Wird die essentielle Hypertonie heilbar?

Zur katheterbasierten Nierennervenablation bei Patienten mit therapieresistentem Blutdruck

Thomas F. Lüscher

Die Anfänge

William Harvey (1578–1657, Abb. 1A), Autor des bahnbrechenden Werks *«De Motu Cordis»* [1] und Entdecker des Kreislaufs, musste seinem neuen Konzept eine physikalische Kraft zugrunde legen, die das Blut kreisen liess; den Blutdruck gemessen allerdings hat der geniale Forscher selber nie. Im Jahr 1727 war es Reverend Stephen Hales – und zu dieser Zeit waren es nicht selten Pastoren, welche die Forschung weiterentwickelten –, welcher als erster einem wachen Pferd mit einer Glaskanüle in der Arteria carotis den arteriellen Druck bestimmte [2] (Abb. 1B). Mit diesem Versuch, den wohl heute kaum eine Ethikkommission für Tierversuche bewilligen würde, schrieb der wackere Pfarrer zwar Wissenschaftsgeschichte, trug aber nur wenig zur praktischen Medizin bei, da sich mit dieser Methode bei Patienten der Blutdruck nicht einfach bestimmen liess. Mehr als hundert Jahre später entwickelte der Italiener Scipione Riva-Rocci als erster mit Hilfe einer Armmanschette eine praktisch brauchbare Blutdruckmessung, wie wir sie auch heute noch verwenden [3] (Abb. 1C). Damit liess sich palpatorisch der systolische Blutdruck bestimmen. Später verfeinerte der russische Militärarzt Nicolai Korotkoff die Methode von Riva-Rocci durch Benützung des Stethoskops [4]. So liess sich nun sowohl der systolische wie der diastolische Blutdruck ohne Belastung des Patienten einfach und zuverlässig bestimmen.

Der verkannte Risikofaktor

Die klinische Bedeutung des Blutdrucks wurde aber dennoch über lange Jahre hin verkannt, zum einen, weil für die Hypotonie, wie sie beim hämorrhagischen Schock auftrat, kaum wirksame Behandlungsmethoden zur Verfügung standen und entsprechend das Interesse an der Blutdruckmessung gering war. Zudem wurden Erhöhungen des Blutdrucks von den meisten Ärzten verharmlost, ja selbst bedeutende Kliniker wie der Nephrologe Franz Volhard sprachen vom Erfordernisblutdruck bei Nierenerkrankungen und unterschätzten die schädigenden Wirkungen der arteriellen Hypertonie für Niere, Herz und Hirn [5]. Auch der Leibarzt von Franklin D. Roosevelt, Admiral Ross McIntyre, behauptete noch 1944, dass die tödliche Hirnblutung des Präsidenten aus heiteren Himmel aufgetreten sei, obschon sein prominenter Patient über Jahre exorbitante Blutdruckwerte aufgewiesen hatte (Abb. 2). Kurz vor seinem Tod dokumentierte der unbedarfte Militärarzt bei Roosevelt heute fast unglaubliche Blutdruckwerte von 300/190 mm Hg [6].

Der Autor hat keine Interessenkonlikte im Zusammenhang mit diesem Text.

