag bei der NIDDM-Gruppe zu Untersuchungsbeginn bei $170\pm 3/89\pm 1$ mmHg und wurde nach 3, 6 und 12 Monaten signifikant um jeweils $18\pm 4/7\pm 2$, $17\pm 3/6\pm 2$ und $19\pm 4/8\pm 2$ mmHg gesenkt ($p < 0,001$ für SBD und DBD für alle Zeitpunkte; p -Wert für Trend $< 0,001$ für SBD und DBD).

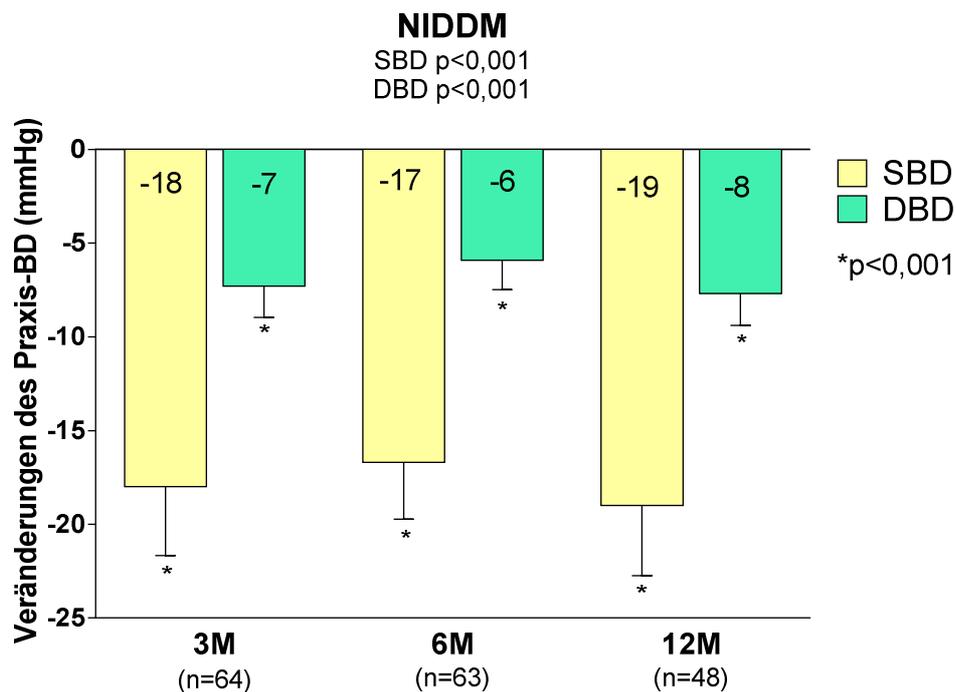


Abbildung 48. Veränderungen des Praxisblutdrucks bei der NIDDM-Gruppe nach RDN

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

4.3.2.2 IDDM-Gruppe

Zu Untersuchungsbeginn betrug der Praxisblutdruck in der IDDM-Gruppe durchschnittlich $170 \pm 3 / 83 \pm 2$ mmHg. Nach 3, 6 und 12 Monaten lag eine signifikante Reduktion von jeweils $-12 \pm 3 / -4 \pm 2$, $-13 \pm 4 / -6 \pm 2$ und $-18 \pm 4 / -6 \pm 2$ mmHg vor ($p < 0,001$ für SBD nach 3 und 12 Monaten; $p = 0,001$ für SBD nach 6 Monaten; $p = 0,007 / p < 0,001 / p = 0,006$ für DBD nach 3, 6 und 12 Monaten; p-Wert für Trend $< 0,001$ für SBD und p-Wert für Trend $= 0,001$ für DBD).

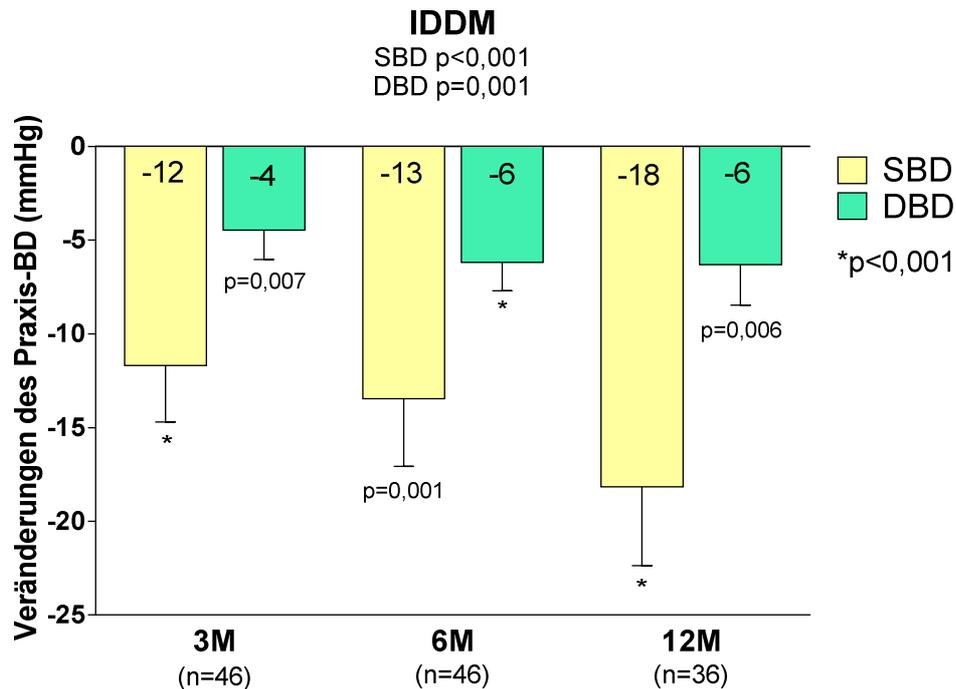


Abbildung 49. Veränderungen des Praxisblutdrucks bei der IDDM-Gruppe nach RDN

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

NIDDM- und IDDM-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der SBD-Reduktion 3 und 6 Monate nach RDN ($p = 0,319$ für den SBD nach 3 Monaten und $p = 0,420$ für den SBD nach 6 Monaten).

Der durchschnittliche 24h-Blutdruck lag bei der gesamten T2DM-Gruppe zu Untersuchungsbeginn bei $155 \pm 2 / 82 \pm 1$ mmHg. 3, 6 und 12 Monate nach RDN war eine signifikante Reduktion des 24h-Blutdrucks von jeweils $-6 \pm 2 / -4 \pm 1$, $-6 \pm 2 / -4 \pm 1$ und $-11 \pm 3 / -5 \pm 1$ mmHg zu verzeichnen ($p < 0,005$ für SBD und DBD für alle Zeitpunkte; p-Wert für Trend $< 0,001$ für SBD und DBD; vgl. Abbildung 50).

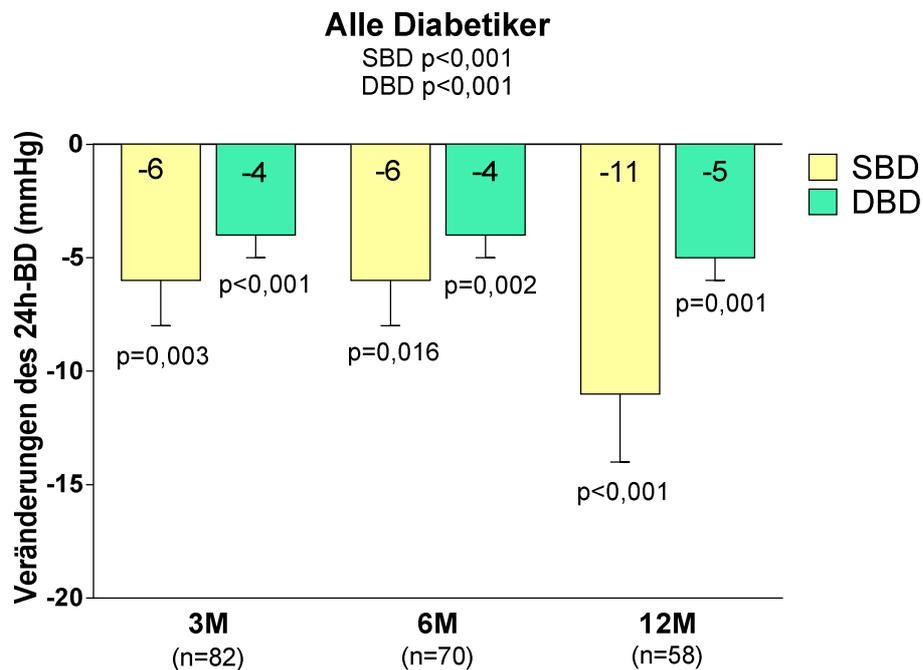


Abbildung 50. Veränderungen des 24h-BD nach RDN in der gesamten T2DM-Gruppe

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

Bei der differenzierten Untersuchung der T2DM-Gruppe zeigte sich in der NIDDM-Gruppe erst zum 12-Monats-Nachuntersuchungszeitpunkt eine signifikante Reduktion des 24h-Blutdrucks ($-9 \pm 3 / -3 \pm 2$ mmHg; $p = 0,007$ für den SBD und $p = 0,05$ für den DBD; p-Wert für Trend $< 0,04$ für SBD und DBD; vgl. Abbildung 51); in der IDDM-Gruppe war die Blutdruckreduktion zur 3- und 12-Monats-Nachuntersuchung mit jeweils $-8 \pm 3 / -4 \pm 1$ und $-13 \pm 5 / -7 \pm 2$ mmHg signifikant ($p < 0,05$ für SBD und DBD für beide Zeitpunkte; p-Wert für Trend $= 0,002$ für SBD und p-Wert für Trend $< 0,001$ für DBD; vgl. Abbildung 52).

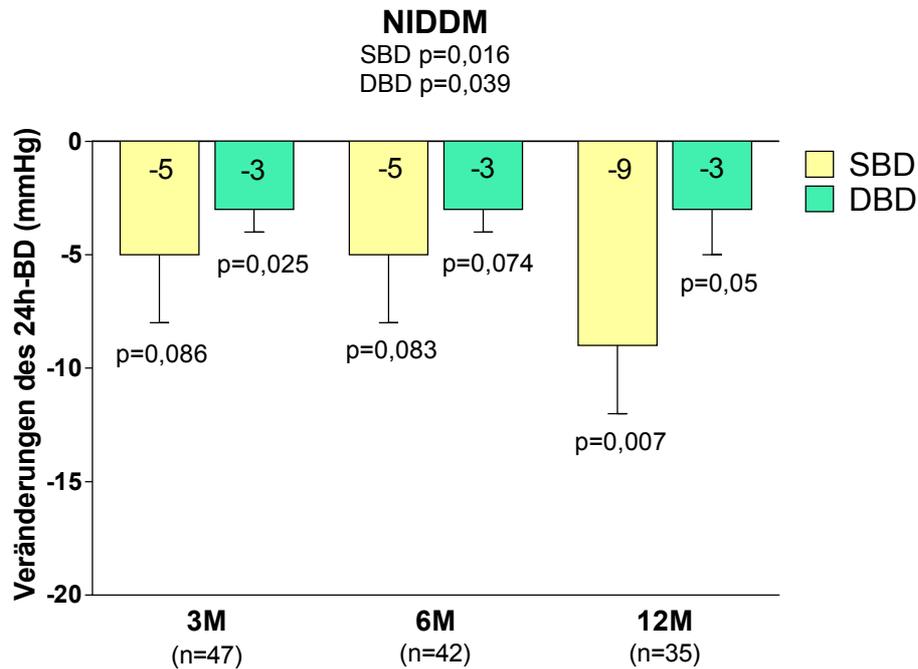


Abbildung 51. Veränderungen des 24h-BD nach RDN in der NIDDM-Gruppe

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

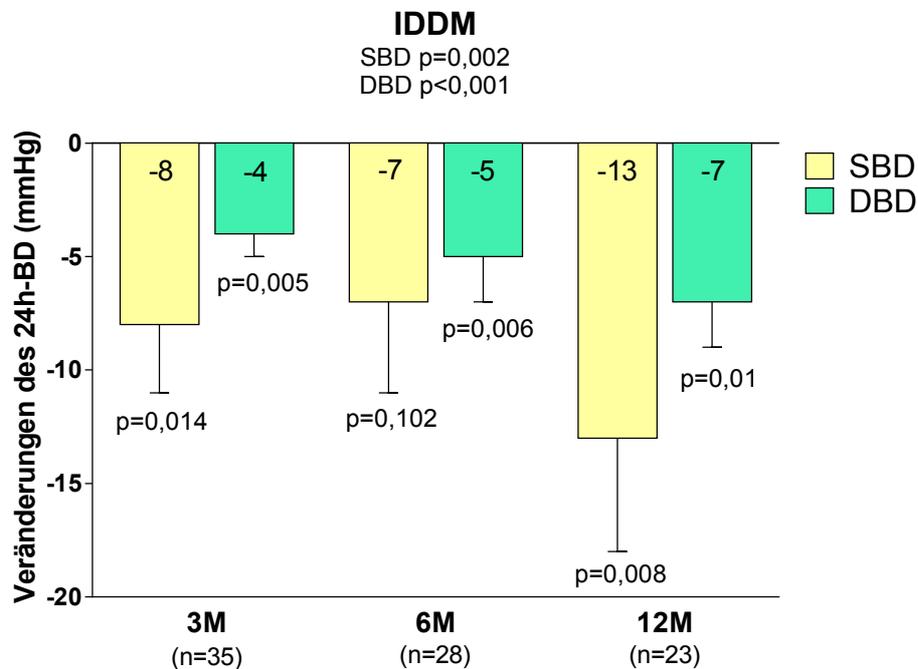


Abbildung 52. Veränderungen des 24h-BD nach RDN in der IDDM-Gruppe

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte. P-Werte unter dem Gruppennamen sind p-Werte für Trend; die anderen p-Werte stehen für den Vergleich zur Baseline.

NIDDM- und IDDM-Gruppe unterschieden sich bezüglich der SBD-Reduktion nicht signifikant voneinander ($p=0,098$ nach 3 Monaten, $p=0,352$ nach 6 Monaten und $p=0,259$ nach 12 Monaten).

6 Monate nach RDN zeigte sich bei der T2DM-Gruppe eine Blutdruck-Response-Rate von 62%, die nach 12 Monaten auf 67% anstieg. Zusätzlich konnte nach 12 Monaten bei 46% der behandelten Patienten eine Senkung des Praxis-SBD von ≥ 20 mmHg dokumentiert werden (vgl. Abbildung 53).

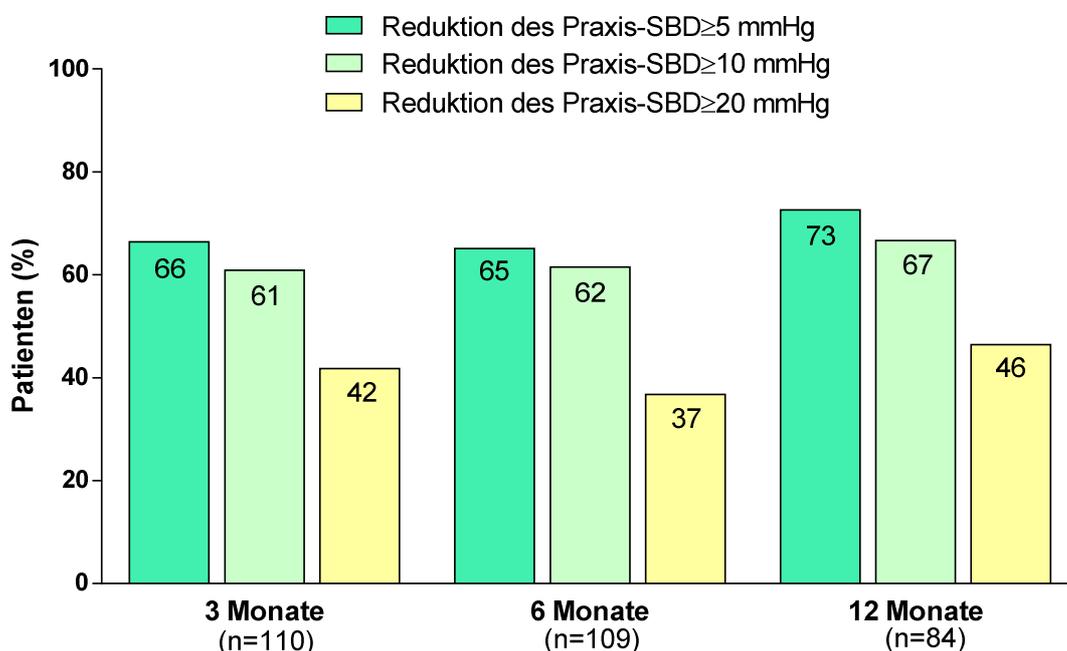
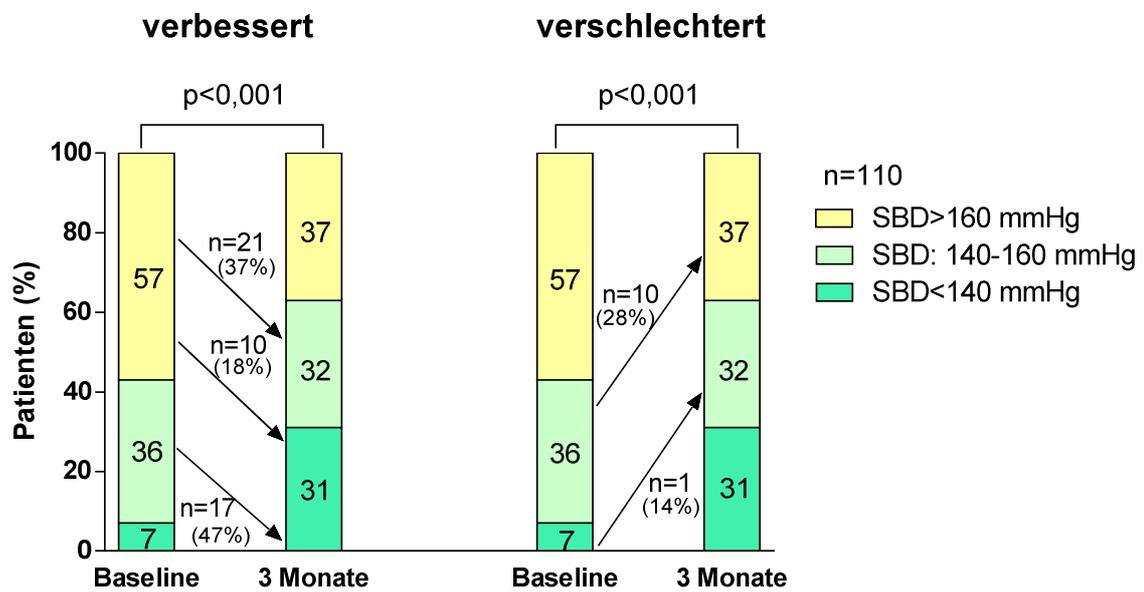


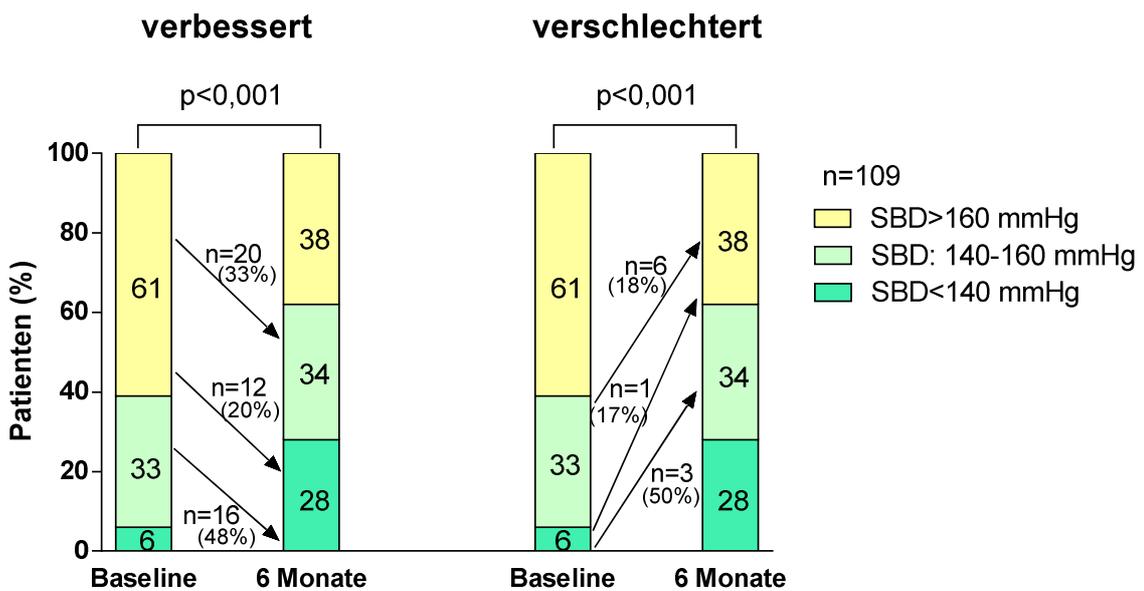
Abbildung 53. Response-Rate der T2DM-Gruppe nach RDN

Bei 37% der behandelten Patienten der T2DM-Gruppe konnte der SBD 12 Monate nach RDN in den Zielbereich von <140 mmHg gesenkt werden. Dabei wechselten 13 Patienten aus der Gruppe mit einem SBD >160 mmHg (22%) und 13 Patienten aus der Gruppe mit einem SBD von 140-160 mmHg (37%) in die Gruppe mit dem systolischen Zielblutdruck. 17 Patienten der Gruppe mit einem SBD >160 mmHg waren nach 12 Monaten in die Gruppe mit einem SBD von 140-160 mmHg gewechselt. Insgesamt 10 Patienten wiesen einen Wechsel in eine höhere Blutdruckkategorie auf (vgl. Abbildung 54).

