

**Aus der Klinik für Innere Medizin III –  
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Böhm**

**Effekte der  
renalen Denervation auf  
elektrokardiografische Parameter  
bei Patienten mit  
therapieresistenter arterieller Hypertonie**

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

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2015

vorgelegt von: Aline Spies  
geb. am: 16.01.1989 in Ottweiler

meinen Schwestern

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Zusammenfassung – deutsch .....	1
1.2 Zusammenfassung – englisch .....	3
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
2.1 Arterielle Hypertonie: Prävalenz und Definition.....	5
2.2 Therapieresistente arterielle Hypertonie .....	8
2.2.1 Prävalenz, Definition und Ätiologie .....	8
2.2.2 Diagnosestellung einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie .....	9
2.2.3 Therapieresistente arterielle Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor .....	12
2.3 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	13
2.3.1 Erhöhte Herzfrequenz als kardiovaskulärer Risikofaktor .....	13
2.3.2 Linksventrikuläre Hypertrophie als kardiovaskulärer Risikofaktor .....	14
2.4 Rolle der renalen sympathischen Nervenfasern in der Pathogenese der therapieresistenten arteriellen Hypertonie .....	15
2.5 Sympathektomie als Therapieansatz bei therapieresistenter arterieller Hypertonie ....	17
2.6 Renale Denervation als interventionelles Verfahren zur Reduktion sympathischer Aktivität bei therapieresistenter arterieller Hypertonie.....	18
2.7 Pleiotroper Wirkmechanismus der renalen Denervation .....	21
2.8 Definition und Problematik der Response und Non-Response .....	25
2.9 Fragestellung der vorgelegten Arbeit.....	26
<b>3. METHODIK.....</b>	<b>27</b>
3.1 Studienteilnehmer .....	27
3.2 Studienverfahren.....	29
3.2.1 Renale Denervation.....	29
3.2.2 Untersuchungen.....	31
3.3 Auswertungen der Elektrokardiogramme.....	32
3.4 Statistische Analysen .....	32

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
4.1	Patientencharakteristika	33
4.2	Effekte auf den Blutdruck	36
4.3	Effekte auf die Herzfrequenz	37
4.4	Korrelation zwischen Blutdruckeffekten und Herzfrequenzeffekten	39
4.4.1	Herzfrequenztertile	39
4.4.2	Blutdrucktertile	42
4.4.3	Zusammenfassung: Korrelation zwischen Blutdruckeffekten und Herzfrequenzeffekten	44
4.5	Patienten mit Ansprechen und Nicht-Ansprechen auf die RDN	45
4.6	Weitere Effekte am Herzen	48
4.6.1	Effekte auf die atrioventrikuläre Überleitung	48
4.6.2	Sokolow-Lyon-Index	53
4.6.3	Cornell Produkt	54
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>55</b>
5.1	Effekte auf den Blutdruck	55
5.2	Effekte auf die Herzfrequenz	59
5.3	Effekte auf die linksventrikuläre Hypertrophie	63
5.4	Zukunft	65
5.5	Limitationen	66
5.6	Schlussfolgerung	67
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>PUBLIKATIONEN / DANK</b>	<b>80</b>
7.1	Publikationen	80
7.2	Dank	81

## Abkürzungsverzeichnis

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring: <engl.> ambulante Langzeitblutdruckmessung
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute: <engl.> Schläge pro Minute
bzw.	beziehungsweise
DBD	diastolischer Blutdruck
d.h.	das heißt
Echo	Echokardiografie
EKG	Elektrokardiografie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
KHK	koronare Herzkrankheit
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI	linksventrikulärer Masseindex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
MSNA	Muskel-sympathische Nervenaktivität
NA = NE	Noradrenalin = Norepinephrin
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
PA	primärer Hyperaldosteronismus
paVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
QTc	korrigiertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
RDN	renale Denervation
SBD	systolischer Blutdruck
SLI	Sokolow-Lyon-Index
v.a.	vor Allem
Vgl.	Vergleich
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die arterielle Hypertonie als führende Todesursache.....	5
Abbildung 2: Definition und Einteilung der Blutdruckstadien .....	6
Abbildung 3: Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Hypertonikern.....	7
Abbildung 4: Risikoindikatoren für die Entstehung eines therapieresistenten Bluthochdrucks ....	8
Abbildung 5: Medikamente, die den Blutdruck beeinflussen können.....	9
Abbildung 6: Ursachen einer sekundären Hypertonie .....	11
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Vorgehens bei unkontrollierter Hypertonie.....	12
Abbildung 8: Auswirkungen einer sympathischen Überaktivität auf den Organismus .....	15
Abbildung 9: Mikroskopische Darstellung einer Nierenarterie .....	16
Abbildung 10: Darstellung der afferenten und efferenten sympathischen Nervenfasern .....	17
Abbildung 11: 3-Jahres-Ergebnisse der Symplicity HTN-1 Studie .....	19
Abbildung 12: Norepinephrin Spilloverrate und MSNA vor und nach RDN.....	22
Abbildung 13: Reduktion LVH nach RDN .....	24
Abbildung 14: Symplicity™ RDN System.....	29
Abbildung 15: Schematische Darstellung der Ablationspunkte in der Nierenarterie .....	30
Abbildung 16: Angiografische Darstellung von notches .....	31
Abbildung 17: Anzahl der vorhandenen Daten für die Analyse der SBD-Veränderungen .....	35
Abbildung 18: Veränderung des systolischen Blutdrucks.....	36
Abbildung 19: Anzahl der vorliegenden Daten für die Analyse der EKG-Veränderungen.....	37
Abbildung 20: Veränderung der Herzfrequenz.....	38
Abbildung 21: Herzfrequenztertile: Veränderungen der HF und des SBD.....	41
Abbildung 22: Blutdrucktertile: Veränderung des SBD.....	43
Abbildung 23: Blutdrucktertile: Veränderung der Herzfrequenz .....	43
Abbildung 24: Korrelation zwischen HF-Veränderung und SBD-Veränderung.....	44
Abbildung 25: Responder vs. Non-Responder.....	46
Abbildung 26: Veränderung der Non-Responder-Rate .....	47
Abbildung 27: Veränderung der P-Wellendauer.....	49
Abbildung 28: Veränderung der PQ-Zeit.....	50
Abbildung 29: Veränderung der QRS-Dauer .....	52
Abbildung 30: Veränderung der QT-Zeit.....	52
Abbildung 31: Veränderung des Sokolow-Lyon-Index .....	53
Abbildung 32: Veränderung des Cornell Produktes .....	54
Abbildung 33: Reziproke Erregung an der Herzmuskelzelle .....	60
Abbildung 34: PQ-Zeit-Verlängerung: Alters-und Geschlechtsadaptierte Überlebens-Plots.....	62

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einschlusskriterien der Studienteilnehmer.....	28
Tabelle 2: Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn.....	34
Tabelle 3: Herzfrequenztertile: Patientencharakteristika .....	40
Tabelle 4: Elektrokardiographische Auswertungen .....	48
Tabelle 5: Vergleich der SBD-Reduktion und HF-Reduktion zwischen Gruppe A und B .....	51
Tabelle 6: Prozentualer Anteil der Patienten mit einem AV-Block I° .....	51

## 1. ZUSAMMENFASSUNG

### 1.1 Zusammenfassung – deutsch

*Hintergrund:* Die arterielle Hypertonie ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die renale Denervation kann durch Reduktion sympathischer Überaktivität zu einer anhaltenden Blutdruckreduktion bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie führen. Des Weiteren sind eine Reduktion des linksventrikulären Masseindex sowie eine Verbesserung der diastolischen Funktion nach renaler Denervation beschrieben worden. Die Effekte einer renalen Denervation auf die Erregungsleitung am Herzen wurden bislang noch unzureichend untersucht. Ziel der vorgelegten Arbeit war es, die Effekte der renalen Denervation auf die Herzfrequenz, atrioventrikuläre Überleitungszeiten und linksventrikuläre Hypertrophiemarker im Elektrokardiogramm zu untersuchen.

*Methodik:* Bei 136 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie wurde eine renale Denervation durchgeführt. Zu Studienbeginn sowie 3 und 6 Monate postinterventionell wurden die Blutdruckwerte und ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm aufgezeichnet und hinsichtlich der Blutdruckveränderung sowie der Veränderungen von Herzfrequenz, PQ-Dauer und linksventrikulärer Hypertrophiemarker (Sokolow-Lyon-Index und Cornell Produkt) analysiert.

*Ergebnis:* Der Blutdruck reduzierte sich nach renaler Denervation um  $25,5 \pm 2,4/8,5 \pm 1,5$  mmHg nach 3 Monaten und um  $28,1 \pm 3/10,5 \pm 1,6$  mmHg ( $p \leq 0,0001$ ) nach 6 Monaten. Die Herzfrequenz zeigte eine signifikante Reduktion um  $2,6 \pm 1$  bpm nach 3 Monaten ( $p \leq 0,001$ ) und um  $2,1 \pm 1,1$  nach 6 Monaten ( $p = 0,046$ ). Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen waren hierbei unabhängig voneinander ( $r = 0,07$ ;  $p = 0,455$ ). Die PQ-Zeit nahm nach 3 Monaten um  $11,3 \pm 2,5$  ms ( $p < 0,0001$ ) und nach 6 Monaten um  $10,3 \pm 2,5$  ms ( $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Ausgangswert zu. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Sokolow-Lyon-Index  $\geq 3,5$  mV reduzierte sich von 7,5% auf 6,3% nach 3 Monaten und auf 4,0% nach 6 Monaten ( $p < 0,0001$ ). Das Cornell Produkt zeigte einen signifikanten Rückgang von  $177,6 \pm 81,2$  ms·mV auf  $165,4 \pm 82$  ms·mV nach 3 Monaten ( $p < 0,0001$ ) und auf  $155,9 \pm 55,3$  ms·mV nach 6 Monaten ( $p < 0,0001$ ).



*Schlussfolgerung:* Die renale Denervation kann bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie neben einer Blutdruckreduktion auch zu einer blutdruckunabhängigen Abnahme der Herzfrequenz führen und die EKG-morphologischen Parameter einer linksventrikulären Hypertrophie reduzieren.

## 1.2 Zusammenfassung – englisch

### **Effects of renal denervation on ECG-derived parameters in patients with resistant hypertension**

#### *Abstract*

*Background:* Arterial hypertension is one of the most common chronic diseases worldwide and represents a leading risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Renal denervation can reduce sympathetic overactivity and thereby blood pressure in certain patients with resistant hypertension. Moreover, renal denervation also affects other organ systems as it reduces left ventricular mass and improves diastolic function of the heart. However, effects of renal denervation on heart rate and other electrocardiographic parameters are unknown. The present study aimed to investigate the effects of renal denervation on blood pressure, heart rate, atrioventricular conduction times and ECG-derived left ventricular hypertrophy markers.

*Methods:* 136 patients with resistant hypertension underwent renal sympathetic denervation. Follow-up examinations were performed at 3 and 6 months after procedure. Blood pressure and a 12-lead-ECG were recorded before renal denervation and at each follow-up examination. Beside office blood pressure, changes in heart rate, atrioventricular conduction times and left ventricular hypertrophy markers were investigated.

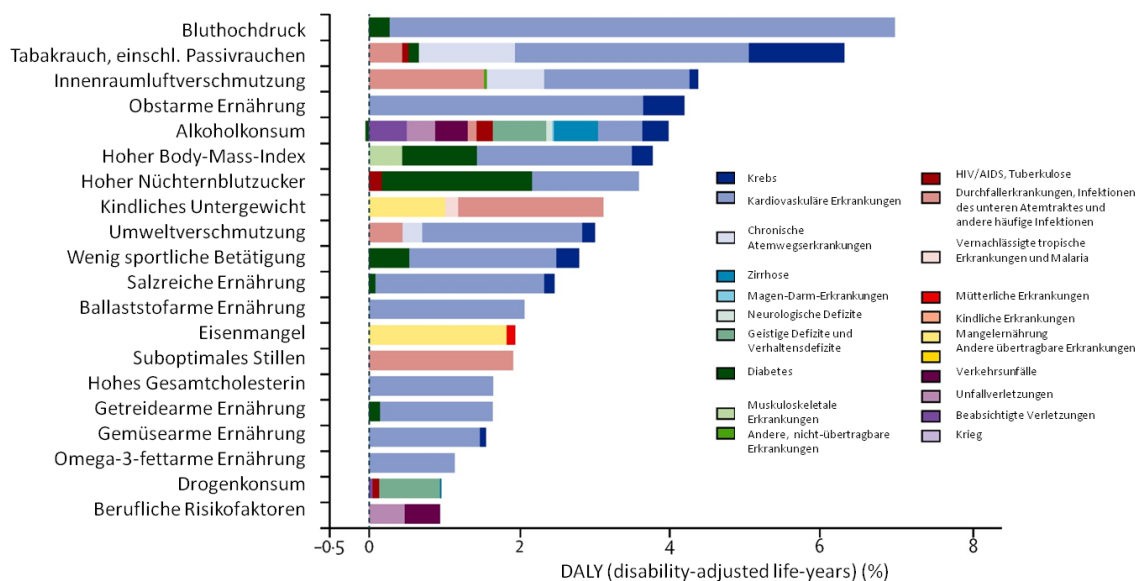
*Results:* Blood pressure was reduced by  $25.5 \pm 2.4 / 8.5 \pm 1.5$  mmHg at 3 months and by  $28.1 \pm 3 / 10.5 \pm 1.6$  mmHg at 6 months (for both  $p \leq 0.0001$ ) after renal denervation, respectively. Heart rate was reduced by  $2.6 \pm 1$  bpm after 3 months ( $p \leq 0.001$ ) and by  $2.1 \pm 1.1$  bpm after 6 months ( $p = 0.046$ ), respectively. The changes in blood pressure did not correlate with heart rate reduction ( $r = 0.07$ ;  $p = 0.455$ ). PR-time increased 3 months after renal denervation by  $11.3 \pm 2.5$  ms ( $p < 0.0001$ ) and by  $10.3 \pm 2.5$  ms 6 months after the procedure ( $p < 0.0001$ ), respectively. The proportion of patients with a Sokolow-Lyon-index of  $\geq 3.5$  mV (defined as left ventricular hypertrophy) was reduced from 7.5% to 6.3% at 3-month follow-up to 4.0% at 6-month follow-up ( $p < 0.0001$ ). The Cornell product significantly reduction decreased after the procedure from  $177.6 \pm 81.2$  ms·mV at baseline to  $165.4 \pm 82$  ms·mV after 3 months ( $p < 0.0001$ ) and to  $155.9 \pm 55.3$  ms·mV after 6 months ( $p < 0.0001$ ), respectively.

*Conclusion:* Renal denervation can reduce blood pressure and heart rate in patients with resistant hypertension. The heart rate reductions are independent of the change in blood pressure. Renal denervation can also reduce ECG-derived left ventricular hypertrophy as shown by a reduction of the Sokolow-Lyon-Index and the Cornell product after the procedure.

## 2. EINLEITUNG

### 2.1 Arterielle Hypertonie: Prävalenz und Definition

Die arterielle Hypertonie ist mit einer Prävalenz von über 600 Millionen Betroffenen weltweit eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und gilt mit mehr als 7 Millionen Todesfällen pro Jahr als Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (1-5) (Abbildung 1). Hochrechnungen zufolge werden 2025 mehr als die Hälfte der Erwachsenen in westlichen Industrienationen von einem Hypertonus betroffen sein (6). Besonders im Alter nimmt die Prävalenz der Hypertonie zu und wird laut der NHANES III Studie für über 60-Jährige auf mehr als 60% geschätzt (7). In Deutschland liegt die Prävalenz der Hypertonie bei etwa 55% (8). Im Jahre 2002 wurden dem Bluthochdruck 26% aller Todesfälle in der Bundesrepublik zugeschrieben (8), weswegen die leitliniengerechte Blutdruckeinstellung (<140/90 mmHg) eine zentrale Rolle in der Prävention kardiovaskulärer Morbidität und Sterblichkeit einnimmt.



**Abbildung 1: Die arterielle Hypertonie als führende Todesursache**

**Krankheitsbedingte Belastung, die den 20 führenden Risikofaktoren im Jahr 2010 weltweit zugeschrieben wird; ausgedrückt als Prozentsatz der behinderungskorrigierten Lebensjahre (DALY) geltend für beide Geschlechter**

DALY = disability-adjusted life-years: <engl.> behinderungskorrigierte Lebensjahre (beschreibt die Summe aus der Anzahl der Jahre mit krankheitsbedingter Behinderung und der Anzahl krankheitsbedingt verlorener Lebensjahre)

Quelle: modifiziert nach (5)

Bluthochdruck wird in der 2013 von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) / Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) veröffentlichten Leitlinie (9) definiert, als ein systolischer Blutdruckwert  $\geq 140$  mmHg sowie ein diastolischer Blutdruckwert  $\geq 90$  mmHg (Abbildung 2). Der Blutdruck unterliegt jedoch großen Schwankungen. Deshalb sollte die Diagnose immer auf zahlreichen Messergebnissen zu mindestens zwei Zeitpunkten beruhen (9). Die Messungen können sowohl in der Arztpraxis/Klinik (als Praxis- oder Office-Blutdruckmessung bezeichnet) als auch vom Patienten in Selbstmessung Zuhause oder mittels einer 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung (ABPM: ambulatory blood pressure monitoring) stattfinden. Die Einzelmessung sollte im Sitzen in einer ruhigen Umgebung stattfinden. Hierbei muss darauf geachtet werden, dass für den jeweiligen Patienten eine passende Messmanschette ausgewählt wird (9).

Kategorie	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
optimal	< 120	und < 80
Normal	120 - 129	und/oder 80 - 84
Hoch normal	130 - 139	und/oder 85 - 89
Grad 1 Bluthochdruck	140 - 159	und/oder 90 - 99
Grad 2 Bluthochdruck	160 - 179	und/oder 100 - 109
Grad 3 Bluthochdruck	$\geq 180$	und/oder $\geq 110$
Isoliert systolischer Bluthochdruck	$\geq 140$	und $\geq 90$

**Abbildung 2: Definition und Einteilung der Blutdruckstadien für Office-Blutdruckwerte [mmHg]**

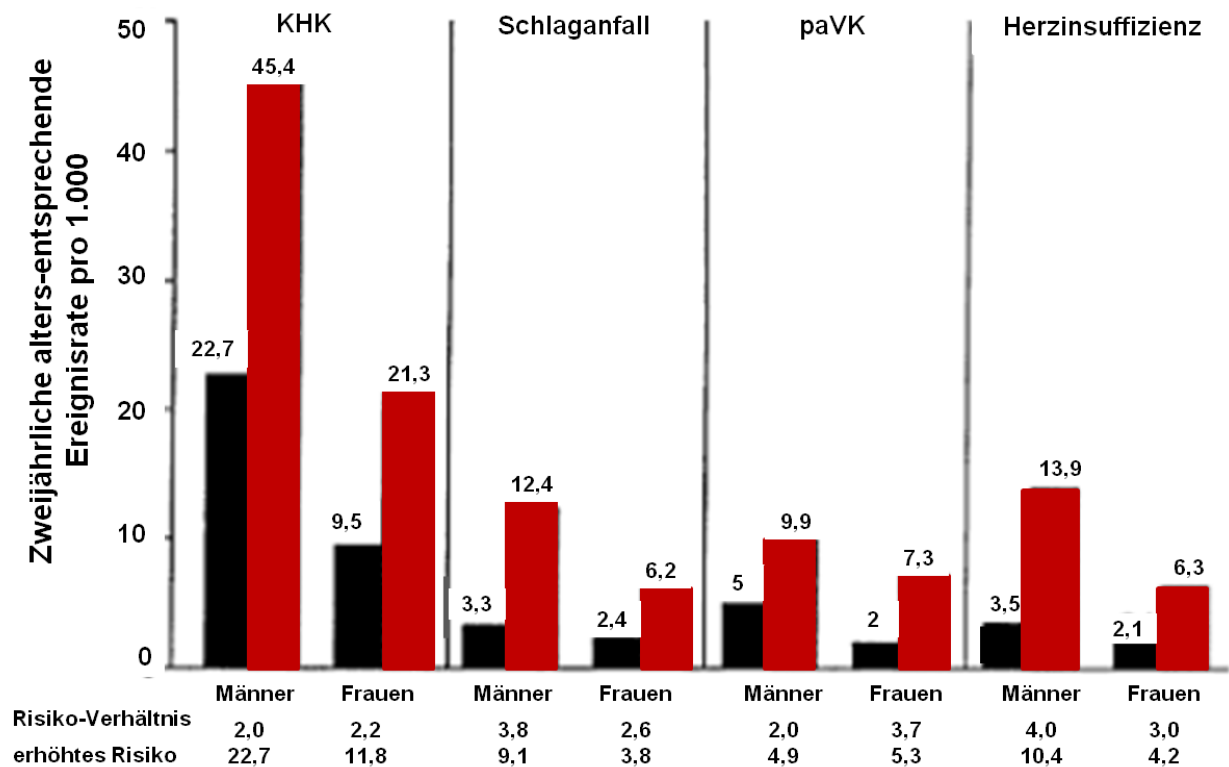
**Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Therapie der arteriellen Hypertonie**

Die Einteilung in die entsprechenden Kategorien wird vom höchsten systolischen respektive diastolischen Wert bestimmt. Isolierter Bluthochdruck sollte entsprechend der Gradeinteilungen des systolischen Wertes eingeordnet werden

Quelle: modifiziert nach (9)

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten (90-95%) mit arterieller Hypertonie kann keine zugrundeliegende Ursache ausgemacht werden (9). Man spricht von einem primären oder essentiellen Bluthochdruck. Kann hingegen eine ursächliche Erkrankung diagnostiziert werden, welche die Erhöhung des Blutdrucks erklärt, spricht man von einer sekundären Hypertonie. Ein arterieller Bluthochdruck bleibt initial häufig inapparent. Bei stetig erhöhten Blutdruckwerten über einen längeren Zeitraum kommt es jedoch unter Anderem zu Folgeschäden an Herz, Nieren, Gefäßen und dem Gehirn (10-12). Jeder Anstieg des Blutdrucks um 20/10 mmHg geht mit einer zweifachen Erhöhung der kardiovaskulären Sterblichkeit einher (12,13).

In einer prospektiven Untersuchung mit 36 Jahren Nachbeobachtungszeitraum aus der Framingham Studie stellten Kannel et al. das Verhältnis zwischen Blutdruck und kardiovaskulärer Ereignisrate dar (11). Abbildung 3 zeigt den geschlechtsspezifischen Vergleich zwischen hypertensiven (rote Balken) und normotensiven Studienteilnehmern (schwarze Balken) im Alter von 35 bis 64 Jahren, die anhand ihrer kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen (KHK, Schlaganfall, paVK, Herzschwäche) gruppiert wurden und entsprechend dieser Gruppeneinteilung eine zweijährliche altersentsprechende Ereignisrate bestimmt wurde. Es ist ersichtlich, dass eine Hypertonie in Kombination mit kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen zu einer deutlichen Erhöhung der Ereignisrate führt.



**Abbildung 3:** Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Hypertonikern

**Zweijährliche altersentsprechende, geschlechtsspezifische kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisrate im Vergleich zwischen normotensiven und hypertensiven Patienten im Alter von 35 bis 64 Jahren aus der Framingham Studie**

schwarze Balken: normotensive Personen, rote Balken: hypertensive Personen

KHK = koronare Herzkrankheit, paVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit

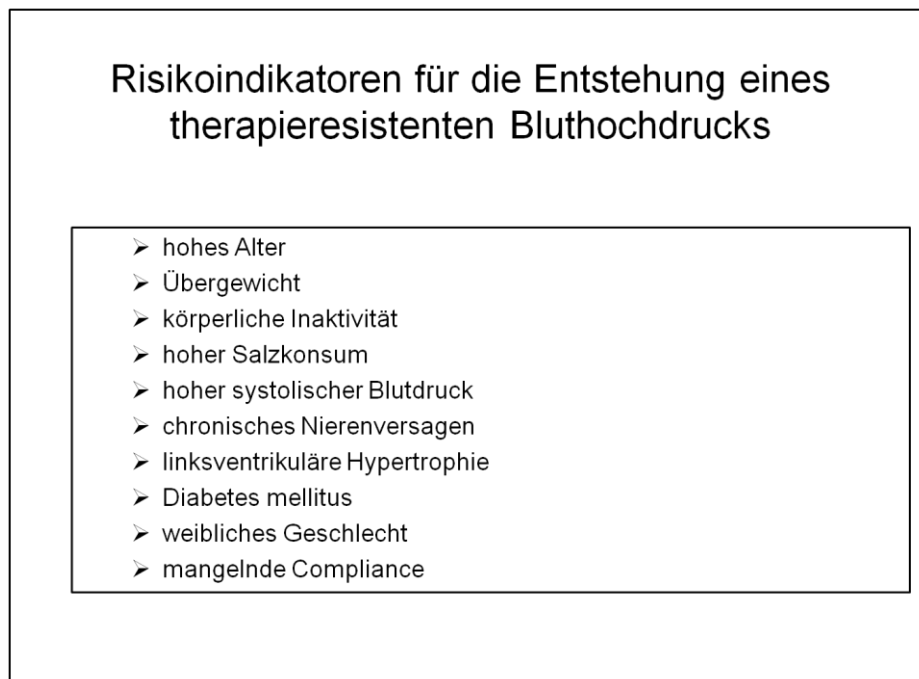
Quelle: modifiziert nach (11)

### 2.2 Therapieresistente arterielle Hypertonie

#### 2.2.1 Prävalenz, Definition und Ätiologie

Die therapieresistente arterielle Hypertonie ist definiert als eine nicht leitliniengerechte Blutdruckeinstellung (>140/90 mmHg im Allgemeinen, >130-139/80-85 bei Patienten mit Diabetes mellitus, >130/80 mmHg bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung) trotz der kontinuierlichen Einnahme einer antihypertensiven Dreifachtherapie unter Einbeziehung eines Diuretikums in geeigneter Kombination (9). Grundsätzlich sind neben einer medikamentösen Therapie lebensstilmodifizierende Maßnahmen (körperliche Aktivität, eine salzarme Diät, eingeschränkter Alkoholkonsum) die Basis einer jeden antihypertensiven Behandlung. Trotz der Entwicklung neuerer und gut wirksamer Medikamente, liegt die Anzahl an behandelten Patienten mit einem Blutdruck im Zielbereich ( $\leq 140/90$  mmHg) europaweit bei nur 50-60% (14). Etwa 5-15% aller Patienten mit Bluthochdruck weisen eine therapieresistente arterielle Hypertonie auf (15), welche mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist (2,3).

Die Ursachen des therapieresistenten Bluthochdrucks sind multifaktoriell (16-18). In Abbildung 4 sind einige wichtige Indikatoren zusammengefasst, die die Entstehung einer therapieresistenten Hypertonie anzeigen können.



**Abbildung 4:** Risikoindikatoren für die Entstehung eines therapieresistenten Bluthochdrucks

Quelle: modifiziert nach (16)

### 2.2.2 Diagnosestellung einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie

Zur adäquaten Diagnostik einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie ist eine strukturierte Abklärung notwendig, wie sie von internationalen Positions- und Konsensuspapieren vorgeschlagen, empfohlen wird.

Für die Diagnosestellung eines therapieresistenten Bluthochdrucks ist neben einer ausführlichen Anamnese (inklusive Medikamentenanamnese) eine systematische Untersuchung auf das Vorliegen von reversiblen bzw. organischen Ursachen von besonderer Bedeutung. Durch eine detaillierte Anamnese des Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme, sportlicher Betätigung, körperlicher Verfassung, sowie durch Erfragung der Bedingungen bei der Durchführung der häuslichen Blutdruckmessung können weitere reversible Ursachen aufgedeckt werden (16,19). Nicht-steroidale Antirheumatika, orale Kontrazeptiva oder auch immunsupprimierende Substanzen wie Tacrolimus oder Cyclosporin können zu einer Wechselwirkung mit antihypertensiven Medikamenten und somit möglicherweise zu einer Erhöhung des Blutdrucks beitragen (Abbildung 5).

