

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kardiologie der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Auswirkung der renalen Denervierung auf die hypertensive Herzerkrankung – morphologische und funktionelle Analysen mittels Echokardiographie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Dendy Aditya Widjaya
aus Semarang, Indonesien

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.03.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Ulrich Wenzel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Karsten Sydow

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1. Arterielle Hypertonie.....	9
1.1.1. Epidemiologie.....	9
1.1.2. Diagnostik	9
1.1.3. Ätiologie der arteriellen Hypertonie	10
1.1.4. Therapie.....	14
1.1.5. Endorganschädigung.....	16
1.1.5.1. Hypertensive Herzerkrankung.....	16
1.1.5.2. Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion.....	17
1.1.5.4. Therapie der diastolischen Dysfunktion.....	21
1.2. Renale Denervierung	21
1.2.1. Anatomische Grundlagen	21
1.2.2. Historischer Hintergrund.....	22
1.3. Zielsetzung.....	23
2. Methoden.....	24
2.1. Studiendesign.....	24
2.2. Ethik	24
2.3. Patientenkollektiv	24
2.4. Interdisziplinäre Besprechung.....	25
2.5. Fragebogen und allgemeine Variablen.....	26
2.6. Aufklärung und Einwilligung.....	27
2.7. Blutdruckmessung	27
2.8. Transthorakale Echokardiographie	28
2.9. Laborchemische Analysen.....	28
2.10. Renale Denervierung.....	29
2.11. Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	31

3. Ergebnisse	32
3.1. Basisparameter bei Studieneinschluss	32
3.2. Antihypertensive Therapie	34
3.3. Langzeitblutdruck	34
3.4. Diastolische Funktion	35
3.5. Linksventrikuläre Herzdimensionen	37
4. Diskussion	39
4.1. Hauptergebnisse	39
4.2. Blutdruck.....	39
4.3. Diastolische Funktion	40
4.4. Linksventrikuläre Diameter.....	41
5. Zusammenfassung	43
5.1. Summary	44
6. Literaturverzeichnis	45
7. Danksagung	56
8. Lebenslauf	57
9. Eidesstattliche Versicherung	58

Abkürzungsverzeichnis

ACCOMPLISH	<i>Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy In Patients Living with Systolic Hypertension</i>
ACE-Inhibitor	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor</i>
ASCOT	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial</i>
ASE/EACVI	<i>American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging</i>
AT-1-Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BNP	Typ B natriuretisches Peptid
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
CT	Computertomographie
CW-Doppler	<i>Continuous-Wave-Doppler</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiographie
ESH/ESC	<i>European Society of Hypertension/Cardiology</i>
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Tetrajodthyronin
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GEP	<i>Good Epidemiological Practice</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HFpEF	<i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>
HFrEF	<i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>
HKDHFS	<i>Hong Kong Diastolic Heart Failure Study</i>
IVDd	Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
IVSd	Enddiastolische interventrikuläre Septumdicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	<i>Left atrium</i> (linker Herzvorhof)
LIFE	<i>Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension</i>
LV	Linker Ventrikel
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVPWd	Enddiastolischer Durchmesser der posterioren linksventrikulären Wand

m/s	Meter pro Sekunde
mg/dl	Milligramm per Deziliter
ml/min	Milliliter pro Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-proBNP	N-terminal pro B-Typ natriuretisches Peptid
ONTARGET	<i>Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial</i>
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PW-Doppler	<i>Pulse-Wave-Doppler</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDN	Renale Denervierung
RVP	Rechtventrikulärer Druck
SILVHIA	<i>Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol</i>
SPRINT	<i>Systolic Blood Pressure Intervention Trial</i>
Symlicity HTN	<i>Symlicity Hypertension</i>
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i>
TR	Trikuspidalklappeninsuffizienzjet
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
vs.	<i>versus</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Kombinationsmöglichkeiten unterschiedlicher Wirkstoffklassen von Antihypertensiva der ersten Wahl.....</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 2 Schematische Darstellung der diastolischen Funktion.....</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 3 Einteilung der diastolischen Funktion anhand der echokardiographischen Parameter im Flussdiagramm für Patienten mit (A) erhaltener systolischer LV-Funktion und (B) reduzierter systolischer LV-Funktion.....</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 4 Schematische Darstellung der Ablationspunkte der Nierenarterie zur Energiegabe.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 5 Darstellung des (a) Denervierungskatheters und des (b) Medtronic Symplicity-Generators.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 6 Systolische und diastolische Blutdruckwerte für Patienten mit verfügbarer Langzeit-Blutdruckmessung vor RDN (0M) sowie 6 Monate (6M) und 12 Monate (12M) nach RDN.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 7 Parameter der diastolischen Funktion vor RDN (0M) sowie 6 Monate (6M) und 12 Monate (12M) nach RDN.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 8 LV-Herzdimensionen vor RDN (0M) sowie 6 Monate (6M) und 12 Monate (12M) nach RDN.....</i>	<i>38</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Einteilung der arteriellen Hypertonie</i>	<i>10</i>
<i>Tabelle 2 Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie.....</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 3 Übersicht der Symplicity HTN-Studien.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 4 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die RDN</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 5 Fragebogen der Studienteilnehmer.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 6 Charakterisierung der Gesamtstudienpopulation zu Studienbeginn</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 7 Charakterisierung der echokardiographisch untersuchten Subgruppen zu Studienbeginn.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 8 Vergleich der antihypertensiven Therapie vor RDN (0M) sowie 6 Monate (6M) und 12 Monate (12M) nach RDN</i>	<i>34</i>

1. Einleitung

1.1. Arterielle Hypertonie

1.1.1. Epidemiologie

Die arterielle Hypertonie gehört international zu den häufigsten chronischen Erkrankungen **(1)**. Schätzungen gehen davon aus, dass die Prävalenz weltweit in den kommenden Jahrzehnten auf bis zu 50% steigen wird **(2)**. Die arterielle Hypertonie gilt als einer der zentralen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen **(3)**. Bei jeder Blutdruckerhöhung oberhalb von 115/75 mmHg verdoppelt sich die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse pro Anstieg um 20 mmHg systolisch oder 10 mmHg diastolisch **(1)**. Neben der eminenten Bedeutung der arteriellen Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor stellt die zunehmende Anzahl an erkrankten Patienten einen gewichtigen sozioökonomischen Faktor dar **(4)**. Die Kosten setzen sich sowohl aus direkten als auch indirekten Aufwendungen zusammen. Die direkten Kosten umfassen die Gesamtheit der Ausgaben für die medizinische Behandlung sowie Präventions-, Rehabilitations- oder Pflegemaßnahmen. Bei den indirekten Kosten handelt es sich zudem um die anfallenden Kosten infolge des Ressourcenverlustes durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigen Tod von Erwerbstätigen. In Deutschland fallen nach Berechnungen des Statistischen Bundesamtes im Zusammenhang mit der arteriellen Hypertonie direkte Kosten in Höhe von ca. 9 Milliarden Euro pro Jahr an. Der geschätzte jährliche Verlust von Erwerbstätigkeitsjahren wird nach Berechnungen des Statistischen Bundesamtes in Deutschland mit rund 27.000 Jahren beziffert **(4)**.

1.1.2. Diagnostik

Die Diagnose der arteriellen Hypertonie erfolgt zumeist durch die nicht-invasive Messung des Ruheblutdrucks nach Riva-Rocci **(5)**. Die Messung sollte bei der ersten Untersuchung an beiden Armen durchgeführt und der Arm mit dem höheren Blutdruckwert verwendet werden. Die Blutdruckmessung sollte mindestens zweimal (plus eine zusätzliche Messung, wenn die beiden gemessenen Werte >10 mmHg voneinander abweichen) im zeitlichen Abstand von 1 bis 2 Minuten im Sitzen erfolgen. Zur Reduktion möglicher Einflussfaktoren wie beispielsweise einer Weißkittelhypertonie oder einer maskierten Hypertonie sowie zur Beurteilung der Nachtabsenkung des Blutdrucks kann ergänzend eine automatisierte

Langzeitblutdruckmessung erfolgen (5). Studien haben gezeigt, dass die Langzeitblutdruckmessung ein sensitiverer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse als der Praxisblutdruck ist (6). Aufgrund der hohen Sensitivität spielt die Langzeitblutdruckmessung zunehmend eine wichtige Rolle im Management der arteriellen Hypertonie, wenngleich der Praxisblutdruck weiterhin als Routineuntersuchung etabliert ist (5).

Gemäß der aktuellen Leitlinien der *European Society of Hypertension/Cardiology* (ESH/ESC) liegen die Grenzwerte zur Diagnose der arteriellen Hypertonie bei 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch (Tabelle 1)(5). Die *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT)-Studie konnte für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten zusätzlich zeigen, dass ein systolischer Blutdruckwert <120 mmHg, deutlich unterhalb des Grenzwertes von 140 mmHg, mit einer weiteren Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität assoziiert ist (7).

Kategorie	Systole [mmHg]		Diastole [mmHg]
Optimal	<120	und	<80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad I	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad II	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad III	≥180	und/oder	≥110
Isolierte, systolische Hypertonie	≥140	und	<90

Tabelle 1 Einteilung der arteriellen Hypertonie. Modifiziert nach *European Society of Hypertension/Cardiology* 2018 (5).