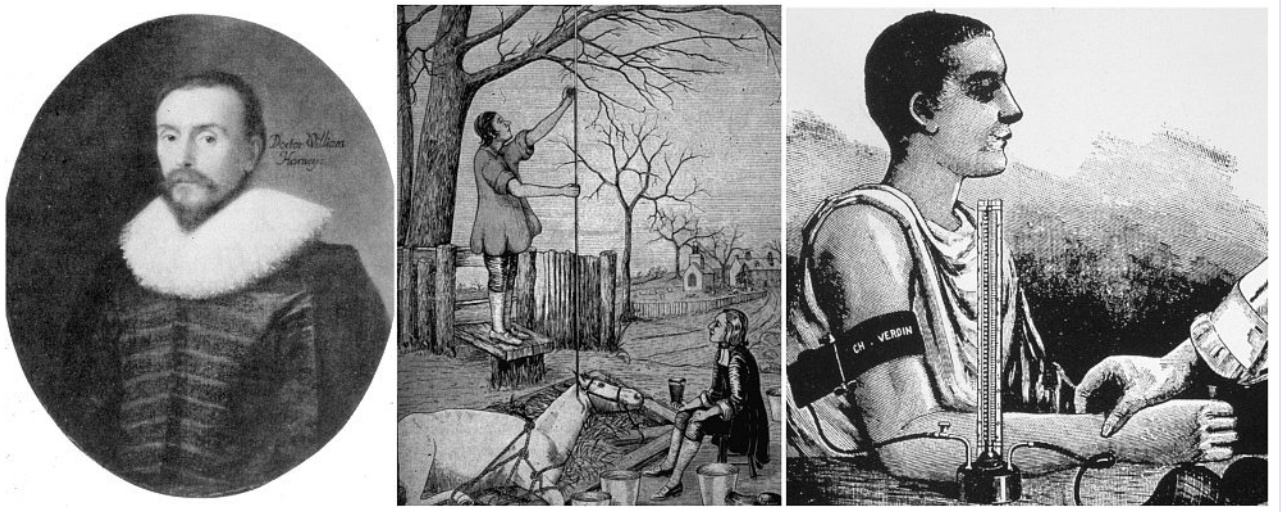
Erste Antihypertensiva

Im zweiten Weltkrieg und unmittelbar danach standen kaum Medikamente zur Senkung des Blutdrucks zur Verfügung. Franklin D. Roosevelt wurde noch mit der Kempner-Reisdiät traktiert, welche nicht nur wenig wirksam, sondern auch für die Lebensqualität der Patienten untragbar war. In den 1950er Jahren dann wurden Quecksilber-Diuretika, kurz darauf Furosemid und schliesslich weitere wirksame Moleküle in die klinische Praxis eingeführt. Guanethidin, ein Ganglienblocker, fand vorübergehend Verwendung, führte aber bei vielen Patienten zu schweren orthostatischen Problemen. Zentrale Antihypertensiva wie Clonidin und Alpha-Methyldopa folgten und zeigten erstmals deutliche Drucksenkungen, wiederum aber auch mit deutlichen Nebenwirkungen wie Depressionen, Müdigkeit, u.a.m. Dennoch konnte mit diesen Medikamenten in den 1970er Jahren in der *Veterans Administration-Studie* erstmals gezeigt werden, dass eine Blutdrucksenkung zu einer Reduktion der Häufigkeit von Hirnschlag und Herzinfarkt bei Hypertonikern führte [7]. Die Grundlagen dazu legte die *Framingham-Studie*, welche bei den Bürgern dieses ruhigen Vororts von Boston aufzeigen konnte, dass die Blutdruckhöhe das spätere Auftreten von Hirnschlag und Herzinfarkt vorauszusagen vermochte [8].

Wirksamere und verträglichere Antihypertensiva wie Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer wurden in den 1970er Jahren eingeführt. In den 1980er Jah-

Korrespondenz:
Prof. Thomas F. Lüscher
Klinikdirektor
Klinik für Kardiologie
HerzKreislaufZentrum
Kardiovaskuläre Forschung
Institut für Physiologie
Universität Zürich-Irchel
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
cardiotfl@gmx.ch
www.tomluescher.ch

Abbildung 1
Pioniere der Blutdruckforschung: William Harvey (1578–1657), der den Blutkreislauf entdeckte (A), Stephan Hales (1677–1771), der die erste Blutdruckmessung vornahm (B) und Scipione Riva-Rocci (1863–1937), der die heutige Blutdruckmessung entwickelte (C).