**Medikamente und Substanzen, die zur Erhöhung des Blutdruckes beitragen und/oder die Wirkung der antihypertensiven Medikation vermindern können**

- nichtsteroidale Antirheumatika
- Kortikosteroide
- Sympathomimetika
- Amphetamine
- orale Kontrazeptiva
- Cyclosporin
- Tacrolimus
- Erythropoetin
- Trizyklische Antidepressiva
- Alkohol
- Lakrize

**Abbildung 5: Medikamente, die den Blutdruck beeinflussen können**

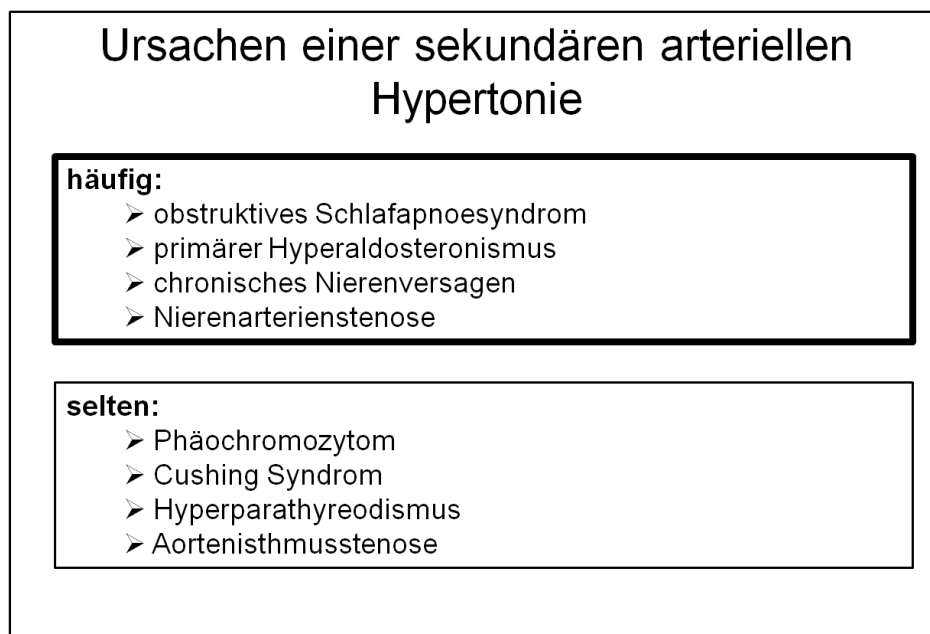
Quelle: modifiziert nach (16)



Neben oben genannten Ursachen, kann auch der sogenannte Weißkittelhochdruck („White-coat-effect“) eine Therapieresistenz vortäuschen. Hierbei handelt es sich um situativ bedingte Blutdruckschwankungen. Patienten mit Weißkittelhochdruck zeigen in der Praxis-Blutdruckmessung erhöhte Werte, wohingegen in der häuslichen oder ambulanten Messung stabile Blutdruckwerte im Zielbereich dokumentiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass 38% der Patienten, die anhand der Praxis-Blutdruckmessung als therapieresistente Hypertoniker klassifiziert wurden, in der ABPM kontrollierte Blutdruckwerte aufwiesen (20).

In bis zu 20% der Fälle liegen bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie sekundäre Ursachen des Bluthochdrucks zugrunde (17). Hier sind das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), der primäre Hyperaldosteronismus (PA), chronisches Nierenversagen sowie die Nierenarterienstenose als häufigste Ursachen zu nennen (Abbildung 6). Unter den therapieresistenten Hypertonikern ist die Prävalenz des OSAS deutlich höher als bei Patienten mit gut eingestellten Blutdruckwerten (71% vs. 38%) (21). Eine mögliche Ursache für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie bei OSAS kann dadurch bedingt sein, dass nächtliche Hypoxiephasen zur Stimulation von Chemorezeptoren führen, was bei wiederholten und länger anhaltenden Episoden zu einer chronischen Zunahme der sympathischen Aktivität führt und dies wiederum eine Zunahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks bewirkt. Darüber hinaus kommt es durch eine Abnahme der kardiovaskulären Baroreflexsensitivität zu einem chronischen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck (22). Neben dem OSAS ist der PA eine weitere Ursache für eine sekundäre Hypertonie. Dabei sind die idiopathische bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie und das Aldosteron-produzierende Nebennierenadenom die häufigsten Ursachen für einen PA. Erste Hinweise für den Verdacht auf einen PA stellt eine Hypokaliämie dar. So konnte gezeigt werden, dass 72% der Patienten mit nachgewiesenem PA eine Hypokaliämie aufweisen; dagegen nur 20% der Patienten ohne PA (23). Dennoch sollte auch bei Normokaliämie besonders bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie oder bei Patienten mit bekannter PA in der Familie oder zerebrovaskulären Ereignissen im frühen Lebensalter an einen möglichen PA gedacht werden (24). Zum Screening des PA wird der Aldosteron-Renin-Quotient benutzt. Bei der Beurteilung des Testergebnisses müssen potentielle Interaktionen mit antihypertensiven Substanzen berücksichtigt werden. Im Falle eines Aldosteron-Renin-Quotienten  $>50$  sollte eine weitere Diagnostik zum Ausschluss eines PA erfolgen. Die Pathogenese der Hypertonie bei chronisch Nierenkranken ist vielfältig. Gestörter Elektrolythaushalt, Überaktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des sympathischen Nervensystems sind Faktoren, die zur Entstehung einer therapieresistenten Hypertonie bei niereninsuffizienten Patienten beitragen. Eine Studie an 300 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $<30$  ml/min) zeigte, dass sich die Zahl der therapieresistenten Hypertonikern im Laufe von 6 Monaten von 26% auf 38% erhöhte (25).

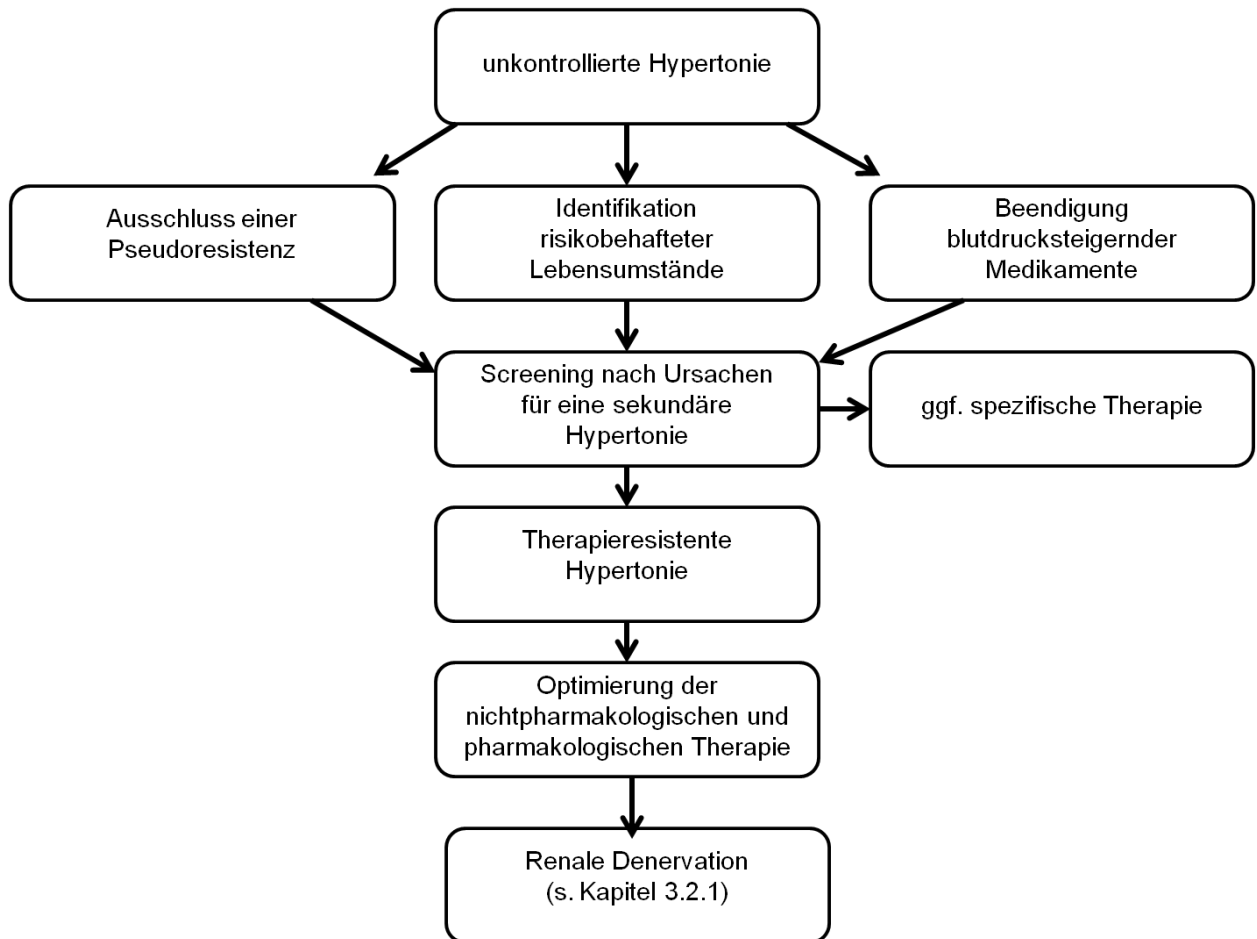
Außerdem stellt der Diabetes mellitus einen wichtigen Risikofaktor dar, der bei niereninsuffizienten Patienten die Entstehung einer therapieresistenten Hypertonie begünstigen kann (25). Studien zufolge erreichen nur 15% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einen Blutdruckwert in genanntem Zielbereich (17). Mehr als 20% der Patienten mit Bluthochdruck weisen eine unilaterale oder bilaterale Nierenarterienstenose (Einengung des Gefäßlumens  $\geq 70\%$ ) auf und bei den über 50-jährigen (Männer>Frauen) stellen arteriosklerotische Veränderungen der Nierenarterie mit 35% die häufigste Ursache für eine sekundäre Hypertonie dar. Bei Patienten <50 Jahren (Frauen>Männer) muss bei Veränderungen der Nierengefäße zudem auch an eine fibromuskuläre Dysplasie gedacht werden (17). Mit 0,1% - 0,6% ist das Phäochromozytom eine eher seltenere Ursache für eine unkontrollierte Hypertonie (26). Patienten, die anfallsartig Symptome wie Kopfschmerzen, Palpitationen, Schwitzen und Blutdruckschankungen aufweisen, sollten auf freie Metanephrine im Plasma gescreent werden, wonach mit einer Sensitivität von 99% und einer Spezifität von 89% die Diagnose eines Phäochromozytoms gestellt werden kann (27). Des Weiteren sollten auch an seltenere Erkrankungen wie das Cushing Syndrom, Vaskulitiden, eine thyreotoxische Krise und eine Aortenisthmusstenose als Ursache für eine sekundäre arterielle Hypertonie gedacht werden.



**Abbildung 6:** Ursachen einer sekundären Hypertonie

Quelle: modifiziert nach (16)

Abbildung 7 stellt eine zusammenfassende, schematische Übersicht dar, wie bei der Diagnosefindung eines therapieresistenten Hypertonus vorgegangen werden sollte.



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung des Vorgehens bei unkontrollierter Hypertonie

Quelle: modifiziert nach (16,28)

### 2.2.3 Therapieresistente arterielle Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor

Etwa 5-15% aller Patienten mit Bluthochdruck weisen eine therapieresistente arterielle Hypertonie auf, welche mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist (2,3). Im Detail haben Patienten mit therapieresistenter Hypertonie ein signifikant höheres Risiko, einen Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, chronisches Nierenversagen zu entwickeln bzw. daran zu versterben, als Patienten mit einem Blutdruck im Zielbereich (Gesamtereignisrate: 18,0% vs. 13,5%,  $p < 0,001$ ) (29).

### 2.3 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

#### 2.3.1 Erhöhte Herzfrequenz als kardiovaskulärer Risikofaktor

Neben der arteriellen Hypertonie ist die Herzfrequenz in Ruhe ein wichtiger Prädiktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (30,31). So konnten zahlreiche Studien einen relevanten Zusammenhang zwischen der mittleren Ruheherzfrequenz und der kardiovaskulären Ereignisrate beschreiben (32-35). Entsprechend der „Glasgow Blood Pressure Clinic Studie“ wiesen Patienten mit einer stetig erhöhten Ruheherzfrequenz (der Schwellenwert lag bei 80 bpm (<engl.> Schläge pro Minute)) ein 78% höheres Gesamtmortalitätsrisiko auf als Patienten mit niedrigeren Ruheherzfrequenzwerten (36). In der Framingham Studie erwies sich eine erhöhte Herzfrequenz als unabhängiger, wichtiger Prädiktor für einen plötzlichen Herztod (30). Die aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen empfehlen zwar eine routinemäßige Messung der Herzfrequenz zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos, allerdings werden aufgrund mangelnder prospektiver Studien bislang noch keine Zielwerte der Ruheherzfrequenz bei Patienten mit Hypertonie empfohlen (37).

Einer erhöhten Ruheherzfrequenz liegt häufig ein Ungleichgewicht zwischen der Aktivität des sympathischen und der des parasympathischen Nervensystems zugrunde (38). So geht eine erhöhte Herzfrequenz als Ausdruck einer sympathischen Überaktivität oder einer verminderten parasympathischen Aktivität häufig mit weiteren Risikofaktoren einher. Dazu zählen unter Anderem eine Erhöhung des Hämatokrits respektive eine Reduktion des Plasmavolumens mit daraus resultierendem erhöhtem Thromboembolierisiko, eine Erhöhung des Blutdrucks durch vasokonstriktorische Effekte sowie eine Erhöhung der Blutzuckerwerte (39). Carnethon et al. konnten in der „Atherosclerosis Risk In Communities Studie“ zeigen, dass Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickelten eine um 2 Schläge pro Minute höhere Ruheherzfrequenz aufwiesen als solche ohne Glukosestoffwechselstörung (40).

Die prognostische Bedeutung einer selektiven Herzfrequenzreduktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde in der multizentrischen und placebo-kontrollierten „Systolic Heart failure treatment with the I<sub>f</sub> ivabradine Trial“ (SHIFT Studie) untersucht (31). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Herzfrequenz  $\geq 87$  bpm ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen, als Patienten mit einer Herzfrequenz zwischen 70 und  $< 72$  bpm ( $p < 0,0001$ ). Durch die Therapie mit Ivabradin zeigte sich in der Behandlungsgruppe eine Reduktion der HF um 22,5 bpm vs. 8,8 bpm in der Placebogruppe (für Patienten der Quintile mit einer Baseline-HF  $\geq 87/\text{min}$ ). Mit jeder Zunahme der HF um einen

Schlag pro Minute wurde die Ereignisrate um 3% erhöht und eine Zunahme der Herzfrequenz um 5 bpm war mit einer 16%-igen Erhöhung, kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz) zu entwickeln, vergesellschaftet.

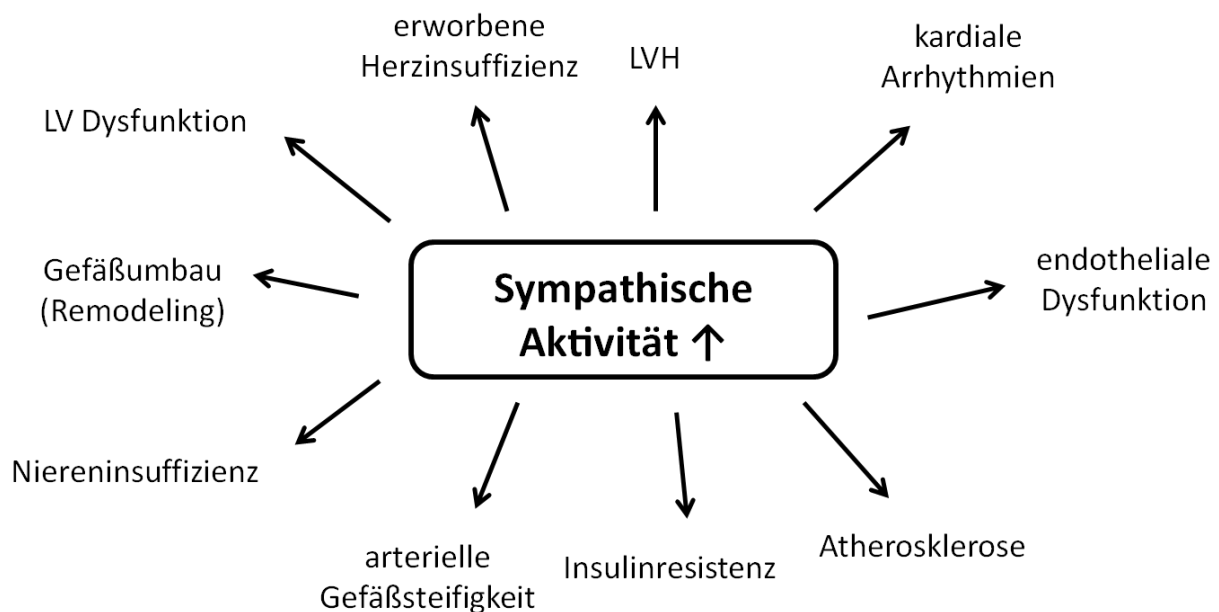
### **2.3.2 Linksventrikuläre Hypertrophie als kardiovaskulärer Risikofaktor**

Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein unabhängiger Marker für ein erhöhtes Morbiditäts- und Sterblichkeitsrisiko (41,42). Sowohl die Elektrokardiographie (EKG) als auch die Echokardiographie (Echo) oder die kardiale Magnetresonanztomografie (Kardio-MRT) können zur Diagnosestellung einer LVH herangezogen werden (43-47). Es gibt verschiedene Parameter im EKG, die mit einer LVH assoziiert sind (48). Vor allem der Sokolow-Lyon-Index (die Summe aus der Amplitude der S-Zacke in V1 und der R-Zacke in V5 oder V6) und das Cornell Produkt (Summe aus der R-Zacke in aVL und der S-Zacke in V3 multipliziert mit der QRS Dauer) werden zur Diagnosestellung einer LVH im EKG herangezogen (49). Einige Studien schreiben dem Cornell Produkt einen besseren, aussagekräftigeren Wert zu (50,51). Laut Cuspidi et al. stellt eine mittels Cornell Produkt diagnostizierte LVH einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar (52). Die multizentrische, prospektive LIFE (Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension) Studie zeigte nicht nur eine Korrelation zwischen im EKG diagnostizierter LVH und einem neu aufgetretenen Diabetes mellitus (53) sondern auch einen Zusammenhang zwischen einer LVH und dem Auftreten eines plötzlichen Herztods (54-56).

Die ständige Nachlasterhöhung bei Hypertonie erzeugt durch einen zunehmenden arteriellen Druck sowie einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand strukturelle Veränderungen am Herzmuskel. Im Verlauf können sich daraus eine LVH, eine Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder auch ischämische Herzerkrankungen entwickeln (57-59). Neben der arteriellen Hypertonie spielen Faktoren wie Alter, genetische Disposition, Herzrhythmusstörungen aber auch eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems in der Entstehung der LVH eine wichtige Rolle (60). Im folgenden Abschnitt soll auf die besondere Bedeutung des autonomen Nervensystems in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen eingegangen werden.

## 2.4 Rolle der renalen sympathischen Nervenfasern in der Pathogenese der therapieresistenten arteriellen Hypertonie

Eine erhöhte sympathische Nervenaktivität trägt zur Pathogenese zahlreicher kardiovaskulärer Erkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, chronisches Nierenversagen und Typ-2-Diabetes mellitus bei (61-70) (Abbildung 8).

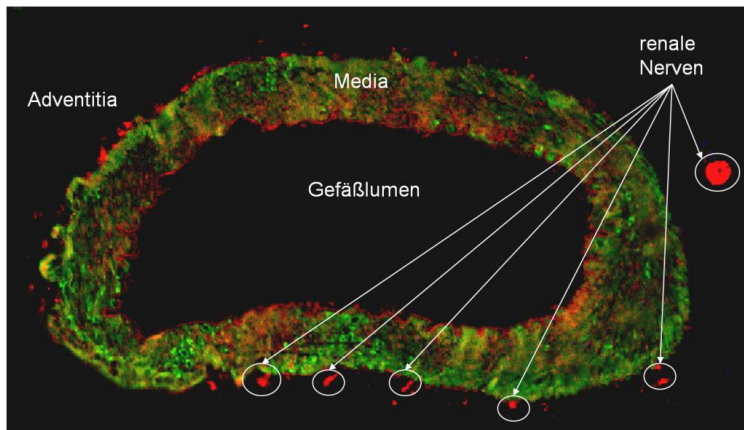


**Abbildung 8:** Auswirkungen einer sympathischen Überaktivität auf den Organismus

LV = linksventrikulär, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

Quelle: modifiziert nach (65)

Schlüsselrolle in der Regulation des autonomen Nervensystems stellen die sympathischen Fasern der Nieren dar. Die Nieren werden sowohl von efferenten als auch von afferenten sympathischen Nervenfasern erreicht, welche netzartig in der Adventitia der Nierenarterie liegen (Abbildung 9). Sakakura et al. konnten in autopsischen Untersuchungen die Lage und die Verteilung der sympathischen Nervenfasern in der Nierenarterie spezifizieren. Die Dichte der sympathischen Fasern ist in den distalen und dorsalen Segmenten der Nierenarterie am geringsten, wohingegen die medialen und proximalen Abschnitte sowie die ventralen Bereiche der Nierenarterie eine höhere Anzahl sympathischer Nervenfasern aufweisen. Die Distanz der Nervenfasern zum Lumen ist allerdings in den distalen Abschnitten geringer als in den proximalen und mittleren. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die efferenten sympathischen Nervenfasern in ihrer Anzahl deutlich den afferenten überwiegen (71).



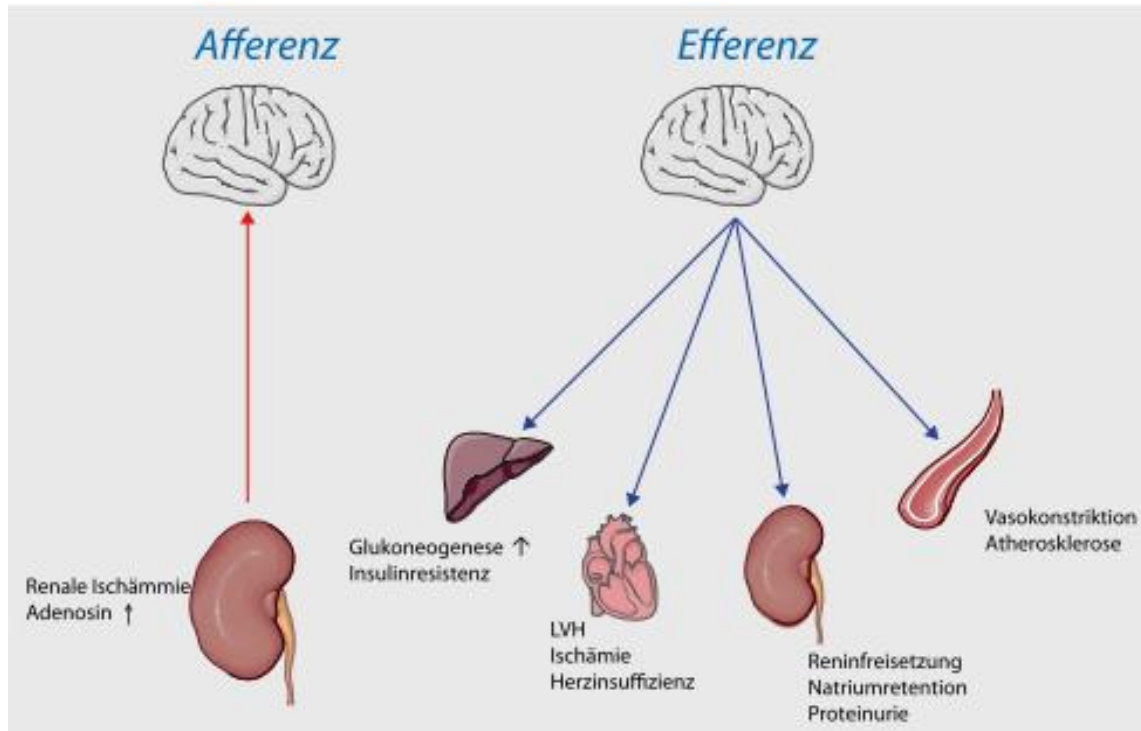
**Abbildung 9: Mikroskopische Darstellung einer Nierenarterie**

Nierenarterie einer Sprague–Dawley Ratte, markiert mit einem Tyrosin Hydroxylase Antikörper.

rot: Tyrosin Hydroxylase, grün: glattes  $\alpha$ -Muskelaktin, blau: DAPI.

Quelle: unveröffentlichte Daten von Mahfoud F und Kasakow A

Vom sympathischen Nervensystem ausgehende renale efferente Nervenfasern entstammen den prä- und paravertebralen thorakalen und lumbalen Spinalganglien und laufen entlang der Nierengefäße bis zum Nierenhilus, wo sie sich schließlich in kleinere Fasern aufteilen, die dann den Gefäßen bis zur Rindenschicht und zum juxtaglomerulären Apparat folgen. Dort kommt es zur Ausschüttung ihres Transmitters Noradrenalin, was eine erhöhte Reninsekretion in den juxtaglomerulären Zellen (über  $\beta_1$ -Adrenozeptoren), eine erhöhte Salz- und Wasserretention im Tubulussystem (über  $\beta_1$ -Adrenozeptoren) sowie durch Vasokonstriktion der renalen Gefäße eine Verminderung des renalen Blutflusses (über  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren) mit verminderter glomerulärer Filtration zur Folge hat (72,73). Diese Effekte beeinflussen wesentlich die Regulation des Blutdrucks sowohl kurz- als auch langfristig. Informationen von Mechano- und Chemorezeptoren erhält das sympathische Nervensystem über afferente renale sympathische Fasern (die Zellkörper liegen in den ipsilateralen Spinalganglien Th6-L4), die über einen Signalweg zum Hypothalamus, zum zentralen Nervensystem, weitergegeben werden (74,75). Campese und Kogosov zeigten anhand eines Tierexperimentes, dass die Verschaltung der renalen afferenten sympathischen Fasern im posterioren Hypothalamus stattfindet. Von dort aus ziehen zentrale sympathische Efferenzen zu den verschiedenen Organsystemen wie Herz, Leber sowie zu den Nieren selbst (76). Durch diese Verbindung zum zentralen Nervensystem haben sympathoafferente renale Nervenfasern Einfluss auf die zentrale Sympathikusaktivität (77). In Zielorganen wie Herz und Leber kann es durch die gesteigerte zentrale sympathische Aktivität zu strukturellen und funktionellen Veränderungen kommen (78). Abbildung 10 fasst schematisch die Signalwege der afferenten und efferenten renalen sympathischen Fasern sowie den Einfluss auf die Pathogenese verschiedener Endorganschäden zusammen.



**Abbildung 10:** Darstellung der afferenten und efferenten sympathischen Nervenfasern

LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

Quelle: (28)

### 2.5 Sympathektomie als Therapieansatz bei therapieresistenter arterieller Hypertonie

Die renale Sympathektomie wurde erstmals 1920 als Reserveverfahren zur Behandlung eines schweren, unkontrollierten Bluthochdrucks beschrieben (79,80). Durch die radikale Durchtrennung der sympathischen Nervenfasern konnten Blutdruckreduktionen von bis zu 70 mmHg erzielt werden. Ebenso beeinflusste der Eingriff die Morbidität und Sterblichkeit positiv. Der Eingriff führte jedoch sehr häufig zu schwerwiegenden Komplikationen wie massiven Schwindel, Synkopen, Inkontinenz und erektiler Dysfunktion (80-82).