1.1.3. Ätiologie der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie wird anhand ihrer Genese in eine primäre und sekundäre Form eingeteilt. Rund 95% aller Patienten mit arterieller Hypertonie leiden an der primären arteriellen Hypertonie mit idiopathischer Ätiologie (1). Umwelt- und genetische Faktoren haben einen starken Einfluss auf die Krankheitsentstehung. Stressfaktoren, Rauchen, Bewegungsmangel und Ernährungsfaktoren (Übergewicht,

Alkoholkonsum, vermehrte Kochsalzaufnahme, Insulinresistenz) sind begünstigende Faktoren für die primäre arterielle Hypertonie **(4)**. Eine besondere Form der arteriellen Hypertonie ist gekennzeichnet durch eine isolierte Erhöhung des systolischen Blutdruckwerts bei normalem diastolischen Blutdruck **(1)**. Diese isolierte systolische Hypertonie ist zumeist Folge arteriosklerotischer Veränderungen des Gefäßsystems und primär bei älteren Patienten zu finden **(1)**. Eine therapieresistente arterielle Hypertonie liegt vor, wenn der Blutdruck trotz bestehender Therapie nicht unter 140/90 mmHg gesenkt werden kann. Die antihypertensive Therapie sollte hierbei sowohl lebensstiländernde Maßnahmen als auch eine medikamentöse Therapie aus mindestens drei antihypertensiven Medikamentenklassen einschließlich eines Diuretikums beinhalten **(9)**. Lässt sich eine definierte Ursache für eine manifeste arterielle Hypertonie identifizieren, besteht eine sekundäre arterielle Hypertonie. Die Prävalenz der sekundären arteriellen Hypertonie liegt bei ca. 5% aller Patienten mit arterieller Hypertonie und steigt bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie noch weiter an **(8)**. Eine Übersicht möglicher Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie und deren Prävalenz ist in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Sekundäre Ursache	Prävalenz bei arterieller Hypertonie	Prävalenz bei therapieresistenter arterieller Hypertonie
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	>5-15%	>30%
Renoparenchymatöse Erkrankung	1-8%	2-10%
Nierenarterienstenose	1-8%	2-20%
Primärer Hyperaldosteronismus	1-10%	6-23%
Hyperthyreose und Hypothyreose	1-2%	1-3%
Cushing-Syndrom	<1%	<1%
Phäochromozytom	<1%	<1%

Tabelle 2 Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie. Angegeben ist die Prävalenz für (i) Patienten mit bestehender arterieller Hypertonie und (ii) Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie. Modifiziert nach Rimoldi et al. (8).

Im Folgenden werden die in **Tabelle 2** genannten Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie erläutert.

Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom gehört zu den häufigsten Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie **(8,10)**. Anamnestisch berichten die Patienten in der Regel über Leitsymptome wie morgendlichen Schwindel, gesteigerte Tagesmüdigkeit und Tagesschläfrigkeit **(8)**. Bei Erhebung der Fremdanamnese wird meist ein lautes Schnarchen mit Atemstillständen angegeben **(11)**. Ein Screening erfolgt nach der *Epworth Sleepiness Scale* **(12)**. In diesem standardisierten Fragebogen werden Patienten nach der Wahrscheinlichkeit zum Einschlafen in acht verschiedenen Situationen im Alltag befragt. Bei Patienten mit einem Punktwert ≥ 10 wird eine polysomnographische Untersuchung empfohlen **(13)**.

Renoparenchymatöse Erkrankungen

Bei renoparenchymatösen Erkrankungen könnten sich periphere Ödeme, Verlust der Muskelmasse und Proteinurie als zusätzliche klinische Zeichen einer Nierenfunktionsstörung manifestieren **(8)**. Sofern Anhalt für eine eingeschränkte

Nierenfunktion oder Eiweißverlust bestehen, sollte eine Nierenultraschalluntersuchung durchgeführt werden **(8)**.

Nierenarterienstenose

Die Nierenarterienstenose wird unterteilt in einen fibromuskulären Dysplasie-Typ und einen arteriosklerotischen Typ **(14,15)**. Bei Kindern und jungen Erwachsenen liegt eine Nierenarterienstenose meistens aufgrund von fibromuskulärer Dysplasie vor **(14)**. Bei Erwachsenen ist der arteriosklerotische Typ die häufigste Form einer Nierenarterienstenose **(15)**. Die Diagnostik der Wahl ist die nichtinvasive Duplex-Sonographie **(16)**. Beim pathologischen Befund kann eine weitere Bildgebung der Nierenarterien mit Magnetresonanztomographie oder Computertomographie-Angiographie erwogen werden **(5)**.

Primärer Hyperaldosteronismus

Die häufigsten Ursachen des primären Hyperaldosteronismus sind ein aldosteronproduzierendes Adenom, ein idiopathischer Hyperaldosteronismus und eine idiopathische Hyperplasie der Nebennierenrinde **(17)**. Zum Screening erfolgt die laborchemische Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten **(18)**. Der primäre Hyperaldosteronismus ist charakterisiert durch die Erhöhung der Plasmaaldosteronkonzentration sowie durch die Senkung der Plasmareninaktivität **(8)**. Eine begleitende Hypokaliämie tritt lediglich bei 40% der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus auf **(19)**.

Hyperthyreose und Hypothyreose

Bei hypertensiven Patienten kommt sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose als Ursache der sekundären arteriellen Hypertonie in Betracht **(8)**. Die klinischen Zeichen der Hyperthyreose sind Tachykardie, Tremor, Wärmegefühl, Muskelschwäche, Gewichtsverlust **(20)**. Bei Patienten mit Hypothyreose sind klinisch Kälteintoleranz, Muskelkrämpfe, trockene Haut, Müdigkeit, Obstipation und Stimmveränderung festzustellen **(21)**. Im Rahmen der Diagnostik erfolgt die Konzentrationsbestimmung des Thyreoidea stimulierenden Hormons (TSH) sowie der freien Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (fT3) und Tetrajodthyronin (fT4) **(20,21)**. Bei Patienten mit manifester Hyperthyreose zeigt sich eine supprimierte TSH-Konzentration mit zudem erhöhten Konzentrationen der freien Schilddrüsenhormone

fT3 und fT4 **(20)**. Dagegen lassen sich bei Hypothyreose erhöhte TSH-Konzentrationen sowie verminderte fT4-Konzentrationen nachweisen **(21)**.

Cushing-Syndrom

Eine weitere Ursache einer sekundären arteriellen Hypertonie kann ein Cushing-Syndrom sein **(8,22,23)**. Die häufigste Ursache eines Cushing-Syndroms ist die regelmäßige Cortisoneinnahme oberhalb der Cushing-Schwelle **(22)**. Als klinische Symptomatik können beispielsweise Gewichtszunahme, Vollmondgesicht mit Plethora, neues Auftreten eines Diabetes mellitus, Hirsutismus, Depression, Minderung der Knochendichte und Hautatrophie auftreten **(23)**. Die Diagnostik erfolgt durch den Nachweis einer erhöhten Cortisol-Konzentration im 24-Stunden-Sammelurin **(22)**.

Katecholamin-produzierende Tumore

Katecholamin-produzierende Tumore, wie z. B. ein Phäochromozytom, können in seltenen Fällen für eine arterielle Hypertonie verantwortlich sein **(8,24)**. Die klinischen Beschwerden sind Palpitationen, Flush, Kopfschmerzen, innere Unruhe und Gewichtsverlust **(24)**. Zur Diagnose des Phäochromozytoms sollten die Metanephrin- und Normetanephrin-Konzentrationen im Plasma bestimmt werden **(24)**. Bei positivem Befund wird eine Schnittbildgebung des Abdomens und insbesondere der Nebennieren empfohlen **(8)**.

1.1.4. Therapie

Den ersten Schritt zur Behandlung der arteriellen Hypertonie stellen lebensstiländernde Maßnahmen dar. Diese umfassen eine salzarme Diät, Gewichtsreduktion, Verzicht auf Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Ausdauersport **(25)**. Die Leitlinien der ESH/ESC empfehlen eine medikamentöse antihypertensive Therapie bei Patienten ab Hypertonie Grad I (>140/90 mmHg; siehe **Tabelle 1**) mit niedrig bis moderatem kardiovaskulären Risiko zu beginnen, wenn lebensstiländernde Maßnahmen alleine keinen ausreichenden Effekt erzielen **(5)**. Bei hohem kardiovaskulären Risiko, besonders bei koronarer Herzerkrankung (KHK) ist eine medikamentöse antihypertensive Therapie bereits bei Patienten mit hochnormalem Blutdruck (130-139/80-85 mmHg) zu empfehlen **(5)**. Es stehen fünf unterschiedliche Wirkstoffgruppen als erste Wahl zur Verfügung: Diuretika, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Beta-Blocker), Kalziumkanalblocker vom

Dihydropyridin-Typ, *Angiotensin-Converting-Enzyme* (ACE)-Inhibitor und Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT-1-Antagonisten) (26). Mögliche Kombinationen dieser Antihypertensiva sind in **Abbildung 1** dargestellt (5).