A Veränderungen 3 Monate nach RDN



B Veränderungen 6 Monate nach RDN



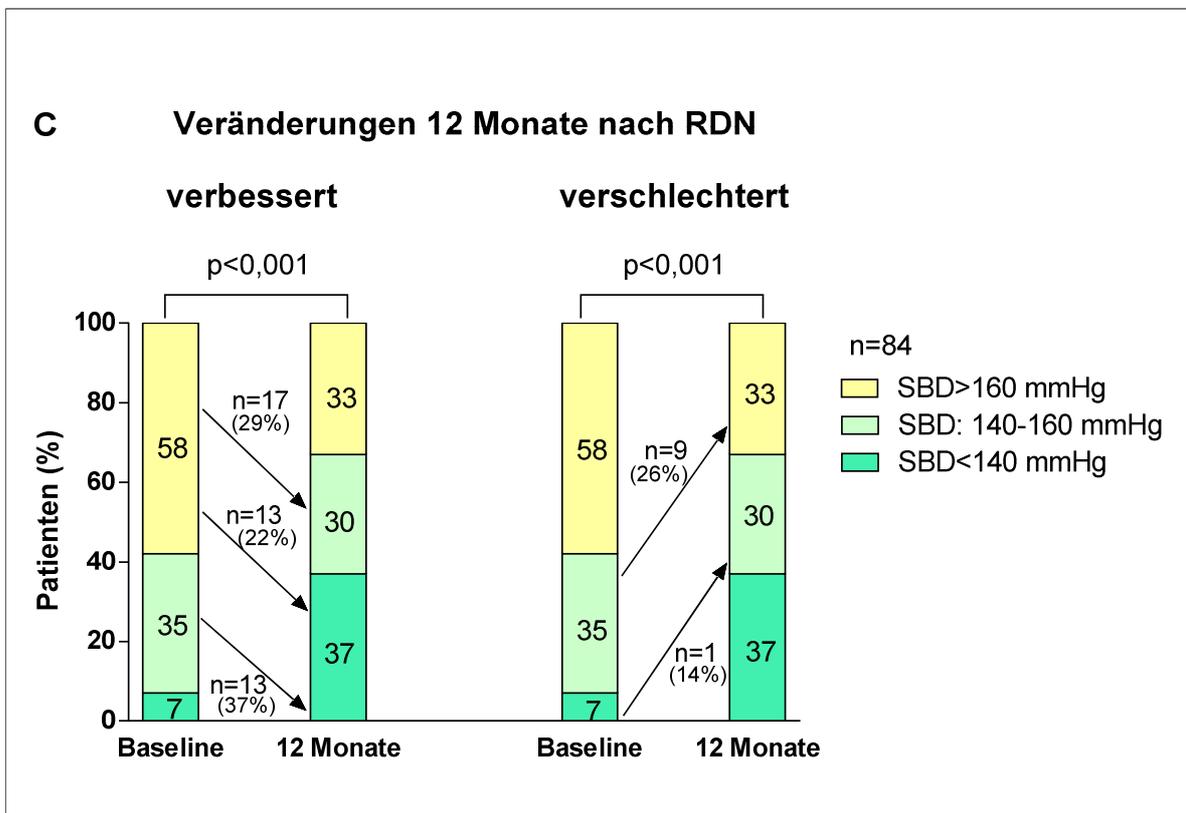


Abbildung 54. Veränderungen der Blutdruckterzile in der T2DM-Gruppe 3 (A), 6 (B) und 12 (C) Monate nach RDN

Darstellung der Patienten mit systolischen Blutdruckwerten von <140 mmHg, 140-160 mmHg und >160 mmHg bei Untersuchungsbeginn sowie nach 3, 6 und 12 Monaten nach RDN. Die Pfeile veranschaulichen die Anzahl der Patienten, die in ein anderes Blutdruckterzil wechselten. P-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Höhe des Ausgangsblutdrucks und der Blutdruckreduktion wurde die T2DM-Gruppe in drei Terzile, basierend auf den SBD-Werten zur Erstuntersuchung eingeteilt und diese bezüglich der Blutdruckreduktion verglichen (vgl. Abbildung 55). Das erste Terzil umfasste dabei Patienten mit einem SBD <160 mmHg, das zweite Terzil Patienten mit einem SBD von 160-180 mmHg und das dritte Terzil Patienten mit einem SBD >180 mmHg. In allen Terzilen kam es nach 3, 6 und 12 Monaten zu einer signifikanten SBD-Reduktion (bis auf die SBD-Reduktion nach 3 Monaten im ersten Terzil). Die deutlichste Blutdruckreduktion war im dritten Terzil zu verzeichnen (-33 ± 6 mmHg nach 3 Monaten, -23 ± 7 mmHg nach 6 Monaten und -33 ± 7 mmHg nach 12 Monaten; $p < 0,001$ nach 3 und 12 Monaten; $p = 0,002$ nach 6 Monaten). Dabei unterschieden sich die Terzile signifikant voneinander ($p = 0,001$ nach 12 Monaten).

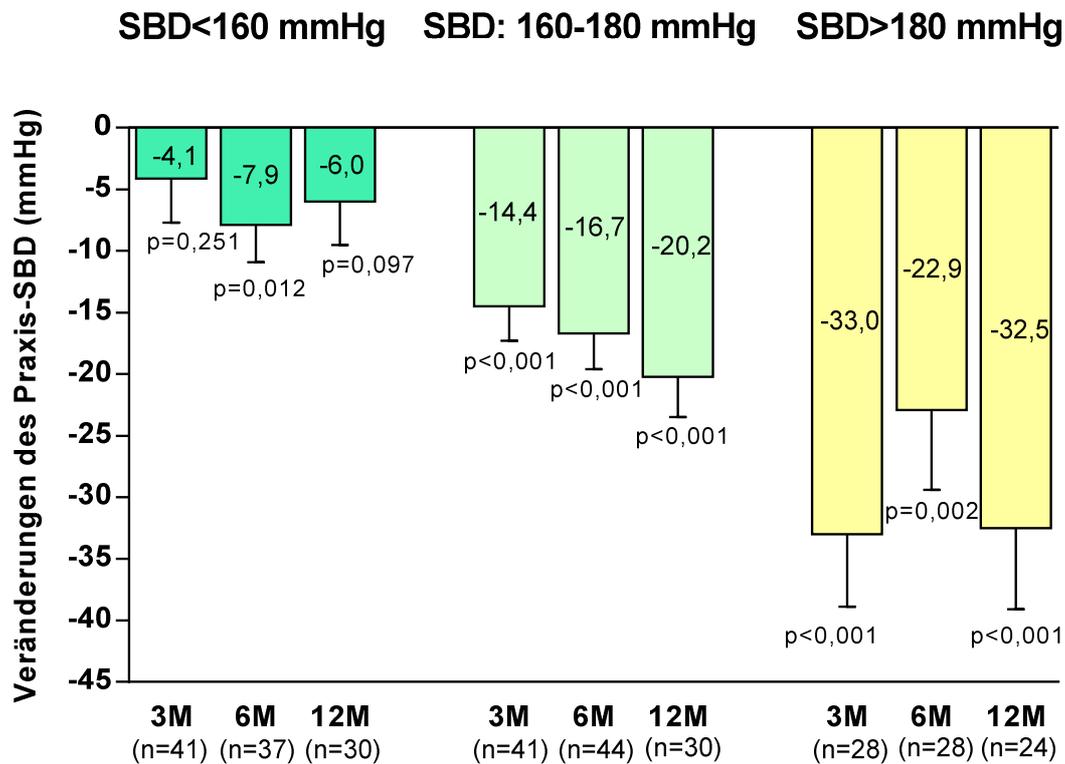


Abbildung 55. Blutdruckterzile der T2DM-Gruppe: Veränderungen des SBD nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Patienten und behandelnde Ärzte wurden angewiesen, die blutdrucksenkende Medikation während des Zeitraums der Datenerhebung nicht zu ändern. Dennoch kam es bei 27 Patienten (21%) während des Nachbeobachtungszeitraums zu einer Reduktion der antihypertensiven Medikation aufgrund nachgewiesener Blutdruckreduktion unter den jeweiligen Zielblutdruck oder aufgrund der Entwicklung Hypotonie-bedingter Symptomatik. Bei 19 Patienten (15%) deren Blutdruck 3 bzw. 6 Monate nach Prozedur oberhalb des Zielbereichs verblieb, wurde die antihypertensive Medikation erhöht.

4.3.3 Effekte der renalen Denervation auf den Glukosemetabolismus

Für die gesamte T2DM-Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der Nüchternglukosespiegel von jeweils $-15,6 \pm 4,6$ mg/dl nach 3 Monaten, $-20,1 \pm 5,3$ mg/dl nach 6 Monaten und $-17,2 \pm 6,3$ mg/dl nach 12 Monaten ($p=0,001$ nach 3 Monaten, $p<0,001$ nach 6 Monaten und $p=0,008$ nach 12 Monaten; p -Wert für Trend= $0,001$). Bei der separaten Betrachtung der NIDDM- und IDDM-Gruppen wurde deutlich, dass die Reduktion der Nüchternglukosewerte besonders ausgeprägt und signifikant für die IDDM-Gruppe ausfiel ($-20,2 \pm 8,3$ mg/dl mit $p=0,019$ nach 3 Monaten, $-32,8 \pm 9,5$ mg/dl mit $p=0,001$ nach 6 Monaten und $-31,7 \pm 11,5$ mg/dl mit $p=0,009$ nach 12 Monaten; p -Wert für Trend= $0,008$), wohingegen die Reduktionen der Nüchternglukosespiegel bei der NIDDM-Gruppe über die Nachuntersuchungszeitpunkte hinweg knapp nicht mehr signifikant waren (p -Wert für Trend= $0,051$). Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich der Nüchternglukosereduktion zu den verschiedenen Nachbeobachtungszeitpunkten nicht signifikant (vgl. Abbildung 56).

Um den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der SBD-Reduktion und der Höhe der Nüchternglukosewerte zu Untersuchungsbeginn in der T2DM-Gruppe zu untersuchen, wurden drei Terzile gebildet. Das erste Terzil umfasste Patienten mit Nüchternglukosewerten <144 mg/dl, das zweite Terzil Patienten mit Nüchternglukosewerten von $144-174$ mg/dl und das dritte Terzil Patienten mit Nüchternglukosewerten >174 mg/dl (vgl. Abbildung 57). In allen drei Terzilen zeigte sich zu allen Folgeuntersuchungen eine signifikante Reduktion des SBD. Erstes und drittes Terzil zeigten vergleichbare BD-Reduktionen mit $-16,2$ mmHg und $-16,6$ mmHg nach 12 Monaten ($p=0,001$ und $p=0,002$). Im zweiten Terzil betrug die BD-Reduktion $-21,7$ mmHg ($p<0,001$). Die Terzile unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander ($p=0,12$ nach 3 Monaten, $p=0,46$ nach 6 Monaten und $p=0,77$ nach 12 Monaten).

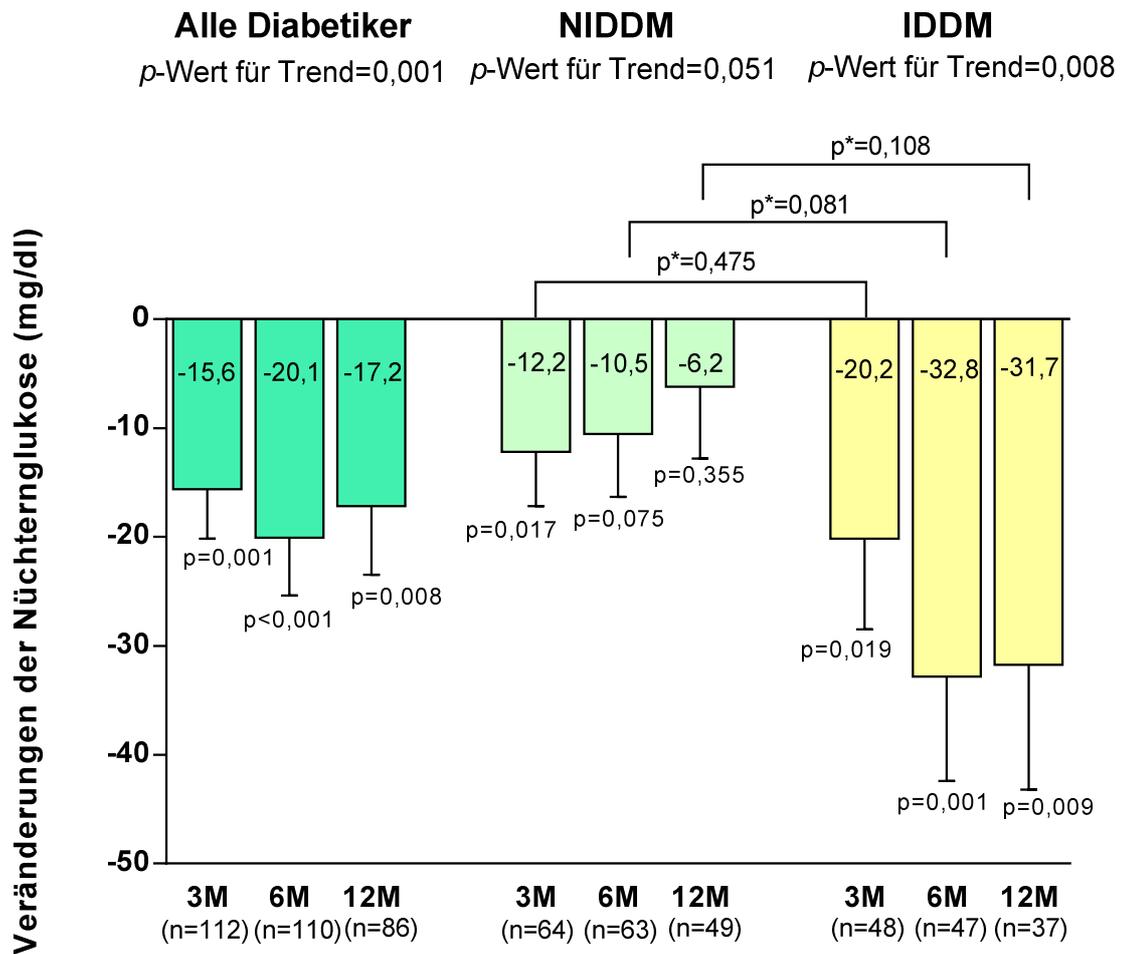


Abbildung 56. Veränderungen der Nüchtern glukose in der gesamten T2DM-Gruppe, der NIDDM- und der IDDM-Gruppe nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p -Werte sind Vergleiche zur Baseline sofern nicht anders angegeben; p^* -Werte stehen für den Vergleich zwischen NIDDM- und IDDM-Gruppe.

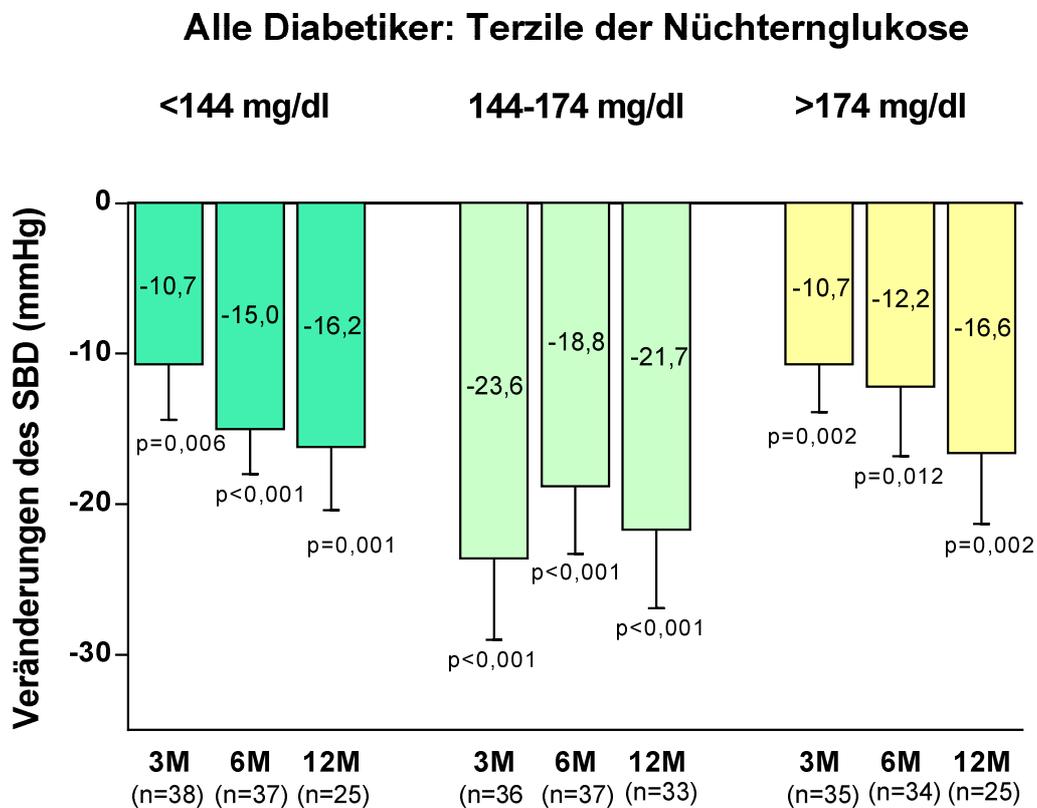


Abbildung 57. Zusammenhang zwischen SBD-Veränderungen und der Nüchtern glukose zu Untersuchungsbeginn in der T2DM-Gruppe

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Bei der Untersuchung auf eine Korrelation zwischen der SBD- und der Nüchternglukosereduktion zeigte sich nach 12 Monaten keine statistisch signifikante Korrelation ($r=0,06$ und $p=0,601$; vgl. Abbildung 58).

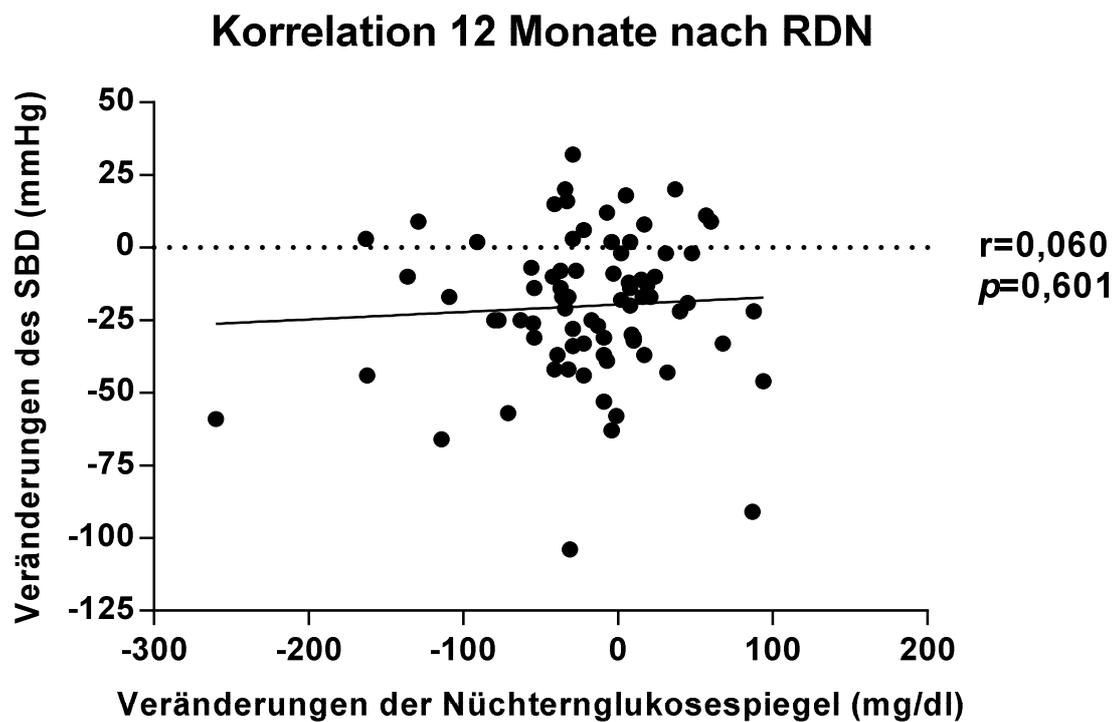


Abbildung 58. Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und Nüchternglukoseveränderungen in der T2DM-Gruppe 12 Monate nach RDN

Streudiagramm zur Untersuchung auf Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und Nüchternglukoseveränderungen. r =Korrelationskoeffizient; p -Werte beziehen sich auf die Korrelation zwischen SBD- und den Nüchternglukoseveränderungen.