### **2.6 Renale Denervation als interventionelles Verfahren zur Reduktion sympathischer Aktivität bei therapieresistenter arterieller Hypertonie**

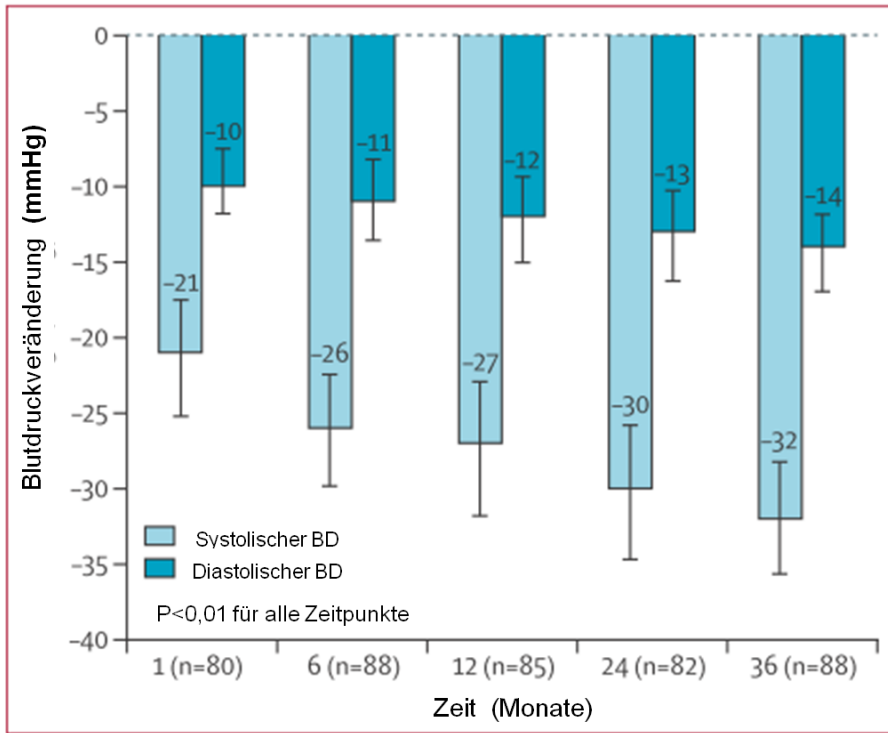
Obwohl in den letzten Jahrzehnten die pharmakologische Therapie mit neueren, effizienteren antihypertensiven Medikamenten große Fortschritte gemacht hat (83,84), leiden immer noch mehr als 10% der Bluthochdruckerkrankten an einem therapieresistenten Hypertonus (17,19,20,85). Daher sind neue Behandlungsmöglichkeiten für therapieresistente Hypertoniker notwendig.

Mit der interventionellen renalen Sympathikusdenervierung (RDN) werden über einen speziellen Ablationskatheter mittels Hochfrequenzstrom oder Ultraschallenergie die sich in der Adventitia der Arteria renalis befindlichen sympathische Nervenfasern verödet und somit die Aktivität des renalen sympathischen Nervensystems reduziert. Das Verfahren wird im Methodenteil (Kapitel 3.2.1) näher beschrieben. Momentan stehen 5 CE-zertifizierte Kathetersysteme zur RDN zur Verfügung (Medtronic Symplicity®, St. Jude EnligHTN®, Vessix The V2®, Terumo Iberis® und Recor Paradies®). Bis auf das Recor Paradies® System benutzen alle Kathetersysteme Radiofrequenzenergie zur Ablation renaler Nervenfasern. Die einzelnen Geräte unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Anzahl der Elektroden, dem Katheterdesign, der abgegebenen Energie sowie der Dauer der Ablation (86). Die im Nachfolgenden beschriebenen Studien wurden mit dem Symplicity® Kathetersystem durchgeführt. Die Ergebnisse aus kleineren Studien mit anderen Kathetersystemen bestätigen im Wesentlichen die blutdrucksenkenden Effekte, die in den Symplicity-Studien beschrieben wurden (87).

Die ersten Untersuchungen zur RDN wurden im Rahmen der multizentrischen Symplicity HTN-1 Studie durchgeführt (88). In dieser „Proof-of-Concept“ Studie wurden 50 Patienten eingeschlossen, die trotz der Einnahme von durchschnittlich 4,7 antihypertensiven Medikamenten einen Blutdruck von 177/100 mmHg aufwiesen. Im ersten Schritt wurden die Studienteilnehmer bezüglich organischer und anatomischer Eignung für die renale Sympathikusdenervierung getestet. Nachdem bei 5 Patienten aufgrund anatomischer Gegebenheiten eine RDN nicht indiziert war, führte man bei 45 Patienten eine RDN durch. Primäre Endpunkte dieser Studie waren die anhaltende blutdrucksenkende Wirkung sowie die periprozedurale und Langzeitsicherheit des Verfahrens.

Bereits nach einem Monat konnte eine signifikante Blutdrucksenkung von 14/10 mmHg ( $p < 0,001$ ) dokumentiert werden. Dieser Effekt nahm über den Nachbeobachtungszeitraum kontinuierlich zu und lag nach 12 Monaten bei 27/17 mmHg ( $p < 0,001$ ) bei unveränderter antihypertensiver Medikation. Ein erneuter Anstieg des Blutdrucks wurde während des

Studienzeitraums und auch in der aktuell veröffentlichten erweiterten Nachbeobachtung über einen Zeitraum von 36 Monaten nicht gesehen (Abbildung 11).



**Abbildung 11: 3-Jahres-Ergebnisse der Symplicity HTN-1 Studie**

Senkung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks nach RDN über einen Zeitraum von 36 Monaten

n gibt die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an

Quelle: (89)

Die nachfolgend durchgeführte randomisierte, kontrollierte Symplicity HTN-2 Studie (90) mit 106 Patienten verifizierte die Ergebnisse der nicht-randomisierten Vorgängerstudie. Die Patienten wurden 1:1 in eine Behandlungsgruppe (Durchführung der RDN, n=52) und eine Kontrollgruppe (Weiterführung der optimierten medikamentösen antihypertensiven Therapie, n=54) randomisiert. Bei Patienten mit RDN zeigte sich eine signifikante Blutdruckreduktion von 32/12 mmHg nach 6 Monaten ( $p < 0,0001$ ), wohingegen keine signifikanten Veränderungen in der Kontrollgruppe zu verzeichnen waren ( $p = 0,77$  für den systolischen und  $p = 0,83$  für den diastolischen Blutdruckwert). Sechs Monate nach der Randomisierung wurde den Patienten der Kontrollgruppe angeboten, ebenfalls eine RDN durchführen zu lassen (Cross-over). In der Cross-over-Gruppe (n=35) zeigte sich nach RDN eine signifikante Blutdruckreduktion von 24/8 mmHg ( $p < 0,001$ ) 6 Monate nach Intervention (entsprechend 12 Monate nach Randomisierung).

Dementsprechend 12 Monate nach RDN bei den Patienten der initialen Behandlungsgruppe konnte eine Blutdruckreduktion von 28/10 mmHg im Vergleich zum Baselinewert beschrieben werden ( $p < 0,001$ ) (91). Die aktuellen 3-Jahres Ergebnisse der Symplicity HTN-2 Studie bestätigen diesen konstanten blutdrucksenkenden Effekt nach RDN (-33/-14 mmHg für die Patienten der Behandlungsgruppe 36 Monate nach RDN, -34/-13 mmHg für die Patienten aus der Behandlungsgruppe einschließlich der Patienten aus der Crossover-Gruppe 30 Monate nach RDN,  $p$  für alle  $< 0,01$ ) (92).

Neben der blutdrucksenkenden Wirkung stellte die periprozedurale sowie Langzeitsicherheit einen primären Endpunkt beider Symplicity HTN Studien dar. Bei 94 der insgesamt 97 behandelten Patienten der beiden Symplicity HTN Studien (45 aus der HTN-1 Studie, 52 aus der Behandlungsgruppe der HTN-2 Studie) wurde die RDN komplikationslos durchgeführt. Bei zwei Patienten wurde post-interventionell ein Pseudoaneurysma dokumentiert, welches in beiden Fällen konservativ behandelt werden konnte. Beim Positionieren des Katheters noch vor Ablation kam es bei einem Patienten zu einer Nierenarteriendissektion. Diese konnte mittels Stentimplantation erfolgreich behandelt werden. Milde Komplikationen wie Harnwegsinfekt, kurzfristige Rückenschmerzen oder Parästhesien mit verlängerter Hospitalisierung traten bei jeweils einem Patienten auf und bei 7 Patienten kam es während der Prozedur zu einer vasovagalen Reaktion im Sinne einer Bradykardie (88,90). Nachfolgende Studien konnten als weiteren Sicherheitsnachweis des Verfahrens zeigen, dass die Nierenarteriendenervation keinen negativen Effekt auf die Nierenfunktion hat und dass es nach RDN nicht zu einem vermehrten Auftreten von Nierenarterienstenosen kommt (93,94).

In der Langzeit-Blutdruckmessung konnte ein stabileres Blutdruckmuster mit geringeren Blutdruckschwankungen bei Patienten nach RDN festgestellt werden (95). Eine multizentrische Studie von Mahfoud et al. mit 346 Patienten konnte in der ABPM eine Reduktion des durchschnittlichen Gesamtblutdruckwertes dokumentieren (-10,2/-4,9 mmHg in der ABPM ( $n=161$ ) und -23,7/-9,5 mmHg in der Office-Blutdruckmessung 6 Monate nach RDN ( $n=236$ ),  $p$  für alle  $< 0,001$ ), sowie eine signifikante Abnahme der Tag- und Nacht-Werte ( $p$  stets  $< 0,0001$ ) (96).

Die kürzlich veröffentlichte Symplicity HTN-3 Studie zeigte zwar ebenfalls eine signifikante Reduktion des Blutdrucks nach RDN, allerdings lag diese nicht signifikant über derer der Kontrollgruppe. Mit 535 Studienteilnehmern handelt es sich bei der Symplicity HTN-3 Studie um die bisher größte Studie zur RDN, die als weltweit erste Doppelblind-Studie durchgeführt wurde. Im Verhältnis 2:1 unterzogen sich 364 Patienten der RDN. Die 171 Patienten der Kontrollgruppe wurden ebenfalls in Narkose versetzt und einer Renovasographie unterzogen, aber es wurde

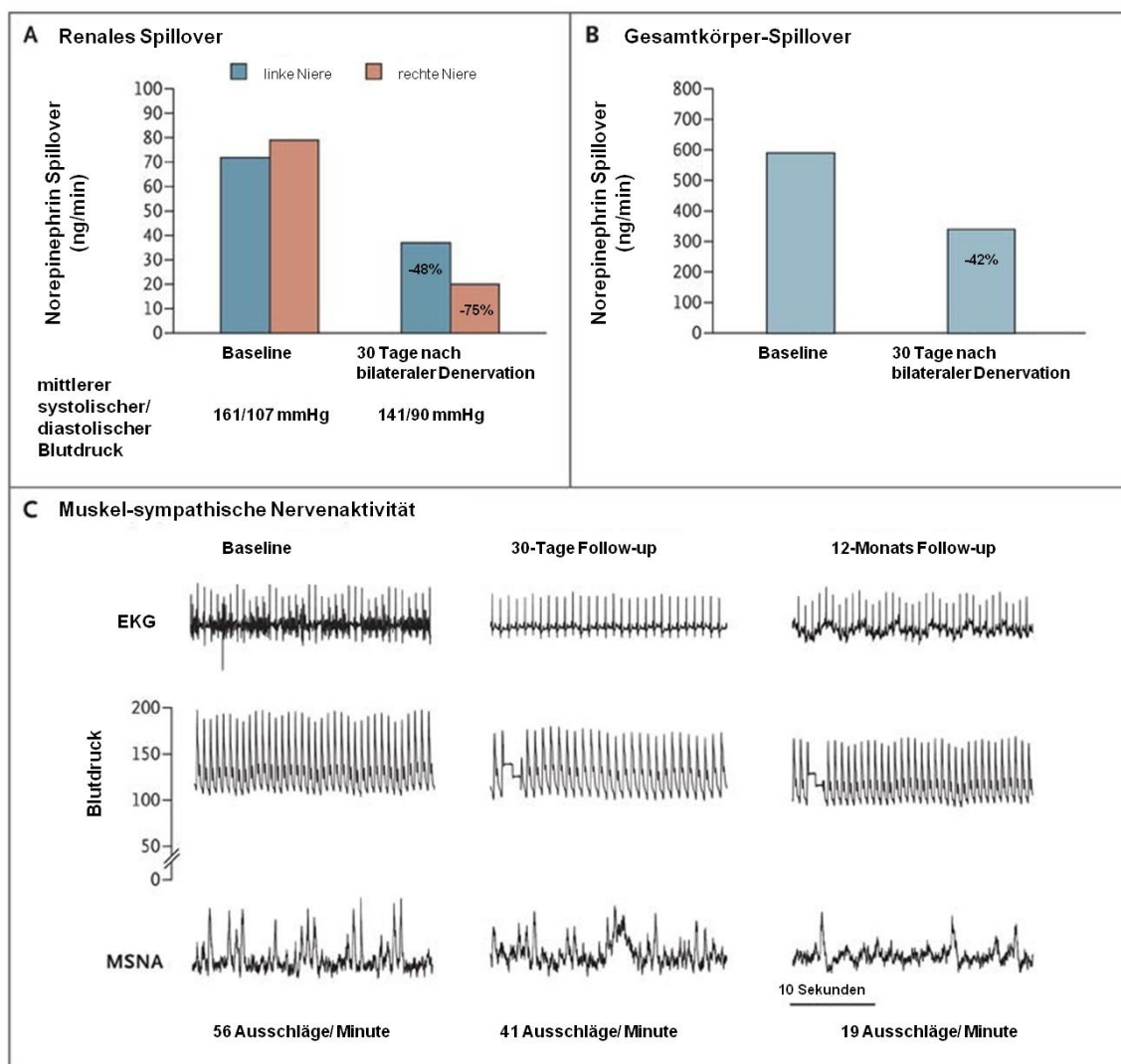
keine Ablation der sympathischen Nervenfasern im Bereich der Nierengefäße durchgeführt. Alle Patienten wurden bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 6 Monaten nicht darüber informiert, ob sie der Denervationsgruppe oder der Kontrollgruppe angehörten. Auch das medizinische Personal, das die Blutdruckuntersuchungen in der Nachbeobachtungsphase durchführte, wusste nicht über die erfolgte Behandlung Bescheid. Die Patienten der Kontrollgruppe mit Scheinbehandlung hatten nach dem festgelegten Endpunkt nach 6 Monaten die Möglichkeit, sich (bei noch Vorhandensein der Einschlusskriterien) einer RDN zu unterziehen. Der primäre Effektivitätseckpunkt war definiert als die mittlere Änderung des systolischen Praxis-Blutdruckwertes in der Denervationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 6 Monate nach Intervention, wobei ein Mindestunterschied von 5 mmHg zwischen den beiden Untersuchungsgruppen als signifikant angesehen wurde. Zweiter Wirksamkeitseckpunkt stellte die Änderung des systolischen Blutdrucks in der ABPM nach 6 Monaten im Vergleich beider Gruppen dar (Mindestunterschied von 2 mmHg). Als primärer Sicherheitseckpunkt wurde eine Zusammenfassung von schweren unerwünschten Ereignissen nach RDN mit einer maximalen Ereignisrate von 9,8% angesehen. Der primäre und sekundäre Effektivitätseckpunkt wurden nicht erreicht, der primäre Sicherheitseckpunkt wurde erreicht. Sowohl in der Denervationsgruppe als auch in der Kontrollgruppe zeigte sich nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks, wobei der Mindestunterschied von 5 mmHg zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe nicht erreicht wurde ( $-14,13 \pm 23,93$  mmHg in der Denervationsgruppe und  $-11,74 \pm 25,94$  mmHg in der Scheinbehandlungsgruppe, mit einem Unterschied von  $-2,39$  mmHg im Gruppenvergleich,  $p=0,26$  bei einem Mindestunterschied von 5 mmHg). Auch in der ABPM zeigten sich signifikante Veränderungen in beiden Gruppen bei einem jedoch nicht signifikanten Ergebnis im Zwischengruppenvergleich ( $-6,75 \pm 15,11$  mmHg in der Denervationsgruppe und  $-4,79 \pm 17,25$  mmHg in der Kontrollgruppe ( $p$  für beide  $<0,001$ ) mit einem Unterschied von  $-1,96$  mmHg,  $p=0,98$  bei einer Mindestdifferenz von 2 mmHg) (97). Der Sicherheitseckpunkt der Studie wurde erreicht und es zeigte sich kein vermehrtes Auftreten von Komplikationen nach renaler Denervation verglichen mit einer Scheinbehandlung (1,4% vs. 0,6%,  $p=0,67$ ). Im Diskussionsteil wird diese Studie näher diskutiert (5.1).

### 2.7 Pleiotroper Wirkmechanismus der renalen Denervation

In der Symplicity HTN-1 Studie konnte gezeigt werden, dass sich die renale Norepinephrin-Spillover-Rate um 47% ( $n=10$ ) nach RDN reduzierte (88). Um den Einfluss der RDN auf die Gesamtkörperaktivität des sympathischen Nervensystems zu untersuchen, haben Schlaich et al. neben der renalen Norepinephrin-Spilloverrate und der Muskel-sympathischen

## 2. Einleitung

Nervenaktivität (MSNA) auch die Gesamtkörper-Norepinephrin-Spilloverrate gemessen und konnten eine Reduktion nach RDN dokumentieren (-42%) (98) (Abbildung 12, B). Diese ersten Erkenntnisse wurden durch Hering et al. bestätigt, die im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie Veränderungen der Muskel-sympathischen Nervenaktivität nach RDN untersuchten. Mittels Mikroneurographie des Nervus peroneus wurde die MSNA in bursts (<engl.> Ausschläge) gemessen (sowohl bei Muskelfasern vom single-unit als auch vom multi-unit Typ). Drei Monate postinterventionell zeigte sich eine signifikante Reduktion der single-unit MSNA bei Patienten der Denervationsgruppe (von  $43 \pm 5$  bursts/100 Herzschläge auf  $27 \pm 3$  bursts/100 Herzschläge bzw. von  $27 \pm 3$  bursts/Minute auf  $17 \pm 2$  bursts/Minute,  $n=25$ ;  $p$  für beide  $<0,01$ ) (99).



**Abbildung 12: Norepinephrin Spilloverrate und MSNA vor und nach RDN**

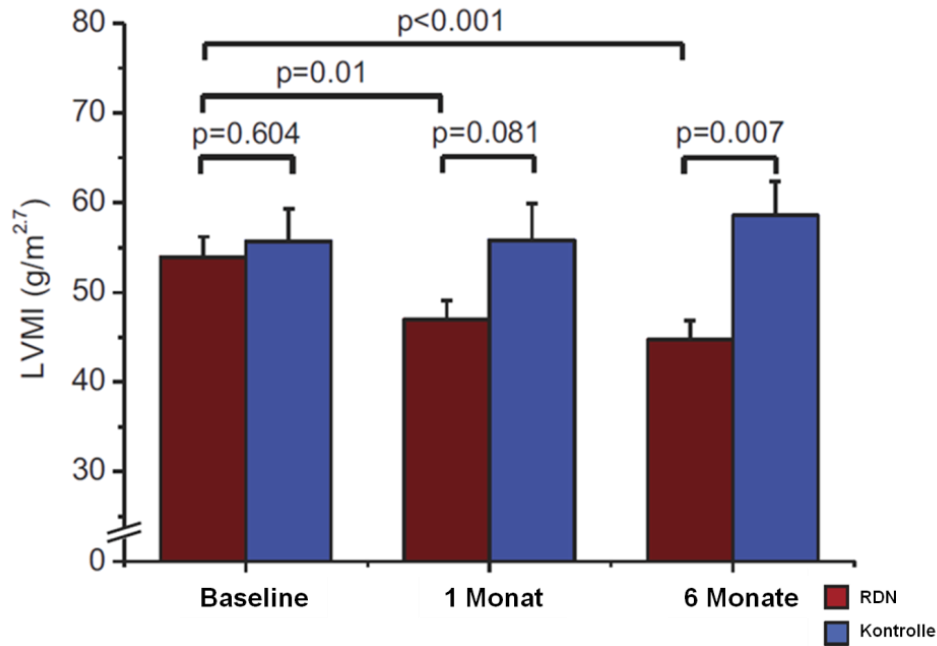
A: Norepinephrin Spillover in den Nieren vor RDN und 30 Tage nach RDN

B: Gesamtkörper-Norepinephrin-Spillover vor RDN und 30 Tage nach RDN

C: MSNA vor RDN, 30 Tage und 12 Monate nach RDN

Quelle: (98)

Durch die Modulation der sympathischen Aktivität lassen sich neben einer Blutdrucksenkung weitere Effekte der RDN auf den Organismus feststellen. Ukena et al. konnten zeigen, dass die RDN den Blutdruck auch unter Belastung signifikant reduzieren kann, ohne dabei einen Einfluss auf die chronotrope Kompetenz zu haben (100). Die körperliche Belastungskapazität nahm nach der RDN leicht zu. Außerdem zeigten sich bei Patienten nach RDN niedrigere Ruheherzfrequenzen sowie eine Verbesserung der Herzfrequenz nach der Belastungsphase. Weiterhin konnte eine Verbesserung des Glukosestoffwechsel und der Insulinsensitivität (101) nach RDN dokumentiert werden. Weitere Studien zeigten, dass bei Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck und OSAS die RDN nicht nur den Blutdruck senkt, sondern auch den Schweregrad des OSAS verbessert (gemessen am Apnoe-Hypnoe-Index) (102). Des Weiteren wurden erste Behandlungserfolge bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und therapieresistentem elektrischen Sturm beschrieben. In einer first-in-man Studie konnte eine Reduktion der ventrikulären Tachyarrhythmien nach RDN verzeichnet werden (103). Die kontrollierte, randomisierte Studie von Brandt et al. zeigte anhand transthorakaler echokardiografischer Untersuchungen bei Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck eine nach RDN signifikante, von Blutdruckeffekten teilweise unabhängige Reduktion der linksventrikulären Masse sowie eine Verbesserung der diastolischen Funktion im Vergleich zu Patienten ohne Intervention (104). Die mittlere interventrikuläre Septumdicke reduzierte sich von  $14,1 \pm 1,9$  mm auf  $12,5 \pm 1,4$  mm 6 Monaten nach RDN ( $p=0,007$ ). Der linksventrikuläre Masseindex zeigte eine signifikante Reduktion von  $53,9 \pm 15,6$  g/m<sup>2,7</sup> auf  $44,7 \pm 14,9$  g/m<sup>2,7</sup> 6 Monate nach RDN ( $p<0,001$ ; Abbildung 13, violette Balken). In der Kontrollgruppe (Abbildung 13, blaue Balken) wurden keine nennenswerten Veränderungen hinsichtlich der interventrikulären Septumdicke und des linksventrikulären Masseindex festgestellt. Auch Schirmer et al. konnten eine von der Blutdruckveränderung im Wesentlichen unabhängige Reduktion der LVH sowie eine Verbesserung der diastolischen Funktion nach RDN anhand von echokardiografischen Untersuchungen aufzeigen (105). Der LVMI reduzierte sich von  $61,5 \pm 2,0$  g/m<sup>2,7</sup> auf  $53,4 \pm 1,5$  g/m<sup>2,7</sup> nach 6 Monaten ( $p<0,001$ ), und die Dezelerationszeit verkürzte sich von  $252,0 \pm 8,5$  ms auf  $227,6 \pm 5,7$  ms 6 Monate nach RDN ( $p=0,010$ ).



**Abbildung 13: Reduktion LVH nach RDN**

Veränderung des LVMI nach 1 bzw. 6 Monaten in der RDN- und Kontrollgruppe

LVMI: linksventrikulärer Masseindex [g/m<sup>2.7</sup>],

violette Balken: RDN-Gruppe, blaue Balken: Kontrollgruppe

Quelle: (104)

Um die echokardiografischen Ergebnisse untersucherunabhängig zu verifizieren, haben Mahfoud et al. in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie Magnetresonanztomografien des Herzen (Kardio-MRT) hinsichtlich eines kardialen Remodelings bei Patienten nach RDN untersucht (106). Mit der Auswertung von Kardio-MRTs bediente man sich eines hoch sensitiven Verfahrens, das genaue und reproduzierbare Messungen bezüglich Volumen, Masse, Funktion und Hämodynamik der Ventrikel liefert (107). Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des LVMI um 7,1% ( $46,3 \pm 13,6 \text{ g/m}^{2.7}$  vs.  $43,0 \pm 12,6 \text{ g/m}^{2.7}$ ,  $p < 0,001$ ) 6 Monate nach RDN in der Interventionsgruppe, wohingegen keine Änderungen in der Kontrollgruppe auftraten ( $41,9 \pm 10,8 \text{ g/m}^{2.7}$  vs.  $42,0 \pm 9,7 \text{ g/m}^{2.7}$ ,  $p = 0,653$ ). Außerdem konnten eine Verbesserung der diastolischen Funktion sowie eine Verbesserung der systolischen Ejektionsfraktion (LVEF) bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion zum Untersuchungsbeginn dokumentiert werden (106). Auch die im Kardio-MRT aufgezeichneten Veränderungen nach RDN scheinen zum Teil unabhängig von der Blutdruckreduktion zu sein, was die Annahme bestärkt, die RDN habe einen direkten Einfluss auf die sympathische Nervenaktivität des gesamten Organismus.

### 2.8 Definition und Problematik der Response und Non-Response

Ein Ansprechen auf die RDN (auch als „Response-to-treatment“ bezeichnet) wird definiert als eine systolische Blutdruckreduktion um mindestens 10 mmHg nach RDN (88). Die Ergebnisse des 3-Jahres-Reports der Symplicity HTN-1 Studie zeigten bei 81% der Patienten nach 6 Monaten und bei 93% der Patienten nach 36 Monaten eine Response-to-treatment (89). Im Umkehrschluss gibt es also Patienten, die nach RDN keine oder nur geringe Blutdruckveränderungen aufweisen. Eine solche „Non-Response“, definiert als systolische Blutdrucksenkung <10 mmHg nach RDN, ist hinsichtlich ihrer Ursache und der beeinflussenden Faktoren noch nicht eindeutig erklärt. Die Rate der Non-Responder beläuft sich zwischen 8 und 37% (108). Mögliche Ursachen für ein vermindertes Ansprechen auf die RDN sind u.a. eine unangemessene Patientenselektion, eine unwirksame Prozedur, eine fehlende sympathische Überaktivität als Ursache des therapieresistenten Hypertonus sowie fehlende Compliance der Patienten bezüglich der Einnahme der Dauermedikation (108). Es ist allerdings festzuhalten, dass sich die Definition der „Response“ ausschließlich auf die blutdruckreduzierenden Effekte bezieht. Eine signifikante Auswirkung auf andere Organsysteme wurde bei dieser Definition bislang nicht berücksichtigt.



### 2.9 Fragestellung der vorgelegten Arbeit

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die RDN ein relativ komplikationsarmes Verfahren zur Blutdruckreduktion bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie darstellt (88,90,93,94). Durch die Reduktion der sympathischen Gesamtkörper-Aktivität hat die RDN Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme, unter Anderem auf das Herz. Eine Reduktion des LVMI sowie eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion nach RDN konnten bereits beschrieben werden (104,106). Das autonome Nervensystem kann über sympathische und parasympathische (vagale) Fasern die Depolarisationsrate am Sinusknoten und hiermit die Chronotropie beeinflussen. Über Veränderungen der atrioventrikulären Überleitungszeit kann die Dromotropie moduliert werden (109). Die Effekte einer RDN auf die Erregungsleitung am Herzen wurden bislang noch unzureichend untersucht.

Darüber hinaus stellt sich die Frage nach einer Korrelation zwischen der Blutdruckveränderung und anderer Effekte der RDN auf die verschiedenen Organsysteme. Blutdruckunabhängige Effekte der RDN konnten bereits beschrieben werden (105,106), jedoch wurden elektrokardiografische Parameter hinsichtlich einer Assoziation zu den Blutdruckveränderungen bislang nicht untersucht.