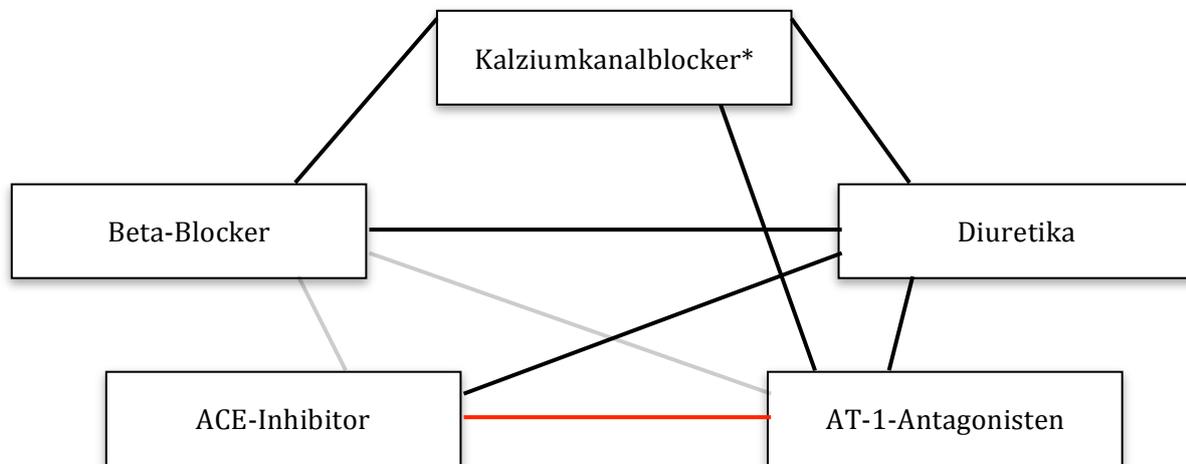


Abbildung 1 Kombinationsmöglichkeiten unterschiedlicher Wirkstoffklassen von Antihypertensiva der ersten Wahl. Schwarze Linien: verträgliche, pharmakologisch sinnvolle Kombination; graue Linien: weniger sinnvolle Kombination; rote Linien: nicht empfohlene Kombination. Modifiziert nach *European Society of Hypertension/Cardiology* 2018 (5). *Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ. ACE: *Angiotensin-Converting-Enzyme*; AT-1: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1.

Die Auswahl der antihypertensiven Therapie richtet sich auch nach vorliegenden Begleiterkrankungen (5). So ist bei Patienten mit Diabetes mellitus die Gabe eines ACE-Inhibitors aufgrund der begleitenden Nephroprotektion zu bevorzugen (5). Der ACE-Inhibitor führt durch die langfristig günstige Druckabnahme in den Glomerula zu einer Reduktion von Proteinurie und Mikroalbuminurie (5). Bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt und/oder Herzinsuffizienz ist die Gabe eines Beta-Blockers empfohlen (27). Grundsätzlich kann zu Therapiebeginn jede der fünf Substanzklassen gewählt werden. Bei nachgewiesenem oder zu erwartendem unzureichendem Effekt auf die Blutdruckreduktion, wird der Einsatz einer Kombinationstherapie empfohlen (5). Unterschiedliche Studien haben die Kombinationsmöglichkeiten hinsichtlich der zu erzielenden Blutdruckreduktion untersucht. So hat beispielsweise die *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH)-Studie bei hypertensiven Patienten die Kombination von ACE-Inhibitor und Diuretikum vs. ACE-Inhibitor und Kalziumkanalblocker untersucht. Hierbei zeigte sich eine effektivere Blutdrucksenkung sowie Reduktion von

kardiovaskulären Ereignissen in der Kombination von ACE-Inhibitor und Kalziumkanalblocker. Außerdem zeigte die Studie einen zusätzlichen Nutzen der Kombination von ACE-Inhibitor und Kalziumkanalblocker auf die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 21%, so dass diese Substanzkombination bei hypertensiven Patienten als eine wichtige Therapieoption in Betracht kommt **(28)**. Die Kombination zweier Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Inhibitoren wird nicht empfohlen. So hat beispielsweise das *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) ergeben, dass es im Vergleich zur jeweiligen Einzeltherapie unter der Kombination von ACE-Inhibitor und AT-1-Antagonist häufiger zu einer Verschlechterung der Niereninsuffizienz und Tod kommt **(29)**. Bei Zwei- oder Dreifachkombination verschiedener Medikamentenklassen sollte die Gabe eines Kombinationspräparats erwogen werden, um eine zuverlässigere Medikamenteneinnahme zu erzielen **(30)**.

1.1.5. Endorganschädigung

Eine chronische Erhöhung des Blutdrucks kann zu unterschiedlichen Organschäden führen **(31)**. Wichtige Manifestationen dieser Endorganschädigungen sind unter anderem die hypertensive Nephropathie, Schlaganfall, hypertensive Retinopathie und hypertensive Herzerkrankung **(5)**. Eine eingeschränkte Nierenfunktion stellt bei hypertensiven Patienten einen wichtigen Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität dar **(32)**.

1.1.5.1. Hypertensive Herzerkrankung

Die hypertensive Herzerkrankung ist Folge einer unzureichend therapierten arteriellen Hypertonie **(33)**. Sie ist durch eine Hypertrophie des linken Ventrikels (LV) und durch funktionelle Einschränkungen (systolische und/oder diastolische Funktionsstörungen) gekennzeichnet **(34)**. Folge können die Entstehung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer LV-Funktion (HFpEF) oder reduzierter systolischer LV-Funktion (HFrEF) sein.

Die entscheidenden Parameter für die Feststellung der LV-Hypertrophie sind die LV-Masse und die LV-Wanddicke **(5)**. Als Hypertrophie-Typen werden der konzentrische Typ (erhöhte Masse und LV-Wanddicke) und der exzentrische Typ (erhöhte Masse, aber

normale LV-Wanddicke) unterschieden **(35)**. Die konzentrische LV-Hypertrophie ist ein wichtiger Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen **(36)**.

Die präklinische diastolische Dysfunktion ist ein echokardiographischer Befund, bei dem die LV-Relaxation und die diastolische Füllung gestört sind **(37)**. Sie ist von der diastolischen Herzinsuffizienz dadurch zu unterscheiden, dass hier die klinischen Symptome einer Herzinsuffizienz noch nicht vorhanden sind **(38)**. Die Definition *HFpEF* erfolgt nach den Leitlinien ESC 2016 anhand von drei Kriterien **(38)**:

1. typische klinische Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz
2. LV-Ejektionsfraktion (LV-EF) $\geq 50\%$
3. erhöhte Konzentration der natriuretischen Peptide (Typ B natriuretisches Peptid (BNP) >35 pg/ml oder N-terminal pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) >125 pg/ml) in Kombination mit
 - a. einer strukturellen Herzerkrankung (LV-Hypertrophie und/oder Dilatation des linken Herzvorhofs (LA) und/oder
 - b. diastolischer Funktionsstörung

Die Prävalenz der *HFpEF* liegt bei ca. 50% aller Patienten mit klinischer Herzinsuffizienz **(39)**. Die Mehrheit der Patienten weist dabei die Merkmale weibliches Geschlecht, höheres Alter und erhöhten *Body Mass Index* (BMI) auf **(39)**. Außerdem ist die *HFpEF* mit arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern assoziiert **(38)**. Die Morbiditäts- und die Mortalitätsrate der *HFpEF* sind hoch und mit jener der *HFrEF* vergleichbar **(39)**.

1.1.5.2. Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion

Viele Studien haben gezeigt, dass die diastolische Dysfunktion, unabhängig von anderen Risikofaktoren, mit einer Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht **(37,40)**. Die Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion trägt durch die entstehende Druck- und Volumenbelastung zur Entwicklung der diastolischen Herzinsuffizienz bei **(41)**. Außerdem ist die Assoziation der diastolischen Dysfunktion mit arterieller Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas stark ausgeprägt **(42)**.

Die Einteilung der diastolischen Dysfunktion erfolgt in drei Schweregrade (siehe **Abbildung 2**): (i) die Relaxationsstörung (diastolische Dysfunktion Grad I), (ii) die pseudonormale Füllung (diastolische Dysfunktion Grad II) und (iii) die restriktive Füllung (diastolische Dysfunktion Grad III) **(43)**. Die diastolische Dysfunktion Grad I tritt gehäuft mit zunehmendem Alter auf **(43)**. Hierbei ist die Mitralklappen-Einflussgeschwindigkeit während der passiven LV-Füllung erniedrigt und führt zu einer Reduktion der diastolischen Füllung des linken Ventrikels. Dies hat zur Folge, dass sich die atriale Vorlast erhöht und die vollständige LV-Füllung zunehmend von der aktiven Vorhofkontraktion abhängt **(44)**. Die diastolische Dysfunktion Grad II ist durch ein Signal des Mitralklappen-Einflusses charakterisiert, deren Verhältnis der normalen Funktion ähnlich ist **(44)**. Um den Druckgradienten aufrechtzuerhalten, erhöht sich der LA-Druck in der diastolischen Herzaktion. Das hat auch zur Folge, dass der linke Vorhof durch die ständig erhöhte Druckbelastung dilatiert. Die diastolische Dysfunktion Grad III ist charakterisiert durch die schwere Einschränkung der *Compliance* des linken Ventrikels. Wie in der **Abbildung 2** dargestellt, ist der frühe Mitralklappen-Einfluss sehr schnell und die Vorhofkontraktion spielt bei der diastolischen LV-Füllung nahezu keine Rolle mehr. Ein solch restriktives Flussprofil ist mit einer Zunahme der kardialen Mortalität assoziiert **(45)**.