Bei den Nüchterninsulin- und Nüchtern-C-Peptid-Werten, beim HbA_{1c} und beim HOMA-IR konnten in diesem Patientenkollektiv keine signifikanten Veränderungen nach RDN dokumentiert werden (vgl. Abbildung 59-61).

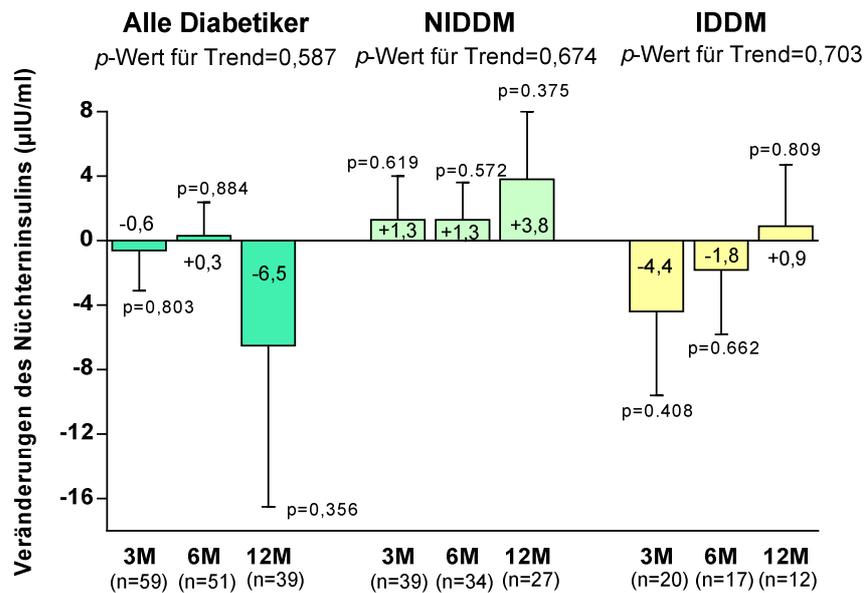


Abbildung 59. Veränderungen des Nüchterninsulins nach RDN in der gesamten T2DM-Gruppe, der NIDDM- und der IDDM-Gruppe

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline sofern nicht anders angegeben

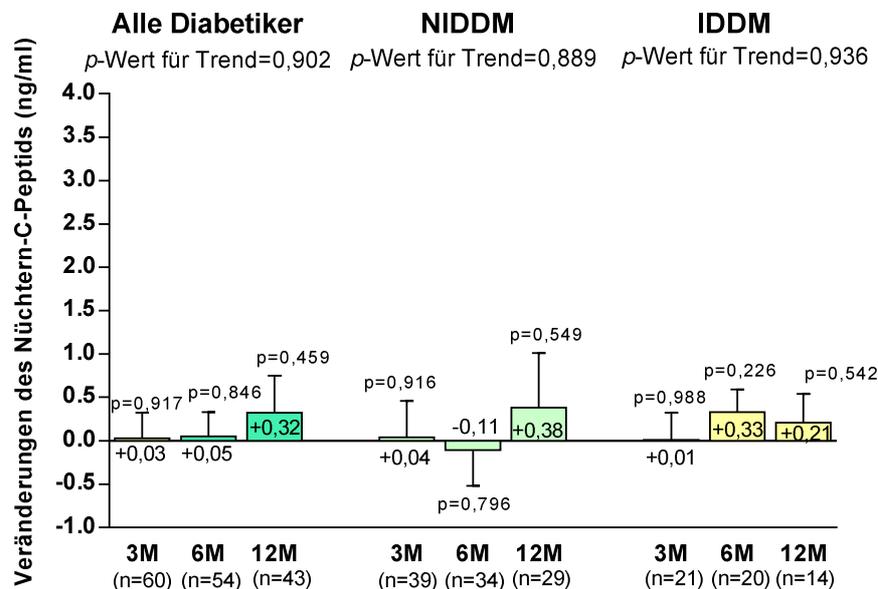


Abbildung 60. Veränderungen des Nüchtern-C-Peptids nach RDN in der gesamten T2DM-Gruppe, der NIDDM- und der IDDM-Gruppe

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline sofern nicht anders angegeben.

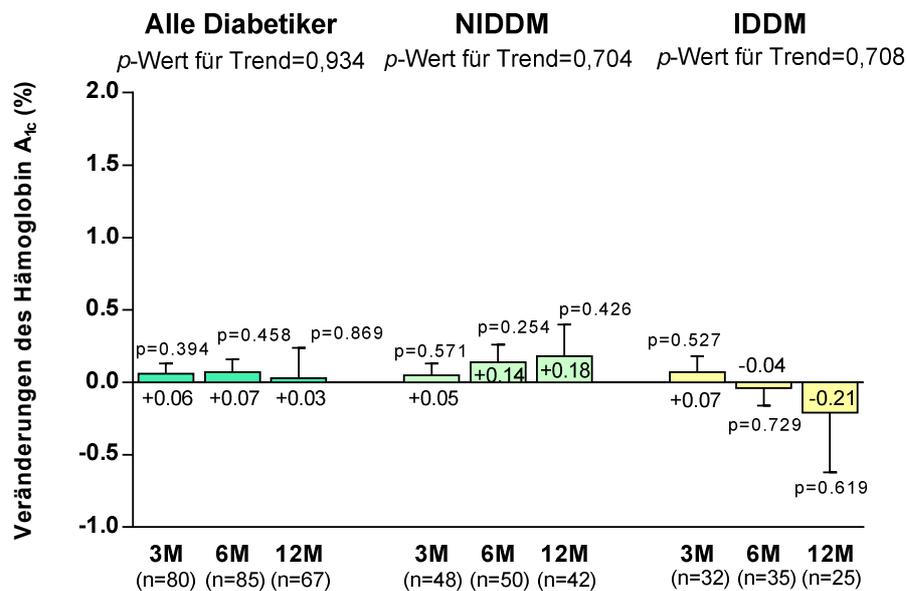


Abbildung 61. Veränderungen des HbA_{1c} nach RDN in der gesamten T2DM-Gruppe, der NIDDM- und der IDDM-Gruppe

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung; angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline sofern nicht anders angegeben.

Bei 6 Patienten (5%) wurde die antidiabetische Medikation nach 6 Monaten aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle erhöht.

4.3.4 Effekte der renalen Denervation auf die Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde anhand der Cystatin-C-GFR evaluiert. Für die gesamte T2DM-Gruppe war nach 6 und 12 Monaten eine signifikante Abnahme der Cystatin-C-GFR von jeweils $-5,1 \pm 1,5$ ($p=0,001$) und $-9,9 \pm 1,7$ ml/min ($p<0,001$) zu verzeichnen, die sich auch bei der differenzierten Untersuchung in der NIDDM- und IDDM-Gruppe zeigte (vgl. Abbildung 62).

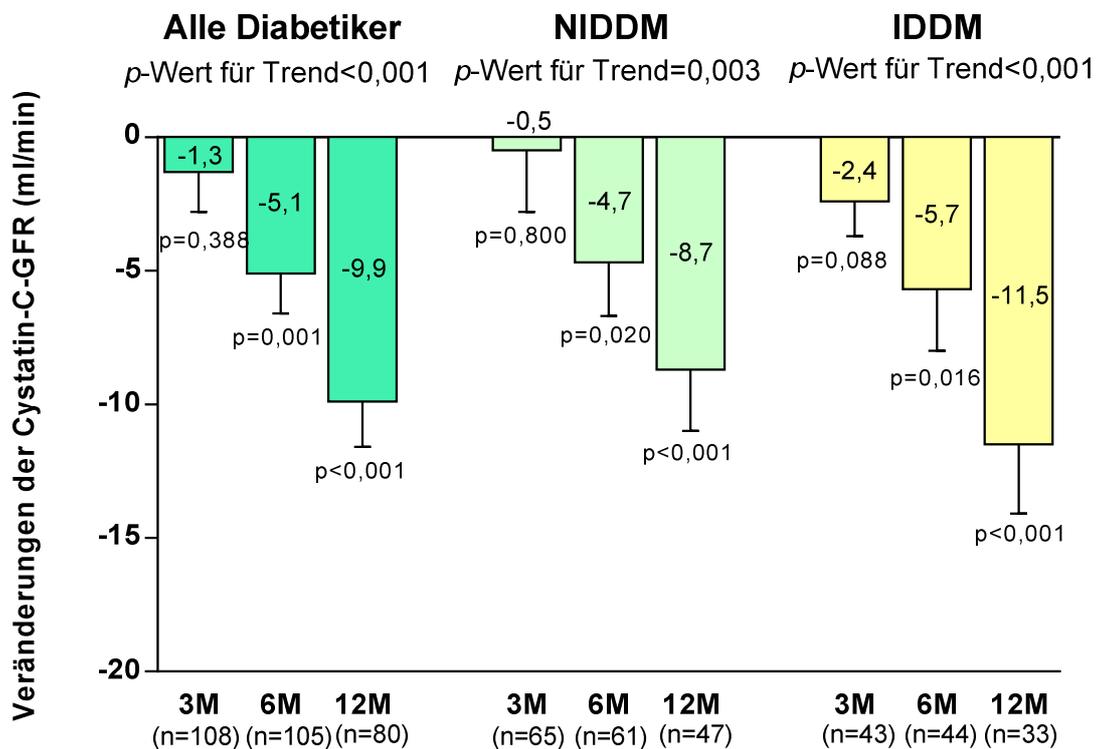


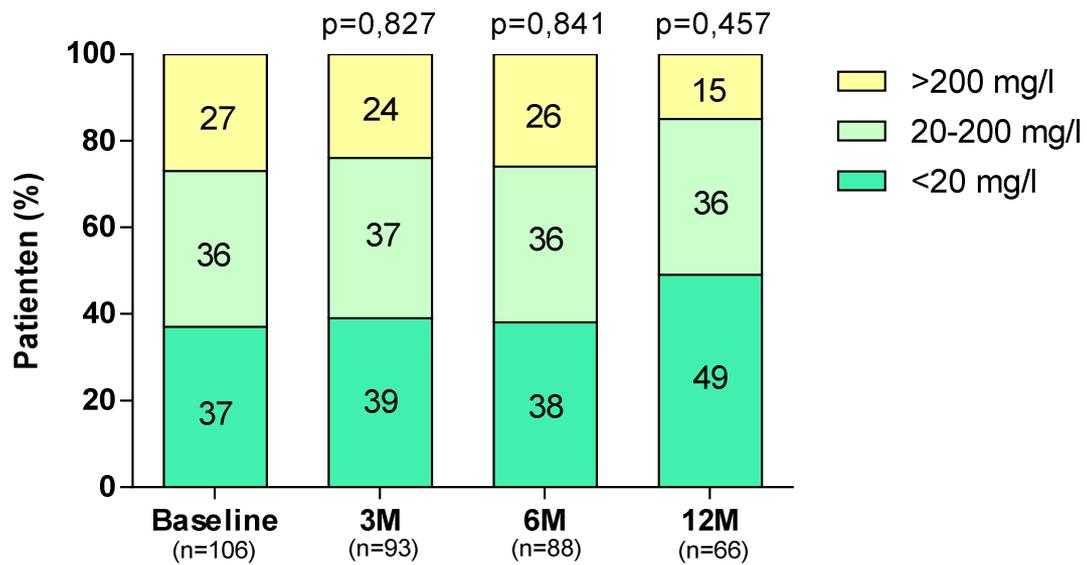
Abbildung 62. Veränderungen der Cystatin-C-GFR nach RDN

3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Angegebene Werte sind Mittelwerte; p-Werte sind Vergleiche zur Baseline, wenn nicht anders angegeben.

Bei einem Patienten war nach 6 Monaten eine Verdopplung der Kreatinin-Spiegel zu beobachten; ein Patient wurde im Laufe des Nachbeobachtungszeitraums dialysepflichtig.

4.3.5 Effekte der renalen Denervation auf die Albumin-Exkretion

Bezogen auf die Albuminausscheidungsrate im Urin konnte bei der T2DM-Gruppe keine signifikante Veränderung dokumentiert werden (vgl. Tabelle 22-24). Auch bei der Untersuchung der Patientendaten hinsichtlich normaler Albuminausscheidung, Mikroalbuminurie und Makroalbuminurie konnten keine signifikanten Veränderungen der Gruppenzugehörigkeiten gezeigt werden (vgl. Abbildung 63).



normal: <20 mg/l; Mikroalbuminurie: 20-200 mg/l; Makroalbuminurie: >200 mg/l

Abbildung 63. Verteilung der Albuminexkretionsrate in der T2DM-Gruppe

Darstellung der Patienten mit normaler Albuminausscheidung (<20 mg/l), Mikroalbuminurie (20-200 mg/l) und Makroalbuminurie (>200 mg/l) bei Untersuchungsbeginn sowie nach 3, 6 und 12 Monaten nach RDN. P-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

4.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 21. Gesamte T2DM-Gruppe (n=126): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN

| | 3M (n=115) | 6M (n=115) | 12M (n=89) | P-Wert für Trend | P* 3M vs. Baseline | P* 6M vs. Baseline | P* 12M vs. Baseline |
|---|--------------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen | | | | | | | |
| SBD, mmHg | -15±2 | -15±2 | -19±3 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| DBD, mmHg | -6±1 | -6±1 | -7±1 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| PD, mmHg | -9±2 | -9±2 | -12±2 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Herzfrequenz, bpm | -2±1 | -2±1 | -3±1 | 0,135 | 0,063 | 0,227 | 0,006 |
| mittlerer 24h-SBD, mmHg | -6±2 (n=82) | -6±2 (n=70) | -11±3 (n=58) | <0,001 | 0,003 | 0,016 | <0,001 |
| mittlerer 24h-DBD, mmHg | -4±1 (n=82) | -4±1 (n=70) | -5±1 (n=58) | <0,001 | <0,001 | 0,002 | 0,001 |
| Glukosemetabolismus | | | | | | | |
| Nüchternglukose, mg/dl | -15,6±4,6 | -20,1±5,3 | -17,2±6,3 | 0,001 | 0,001 | <0,001 | 0,008 |
| Insulin, µU/ml | -0,6±2,5 (n=59) | 0,3±2,1 (n=51) | -6,5±10,0 (n=39) | 0,587 | 0,803 | 0,884 | 0,356 |
| C-Peptid, ng/ml | 0,03±0,29 (n=60) | 0,05±0,28 (n=54) | 0,32±0,43 (n=43) | 0,902 | 0,917 | 0,846 | 0,459 |
| HbA _{1c} , % | 0,06±0,07 (n=80) | 0,07±0,09 (n=85) | 0,03±0,21 (n=67) | 0,934 | 0,394 | 0,458 | 0,869 |
| HOMA-IR | -1,8±1,8 (n=59) | 0,3±1,0 (n=51) | -4,1±4,7 (n=39) | 0,552 | 0,319 | 0,745 | 0,690 |
| IS _{QUICKI} | 0,07±0,11 (n=59) | -0,06 ±0,11 (n=51) | 0,03±0,21 (n=39) | 0,791 | 0,542 | 0,582 | 0,884 |
| Nierenwerte/Urin-Untersuchungen | | | | | | | |
| Serum-Kreatinin, mg/dl | 0,02±0,02 | 0,09±0,03 | 0,10±0,03 (n=83) | 0,003 | 0,316 | 0,003 | <0,001 |
| Cystatin-C-GFR, ml/min | -1,3±1,5 (n=108) | -5,1±1,5 (n=105) | -9,9±1,7 (n=80) | <0,001 | 0,388 | 0,001 | <0,001 |
| Albuminurie, mg/l | -34,7 ±57,4 (n=93) | 7,9±77,1 (n=88) | 0,3±86,9 (n=66) | 0,861 | 0,547 | 0,919 | 0,998 |

SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; PP: Pulsdruck; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; HOMA-IR: "homeostasis model assessment-insulin resistance"; IS_{QUICKI}: quantitativer Insulinsensitivitäts-Check-Index; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte für Trend stehen für den Intragruppenvergleich der Veränderungen über die Zeit, die mittels ANOVA evaluiert wurden. *P-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Tabelle 22. NIDDM-Gruppe (n=71): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN

| | 3M (n=67) | 6M (n=67) | 12M (n=52) | P-Wert für Trend | P* 3M vs. Baseline | P* 6M vs. Baseline | P* 12M vs. Baseline |
|---|---------------------|----------------------|---------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen | | | | | | | |
| SBD, mmHg | -18±4 | -17±3 | -19±4 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| DBD, mmHg | -7±2 | -6±2 | -8±2 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| PD, mmHg | -11±3 | -11±3 | -11±3 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Herzfrequenz, bpm | -0,7±1,3 | -0,7±1,2 | -1,6±1,4 | 0,768 | 0,597 | 0,582 | 0,254 |
| mittlerer 24h- SBD, mmHg | -5±3 (n=47) | -5±3 (n=42) | -9±3 (n=35) | 0,016 | 0,086 | 0,083 | 0,007 |
| mittlerer 24h- DBD, mmHg | -3±1 (n=47) | -3±1 (n=42) | -3±2 (n=35) | 0,039 | 0,025 | 0,074 | 0,050 |
| Glukosemetabolismus | | | | | | | |
| Nüchtern glukose, mg/dl | -12,2±5,0 | -10,5±5,8 | -6,2±6,6 | 0,051 | 0,017 | 0,075 | 0,355 |
| Insulin, µU/ml | 1,3±2,7 (n=39) | 1,3±2,3 (n=34) | 3,8±4,2 (n=27) | 0,674 | 0,619 | 0,572 | 0,375 |
| C-Peptid, ng/ml | 0,04±0,42 (n=39) | -0,11±0,41 (n=34) | 0,38±0,63 (n=29) | 0,889 | 0,916 | 0,796 | 0,549 |
| HbA _{1c} , % | 0,05±0,08 (n=48) | 0,14±0,12 (n=50) | 0,18±0,22 (n=42) | 0,704 | 0,571 | 0,254 | 0,426 |
| HOMA-IR | 0,1±1,2 (n=39) | 0,6±1,2 (n=34) | 0,9±1,5 (n=27) | 0,833 | 0,944 | 0,637 | 0,552 |
| IS _{QUICKI} | 0,07±0,14 (n=39) | -0,05±0,16 (n=34) | 0 (n=27) | 0,951 | 0,653 | 0,753 | 0,990 |
| Nierenwerte/Urin-Untersuchungen | | | | | | | |
| Serum-Kreatinin, mg/dl | 0,04±0,03 | 0,06±0,04 | 0,05±0,02 | 0,309 | 0,251 | 0,123 | 0,017 |
| Cystatin-C-GFR, ml/min | -0,5±2,3 | -4,7±2,0 | -8,7±2,3 | 0,003 | 0,800 | 0,020 | <0,001 |
| Albuminurie, mg/l | 48,7±57,3 (n=58) | 86,9±101,2 (n=52) | 15,5±17,2 (n=39) | 0,532 | 0,399 | 0,394 | 0,375 |

SBD: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; PP: Pulsdruck; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; HOMA-IR: "homeostasis model assessment-insulin resistance"; IS_{QUICKI}: quantitativer Insulinsensitivitäts-Check-Index; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P-Werte für Trend stehen für den Intragruppenvergleich der Veränderungen über die Zeit, die mittels ANOVA evaluiert wurden. *P-Werte sind Vergleiche zur Baseline.