Die Aspekte, die in vorliegender Arbeit untersucht werden sollen, sind:

- 1) Effekte der RDN auf den Blutdruck sowie die Sicherheit des Verfahrens
- 2) Effekte der RDN auf die Ruhe-Herzfrequenz
- 3) Effekte der RDN auf die Überleitungszeiten sowie weitere im EKG erhobene Parameter
- 4) Korrelation der Herzfrequenzveränderung mit der Blutdruckveränderung: blutdruckabhängige oder –unabhängige Effekte am Herzen

## **3 METHODIK**

### **3.1 Studienteilnehmer**

Die vorliegende Arbeit umfasst 136 Patienten, Alter über 18 Jahren, mit therapieresistenter Hypertonie, definiert als systolischer Praxis-Blutdruck  $\geq 160$  mmHg bzw.  $\geq 150$  mmHg bei Typ-2-Diabetikern trotz der Einnahme von 3 antihypertensiven Substanzen inklusive eines Diuretikums in maximaler oder maximal tolerierter Dosis (88,90). Achtzehn Patienten waren Teil der Symplicity HTN-2 Studie (90), bei denen bisher keine Analyse der Elektrokardiogramme (EKG) erfolgte. Die Untersuchung wurde als eine Erweiterung der Symplicity HTN-1 und HTN-2 Protokolle (NCT00664638, NCT00888433 und NCT01888315) (88,90) durchgeführt. Vor Studieneinschluss erfolgte die Diagnosestellung des therapieresistenten Bluthochdrucks basierend auf dem Behandlungsalgorithmus, welcher in Kapitel 2.2.2 der vorliegenden Arbeit detailliert vorgestellt worden ist (Vgl. Abbildung 7). Lediglich Patienten mit einer stabilen antihypertensiven Medikation und ohne Nachweis eines sekundären Bluthochdrucks wurden in die Studie eingeschlossen. Eine stabile antihypertensive Medikation wurde definiert, als Nachweis keiner Änderungen der antihypertensiven Therapie für mindestens 2 Wochen vor Studieneinschluss. Sowohl die teilnehmenden Patienten, als auch die behandelnden Haus- und Fachärzte wurden gebeten, die antihypertensive Therapie nur in Rücksprache und wenn aus medizinischer Sicht zwingend erforderlich, zu verändern. Des Weiteren erfolgte bei Patientinnen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest. Das Vorliegen einer Schwangerschaft führte zum Ausschluss an der Untersuchung. Die weiteren Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Einschlusskriterien der Studienteilnehmer**

<b>Einschlusskriterien</b>	
<b>Blutdruck</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Systolischer Blutdruck <math>\geq 160</math> mmHg (<math>\geq 150</math> mmHg bei Typ-2 Diabetikern) trotz Einnahme von mindestens 3 Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums</li> <li>✓ Keine Änderung der antihypertensiven Medikation in den letzten 2 Wochen vor RDN</li> </ul>
<b>Niere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Glomeruläre Filtrationsrate <math>\geq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>✓ Ausschluss einer Nierenarterienstenose</li> <li>✓ Durchmesser der Nierenarterie <math>\geq 4</math> mm</li> <li>✓ Länge der Nierenarterie <math>\geq 20</math> mm</li> <li>✓ Keine vorangegangenen Interventionen an den Nierenarterien</li> </ul>
<b>Komorbiditäten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Keine der folgenden Erkrankungen / Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diabetes mellitus Typ I</li> <li>▪ Kreislaufrelevanter Herzklappendefekt</li> <li>▪ Akutes Koronarsyndrom oder zerebrovaskuläres Ereignis 6 Monate vor Einschluss</li> </ul> </li> </ul>

Aufgrund der Verwendung von Kontrastmittel während der Prozedur wurde vor Intervention das basale TSH bestimmt, welches in der Norm liegen musste.

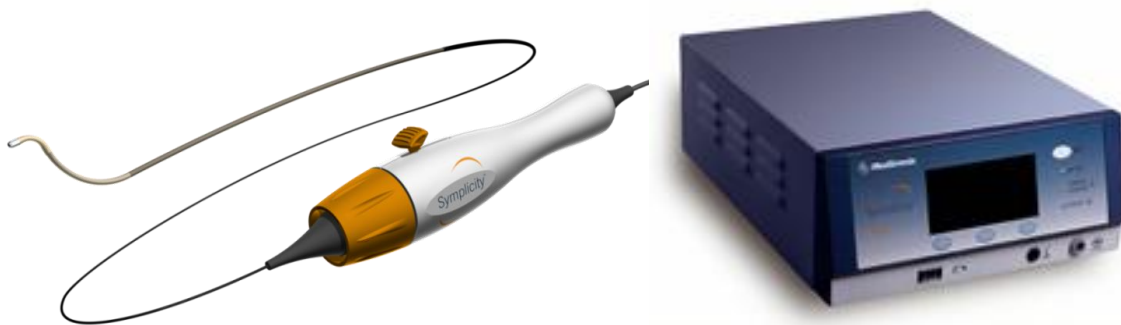
Alle Patienten haben ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gegeben.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki genehmigt.

## 3.2 Studienverfahren

### 3.2.1 Renale Denervation

Über einen perkutanen Zugang im Bereich der Arteria femoralis wurde ein spezieller Radiofrequenzkatheter (Symplicity™ Flex Catheter System®, Ardian/Medtronic Inc, California, USA, Abbildung 14, links) mithilfe eines Führungskatheters (z.B. RDC oder IMA Führungskatheter) in die Nierenarterien eingebracht. Der Eingriff erfolgte unter Röntgendurchleuchtung und unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel (Imeron® 400, Bracco ALTANA Pharma, Konstanz, Germany).

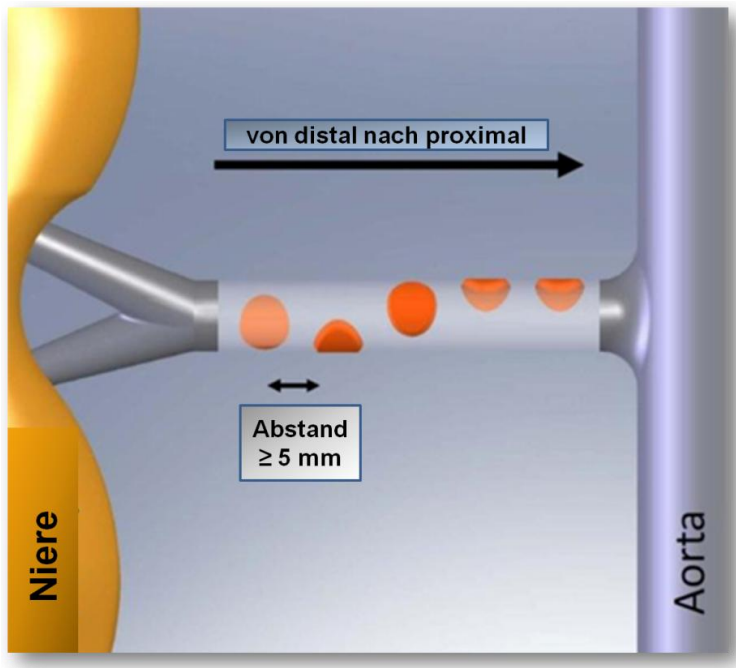


**Abbildung 14: Symplicity™ RDN System**

links: Radiofrequenzkatheter, rechts: Generator

Quelle: <http://www.medtronicrdn.com>

Bei der Ablation wurde die Gefäßwand fokal mittels Hochfrequenzstrom auf 50 bis 70 Grad Celsius erhitzt. Die maximale Energieabgabe des Hochfrequenzstroms betrug 8 W und erfolgte jeweils für 120 Sekunden. Durch das Erhitzen der Gefäßwand von intraluminal wurden die sich in der Adventitia befindlichen sympathischen Nervenfasern verödet. Nach der ersten Ablationsstelle im distalen Ende der Nierenarterie wurde der Ablationskatheter in Abständen von mindestens 5 mm weiter proximal im Gefäß zurückgezogen und es werden durch Drehen des Katheters circumferente Ablationen an mindestens 4 Punkten pro Seite durchgeführt (Abbildung 15).



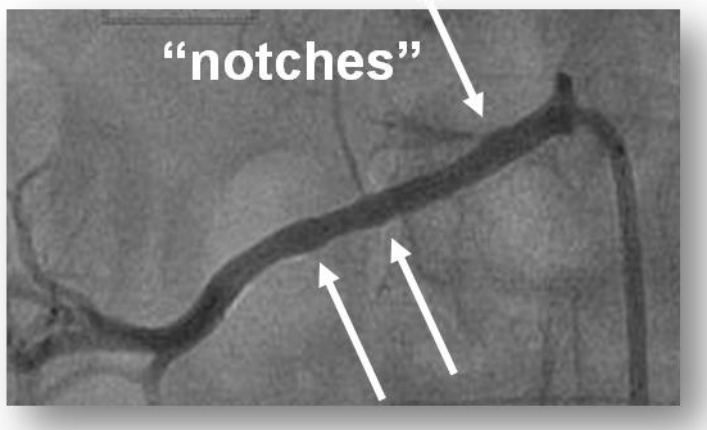
**Abbildung 15:** Schematische Darstellung der Ablationspunkte in der Nierenarterie

Übliche Vorgehensweise: distal: inferior-inferolateral, proximal: superior-superolateral

Quelle: <http://www.medtronicrdn.com>

Die Ablationsenergie wurde vom Generator (Abbildung 14, rechts) nach einem vom Untersucher nicht beeinflussbaren Algorithmus bestimmt und abgegeben. Auf dem Generator wurden die abgegebene Energie und die Temperatur an der Katheterspitze für den Untersucher ersichtlich. Die Prozedur dauerte etwa 70-90 Minuten und wurde in beiden Nierenarterien durchgeführt. Da die Sympathikusfasern von C-Schmerzfasern begleitet werden, traten während der Energieabgabe kurzzeitig und nur für die Dauer der Energieabgabe Schmerzen auf, so dass eine Analgosedierung mit Opiaten und Sedativa notwendig ist. Des Weiteren erfolgte eine Lokalanästhesie mit Mepivacain im Bereich der Punktionsstelle der Leiste.

Nach Abgabe des Radiofrequenzstroms kam es gelegentlich zu temporären, angiografisch darstellbaren Einkerbungen (so genannte „Ablations-notches“, Abbildung 16).



**Abbildung 16: Angiografische Darstellung von notches**

Einkerbungen („notches“), die akut nach der Abgabe des Radiofrequenzstroms entstehen können

Quelle: eigene

Nach Beendigung der Ablationen wurde der Katheter aus dem Gefäß entfernt, die Punktionsstelle mit einem Verschlusssystem verschlossen und mit einem Druckverband für 6 Stunden versorgt. Während der gesamten Intervention wurden die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung) des Patienten aufgezeichnet und überwacht.

#### 3.2.2 Untersuchungen

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum 2009-2012. Bei allen 136 Studienpatienten erfolgte zum Zeitpunkt des Einschlusses sowie bei den Nachbeobachtungsuntersuchungen nach 3 und nach 6 Monaten eine körperliche Untersuchung (inklusive Größe, Gewicht, BMI, Hüft- und Taillenumfang, Muskelmasse sowie Körperfett- und Körperwasseranteil), eine Patientenanamnese (aktuelle Beschwerden, Vorerkrankungen) mit kompletter Medikamentenanamnese, Blutuntersuchungen (v.a. Kontrolle der renalen Laborparameter wie Kreatinin, GFR, Natrium, Kalium), eine leitlinienkonforme Messung des Blutdrucks sowie eine 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung.

Alle Blutdruckmessungen und EKG-Aufzeichnungen erfolgten jeweils am Morgen in der Studienambulanz der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes (Gebäude 24 bzw. 40) unter standardisierten Bedingungen von erfahrenen Studienschwestern oder registrierten Studienärzten der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische

Intensivmedizin, eine Stunde nach der Einnahme der antihypertensiven Medikation. Bei der Erstuntersuchung wurden die Blutdruckmessungen an beiden Armen durchgeführt und anschließend der Arm mit den höheren Blutdruckwerten für alle nachfolgenden Messungen benutzt. Aus drei Messungen wurde der Mittelwert ermittelt, welcher für die statistischen Analysen benutzt wurde. Als Non-Response wurde eine SBD-Reduktion  $<10$  mmHg 3 oder 6 Monate nach RDN angesehen. Die EKG-Messungen wurden standardmäßig mit einem Smartscrip-PC-EKG-Gerät der Dr. Gerhard Schmidt GmbH durchgeführt. Nach einer 10 minütigen Ruhephase im Liegen wurde das 12-Kanal-EKG mit einer Standard-Sensitivität ( $10\text{ mm}=1\text{ mV}$ ) und einer Schreibgeschwindigkeit von  $50\text{ mm/s}$  aufgezeichnet.

### **3.3 Auswertungen der Elektrokardiogramme**

Die EKGs wurden bezüglich Herzfrequenz, Lagetyp, Rhythmus und Überleitungszeiten entsprechend der AHA/ACCF/HRS Empfehlungen zur Standardisierung und Interpretation eines Elektrokardiogramms (110,111) ausgewertet. Die Auswertungen erfolgten von 2 erfahrenen, unabhängigen Untersuchern, die weder über Patient noch Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung informiert waren. Eine einzelne Ableitung (Ableitung II) wurde bewertet und der Mittelwert aus drei Messungen wurde dokumentiert. Das QT Intervall wurde mit Hilfe der Bazett Formel ( $QTc=QT/\sqrt{RR}$ ) korrigiert. Das JT Intervall wurde als  $QTc\text{-QRS Dauer}$  angenommen.

### **3.4 Statistische Analysen**

Die erhobenen Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler oder als Prozentwerte angegeben, sofern nicht anders indexiert. Vergleiche innerhalb einer Gruppe wurden mittels Pearson  $\chi^2$  Test für kategoriale Variablen, mittels Wilcoxon Rangsummentest oder einem unpaaren t-Test für stetige Variablen durchgeführt. Die Tests wurden entsprechend der vorliegenden Parameter passend gewählt. Sofern nicht anders vermerkt, wurden Intergruppenvergleiche mit dem ANOVA Model (Analysis of variance) durchgeführt. Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem statistischen Programmpaket SPSS (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) analysiert. Signifikante Unterschiede wurden bei einem Signifikanzniveau von  $p<0,05$  angenommen.

## **4 ERGEBNISSE**

### **4.1 Patientencharakteristika**

Das mittlere Alter der 136 untersuchten Patienten (58% männlich) mit therapieresistentem Bluthochdruck lag bei  $62,2 \pm 0,8$  Jahren mit einem mittleren Body-Maß-Index von  $31,4 \pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>. Dreiundfünfzig (39%) Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ 2. Weitere relevante Komorbiditäten sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Nierenfunktion lag zu Studienbeginn mit einer Cystatin C GFR bei  $83 \pm 3,9$  ml/min. Nach 3 und nach 6 Monaten zeigte sich keine signifikante Änderung der Nierenfunktion ( $79 \pm 4,3$  ml/min nach 3 Monaten (n=102), p=0,11 bzw.  $80 \pm 3,9$  ml/min nach 6 Monaten (n=68), p=0,289). Trotz der Einnahme von durchschnittlich  $5,5 \pm 0,1$  antihypertensiven Medikamenten lag der mittlere Blutdruckwert zu Studienbeginn bei  $176,7 \pm 1,8/93,2 \pm 1,3$  mmHg. Alle 136 Eingriffe wurden von 4 verschiedenen RDN-erfahrenen, interventionell-tätigen Kardiologen ohne relevante Komplikationen zwischen dem 17.03.2009 und dem 24.05.2011. Acht Patienten entwickelten eine transiente vagale Reaktion während der Prozedur und 2 entwickelten ein Pseudoaneurysma der Femoralarterie, welches in beiden Fällen ohne bleibenden Schaden konservativ behandelt werden konnte. Die mittlere Dauer der Prozedur betrug  $78,97 \pm 2,26$  min. Der Ausschluss von relevanten Nierenarterienstenosen erfolgte mittels Doppler-Duplex-Sonographie am 1. postprozeduralen Tag sowie nach 6 Monaten.



Tabelle 2: Patienteneigenschaften zum Untersuchungsbeginn

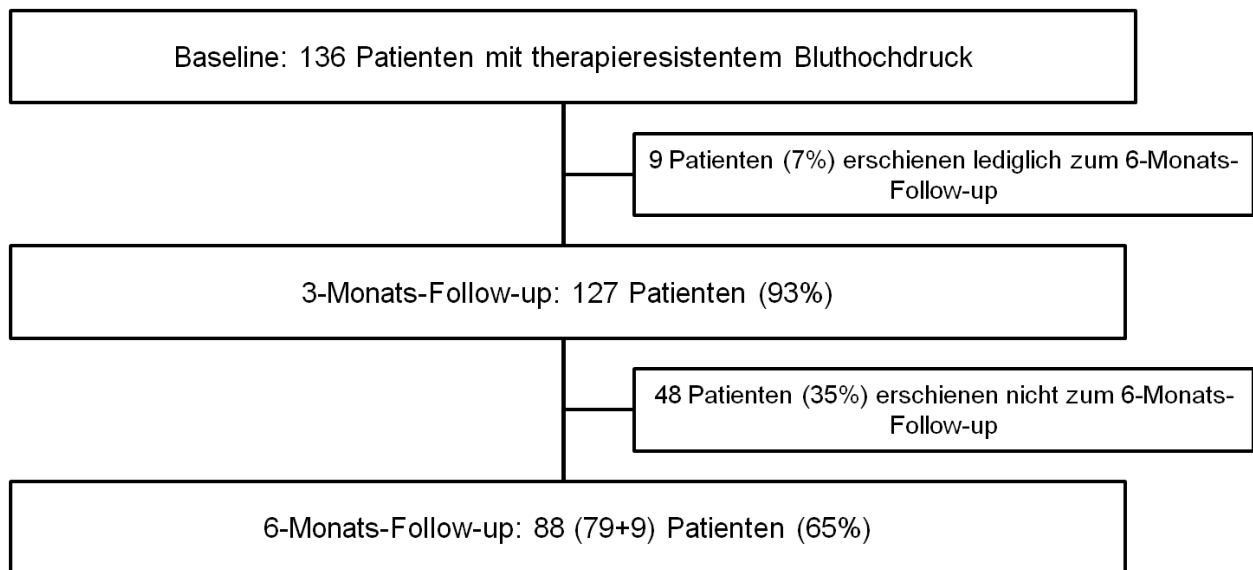
Charakteristika	alle Patienten n=136
<b><u>Demographie</u></b>	
Alter (Jahre)	62,2±0,8
Männliches Geschlecht	79 (58%)
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	31,4±0,4
<b><u>Risikofaktoren und Endorganschäden</u></b>	
Typ II Diabetes	53 (39%)
KHK	14 (10%)
Cystatin C GFR (ml/min)	83±3,9
Albuminurie	44 (32%)
zerebrovaskuläre Erkrankung	19 (14%)
<b><u>Praxis-Blutdruckmessung</u></b>	
SBD (mmHg)	176,7±1,8
DBD (mmHg)	93,2±1,3
<b><u>Antihypertensive Therapie</u></b>	
Anzahl der antihypertensiven Medikamente	5,5±0,1
ACE-Hemmer / AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonist	117 (86%)
β-Blocker	119 (88%)
andere herzfrequenzmodulierenden Substanzen	3 (2%)
Diuretika	122 (90%)
Aldosteron-Antagonisten	28 (21%)
Vasodilatoren / Pentalong®	42 (31%)
Calcium-Kanal-Blocker	98 (72%)
zentrale α-Agonisten	63 (46%)

Werte sind Mittelwerte ± Standardfehler oder Zahlenwerte (%)

- ACE-Hemmer = Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer
- AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist = Angiotensin<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist
- Albuminurie wurde definiert als Urinalbuminexkretion ≥20 mg/l

#### 4. Ergebnis

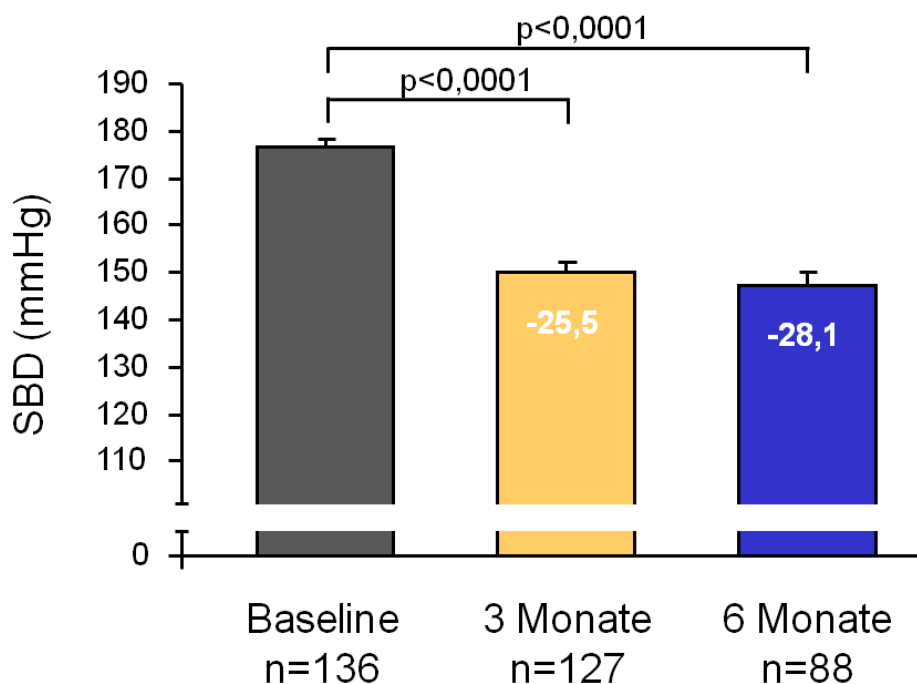
Insgesamt wurden 136 Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck mittels RDN behandelt und die Veränderung des Blutdrucks nach 3 bzw. 6 Monaten dokumentiert. Von den 136 Patienten erschienen 127 zur Nachbeobachtungsuntersuchung nach 3 Monaten und bis zum Zeitpunkt der statistischen Auswertungen konnte bei 79 dieser 127 Patienten ein 6 Monats-Follow-up durchgeführt werden. Neun der 136 Patienten nahmen lediglich den 6 Monats-Follow-up Termin wahr, was die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Patienten zur Baseline (n=136) und zum 3-Monats-Follow-up (n=127) erklärt. Insgesamt belief sich die Anzahl der Patienten zur Nachbeobachtungsuntersuchung nach 6 Monaten demnach auf 79+9=88 Patienten (Abbildung 17). Als Gründe für das Nichterscheinen zu den Nachbeobachtungsuntersuchungen sind der Wunsch einiger Patienten nach einem Follow-up in der Nähe des Wohnortes, der Rückzug der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, vergessene Termine sowie andere von den Patienten nicht näher angegebene Ursachen zu nennen.



**Abbildung 17:** Anzahl der vorhandenen Daten für die Analyse der SBD-Veränderungen

## 4.2 Effekte auf den Blutdruck

Der durchschnittliche systolische Blutdruck der 136 Patienten lag zu Studienbeginn bei  $176,7 \pm 1,8$  mmHg und reduzierte sich um  $25,5 \pm 2,4$  mmHg nach 3 bzw. um  $28,1 \pm 3$  mmHg nach 6 Monaten. Der diastolische Blutdruck zeigte nach RDN eine Reduktion von  $8,5 \pm 1,5$  mmHg nach 3 Monaten und von  $10,5 \pm 1,6$  mmHg nach 6 Monaten. Sowohl die systolische als auch die diastolische Blutdruckreduktion waren statistisch signifikant ( $p \leq 0,0001$ , Abbildung 18). Bei 5 Patienten konnte die antihypertensive Medikation reduziert werden (3x Calcium-Kanal-Blocker, 2x Vasodilatator); bei 2 Patienten wurde die antihypertensive Medikation intensiviert (2x ergänzt durch einen Aldosteronantagonisten). Bei keinem der Patienten wurde während der Nachbeobachtungszeit die  $\beta$ -Blocker-Medikation oder andere herzfrequenzmodulierenden Medikamente verändert.



**Abbildung 18: Veränderung des systolischen Blutdrucks  
(3 bzw. 6 Monate nach RDN)**

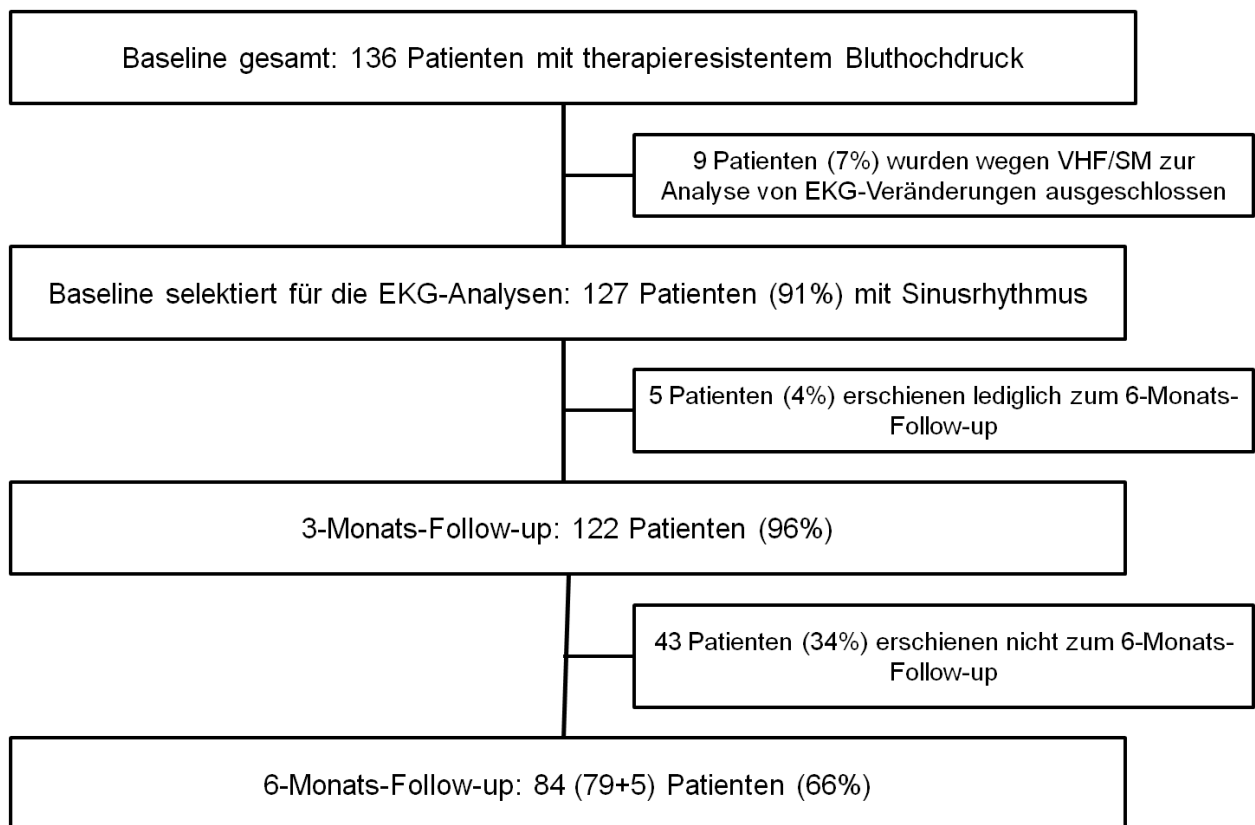
Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler

P-Werte sind Vergleiche zur Baseline

n gibt die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an

### 4.3 Effekte auf die Herzfrequenz

In der initialen EKG-Aufzeichnung konnte bei 6 Patienten ein Vorhofflimmern und bei 3 Patienten ein Schrittmacherrhythmus dokumentiert werden. Zur Analyse der Herzfrequenz und der Überleitungszeiten, für Korrelationsuntersuchungen sowie für die Bestimmung der EKG-bezogenen LVH-Markern wurden die Daten jener Patienten (n=9) nicht in die Analyse oben genannter Parameter eingeschlossen. Von den 127 Patienten erschienen 122 (96%) zum 3-Monats-Follow-up und 5 der 127 Patienten nahmen lediglich den 6-Monats-Follow-up wahr. Zum Zeitpunkt der statistischen Auswertungen lagen von 84 Patienten (66%) Daten zum 6-Monats-Follow-up vor (Abbildung 19).