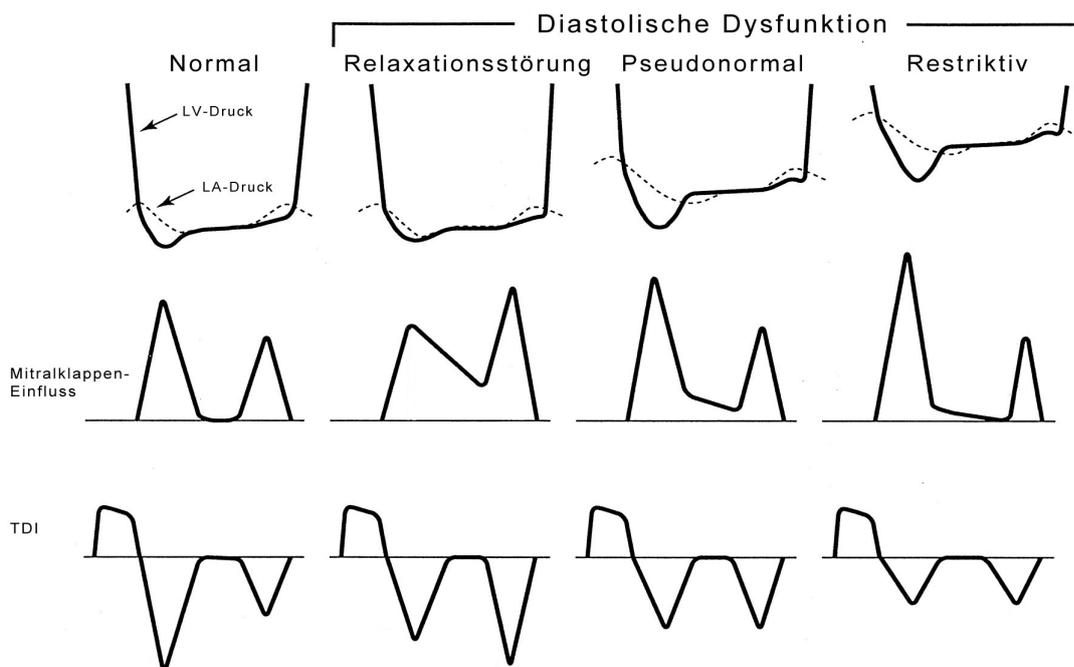
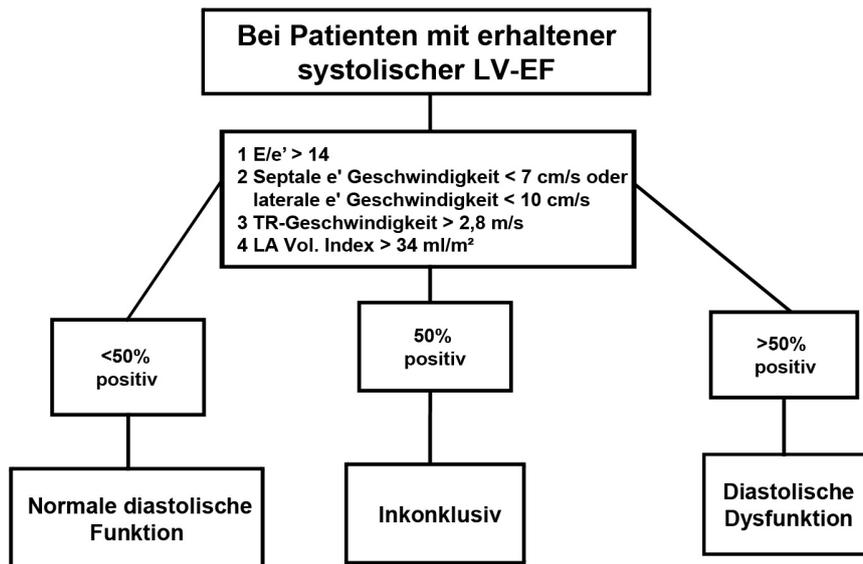


Abbildung 2 Schematische Darstellung der diastolischen Funktion. Gezeigt sind die Druckveränderungen im linken Ventrikel (LV) und linken Herzvorhof (LA) während des Herzzyklus (Reihe 1). Reihe 2 und 3 stellen die charakteristischen Verhältnisse der Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe (Mitralklappen-Einfluss) bzw. im Gewebedoppler (*Tissue Doppler Imaging*; TDI) dar. Modifiziert nach Zile und Brutsaert **(43)**.

1.1.5.3. Diagnostik der diastolischen Dysfunktion

Zur diagnostischen Beurteilung der diastolischen LV-Funktion wird vorzugsweise die transthorakale Echokardiographie (TTE) verwendet **(46)**. Die Flussgeschwindigkeit des Mitralklappen-Einflussprofils (E und A) und deren charakteristisches Verhältnis (E/A), die Mitralklappen-Anulusgeschwindigkeit im *Tissue Doppler Imaging*; TDI (e' und a'), die Geschwindigkeit des Trikuspidalklappeninsuffizienzjets (TR-Geschwindigkeit) bzw. der geschätzte rechtsventrikuläre Druck (RVP) und die LA-Größe stellen die zentralen Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion dar **(47)**. Mittels *Pulse-Wave-Doppler* (PW-Doppler) wird die Geschwindigkeit des Mitralklappen-Einflusses bestimmt **(48)**. Die E-Welle entspricht hierbei der frühdiastolischen passiven LV-Füllung und die A-Welle der spätdiastolischen aktiven LV-Füllung **(49)**. Mittels TDI wird die Mitralklappen-Anulusgeschwindigkeit im Vierkammerblick sowohl lateral als auch septal gemessen **(50)**. In der Spektraldarstellung lassen sich eine systolische antegrade und zwei retrograde Wellen (die e'- und die a'-Welle) dokumentieren **(49)**. Das E/e'-Verhältnis ist hierbei ein zentraler Parameter zur Graduierung der diastolischen Dysfunktion **(50)**. Die TR-Geschwindigkeit bzw. der RVP werden mittels *Continuous-Wave-Doppler* (CW-Doppler) analysiert **(51)**. Dies ist die einzige nicht-invasive Möglichkeit, einen erhöhten Pulmonalarteriendruck und somit ggf. auch einen erhöhten Druck des linken Vorhofs (gemeinsam mit einer Dilatation des linken Vorhofs) als Anhalt für eine höhergradige diastolische Funktionsstörung zu diagnostizieren **(47)**. Aus den genannten Parametern lässt sich echokardiographisch ein Algorithmus zur Einteilung der diastolischen Funktion ableiten **(Abbildung 3)**.

A



B

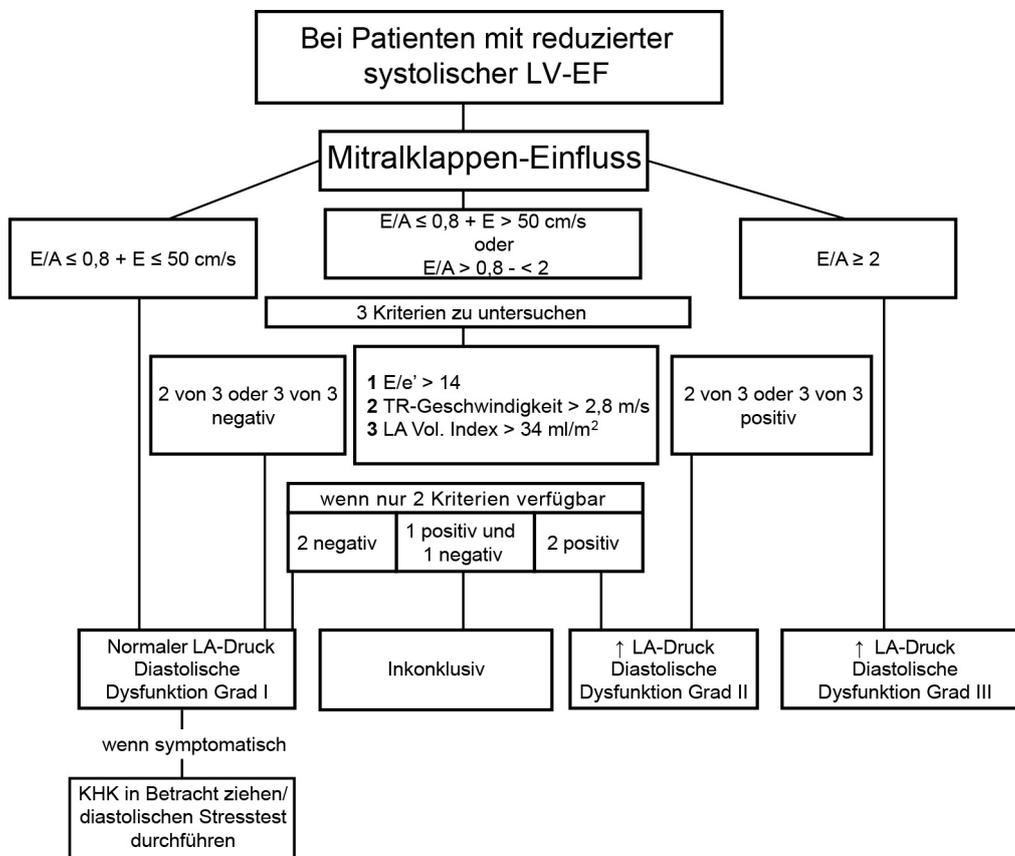


Abbildung 3 Einteilung der diastolischen Funktion anhand der echokardiographischen Parameter im Flussdiagramm für Patienten mit (A) erhaltener systolischer linksventrikulärer (LV) Funktion und (B) reduzierter systolischer LV-Funktion. Modifiziert nach *American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACVI 2016)* (47).