A B C

ren folgten die Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten. Heute verfügen wir daher über eine breite Palette von Antihypertensiva, welche bei den allermeisten Patienten ohne gravierende Nebenwirkungen Blutdruckwerte um 148/90 mm Hg oder darunter zu erreichen ermöglichen (Abb. 3).

Das Ungelöste

Die heutige medikamentöse antihypertensive Therapie hat trotz ihren beeindruckenden Erfolgen bedeutende Nachteile:

1. Viele Patienten nehmen die Medikamente nicht, nicht anhaltend oder nicht in der verordneten Dosierung ein, da sie die tägliche Einnahme der Medikamente als unangenehm oder langfristig gefährlich erachten.
2. Trotz wirksamer Blutdrucksenkung gelang es nicht, die Prognose von Patienten mit arterieller Hypertonie derjenigen von Normotonikern anzugleichen.
3. Es gibt einen geringen, aber doch klinisch bedeutsamen Teil von Patienten, welche trotz der verfügbaren Antihypertensiva keine befriedigende Blutdrucksenkung erreichen oder aufgrund verschiedener Unverträglichkeiten nicht angemessen medikamentös behandelt werden können.

Der Gral des Hochdrucks

Aufgrund dieser Überlegungen wurde schon früh in der Blutdruckforschung nach *der* Ursache der Hypertonie gesucht – man erhoffte sich eine Heilung dieser chronischen Erkrankung. Robert Tigerstedt (1853–1923;



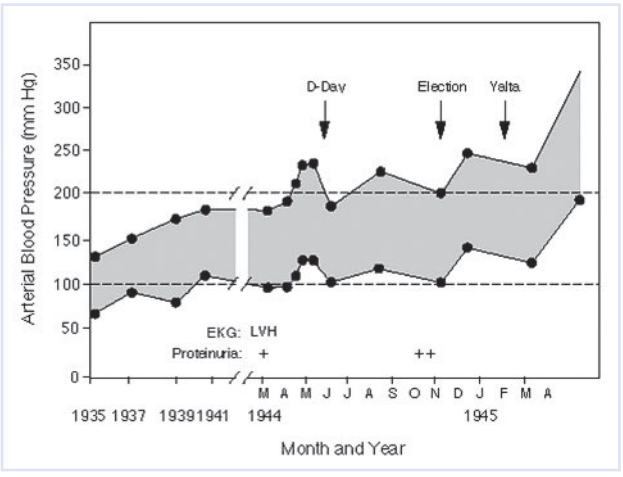


Abbildung 2
Blutdruckwerte von Franklin D. Roosevelt während seiner Präsidentschaft (nach [6]).

Abbildung 3
Moderne Antihypertensiva und ihr Einsatz (Schweizerische Hypertoniegesellschaft 2008).