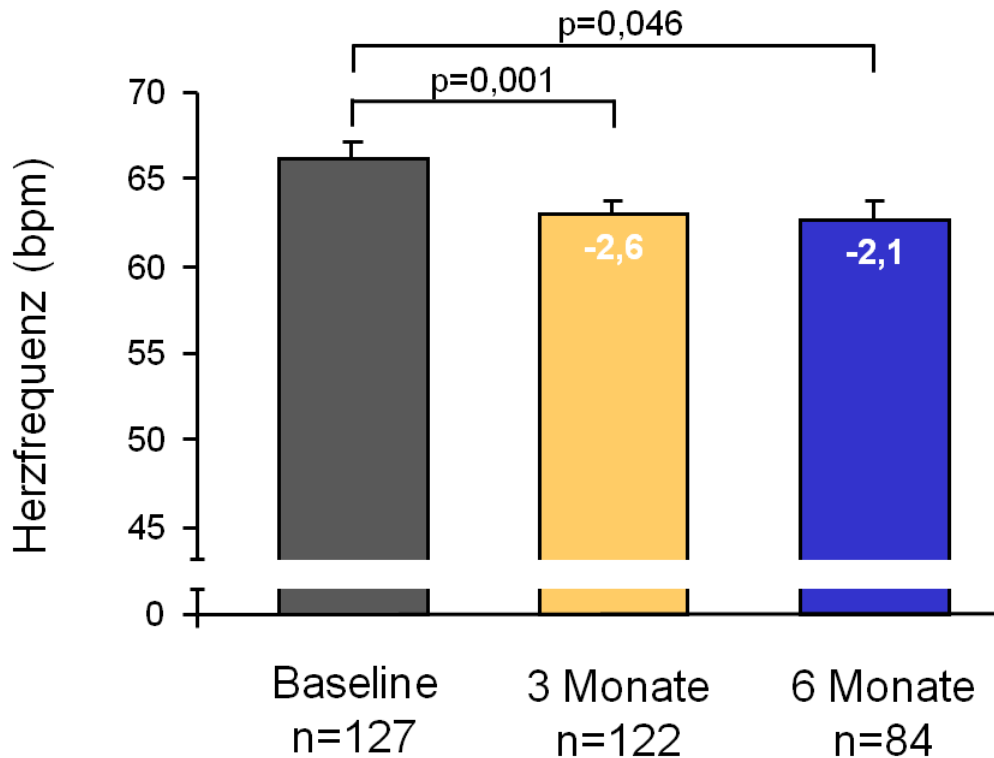


**Abbildung 19: Anzahl der vorliegenden Daten für die Analyse der EKG-Veränderungen**

VHF: Vorhofflimmern, SM: Schrittmacher

Die mittlere Herzfrequenz der selektierten 127 Patienten betrug bei Studienbeginn  $66,1 \pm 1$  bpm. Dabei zeigte sich innerhalb der Studiengruppe eine breite Spanne bezüglich der Herzfrequenzwerte (zwischen 34 bpm und 108 bpm). Sowohl nach 3 Monaten als auch nach 6

Monaten konnte eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz von  $2,6 \pm 1$  bpm (3 Monate,  $p \leq 0,001$ ) bzw.  $2,1 \pm 1,1$  bpm (6 Monate,  $p = 0,046$ ) dokumentiert werden (Abbildung 20).



**Abbildung 20: Veränderung der Herzfrequenz**

**(3 bzw. 6 Monate nach RDN)**

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standfehler

P-Werte sind Vergleiche zur Baseline

n gibt die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an

Die mediane Herzfrequenzveränderung in der Studiengruppe betrug -3 bpm sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten. Die minimale Herzfrequenz lag nach 3 Monaten bei 41 bpm und nach 6 Monaten bei 39 bpm und veränderte sich somit nicht signifikant. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Veränderungen der Herzfrequenz oder des Blutdrucks zwischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Patienten ohne Diabetes mellitus dokumentiert.

### 4.4 Korrelation zwischen Blutdruckeffekten und Herzfrequenzeffekten

#### 4.4.1 Herzfrequenztertile

Um die Frage zu klären, ob die Veränderungen der Herzfrequenz mit den Veränderungen des Blutdrucks zusammenhängen, wurden die Patienten entsprechend ihrer Herzfrequenz zum Zeitpunkt des Einschlusses in Tertile eingeteilt. Die Veränderungen von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck wurden nach 3 und nach 6 Monaten in diesen drei Gruppen getrennt untersucht (Abbildung 21). Die erste Tertile schloss Patienten mit einer Herzfrequenz  $\leq 60$  bpm ein; die zweite Tertile Patienten mit einer HF zwischen 60-70 bpm, und die dritte Tertile Patienten mit einer HF  $\geq 71$  bpm. In nachstehender Tabelle 3 sind die wichtigsten Merkmale der Patienten in den einzelnen Tertilen dargestellt.

Abgesehen von der Herzfrequenz zu Studienbeginn ließen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den 3 Gruppen feststellen. Patienten der 3. Tertile hatten einen höheren DBD im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ( $p=0,028$ ), jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des SBD ( $p=0,856$ ). Die Blutdruckveränderung nach RDN zeigte sich in allen drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,625$  nach 3 Monaten und  $p=0,649$  nach 6 Monaten, Abbildung 21). Die Herzfrequenzabnahme nach RDN korrelierte mit der Herzfrequenz zum Untersuchungsbeginn. Drei Monate nach RDN zeigten Patienten der mittleren Tertile eine HF-Reduktion von  $3,1 \pm 1,2$  bpm ( $p=0,008$ ) und Patienten der 3. Tertile eine HF-Reduktion von  $8,5 \pm 1,4$  bpm ( $p<0,0001$ ). Bei Patienten der 1. Tertile mit einer Ausgangs-HF bis maximal 60 bpm zeichnete sich hingegen ein tendenzieller Anstieg der HF nach RDN ab. Nach 3 Monaten stieg in dieser Gruppe die HF signifikant um  $2,7 \pm 1,2$  bpm ( $p=0,035$ ) und nach 6 Monaten ließ sich mit einem Anstieg um  $2,5 \pm 1,4$  bpm im Vergleich zum Ausgangswert immer noch eine Tendenz ersehen ( $p=0,113$ ).

In der Patientengruppe der dritten Tertile befanden sich die meisten Non-Responder (Patienten, die nach RDN eine SBD-Reduktion  $<10$  mmHg aufweisen), was jedoch nicht von statistischer Signifikanz war.

Tabelle 3: Herzfrequenztertile: Patientencharakteristika

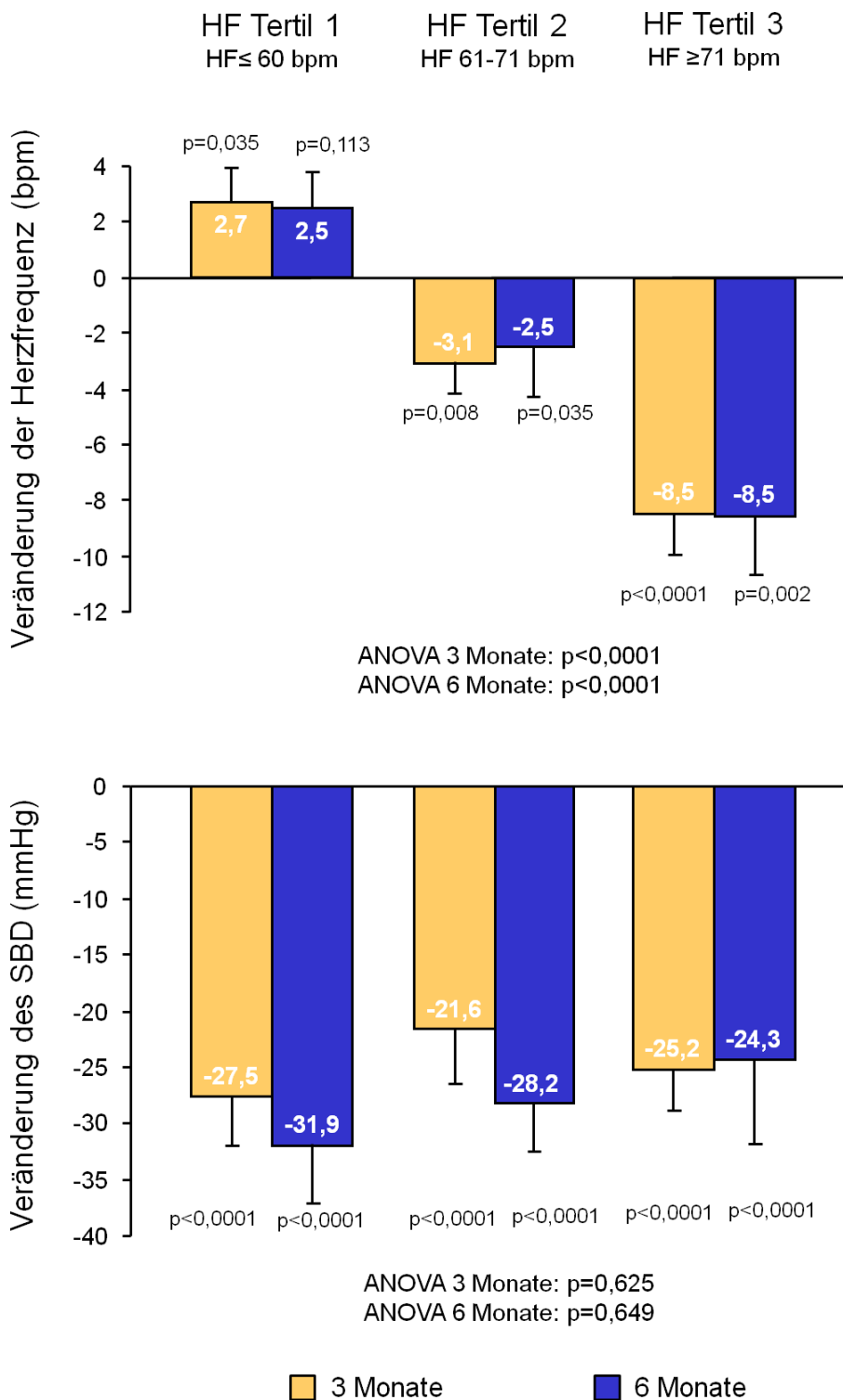
	Tertil 1	Tertil 2	Tertil 3	
	HF≤60 bpm n=45	HF 61-70 bpm n=41	HF≥71 bpm n=41	p
<b>Demographie</b>				
Alter (Jahre)	63,7±1,4	63±1,4	59,4±1,5	0,073
männliches Geschlecht	28 (62%)	23 (56%)	28 (68%)	0,831
Diabetes mellitus Typ II	17 (38%)	18 (44%)	18 (44%)	0,463
<b>Praxis-Blutdruck</b>				
SBD zu Studienbeginn (mmHg)	176,2±2,9	175,3±3,6	177,8±3,3	0,856
DBD zu Studienbeginn (mmHg)	92±2	90±2,2	98±2,3	0,028
<b>Blutdruckveränderungen nach RDN</b>				
SBD nach 3 Monaten (mmHg)	-27,6±4,3	-22,2±4,6	-26±3,4	0,651
DBD nach 3 Monaten (mmHg)	-10,3±2,1	-9,6±3,4	-4,6±2,6	0,292
SBD nach 6 Monaten (mmHg)	-31,9±4,9	-28,2±3,9	-24,3±6,4	0,649
DBD nach 6 Monaten (mmHg)	-13,8±2,3	-9,8±3,3	-5,9±2,6	0,115
<b>differenzierte Analyse der Blutdruckveränderung</b>				
Anzahl der Patienten mit SBD-Reduktion <10 mmHg	7 (16%)	3 (7%)	11 (27%)	0,088
Anzahl der Patienten mit SBD ≤140 mmHg nach RDN	18 (40%)	12 (29%)	12 (29%)	0,864
<b>antihypertensive Medikation</b>				
Anzahl der Medikamente	5,4±0,3	5,4±0,3	5,7±0,3	0,559
β-Blocker	42 (93%)	37 (90%)	40 (98%)	0,319
zentrale α-Agonisten	24 (53%)	19 (46%)	20 (49%)	0,576
andere herzfrequenzmodulierende Medikamente	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0,446

Differenzierte Darstellung der Patientencharakteristika der jeweiligen Herzfrequenztertile (die Patienten wurden entsprechend der Herzfrequenz zu Studienbeginn in Tertile eingeteilt)

Werte sind Mittelwerte ± Standardfehler oder Zahlenwerte (%)

P-Werte sind Vergleiche zwischen den Gruppen

#### 4. Ergebnis



**Abbildung 21: Herzfrequenztertile: Veränderungen der HF und des SBD (3 bzw. 6 Monate nach RDN)**

Grafik oben: Veränderung der HF 3 bzw. 6 Monate nach RDN, unterteilt in 3 Gruppen, entsprechend der HF zur Baseline; Grafik unten: Veränderung des SBD 3 bzw. 6 Monate nach RDN, unterteilt in 3 Gruppen, entsprechend der HF zur Baseline

Werte sind Mittelwerte ± Standardfehler

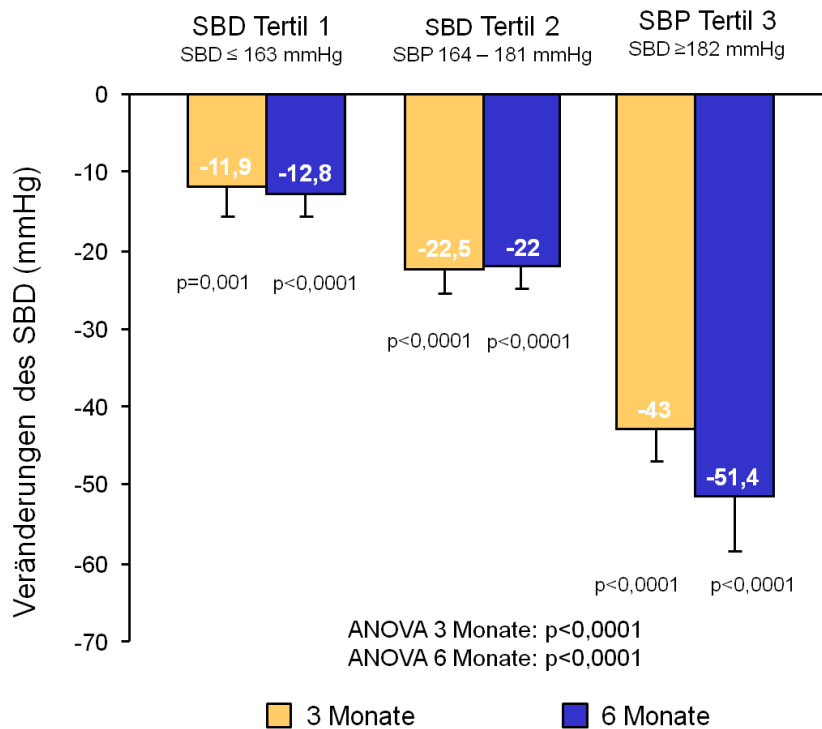
P-Werte sind Vergleiche zur Baseline



### 4.4.2 Blutdrucktertile

Die Einteilung der Patienten in Blutdrucktertile erfolgte anhand ihrer systolischen Blutdruckwerte zum Studienbeginn. Patienten mit einem SBD  $\leq 163$  mmHg wurden der 1. Tertile, Patienten mit einem SBD zwischen 164 mmHg und 181 mmHg der 2. Tertile und Patienten mit einem SBD  $\geq 182$  mmHg der 3. Tertile zugeordnet. Anhand dieser Einteilung wurden die Veränderungen des SBD und der HF analysiert. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen der Tertil-Einteilung und der SBD-Reduktion ( $p < 0,0001$  nach 3 und nach 6 Monaten, Abbildung 22) aber keine Korrelation zwischen der SBD-Tertil-Einteilung und der HF-Reduktion ( $p = 0,519$  nach 3 Monaten,  $p = 0,967$  nach 6 Monaten, Abbildung 23). Die Patienten der 3. Tertile mit den höchsten Blutdruckwerten zur Baseline zeigten dementsprechend auch die größte Reduktion des SBD nach RDN (-43 mmHg nach 3 Monaten, -51,4 mmHg nach 6 Monaten,  $p$  für beide  $< 0,0001$ ). In den Tertilen 1 und 2 wurden geringere Veränderungen des SBD verzeichnet (-11,9 mmHg in der 1. Tertile nach 3 Monaten ( $p = 0,001$ ) und -22,5 mmHg in der 2. Tertile nach 3 Monaten, sowie -12,8 mmHg in der 1. Tertile nach 6 Monaten und -22 mmHg in der 2. Tertile nach 6 Monaten,  $p$  für alle  $< 0,0001$ ). Die entsprechende HF-Veränderung in den Blutdrucktertilen ist in Abbildung 23 dargestellt. Die HF in der 1. Tertile verringerte sich um 1,3 bpm nach 3 Monaten ( $p = 0,387$ ) und um 2,3 bpm nach 6 Monaten ( $p = 0,407$ ). Patienten der 2. Tertile zeigten eine Reduktion der HF um 3,2 bpm nach 3 Monaten ( $p = 0,006$ ) und um 2,2 bpm 6 Monate nach RDN ( $p = 0,224$ ). Ähnliche Veränderungen der HF ließen sich in der 3. Tertile verzeichnen. Die Herzfrequenz nahm nach 3 Monaten um 3,4 bpm ( $p = 0,021$ ) und um 1,7 bpm nach 6 Monaten ( $p = 0,257$ ) im Vergleich zum Ausgangswert ab. Intergruppenvergleiche bezüglich der Herzfrequenzveränderung waren von keiner statistischen Signifikanz; weder nach 3, noch nach 6 Monaten ( $p = 0,519$  nach 3 Monaten,  $p = 0,967$  nach 6 Monaten, Abbildung 23).

#### 4. Ergebnis

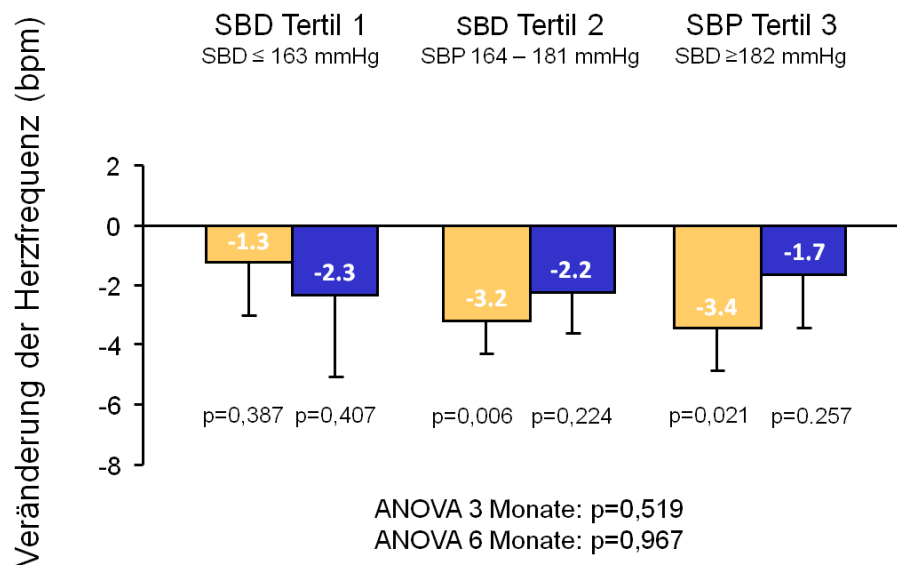


**Abbildung 22: Blutdrucktertile: Veränderung des SBD**

**(3 bzw. 6 Monate nach RDN)**

Werte sind Mittelwerte ± Standardfehler

P-Werte sind Vergleiche zur Baseline



**Abbildung 23: Blutdrucktertile: Veränderung der Herzfrequenz**

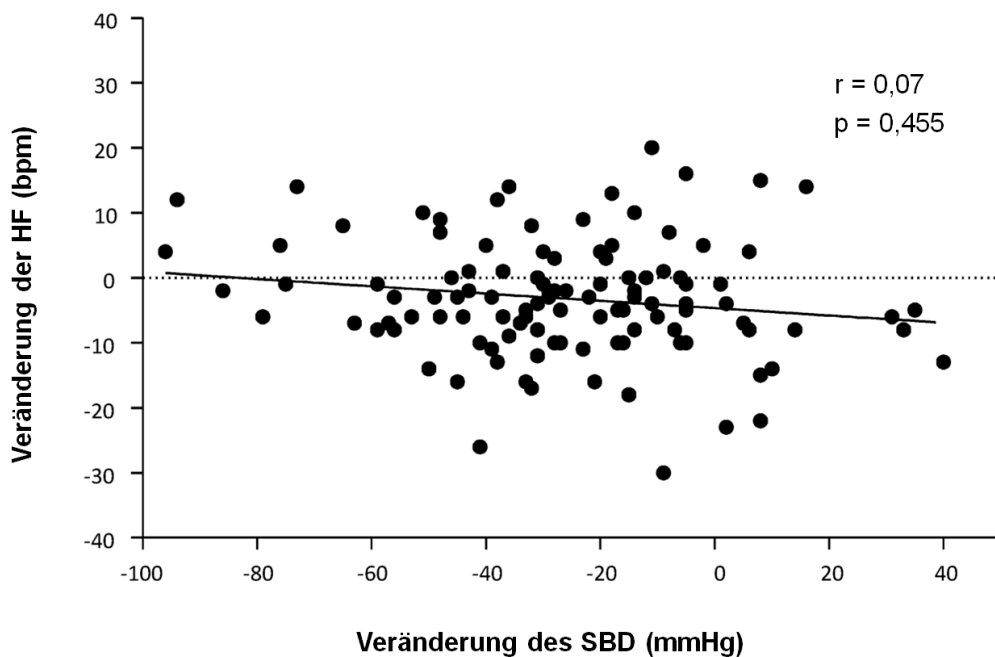
**(3 bzw. 6 Monate nach RDN)**

Werte sind Mittelwerte ± Standardfehler

P-Werte sind Vergleiche zur Baseline

#### 4.4.3 Zusammenfassung: Korrelation zwischen Blutdruckeffekten und Herzfrequenzeffekten

Die HF-Veränderung korrelierte mit der HF zum Zeitpunkt des Einschlusses und auch die SBD-Veränderung zeigte eine Korrelation zum SBD vor RDN. Bei Auftragung der HF-Veränderung (y-Achse, Abbildung 24) gegen die SBD-Veränderung (x-Achse, Abbildung 24) konnte keine signifikante Korrelation dokumentiert werden. Bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,07$  und einem p-Wert von 0,455 lag kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern SBD-Veränderung und HF-Veränderung (3 Monate nach RDN) vor. Auch die Werte nach 6 Monaten waren nicht von statistischer Signifikanz ( $r=-0,102$ ;  $p = 0,369$ ). Diese Ergebnisse zeigten, dass sich die herzfrequenzmodulierenden Effekte teilweise unabhängig von den Blutdruckeffekten zeigten.



**Abbildung 24: Korrelation zwischen HF-Veränderung und SBD-Veränderung**

Streudiagramm zur Untersuchung auf eine Korrelation zwischen der HF-Veränderung und der SBD-Veränderung 3 Monate nach RDN

$r$  = Korrelationskoeffizient

Der P-Wert bezieht sich auf die Korrelation zwischen den Parametern HF-Veränderung und SBD-Veränderung.

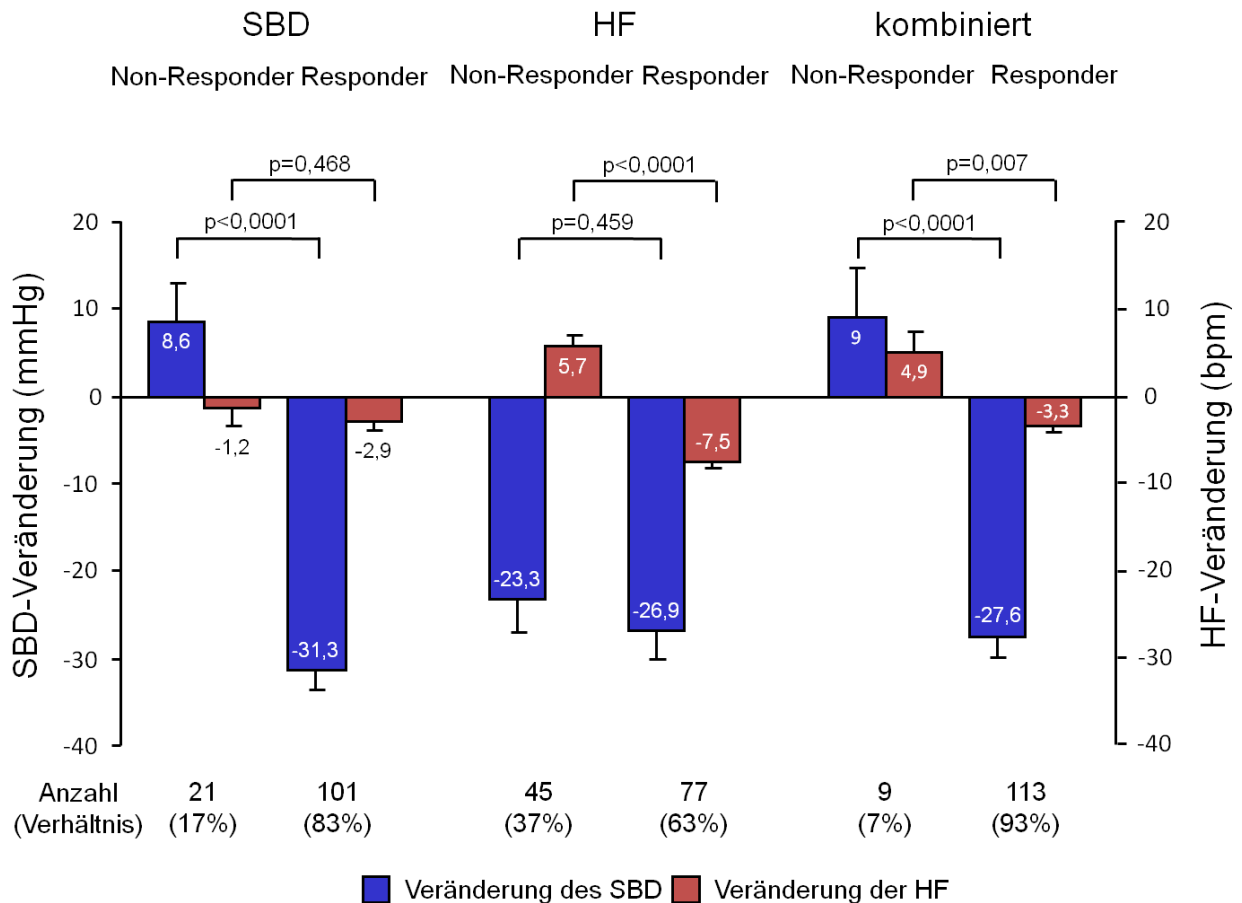
#### 4.5 Patienten mit Ansprechen und Nicht-Ansprechen auf die RDN

Eine Reduktion des SBD  $<10$  mmHg 3 oder 6 Monate nach RDN wurde als ein Nicht-Ansprechen auf die RDN (Non-Response) angesehen (Vgl. 3.2.2). Bei Patienten mit einer Reduktion des SBD  $\geq 10$  mmHg wurde von einem Ansprechen (Response) auf die RDN gesprochen.

In vorgelegter Studie zeigten 21 Patienten (17%) eine Reduktion des SBD  $<10$  mmHg 3 oder 6 Monate nach RDN im Sinne einer Non-Response und werden nachfolgend als Non-Responder bezeichnet. Hunderteins Patienten (83%) hingegen zeigten eine SBD-Reduktion  $\geq 10$  mmHg 3 Monate nach RDN und werden nachfolgend als Responder bezeichnet (Abbildung 25, linke Spalte „SBD“: Non-Responder links, Responder rechts). Auffallend war, dass die Non-Responder im Vergleich zur Responder-Gruppe weniger Aldosteron-Antagonisten einnahmen (4% der Non-Responder vs. 24% der Responder,  $p=0,04$ ). Außerdem zeigte sich in der Gruppe der Non-Responder ein durchschnittlich geringerer SBD zur Baseline ( $166,2 \pm 4,2$  mmHg vs.  $176,9 \pm 1,9$  mmHg;  $p=0,025$ ).