Tabelle 23. IDDM-Gruppe (n=55): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN

| | 3M (n=48) | 6M (n=48) | 12M (n=37) | P- Wert für Trend | P* 3M vs. Baseline | P* 6M vs. Baseline | P* 12M vs. Baseline |
|--|------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen | | | | | | | |
| SBD, mmHg | -12±3 | -13±4 | -18±4 | <0,001 | <0,001 | 0,001 | <0,001 |
| DBD, mmHg | -4±2 | -6±2 | -6±2 | 0,001 | 0,007 | 0,001 | 0,006 |
| PD, mmHg | -7±2 | -7±3 | -12±3 | 0,001 | 0,003 | 0,011 | <0,001 |
| Herzfrequenz, bpm | -3±1 | -3±3 | -5±2 | 0,193 | 0,019 | 0,286 | 0,005 |
| mittlerer 24h-SBD, mmHg | -8±3 (n=35) | -7±4 (n=28) | -13±5 (n=23) | 0,002 | 0,014 | 0,102 | 0,008 |
| mittlerer 24h-DBD, mmHg | -4±1 (n=35) | -5±2 (n=28) | -7±2 (n=23) | <0,001 | 0,005 | 0,006 | 0,010 |
| Glukosemetabolismus | | | | | | | |
| Nüchternglukose, mg/dl | -20,2±8,3 | -32,8±9,5 | -31,7±11,5 | 0,008 | 0,019 | 0,001 | 0,009 |
| Insulin, µU/ml | -4,4±5,2 (n=20) | -1,8±4,0 (n=17) | 0,9±3,8 (n=12) | 0,703 | 0,408 | 0,662 | 0,809 |
| C-Peptid, ng/ml | 0,01±0,31 (n=21) | 0,33±0,26 (n=20) | 0,21±0,33 (n=14) | 0,936 | 0,988 | 0,226 | 0,542 |
| HbA _{1c} , % | 0,07±0,11 (n=32) | -0,04±0,12 (n=35) | -0,21±0,41 (n=25) | 0,708 | 0,527 | 0,729 | 0,619 |
| HOMA-IR | -5,4±4,6 (n=20) | -0,1±2,1 (n=17) | -0,5±1,8 (n=12) | 0,338 | 0,261 | 0,964 | 0,805 |
| IS _{QUICKI} | 0,06±0,14 (n=20) | -0,08±0,08 (n=17) | 0,10±0,35 (n=12) | 0,719 | 0,659 | 0,364 | 0,789 |
| Nierenwerte/Urin-Untersuchungen | | | | | | | |
| Serum-Kreatinin, mg/dl | 0 | 0,13±0,05 | 0,16±0,05 | 0,001 | 0,978 | 0,008 | 0,005 |
| Cystatin-C-GFR, ml/min | -2,4±1,3 | -5,7±2,3 | -11,5±2,6 | <0,001 | 0,088 | 0,016 | <0,001 |
| Albuminurie, mg/l | -172,8±116,9 (n=35) | -106,3 ±118,2 (n=36) | -21,7 ±213,3 (n=27) | 0,320 | 0,149 | 0,375 | 0,920 |
| SBD: systolischer Blutdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; PP: Pulsdruck; HbA _{1c} : Hämoglobin A _{1c} ; HOMA-IR: "homeostasis model assessment-insulin resistance"; IS _{QUICKI} : quantitativer Insulinsensitivitäts-Check-Index; 3M: 3-Monats-Nachuntersuchung; 6M: 6-Monats-Nachuntersuchung; 12M: 12-Monats-Nachuntersuchung. Werte sind Mittelwert ± Standardfehler wenn erforderlich. P- Werte für Trend stehen für den Intragruppenvergleich der Veränderungen über die Zeit, die mittels ANOVA evaluiert wurden. *P-Werte sind Vergleiche zur Baseline. | | | | | | | |

5 Diskussion

Die perkutane kathetergestützte transluminale Ablation renaler sympathischer Nervenfasern repräsentiert einen neuen interventionellen Therapieansatz zur Behandlung von TRH (137). Bei dieser Methode, welche Hochfrequenzstrom bzw. Ultraschall als Ablationsenergie benutzt, werden in der Adventitia der Nierenarterien gelegene Nervenfasern verödet, was in einer Reduktion der sympathischen efferenten und der sensorischen afferenten Signalübermittlung zur Niere hin und von der Niere ausgehend resultiert (133,138). Verschiedene experimentelle Modelle unterstützen dieses Konzept (52,139), und auch die Beobachtungen zur historischen chirurgischen Splanchnektomie zeigen, dass in Folge einer Sympathektomie sowohl der Blutdruck als auch die Hypertonie-assoziierte Morbidität und Sterblichkeit gesenkt werden konnten (140,141). Vorliegende klinische und tierexperimentelle Untersuchungen deuten außerdem darauf hin, dass ein erhöhter Sympathikotonus neben der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer arteriellen Hypertonie auch die Funktion verschiedener Organe wie die des Herzens, der Gefäße und der Leber ungünstig beeinflusst (48,49,52). In der Folge kann es über die Entstehung einer Insulinresistenz und einer Hyperinsulinämie hinweg zu der Entwicklung eines manifesten T2DM kommen (98-100). Über eine Senkung der MSNA und der Ganz-Körper-Sympathikus-Aktivität durch eine RDN ist demnach neben der Senkung des Blutdrucks auch eine zusätzliche positive Einflussnahme auf Störungen des Glukosemetabolismus bei Patienten mit TRH denkbar (61,63,131,132). Zwei klinische Untersuchungen, welche eine günstige Beeinflussung des Glukosestoffwechsels nach RDN dokumentierten, wurden diesbezüglich bereits durchgeführt und veröffentlicht (127,128). Die klinische Datenlage zur effektiven Blutdrucksenkung nach RDN bei Patienten mit TRH ist jedoch widersprüchlich. Verschiedene Beobachtungsstudien, internationale Register und diverse randomisierte Untersuchungen unterstützen die Effektivität dieser interventionellen Prozedur (61,63,65-67,71,75,130,142). Die einfach-verblindete, randomisierte Symplicity-HTN-3-Studie, die erstmals eine Scheinbehandlungsgruppe als

Kontrollgruppe integrierte und weitere kleinere Untersuchungen hingegen konnten keine Überlegenheit der RDN im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie der TRH beweisen (64,143,144). Die Symplicity-HTN-3-Studie und weitere wichtige kontrollierte, randomisierte Studien, die den Effekt der RDN auf den Blutdruck bei Patienten mit TRH untersuchten, werden in Kapitel 5.1 bei der Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum Blutdruck besprochen und diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals eine größere Stichprobe (n=230) an Patienten mit TRH und T2DM bzw. diabetischen Vorstufen bezüglich einer positiven Beeinflussung der Blutdruckkontrolle und des Glukosemetabolismus durch eine RDN über einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr untersucht. Die Stichprobe wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe (n=149) setzte sich aus Patienten mit TRH zusammen, die basierend auf einem durchgeführten OGTT zum Untersuchungsbeginn in eine Gruppe mit normaler Glukosetoleranz (NGT), Prä-Diabetes (IFG/IGT) und Diabetes mellitus (DM) eingeteilt wurden. Die andere Gruppe (n=126) umfasste eine Patientengruppe mit TRH und einem vorbestehenden T2DM. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die RDN den Blutdruck signifikant reduzieren kann und deuten darauf hin, dass diese interventionelle Prozedur insbesondere bei Patienten mit Prä-Diabetes sowohl zu einer Reduktion der Nüchtern- und der postprandialen Glukosespiegel als auch in gewissem Umfang zu einer Reduktion der Insulinresistenz führen kann. Im Folgenden werden diese Ergebnisse im Detail diskutiert.

5.1 Blutdruck

5.1.1 Praxis-Blutdruck

Die blutdrucksenkenden Effekte der RDN bei Patienten mit schwerer TRH glichen in dieser Untersuchung bezüglich des Praxis-Blutdrucks sowohl den Ergebnissen verschiedener Beobachtungsstudien (wie z.B. der Symplicity-HTN-1-Studie

(61,68)) und der randomisierten kontrollierten Symplicity-HTN-2-Untersuchung (63) als auch den Ergebnissen internationaler Register (71,130,142). Sowohl bei der Subgruppenanalyse der OGTT-Gruppe (n=149) als auch bei der T2DM-Gruppe (n=126) war 3, 6 und 12 Monate nach RDN eine signifikante Reduktion des Praxis-SBD und -DBD zu verzeichnen. Die Blutdruckreduktionen waren dabei 12 Monate nach RDN mit -22/-9 mmHg in der DM-Gruppe, -31/-15 mmHg in der IFG/IGT-Gruppe, -24/-9 mmHg in der NGT-Gruppe und -19/-7 mmHg in der T2DM-Gruppe ähnlich stark ausgeprägt wie in den Symplicity-HTN-1- und 2-Untersuchungen (63,64,68). Bei der T2DM-Gruppe zeigte sich, dass die Non-Response-Rate nach 6 Monaten (SBD-Reduktion <10 mmHg) höher lag als die der OGTT-Gruppe (38% vs. 22%; p=0,003), wobei die Non-Response-Rate in beiden Gruppen vergleichbar mit den Ergebnissen bisher veröffentlichter Studien war. Hier lag sie bei 8-42% (77). Möglicherweise repräsentiert die T2DM-Gruppe ein Patientenkollektiv mit erhöhtem Gefäßwiderstand, der im Laufe des Krankheitsprozesses des Diabetes mellitus durch mikro- und makrovaskuläre gefäßschädigende Einflüsse und damit einhergehender Zunahme der Intima-Media-Dicke, der Bildung atherosklerotischer Plaques sowie hinzukommender maladaptiver hypertensiver Gefäßwandhypertrophie initiiert und aggraviert wurde. Ein Re-Remodelling der arteriellen Gefäßwand durch eine RDN könnte somit im Vergleich zum hypertensiven Patientenkollektiv mit normaler Glukosetoleranz bzw. mit Prä-Diabetes erschwert sein. In der Tat konnte gezeigt werden, dass Blutdruckreduktionen nach einer RDN mit dem Ausmaß der Senkung des totalen peripheren Widerstands (TPW) korrelierten (145). Knapp die Hälfte der Patienten der T2DM-Gruppe (49%, n=62) wies zudem eine ISH auf, welche mit einer erhöhten Steifigkeit der aortalen Gefäßwand und einem erhöhten TPW einhergeht (146). Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte belegen, dass die blutdruckreduzierenden Effekte der RDN bei Patienten mit ISH geringer ausfielen als bei Patienten mit kombinierter arterieller Hypertonie (78). Somit könnte der Patientenanteil mit ISH innerhalb der T2DM-Gruppe möglicherweise einen zusätzlichen Einfluss auf die vergleichsweise geringere Response-Rate gehabt haben. Trotz des Ausschlusses einer Pseudoresistenz bei Diagnosestellung der TRH bei den Studienteilnehmern lässt sich nicht vollständig ausschließen, dass

das Vorliegen einer Mönckeberg-Media-Sklerose, deren Prävalenz bei Patienten mit manifestem T2DM bei ca. 42% liegt (147), als zusätzlicher Einflussfaktor bei einem Anteil des T2DM-Kollektivs für ein vermindertes Ansprechen auf die RDN ursächlich war. Zudem ist bekannt, dass die RDN bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, weniger effektiv ist (64). Da das durchschnittliche Alter der T2DM-Gruppe bei 66 Jahren lag, könnte sich dieser Zusammenhang ebenfalls auf die Blutdruck-Response-Rate ausgewirkt haben. Nach 12 Monaten konnte der Praxis-SBD in beiden untersuchten Gruppen bei ca. 40% der Studienteilnehmer in den Zielbereich gesenkt werden (vgl. Abbildung 26 und 53). Diese Beobachtung ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Symplicity-HTN-1- und 2-Studien (44).

Aus einigen vorangegangenen Veröffentlichungen ging hervor, dass der Praxis-SBD zum Untersuchungsbeginn ein Prädiktor für das Ansprechen auf die Prozedur darstellt (63,68,77,130). Dieser Zusammenhang wurde auch in der vorliegenden Untersuchung bei der Terzil-Bildung der Patientengruppe mit OGTT (n=149) und der T2DM-Gruppe (n=126), basierend auf dem SBD zum Untersuchungsbeginn, deutlich (vgl. Abbildung 27 und 55). Dabei zeigte sich, dass die Subgruppe mit einem SBD >180 mmHg nach 12 Monaten in beiden Gruppen eine deutlich höhere Blutdruckreduktion aufwies, als die Subgruppen mit niedrigerem Ausgangsblutdruck (-48,4 mmHg vs. -22,4 mmHg vs. -10,4 mmHg; $p < 0,001$ bei der OGTT-Gruppe und -32,5 mmHg vs. -20,2 mmHg vs. -6,0 mmHg; $p = 0,001$ bei der T2DM-Gruppe). Auch das Globale SYMPLICITY Register (GSR) konnte einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Ausgangsblutdrucks und dem Ausmaß der Blutdruckreduktion nach einer RDN dokumentieren. Beim GSR handelt es sich um ein prospektives, offenes, internationales Register, welches Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der RDN bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie und Erkrankungen, welche mit erhöhtem Sympathikotonus assoziiert sind, unter Alltagsbedingungen sammelt (148). Insgesamt sollen 5000 Patienten eingeschlossen werden, die idealerweise bis zu fünf Jahre nachverfolgt werden sollen. Anfang des Jahres 2015 wurden die 6-Monats-Daten von 998 Teilnehmern des Registers vorgestellt (71). Die Ergebnisse der Gesamtgruppe zeigten eine Reduktion des systolischen Praxis-

und 24h-Blutdrucks von -11,6 mmHg und -6,6 mmHg ($p < 0,001$). Bei der Patientengruppe mit initial höheren Blutdruck-Ausgangswerten wurde eine ausgeprägtere Blutdruckreduktion dokumentiert. In dieser Subgruppe von 323 Patienten mit schwerer TRH (definiert als systolischer Praxis-Blutdruck ≥ 160 mmHg, systolischer ABDM-Wert ≥ 135 mmHg, Einnahme von ≥ 3 verschiedenen antihypertensiven Medikamenten) zeigte sich eine mittlere Reduktion systolischer Praxis- und 24h-Blutdruckwerte von -20,3 mmHg und -8,9 mmHg ($p < 0,001$).

5.1.2 24h-Blutdruck

Es ist bekannt, dass die 24h-Blutdruck-Messungen stärker mit dem Grad hypertensiver Endorganschäden korrelieren als die Messungen des Praxisblutdrucks (149). In dieser Untersuchung glichen die durchschnittlichen Senkungen der Blutdruckwerte in der ABDM (-12/-5 mmHg in der DM-Gruppe, -11/-6 mmHg in der IFG/IGT-Gruppe, -9/-5 mmHg in der NGT-Gruppe und -11/-5 mmHg in der T2DM-Gruppe nach 12 Monaten) den Ergebnissen bisher veröffentlichter Studien (130). Die geringere, nicht signifikante Reduktion des 24h-SBD in der NGT-Gruppe könnte ebenfalls auf dem Zusammenhang beruhen, dass die Höhe des SBD zu Untersuchungsbeginn ein Prädiktor für die Blutdruckreduktion nach RDN ist. Der Ausgangs-SBD in der ABDM war in dieser Gruppe mit 145 mmHg am niedrigsten im Vergleich zu den anderen Subgruppen der OGTT-Gruppe (vs. 148 mmHg in der IFG/IGT-Gruppe vs. 153 mmHg in der DM-Gruppe; $p = 0,126$), wodurch eine geringere Blutdruckreduktion nach Prozedur erklärt werden könnte. Andererseits muss auch die kleine Gruppengröße der Patientengruppe mit NGT berücksichtigt werden (vgl. Abbildung 24). Dies könnte möglicherweise dazu geführt haben, dass die dokumentierten Blutdruckreduktionen trotz einer numerischen Konstanz am Ende nicht mehr signifikant waren.

Vergleicht man die Blutdrucksenkung bei der ABDM mit den Blutdruckreduktionen aus der Praxismessung, so lässt sich beim Praxisblutdruck eine höhere Blutdrucksenkung beobachten. Diese Diskrepanz zwischen Änderungen des Praxis- und 24h-Blutdrucks nach antihypertensiver Therapie war auch in

verschiedenen anderen Studien nachzuvollziehen und ist ein bekanntes Phänomen (63,130,150).

5.1.3 Antihypertensive Medikation

Patienten und behandelnde Ärzte wurden angewiesen, die blutdrucksenkende Medikation während des Zeitraums der Datenerhebung, wenn aus medizinischer Sicht nicht zwingend erforderlich, nicht zu ändern. Dennoch kam es bei der Patientengruppe mit OGTT bei 36 Patienten (24%) und bei der T2DM-Gruppe bei 27 Patienten (21%) während des Nachbeobachtungszeitraums zu einer Reduktion der antihypertensiven Medikation aufgrund nachgewiesener Blutdruckreduktion unter den jeweiligen Zielblutdruck oder aufgrund der Entwicklung Hypotoniebedingter Symptomatik. Bei 29 Patienten der OGTT-Gruppe (20%) und bei 19 Patienten der T2DM-Gruppe (15%) wurde die antihypertensive Medikation erhöht, da der Blutdruck bei diesen Patienten 3 bzw. 6 Monate nach Prozedur oberhalb des Zielbereichs verblieb. Auch nach dem Ausschluss der Patientengruppen mit postprozeduraler Erhöhung der antihypertensiven Medikation zeigten sich in beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutdruckreduktionen im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen, was einen relevanten Einfluss der Therapie-Änderung auf die Blutdruckreduktion eher unwahrscheinlich macht. In der OGTT-Gruppe lag die Reduktion des Praxis-BD nach Ausschluss der Patientengruppe mit postprozeduraler Erhöhung der antihypertensiven Medikation bei $-23\pm 2/-8\pm 1$ mmHg, $-24\pm 2/-9\pm 1$ mmHg und $-25\pm 2/-10\pm 2$ mmHg nach 3, 6 und 12 Monaten ($p < 0,001$ für alle Zeitpunkte). Bei der T2DM-Gruppe war nach Ausschluss der Patienten mit postprozeduraler Erhöhung der antihypertensiven Medikation eine Blutdruckreduktion von $-17\pm 3/-7\pm 1$ mmHg, $-15\pm 2/-6\pm 1$ mmHg und $-20\pm 3/-7\pm 1$ mmHg zu verzeichnen ($p < 0,001$ für alle Zeitpunkte). Bei den 29 Patienten der OGTT-Gruppe, bei denen eine postprozedurale Erhöhung der antihypertensiven Medikation vorgenommen wurde, zeigte sich eine Blutdruckreduktion von $-24\pm 5/-12\pm 3$ mmHg, $-29\pm 5/-13\pm 3$ mmHg und $-35\pm 6/-16\pm 2$ mmHg nach 3, 6 und 12 Monaten ($p < 0,001$ für alle Zeitpunkte). Diese Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant von den

Blutdruckreduktionen der Patienten der OGTT-Gruppe, bei denen keine Erhöhung der antihypertensiven Medikation vorgenommen wurde ($p=0,807$ nach 3 Monaten, $p=0,296$ nach 6 Monaten und $p=0,076$ nach 12 Monaten für SBD; $p=0,137$ nach 3 Monaten, $p=0,113$ nach 6 Monaten und $p=0,057$ nach 12 Monaten für DBD). Die 19 Patienten der T2DM-Gruppe mit postprozeduraler Erhöhung der antihypertensiven Medikation wiesen hingegen zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Blutdruckreduktion auf, was durch die verhältnismäßig kleine Gruppengröße bedingt sein könnte. Die Blutdruckreduktionen bei dieser Patientengruppe unterschieden sich nicht signifikant von denen der Patienten, bei denen keine Intensivierung der antihypertensiven Medikation vorgenommen wurde ($p=0,102$ nach 3 Monaten, $p=0,980$ nach 6 Monaten und $p=0,381$ nach 12 Monaten für SBD; $p=0,232$ nach 3 Monaten, $p=0,603$ nach 6 Monaten und $p=0,381$ nach 12 Monaten für DBD).

5.1.4 Symplicity-HTN-3

Während die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, verschiedener Beobachtungsstudien und der randomisierten, kontrollierten Symplicity-HTN-2-Untersuchung die Effektivität einer RDN bei Patienten mit schwerer TRH (>160 mmHg Praxis-SBD) unterstützen (61,63,68,130), konnte die einfach-verblindete, randomisierte Symplicity-HTN-3-Studie (64), welche initiiert wurde, um bereits veröffentlichte Evidenz zur RDN als wirksames Verfahren zu validieren, keine Überlegenheit der RDN gegenüber einer Scheinprozedur belegen. Die darin dokumentierten Blutdruckreduktionen des Praxis- und 24h-SBD in der Behandlungsgruppe waren zwar signifikant im Vergleich zum Ausgangsblutdruck, unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Blutdruckreduktionen in der Sham-Gruppe (-14,1 mmHg vs. -11,7 mmHg; $p=0,26$ für den Praxis-SBD; -6,8 mmHg vs. -4,8 mmHg; $p=0,98$ für den 24h-SBD).

Seit der Veröffentlichung der Symplicity-HTN-3-Studie wurden potentielle Ursachen für diese abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu den vorher veröffentlichten Untersuchungen kontrovers diskutiert. Während einige Stimmen die vergleichbaren Blutdruckreduktionen in der Denervations- und Kontrollgruppe

im Vorliegen eines Placebo-Effekts, aufgedeckt durch die Scheinprozedur, begründet sehen, konnten die Studieninitiatoren über Post-hoc-Analysen weitere verschiedene potentielle Einflussfaktoren identifizieren (151). Zum einen wurde die Zusammensetzung des Patientenkollektivs bezüglich der Ethnizität untersucht. Im Vergleich zu den oben genannten Studien waren rund $\frac{1}{4}$ der Studienteilnehmer der Symplicity-HTN-3-Untersuchung Afro-Amerikaner. Bei der differenzierten Analyse der afro-amerikanischen und der kaukasischen (nicht-afro-amerikanischen) Subgruppe zeigte sich in der Kaukasier-Subgruppe, im Gegensatz zu der afro-amerikanischen Subgruppe, ein signifikanter Unterschied bei der Praxis-SBD-Reduktion zwischen Denervations- und Sham-Gruppe (-15,2 mmHg vs. -8,6 mmHg; $p=0,01$). Zudem fiel auf, dass die Sham-Prozedur bei der Gruppe der Afro-Amerikaner besonders effektiv war (-17,8 mmHg vs. -8,6 mmHg). Als ursächlich für diese deutlichere Blutdruckreduktion in der afro-amerikanischen Sham-Gruppe werden zum einen eine möglicherweise verstärkte Medikamenten-Adhärenz, im Sinne eines Hawthorne-Effekts, aber auch ein Einfluss durch die Einnahme von Vasodilatoren zum Untersuchungsbeginn in dieser Subgruppe diskutiert. Verschiedene Studien belegen genetische Unterschiede zwischen Afro-Amerikanern und Kaukasiern, die ein unterschiedliches Ansprechen auf antihypertensive Pharmaka in diesen Gruppen bedingen (152). Demnach scheinen Vasodilatoren bei Afro-Amerikanern gegenüber anderen antihypertensiven Substanzklassen zu effektiveren BD-Reduktionen zu führen. Im Vergleich zur kaukasischen Sham-Gruppe nahm ein größerer Anteil der afro-amerikanischen Sham-Gruppe Vasodilatoren zum Untersuchungsbeginn ein (34% der Kaukasier vs. 56% der Afro-Amerikaner). Für einen Einfluss der Einnahme von Vasodilatoren zum Untersuchungsbeginn auf die Blutdruckreduktion spricht zudem eine ausgeprägte Reduktion des Praxis-SBD in der afro-amerikanischen Sham-Gruppe, die Vasodilatoren einnahm (-21,9 mmHg; $p<0,001$). Eine solche Reduktion konnte weder in der afro-amerikanischen Sham-Gruppe, die keine Vasodilatoren einnahm, noch in der kaukasischen Sham-Gruppe mit oder ohne Vasodilatoren dokumentiert werden (vgl. Abbildung 64).