1.1.5.4. Therapie der diastolischen Dysfunktion

Aktuell besteht kein einheitlicher Therapieansatz zur Behandlung einer diastolischen Dysfunktion (52). Eine Mehrzahl von Studien deutet allerdings darauf hin, dass eine Blutdrucksenkung auch zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion führt. Ob diese Änderungen, insbesondere auch bei Patienten mit *HFpEF* ebenfalls prognostisch relevant sind, ist aktuell noch unklar (53,54). So konnte beispielsweise in der *The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)*-Studie sowie der *The Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA)*-Studie gezeigt werden, dass der Einsatz von AT-1-Antagonisten und/oder Beta-Blockern zu einer Reduktion der LV-Masse und einer Verbesserung der diastolischen Parameter führt (55,56). Während der Einsatz von Diuretika in der *Hong Kong Diastolic Heart Failure Study (HKDHFS)*-Studie lediglich eine symptomatische Besserung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener systolischer LV-Funktion zeigte, konnte unter dem additiven Einsatz eines ACE-Inhibitor oder AT-1-Antagonisten eine Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktion nachgewiesen werden (57). In der *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)*-Studie wurden hypertensive Patienten mit dem Kalziumkanalblocker Amlodipin behandelt. Auch hier zeigte sich eine Verbesserung der diastolischen Funktion (58).

1.2. Renale Denervierung

Für ausgewählte Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie kann eine erweiterte blutdrucksenkende Therapie mittels bilateraler Radiofrequenz-Ablation der renalen sympathischen Nervenfasern (renale Denervierung; RDN) erwogen werden (5).

1.2.1. Anatomische Grundlagen

Bereits in früheren Studien wurde eine Rolle der sympathischen Nervenfasern bei der Pathogenese der arteriellen Hypertonie nachgewiesen (59). Das sympathische Nervensystem besteht aus afferenten und efferenten Nervenfasern. Bezogen auf die Niere verlaufen die efferenten Fasern des sympathischen Nervensystems im Bereich der arteriellen und venösen Blutgefäße, des juxtaglomerulären Apparates sowie der Nierentubuli. Die Aktivierung der efferenten sympathischen Nervenfasern am juxtaglomerulären Apparat führt zur Noradrenalin-Ausschüttung und zur renalen

Reninsekretion, die das RAAS aktiviert **(59,60)**. Das hat wiederum einen erhöhten Gefäßwiderstand und die Reduzierung des renalen Bluteinflusses sowie der Wasser- und Natriumretention zur Folge. Diese Pathomechanismen sind an der Entwicklung der arteriellen Hypertonie beteiligt. Die afferenten Fasern des sympathischen Nervensystems sind verantwortlich für die Signalweiterleitung an das zentrale Nervensystem und können die efferente sympathische Aktivität noch weiter verstärken **(59)**.

1.2.2. Historischer Hintergrund

Schon in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts konnte als Ultima Ratio eine chirurgische Sympathektomie bei schwer einstellbarer arterieller Hypertonie durchgeführt und ein blutdrucksenkender Effekt erreicht werden **(61)**. Die radikale Durchtrennung der sympathischen Nervenfasern führte jedoch häufig zu schweren Nebenwirkungen wie Potenzstörung, posturaler Hypotension, Schwindel, Hyperhydrose und orthostatischer Synkope **(62)**. Aufgrund der hohen Komplikationsrate und Mortalität ist diese Behandlungsprozedur mittlerweile obsolet **(63)**. Als logische Weiterentwicklung der chirurgischen Sympathektomie ermöglicht die RDN einen minimalinvasiven und nebenwirkungsarmen Therapieansatz, um gezielt die renalen sympathischen Nervenfasern zu behandeln **(64)**. Der klinische Einsatz der RDN wurde erstmals im Rahmen der *Symlicity HTN*-Studien evaluiert.

1.2.3. *Symlicity HTN*-Studien

Das RDN-System *Symlicity*[™] der Firma Medtronic (Minneapolis, USA) ist seit dem Jahr 2010 kommerziell verfügbar. Die Entwicklung und Zulassung erfolgte durch die *Symlicity HTN-1- und -2*-Studie **(65,66)**. Das Ergebnis der *Symlicity HTN-3*-Studie im Jahr 2014 generierte allerdings Zweifel an der Wirksamkeit der RDN. So zeigte sich in dieser erstmals randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie kein zusätzlicher Nutzen der RDN bezogen auf die Blutdrucksenkung verglichen mit der Schein-Prozedur **(67)**. Allerdings sollten diese Studienergebnisse unter Berücksichtigung möglicher Limitationen der Studie (u.a. statistische Stärke, Erfahrung der Anwender, Änderung der antihypertensiven Medikation) diskutiert werden **(68)**. Die Details der drei *Symlicity HTN*-Studien sind in der **Tabelle 3** zusammengefasst.

Symlicity HTN-1	Studiendesign	Nicht randomisiert, <i>proof-of-concept</i>
	Patientenanzahl	153 Patienten
	Primärer Endpunkt	Änderung des Praxisblutdrucks nach 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten
	Senkung des Praxisblutdrucksenkung	Systolisch 20-32 mmHg (nach 1-24 Monaten; p<0,0001 für alle Zeitpunkte, außer nach 24 Monaten, hier p=0,002)
	Komplikationen	Eine Nierenarterien-dissektion, drei femorale Pseudoaneurysmen
Symlicity HTN-2	Studiendesign	Randomisiert, kontrolliert
	Patientenanzahl	106 Patienten
	Primärer Endpunkt	Änderung des Praxisblutdrucks nach 6 Monaten
	Senkung des Praxisblutdrucksenkung nach 6 Monaten in der RDN Gruppe	Systolisch 31,7 ± 23,1 mmHg (p<0,001)
	Komplikationen	Eine Nierenarterien-dissektion, eine hypotensive Episode
Symlicity HTN-3	Studiendesign	Randomisiert, Placebo-kontrolliert (Scheinprozedur)
	Patientenanzahl	535 Patienten
	Primärer Endpunkt	Änderung des Praxisblutdrucks nach 6 Monaten
	Senkung des Praxisblutdrucksenkung nach 6 Monaten	Systolisch 14,1 mmHg (RDN Gruppe; p<0,001) bzw. 11,7 mmHg (Scheinprozedur; p<0,001) Differenz der Blutdrucksenkung RDN vs. Scheinprozedur 2,3 mmHg (p=0,26)
	Komplikation	6 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 3 Übersicht der *Symlicity HTN*-Studien (65,66,67). Dargestellt ist der jeweilige Effekt der systolischen Blutdrucksenkung nach renaler Denervierung (HTN 1-3) bzw. zusätzlich nach erfolgter Scheinprozedur in der *Symlicity HTN-3*-Studie.

1.3. Zielsetzung

Die Auswirkungen einer unzureichenden Einstellung der arteriellen Hypertonie auf die Herzmorphologie und -funktion sind von großer klinischer Relevanz. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der RDN auf die hypertensive Herzerkrankung anhand von Analysen des Blutdrucks sowie morphologischer und funktioneller echokardiographischer Bildgebung zu untersuchen.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelte sich bei dieser prospektiven Kohorten-Studie um eine systematische Untersuchung von 50 Patienten, die am Universitären Herz- und Gefäßzentrum (UHZ) zwischen 2011 und 2013 eine RDN erhalten haben. Voraussetzung war das Vorliegen einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie. Die Patienten wurden in der Hypertonie-Sprechstunde der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) oder der Klinik für Kardiologie des UHZ Hamburg betreut. Feste Untersuchungen erfolgten vor RDN und im *Follow-up* 1, 6 und 12 Monate nach RDN. Für die vorliegende Arbeit wurden die Nachbeobachtungszeiträume von 6 und 12 Monaten analysiert. Zu jedem der genannten Zeitpunkte erfolgte die Aufzeichnung des Praxisblutdrucks sowie eine Langzeitblutdruckmessung. Des Weiteren erhielten die Patienten eine Blutentnahme unterschiedlicher Routineparameter sowie eine TTE. Die eingenommene antihypertensive Medikation wurde erfasst. Ein bis zwei Tage vor der geplanten RDN wurden die Patienten stationär aufgenommen. Patienten mit erfolgreichem, komplikationsfreiem Verlauf wurden einen Tag nach RDN entlassen.

2.2. Ethik

Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg hat diese Studie unter der Studiennummer PV4024 genehmigt. Das Verfahren stimmte mit den international anerkannten Regeln der *Good Clinical Practice* (GCP) **(69)** sowie der *Good Epidemiological Practice* (GEP) **(70)** und den aktuellen ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki **(71)** überein.

2.3. Patientenkollektiv

Zur Studienpopulation gehören Patienten, die eine RDN im UHZ Hamburg erhielten und danach in der Hypertonie-Sprechstunde des UHZ Hamburg oder der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik des UKE betreut wurden. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestalter von 18 Jahren ○ Bereitschaft und Einwilligung der Patienten ○ Geplante RDN im UHZ Hamburg ○ Therapieresistente arterielle Hypertonie mit folgenden Eigenschaften <ul style="list-style-type: none"> • Systolischer Blutdruck >135 mmHg in der Langzeitblutdruckmessung oder >160 mmHg in der ambulanten Blutdruckmessung • Einnahme von mindestens 3 Antihypertensiva (inklusive Diuretikum) • Keine sekundären Ursachen für eine arterielle Hypertonie ○ Nierenarterien Durchmesser von ≥ 4 mm, Länge ≥ 20 mm (sonographisch) ○ GFR ≥ 30 ml/min/1.73 m²
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ○ Geringe Kenntnisse der deutschen Sprache ○ Physische oder psychische Gründe, welche eine Teilnahme verhindern ○ Signifikante Nierenarterienstenose (>50% in der Angiographie) ○ Vorherige PTA oder Stenting der Nierenarterie ○ Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der vorangegangenen 6 Monate ○ Diabetes mellitus Typ I ○ Geplante oder aktuelle Schwangerschaft bzw. aktuelle Stillzeit

Tabelle 4 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die RDN.