In Kapitel 4.4 wurde bereits beschrieben, dass die HF-Reduktion von der Blutdruckreduktion teilweise unabhängig war. Aus diesem Grund wurde die Herzfrequenzreduktion als weiteres Kriterium zur Definition der Response hinzugezogen. Die mediane Herzfrequenzreduktion lag in der Studie bei  $\geq 3$  bpm (vgl. 4.3). Daher wurde festgelegt, dass bei einer Mindestreduktion der HF von 3 bpm von einem Ansprechen auf die RDN auszugehen ist. Bei separater Betrachtung der HF-Veränderung konnte bei 77 Patienten (63%) eine HF-Reduktion  $\geq 3$  bpm 3 Monate nach RDN dokumentiert werden. Fünfundvierzig Patienten (37%) zeigten in Hinblick auf die HF-Reduktion eine Non-Response (HF-Reduktion  $<3$  bpm) (Abbildung 25 mittlere Spalte „HF“: Non-Responder links, Responder rechts).

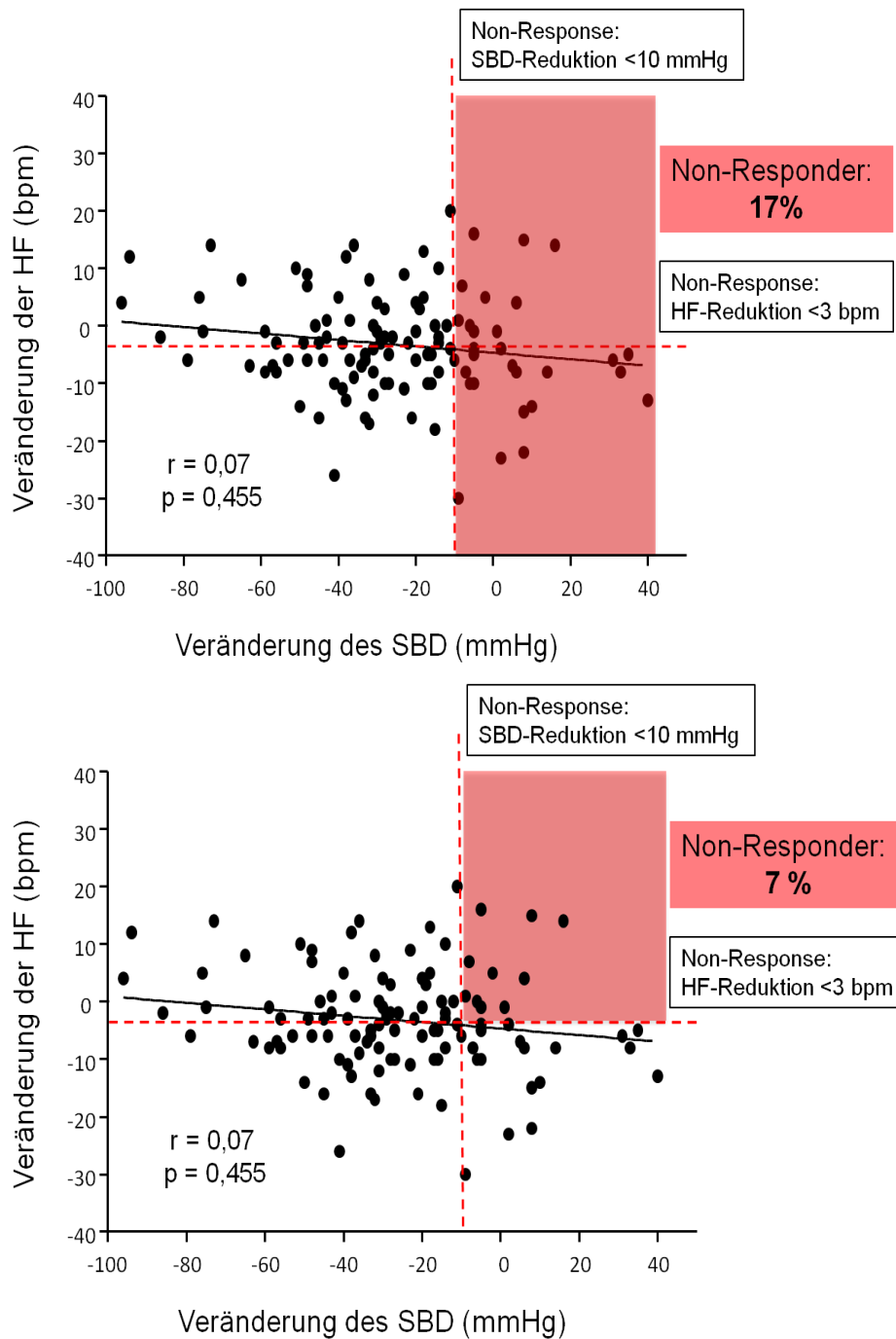
Unter Berücksichtigung beider Kriterien (SBD-Reduktion und HF-Reduktion) ließ sich bei 113 Patienten (93%) eine signifikante Veränderung einer der beiden Parameter 3 Monate nach RDN dokumentieren. Lediglich 9 Patienten (7%) zeigten keine wesentliche SBD- oder HF-Reduktion nach RDN (Abbildung 25 rechte Spalte „kombiniert“: Non-Responder rechts, Responder links).



**Abbildung 25: Responder vs. Non-Responder**

Veränderung des SBD und der HF 3 Monate nach RDN, unterteilt in Non-Responder (Patienten mit Nicht-Ansprechen auf die RDN, jeweils links in den 3 Spalten) und Responder (Patienten mit Ansprechen auf die RDN, jeweils rechts in den 3 Spalten) entsprechend eines Kriteriums für die Response (SBD respektive HF) sowie kombinierte Response (d.h. Response in SBD-Reduktion oder HF-Reduktion). Ein Ansprechen (Response) in Hinblick auf eine SBD-Veränderung ist definiert als Reduktion des SBD  $\geq 10$  mmHg (linke Spalte), ein Ansprechen (Response) bezogen auf die HF als Reduktion der HF  $\geq 3$  bpm (mittlere Spalte). Kombinierte Response bedeutet Reduktion des SBD  $\geq 10$  mmHg oder Reduktion der HF  $\geq 3$  bpm (rechte Spalte).

Die Abbildung 26 veranschaulicht die Veränderung der Non-Responder-Rate bei Hinzuziehen der HF-Reduktion als weiteres Kriterium für die Response-to-treatment. Von den 21 Patienten (17%), die eine Non-Response hinsichtlich der Blutdruckreduktion aufwiesen (rosa hinterlegte Fläche im oberen Diagramm der Abbildung 26), konnte bei 12 Patienten (57%) eine HF-Reduktion  $\geq 3$  bpm dokumentiert werden. Das heißt, bei nur 9 Patienten (7%) (rosa hinterlegte Fläche im unteren Diagramm der Abbildung 26) war weder eine Blutdruckreduktion, noch eine deutliche Herzfrequenzreduktion nach RDN zu verzeichnen. Durch Hinzuziehen eines weiteren Definitionskriteriums der Response sank die Non-Responder-Rate in der Studie somit von 17% (n=21) auf 7% (n=9).



**Abbildung 26: Veränderung der Non-Responder-Rate**

- Streudiagramm zur Darstellung der Non-Responder-Rate (rosa hinterlegt) vor (oben) und nach (unten) Hinzuziehen eines weiteren Definitionskriteriums (HF-Reduktion) der Response
- vertikale Achse: HF-Veränderung (bpm), horizontale Achse: SBD-Veränderung (mmHg),
  - oberes Diagramm: SBD-Reduktion als alleiniges Kriterium für eine Response,
  - unteres Diagramm: SBD-Reduktion und HF-Reduktion als Kriterium für eine Response
  - Streuwerte rechts der vertikalen Markierung (gestrichelt rot): Non-Responder-Rate hinsichtlich der SBD-Veränderung (SBD-Reduktion <10 mmHg)
  - Streuwerte über der horizontalen Markierung (gestrichelt rot): Non-Responder-Rate hinsichtlich der HF-Veränderung (HF-Reduktion <3 bpm)
  - rosa hinterlegte Fläche: Markierung der jeweiligen Non-Responder-Rate

In dieser Studie zeigten 12 der 21 Patienten mit einer SBD-Reduktion <10 mmHg eine Reduktion der HF  $\geq 3$  bpm nach RDN. Wie prognostisch günstig eine Reduktion der HF ist, wurde bereits in der Einleitung beschrieben (2.3.1) und wird im Diskussionsteil (5.2) weiter erläutert.

## 4.6 Weitere Effekte am Herzen

### 4.6.1 Effekte auf die atrioventrikuläre Überleitung

Neben der HF wurden in der Studie weitere elektrokardiografische Auswertungen durchgeführt. Rhythmus, Überleitungszeiten sowie elektrokardiografische Marker einer LVH (Sokolow-Lyon-Index und Cornell Produkt) wurden bestimmt. Tabelle 4 fasst die Auswertungen der EKGs zusammen:

**Tabelle 4: Elektrokardiographische Auswertungen**

	Baseline	3 Mo nach RDN		6 Mo nach RDN	
			p		p
<b>EKG-Analysen</b>	<b>n=127</b>	<b>n=122</b>		<b>n=84</b>	
P-Welle (ms)	92,9 $\pm$ 1,6	95,1 $\pm$ 1,8	0,259	96,2 $\pm$ 2,1	0,052
PQ-Zeit (ms)	164,7 $\pm$ 2,8	176,1 $\pm$ 3,4	<0,0001	174,2 $\pm$ 3,9	<0,0001
PQ-Zeit >200 ms	20 (16%)	36 (31%)	<0,0001	21 (26%)	<0,0001
QRS-Zeit (ms)	90,8 $\pm$ 1,5	91,5 $\pm$ 1,6	0,572	90,2 $\pm$ 1,5	0,076
QRS-Zeit >120 ms	9 (7%)	10 (9%)	0,739	4 (5%)	0,655
QTc-Zeit (ms)	400,2 $\pm$ 3	398,9 $\pm$ 4,4	0,161	405,4 $\pm$ 4,6	0,066
QTc-Zeit $\geq$ 440 ms	19 (14%)	12 (10%)	0,317	7 (8%)	1,0
JT-Zeit (ms)	312,9 $\pm$ 3,1	311,9 $\pm$ 5,9	0,081	319,2 $\pm$ 8,1	0,608

Auswertungen zur Studienbeginn (Baseline), 3 und 6 Monate nach RDN

n gibt die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an

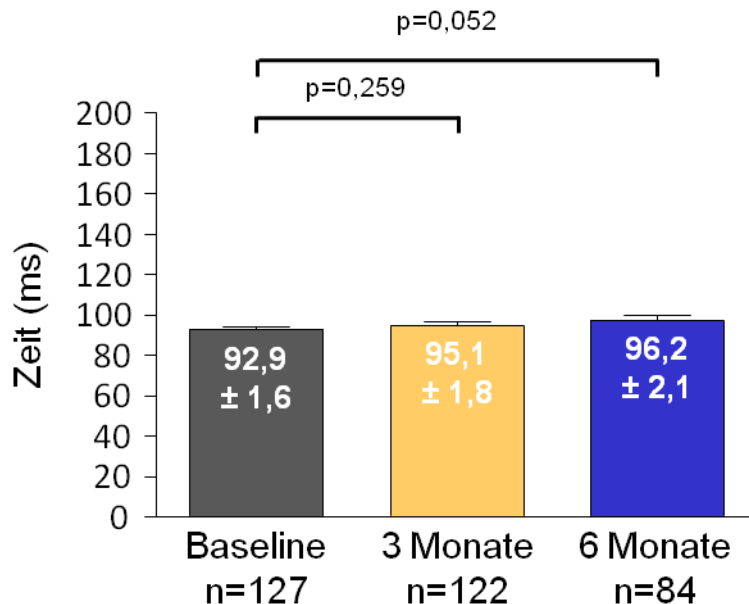
Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler oder Zahlenwerte (%)

P-Werte sind Vergleiche zur Baseline

JT: korrigierte QT Zeit, bei QRS-Dauer >120 ms

## P-Welle

Die mittlere P-Wellendauer betrug  $92,9 \pm 1,6$  ms, wobei es zu keinem signifikanten Anstieg nach 3 und 6 Monaten nach RDN kam ( $95,1 \pm 1,8$  ms nach 3 Monaten mit  $p=0,259$  und  $96,2 \pm 2,1$  ms nach 6 Monaten mit  $p=0,052$ ) (Abbildung 27).



**Abbildung 27:** Veränderung der P-Wellendauer

(3 bzw. 6 Monate nach RDN)

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler

P-Werte sind Vergleiche zur Baseline

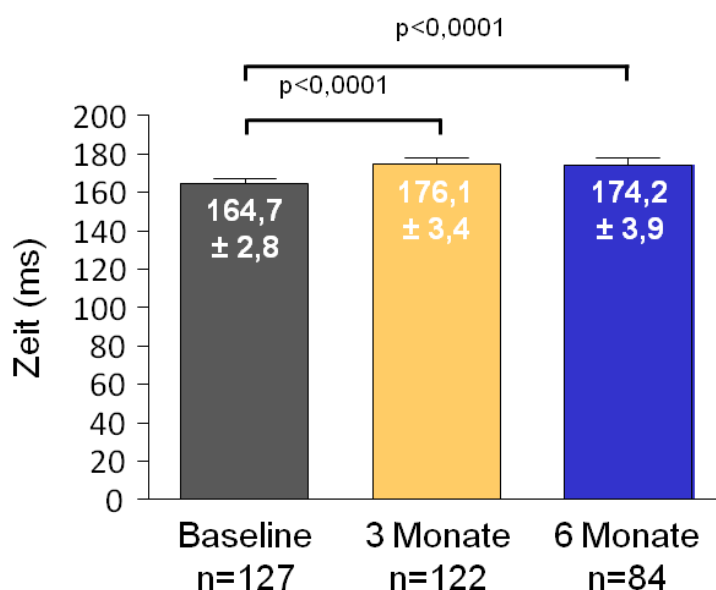
n gibt die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an

## PQ-Zeit

Von statistischer Signifikanz zeigte sich hingegen die Veränderung der PQ-Zeit nach RDN. Bei einer mittleren PQ-Zeit von  $164,7 \pm 2,8$  ms zum Untersuchungsbeginn ließ sich nach RDN eine signifikante Zunahme der PQ-Zeit um  $11,3 \pm 2,5$  ms nach 3 Monaten ( $p < 0,0001$ ) und um  $10,3 \pm 2,5$  ms nach 6 Monaten ( $p < 0,0001$ ) dokumentieren (Abbildung 28). Insgesamt 72 Studienpatienten (57%) zeigten eine Verlängerung ihrer PQ Zeit  $\geq 10$  ms nach RDN, wobei bei diesen Patienten eine im Durchschnitt kürzere PQ-Zeit vor RDN zu verzeichnen war ( $159,7 \pm 3,6$  ms vs.  $164,7 \pm 2,8$ ). Patienten mit einer Verlängerung der PQ-Zeit  $< 10$  ms nach RDN wiesen einen schon deutlich höheren Ausgangswert der PQ-Zeit auf ( $171,1 \pm 4,4$  ms vs.  $159,7 \pm 3,6$  ms,  $p=0,043$ ). Auch in Hinblick auf die HF-Veränderung lässt sich ein signifikanter Unterschied



zwischen der Patientengruppe mit einer Zunahme der PQ-Zeit  $\geq 10$  ms und derer  $< 10$  ms feststellen. Patienten, bei denen sich die PQ-Zeit  $\geq 10$  ms verlängerte, reduzierte sich die HF im Mittel um  $4,1 \pm 1$  bpm 3 Monate nach RDN. Patienten mit einer PQ-Zeitverlängerung  $< 10$  ms zeigten eine HF-Reduktion von lediglich  $0,1 \pm 1,5$  bpm 3 Monate nach RDN ( $p=0,022$ ). Die HF zur Baseline zeigt hingegen keinen signifikanten Unterschied in diesen beiden Gruppen ( $66,7 \pm 1,4$  ms vs.  $64,1 \pm 1,4$  ms;  $p=0,212$ ). Ebenso wenig ließen sich Unterschiede hinsichtlich des Blutdrucks zur Baseline oder anderer Baseline-Charakteristika feststellen.



**Abbildung 28: Veränderung der PQ-Zeit**

(3 bzw. 6 Monate nach RDN)

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler

P-Werte sind Vergleiche zur Baseline

n gibt die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an

Zum Studienbeginn wurde bei 19 Patienten (15%) eine PQ-Zeit  $> 200$  ms dokumentiert. Definitionsgemäß handelt es sich hierbei um einen AV-Block I°. Zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 3 Monaten stieg die Anzahl der Patienten mit einer PQ-Zeit  $> 200$  ms von 15% auf 32%. Einundzwanzig Patienten (17%) mit einer PQ-Zeit  $\leq 200$  ms zur Baseline entwickelten nach RDN eine Verlängerung auf  $> 200$  ms; entsprechend eines AV-Block I° (Gruppe A, Tabelle 5). Verglichen mit Patienten ohne neu aufgetretenen AV-Block I° lassen sich allerdings keine Unterschiede hinsichtlich Baseline-Charakteristika oder der Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen feststellen (Tabelle 5).

#### 4. Ergebnis

**Tabelle 5: Vergleich der SBD-Reduktion und HF-Reduktion zwischen Gruppe A und B**

	<b>Gruppe A n=21 (17%)</b>	<b>Gruppe B n=101 (83%)</b>	<b>p</b>
PQ-Zeit vor RDN (ms)	171,4±3,3	164,4±3,3	0,311
HF vor RDN (bpm)	69,5±3	64,8±1,1	0,089
HF-Veränderung 3 Monate nach RDN (bpm)	-5±2,6	-1,9±0,9	0,77
SBD-Veränderung 3 Monate nach RDN (mmHg)	-25,5±4,8	-24,3±2,7	0,850

Gruppe A: Patienten mit neu aufgetretenem AV-Block I°

Gruppe B: Patienten ohne neu aufgetretenen AV-Block I°

Der Anteil der Patienten mit einem AV-Block I° stieg von 15% auf 32% nach 3 bzw. auf 26% nach 6 Monate postinterventionell ( $p < 0,001$  für beide, Tabelle 6).

**Tabelle 6: Prozentualer Anteil der Patienten mit einem AV-Block I°**

	<b>Baseline</b>	<b>3 Monate nach RDN</b>	<b>6 Monate nach RDN</b>
AVB I°	15%	32%*	26%*

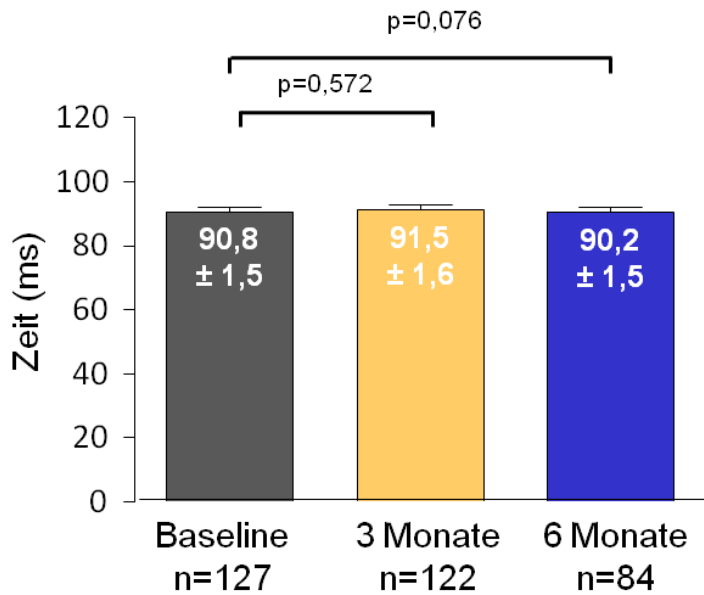
\*  $p < 0,0001$  vs. Baseline

AVB-I°: AV-Block 1. Grades

Bei keinem der Studienpatienten kam es zur Entwicklung eines höhergradigen AV-Blocks nach der RDN. In Kapitel 5.2 wird die prognostische Relevanz einer PQ-Zeit-Verlängerung näher diskutiert.

#### **QRS-Dauer**

Die mittlere QRS-Dauer lag vor RDN bei 90,8±1,5 ms. Weder 3 noch 6 Monate nach RDN zeigte sich eine signifikante Veränderung der QRS-Dauer (91,5±1,6 ms nach 3 Monaten,  $p = 0,572$ ; 90,2±1,5 nach 6 Monaten,  $p = 0,076$ ; Abbildung 29).



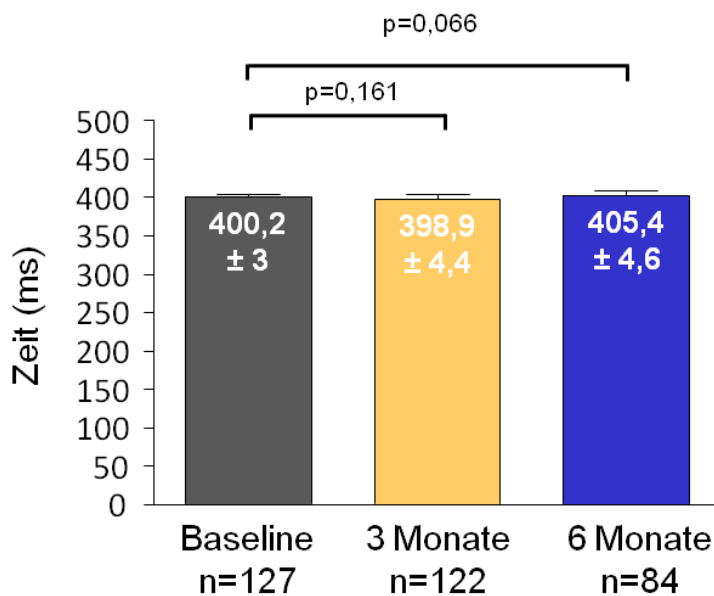
**Abbildung 29: Veränderung der QRS-Dauer**

**(3 bzw. 6 Monate nach RDN)**

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler, P-Werte sind Vergleiche zur Baseline, n gibt die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an

## QT-Zeit

Ebenso konnte keine signifikante Veränderung der QT-Zeit (als QTc korrigiert) festgestellt werden (Abbildung 30).



**Abbildung 30: Veränderung der QT-Zeit**

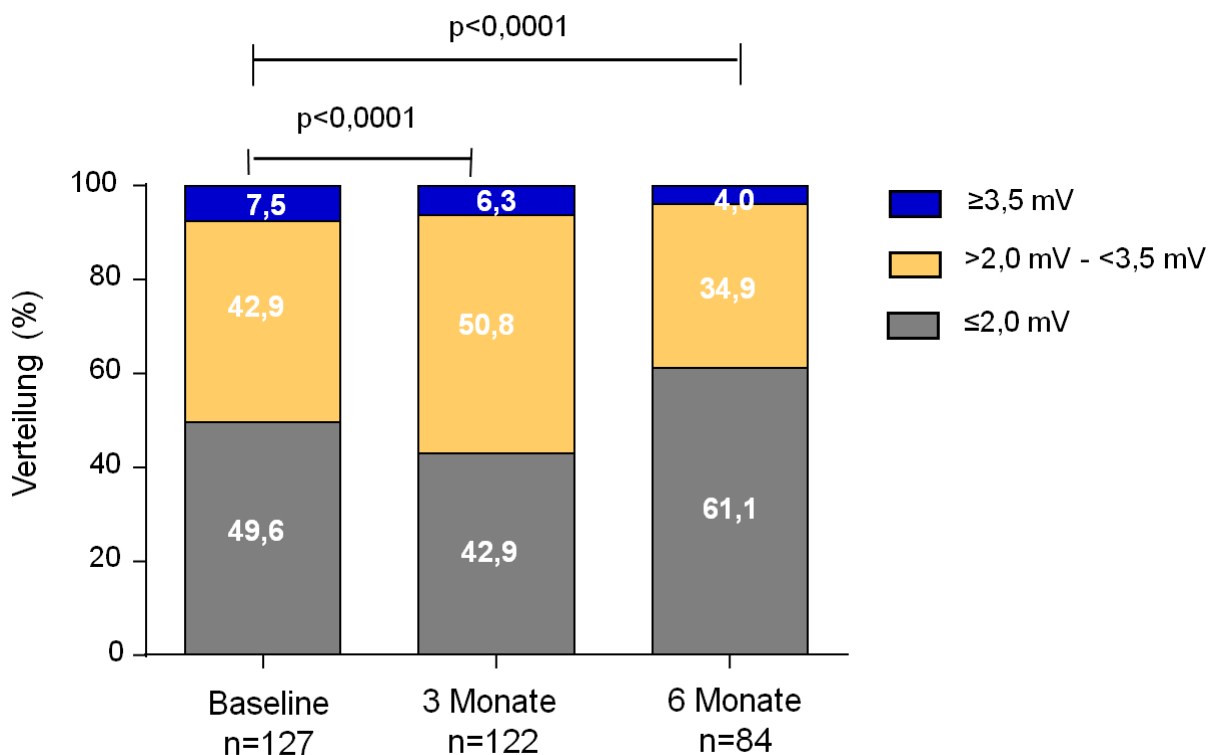
**(3 bzw. 6 Monate nach RDN)**

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler, P-Werte sind Vergleiche zur Baseline, n gibt die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an

#### 4.6.2 Sokolow-Lyon-Index

Der Sokolow-Lyon-Index (SLI) stellt einen elektrokardiografischen Marker für linksventrikuläre Hypertrophie dar. Er wird gebildet aus der Summe der Amplitude der S-Zacke in V1 und der R-Zacke in V5 oder V6 (49), wobei Werte  $\geq 3,5$  mV als Anzeichen für eine LVH angesehen werden.

Bei 7,5% der Studiengruppe wurde zum Einschlusszeitpunkt ein SLI  $\geq 3,5$  mV im Sinne einer LVH dokumentiert. Drei Monate nach RDN reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit erhöhtem SLI ( $\geq 3,5$  mV) auf 6,3% ( $p < 0,0001$ ) und nach 6 Monaten zeigte sich ein weiterer Rückgang auf 4,0% ( $p < 0,0001$ ). Sechs Monate nach der RDN hatten 61,1% der Patienten einen SLI von  $\leq 2,0$  mV (verglichen zu 49,6% vor RDN, Abbildung 31).



**Abbildung 31: Veränderung des Sokolow-Lyon-Index**

**(3 bzw. 6 Monate nach RDN)**

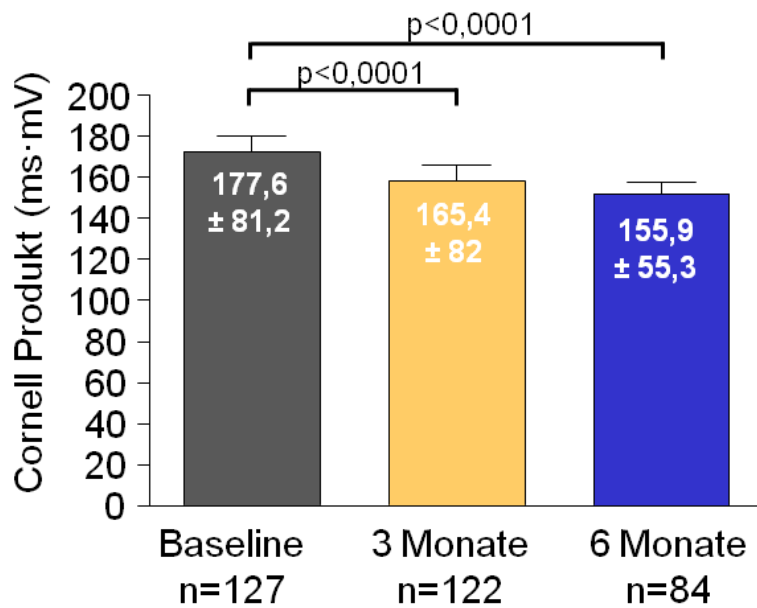
Prozentuale Verteilung der Patienten mit geringem ( $\leq 2,0$  mV), mittlerem (2-3,5 mV) und hohem Sokolow-Lyon-Index im Sinne einer LVH zur Baseline sowie 3 und 6 Monate nach RDN

Werte sind Absolutwerte (%)

P-Werte sind Vergleiche zur Baseline

#### 4.6.3 Cornell Produkt

Das Cornell Produkt wird gebildet aus der Summe der R-Zacke in aVL und der S-Zacke in V3, die anschließend multipliziert wird mit der QRS-Dauer (Einheit: ms·mV). Das Cornell Produkt lag zu Studienbeginn bei  $177,6 \pm 81,2$  ms·mV. Nach 3 bzw. 6 Monaten postinterventionell zeichnete sich eine signifikante Reduktion des Cornell Produktes auf  $165,4 \pm 82$  ms·mV bzw. auf  $155,9 \pm 55,3$  ms·mV ( $p$  für beide  $< 0,0001$ ) ab (Abbildung 32).