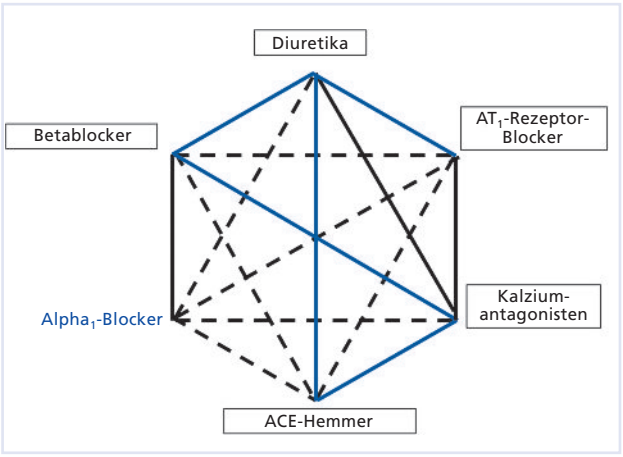
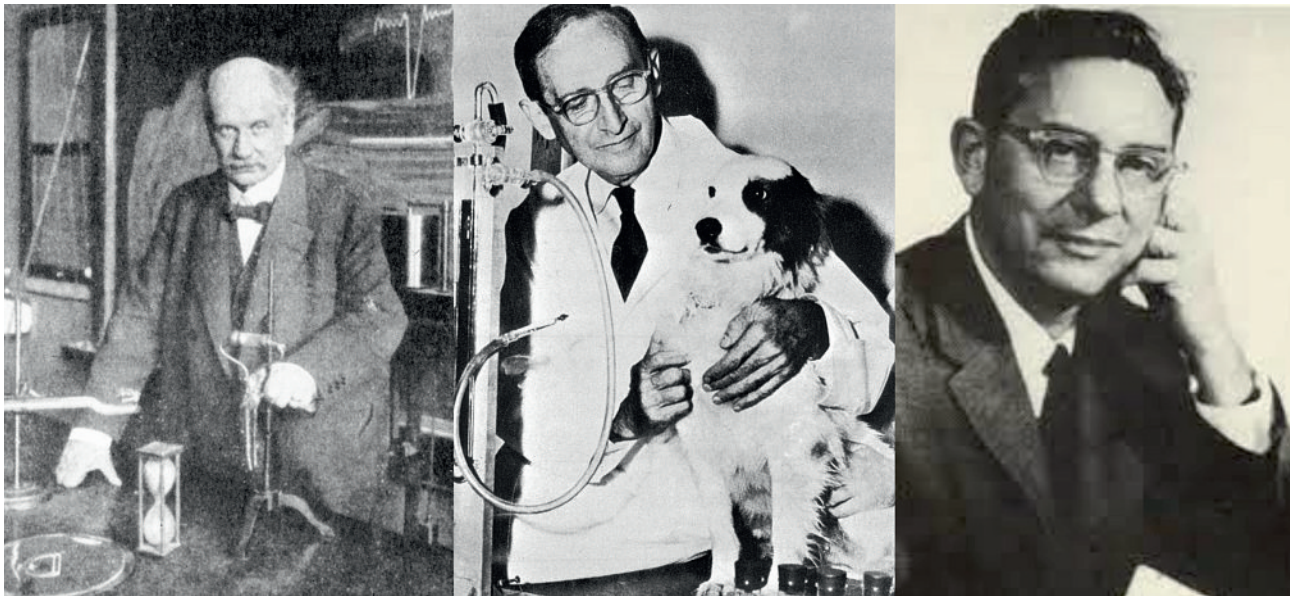


Abb. 4A), ein untersetzter würdiger finnischer Physiologe mit weissem Schnurrbart, der gegen Ende des 19. Jahrhunderts am Karolinska-Institut in Stockholm arbeitete, wies mit einem einfachen Experiment nach, dass für die Blutdruckregulation die Niere das entscheidende Organ war. Und in der Tat: Wenn er Hunden Extrakte von Nierengewebe verabreichte, beobachtete Tigerstedt einen eindrücklichen Blutdruckanstieg. Er nannte das Hormon – es stellte sich später heraus, dass es sich um ein Enzym handelte – entsprechend dem Ursprungsorgan *Ren*, griechisch für Niere, Renin [9]. Harry Goldblatt versuchte den Mechanismus zu klären und wies nach, dass es eine Minderdurchblutung der Niere war, die zum Hochdruck führte (Abb. 4B). In seinen wegweisenden, 1934 veröffentlichten Experimenten [10] konnte er zeigen, dass eine an der Nierenarterie plazierte Klemme nicht nur die Nierendurchblutung verminderte, sondern auch den Blutdruck erhöhte. Damit war die renovaskuläre Hypertonie entdeckt. Leider zeigte sich bald, dass diese Diagnose nur bei wenigen Patienten als Ursache des Bluthochdrucks in Frage kam [11]. In den 1950er Jahren entdeckte Jerome Conn (Abb. 4C) bei einigen seiner Hypertoniepatienten Nebennierenadenome [12]. Und in der Tat liess sich der Blutdruck bei diesen Patienten durch eine Adenalektomie normalisieren. Leider erwies sich bald, dass Aldosteron produzierende Adenome nicht die lange gesuchte Ursache der essentiellen Hypertonie waren, vielmehr eine seltene sekundäre Hypertonieform [13]. Bis heute bleibt bei über 90% der Patienten die Hypertonie ungeklärt, das heisst, essentiell, wie man unser Unwissen gelehrt übertüncht. Gewiss, wir wissen, dass die Vererbung, die Aktivität des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems wichtig sind, doch zu einem wirklichen Durchbruch kam es damit nicht.