2.4. Interdisziplinäre Besprechung

Unter Beachtung der Einschluss- und Ausschlusskriterien wurde jede/r geeignete Patient/in in einem interdisziplinären Hypertonie-Board besprochen. Dabei waren Fachvertreter der damaligen Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie (heute Klinik für Kardiologie) und der damaligen Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt für Elektrophysiologie (heute Sektion für Interventionelle Elektrophysiologie der Klinik für Kardiologie) des UHZ Hamburg, der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik sowie der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKE anwesend. Erst nach Ausschluss behandelbarer sekundärer Ursachen der arteriellen Hypertonie und vorliegendem positiven Votum wurde die stationäre Aufnahme zur RDN gemeinsam mit dem Patienten geplant.

2.5. Fragebogen und allgemeine Variablen

Der ausführliche Fragebogen für die Patienten erfasste folgende Parameter:

Kardiovaskuläre Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none">○ Arterielle Hypertonie○ Hyperlipoproteinämie○ Nikotinkonsum (aktiv/ehemals/pack years)○ Diabetes mellitus Typ II (diätetisch/oral/Insulin-pflichtig)○ Positive Familienanamnese
Kardiovaskuläre Erkrankungen (anamnestisch):
<ul style="list-style-type: none">○ KHK○ pAVK○ Schlaganfall○ Aneurysma○ Karotisstenose
Medikations-Anamnese
<ul style="list-style-type: none">○ Anzahl der antihypertensiven Medikamente○ Antihypertensiva:<ul style="list-style-type: none">• ACE-Inhibitor• AT-1-Antagonist• Beta-Blocker• Kalziumkanalblocker• Diuretika• Aldosteron-Rezeptor-Antagonist• Alpha-1-Rezeptorblocker• Alpha-2-Rezeptoragonist• Direkter Vasodilatator• Renin-Inhibitor○ Thrombozytenaggregationshemmer○ Statintherapie

Tabelle 5 Fragebogen der Studienteilnehmer.

2.6. Aufklärung und Einwilligung

In einem Arzt-Patientengespräch erfolgte die ausführliche Aufklärung über Nutzen, Alternativen und Risiken der geplanten RDN. In diesem Zusammenhang wurde auch auf die Möglichkeit eines Nicht-Ansprechens auf die Therapie sowie das fehlende Vorliegen von Langzeitergebnissen verwiesen.

2.7. Blutdruckmessung

Der Praxisblutdruck wurde beim sitzenden Patienten nach 5 Minuten Ruhezeit an beiden Oberarmen erfasst. Der Langzeitblutdruck wurde für Patienten des UHZ mit dem Gerät BR-102 Plus (Gerätenummer:1.018.380-1.018.390) von der Firma Schiller erfasst. Das Anlegen der Oberarmmanschette wurde bei jeder Langzeitblutdruckmessung am Vormittag durchgeführt. Der Rekorder konnte am Gürtel oder in der Hosentasche getragen werden. Über die Notwendigkeit eines normalen Tagesablaufs wurden die Patienten aufgeklärt. Der Blutdruck wurde über die nächsten 24-Stunden im Zeitabstand von 15 Minuten tagsüber und 30 Minuten die Nacht über gemessen. Am Folgetag wurde das Blutdruckmessgerät in der Ambulanz des UHZ Hamburg abgenommen und ausgewertet. Alternativ bestand die Möglichkeit, die Langzeit-Blutdruckmessung heimatnah durchzuführen. In diesem Fall standen die Ergebnisse in schriftlicher Form zur Verfügung. Protokolliert wurden im Einzelnen folgende Werte:

- Mittelwert Blutdruck systolisch sowie diastolisch gesamt
- Mittelwert Blutdruck systolisch sowie diastolisch Tag
- Mittelwert Blutdruck systolisch sowie diastolisch Nacht
- Maximaler Blutdruck systolisch sowie diastolisch gesamt
- Minimaler Blutdruck systolisch sowie diastolisch gesamt

2.8. Transthorakale Echokardiographie

Die Untersuchung mittels TTE erfolgte im UHZ Hamburg mit dem Gerät iE33 der Firma Philips (*Royal Philips Electronics, Amsterdam, Niederlande*). Von der gesamten Studienpopulation (n=50) lagen echokardiographische Parameter zur diastolischen Funktion bei 22 Patienten vor. Die echokardiographischen Messungen wurden mittels 2D-Echokardiographie, Doppler und TDI nach den *Guidelines of the American Society of Echocardiography* erfasst (47,72). Die Liegeposition des Patienten spielte eine wichtige Rolle bei der TTE. Die optimale Sicht wurde durch die Linksseitenlage gewonnen. Der linke Patientenarm sollte dabei bis über den Kopf angehoben werden, um die Rippen zu spreizen. Dem Patienten wurden außerdem Elektrokardiogramm (EKG)-Elektroden aufgeklebt, um während der Untersuchung zwischen systolischer und diastolischer Herzaktion unterscheiden zu können.

Die untersuchten Parameter der LV-Herzgröße waren die enddiastolische interventrikuläre Septumdicke (IVSd), der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels (IVDd) und der enddiastolische Durchmesser der posterioren linksventrikulären Wand (LVPWd). Die Messungen erfolgten in der parasternalen langen bzw. kurzen Achse. Die diastolische Funktion wurde nach standardisierten Kriterien erhoben. Die untersuchten Parameter der diastolischen Funktion waren der systolische LA-Diameter, die Geschwindigkeiten von E, A und e' sowie die Verhältnisse von E/A- und E/e'.

2.9. Laborchemische Analysen

Die Blutentnahme für das Routinelabor wurde in der Ambulanz des UHZ Hamburg und der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik durchgeführt. Zuvor wurde die Einstichstelle desinfiziert; der Untersucher trug Einmalhandschuhe. Der Stauschlauch wurde am Patientenoberarm angelegt und festgezogen, um die geeignete Vene leichter zu identifizieren. Es erfolgte eine Hautdesinfektion mittels Cutasept F von der Firma Bode und anschließend eine Venenpunktion mit einer Venenpunktionskanüle der Größe 21G (Sarstedt). Die Röhrchen wurden in der folgenden festen Reihenfolge abgenommen: Serum, Citrat, EDTA. Nach der Abnahme wurde die Venenpunktionskanüle entfernt und

anschließend die Kompression der Punktionsstelle vorgenommen. Die Verarbeitung des Routinelabors erfolgte im Labor des UKE.

2.10. Renale Denervierung

Die RDN wurde im Herzkatheterlabor des UHZ Hamburg durchgeführt. Die Prozedur erfolgte unter Analgosedierung mit Fentanyl und Propofol unter entsprechendem hämodynamischen Monitoring. Zunächst erfolgte die Flächendesinfektion und Lokalanästhesie im Bereich der Punktionsstelle. Als Zugangsweg wurde die Femoralarterie, vorzugsweise die Arteria femoralis communis, nach Seldinger-Technik punktiert. Nach Anlage einer 6-French-Schleuse wurde ein Selektiv-Katheter über den Zugang eingeführt und unter Röntgenkontrolle bis zum Ostium der Nierenarterie vorgeschoben. Eine angiographische Darstellung wurde anschließend durchgeführt, um die Anatomie der Nierenarterie beurteilen zu können. Die beiden Nierenarterien mussten mindestens 20 mm lang sein und über einen Durchmesser von mindestens 4 mm verfügen, damit ausreichender Blutfluss für die nötige Kühlung gewährleistet werden konnte. Ein Ablationskatheter, über den die Energieabgabe erfolgte, wurde unter Röntgenkontrolle in den distalen Teil der Arterie vor der Bifurkation eingeführt. Der Katheter stellte eine Verbindung mit dem Generator her, der die Temperatur und die Impedanz maß und einen hochfrequenten Strompuls zur lokalen Erhitzung der Adventitia auf 45-70° Celcius lieferte. Die maximale Energieabgabe betrug 8 Watt, wobei die Dauer auf maximal 120 Sekunden begrenzt war. Der Ablauf der Energieabgabe an die Nierenarterien ist in **Abbildung 4** dargestellt. Sie erfolgte an mindestens vier verschiedenen Stellen von distal nach proximal längs der Nierenarterie mit Abstand von ungefähr 5 mm in helikaler Form, um die netzartig um die Nierenarterie verlaufenden sympathischen Nervenfasern zu veröden. Die Prozedur dauerte ca. 45 Minuten und wurde an beiden Nierenarterien durchgeführt. Während der Intervention erfolgte eine systemische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin zur Vermeidung einer intravasalen Thrombenbildung. Postinterventionell erfolgte für vier Wochen die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers (ASS 100 mg oder Clopidogrel 75 mg täglich).

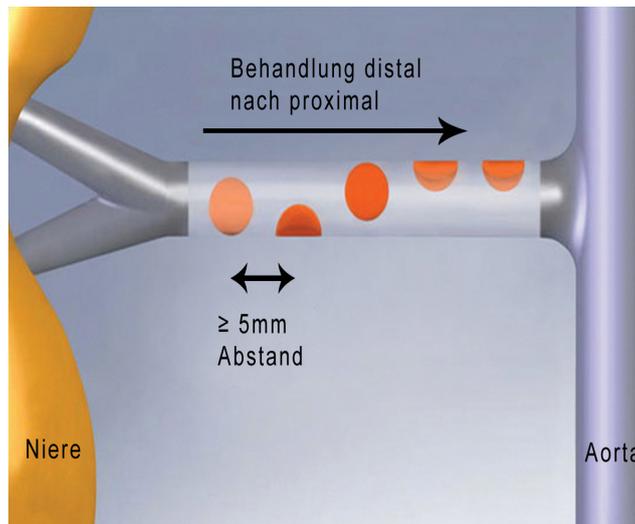


Abbildung 4 Schematische Darstellung der Ablationspunkte der Nierenarterie zur Energiegabe. Modifiziert nach Kandzari et al (73).