**Abbildung 32: Veränderung des Cornell Produktes**

**(3 bzw. 6 Monate nach RDN)**

Cornell Produkt Bestimmung:  $(RaVL + SV3) \times QRS\text{-Dauer}$  (ms·mV)

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler

P-Werte sind Vergleiche zur Baseline

n gibt die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an

## 5 DISKUSSION

Durch die Ablation renaler Sympathikusfasern stellt die RDN ein potentes und komplikationsarmes Verfahren zur Blutdruckreduktion für ausgewählte Patienten mit therapieresistenter Hypertonie dar (92). Es gibt Evidenz, dass die RDN nicht nur die renale sondern auch die Gesamtkörper-sympathische Aktivität reduzieren kann (98,99). Die vorliegende Arbeit zeigte erstmals, dass das Verfahren neben der Blutdruckreduktion auch zu einer Herzfrequenzreduktion führen kann, die teilweise blutdruckunabhängig auftritt. Es stellte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der HF zum Studienbeginn und dem Ausmaß der HF-Veränderung nach RDN heraus. Des Weiteren konnten eine Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit sowie eine Reduktion der EKG-bezogenen linksventrikulären Hypertrophiemarker, dem Sokolow-Lyon-Index und Cornell Produkt, dokumentiert werden. Die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigen somit, dass es nach RDN nicht nur zu einer Reduktion der lokalen renalen Sympathikusaktivität kommt, sondern sie liefern auch indirekte Hinweise auf eine Abnahme der Sympathikusaktivität des Körpers.

### 5.1 Effekte auf den Blutdruck

Bluthochdruck gehört durch seine hohe Prävalenz zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und ist Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit (5). Eine Blutdruckreduktion verringert nachweislich sowohl die Morbidität als auch die Sterblichkeit (29,112). Etwa 5–15% aller Patienten mit Bluthochdruck weisen eine therapieresistente arterielle Hypertonie auf, welche mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist (17,29). Mit der Entwicklung der interventionellen RDN steht ein neues Verfahren zur Behandlung dieser Patienten zur Verfügung. In der multizentrischen Proof-of-Concept-Studie Symplicity HTN-1 (88) konnte bereits nach einem Monat in der Behandlungsgruppe eine signifikante Blutdrucksenkung von 14/10 mmHg ( $p < 0,001$ ) dokumentiert werden. Dieser Effekt nahm über den Nachbeobachtungszeitraum kontinuierlich zu und lag nach 12 Monaten bei 27/17 mmHg ( $p < 0,001$  für SBD,  $p = 0,02$  für DBD) bei nahezu unveränderter antihypertensiver Medikation. Ein erneuter Anstieg des Blutdruckes wurde sowohl während des Studienzeitraums als auch in der aktuell veröffentlichten finalen Nachbeobachtung nach 36 Monaten nicht gesehen, was eine funktionelle Regeneration unwahrscheinlich macht (88,91,113). In der randomisierten, kontrollierten Symplicity HTN-2 Studie ( $n = 106$ ) (90) kam es 6 Monate nach RDN zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks um 32/12 mmHg ( $p < 0,0001$ ), wohingegen der Blutdruck in der Kontrollgruppe unverändert blieb. In den Jahren 2012, 2013 und 2014

wurde oben beschriebene Blutdruckreduktion in einer Reihe von nicht placebo-kontrollierten Studien, Registern (114) und Metaanalysen (115,116) mit unterschiedlichen RDN-Devices (87,117) bestätigt.

Die kürzlich veröffentlichte Symplicity HTN-3 Studie (vgl. 2.6), die zum ersten Mal eine Behandlungsgruppe mit einer invasiven Scheinbehandlung enthielt, erreichte den primären Sicherheitsendpunkt, verfehlte jedoch den primären Effektivitätspunkt. Dieser war definiert als die Änderung des SBD in der Denervationsgruppe im Vergleich zur Scheinbehandlungsgruppe mit einem Mindestunterschied von 5 mmHg 6 Monate nach der Prozedur (97). In beiden Gruppen konnte 6 Monate nach der Randomisierung eine signifikante Blutdruckreduktion dokumentiert werden ( $-14,13 \pm 23,93$  mmHg in der Denervationsgruppe und  $-11,74 \pm 25,94$  mmHg in der Scheinbehandlungsgruppe), doch es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ( $p=0,26$ ). Die Ursachen für das abweichende Ergebnis der Symplicity HTN-3 Studie werden kontrovers diskutiert und obliegen einer multifaktoriellen Genese (118). Post-hoc Analysen der Studieninitiatoren zeigten mehrere potentielle Einflussfaktoren auf, die teilweise die unerwarteten Blutdruckveränderungen in den beiden Gruppen erklären könnten (119). Untersuchungen, die sich mit der technischen Durchführung der RDN in dieser Studie befassten, zeigten, dass das Ausmaß der Blutdruckreduktion in der Denervationsgruppe von der Anzahl der durchgeführten Ablationen in den Nierenarterien abhängig war. Wurden die Patienten aus der Denervationsgruppe entsprechend der Anzahl der vorgenommenen Ablationen ( $\leq 9$ , 10, 11, 12 oder 13,  $\geq 14$ ) gruppiert, zeigte sich mit steigender Anzahl der Ablationen eine zunehmende Differenz bezüglich der SBD-Veränderung zwischen den beiden Behandlungsgruppen ( $p$  Trend = 0,01). Patienten, bei denen  $\geq 14$  Ablationen vorgenommen wurden, zeigten 6 Monate nach RDN die größte Veränderung des SBD ( $-24,3 \pm 26,8$  mmHg). In der entsprechenden Scheinbehandlungsgruppe lag die SBD-Reduktion bei  $10,2 \pm 26,5$  mmHg, was eine Differenz von 14,1 mmHg zwischen den beiden Gruppen ergibt. Die Mehrheit der HTN-3 Studienpatienten aus der Denervationsgruppe erhielt allerdings weniger als 12 Ablationen. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse des Globalen Symplicity Registers, die bislang größte veröffentlichte „real-life“ Datenbank mit 1000 Patienten, zeigte eine mittlere SBD-Reduktion von  $19,3 \pm 22,4$  mmHg 6 Monate nach der RDN (im Vergleich:  $14,3 \pm 23,93$  mmHg in der Symplicity HTN-3 Studie) und eine durchschnittlich größere Anzahl der durchgeführten Ablationen pro Denervation ( $13,5 \pm 4,1$  vs.  $<12$ ) (114). Abgesehen von der Anzahl der Denervationspunkte ist eine Durchführung der Ablationen in allen vier Quadranten (inferior, superior, posterior und anterior) von entscheidender Bedeutung (71). Die Untersuchungen zeigten, dass nur bei 19 Patienten (6%) eine Vier-Quadranten-Ablation in beiden Nierenarterien vorgenommen wurde (bei 253 Patienten wurde in keiner der Nierenarterien eine Vier-Quadranten-Ablation

durchgeführt), was als klinischer Standard anzusehen ist (119). Bei diesen 19 Patienten reduzierte sich der SBD 6 Monate nach der RDN um 24,3 mmHg (im Vergleich zu  $14,13 \pm 23,93$  mmHg für die gesamte Denervationsgruppe). Interessanterweise decken sich diese Werte mit den 6-Monats-Ergebnissen der Symplicity HTN-1 und HTN-2 Studien (91). Insgesamt wurden in der Symplicity HTN-3 Studie 364 Prozeduren von 111 Medizinern in 88 Zentren durchgeführt, wovon 31% der Untersucher nur eine einzige Prozedur praktizierten (97,119). Obwohl es sich bei den Untersuchern um erfahrene Kardiologen / Interventionisten handelte, war die praktische Erfahrung speziell mit der Durchführung der RDN nicht einheitlich. Eine effektive Durchführung der RDN bei allen Patienten aus der Denervationsgruppe in der Symplicity HTN-3 Studie ist demnach fraglich. Ein weiterer Aspekt galt der Subgruppen-Analyse zwischen Afroamerikanern und Nicht-Afroamerikanern. Die Anzahl der Studienteilnehmer mit afroamerikanischer Herkunft lag in der HTN-3 Studie bei rund einem Viertel (97). Es ist bekannt, dass Afroamerikaner genetische Unterschiede zur weißen Bevölkerung aufweisen, die mit einem unterschiedlichen Ansprechen auf diverse Pharmaka einhergehen (120). Studien zeigten, dass Substanzen wie ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker weniger effektiv in der antihypertensiven Therapie der afroamerikanischen Bevölkerung sind, wohingegen Diuretika und Vasodilatoren einen potenten blutdrucksenkenden Effekt zeigen (121). Insgesamt 56% der afroamerikanischen Patienten aus der Scheinbehandlungsgruppe und 46,7% aus der Denervationsgruppe wurden mit einem Vasodilatator behandelt (im Vergleich dazu bei den Nicht-Afroamerikanern: 40,5% in der Scheinbehandlungsgruppe und 33,7% in der Denervationsgruppe). Afroamerikanische Patienten aus der Scheinbehandlungsgruppe mit einem Vasodilatator in der Baseline-Medikation zeigten eine SBD-Reduktion von 21,9 mmHg ( $p < 0,001$ ) 6 Monate nach der Randomisierung. Dieser Effekt war weder bei Afroamerikanern aus der Scheinbehandlungsgruppe ohne Vasodilatator, noch bei Nicht-Afroamerikanern aus der Scheinbehandlungsgruppe zu verzeichnen. Eine solch ausgeprägte SBD-Reduktion in der Scheinbehandlungsgruppe lässt eine Veränderung der Patienten-Compliance oder eine Änderung der Medikation während des Beobachtungszeitraums vermuten. Auffallend ist, dass bei 39% der Symplicity HTN-3 Studienteilnehmer eine Medikamentenänderung (sowohl Art als auch Dosis betreffend) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem 6-Monats-Nachbeobachtungstermin vorgenommen wurde. Dies könnte eine Erklärung für die ausgeprägte Blutdruckreduktion in der Scheinbehandlungsgruppe sein, die auf einer Intensivierung der antihypertensiven Medikamenteneinnahme während des Untersuchungszeitraums beruhte (119).



In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante Reduktion des Blutdrucks nach der RDN ( $-25,5 \pm 2,4 / -8,5 \pm 1,5$  mmHg nach 3 Monaten und  $-28,1 \pm 3 / -10,5 \pm 1,6$  mmHg nach 6 Monaten,  $p$  in beiden Fällen  $\leq 0,001$ ). Diese Werte korrespondieren mit den bereits publizierten Ergebnissen zur RDN (Symplicity HTN-1:  $-21 / -10$  mmHg nach 3 und  $-22 / -11$  mmHg nach 6 Monaten (88), Symplicity HTN-2:  $-24 / -8$  mmHg nach 3 und  $-32 / -12$  mmHg nach 6 Monaten (90)).

Ein Nicht-Ansprechen auf die RDN ist definiert als SBD  $< 10$  mmHg nach der Prozedur (88). In der Symplicity HTN-1 Studie betrug die Rate der Non-Responder 13% (88) und in der nachfolgenden Symplicity HTN-2 Studie 16% (90). In der vorliegenden Studie konnte bei 17% der Studienteilnehmer eine Non-Response dokumentiert werden. Die Gründe für eine Non-Response sind noch nicht vollständig geklärt (108). Verschiedene Ansätze lassen sich herausstellen: Erstens könnte eine unangemessene Patientenauswahl (beispielsweise Patienten mit einer sekundären Hypertonie) ursächlich für das verminderte Ansprechen auf die RDN sein. Durch zahlreiche Voruntersuchungen vor der RDN wurde versucht, diese Ursache möglichst sicher auszuschließen (Vgl. 3.1). Zweitens könnte eine unzureichende Compliance der Patienten hinsichtlich der Medikamenteneinnahme zu einer verminderten Blutdruckreduktion nach RDN führen. Jung et al. konnten anhand toxikologischer Urinuntersuchungen zeigen, dass bis zu 50% der Hypertoniker mit schwer einstellbarem Bluthochdruck partiell oder komplett nicht adhären sind (122). Drittens könnte ein verminderter Einfluss des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese der therapieresistenten Hypertonie eine Rolle spielen. Viertens ist eine ineffektive Durchführung der RDN denkbar, z.B. durch eine unzureichende Verödung renaler Sympathikusfasern oder durch eine zu geringe Anzahl vorgenommener Ablationen. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass bislang kein verlässlicher Parameter zur intraprozeduralen Erfolgskontrolle identifiziert werden konnte. Möglicherweise könnte auch die Region der Nierenarterie, in der die Energie abgegeben wird, zum Erfolg der Prozedur beitragen. So konnte in einer autoptischen Untersuchung von Sakakura et al. die Verteilung der sympathischen Nervenfasern in den Nierenarterien dargestellt werden. In den proximalen und mittleren Abschnitten befinden sich zwar im Mittel mehr Nervenfasern ( $39,6 \pm 16,7$  im proximalen und  $39,9 \pm 13,1$  im mittleren Abschnitt) als in den distalen Nierenarterienabschnitten ( $33,6 \pm 13,1$ ), jedoch ist der Abstand zum Gefäßlumen in den distalen Segmenten am geringsten (71). Durch eine höhere Anzahl an Ablationen sowie eine möglichst geringe Distanz zu den sympathischen Nervenfasern, wird die Wahrscheinlichkeit, eine erfolgreiche Ablation durchzuführen und somit eine suffiziente Reduktion der sympathischen Nervenaktivität zu erzielen, erhöht. Basierend auf den obigen Erkenntnissen, steigt somit in den distalen Bereichen der Nierenarterie die Wahrscheinlichkeit mehr Nervenfasern zu veröden (123).

Bisherige Studien zeigten, dass der Ausgangsblutdruckwert den größten Einfluss auf die systolische Blutdruckreduktion nach RDN hat (93,113,114,124,125). So wurde bei Patienten mit mäßigem Bluthochdruck (Office-Blutdruck  $\geq 140/90$  und  $< 160/100$  mmHg, wobei die Therapieresistenz durch eine ABPM  $> 130/80$  mmHg bestätigt wurde) eine durchschnittlich geringere Blutdruckreduktion nach RDN dokumentiert ( $-13/-7$  mmHg 6 Monate nach RDN,  $p < 0,001$ ) (125). Aus dem Globalen Symlicity Register geht hervor, dass Patienten mit einem Office-Blutdruck  $> 160$  mmHg eine durchschnittliche Reduktion des SBD von 21,4 mmHg nach RDN aufweisen (114). Und auch in der vorliegenden Arbeit wiesen Patienten der 3. Blutdrucktertile (SBD  $\geq 182$  mmHg) die größte Blutdruckreduktion nach 6 Monaten auf.

### 5.2 Effekte auf die Herzfrequenz

Eine erhöhte HF trägt zur Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen bei und ist mit einer erhöhten Prävalenz von Begleiterkrankungen assoziiert (126,127). Unabhängig von einer medikamentösen Blutdruckreduktion oder einer Modulation anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren stellt eine erhöhte HF einen Prädiktor für die Mortalität bei Patienten mit arterieller Hypertonie dar (128). Darüber hinaus spielen sowohl eine erhöhte HF als auch eine autonome Dysfunktion in der Pathogenese der Herzinsuffizienz eine entscheidende Rolle (129,130). So wird der HF-Reduktion ein positiver Einfluss auf die Morbidität und Mortalität (127) bei herzinsuffizienten Patienten zugeschrieben, was demnach einen zentralen Therapieansatz bei diesen Patienten darstellt. Die Studie zur systolischen Herzinsuffizienz-Behandlung (systolic heart failure treatment = SHIFT) mit dem If (funny current) Inhibitor Ivabradin konnte zeigen, dass durch eine medikamentöse Reduktion der HF eine Verringerung der Sterblichkeit und Hospitalisierung von 18% erreicht werden kann. Eine 5 bpm höhere HF war dagegen mit einem 16% höheren Risiko kardiovaskuläre Ereignisse zu entwickeln vergesellschaftet (31). Eine Reduktion sympathischer Aktivität durch die RDN und damit einhergehend eine Reduktion der HF könnte neben den Patienten mit einer Hypertonie, auch für Patienten mit Herzinsuffizienz prognostisch günstig sein.

In der gegenwärtigen Studie nahm die HF um  $2,6 \pm 1$  bpm 3 Monate nach RDN ( $p = 0,001$ ) und um  $2,1 \pm 1,1$  bpm 6 Monate nach RDN ( $p = 0,046$ ) ab. Interessanterweise ließ sich nur bei Patienten mit einer Ausgangs-HF  $> 60$  bpm eine signifikante HF-Reduktion nach RDN dokumentieren. Patienten mit einer HF  $\leq 60$  bpm zeigten nach RDN hingegen einen tendenziellen Anstieg der HF ( $+2,7 \pm 1,2$  bpm nach 3 Monaten,  $p = 0,035$  und  $+2,5 \pm 1,4$  bpm nach 6 Monaten,  $p = 0,113$ ). Diese unterschiedlichen Effekte könnten den komplexen sympathischen-

parasympathischen Interaktionen am Sinusknoten zugeschrieben werden. Das Phänomen der reziproken Erregung (131) könnte bei Patienten mit niedrigeren Ausgangswerten und einem tendenziellen Anstieg der HF nach RDN zum Tragen kommen (Abbildung 33). Dieser Effekt beschreibt, dass sympathische Nervenfasern postganglionäre parasympathische Fasern erregen können und so eine vagale Reaktion (in Form einer Reduktion der Herzfrequenz) auslösen können. Durch Abnahme der sympathischen Aktivität durch die RDN entfällt dieser Feedbackmechanismus auf den Parasympathikus mit seinem negativ chronotropen Einfluss. Es resultiert ein Anstieg der HF bei den entsprechenden Patienten. Festzuhalten ist, dass weder symptomatische Bradykardien noch Tachykardien nach der Prozedur zu dokumentieren waren und dementsprechend die Sicherheit des Verfahrens bestätigt wird.



**Abbildung 33: Reziproke Erregung an der Herzmuskelzelle**

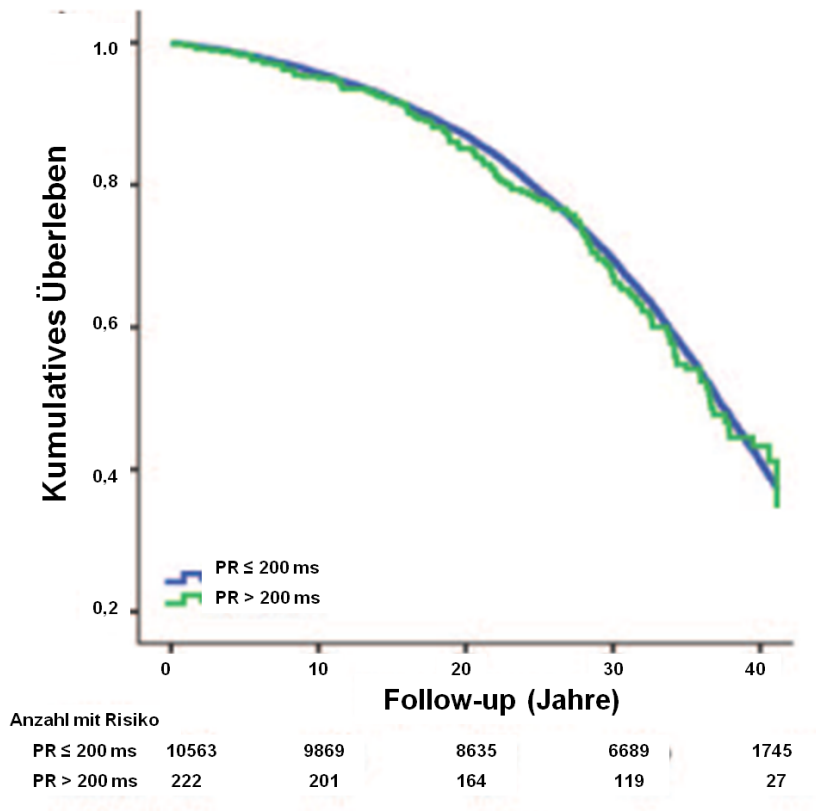
Kardiale sympathische Aktivität kann über postganglionäre parasympathische Fasern (PPF) eine vagale Aktivierung in Form von einer Acetylcholinfreisetzung hervorrufen

modifiziert nach: (131)

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine blutdruckunabhängige Veränderung der Herzfrequenz nach der RDN. Eine Auftragung der HF-Veränderung gegen die SBD-Veränderung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang ( $r=0,07$ ,  $p=0,455$ , Abbildung 24). Es ist bekannt, dass die RDN nicht nur zu einer Reduktion des renalen Noradrenalin-Spillovers (-47%) im Sinne einer Reduktion sympathischer Aktivität in den Nierenarterien führen kann [88], sondern es konnte auch eine Reduktion der Gesamtkörper-Noradrenalin-Spilloverrate (-42%) [98] dokumentiert werden. Die Auswirkung der RDN auf die HF kann als Ausdruck einer Reduktion der Gesamtsympathikusaktivität des Körpers interpretiert werden, die durch renale afferente sympathische Fasern vermittelt wird. Eine Reduktion der HF  $\geq 3$  bpm nach RDN wurde bei 63% ( $n=77$ ) der Studienpopulation beobachtet. Um die Frage nach einem erfolgreichen Ansprechen (Response) auf die RDN weiter zu untersuchen und vor dem Hintergrund, dass sich die HF-Veränderung unabhängig von der Blutdruckveränderung zeigte, führte man in der

vorliegenden Studie die HF-Reduktion als ein weiteres Response-Kriterium (HF-Reduktion  $\geq 3$  bpm, entsprechend der medianen HF-Reduktion) ein. Lediglich 9 Patienten (7%) zeigten weder eine eindeutige SBD-Reduktion ( $\geq 10$  mmHg), noch eine wesentliche HF-Reduktion ( $\geq 3$  bpm) nach der RDN (Vgl. Abbildung 26). Von den ursprüngliche 21 Non-Respondern (SBD-Reduktion  $< 10$  mmHg) zeigten allerdings 57% ( $n=12$ ) eine Response hinsichtlich der HF-Veränderung (Reduktion der HF  $\geq 3$  bpm). Dies beschreibt die Vielfältigkeit der Effekte der RDN, die sich nicht ausschließlich auf die Blutdruckreduktion beschränken. Die echokardiografischen Untersuchungen von Schirmer et al. bestätigen den blutdruckunabhängigen Effekt der HF-Veränderung nach RDN (105). Auch andere Einflüsse der RDN auf die myokardiale Funktion zeigen keine Korrelation zur Blutdruckänderung. Unter Anderem dokumentierten Hering et al. anhand Pulswellenmessungen eine blutdruckunabhängige Reduktion des Augmentationsindex nach RDN (132) und Mahfoud et al. zeigten anhand von Magnetresonanztomografie-Analysen teilweise blutdruckunabhängige Effekte der RDN auf die LVH (106).

Die im Elektrokardiogramm gemessene PQ-Zeit beschreibt die Zeit vom Beginn der Vorhoferregung bis zur Ventrikelpolarisation. Elektrokardiografisch ist eine PQ-Zeit  $> 200$  ms als AV-Block I° definiert, was Ausdruck einer Größenzunahme des Vorhofs oder Zeichen einer verlängerten atrioventrikulären Überleitung sein kann. Die PQ-Zeit verlängerte sich in dieser Studie um  $10,3 \pm 2,5$  ms nach 6 Monaten. Bei 26% der Studienteilnehmer wurde 6 Monate nach RDN eine PQ-Zeit  $> 200$  ms im Sinne eines AV-Block I° beobachtet (vs. 15% zu Studienbeginn). Ergebnisse früherer Studien haben zur Annahme geführt, dass eine Verlängerung der PQ-Zeit mit einem prognostisch günstigen Outcome vergesellschaftet ist (133-135). Neuere Studien von Cheng und Magnani stellten hingegen einen Zusammenhang zwischen einem verlängertem PQ-Intervall und dem Auftreten von Vorhofflimmern sowie der Indikation zur Herzschrittmacherimplantation dar (136,137). Es ist jedoch anzumerken, dass sowohl Cheng als auch Magnani ihre Analysen an älteren, multimorbiden Patienten (Teilnehmer der Framingham-Studie) durchgeführt haben. Die PQ-Zeit-Verlängerung in der Population von Cheng und Magnani ist womöglich Ausdruck fibrotischer oder kalzifizierender, d.h. struktureller Veränderungen am Herzen (138). Eine Studie von Aro et al. mit annähernd 11000 Studienteilnehmern im mittleren Lebensalter konnte einem AV-Block I° keine erhöhte Sterblichkeit zuschreiben. Weder ein Anstieg der Hospitalisierungsraten, noch eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse war mit einer PQ-Zeit  $> 200$  ms assoziiert (139) (Abbildung 34). Beim Vergleich der Studiengruppen von Cheng und Aro entspricht die Studiengruppe dieser Arbeit eher derer von Aro et al.



**Abbildung 34: PQ-Zeit-Verlängerung: Alters-und Geschlechtsadaptierte Überlebens-Plots**

Bezogen auf die Gesamtmortalität im Vergleich zwischen Patienten mit PQ-Verlängerung >200ms (grün) und Patienten ohne PQ-Verlängerung ≤200ms (blau)

PR-Intervall entspricht der PQ-Zeit wenn keine Q-Zacke vorhanden ist und wird hier als identisch zur PQ-Zeit angenommen

Quelle: (139)

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Korrelation zwischen der Verlängerung der PQ-Zeit und der Herzfrequenzreduktion (Vgl. 4.6.1). Patienten mit einer Verlängerung der PQ-Zeit nach der RDN zeigten eine deutlich höhere Reduktion der Herzfrequenz zu den Nachbeobachtungszeitpunkten ( $4,1 \pm 1$  bpm vs.  $0,1 \pm 1,5$  bpm 3 Monate nach RDN,  $p=0,022$ ). Es ist hervorzuheben, dass sich die Dauer der P-Welle, als Ausdruck der Vorhofaktivität, nach der RDN nicht verlängerte. Daher ist nicht von einer Veränderung auf Vorhofebene mit konsekutiver Erhöhung des Risikos Vorhofflimmern zu entwickeln auszugehen, was Cheng et al. diskutierten. Weiterhin ist festzuhalten, dass die vorgelegte Studie Kurzzeiteffekte beschreibt. Es ist daher wahrscheinlich, dass die Veränderungen der PQ-Zeit eher auf eine Verminderung autonomer Nervenaktivität am Herzen als auf strukturelle Veränderungen am AV-Knoten oder den Vorhöfen zurückzuführen sind. Es ist bekannt, dass das Schrittmacherzentrum am Herzen autonomer Regulation unterliegt. Im Gegensatz zum Sinusknoten unterliegt der AV-Knoten keinem akzentuierten Antagonismus (140). Demzufolge ist anzunehmen, dass eine Reduktion sympathischer Aktivität eine lineare Verlängerung der AV-Überleitungszeit zur Folge hat. Daher

scheint die PQ-Zeit ein geeigneter Parameter zu sein, mit dem eine direkte Aussage über die autonome Nervenaktivität am Herzen gemacht werden kann.

In der gegenwärtigen Studiengruppe wurden 88% der Teilnehmer mit einem  $\beta$ -Blocker und 46% mit einem zentralen  $\alpha$ -Agonisten behandelt. Beide Substanzgruppen führen zu einer Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung im Sinne einer PQ-Zeit-Verlängerung. Während der Follow-up-Untersuchungen wurden keine Medikamentenänderungen in diesen Substanzgruppen vorgenommen. Bei keinem der untersuchten Patienten trat während der sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit ein höhergradiger AV-Block oder Vorhofflimmern auf. Auch hinsichtlich der ventrikulären De- und Repolarisation am Herzen (im EKG als QRS- und QT-Zeit dargestellt) zeigten sich nach RDN keine Veränderungen (Abbildungen 29 und 30). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung keinen Effekt der RDN darstellt, der mit einem höheren kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet wäre, sondern viel mehr Ausdruck einer reduzierten sympathischen Aktivität am Erregungsleitungssystem des Herzens ist.