Neue Methoden

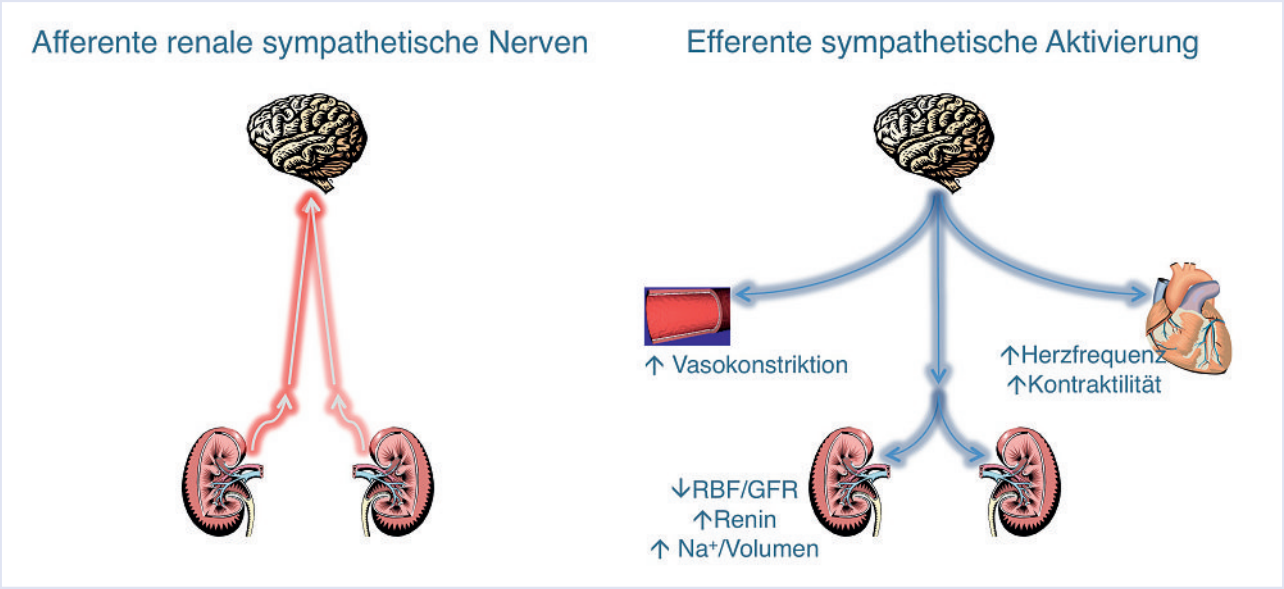
Neben wirksamen Medikamenten wurde nach neuen Methoden zur Blutdrucksenkung gesucht. Schrittmacher, die sich bei bradykarden Rhythmusstörungen bewährt hatten, wurden alsbald auch bei Hypertonie eingesetzt: Durch elektrische Stimulation der Barorezeptoren konnte in der Tat bei therapieresistenter Hy-

Abbildung 4
Pioniere der Blutdruckforschung: Robert Tigerstedt (1853–1923), der Entdecker von Renin (A), Harry Goldblatt (1891–1977), welcher erstmals nachwies, dass eine Nierenstenose einen hohen Blutdruck verursachen kann (B) und Jeremy Conn (1907–1994), der Erstbeschreiber des Conn-Syndroms (hypokaliämische Hypertonie bei primärem Hyperaldosteronismus (C).