Für die RDN wurde der Denervierungskatheter *Symlicity*[™] von Medtronic eingesetzt. Dabei handelt es sich um einen 6-French-konformen Einwegkatheter, der in Verbindung mit einer standardmäßigen, dispersiven Elektrode eingesetzt wird. Die Platinelektrode der Katheterspitze ist röntgenschattegebend und hilft bei der Platzierung des Katheters unter fluoroskopischer Führung. Die Katheterspitzenführung erfolgt über einen Griffhebel, der den abwinkelbaren Abschnitt steuert. Der *Symlicity*-Generator verfügt über einen dynamischen Algorithmus zur Überwachung und Korrektur der Temperatur- und Impedanzmessungen, so dass eine wirksame und sichere Energiegabe sichergestellt werden kann. Die Übermittlung der von dem Generator produzierten niedrigdosierten Hochfrequenzenergie an die Adventitia der Nierenarterien erfolgt über den Denervierungskatheter *Symlicity* und führt zur Verödung der sympathischen Nervenfasern als Folge eines Traumas. Der Denervierungskatheter *Symlicity* und der Generator von Medtronic sind in **Abbildung 5** dargestellt.

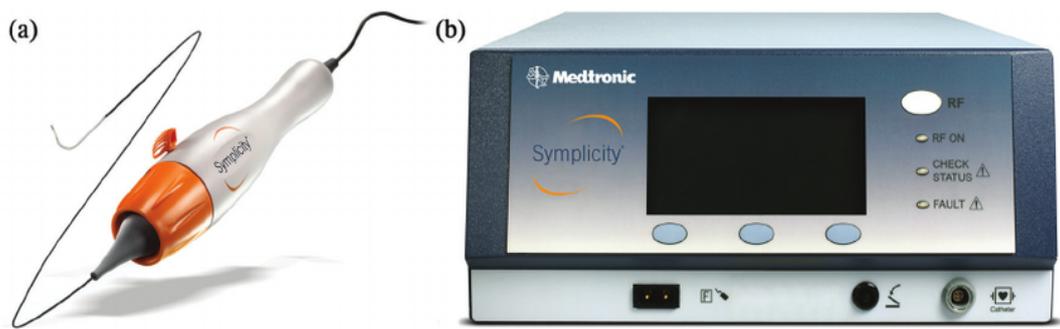


Abbildung 5 Darstellung des (a) Denervierungskatheters und des (b) Medtronic *Symplicity*-Generators. Modifiziert nach Mafeld et al (74).

2.11. Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Es erfolgte die Erstellung einer anonymisierten Datenbank. Alle Studienvariablen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Multiple Vergleiche wurden mittels des Zweistichproben-t-Tests für abhängige Stichproben durchgeführt. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. Die statistischen Analysen erfolgten mittels Prism 6 (*GraphPad Software Inc., USA*) und MS Excel 2010 (*Microsoft, USA*).

3. Ergebnisse

3.1. Basisparameter bei Studieneinschluss

Die Ergebnisse der Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in **Tabelle 6** dargestellt. Insgesamt wurden 50 Patienten mit erfolgter RDN untersucht (Durchschnittsalter 64 ± 11 Jahre). 38% der Studienpopulation waren weiblich. Der Durchschnittswert des BMI betrug 30 ± 4 kg/m². 38% der Patienten waren an Diabetes mellitus Typ II erkrankt. Bei 30% der gesamten Patientenpopulation war eine KHK bekannt. Insgesamt 48% der Patienten hatten eine Hyperlipoproteinämie. Die Herzfrequenz betrug durchschnittlich 72 ± 20 Schläge/min. Der Mittelwert des Praxisblutdrucks lag bei 167 ± 21 mmHg (systolisch) und 91 ± 17 mmHg (diastolisch).

Variablen	Studienpopulation (n=50)
Alter (Jahre)	64 ± 11
Weibliches Geschlecht	38%
BMI (kg/m ²)	30 ± 4
Diabetes mellitus Typ II	38%
Hyperlipoproteinämie	48%
KHK	30%
Herzfrequenz (Schläge/min)	72 ± 20
Praxisblutdruck (mmHg)	$167/91 \pm 21/17$

Tabelle 6 Charakterisierung der Gesamtstudienpopulation zu Studienbeginn. Kontinuierliche Variablen sind dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung, kategoriale Variablen als Prozent. BMI: *Body Mass Index*, KHK: koronare Herzerkrankung.

Die Charakterisierung der untersuchten Subgruppe, deren echokardiographischen Parameter für mindestens zwei Beobachtungszeitpunkte zur Verfügung standen, ist in **Tabelle 7** dargestellt. Die analysierten Variablen zeigten statistisch keine Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Variablen	Studienpopulation (n=22)
Alter (Jahre)	65 ± 9
Weibliches Geschlecht	32%
BMI (kg/m ²)	29 ± 8
Diabetes mellitus Typ II	50%
Hyperlipoproteinämie	50%
KHK	41%
Herzfrequenz (Schläge/min)	65 ± 10
Praxisblutdruck (mmHg)	161/87 ± 19/17

Tabelle 7 Charakterisierung der echokardiographisch untersuchten Subgruppen zu Studienbeginn. Kontinuierliche Variablen sind dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung, kategoriale Variablen als Prozent. BMI: *Body Mass Index*, KHK: koronare Herzerkrankung.

3.2. Antihypertensive Therapie

Im Rahmen des Studienverlaufs war es zulässig, die antihypertensive Medikation auch nach erfolgter RDN je nach klinischer Notwendigkeit anzupassen. Die Anzahl der antihypertensiven Medikamente vor RDN sowie 6 und 12 Monate nach RDN sind in **Tabelle 8** dargestellt. Die Gesamtanzahl der antihypertensiven Medikation betrug vor RDN $5,3 \pm 1,5$ und 6 bzw. 12 Monate nach RDN $5,1 \pm 1,6$ bzw. $4,8 \pm 1,5$. Die angegebenen Werte unterschieden sich statistisch nicht.

Antihypertensive Medikamente	Vor RDN (n=50)	6 Monate nach RDN (n=45)	12 Monate nach RDN (n=33)
Anzahl der antihypertensiven Medikamente	$5,3 \pm 1,5$	$5,1 \pm 1,6$	$4,8 \pm 1,5$
ACE-Inhibitor	34%	29%	27%
AT-1-Antagonisten	72%	71%	67%
Beta-Blocker	82%	80%	82%
Kalziumkanalblocker	74%	64%	67%
Diuretika	88%	82%	88%
Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten	32%	36%	42%
Alpha-1-Rezeptorblocker	16%	16%	6%
Direkte Vasodilatoren	30%	36%	27%
Alpha-2-Rezeptoragonisten	60%	53%	48%
Renin-Inhibitor	22%	18%	9%

Tabelle 8 Vergleich der antihypertensiven Therapie vor RDN (0M) sowie 6 Monate (6M) und 12 Monate (12M) nach RDN. Vor RDN (0M) vs. 12M ($5,3 \pm 1,5$ vs. $4,8 \pm 1,5$, $p=0,14$).

3.3. Langzeitblutdruck

Über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ergab sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zur Reduktion des systolischen ($150,8 \pm 17,8$ mmHg vs. $145 \pm 17,7$ mmHg) und diastolischen ($82,8 \pm 16,3$ mmHg vs. $79,4 \pm 13,6$ mmHg) Langzeitblutdrucks ($p=0,14$ bzw. $p=0,17$). Gegenüber des Langzeitblutdrucks zu Studienbeginn zeigte sich nach 12 Monaten eine statistisch signifikante Blutdruckreduktion ($150,8 \pm 17,8$ mmHg vs. $143,1 \pm 19,3$ mmHg systolisch bzw. $82,8 \pm 16,3$ mmHg vs. $79,8 \pm 15,2$ mmHg

diastolisch; jeweils $p < 0,05$; **Abbildung 6**). Die mittlere Blutdruckdifferenz lag hier bei 9,3 mmHg (95% CI 15,1 bis 3,5 mmHg) systolisch und 5,2 mmHg (95% CI 10,2 bis 0,3 mmHg) diastolisch. Die systolischen und diastolischen Langzeitblutdruckwerte nach 6 vs. 12 Monaten ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