### 5.3 Effekte auf die linksventrikuläre Hypertrophie

Die linksventrikuläre Hypertrophie stellt einen maßgeblichen Prädiktor für eine erhöhte kardiale Morbidität und Sterblichkeit dar (41,42). Eine stetige Erhöhung des Blutdrucks führt zu strukturellen Veränderungen am Herzen, die mit der Entstehung einer LVH und nachfolgend mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz einhergehen können (58-60). In der LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) Studie konnte ein direkter Zusammenhang zwischen im EKG diagnostizierter LVH und dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes hergestellt werden (55). Die medikamentöse Therapie der LVH ist nicht einheitlich und zum Teil sehr umstritten. Einige Studien schreiben der antihypertensiven Therapie mit einer Zielblutdruckeinstellung  $\leq 140/90$  mmHg den größten therapeutischen Effekt in der Therapie der LVH zu (141). Die LIFE Studie zeigte eine größere Reduktion der LVH nach der Therapie mit dem Angiotensin-Rezeptor-I-Blocker Losartan als nach einer konventionellen  $\beta$ -Blocker-Behandlung (142). Andere Studien hingegen stellten einen größeren antihypertrophischen Effekt durch die medikamentöse Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems im Vergleich zu einer gleichwertigen antihypertensiven Therapie mit Pharmaka anderer Wirkstoffklassen heraus (143).

Eine hypertensive LVH ist mit einer erhöhten sympathischen Aktivität am Herzen vergesellschaftet. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der kardialen NA-Spilloverrate und der linksventrikulären Masse ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ) (144). Durch Modulation des autonomen Nervensystems kann die RDN möglicherweise Einfluss auf die Entwicklung einer LVH nehmen und so das Auftreten kardialer Ereignisse positiv beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Reduktion der LVH anhand EKG-bezogener Marker (Sokolow-Lyon-Index und Cornell Produkt) dokumentiert werden. Das Cornell Produkt reduzierte sich von  $177,6\pm 81,2$  ms·mV auf  $155,9\pm 55,3$  ms·mV 6 Monate nach RDN ( $p<0,0001$ ) und der Anteil der Patienten mit einem Sokolow-Lyon-Index  $\geq 3,5$  mV verringerte sich von 7,5% auf 4,0% nach 6 Monaten ( $p<0,0001$ ). Echokardiografisch stellt u.a. der linksventrikuläre Masseindex (LVMI) einen Parameter zur Beurteilung einer LVH dar. Studien konnten eine Reduktion des LVMI sowie eine Verbesserung der diastolischen Funktion nach RDN zeigen (104,105). Die Magnetresonanztomografie des Herzens (Kardio-MRT) stellt im Vergleich zum EKG und zur Echokardiographie ein sensitiveres Verfahren zur Diagnostik struktureller kardialer Veränderungen dar (107). Eine multizentrische, kontrollierte, verblindete Studie von Mahfoud et al. konnte die im EKG und im Echo beschriebenen Effekte der RDN auf die LVH verifizieren (106). Die Auswertungen der Kardio-MRTs zeigten u.a. eine Reduktion des LVMI sowie eine Verbesserung der Ejektionsfraktion bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion zum Untersuchungsbeginn.

Sowohl im EKG, als auch in der Echokardiografie und im MRT ließ sich eine Reduktion der LVH nach RDN verzeichnen. Die Modulation des autonomen Nervensystems durch die RDN geht mit einer Reduktion der Gesamtkörper-sympathischen Aktivität einher (99), woraus direkte strukturelle Veränderungen am Herzen resultieren können (Vgl. Abbildung 10). Experimentelle Studien zeigten, dass sympathische Fasern einen direkten Einfluss auf die  $\alpha$ -Rezeptoren in den Herzmuskelzellen haben. Liegt eine sympathische Überaktivität am Herzen vor, kann es durch die vermehrte Stimulation dieser  $\alpha$ -Rezeptoren zur Entwicklung bzw. Progression der LVH kommen (145,146). Der kombinierte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blocker Carvedilol konnte in klinischen Studien seine Wirksamkeit in der Therapie der LVH beweisen. Der positive therapeutische Effekt dieses Medikamentes beruht v.a. auf der  $\alpha$ -Rezeptor-vermittelten Hemmung sympathischer Nervenfasern, wodurch auf die strukturelle Veränderung am Herzen Einfluss genommen werden kann (147). Dieser Zusammenhang zwischen der sympathischen Aktivität am Herzen und der Pathogenese der LVH könnte die in dieser Studie beschriebenen Effekte auf die LVH (Reduktion des SLI und des Cornell Produktes) unterstützen.

### 5.4 Zukunft

Die Herzinsuffizienz ist eine chronische Erkrankung, die ungefähr 1-4% der Erwachsenen der westlichen Nationen betrifft und in den letzten Jahren an Prävalenz zugenommen hat (148,149). Klinische Symptome wie Dyspnoe, Anämie, Leistungsminderung schränken nicht nur die Lebensqualität der Patienten stark ein, sondern erhöhen auch die Anzahl der Hospitalisierungen und Todesfälle in den vergangenen Jahren (150). Die Ziele der Herzinsuffizienztherapie stellen demnach eine Besserung der Symptome, eine Reduktion der Hospitalisierungsrate sowie eine Verbesserung der Überlebensrate dar (151). Beta-Blocker, die Hemmung der Angiotensin-Achse sowie Aldosteron-Antagonisten konnten die Morbidität und Sterblichkeit der Herzinsuffizienz reduzieren (152). Dennoch bleibt die Prognose der Herzinsuffizienz schlecht (150). Zur Entstehung sowie Progression der Herzinsuffizienz spielt eine erhöhte sympathische Aktivität am Herzen eine übergeordnete Rolle (153,154). Ferguson stellte sogar eine Korrelation zwischen der Ausprägung der sympathischen Nervenaktivität (SNA) und der Einteilung der Herzinsuffizienz in die NYHA-Stadien (New York Heart Association) dar (155). Eine tierexperimentelle Studie zeigte, dass die Blockierung kardialer sympathischer afferenter Fasern neben einer HF-Reduktion auch eine Verbesserung von struktureller sowie funktioneller Eigenschaften am Herzen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz bewirken kann (153). Eine chronische sympathische Überaktivität ist demnach sowohl in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie und der LVH (144) als auch in der Pathogenese der Herzinsuffizienz (153,156) von entscheidender Bedeutung. Durch die RDN reduziert sich nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Gesamtkörper-sympathische Aktivität (99). Daher ist anzunehmen, dass die RDN auch positive Effekte bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben könnte. Eine first-in-man Studie aus Großbritannien (157) konnte bereits erste Erfolge bei der Anwendung der RDN bei Patienten mit Herzinsuffizienz aufzeigen. Eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der klinischen Symptomatik wurde beschrieben. Eine weitere Studie zum Einfluss der RDN bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz „DIASTOLE“ befindet sich in der Rekrutierungsphase (158). Weitere Studien zur RDN als Therapieoption bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind auf „clinicaltrials.gov“ gelistet und befinden sich zum größten Teil ebenfalls noch in der Rekrutierungsphase. Unter kritischer Betrachtung muss jedoch auf die Studie von Cohn et al. (159) hingewiesen werden. Die medikamentöse Inhibition sympathischer Aktivität bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem Imidazol-Rezeptoragonisten Moxonidin erhöhte die Sterblichkeit in der Behandlungsgruppe. So könnte die verabreichte Dosis des Medikamentes eine zu große Reduktion sympathischer NA-Ausschüttung bewirkt haben, was zu einer Minderversorgung lebenswichtiger Organe führte. Die Reduktion des SBD und der HF nach RDN standen mit den entsprechenden Ausgangswerten in Zusammenhang. So zeigte sich in der vorliegenden Arbeit keine weitere



Reduktion der HF nach RDN bei Patienten mit Ausgangswerten der HF  $\leq 60$  bpm, wohingegen erst Patienten mit einer höheren Baseline-HF ( $\geq 70$  bpm) eine relevante Reduktion der HF von  $8,5 \pm 1,4$  bpm aufzeigten. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass kein höhergradiger AV-Block diagnostiziert wurde. Weitere Studien müssen folgen, die die Effektivität und Sicherheit der RDN bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchen.

### 5.5 Limitationen

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie. Daher kann ein Placebo-Effekt nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Es ist jedoch festzuhalten, dass sich die in dieser Studie beschriebenen Blutdruckveränderungen mit den Ergebnissen bisheriger kontrollierter und randomisierter Untersuchungen decken (90). Es ist nicht völlig auszuschließen, dass die Blutdruckveränderungen möglicherweise von einer genaueren und gewissenhafteren Medikamenteneinnahme der Patienten nach RDN beeinflusst worden sein könnten (97). Die Compliance der Patienten bezüglich der Einnahme der antihypertensiven Medikation wurde nicht gesondert untersucht, jedoch wurden die Patienten vor dem Einschluss zur Studie sowie bei jedem Arztkontakt im Rahmen des Studienprotokolls zur kontinuierlichen Einnahme ihrer Medikamente angewiesen. Um eine solche Beeinflussung komplett ausschließen zu können, müssten Medikamentenspiegel im Urin und Blut abgenommen und bei allen Nachbeobachtungsuntersuchungen miteinander verglichen werden bzw. die Patienten unter stetiger Beobachtung bzw. Hospitalisierung hinsichtlich der Medikamenteneinnahme stehen. Die Auswertungen basierten auf einem Ruhe-12-Kanal-EKG, das den Nachteil haben könnte, dass die Aufzeichnungen womöglich tageszeitliche Schwankungen der körperlichen Verfassung der Patienten nicht berücksichtigt haben. Diesbezüglich würden sich Langzeit-Messungen eignen, um eine bessere Differenzierung zwischen der HF am Tag und in der Nacht darzustellen. Jedoch ist festzuhalten, dass die Studie an einem mit der RDN sehr erfahrenen Zentrum durchgeführt wurde und dass sowohl die Blutdruck- als auch die EKG-Aufzeichnungen hoch standardisiert erfolgten.

### 5.6 Schlussfolgerung

Die vorgelegte Arbeit hat gezeigt, dass die RDN neben einer Blutdruckreduktion auch zu einer Reduktion der Herzfrequenz sowie zu einer Verlängerung der PQ-Zeit führen kann. Diese Effekte lassen darauf schließen, dass es durch die RDN zu Veränderungen auf der Ebene des Erregungsleitungssystems des Herzens kommt. Es wurden weder signifikante Bradykardien noch höhergradige AV-Blockierungen oder Vorhofflimmern diagnostiziert. Daher ist davon auszugehen, dass den Effekten ein günstiger Wert, als Ausdruck einer Reduktion übermäßiger sympathischer Aktivität am Herzen, zuzuschreiben ist. Die Reduktion des Cornell Produktes sowie des Sokolow-Lyon-Index im Sinne einer Reduktion der LVH stellen einen weiteren pleiotropen Wirkmechanismus der RDN dar. Sowohl eine erhöhte Herzfrequenz als auch eine LVH sind unabhängige Prädiktoren für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (126,127). Durch Modulation des autonomen Nervensystems des Herzens könnten sich günstige Effekte der RDN auf die Entstehung und Progression einer Herzinsuffizienz ergeben. Die RDN könnte als innovative Therapieoption in der Herzinsuffizienzbehandlung eingesetzt werden.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der letzten Jahre handelt es sich bei der RDN um ein junges Verfahren, das, gerade nach der Veröffentlichung der Symplicity HTN-3 Studie, weiterer Untersuchungen bedarf. Durch klinische sowie experimentelle Untersuchungen müssen Schwächen und mögliche Fehlerquellen herausgestellt werden, damit nicht nur die Patientenselektion sondern auch die Wirksamkeit dieses interventionellen Verfahrens optimiert werden können. In diesem Zusammenhang sind weitere Langzeit-Studien notwendig, die die Effekte auf einen langen Zeitraum bezüglich Sicherheit und Effektivität untersuchen, damit die RDN auch auf lange Sicht als Therapieoption für Patienten mit Bluthochdruck in Frage kommt, bei denen die konventionelle pharmakologische Behandlung keine ausreichende Wirkung erbringen konnte.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Group CRAC. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:143-52.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013;34:3028-34.
4. Collaboration TGBOMRFFCD. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014.
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M 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. *Lancet* 2012;380:2224-60.
6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
7. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007;49:69-75.
8. Prugger C, Heuschmann PU, Keil U. Epidemiology of hypertension in Germany and worldwide. *Herz* 2006;31:287-93.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013.
10. Mason PJ, Manson JE, Sesso HD, Albert CM, Chown MJ, Cook NR, Greenland P, Ridker PM, Glynn RJ. Blood pressure and risk of secondary cardiovascular events in women: the Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS). *Circulation* 2004;109:1623-9.
11. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Collaboration PS. 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;360:1903-13.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.

14. de la Sierra A, Oliveras A, Armario P, Lucas S, COMBICONTROL erdlide. Control of blood pressure in hypertensive patients on combination therapy. *Med Clin (Barc)* 2013.
15. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28:463-8.
16. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:725-31.
17. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D et al. 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. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
18. 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;100:483-91.
19. Viera AJ. Resistant hypertension. *J Am Board Fam Med* 2012;25:487-95.
20. 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.
21. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858-62.
22. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012;30:633-46.
23. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-6.
24. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:171-4.
25. De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB, Chiodini P, Zamboli P, Iodice C, Vitiello S, Conte G, Minutolo R. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:58-67.
26. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004;27:193-202.
27. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
28. Mahfoud F, Linz D, Böhm M. Heart and kidneys : Renal denervation as therapy for hypertension. *Herz* 2013;38:67-78.

29. 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;125:1635-42.
30. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
31. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Investigators S. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.
32. 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;125:1148-54.
33. Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens* 2008;26:18-25.
34. Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, Mormino P, Mazzer A, Bortolazzi A, D'Este D, Pegoraro F, Milani L, Mos L et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens* 2006;24:1873-80.
35. Farinero E, Stranges S, Guglielmucci G, Iermano P, Celentano E, Cajafa A, Trevisan M. Heart rate as a risk factor in hypertensive individuals. The Italian TensioPulse Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:196-202.
36. Paul L, Hastie CE, Li WS, Harrow C, Muir S, Connell JM, Dominiczak AF, McInnes GT, Padmanabhan S. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2010;55:567-74.
37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
38. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell'Oro R, Mancia G. Heart rate as marker of sympathetic activity. *J Hypertens* 1998;16:1635-9.
39. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997;15:3-17.
40. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation* 2003;107:2190-5.
41. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Liu K, Olson J, Burke GL, Folsom AR. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2148-55.

42. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto F, Arenare F, Quarti-Trevano F, Capra A, Giannattasio C, Dell'Oro R, Grassi G et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens* 2009;27:2458-64.
43. Sundström J, Lind L, Arnlöv J, Zethelius B, Andrén B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001;103:2346-51.
44. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, Ambrosio G. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001;104:2039-44.
45. Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:809-15.
46. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Am Heart J* 2010;159:833-40.
47. Rodrigues SL, Angelo LC, Baldo MP, Dantas EM, Barcelos AM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Detection of left ventricular hypertrophy by the R-wave voltage in lead aVL: population-based study. *Clin Res Cardiol* 2013.
48. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens* 2012;30:2066-73.
49. SOKOLOW M, LYON TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949;37:161-86.
50. Barrios V, Escobar C, Calderon A, Ribas L, Marti D, Asin E. Prevalence of left ventricular hypertrophy detected by Cornell voltage-duration product in a hypertensive population. *Blood Press* 2008;17:110-5.
51. Park JK, Shin JH, Kim SH, Lim YH, Kim KS, Kim SG, Kim JH, Lim HG, Shin J. A comparison of cornell and sokolow-lyon electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in korean patients. *Korean Circ J* 2012;42:606-13.
52. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Grassi G, Mancia G. Accuracy and prognostic significance of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy in a general population: findings from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni population. *J Hypertens* 2014;32:921-8.
53. Okin PM, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Dahlöf B, Investigators LS. In-treatment resolution or absence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with decreased incidence of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2007;50:984-90.
54. Morin DP, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Nieminen MS, Kjeldsen SE, Dahlöf B, John M, Devereux RB, Okin PM. QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study. *Eur Heart J* 2009;30:2908-14.

55. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, Dahlöf B, Devereux RB. Racial differences in sudden cardiac death among hypertensive patients during antihypertensive therapy: the LIFE study. *Heart Rhythm* 2012;9:531-7.
56. Okin PM, Bang CN, Wachtell K, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB. Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:243-51.
57. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, Fauad-Tarazi F, Horan MJ, Marcus M, Massie B. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:998-1008.
58. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
59. Inouye I, Massie B, Loge D, Topic N, Silverstein D, Simpson P, Tubau J. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984;53:120-6.
60. Leonetti G, Cuspidi C. The heart and vascular changes in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1995;13:S29-34.
61. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, Stefanadis C. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011;2011:642416.
62. Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:140S-146S.
63. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1989;11 Suppl 1:75-89.
64. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, Hastings J, Aggarwal A, Esler MD. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004;43:169-75.
65. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Mancia G. Sympathetic mechanisms, organ damage, and antihypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:303-8.
66. 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;123:209-15.
67. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003;108:3097-101.
68. DiBona GF, Sawin LL. Role of renal nerves in sodium retention of cirrhosis and congestive heart failure. *Am J Physiol* 1991;260:R298-305.
69. 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;20:933-9.

70. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999;34:724-8.
71. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, Kolodgie FD, Virmani R, Joner M. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:635-43.
72. Barajas L. Innervation of the renal cortex. *Fed Proc* 1978;37:1192-201.
73. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R245-53.
74. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991;71:659-82.
75. Ditting T, Freisinger W, Siegel K, Fiedler C, Small L, Neuhuber W, Heinlein S, Reeh PW, Schmieder RE, Veelken R. Tonic postganglionic sympathetic inhibition induced by afferent renal nerves? *Hypertension* 2012;59:467-76.
76. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995;25:878-82.
77. DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:R633-41.
78. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Böhm M, Krum H. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 2011;100:1049-57.
79. Harris SH, Harris RG. RENAL SYMPATHETICO-TONUS AND RENAL SYMPATHECTOMY. *Can Med Assoc J* 1931;24:235-9.
80. Harris SH. Renal Sympathectomy: Its Scope and Limitations: (Section of Urology). *Proc R Soc Med* 1935;28:1497-510.
81. SMITHWICK RH, THOMPSON JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953;152:1501-4.
82. PEET MM. Results of bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy for arterial hypertension. *N Engl J Med* 1947;236:270-7.
83. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:425-30.
84. Siddiqi L, Oey PL, Blankestijn PJ. Aliskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2930-4.
85. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076-80.
86. Mahfoud F, Bhatt DL. Catheter-based renal denervation: the black box procedure. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1092-4.
87. Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, Malaiapan Y, Worthley MI, Worthley SG. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: 12-Month Results of the EnligHTN I First-in-Human Study Using a Multielectrode Ablation System. *Hypertension* 2014;64:565-72.



88. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.
89. Krum H, Schlaich MP, 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* 2013.
90. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, Investigators SH-. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.
91. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA, Investigators SH-. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012;126:2976-82.
92. 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;35:1752-9.
93. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmieder R, Rump LC, Kindermann I et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:419-24.
94. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Achenbach S, Sedding D, Szardien S, Willmer M, Rixe J, Troidl C, Elsässer A et al. Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structural renal damage. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:479-80.
95. Zuern CS, Rizas KD, Eick C, Stoleriu C, Bunk L, Barthel P, Balletshofer B, Gawaz M, Bauer A. Effects of Renal Sympathetic Denervation on 24-hour Blood Pressure Variability. *Front Physiol* 2012;3:134.
96. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T et al. Ambulatory Blood Pressure Changes after Renal Sympathetic Denervation in Patients with Resistant Hypertension. *Circulation* 2013.
97. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401.
98. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-4.
99. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2013;61:457-64.
100. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Barth C, Lenski M, Kindermann M, Brandt MC, Hoppe UC, Krum H, Esler M et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1176-82.

101. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940-6.
102. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziera J, Śliwiński P, Bieleń P, Michałowska I, Kabat M, Warchoń E, Januszewicz M et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:559-65.
103. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schreieck J, Neuberger HR, Eick C, Sobotka PA, Gawaz M, Böhm M. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol* 2012;101:63-7.
104. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:901-9.
105. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, Ukena C, Linz D, Kindermann M, Laufs U, Mahfoud F, Böhm M. Improvements of left-ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation - Effects beyond blood pressure and heart rate reduction -. *J Am Coll Cardiol* 2013.
106. Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, Fries P, Dreyse S, Wellnhofer E, Schneider G et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* 2014.
107. Maceira AM, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:28.
108. 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:R54-7.
109. 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;60:942-51.
110. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:982-91.
111. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:976-81.

112. Collaboration BPLTT. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014.
113. Investigators SH-. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7.
114. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Bauer A, Fleck E, Hoppe UC, Kintscher U, Narkiewicz K, Negoita M, Ruilope L et al. Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPLICITY registry. *EuroIntervention* 2013;9:484-92.
115. 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;114:856-61.
116. 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;62:231-41.
117. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Kasiakogias A, Kordalis A, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Tousoulis D, Stefanadis C, Parati G et al. Impact of multi-electrode renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in patients with drug-resistant hypertension. Insights from the EnligHTN I study. *Int J Cardiol* 2015;180:237-42.
118. Pathak A, Ewen S, Fajadet J, Honton B, Mahfoud F, Marco J, Schlaich M, Schmieder R, Tsioufis K, Ukena C et al. From SYMPLICITY HTN-3 to the Renal Denervation Global Registry: where do we stand and where should we go? *EuroIntervention* 2014;10:21-3.
119. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, Flack JM, Katzen BT, Lea J, Lee DP et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2014.
120. Sontoredjo TA, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Ethnicity in pharmacogenetics. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6118.
121. Johnson JA. Ethnic differences in cardiovascular drug response: potential contribution of pharmacogenetics. *Circulation* 2008;118:1383-93.
122. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013;31:766-74.
123. Sakakura K, Ladich E, Edelman ER, Markham P, Stanley JR, Keating J, Kolodgie FD, Virmani R, Joner M. Methodological standardization for the pre-clinical evaluation of renal sympathetic denervation. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1184-93.
124. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, Steinberg DH, Hofmann I, Sievert H. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:335-9.
125. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Sobotka PA, Veelken R, Spies A, Ukena C, Laufs U, Uder M et al. Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1880-6.

126. Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M, Heusch G, Böhm M, Laufs U. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1973-83.
127. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension* 2011;58:745-50.
128. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, Hille DA, Dahlöf B, Edelman JM, Devereux RB. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2010;31:2271-9.
129. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res* 2014;114:1815-26.
130. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257-63.
131. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971;29:437-45.
132. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Krum H, Sobotka PA, Mahfoud F, Böhm M, Lambert GW et al. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2013.
133. HISS RG, LAMB LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation* 1962;25:947-61.
134. Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med* 1986;315:1183-7.
135. Rose G, Baxter PJ, Reid DD, McCartney P. Prevalence and prognosis of electrocardiographic findings in middle-aged men. *Br Heart J* 1978;40:636-43.
136. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;301:2571-7.
137. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, Gorodeski EZ, Schnabel RB, Lubitz SA, Levy D, Ellinor PT, Benjamin EJ. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in persons  $\geq 60$  years old (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2011;107:917-921.e1.
138. ZOOb M, SMITH KS. THE AETIOLOGY OF COMPLETE HEART-BLOCK. *Br Med J* 1963;2:1149-53.
139. Aro AL, Anttonen O, Kerola T, Junttila MJ, Tikkanen JT, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV. Prognostic significance of prolonged PR interval in the general population. *Eur Heart J* 2013.
140. Levy MN, Zieske H. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J Appl Physiol* 1969;27:465-70.

141. Miller AB, Reichek N, St John Sutton M, Iyengar M, Henderson LS, Tarka EA, Bakris GL. Importance of blood pressure control in left ventricular mass regression. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:302-10.
142. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456-62.
143. Burns J, Ball SG, Worthy G, Struthers AD, Mary DA, Greenwood JP. Hypertensive left ventricular hypertrophy: a mechanistic approach to optimizing regression assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Hypertens* 2012;30:2039-46.
144. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003;108:560-5.
145. Böhm M, Mende U, Schmitz W, Scholz H. Cardiac alpha-receptors and cardiac hypertrophy in genetic predisposition to hypertension. *Am Heart J* 1986;112:1347-9.
146. Böhm M, Mende U, Schmitz W, Scholz H. Increased sensitivity to alpha-adrenoceptor stimulation but intact purinergic and muscarinergic effects in prehypertensive cardiac hypertrophy of spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1986;333:284-9.
147. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Lutiger B, Scherhag A, Lukas MA et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005;26:2259-68.
148. Norton C, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Epidemiology and cost of advanced heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:78-85.
149. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
150. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
151. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-69.
152. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, Group E-HS. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
153. Wang HJ, Wang W, Cornish KG, Rozanski GJ, Zucker IH. Cardiac Sympathetic Afferent Denervation Attenuates Cardiac Remodeling and Improves Cardiovascular Dysfunction in Rats With Heart Failure. *Hypertension* 2014.

154. Ramchandra R, Hood SG, Denton DA, Woods RL, McKinley MJ, McAllen RM, May CN. Basis for the preferential activation of cardiac sympathetic nerve activity in heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:924-8.
155. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1125-34.
156. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986;73:615-21.
157. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, Hamady M, Hughes AD, Sever PS, Sobotka PA et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 2013;162:189-92.
158. Verloop WL, Beeftink MM, Nap A, Bots ML, Velthuis BK, Appelman YE, Cramer MJ, Agema WR, Scholtens AM, Doevendans PA et al. Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal Left Ventricle Ejection fraction) trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1429-37.
159. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, Investigators M. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659-67.

## 7 PUBLIKATIONEN / DANK

### 7.1 Publikationen

Während der vorgelegten Dissertation entstanden folgende Publikationen:

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 Sep 10;167(6):2846-51. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.07.027. Epub 2012 Aug 20.

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 Nov 12;62(20):1880-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.023. Epub 2013 Jul 10.

Folgender freier Vortrag wurde ihm Rahmen des 36. wissenschaftlichen Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® / Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention in Berlin am 06.12.2012 gehalten:

*“Effects of Renal Sympathetic Denervation on Heart Rate, Atrioventricular Conduction and Markers of Left Ventricular Hypertrophy”*

## 7.2 Dank

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Böhm für die Überlassung des Themas sowie PD Dr. Felix Mahfoud und Dr. Christian Ukena für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung während der Datenerhebung. PD Dr. Felix Mahfoud danke ich darüber hinaus sehr für die geduldige und mühevollen Betreuung bei der Verfassung dieser Dissertation.

Ganz herzlich danke ich auch Dr. Sebastian Ewen für die fachkundige Unterstützung sowie die motivierenden Worte, Tipps und Ratschläge während der schriftlichen Fertigstellung dieser Arbeit. Ich konnte immer auf eine schnelle Antwort und eine prompte Hilfe zählen, was ich sehr zu schätzen weiß. Vielen lieben Dank!

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die Ermöglichung des Studiums sowie die stets liebevolle und geduldige Unterstützung während der gesamten Zeit meines Studiums. Einen solchen Rückhalt zu haben macht mich überglücklich und unendlich dankbar. In diesem Zusammenhang sind auch Bernhard und Ursula zu nennen, die jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen und bei denen ich mich ganz herzlich bedanken möchte. Bei meinen Schwestern Catrin und Julia möchte ich mich noch einmal gesondert bedanken; nicht nur für die Hilfestellung in allen Formatierungsangelegenheiten, sondern v.a. auch dafür, dass sie stets für mich da waren, ein offenes Ohr für mich hatten und mir Mut zugesprochen haben. Meinem Großvater danke ich herzlich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Por último, pero no menos importante, gracias a ti. Por los momentos en los que has creído en mí, en los que me has dado coraje y me has motivado a seguir.