A B C

Abbildung 5
Niereninnervation und Blutdruckregulation: Die Nieren verfügen über afferente Nerven, welche im Hirnstamm die Sympathikusaktivität regulieren (links). Andererseits regulieren efferente sympathische Nerven in den Nieren die Reninsekretion (über Betarezeptoren), den Nierenblutfluss (NBF) und die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR).



pertonie eine Blutdrucksenkung erreicht werden [14]. Die Ergebnisse waren allerdings insgesamt wenig befriedigend und mit grossem medizinischem und ökonomischem Aufwand verbunden.

Seit längerem wusste man umgekehrt, dass afferente und efferente Nerven der Nieren für die Blutdruckregulation eine wichtige Rolle spielen (Abb. 5). So aktivieren efferente sympathische Fasern über Beta-Rezeptoren die Reninfreisetzung in der Niere, regulieren den Nierenblutfluss und damit die glomeruläre Filtrationsfraktion und zuletzt die Natrium- und Wasserausscheidung. Weiter beeinflussen afferente Nerven aus den Nieren die Sympathikusaktivität in den kardiovaskulären Zentren im Hirnstamm. Entsprechend haben Physiologen schon vor längerem zeigen können, dass eine Unterbrechung dieser Nervenbahnen experimentell zu beeindruckenden Blutdrucksenkungen führen kann. Es war dann die Gruppe um Murray Esler in Melbourne, die beim Menschen auf die Bedeutung der Sympathikusenervation für die Langzeit-Blutdruckregulation hinwies [15] und vor kurzem den Ablationskatheter entwickelte, mit welchem kathetertechnisch diese Nerven mit Radiofrequenzenergie zerstört werden können (Abb. 6) [16].

Die ersten klinischen Studien an einer beschränkten Anzahl von Patienten haben eine beeindruckende und anhaltende Blutdrucksenkung bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie gezeigt (Abb. 7). Diese initialen Daten wurden nun in einer weiteren Studie an rund 200 Patienten bestätigt. Interessanterweise kommt es zunächst zu einem markanten Blutdruckabfall, welcher über die nächsten Monate weiteranhält und zuletzt Blutsenkungen um 30/15 mm Hg erlaubt. Das Ausmass dieser Blutdrucksenkung hat selbst Experten überrascht und deutet darauf hin, dass diese neue Methode möglicherweise bei der Behandlung von Patienten mit essentieller Hypertonie in Zukunft eine grosse Rolle spielen könnte.

In diesem Heft berichten Mathias Wolfrum et al. über erste Eingriffe mit dieser neuen katheterbasierten Methode an Patienten bei therapieresistenter Hypertonie [17]. Dabei

Abbildung 6
Prinzip der Nierennervenablation: Die Nierennerven verlaufen im Bereiche der äusseren Media und Adventitia der Nierenarterie (B). Die Ablation mit Radiofrequenzenergie vermag diese Nerven vom Lumen aus zu zerstören (A).