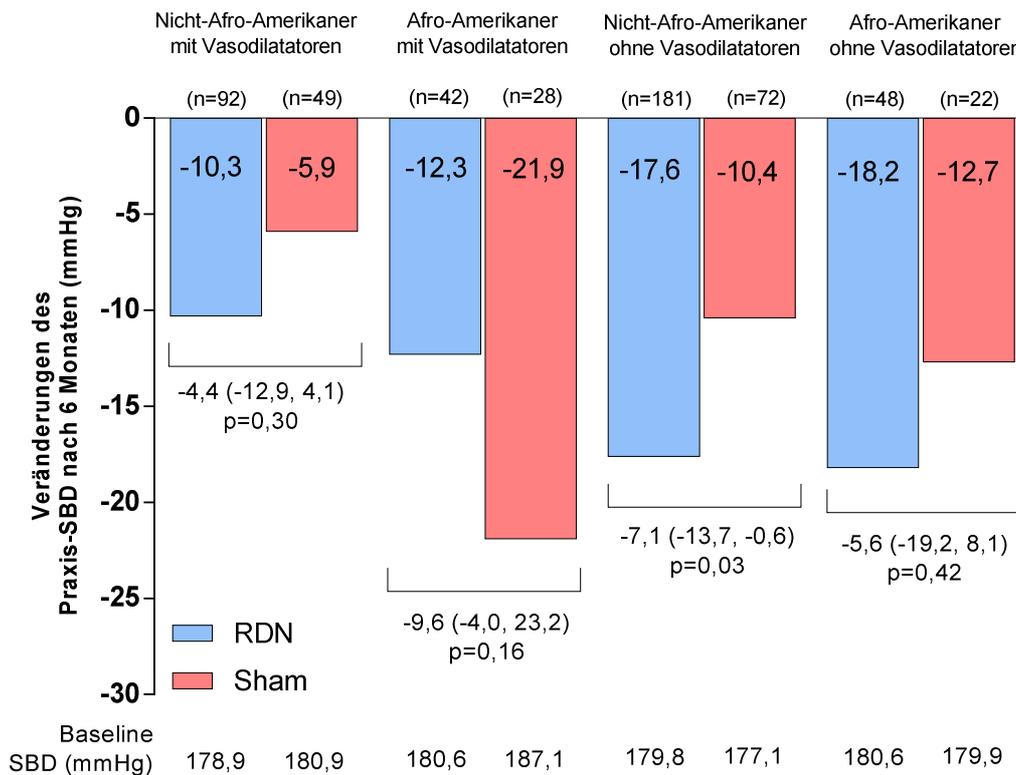


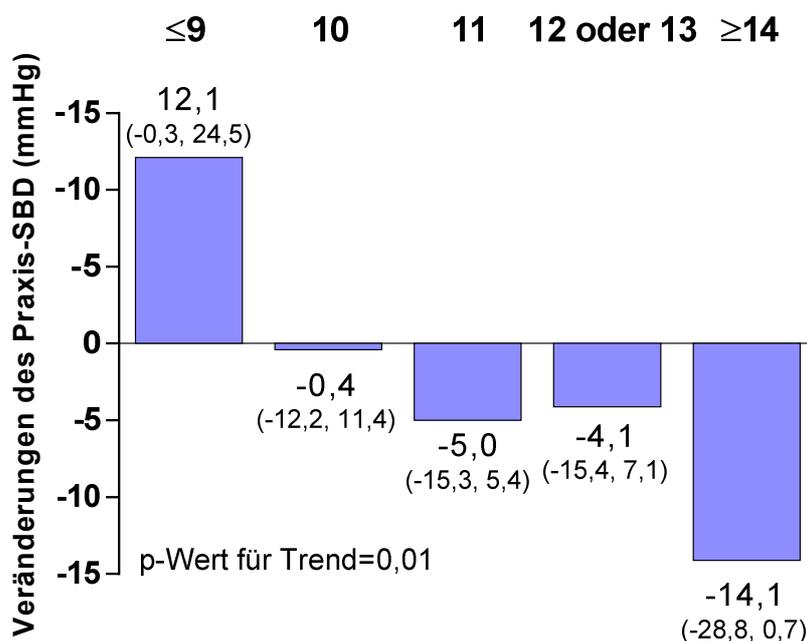
Abbildung 64. Veränderungen des Praxis-BD 6 Monate nach RDN für die nicht-afro-amerikanische und die afro-amerikanische Subgruppe in Bezug auf die Einnahme von Vasodilatoren zum Untersuchungsbeginn

p-Werte stehen für den Gruppen-Unterschied der 6-Monats-Veränderungen im Vergleich zur Baseline zwischen Denervations- und Sham-Gruppe. Alle angegebenen 6-Monats-Veränderungen sind signifikant ($p < 0,001$).

Quelle: modifiziert nach (151)

Zum anderen beschäftigten sich weitere Post-hoc-Analysen von Kandzari et al. (151) mit der Qualität der durchgeführten Prozeduren in der Symplicity-HTN-3-Studie und lassen vermuten, dass das Ablationsmuster und die Anzahl vorgenommener Ablationen Einfluss auf das Ansprechen bezüglich einer Blutdruckreduktion nach RDN hatten. Vorangegangene Untersuchungen zeigten bereits, dass ineffektive Prozeduren zu einer geringeren Response-Rate nach RDN führen können (153). Unter Berücksichtigung des anatomischen Verlaufs und potentieller anatomischer Variabilität des sympathischen Nervengeflechts innerhalb der Adventitia der Nierenarterien wird eine beidseitige Vier-Quadranten-Ablation (inferior, superior, posterior und anterior) mittels eines Ein-Elektroden-Ablations-Katheters zum Erreichen einer effektiven Durchtrennung sowohl

afferenter als auch efferenter sympathischer Nervenfasern als klinischer Standard angesehen (154). In der Symplicity-HTN-3-Untersuchung erhielten allerdings nur 6% der behandelten Patienten (n=19) eine komplette beidseitige Vier-Quadranten-Ablation. Bei der Post-hoc-Untersuchung dieser Subgruppe zeigte sich eine ausgeprägtere Reduktion des Praxis- und 24h-SBD, welche vergleichbar mit den Ergebnissen der Symplicity-HTN-1- und 2-Studien war (-24,3 mmHg und -10,3 mmHg) (61,63). Weiterhin deuten die Post-hoc-Untersuchungen darauf hin, dass die Anzahl durchgeführter Ablationen pro Patient Einfluss auf die Blutdruckreduktionen nach RDN gehabt haben könnte (vgl. Abbildung 65). In den Post-hoc-Analysen zeigte sich, dass eine zunehmende Anzahl durchgeführter Ablationen mit höheren Reduktionen des Praxis-SBD assoziiert war (p=0,01). Die Patienten der Denervations- und Sham-Gruppe wurden basierend auf den Patientencharakteristika zum Untersuchungsbeginn gepaart. Mit zunehmender Anzahl durchgeführter Ablationen in der Denervationsgruppe, ließ sich auch eine zunehmende Differenz zwischen beiden Gruppen bezüglich Veränderungen des Praxis-SBD dokumentieren (p-Wert für Trend=0,01). Patienten, bei denen ≥ 14 Ablationen durchgeführt wurden (n=26), zeigten eine signifikant höhere Reduktion des Praxis-SBD im Vergleich zur gepaarten Sham-Gruppe (-24,3 mmHg vs. -10,2 mmHg; p=0,06). Im Schnitt wurden pro Patient jedoch nur $11,2 \pm 2,8$ Ablationen durchgeführt, von denen nur $9,2 \pm 2,0$ (84%) komplette Ablationen von einer Dauer von 120 Sekunden waren. Für einen Einfluss der Ablations-Zahl auf die dokumentierten Blutdruckreduktionen spricht auch, dass ein vergleichbares Patientenkollektiv eines internationalen Registers, welches durchschnittlich $13,5 \pm 4,1$ Ablationen erhielt, eine höhere Reduktion des Praxis-SBD 6 Monate nach RDN aufwies ($-19,3 \pm 22,4$ mmHg) (71).



| | P | 0,06 | 0,94 | 0,34 | 0,47 | 0,06 |
|-----------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| RDN SBD-Änderung, mmHg (n) | | -6,4±23,0 (33) | -15,0±24,6 (33) | -12,6±21,0 (37) | -9,7±16,5 (35) | -24,3±26,8 (26) |
| Sham SBD-Änderung, mmHg (n) | | -18,5±27,9 (35) | -14,6±23,8 (34) | -7,6±23,6 (37) | -5,6±29,3 (36) | -10,2±26,5 (27) |

Abbildung 65. Einfluss der Ablations-Anzahl auf die Differenz des Praxis-SBD 6 Monate nach RDN zwischen der Denervations- und der gepaarten Sham-Gruppe

Angegeben sind die Praxis-SBD-Veränderungen für die Denervations- und die gepaarte Sham-Gruppe, 95%-Konfidenzintervall und p-Werte für die Differenz der Veränderungen zwischen den Gruppen.

Quelle: modifiziert nach (151)

Weiterhin wurde festgestellt, dass die insgesamt 346 Prozeduren von 111 Interventionalisten in 88 Zentren durchgeführt wurden, von denen mehr als die Hälfte weniger als zwei Interventionen durchgeführt hatte.

Nach Symplicity-HTN-3 wurden kürzlich weitere randomisierte, kontrollierte Studien publiziert: die DENERHTN-, die PRAGUE-15- und die Leipzig-RSD-Untersuchung (65-67). Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit und den randomisierten, kontrollierten Symplicity-HTN-2- und 3-Studien untersuchten diese drei Studien ein Patientenkollektiv mit milder TRH (Praxis-SBD ≥ 140 mmHg bzw. 24h-SBD > 130 mmHg) und stützten sich sowohl zur Patientenselektion als auch

zur Evaluierung der Effektivität einer RDN auf die Ergebnisse der ABDM. In Tabelle 24 sind die wichtigsten Charakteristika des Studien-Designs der randomisierten, kontrollierten Symplicity-HTN-Studien und der drei neueren Studien zur RDN dargestellt.

Tabelle 24. Übersicht über randomisierte klinische Studien zur RDN bei Patienten mit TRH

Quelle: modifiziert nach (155)

| Charakteristikum | DENERHTN | PRAGUE-15 | Leipzig-RSD | Symplicity-HTN-2 | Symplicity-HTN-3 |
|--|-------------------|------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------|
| Anzahl Patienten | | | | | |
| RDN/Kontrolle (analysiert) | 53/53 (48/53) | 52/54 (52/54) | 35/36 (ITP: 32/35) (PPP: 29/34) | 54/52 (49/51) | 364/171 (353/171) |
| Blutdruck-Kriterium (mmHg) | | | | | |
| <u>Praxis-BD</u> ; systolisch/diastolisch | ≥140/≥90 | >140/NS | NS/NS | ≥160/NS | ≥160/NS |
| <u>24h-BD</u> ; systolisch/diastolisch (Periode) | ≥135/≥85 (Tag) | >130 (24h) | 135-149/90-94 (Tag) | NS/NS (NS) | ≥135/NS (24h) |
| Systolischer Blutdruck (mmHg) | | | | | |
| <u>Praxis-BD (RDN/Kontrolle)</u> | | | | | |
| Baseline | 160/156 | 159/155 | NV/NV | 178/178 | 180/180 |
| Veränderung nach 6M | -15,1/-9,5 | -12,4/-14,3 | NV/NV | -32/1 | -14,1/-11,7 |
| <u>24h-BD (RDN/Kontrolle)</u> | | | | | |
| Baseline | 152/147 | 149/147 | 144/143 | NS/NS | 159/160 |
| Veränderung nach 6M | -15,4/-9,5 | -8,6/-8,1 | -7,0/-3,5 (ITP) -8,3/-3,5 (PPP) | -11/-3 | -6,7/-4,8 |
| RDN: renale Denervation; BD: Blutdruck; NS: nicht spezifiziert; NV: nicht verfügbar; ITP: Intention-to-treat-Population; PPP: Per-Protokoll-Population; 6M: 6 Monate | | | | | |

5.1.5 DENERHTN

Bei der DENERHTN-Studie (65) wurden die blutdrucksenkenden Effekte einer kombinierten Behandlung bestehend aus RDN plus einer standardisierten antihypertensiven Stufentherapie (SSAHT) mit den Effekten einer alleinigen SSAHT bei 106 Patienten mit TRH verglichen. Im Vergleich zu den zuvor veröffentlichten randomisierten, kontrollierten Studien zur Effektivität der RDN, der Symplicity-HTN-2- und 3-Studie (63,64), wurden die Studienteilnehmer unter

gleichen therapiebezogenen Voraussetzungen und basierend auf der Höhe des 24h-Blutdrucks in die Untersuchungen eingeschlossen. Vergleichbare Voraussetzungen wurden geschaffen, indem die Patienten mit TRH zunächst für vier Wochen eine medikamentöse Fixkombination bestehend aus ACE-Hemmer, Calcium-Kanal-Blocker und Diuretikum erhielten. In der Folge wurden nur diejenigen Patienten, bei denen auch nach diesem vierwöchigen Zeitraum mit vordefinierter blutdrucksenkender Therapie eine TRH mittels ABDM bestätigt wurde ($\geq 135/85$ mmHg systolischer und diastolischer Tagesblutdruck) eingeschlossen. Diese wurden in eine Denervationsgruppe mit zusätzlicher SSAHT (n=53) und in eine Kontrollgruppe mit alleiniger SSAHT (n=53) randomisiert. Nach Randomisierung wurde in der Denervationsgruppe zusätzlich eine RDN durchgeführt und die antihypertensive Fixkombination wurde in beiden Gruppen nach einem vordefinierten Schema um weitere Antihypertensiva ergänzt. Die Medikamenten-Adhärenz wurde zu den monatlich durchgeführten Nachuntersuchungen in beiden Gruppen durch den „eight-item Morisky Medication Adherence Scale“-Fragenkatalog (MMAS-8) erfasst. Als primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Veränderung des Tages-SBD nach 6 Monaten definiert. Zur Minimierung eines Untersucher-Bias oder eines potentiellen Placebo-Effekts, wurden die monatlich vorgenommenen ABDM verblindet durchgeführt, indem die erhobenen Messungen von einem zentralen Labor ausgewertet wurden. Nach 6 Monaten konnte eine Überlegenheit der RDN gekoppelt an die SSAHT gegenüber der singulären Behandlung mit SSAHT dokumentiert und somit der primäre Endpunkt erreicht werden. In der Denervationsgruppe zeigte sich eine signifikant höhere Reduktion des Tages-SBD als in der Kontrollgruppe (-15,8 mmHg in der Denervationsgruppe vs. -9,9 mmHg in der Kontrollgruppe; Gruppenunterschied -5,9 mmHg, 95% CI -11,3-0,5; $p=0,033$). Beide Gruppen nahmen durchschnittlich ca. fünf antihypertensive Medikamente ein ($p=0,701$) und wiesen eine vergleichbare Medikamenten-Adhärenz auf ($p=0,770$). Zusätzlich wiesen in der Denervationsgruppe mit 40% signifikant mehr Patienten eine Senkung des 24h-Blutdrucks in den Zielbereich auf ($<130/80$ mmHg) als in der Kontrollgruppe, in welcher bei 19% ein kontrollierter Blutdruck vorlag ($p=0,022$). Die DENERHTN-Untersuchung verdeutlicht, dass blutdruckreduzierende Effekte einer RDN durch

schrittweise Ergänzung antihypertensiver Medikamente bei einem sorgfältig ausgewählten Patientenkollektiv mit TRH verstärkt werden können. Innerhalb der Denervationsgruppe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine größere Variabilität bezogen auf das Ansprechen des Tages-SBD verzeichnet, trotz vergleichbarer medikamentöser Therapie in beiden Gruppen. Dies lässt auf direkte blutdrucksenkende Effekte durch die RDN bei manchen Patienten schließen. Weiterhin zeigte sich, dass die Patienten beider Gruppen bei Erreichen des primären Endpunkts durchschnittlich fünf antihypertensive Substanzklassen bei vergleichbarer Medikamenten-Adhärenz für eine Blutdruckkontrolle benötigten. Diese Tatsache verdeutlicht, dass das diagnostische Kriterium für eine TRH (aktuell: BD $\geq 140/\geq 90$ mmHg trotz der Einnahme dreier antihypertensiver Substanzklassen, einschließlich eines Diuretikums in maximaler bzw. maximal tolerierter Dosierung) möglicherweise nicht an der Anzahl eingenommener blutdrucksenkender Medikamente festgemacht werden kann.

5.1.6 PRAGUE-15

Auch bei der PRAGUE-15-Studie (66) handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Untersuchung, die konzipiert wurde, um Effektivität und Sicherheit der RDN mit einer intensivierten pharmakologischen Therapie (Spironolacton beinhaltend) bei Patienten mit milder bis moderater TRH (Praxis-SBD >140 mmHg bzw. 24h-SBD >130 mmHg zu Untersuchungsbeginn) zu vergleichen. Die Therapieresistenz der teilnehmenden Patienten wurde mittels ABDM bestätigt (SBD >130 mmHg), sekundäre Ursachen einer unkontrollierten Hypertonie wurden systematisch ausgeschlossen und die Therapie-Adhärenz wurde vor Randomisierung durch Messung der Plasma-Medikamenten-Spiegel evaluiert. Anschließend wurden 106 Patienten, die den Einschlusskriterien entsprachen, in eine Denervationsgruppe (n=52) mit Fortführung einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie und eine Kontrollgruppe (n=54), die eine intensivierte pharmakologische antihypertensive Therapie erhielt (PHAR-Gruppe), randomisiert. Als primärer Endpunkt wurden die blutdruckbezogenen Veränderungen nach 6 Monaten festgelegt. Nach diesem 6-monatigen

Untersuchungszeitraum konnte die Effektivität der RDN bezüglich einer signifikanten Blutdruckreduktion dokumentiert werden. Diese Effekte waren jedoch nicht denen der intensivierten pharmakologischen Therapie überlegen. In beiden Gruppen zeigten sich vergleichbare Reduktionen des SBD. Bezogen auf den 24h-SBD konnte bei der Denervationsgruppe eine Reduktion von -8,6 mmHg (95% CI -12,7, -3,4; $p < 0,001$) und bei der PHAR-Gruppe von -8,1 mmHg (95% CI -12,7, -3,4; $p = 0,001$) verzeichnet werden (Gruppenunterschied $p = 0,87$). Auch der SBD in der Praxismessung wurde signifikant gesenkt: -12,4 mmHg (95% CI -17,0, -7,8; $p < 0,001$) in der Denervationgruppe und -14,3 mmHg (95% CI -19,7, -8,9; $p < 0,001$) in der PHAR-Gruppe. Dabei waren die Gruppenunterschiede nicht signifikant ($p = 0,60$). Die PHAR-Gruppe wies zum 6-Monats-Untersuchungszeitpunkt jedoch eine signifikant höhere Anzahl eingenommener antihypertensiver Medikamente auf als die Denervationsgruppe. Zudem lag bei der PHAR-Gruppe eine signifikante Zunahme des Serum-Kreatinins mit einhergehender Abnahme der Kreatinin-Clearance vor. Der Gruppenunterschied war dabei grenzwertig signifikant. Beobachtete und mit der PHAR-Gruppe vergleichbare BD-Reduktionen fielen für die Denervationsgruppe im Vergleich zur vorliegenden Arbeit und vorherigen veröffentlichten Studien geringer aus (68). Verschiedene Ursachen sind denkbar, die dazu teilweise beigetragen haben könnten. Wie bereits weiter oben erläutert, ist aus vorangegangenen Veröffentlichungen bekannt, dass der Praxis-SBD zum Untersuchungsbeginn einen Prädiktor für das Ansprechen auf die RDN darstellt (150). Der SBD zum Untersuchungsbeginn war in der PRAGUE-15-Studie niedriger als in anderen Untersuchungen (Praxis-SBD: 159 mmHg; 24h-SBD: 149 mmHg), was die geringer ausgeprägten BD-Reduktionen erklären könnte (61,63). Außerdem untersuchte die PRAGUE-15-Studie Patienten mit milder TRH. Ergebnisse bereits veröffentlichter Studien belegen bei diesem Patientenkollektiv ein geringeres Ausmaß der BD-Reduktion im Vergleich zu Patienten mit schwerer TRH (156). Hinzukommend zeigte sich in Anlehnung an die Post-hoc-Analysen der Symplicity-HTN-3-Studie (151) ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anzahl durchgeführter Ablationen pro Patient, dem Ablationsmuster und der Blutdruck-Response-Rate nach RDN. Bei der Patientengruppe mit ≥ 4 Ablationen pro Seite konnte eine numerisch höhere SBD-