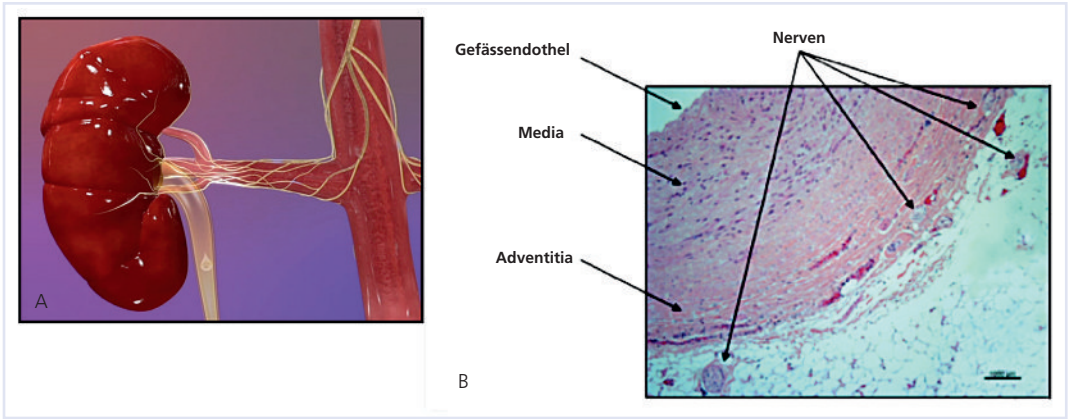
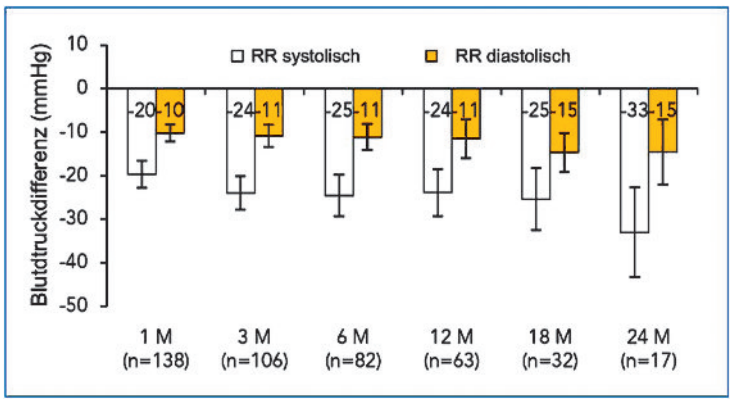


Abbildung 7
Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach Renaler Sympathikus Denervierung (M. Esler et al., Eur Soc Hypertension, Oslo, 2010).



wird über eine femorale Schleuse ein 8-F-Führungskatheter eingeführt und im linken und danach auch im rechten Nierenarterienostium intubiert. Über einen Führungsdraht, welcher tief in die Nierenarterie vorgeschoben wird, wird in der Folge ein 5-F-Katheter bis zur Bifurkation der Nierenarterie eingeführt. Nach Rückzug des Führungsdrahtes kann der Ablationskatheter durch den 5-F-Katether ebenfalls in der Nierenarterie platziert werden. Danach wird der 5-F-Katheter zurückgezogen, und die Spitze des Ablationskatheters berührt damit die Wand der Nierenarterie. An 4–6 Stellen wird von distal nach proximal wiederholt Radiofrequenzenergie über 3 Minuten abgegeben (Abb. 6). Dabei kommt es trotz Spülung mit NaCl-Lösung (21 °C) zu einer deutlichen Erhöhung der lokalen Temperatur bis zu 60–70 °C. Insgesamt wird 5–8 Watt Energie abgegeben, die sympathischen Nerven teilweise zerstört. Die Radiofrequenzenergie ist geringer als bei der Ablation von supraventrikulären Rhythmusstörungen in den Vorhöfen des Herzens, wo 30–50 Watt verwendet werden. Diese Intervention wird sowohl an der linken wie an der rechten Nierenarterie durchgeführt. Während der Ablation kommt es bei den Patienten aufgrund der Nervenverletzungen zu deutlichen Schmerzen, welche mit Midazolam (2–5 mg i.v.) bzw. Opiaten (5–15 mg i.v.) behandelt werden müssen.