Reduktion als bei der Patientengruppe mit <4 Ablationen pro Seite dokumentiert werden (-9,2 mmHg vs. -5,0 mmHg beim 24h-SBD; -14 mmHg vs. -4,7 mmHg beim Praxis-SBD). Weitere Untersuchungen der PRAGUE-15-Studie zeigten, dass die signifikanten BD-Reduktionen in der PHAR-Gruppe überwiegend durch die Patientengruppe, die nach Randomisierung zusätzlich Spironolacton für den 6-monatigen Nachuntersuchungszeitraum erhielt, bedingt waren (66). Verschiedene Untersuchungen, wie z.B. die „Addition of Spironolactone in Patients with Resistant Arterial Hypertension“-Studie (ASPIRANT), konnten bereits eine effektive BD-Reduktion durch die zusätzliche Einnahme von Spironolacton zur antihypertensiven Medikation bei Patienten mit TRH verzeichnen (157). Der Stellenwert von Spironolacton zur effektiven dauerhaften BD-Reduktion bei Patienten mit TRH wird insbesondere seit der Veröffentlichung der Post-hoc-Analysen der Symplicity-HTN-3-Studie diskutiert. Darin stellte sich die Einnahme eines Aldosteronantagonisten zum Untersuchungsbeginn als positiver Prädiktor für höhere Reduktionen des Praxis-SBD dar (151). Zudem dokumentierte eine Untersuchung von Mahfoud et al. eine signifikante Reduktion des 24h-BD nach RDN bei einer Subgruppe (n=78), die Spironolacton einnahm (-11,9/-7,1 mmHg; p<0,001) (130). Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit der 24h-BD-Reduktion in der Gesamtgruppe (n=346). Der klinische Einsatz von Spironolacton wird oftmals durch die Entstehung spezifischer Nebenwirkungen, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine Hyperkaliämie und antiandrogene Effekte umfassen können, limitiert. 39% der PHAR-Gruppe aus der PRAGUE-15-Studie waren von solch beschriebenen Nebenwirkungen betroffen (66). In dieser Gruppe wurde nach 6 Monaten ein Anstieg des Serum-Kreatinins bei einer gleichzeitigen signifikanten Reduktion der GFR dokumentiert. Die Gruppenunterschiede waren dabei grenzwertig signifikant. Insbesondere unerwartete Verschlechterungen der Nierenfunktion, wie z.B. bei der Entwicklung weiterer Komorbiditäten, schränken die Anwendung von Spironolacton weiter ein, v.a. dann, wenn bereits eine begleitende Therapie mit Diuretika oder eine Blockade des RAAS besteht. Bezugnehmend auf das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit, welches überwiegend Diabetiker umfasst und bei denen daher im Verlauf ohnehin eine Verschlechterung der Nierenfunktion erwartet wird, ist die Sicherheit von

Spironolacton bei einer dauerhaften Einnahme zur anhaltenden Blutdrucksenkung kritisch zu prüfen. So zeigte sich bei einem Patienten der PHAR-Gruppe der PRAGUE-15-Studie mit diabetischer Nephropathie eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion, die auch nach Absetzen des Medikaments persistierte (66).

5.1.7 Leipzig-RSD

Die Leipzig-RSD-Studie (67) wurde nach dem Design der Symplicity-HTN-3-Studie konzipiert, um die blutdrucksenkenden Effekte der RDN bei Patienten mit milder TRH (mittlerer Tagesblutdruck von 135-149/90-94 mmHg in der ABDM plus Einnahme von ≥ 3 antihypertensiven Medikamenten) zu untersuchen. Die Patienten, die den Blutdruckkriterien in der ABDM entsprachen ($n=71$), wurden 1:1 in eine Denervationsgruppe, welche der RDN unterzogen wurde, oder in eine Scheinbehandlungsgruppe (Sham-Gruppe), die eine Scheinprozedur erhielt, randomisiert. Bei der Studienplanung wurde zudem festgelegt, die erhobenen Daten, die 1, 3 und 6 Monate nach RDN bzw. nach Scheinprozedur erfasst wurden, für eine Intention-to-treat- und eine Per-Protokoll-Population auszuwerten. Als primärer Effektivitäts-Endpunkt wurde die Veränderung des 24h-SBD nach 6 Monaten zwischen den Gruppen der Intention-to-treat-Population festgelegt. Der sekundäre Endpunkt umfasste u.a. die Veränderungen des 24h-SBD in der Per-Protokoll-Population nach 6 Monaten. Bei Erreichen des primären Effektivitäts-Endpunkts konnte in der Intention-to-treat-Population ($n=67$) keine Überlegenheit der RDN gegenüber der Scheinprozedur verzeichnet werden (Gruppenunterschied $p=0,15$), in der Per-Protokoll-Population hingegen schon. Dort konnte in der Denervationsgruppe ($n=29$) eine signifikante Reduktion des 24h-SBP von $-8,3$ mmHg (95% CI $-11,7, -5,0$) dokumentiert werden. Im Vergleich dazu zeigte sich bei der Sham-Gruppe ($n=34$) eine Reduktion des 24h-SBP von $-3,5$ mmHg (95% CI $-6,8, -2,0$; Gruppenvergleich $p=0,042$). Die Per-Protokoll-Population repräsentiert durch den Ausschluss des Patienten-Anteils, der nur eine suboptimale Ablation erhielt, möglicherweise einen besseren Indikator für die biologische Wirksamkeit der Intervention. Zudem ließe sich ebenso wie bei der

PRAGUE-15-Studie argumentieren, dass die in geringerem Umfang dokumentierten SBD-Reduktionen in der Denervations-Gruppe mit einem vergleichsweise niedrigeren Ausgangs-SBD (Tages-SBD=144 mmHg zum Untersuchungsbeginn) und mit dem Vorliegen eines Patientenkollektivs mit milder TRH zusammenhängen könnten (150,156). Aufgrund der kleinen Gruppengrößen in der Intention-to-treat- und der Per-protokoll-Population ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse womöglich eher als explorativ zu interpretieren sind.

5.2 Herzfrequenz

Eine erhöhte HF ist sowohl in der allgemeinen Bevölkerung als auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit assoziiert und gilt als Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie, eines T2DM und einer KHK (158-162). Da die HF durch das autonome NS moduliert wird, kann sie einer Beeinflussung durch eine RDN unterliegen (163). In einer Untersuchung von Ukena et al. konnte 3 und 6 Monate nach RDN eine signifikante Reduktion der HF von $-2,6 \pm 1$ bpm und $-2,1 \pm 1,1$ bpm, die nicht mit der Blutdruckreduktion korrelierte, bei Patienten mit TRH verzeichnet werden (164). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich nach 6 Monaten bei der gesamten Patientengruppe mit OGTT (n=149) ebenfalls eine signifikante Reduktion der HF von $-2,7 \pm 0,9$ bpm ($p=0,003$) bei einer HF von 68 ± 1 bpm zum Untersuchungsbeginn. Bei der Subgruppenanalyse war jedoch zu beobachten, dass nach 6 und 12 Monaten nur für die Gruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) eine signifikante Reduktion der HF vorlag ($-3,4 \pm 1,3$ bpm und $-5,6 \pm 1,5$ bpm; $p < 0,02$ für beide Zeitpunkte; vgl. Abbildung 28). Mit einer Prävalenz von 20-73% bei Patienten mit T2DM könnte eine kardiale autonome Neuropathie, welche mit autonomer Dysfunktion und in fortgeschrittenen Stadien mit vollständiger sympathischer und parasympathischer Denervation des Herzens einhergeht, für ein fehlendes Ansprechen der DM-Gruppe auf herzfrequenzreduzierende Effekte durch Sympathoinhibition mittels RDN ursächlich sein (165). Die kleinere Stichprobengröße der Gruppe mit normaler

Glukosetoleranz (NGT) im Vergleich zur IFG/IGT- und zur DM-Gruppe (n=14 zur 12-Monats-Nachuntersuchung) könnte eine Erklärung für die statistisch nicht signifikanten HF-Reduktionen in dieser Gruppe sein. Interessanterweise war innerhalb der Patientengruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) nur für Patienten mit einer Ausgangs-HF von >70 bpm eine signifikante Reduktion der HF von -6,0 bpm, -9,7 bpm und -11,4 bpm nach 3, 6 und 12 Monaten ($p<0,01$ zu allen Zeitpunkten) zu verzeichnen (vgl. Abbildung 29). Zwischen den SBD-Veränderungen und der HF-Reduktion bestand bei dieser Patientengruppe keine statistisch signifikante Korrelation (vgl. Abbildung 30), sodass eine von der Blutdruckreduktion teilweise unabhängige Abnahme der HF angenommen werden kann.

5.3 Glukosemetabolismus

5.3.1 OGTT und Blutglukosespiegel

In einer Pilot-Studie von Mahfoud et al. zum Einfluss der RDN auf den Glukosemetabolismus bei Patienten mit TRH konnte 3 Monate nach RDN neben einer signifikanten Blutdruckreduktion auch eine signifikante Verbesserung des Glukosemetabolismus durch eine RDN belegt werden (127). In der Behandlungsgruppe konnte bei 28% der Patienten eine Verbesserung im OGTT mit signifikanter Reduktion der Nüchtern- und 120-min-Glukosespiegel dokumentiert werden. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten eine signifikante günstige Gruppenumverteilung im OGTT mit einer Abnahme der DM-Gruppe um 10%, einer Abnahme der IFG/IGT-Gruppe um 15% und einer Zunahme der NGT-Gruppe um 25% nach 12 Monaten ($p<0,001$; vgl. Abbildung 31). Reduktionen der 60- und 120-min-Glukosespiegel, die diesen Veränderungen zugrunde liegen, waren nur für die Patientengruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) nach 6 und 12 Monaten signifikant (-23,2 mg/dl und -36,9 mg/dl bei den 60-min-Glukosespiegeln; -29,6 mg/dl und -41,9 mg/dl bei den 120-min-Glukosespiegeln), fanden aber in den anderen beiden Subgruppen anscheinend in einem solchen Umfang statt, dass sich die Diagnosekriterien für

ein DM-, IFG/IGT- oder NGT-Stadium änderten. In der Gruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) wurde außerdem deutlich, dass die 60- und 120-min-Glukosespiegel bei den Blutdruck-Respondern signifikant abnahmen, wohingegen bei den Blutdruck-Non-Respondern keine signifikante Reduktion der postprandialen Glukosewerte zu verzeichnen war (vgl. Abbildung 40). Allerdings zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den SBD- und den jeweiligen Glukosespiegelveränderungen nach 6 und 12 Monaten, sodass die Reduktionen der Glukosespiegel dabei teilweise unabhängig von den blutdrucksenkenden Effekten der Prozedur abgelaufen sein könnten. Diese Zusammenhänge veranschaulichen, dass die Effekte der RDN auf die postprandialen Glukosespiegel in der Patientengruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) als Konsequenz einer Reduktion der Gesamt-Körper-Sympathikus-Aktivität, die durch die verminderte Aktivität renaler sympathischer afferenter Nervenfasern vermittelt wird (132), bedingt sein könnte.

Mit den Ergebnissen der Pilot-Studie vergleichbare Reduktionen der Nüchternglukosespiegel zeigten sich in der DM-Subgruppe (n=50) nach 3 Monaten (-17,0 mg/dl; p=0,014). Dazu passend war in der T2DM-Gruppe (n=126) eine konsistente signifikante Reduktion der Nüchternglukosewerte während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums zu verzeichnen, die für die nicht-insulinabhängigen Diabetiker grenzwertig signifikant (p-Wert für Trend=0,05) und für die insulinabhängigen Diabetiker signifikant ausfiel (p-Wert für Trend=0,008; vgl. Abbildung 56). Da keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der systolischen Blutdruckreduktion und der Abnahme der Nüchternglukose bestand, ist von einem teilweise blutdruckunabhängigen Effekt der RDN auszugehen (vgl. Abbildung 58).

5.3.2 Blutglukosekontrolle

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die RDN die postprandialen Glukosewerte bei Risikopatienten für die Entwicklung eines Diabetes senken kann. Dies ist von immenser Bedeutung, da (i) insbesondere der 120-min-Glukosewert im OGTT, neben der Nüchternglukose und dem HbA_{1c}, mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer erhöhten Gesamtsterblichkeit

assoziiert ist (166-168) und (ii) dadurch der Progress zur Entwicklung eines manifesten Diabetes möglicherweise aufgehalten werden oder sogar rückgängig gemacht werden kann. Verschiedene Studien belegen, dass sowohl die Reduktion der Nüchtern- als auch der postprandialen Glukosewerte die Glukosekontrolle, die mittels der Messung des HbA_{1c} erfasst wird, bei Diabetikern beeinflusst (169,170). Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle reduziert diabetes-assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen und das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen (171,172). Durch Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der 60- und 120-min-Glukosespiegel, kann eine Glukosekontrolle durch RDN möglicherweise günstig beeinflusst werden. Die Werte des HbA_{1c}, welches als Parameter zur Messung der Blutzuckerkontrolle herangezogen wird, blieben bei der T2DM-Gruppe nahezu unverändert ($+0,03\pm 0,21\%$ bei einem HbA_{1c} von $7,2\pm 0,1\%$ zum Untersuchungsbeginn), und auch bei den Patienten mit OGTT zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. In der derzeitigen nationalen Versorgungsleitlinie wird bei Patienten mit T2DM ein individuell abzustimmender HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5-7,5% empfohlen (173). Somit bewegte sich die T2DM-Gruppe ein Jahr nach RDN nach wie vor im vorgegeben Rahmen der Blutzuckerkontrolle. Zudem ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass das vorliegende Patientenkollektiv eine insgesamt zufriedenstellende Blutzuckereinstellung bereits zum Beginn der Untersuchungen aufwies und daher nicht mit einer signifikanten Reduktion der HbA_{1c}-Werte gerechnet werden konnte.

5.3.3 Insulinresistenz

Die Insulinresistenz nimmt durch ihren Einfluss auf den Pathomechanismus bei der Entstehung von arterieller Hypertonie und bei Störungen des Glukosemetabolismus sowie durch eine bidirektionale Beziehung zum sympathischen NS eine zentrale Rolle in der potentiellen Beeinflussung durch die RDN ein. In der vorliegenden Untersuchung konnte in keiner der beiden untersuchten Gruppen eine signifikante Reduktion der Insulin- und HOMA-IR-Werte dokumentiert werden. Interessanterweise war jedoch bei der Patientengruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) nach 12 Monaten eine signifikante

Größenabnahme der Patientengruppe mit Insulinresistenz von 56 auf 33% zu verzeichnen ($p=0,041$; vgl. Abbildung 43). In dieser Gruppe könnte eine Reduktion des HOMA-IR in einem solchen Umfang stattgefunden haben, dass signifikant mehr Patienten 12 Monate nach RDN das Diagnosekriterium für eine Insulinresistenz (HOMA-IR $\geq 2,5$) nicht mehr erfüllten. Mahfoud et al. konnte in seiner Pilot-Studie neben der Verbesserung des Glukosestoffwechsels ebenfalls eine Abnahme der Insulinresistenz verzeichnen (127). Die „Denervation of the Renal Arteries in Metabolic Syndrom“-Studie (DREAMS) untersuchte neben den blutdrucksenkenden Effekten der RDN ebenfalls deren Auswirkungen auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit metabolischem Syndrom (MetS) (174). 29 Patienten, die der RDN unterzogen wurden, erfüllten die Kriterien eines MetS und hatten zum Untersuchungsbeginn einen durchschnittlichen Praxisblutdruck von $162\pm 19/98\pm 10$ mmHg bei einer Einnahme von durchschnittlich einem antihypertensiven Medikament. Bei Erreichen des primären Endpunktes 12 Monate nach RDN ließen sich signifikante Reduktionen des Blutdrucks von $-7\pm 14/-7\pm 7$ mmHg ($p=0,01/p<0,01$) verzeichnen. Eine signifikante Zunahme der Insulinsensitivität, welche mittels des „Simple Index assessing Insulin Sensitivity oral glucose tolerance test“ (SIisOGTT) erhoben wurde bzw. eine signifikante Abnahme der Insulinresistenz, welche mittels HOMA-IR berechnet wurde, konnte jedoch nicht dokumentiert werden, ebenso wenig wie eine Reduktion sympathischer Aktivität, die mittels MSNA gemessen wurde. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der vorliegenden Arbeit und der DREAMS-Studie könnten auf ein unterschiedliches Patientenkollektiv zurückzuführen sein. Während die Pilot-Studie und die vorliegende Untersuchung therapieresistente Hypertoniker und auch Patienten mit manifestem T2DM untersuchten, schloss die DREAMS-Studie nahezu medikamentennaive Patienten mit arterieller Hypertonie und prädiabetischem Glukosemetabolismus ein. In der Pilotstudie und der vorliegenden Arbeit wurden demnach Effekte der RDN beim Patientenkollektiv mit nachgewiesenermaßen höherer sympathischer Aktivität beobachtet (98), während bei der Studienkohorte der DREAMS-Studie von einem im Vergleich geringeren vorliegenden Sympathikotonus ausgegangen werden muss und demnach ein abgeschwächter Effekt durch Sympathoinhibition erwartet werden kann.

Die Insulinresistenz gilt als die treibende Kraft beim Krankheitsbeginn des T2DM (92). Bei deren Vorliegen kann nur durch kompensatorische Hyperinsulinämie eine Normoglykämie aufrechterhalten werden. Bei Patienten mit T2DM sind die insulinproduzierenden Zellen des Pankreas, besonders mit Fortschreiten der Erkrankung, nicht mehr in der Lage diese gesteigerte Insulinproduktion und -sekretion zu leisten (92). Dieser auch als Betazell-Dysfunktion beschriebene Prozess beginnt bereits 15 Jahre, bevor ein manifester T2DM diagnostiziert wird (175,176) und resultiert im Laufe der Zeit durch die Erschöpfung der Betazellen in einem sekundären Insulinmangel, sodass eine exogene Insulinsubstitution notwendig wird. Hinzukommend wird dieser Zustand durch eine fortschreitende Abnahme der Betazellmasse verschlechtert. Bereits bei Diagnosestellung des T2DM ist die Betazellmasse auf die Hälfte ihrer Ausgangsmasse reduziert (175). Diese pathophysiologischen Zusammenhänge verdeutlichen, dass eine günstige Beeinflussung der Insulinresistenz durch die RDN bei Patienten mit T2DM, insbesondere bei insulinabhängigen Diabetikern, die in dieser Untersuchung durch die DM-Subgruppe (n=50) und durch die T2DM-Gruppe (n=126) repräsentiert werden, wahrscheinlich nicht mehr möglich ist. Abgesehen davon können Ergebnisse bezüglich der Nüchterninsulin- und HOMA-IR-Spiegel nicht auf die Gruppe der insulinabhängigen Diabetiker angewandt werden, da die Bestimmung der Insulinspiegel bei diesem Patientenkollektiv nicht die endogene Insulinproduktion repräsentiert, sondern die durch eine exogene Insulinsubstitution bedingten Insulinspiegel.

In der vorliegenden Untersuchung waren zum Untersuchungsbeginn 24% der Patienten der OGTT-Gruppe von einer diagnostizierten chronischen Niereninsuffizienz betroffen, in der T2DM-Gruppe waren es 38%. Es ist bekannt, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion auch von multifaktoriellen Veränderungen der Glukosehomöostase begleitet ist (177). In einer Querschnittsstudie, die 128 Patienten mit NIDDM umfasste, zeigte sich, dass die Insulinresistenz, die mittels HOMA-IR gemessen wurde, bei zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion signifikant anstieg ($p < 0,001$) (178). Auch diese Tatsache könnte dazu beigetragen haben, dass beim untersuchten

Patientenkollektiv keine signifikante Abnahme der durchschnittlichen HOMA-IR-Werte verzeichnet werden konnte. In den oben besprochenen Studien und der vorliegenden Untersuchung wurden zur Messung der Insulinsensitivität und -resistenz verschiedene nicht invasive Methoden verwendet, die mit den Ergebnissen der hyperinsulinämisch, euglykämischen Clamp-Methode korrelieren (135,136). Goldstandard für die Messung der Insulinsensitivität bleibt dennoch die Clamp-Technik (179), mit welcher es auch möglich wäre, die insulinabhängigen Diabetiker auf Veränderungen der Insulinresistenz zu untersuchen. Diese Technik wurde allerdings in keiner der besprochenen Untersuchungen angewandt. Um signifikante oder auch nicht signifikante Ergebnisse verifizieren zu können, müsste die Insulinresistenz im Kontext des Designs der vorliegenden Arbeit und der besprochenen Untersuchungen mittels Clamp-Methode beurteilt werden.

5.4 Nierenfunktion und Albuminexkretion

Die Ergebnisse der Nachbeobachtungen der bisher veröffentlichten Studien zu den Effekten der RDN zeigten keine negativen Auswirkungen der RDN auf die Nierenfunktion (64-67,71-73). In einer Untersuchung von Mahfoud et al. zu den Effekten der RDN auf die Nierenhämodynamik und -funktion bei Patienten mit schwerer TRH wurde 3 und 6 Monate nach der Prozedur neben einer unveränderten Nierenfunktion eine signifikante Abnahme der Anzahl an Patienten mit Mikro- und Makroalbuminurie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beschrieben (72). In der vorliegenden Arbeit wurde in keiner der beiden Gruppen eine Veränderung der Verteilung der Patienten mit Mikro- oder Makroalbuminurie beobachtet. In der Patientengruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) zeigte sich jedoch nach 3 und 6 Monaten eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Albumin-Exkretionsrate um -15,1 mg/l und -24,4 mg/l (p-Wert für Trend=0,026; vgl. Abbildung 45). Im Vergleich zu der Untersuchung von Mahfoud et al. umfasste die vorliegende Arbeit eine Studienkohorte mit einem sehr hohen Anteil an Diabetikern (17% Diabetiker in der Denervationsgruppe bei Mahfoud et al. vs. 44% in der Patientengruppe mit OGTT und 100% in der T2DM-Gruppe), bei welchem Mikro- und Makroalbuminurie zusätzlich durch eine diabetische Nephropathie

beeinflusst werden und mögliche positive Effekte durch Sympathoinhibition deutlich erschwert werden könnten. In Anlehnung an die oben genannten Studien blieb die Nierenfunktion für die NGT- und IFG/IGT-Gruppe unverändert. Sowohl für die DM-Subgruppe (n=50) als auch für die T2DM-Gruppe (n=126) zeigte sich hingegen eine signifikante Reduktion der Cystatin-C-GFR nach 6 und 12 Monaten (vgl. Abbildung 44 und 62). Es ist davon auszugehen, dass diese Beobachtungen den Krankheitsverlauf bei einem Hoch-Risiko-Patientenkollektiv widerspiegeln, bei welchem der Progress einer Nephropathie sowohl durch hypertensive als auch durch Diabetes-assoziierte Folgeschäden vorangetrieben wird. Für Patienten mit schwerer TRH besteht ein hohes Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und für weitere kardiovaskuläre Komplikationen (180). Bei einer Kombination von Hypertonie und T2DM wird das kardiovaskuläre Risiko um das Vierfache erhöht (79). 40% der Patienten mit T2DM entwickeln im Krankheitsverlauf eine diabetische Nephropathie, welche die führende Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz in den Industrienationen repräsentiert (181). Patienten mit T2DM entwickeln in 20-40% der Fälle eine Mikroalbuminurie nach 10-15 Jahren und in 20-40% der Fälle eine Makroalbuminurie nach 15-20 Jahren nach Krankheitsbeginn (182), was sich in der vorliegenden Untersuchung bei der T2DM-Gruppe eindrucksvoll widerspiegelt (vgl. Abbildung 63). Die Abnahmerate der Kreatinin-Clearance variiert dabei stark von Patient zu Patient. Verschiedene Untersuchungen schätzen näherungsweise, dass die GFR bei Vorliegen einer Makroalbuminurie durchschnittlich um 10-12 ml/min pro Jahr bei unbehandelten Patienten abnimmt (183,184) und dass dieser Prozess bei zusätzlichem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, wie beim untersuchten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit, beschleunigt wird (182).

5.5 Limitationen

Da es sich in der vorliegenden Arbeit nicht um eine kontrollierte, randomisierte Untersuchung mit Scheinprozedur handelt, können die Ergebnisse nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen und ein möglicher Placebo- oder Hawthorne-Effekt kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Die blutdrucksenkenden Effekte in dieser

Untersuchung sind vergleichbar mit bisher veröffentlichten Studien (63,68,142,185,186). Die in beiden untersuchten Gruppen vorgenommenen Veränderungen bezüglich der antihypertensiven Medikation, die entweder auf eine Non-Response bzw. auf die Entwicklung einer Hypotonie-bedingten Symptomatik zurückzuführen waren, könnten die beobachteten Effekte auf den Blutdruck mit beeinflusst haben. Trotz der Instruktion der Patienten, die blutdrucksenkende Medikation nicht zu verändern, könnten eigenständige Medikationsänderungen vorgenommen worden sein. Die Medikamenten-Adhärenz wurde jedoch vor Teilnahme an der Prozedur und bei den folgenden Nachuntersuchungen überprüft, sodass eine eigenständige Änderung der antihypertensiven Medikation eher unwahrscheinlich ist. Therapeutische Maßnahmen, die zu einer ausgeprägten Blutdruckreduktion wie in der vorliegenden Untersuchung führen, könnten bei einigen Patienten zu einer Veränderung des Lebensstils im Sinne von verstärkter körperlicher Aktivität und gesünderem Ernährungsverhalten geführt haben, wodurch sowohl der Blutdruck als auch der Glukosemetabolismus hätten positiv beeinflusst werden können. Allerdings wurden zu den Nachbeobachtungsuntersuchungen keine Veränderungen des BMI oder weiterer Parameter bezogen auf die Körperzusammensetzung festgestellt. Zudem ist nicht auszuschließen, dass die beobachteten Blutdruckreduktionen Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel hatten, wobei keine statistisch signifikante Korrelation zwischen beiden Variablen gefunden wurde. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Veränderungen der Glukosespiegel durch die Erhöhung der antidiabetischen Therapie bei einem Patienten in der Patientengruppe mit OGTT und bei 5% der T2DM-Gruppe ist eher nicht anzunehmen. Bei der Gruppe der insulinabhängigen Diabetiker war eine Nachvollziehbarkeit bezüglich Veränderungen der Insulinsubstitution insofern limitiert, als sich die Dosierung von kurz-wirksamen Insulin-Präparaten an den jeweilig gemessenen Blutzuckerspiegeln orientiert und demnach keine fixen, miteinander vergleichbaren Dosierungen erfasst werden konnten.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die arterielle Hypertonie trägt weltweit maßgeblich zu kardiovaskulärer Morbidität und Sterblichkeit bei (2). Trotz umfangreicher pharmakologischer Therapieoptionen erreicht ein größerer Prozentsatz an betroffenen Patienten nicht den leitliniengerechten Zielblutdruck (30). Die zugrunde liegenden Ursachen sind multifaktoriell. Hierzu gehören eine unzureichende Therapie-Adhärenz sowie ein erhöhter Sympathikotonus, der zu therapieresistentem Bluthochdruck führt, welcher mit konventionellen antihypertensiven Medikamenten nicht kontrolliert werden kann (40,54,132). Bei zuletzt genanntem Patientenkollektiv kann die interventionelle kathetergestützte RDN ein effektives Verfahren zur dauerhaften Blutdruckreduktion darstellen (54). Da ein erhöhter Sympathikotonus nicht nur die Blutdruckregulation, sondern auch weitere Organsysteme beeinflusst, kann er u.a. zur Pathogenese verschiedener Stoffwechselprozesse, wie z.B. der Glukosehomöostase, beitragen (98). Ein T2DM repräsentiert die häufigste Komorbidität bei TRH und erhöht das kardiovaskuläre Risiko um das Vierfache (79,126). Bei diesem Patientenkollektiv ist durch Sympathikusregulation mittels RDN neben einer Blutdruckreduktion auch eine positive Beeinflussung der prä-diabetischen bzw. diabetischen Stoffwechsellage denkbar.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Effekte der RDN auf den Glukosemetabolismus bei Patienten mit TRH und prä-diabetischer bzw. diabetischer Stoffwechsellage. Es konnte gezeigt werden, dass die jeweiligen Blutglukosespiegel bei Patienten, die einem OGTT unterzogen wurden, in einem solchen Ausmaß gesenkt wurden, dass ein Jahr nach RDN signifikant mehr Patienten basierend auf den Ergebnissen des OGTT eine verbesserte glykämische Stoffwechsellage aufwiesen. Bei Patienten mit manifestem T2DM wurde 12 Monate nach RDN eine signifikante Senkung der Nüchternglukose-Spiegel verzeichnet. Insbesondere die Patientengruppe mit Prä-Diabetes (IFG/IGT) erwies sich als potentielle Zielgruppe für eine RDN. Neben einer signifikanten Reduktion der im OGTT gemessenen postprandialen Blutglukosespiegel und einer reduzierten Anzahl an Patienten mit Insulinresistenz

(gemessen mittels HOMA-IR), konnte in dieser Patientengruppe außerdem eine signifikante Reduktion der HF und ein Trend zur Reduktion der Albumin-Exkretion dokumentiert werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass insbesondere Patienten mit diabetischen Vorstufen möglicherweise von einer RDN profitieren könnten. Dass v.a. Patienten mit Prä-Diabetes eine wichtige Zielgruppe für präventive Maßnahmen darstellen, geht auch aus der europäischen evidenzbasierten Leitlinie für die Prävention von T2DM hervor (187). Diese bezieht sich auf verschiedene randomisierte, kontrollierte Studien, die zeigen konnten, dass Lebensstil-Modifizierungen im Sinne von moderater Gewichtsreduktion und verstärkter körperlicher Aktivität bei Hoch-Risikopatienten mit IGT den Progress zu einem manifesten T2DM verzögern oder sogar aufhalten können (188-192). Aktuell wird kein generelles Screening der Bevölkerung auf eine intermediäre Hyperglykämie empfohlen (79). Jedoch könnte ein Screening auf diabetische Vorstufen mittels OGTT bei einem Hoch-Risiko-Patientenkollektiv, wie den therapieresistenten Hypertonikern, von Vorteil sein. Die RDN könnte bei der Früherkennung eines Prä-Diabetes in dieser Patientengruppe ein potentes Verfahren repräsentieren, um die potentielle Weiterentwicklung zu einem manifesten T2DM zu verzögern oder sogar zu stoppen. Weitere Studien zur Validierung des Verfahrens befinden sich in der Rekrutierungsphase.

Der Stellenwert der RDN im Rahmen einer antihypertensiven Therapie wird seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der Symplicity-HTN-3-Studie kontrovers diskutiert. Während eine Reihe von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen und Beobachtungsstudien eine signifikante Reduktion des Blutdrucks nach RDN belegen konnten (63,65,68,130), verfehlte die Symplicity-HTN-3-Studie, die bis dato größte Untersuchung zur RDN, ihren primären Effektivitäts-Endpunkt (64). Die Symplicity-HTN-3-Resultate ließen die Fachwelt darüber reflektieren, dass bisherige durchgeführte klinische Untersuchungen störanfällig für einen potentiellen Placebo- oder Hawthorne-Effekt, für ein Regression-zur-Mitte-Phänomen oder weitere Einflüsse gewesen sein könnten. Zur Klärung einer zukünftigen Vorgehensweise weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen wurde ein Konsens durch eine multidisziplinäre europäische Expertengruppe

herbeigeführt. Dieser bezieht sich auf spezifische prozedurale Aspekte, auf die Auswahl eines adäquaten Patientenkollektivs und auf das Design zukünftiger klinischer Studien (193). Demnach wird erwartet, dass weiterentwickelte Kathetersysteme, wie z.B. Multielektroden-Katheter, dazu beitragen könnten, dass die Reproduzierbarkeit und Effektivität einer RDN und darauf folgende Ergebnisse verbessert werden. Zudem wird darin die Notwendigkeit verbesserter Methoden zur Evaluierung einer erfolgreichen Prozedur hervorgehoben. Weitere Aspekte dieser Übereinkunft über zukünftige Vorgehensweisen umfassen u.a. die Durchführung weiterer Studien in erfahrenen klinischen Zentren, den Einschluss von Patienten mit moderater TRH, eine strikte Durchführung einer standardisierten begleitenden antihypertensiven Medikation mit regelmäßigem Monitoring der Medikamenten-Adhärenz und der Nutzung des ambulant gemessenen Blutdrucks als Parameter für den primären Effektivitäts-Endpunkt.

Nach Behebung dieser diskutierten methodischen und prozeduralen Probleme und der Bestätigung einer sicheren Reduktion sympathischer Aktivität, erweist sich die RDN möglicherweise als ein Verfahren, welches weitere, durch erhöhten Sympathikus bedingte Erkrankungen, wie z.B. einen T2DM, positiv beeinflussen kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008–2011. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2013;56:795-801.
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008;371:1513-1518.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet 2012;380:2224-2260.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-223.
5. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002;287:1003-1010.
6. Gasse C, Hense HW, Stieber J, Doring A, Liese AD, Keil U. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. J Hum Hypertens 2001;15:27-36.
7. Hense HW, Study M. [Epidemiology of arterial hypertension and implications for its prevention. 10-year results of the MONICA Study Augsburg]. Dtsch Med Wochenschr 2000;125:1397-1402.
8. Deepa R, Shanthirani CS, Pradeepa R, Mohan V. Is the 'rule of halves' in hypertension still valid?--Evidence from the Chennai Urban Population Study. J Assoc Physicians India 2003;51:153-157.
9. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, Farzadfar F, Stevens GA, Lim SS, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. The Lancet;377:568-577.
10. Kintscher U. The burden of hypertension. EuroIntervention 2013;9 Suppl R:R12-15.

11. Silventoinen K, Sans S, Tolonen H, Monterde D, Kuulasmaa K, Kesteloot H, Tuomilehto J, Project WM. Trends in obesity and energy supply in the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:710-718.
12. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-211.
13. Seidell JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19 Suppl 3:S1-4.
14. Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994;52:285-298.
15. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81-88.
16. van den Meiracker AH. A global approach to hypertension. *EuroIntervention* 2013;9 Suppl R:R16-20.
17. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;62:347-504.
18. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990;16:89-101.
19. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:1009-1060.
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
21. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. 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* 2002;360:1903-1913.
22. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.

23. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
24. Keil U, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: risk factors. *Int J Epidemiol* 1989;18:S46-55.
25. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
26. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990;8:393-405.
27. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
28. Pickering TG. White coat hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:192-198.
29. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure M. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-848.
30. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* 2012;125:1594-1596.
31. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM, American Heart Association Professional Education C. 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* 2008;117:e510-526.
32. Thoenes M, Tebbe U, Rosin L, Paar WD, Bramlage P, Kirch W, Böhm M. Blood pressure management in a cohort of hypertensive patients in Germany treated by cardiologists. *Clin Res Cardiol* 2011;100:483-491.

33. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21:1199-1205.
34. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:725-731.
35. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:2332-2341.
36. Middeke M. Arterielle Hypertonie: Empfohlen von der Deutschen Hochdruckliga / Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Thieme, 2004.
37. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-1576.
38. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635-1642.
39. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves JW, Hill MN, Jones DH, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ, Council on High Blood Pressure Research P, Public Education Subcommittee AHA. Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:102-109.
40. Yiannakopoulou E, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:243-249.
41. Hill MN, Miller NH, Degeest S, American Society of Hypertension Writing G, Materson BJ, Black HR, Izzo JL, Jr., Oparil S, Weber MA. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2011;5:56-63.
42. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001;14:1263-1269.
43. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE, Mojon A, Fontao MJ, Soler R, Fernandez JR. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2005;46:1053-1059.
44. Mahfoud F, Linz D, Böhm M. Heart and kidneys. Renal denervation as therapy for hypertension. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen* 2013;38:67-75; quiz 76-68.

45. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 2010;23:1052-1060.
46. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:217-222.
47. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Böhm M, Krum H. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 2011;100:1049-1057.
48. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1058-1066.
49. de Jager RL, Blankestijn PJ. Pathophysiology I: the kidney and the sympathetic nervous system. *EuroIntervention* 2013;9 Suppl R:R42-47.
50. Barajas L. Innervation of the renal cortex. *Fed Proc* 1978;37:1192-1201.
51. Ewen S, Ukena C, Böhm M, Mahfoud F. Percutaneous renal denervation: new treatment option for resistant hypertension and more? *Heart* 2013.
52. DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:R633-641.
53. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicky N, Esler MD, Lambert GW. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:933-939.
54. Mahfoud F, Böhm M. Interventional renal sympathetic denervation - a new approach for patients with resistant hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:2422-2425.
55. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC POCKET GUIDELINES. Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. Börm Bruckmeier, Grünwald (im Druck) 2004.
56. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines C. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
57. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-

- Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Management of Arterial Hypertension of the European Society of H, European Society of C. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
58. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet* 2015;386:2059-2068.
59. Peet MM. Results of bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy for arterial hypertension. *N Engl J Med* 1947;236:270-277.
60. Dumas M, Douma S. Interventional management of resistant hypertension. *Lancet* 2009;373:1228-1230.
61. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-1281.
62. Symplicity HTN-I Investigators, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Rocha-Singh KJ, Katholi RE, Witkowski A. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-917.
63. Symplicity HTN-II Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909.
64. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL, Investigators SH-. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-1401.
65. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Vehier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas

- C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G, Renal Denervation for Hypertension i. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957-1965.
66. Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrak O, Curila K, Waldauf P, Bednar F, Zelinka T, Holaj R, Strauch B, Somloova Z, Taborsky M, Vaclavik J, Kocianova E, Branny M, Nykl I, Jiravsky O, Widimsky J, Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015;65:407-413.
67. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Rohnert K, Sonnabend M, Petzold M, Muller U, Schuler G, Eitel I, Thiele H, Lurz P. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015;65:1202-1208.
68. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014;383:622-629.
69. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, Mahfoud F, Schlaich MP. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2014;35:1752-1759.
70. Pathak A, Ewen S, Fajadet J, Honton B, Mahfoud F, Marco J, Schlaich M, Schmieder R, Tsioufis K, Ukena C, Zeller T. From SYMPLICITY HTN-3 to the renal denervation global registry: where do we stand and where should we go? *EuroIntervention* 2014;10:21-23.
71. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, Ruilope L, Schlaich MP, Schmieder RE, Whitbourn R, Williams B, Zeymer U, Zirikli A, Mancia G, Investigators GSR. First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2015;65:766-774.
72. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmieder R, Rump LC, Kindermann I, Sobotka PA, Krum H, Scheller B, Schlaich M, Laufs U, Böhm M. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:419-424.
73. Ott C, Janka R, Schmid A, Titze S, Ditting T, Sobotka PA, Veelken R, Uder M, Schmieder RE. Vascular and renal hemodynamic changes after

- renal denervation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1195-1201.
74. Persu A, Sapoval M, Azizi M, Monge M, Danse E, Hammer F, Renkin J. Renal artery stenosis following renal denervation: a matter of concern. *J Hypertens* 2014;32:2101-2105.
 75. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA, Symplicity HTN-II Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012;126:2976-2982.
 76. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, Kandzari DE, Katzen BT, Leon MB, Mauri L, Negoita M, O'Neill WW, Oparil S, Rocha-Singh K, Bhatt DL. 12-Month Blood Pressure Results of Catheter-Based Renal Artery Denervation for Resistant Hypertension: The SYMPLICITY HTN-3 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1314-1321.
 77. Ukena C, Cremers B, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F. Response and non-response to renal denervation: who is the ideal candidate? *EuroIntervention* 2013;9 Suppl R:R54-57.
 78. Ewen S, Ukena C, Linz D, Kindermann I, Cremers B, Laufs U, Wagenpfeil S, Schmieder RE, Böhm M, Mahfoud F. Reduced Effect of Percutaneous Renal Denervation on Blood Pressure in Patients With Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension* 2015;65:193-199.
 79. Authors/Task Force Members, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-3087.
 80. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006;368:1651-1659.
 81. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, Suh I, Lam TH, Whitlock G, Barzi F, Woodward M, Asia Pacific Cohort Studies C. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004;27:2836-2842.
 82. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group . Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes*

- Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999;354:617-621.
83. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-268.
 84. Nakagami T, Group DS. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-394.
 85. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. World Health Organization 2006:36.
 86. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980;1:1373-1376.
 87. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-2155.
 88. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222.
 89. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study G. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
 90. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
 91. Chiquette E, Chilton R. Cardiovascular disease: Much more aggressive in patients with type 2 diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:134-142.
 92. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*;365:1333-1346.
 93. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-69.
 94. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, Sullivan L,

- D'Agostino RB, Nathan DM. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008;31:1991-1996.
95. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
96. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gogele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwenbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Jula A, Kootstra-Ros JE, Kvaloy K, Holmen TL, Mannisto S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M, Wolffenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:9.
97. Goldberg RB, Mather K. Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2077-2090.
98. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension. *Circulation* 2003;108:3097-3101.
99. Vollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jequier E, Nicod P, Scherrer U. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest* 1993;92:147-154.
100. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens* 2004;22:2363-2369.
101. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25:909-920.
102. Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased

- sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism* 2008;57:1422-1427.
103. Dinneen S, Gerich J, Rizza R. Carbohydrate Metabolism in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 1992;327:707-713.
 104. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197-2203.
 105. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 1998;102:619-624.
 106. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose Toxicity in β -Cells: Type 2 Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and the Glutathione Connection. *Diabetes* 2003;52:581-587.
 107. Lima NK, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:106-111.
 108. Müller-Wieland D, Krone W. Adipositas und Hypertonie. *Der Internist* 1997;38:237-243.
 109. Fossum E, Hoieggen A, Reims HM, Moan A, Rostrup M, Eide I, Kjeldsen SE. High screening blood pressure is related to sympathetic nervous system activity and insulin resistance in healthy young men. *Blood Press* 2004;13:89-94.
 110. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tariq Shahab S, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991;9:983-986.
 111. Moan A, Nordby G, Rostrup M, Eide I, Kjeldsen SE. Insulin sensitivity, sympathetic activity, and cardiovascular reactivity in young men. *Am J Hypertens* 1995;8:268-275.
 112. Reaven GM. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, Hypertriglyceridemia, and Hypertension: Parallels Between Human Disease and Rodent Models. *Diabetes Care* 1991;14:195-202.
 113. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1996;93:54-59.
 114. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple

- cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996;45:235-240.
115. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1996;156:1994-2001.
 116. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-722.
 117. Kaaja RJ, Poyhonen-Alho MK. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. *J Hypertens* 2006;24:131-141.
 118. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 1993;21:618-623.
 119. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990;85:1844-1852.
 120. Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, Krum H, Lambert GW, Lambert E, Esler MD. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Front Physiol* 2012;3:10.
 121. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997;96:4104-4113.
 122. Bardgett ME, McCarthy JJ, Stocker SD. Glutamatergic receptor activation in the rostral ventrolateral medulla mediates the sympathoexcitatory response to hyperinsulinemia. *Hypertension* 2010;55:284-290.
 123. Mahfoud F, Ewen S, Ukena C, Linz D, Sobotka PA, Cremers B, Böhm M. Expanding the indication spectrum: renal denervation in diabetes. *EuroIntervention* 2013;9 Suppl R:R117-121.
 124. Yakubu-Madus FE, Johnson WT, Zimmerman KM, Dananberg J, Steinberg MI. Metabolic and hemodynamic effects of moxonidine in the Zucker diabetic fatty rat model of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1093-1100.
 125. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2006;48:787-796.
 126. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario

- P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.
127. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Circulation* 2011;123:1940-1946.
128. Witkowski A, Prejbisz A, Florczyk E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:559-565.
129. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:772-776.
130. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T, Bauer A, Ott C, Blessing E, Sobotka PA, Krum H, Schlaich M, Esler M, Böhm M. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2013;128:132-140.
131. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Böhm M, Esler M, Schlaich M. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation* 2011;123:209-215.
132. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-934.
133. Böhm M, Linz D, Urban D, Mahfoud F, Ukena C. Renal sympathetic denervation: applications in hypertension and beyond. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:465-476.
134. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
135. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.