Blick in die Zukunft

Die Nierennervenablation ist eine katheterbasierte, wenig invasive und – bei entsprechender Erfahrung – relativ einfach durchzuführende Methode, welche bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie bereits sehr vielversprechende Resultate ergibt. Es wird abzuwarten sein, ob sich die Ergebnisse der initialen Studie auch in grossen randomisierten Trials bestätigen lassen. Auch muss die Sicherheit dieser Methode noch besser dokumentiert werden; insbesondere stellt sich die Frage, ob die Ablation nicht zu Narbenstenosen oder zu orthostatischer Hypotonie führt – was bisher nicht der Fall zu sein scheint. Falls sich dies bestätigen sollte, könnte die Nierennervenablation in der Behandlung der essentiellen Hypertonie eine zentrale Stellung einnehmen, wie wir sie heute bei der Ablation biventrikulärer Tachykardien kennen [18]. Auch hier wurde zunächst eine Ablation einer AV-Reentry-Tachykardie oder eines Wolff-Parkinson-White-Syndroms nur in Erwägung gezogen, wenn die medikamentöse Therapie nicht erfolgreich war oder vom Patienten nicht vertragen wurde. Ähnlich könnte sich auch die Nierennervenablation bei essentieller Hypertonie entwickeln. Im Moment ist es aber sicher bedeutsam, weitere Erfahrungen mit dieser Methode zu sammeln, um den Einsatz und die Stellung dieser neuen Methode bei der Behandlung von Patienten mit essentieller Hypertonie zu bestimmen. In Frage kommen heute nur noch Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (Blutdruck >140/90 mm Hg trotz drei Antihypertensiva) oder unkontrollierbaren Blutdruckwerten bei multipler Medikamentenunverträglichkeit. Dennoch: Eine Türe zur Heilung der essentiellen Hypertonie könnte sich öffnen.

Literatur

1 Harvey WH. De motu cordis. Zitiert nach: Harvey William H. An anatomical disputation concerning the movement of the heart and blood in living creatures. Oxford, U.K.: G. Whitteridge Blackwell Scientific; 1976.
2 Stephen Hales measuring the blood pressure of a mare by means of a tube placed in the carotid artery. New York: The Granger Collection.
3 Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. Gazzetta Med Torino. 1896; 47:981–1001.
4 Korotkoff NS. Concerning the methods of blood pressure measurement. Proc. Emperor's Milit Med Acad St. Petersburg. 1905;11:365–7.
5 Volhard F. Diskussionbemerkungen zum Morbus Brightii. Verh Deutsch Pathol Gesell. 1905;9:111–4.
6 Messerli FH. This day 50 years ago. N Engl J Med. 1995;332:1038–9.
7 Veterans Administration Study II. JAMA. 1970;213:1143–52.
8 Kannel WB. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure: the Framingham Study 1970. JAMA. 1996;276(15):1269–78.
9 Tigerstedt R, Bergamn PG. Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol. 1898;8:223–71.
10 Goldblatt H, et al. Studies on experimental hypertension I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med. 1934;59:347–79.
11 Lüscher TF, Kaplan N. Renovascular and renal parenchymatous hypertension. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1988.
12 Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J Lab Clin Med. 1955;45:6.
13 Lüscher TF, Vetter H, Vetter W. Morbus Conn: Pathophysiologie und Klinik. In: Die Chirurgie der Nebennieren. Georges Mayor, Hrsg. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1984.
14 Tordoi JH. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. Eur J Endovasc Surg. 2007;33:414–21.
15 Murray Esler. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: Causes and consequences, J Hypertens. 1990;8 (suppl. 7):S53–7.
16 Krum H, Schlaich M, Whitbaum R, Sadowski PA, Bartus K, Kapelak B, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. Lancet. 2009. 373(9671):1275–81. Epub 2009 Mar 28.
17 Wolfrum M, Landmesser U, Lüscher TF. Eine Patientin mit therapieresistenter Hypertonie. Cardiovasc Med. 2010;13(11):346–9.
18 Farré J, Wellens HJJ, Rubio Jm, Benezet J. Supraventricular tachycardias. Chapter 28/ 29, In: Camm JA, Lüscher TF, Serruys PW. ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford, UK: Oxford University Press; Jerónimo Farré, Hein J.J. Wellens, José M. Rubio and Juan Benezet: Supraventricular Tachycardias. In: 2009. pp. 1013–68.