- Diabetologia 1985;28:412-419.
136. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85:2402-2410.
 137. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne P, Tsioufis C, European Society of H. Updated ESH position paper on interventional therapy of resistant hypertension. *EuroIntervention* 2013;9 Suppl R:R58-66.
 138. Tsioufis C, Mahfoud F, Mancia G, Redon J, Damascelli B, Zeller T, Schmieder RE. What the interventionalist should know about renal denervation in hypertensive patients: a position paper by the ESH WG on the interventional treatment of hypertension. *EuroIntervention* 2014;9:1027-1035.
 139. Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol* (1985) 2010;108:227-237.
 140. Smithwick RH. Surgical treatment of hypertension. *Am J Med* 1948;4:744-759.
 141. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953;152:1501-1504.
 142. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, Malaiapan Y, Papademetriou V. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *European Heart Journal* 2013.
 143. Fadl Elmula FEM, Hoffmann P, Fossum E, Brekke M, Gjønnæss E, Hjørnholm U, Kjær VN, Rostrup M, Kjeldsen SE, Os I, Stenehjem A-E, Høieggen A. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension After Witnessed Intake of Medication Before Qualifying Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension* 2013;62:526-532.
 144. Fadl Elmula FEM, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, Gjønnæss E, Hjørnholm U, Kjær VN, Rostrup M, Os I, Stenehjem A, Høieggen A. Adjusted Drug Treatment Is Superior to Renal Sympathetic Denervation in Patients With True Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension* 2014;63:991-999.
 145. Ewen S, Cremers B, Meyer MR, Donazzan L, Kindermann I, Ukena C,

- Helfer AG, Maurer HH, Laufs U, Grassi G, Böhm M, Mahfoud F. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance. *J Hypertens* 2015.
146. Wallace SML, Yasmin, McEniery CM, Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Isolated Systolic Hypertension Is Characterized by Increased Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 2007;50:228-233.
147. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978-983.
148. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Bauer A, Fleck E, Hoppe UC, Kintscher U, Narkiewicz K, Negoita M, Ruilope L, Rump LC, Schlaich M, Schmieder R, Sievert H, Weil J, Williams B, Zeymer U, Mancia G. Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPLICITY registry. *EuroIntervention* 2013;9:484-492.
149. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-2374.
150. Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, Dechend R, Hagedorn I, Senges J, Messerli FH, Zeymer U. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: dependency on pretreatment blood pressure levels. *Hypertension* 2014;64:1067-1072.
151. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, Flack JM, Katzen BT, Lea J, Lee DP, Leon MB, Ma A, Massaro J, Mauri L, Oparil S, O'Neill WW, Patel MR, Rocha-Singh K, Sobotka PA, Svetkey L, Townsend RR, Bakris GL. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015;36:219-227.
152. Johnson JA. Ethnic differences in cardiovascular drug response: potential contribution of pharmacogenetics. *Circulation* 2008;118:1383-1393.
153. Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:644-646.
154. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, DiMario C, Doevendans P, Fagard R, Fajadet J, Komajda M, LeFèvre T, Lotan C, Sievert H, Volpe M, Widimsky P, Wijns W, Williams B, Windecker S, Witkowski A, Zeller T, Böhm M. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *European Heart Journal* 2013.

155. Yang WY, Staessen JA. Hypertension: Renal denervation-promising data from the DENERHTN trial. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:258-260.
156. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Sobotka PA, Veelken R, Spies A, Ukena C, Laufs U, Uder M, Böhm M, Schmieder RE. Renal Denervation in Moderate Treatment-Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1880-1886.
157. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, Navrátil K, Plášek J, Jarkovský J, Václavík T, Husár R, Kociánová E, Táborský M. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension* 2011;57:1069-1075.
158. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148-1154.
159. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A, European Society of H. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;24:603-610.
160. Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, Mormino P, Mazzer A, Bortolazzi A, D'Este D, Pegoraro F, Milani L, Mos L, Group HS. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens* 2006;24:1873-1880.
161. Carnethon MR, Yan L, Greenland P, Garside DB, Dyer AR, Metzger B, Daviglus ML. Resting heart rate in middle age and diabetes development in older age. *Diabetes Care* 2008;31:335-339.
162. Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988;116:1369-1373.
163. Inoue H, Zipes DP. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. *Circ Res* 1987;60:942-951.
164. Ukena C, Mahfoud F, Spies A, Kindermann I, Linz D, Cremers B, Laufs U, Neuberger HR, Böhm M. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:2846-2851.

165. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014;5:17-39.
166. The DECODE Study Group on behalf of the Europe an Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *The Lancet* 1999;354:617-621.
167. The DECODE Study Group. Is the Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk From All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-696.
168. Ning F, Tuomilehto J, Pyörälä K, Onat A, Söderberg S, Qiao Q, Group ftDS. Cardiovascular Disease Mortality in Europeans in Relation to Fasting and 2-h Plasma Glucose Levels Within a Normoglycemic Range. *Diabetes Care* 2010;33:2211-2216.
169. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995;28:103-117.
170. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The Relationship of Glycemic Exposure (HbA1c) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-983.
171. U. K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352:837-853.
172. U. K. Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998;352:854-865.
173. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Dachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes–Langfassung, 1st edition, Version 4. 2013 last updated on November 2014. Available from: www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie
174. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, Beeftink MMA, Blankestijn PJ, Doevendans PA, Voskuil M. Denervation of the Renal Arteries in Metabolic Syndrome: The DREAMS-Study. *Hypertension* 2015;65:751-757.

175. Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM* 2003;96:281-288.
176. U. K. Prospective Diabetes Study Group 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
177. Garg R, Williams ME. Diabetes Management in the Kidney Patient. *Medical Clinics of North America* 2013;97:135-156.
178. Viswanathan V, Tilak P, Meerza R, Kumpatla S. Insulin resistance at different stages of diabetic kidney disease in India. *J Assoc Physicians India* 2010;58:612-615.
179. Kim J. Hyperinsulinemic–Euglycemic Clamp to Assess Insulin Sensitivity In Vivo. In: Stocker C, editor *Type 2 Diabetes*: Humana Press, 2009:221-238.
180. Ruilope LM, Bakris GL. Renal function and target organ damage in hypertension. *European Heart Journal* 2011.
181. The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2007;49:S12-S154.
182. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2002;346:1145-1151.
183. U. K. Prospective Diabetes Study Group . IX: Relationships of urinary albumin and N-acetylglucosaminidase to glycaemia and hypertension at diagnosis of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and after 3 months diet therapy. *Diabetologia* 1993;36:835-842.
184. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1127-1133.
185. Pancholy SB, Shantha GP, Patel TM, Sobotka PA, Kandzari DE. Meta-analysis of the effect of renal denervation on blood pressure and pulse pressure in patients with resistant systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2014;114:856-861.
186. Davis MI, Filion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afilalo J, Schiffrin EL, Joyal D. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:231-241.
187. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42 Suppl 1:S3-36.

188. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *The Lancet*;371:1783-1789.
189. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
190. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *The Lancet* 2006;368:1673-1679.
191. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-619.
192. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.
193. Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, Pathak A, Durand Zaleski I, Ewen S, Tsioufis K, Andersson B, Blankestijn PJ, Burnier M, Chatellier G, Gafoor S, Grassi G, Joner M, Kjeldsen SE, Luscher TF, Lobo MD, 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, Schmieder RE. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J* 2015;36:2219-2227.

7 Publikation und Dank

7.1 Publikation

Ewen S, **von Auer A**, Ott C, Ukena C, Werner C, Tschöpe D, Schmieder RE, Böhm M, Mahfoud F; submitted: Blood pressure and glucose metabolism changes following catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension.

7.2 Dank

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Michael Böhm für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Mitarbeit in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes und für die Überlassung des spannenden Themas dieser Arbeit. Insbesondere möchte ich Herrn Privatdozent Dr. Felix Mahfoud für die konstruktive Zusammenarbeit und die umfangreiche Betreuung und Hilfestellung im Zuge der Anfertigung dieser Dissertation danken. Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Christian Ukena für die geduldige Hilfestellung im Rahmen der statistischen Auswertung dieser Arbeit. Auch möchte ich Frau Dagmar Allar danken, die mir auf organisatorischer Ebene vieles ermöglicht hat.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner langjährigen Freundin, Dipl. Psych. Maxie Bunz bedanken, die mir nicht nur während der Anfertigung dieser Arbeit sondern auch während meiner gesamten Studienzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Partner Niklas Neumann, der mich im Rahmen der Dissertation geduldig immer wieder aufs Neue motiviert hat und dessen produktive Ratschläge mich während meines gesamten Studiums begleitet haben.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Marita und Friedger von Auer, die mir das

Medizinstudium ermöglicht haben, auf deren bedingungslosen Rückhalt ich jederzeit zählen kann und die mich stets unterstützt und ermutigt haben. Insbesondere möchte ich meinem Vater für sein Interesse an dieser Arbeit und das Korrekturlesen danken.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1. Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland nach Alter und Geschlecht | 6 |
| Abbildung 2. Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit arterieller Hypertonie..... | 13 |
| Abbildung 3. Kardiovaskuläres Risiko für Sterblichkeit bei einem jeweiligen Blutdruckanstieg von 20/10 mmHg. | 13 |
| Abbildung 4. Algorithmus zum Vorgehen bei unkontrollierter arterieller Hypertonie..... | 16 |
| Abbildung 5. Rolle des sympathischen Nervensystems in der Ereigniskette der Entstehung von Bluthochdruck bis hin zu kardiovaskulären Ereignissen | 17 |
| Abbildung 6. Fluoreszenzmikroskopische Darstellung einer mit Tyrosin-Hydroxylase-Antikörpern markierten Nierenarterie einer Sprague-Dawley-Ratte..... | 18 |
| Abbildung 7. Einfluss der renalen sympathischen Nervenfasern | 19 |
| Abbildung 8. Interaktion der afferenten und efferenten sympathischen Nervenfasern..... | 20 |
| Abbildung 9. Mögliche Kombinationen der antihypertensiven Substanzen | 21 |
| Abbildung 10. Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach RDN über einen Zeitraum von 36 Monaten..... | 25 |
| Abbildung 11. Glykämisches Kontinuum und Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen..... | 30 |
| Abbildung 12. Pathophysiologie der Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes | 34 |
| Abbildung 13. Teufelskreis, der durch erhöhte sympathische Aktivität initiiert wird | 36 |
| Abbildung 14. Sympathische Aktivität, gemessen mittels MSNA, im Gruppenvergleich..... | 38 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 15. Veränderungen der Nüchtern glukose, der Insulin- und C-Peptid-Spiegel und des HOMA-IR in der Denervations- und in der Kontrollgruppe | 39 |
| Abbildung 16. Symplicity™ RDN System®: Symplicity G2™ Generator mit Symplicity™ RDN-Katheter | 46 |
| Abbildung 17. Technik der renalen Denervation | 47 |
| Abbildung 18. Zusammensetzung der Stichprobe..... | 53 |
| Abbildung 19. Veränderungen des Praxisblutdrucks in der DM-Gruppe nach RDN | 57 |
| Abbildung 20. Veränderungen des Praxisblutdrucks in der IFG/IGT-Gruppe nach RDN | 58 |
| Abbildung 21. Veränderungen des Praxisblutdrucks in der NGT-Gruppe nach RDN | 59 |
| Abbildung 22. Veränderungen des 24h-Blutdrucks in der DM-Gruppe nach RDN | 60 |
| Abbildung 23. Veränderungen des 24h-Blutdrucks in der IFG/IGT-Gruppe nach RDN | 61 |
| Abbildung 24. Veränderungen des 24h-Blutdrucks in der NGT-Gruppe nach RDN | 61 |
| Abbildung 25. Response-Rate der OGTT-Gruppe nach RDN..... | 62 |
| Abbildung 26. Veränderungen der Blutdruckterzile der OGTT-Gruppen 3 Monate (A), 6 Monate (B) und 12 Monate (C) nach RDN | 64 |
| Abbildung 27. Blutdruckterzile der OGTT-Gruppe: Veränderungen des SBD nach RDN | 65 |
| Abbildung 28. Veränderungen der Herzfrequenz in den OGTT-Gruppen nach RDN | 66 |
| Abbildung 29. Herzfrequenzterzile: Veränderungen der Herzfrequenz innerhalb der IFG/IGT-Gruppe nach RDN..... | 67 |
| Abbildung 30. Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und HF-Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe 6 Monate nach RDN | 68 |
| Abbildung 31. Veränderungen der OGTT-Gruppenzugehörigkeit 3 (A), 6 (B) und 12 Monate (C) nach RDN..... | 70 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 32. Veränderungen der Nüchtern glukose in den OGTT-Gruppen nach RDN | 71 |
| Abbildung 33. Veränderungen des Nüchterninsulins in den OGTT-Gruppen nach RDN | 71 |
| Abbildung 34. Veränderungen des Nüchtern-C-Peptids in den OGTT-Gruppen nach RDN..... | 72 |
| Abbildung 35. Veränderungen des HOMA-IR in den OGTT-Gruppen nach RDN | 72 |
| Abbildung 36. Veränderungen der 60-min-Glukosespiegel in den OGTT-Gruppen nach RDN..... | 73 |
| Abbildung 37. Veränderungen der 120-min-Glukosespiegel in den OGTT-Gruppen nach RDN..... | 74 |
| Abbildung 38. Terzile der 60-min-Glukose: Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe nach RDN | 75 |
| Abbildung 39. Terzile der 120-min-Glukose: Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe nach RDN | 76 |
| Abbildung 40. Responder vs. Non-Responder: Reduktion der 60- und 120-min-Glukosespiegel innerhalb der IFG/IGT-Gruppe nach RDN .. | 77 |
| Abbildung 41. Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und Glukosespiegel-Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe 6 Monate nach RDN | 78 |
| Abbildung 42. Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und Glukosespiegel-Veränderungen in der IFG/IGT-Gruppe 12 Monate nach RDN | 79 |
| Abbildung 43. Verteilung der Patienten mit und ohne Insulinresistenz, evaluiert mittels HOMA-IR..... | 80 |
| Abbildung 44. Veränderungen der Cystatin-C-GFR nach RDN..... | 81 |
| Abbildung 45. Veränderungen der Albumin-Exkretion nach RDN | 82 |
| Abbildung 46. Verteilung der Albuminexkretionsrate in der OGTT-Gruppe..... | 83 |
| Abbildung 47. Veränderungen des Praxisblutdrucks bei der gesamten T2DM-Gruppe nach RDN | 91 |
| Abbildung 48. Veränderungen des Praxisblutdrucks bei der NIDDM-Gruppe | |

| | |
|--|-----|
| nach RDN | 92 |
| Abbildung 49. Veränderungen des Praxisblutdrucks bei der IDDM-Gruppe nach RDN | 93 |
| Abbildung 50. Veränderungen des 24h-BD nach RDN in der gesamten T2DM-Gruppe | 94 |
| Abbildung 51. Veränderungen des 24h-BD nach RDN in der NIDDM-Gruppe... | 95 |
| Abbildung 52. Veränderungen des 24h-BD nach RDN in der IDDM-Gruppe | 95 |
| Abbildung 53. Response-Rate der T2DM-Gruppe nach RDN | 96 |
| Abbildung 54. Veränderungen der Blutdruckterzile in der T2DM-Gruppe 3 (A), 6 (B) und 12 (C) Monate nach RDN | 98 |
| Abbildung 55. Blutdruckterzile der T2DM-Gruppe: Veränderungen des SBD nach RDN | 99 |
| Abbildung 56. Veränderungen der Nüchtern glukose in der gesamten T2DM- Gruppe, der NIDDM- und der IDDM-Gruppe nach RDN | 101 |
| Abbildung 57. Zusammenhang zwischen SBD-Veränderungen und der Nüchtern glukose zu Untersuchungsbeginn in der T2DM- Gruppe | 102 |
| Abbildung 58. Korrelation zwischen SBD-Veränderungen und Nüchtern glukoseveränderungen in der T2DM-Gruppe 12 Monate nach RDN | 103 |
| Abbildung 59. Veränderungen des Nüchterninsulins nach RDN in der gesamten T2DM-Gruppe, der NIDDM- und der IDDM-Gruppe . | 104 |
| Abbildung 60. Veränderungen des Nüchtern-C-Peptids nach RDN in der gesamten T2DM-Gruppe, der NIDDM- und der IDDM-Gruppe . | 104 |
| Abbildung 61. Veränderungen des HbA _{1c} nach RDN in der gesamten T2DM- Gruppe, der NIDDM- und der IDDM-Gruppe..... | 105 |
| Abbildung 62. Veränderungen der Cystatin-C-GFR nach RDN..... | 106 |
| Abbildung 63. Verteilung der Albuminexkretionsrate in der T2DM-Gruppe | 107 |
| Abbildung 64. Veränderungen des Praxis-BD 6 Monate nach RDN für die nicht-afro-amerikanische und die afro-amerikanische Subgruppe in Bezug auf die Einnahme von Vasodilatoren zum Untersuchungsbeginn | 119 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 65. Einfluss der Ablations-Anzahl auf die Differenz des Praxis-SBD 6 Monate nach RDN zwischen der Denervations- und der gepaarten Sham-Gruppe | 121 |
|---|-----|

8.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1. Definition und Klassifikation von Blutdruckkategorien | 8 |
| Tabelle 2. Relevante klinische Indikatoren, die mit therapieresistenter arterieller Hypertonie vergesellschaftet sind..... | 10 |
| Tabelle 3. Medikamente oder Substanzen, die den Blutdruck steigern und/oder die Effekte antihypertensiver Medikamente reduzieren können..... | 11 |
| Tabelle 4. Hypertensive Folgeschäden | 12 |
| Tabelle 5. Häufige und seltene Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie | 15 |
| Tabelle 6. Medikamentöse Therapie der therapieresistenten arteriellen Hypertonie..... | 22 |
| Tabelle 7. Diabetes-Diagnosekriterien und Einstufungen der WHO..... | 31 |
| Tabelle 8. Einschlusskriterien..... | 44 |
| Tabelle 9. Ausschlusskriterien..... | 44 |
| Tabelle 10. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Demographie, Komorbiditäten und Körperzusammensetzung | 55 |
| Tabelle 11. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Blutdruck und Nierenwerte | 55 |
| Tabelle 12. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Glukosemetabolismus | 56 |
| Tabelle 13. Medikation zum Untersuchungsbeginn..... | 56 |
| Tabelle 14. Diabetes mellitus-Gruppe (n=50): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN | 84 |
| Tabelle 15. IFG/IGT-Gruppe (n=71): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN..... | 85 |
| Tabelle 16. NGT-Gruppe (n=28): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach | |

| | |
|--|-----|
| RDN | 86 |
| Tabelle 17. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Demographie, Komorbiditäten und Körperzusammensetzung | 88 |
| Tabelle 18. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Blutdruck und Nierenwerte | 89 |
| Tabelle 19. Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn: Glukosemetabolismus | 89 |
| Tabelle 20. Medikation zum Untersuchungsbeginn..... | 90 |
| Tabelle 21. Gesamte T2DM-Gruppe (n=126): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN..... | 108 |
| Tabelle 22. NIDDM-Gruppe (n=71): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN | 109 |
| Tabelle 23. IDDM-Gruppe (n=55): Veränderungen 3, 6 und 12 Monate nach RDN | 110 |
| Tabelle 24. Übersicht über randomisierte klinische Studien zur RDN bei Patienten mit TRH | 122 |