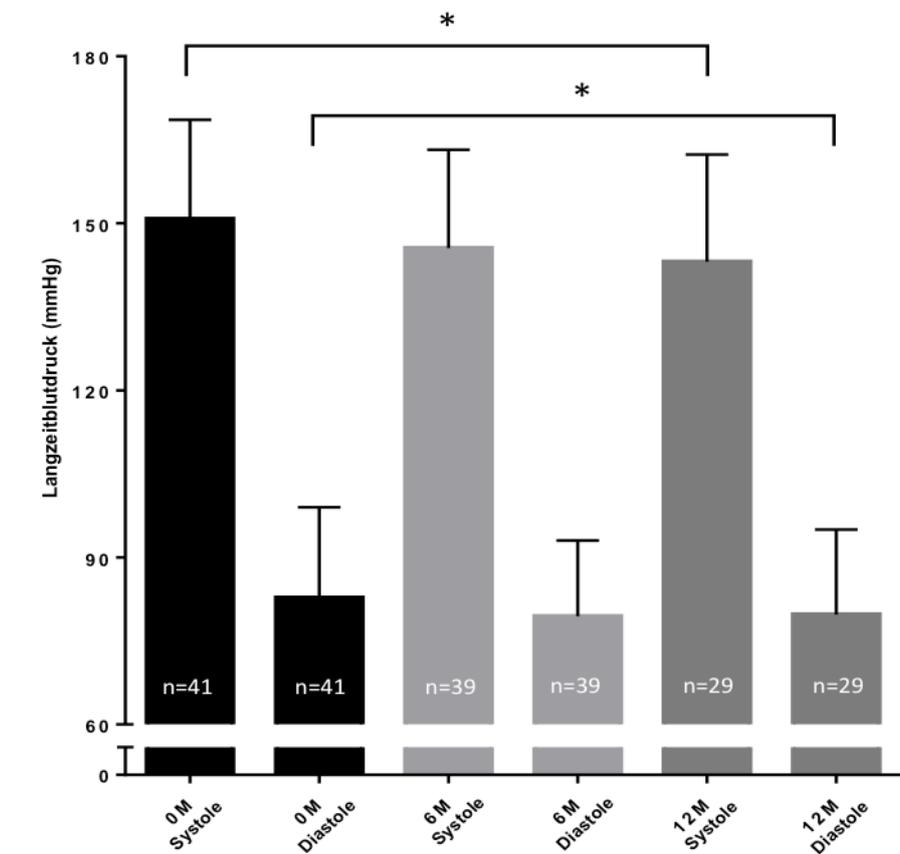


Abbildung 6 Systolische und diastolische Blutdruckwerte für Patienten mit verfügbarer Langzeit-Blutdruckmessung vor RDN (0M) sowie 6 Monate (6M) und 12 Monate (12M) nach RDN. * $p < 0,05$ vs. 0M.

3.4. Diastolische Funktion

Zur Beurteilung der diastolischen Funktion wurde eine standardisierte echokardiographische Untersuchung vor RDN sowie jeweils 6 und 12 Monate danach durchgeführt. Ausgewertet wurden die funktionellen Füllungsparameter des LV sowie der LA-Größe. In die Auswertung wurden Patienten eingeschlossen, deren echokardiographischen Parameter für mindestens zwei Beobachtungszeitpunkte zur Verfügung standen ($n=22$). Die Ergebnisse sind in **Abbildung 7** dargestellt. Es konnten keine Unterschiede der maximalen Flussgeschwindigkeiten des Mitralklappen-

Einflussprofils während der passiven ($E = 91,2 \pm 30,5$ cm/s, $88,1 \pm 25,6$ cm/s und $80,7 \pm 26,0$ cm/s vor bzw. 6 und 12 Monate nach RDN; **Abbildung 7A**) und aktiven LV-Füllung gemessen werden ($A = 86,1 \pm 26,9$ vor RDN bzw. $91,2 \pm 16,3$ und $84,4 \pm 20,1$ in der Folgeuntersuchung nach 6 und 12 Monaten; **Abbildung 7B**). Auch hinsichtlich der Mitralklappen-Anulusgeschwindigkeit ergaben sich keine Unterschiede im Beobachtungszeitraum ($e' = 8,0 \pm 2,9$ cm/s vor RND und $8,0 \pm 2,7$ nach 6 bzw. $7,6 \pm 2,5$ nach 12 Monaten; **Abbildung 7C**). Die zur Graduierung wichtigen Verhältnisse von E/e' und E/A ergaben ebenfalls keine Unterschiede im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ($E/e' 12,8 \pm 7,0$ (vor RDN), $11,5 \pm 4,6$ (6M) und $11,9 \pm 5,2$ (12M) und $E/A 1,1 \pm 0,5$ (vor RDN), $1,0 \pm 0,3$ (6M) und $1,0 \pm 0,5$ (12M); **Abbildung 7D und E**). Als indirekter Anhalt für die Druckbelastung im linken Herzvorhof wurde die LA-Größe anhand des endsystolischen Diameters bestimmt. Dieser lag vor der RDN bei $45,5 \pm 5,4$ mm. Über den Beobachtungszeitraum konnten nach 6 ($46,3 \pm 6,6$ mm) und 12 Monaten ($46,0 \pm 6,1$ mm) keine signifikanten Änderungen erfasst werden (**Abbildung 7F**).

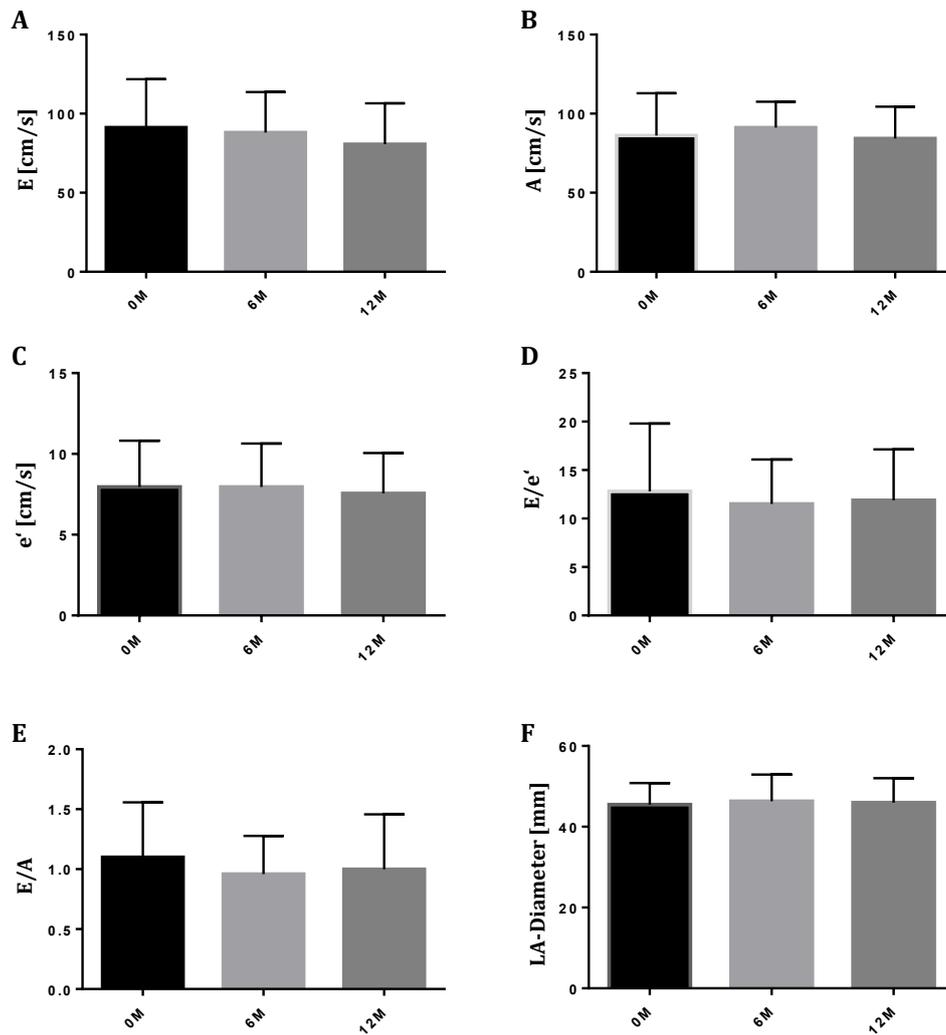


Abbildung 7 Parameter der diastolischen Funktion vor RDN (0M) sowie 6 Monate (6M) und 12 Monate (12M) nach RDN. Dargestellt sind die Mitralklappen-Einflussprofile E (A) und A (B) sowie die Anulusgeschwindigkeit der Mitralklappe im Gewebedoppler (C). Grafik D und E stellen die jeweiligen Geschwindigkeitsverhältnisse E/e' bzw. E/A dar. Der endsystolische LA-Diameter ist in Grafik F gezeigt.

3.5. Linksventrikuläre Herzdimensionen

Die LV-Hypertrophie ist eine häufige Folge einer unzureichend eingestellten arteriellen Hypertonie. Mittels standardisierter echokardiographischer Diagnostik vor RDN sowie 6 und 12 Monate danach wurden daher morphologische LV-Parameter analysiert. In die Auswertung wurden Patienten eingeschlossen, deren echokardiographischen Parameter für mindestens zwei Beobachtungszeitpunkte zur Verfügung standen (n=22). Insgesamt ergaben sich keine Änderungen der untersuchten Parameter (**Abbildung 8**). Auf Grundlage der gemessenen Wanddicken zeigte sich vor RDN eine leicht- bis mittelgradige LV-Hypertrophie (IVSd $14,0 \pm 1,8$ mm; LVPWd $13,0 \pm 1,7$ mm). Im Verlauf von 6 Monaten (IVSd $13,8 \pm 1,9$ mm; LVPWd $12,7 \pm 1,5$ mm) und 12 Monaten (IVSd $14,2$

$\pm 1,7$ mm; LVPWd $13,1 \pm 1,7$ mm) konnten keine signifikanten Änderungen der morphologischen LV-Parameter nachgewiesen werden. Vor RDN bestand keine Dilatation des LV (IVDd $51,4 \pm 5,1$ mm). Im Nachbeobachtungszeitraum kam es hier ebenfalls zu keiner statistisch signifikanten Änderung ($53,1 \pm 6,1$ mm und $52,2 \pm 4,9$ mm nach 6 bzw. 12 Monaten).

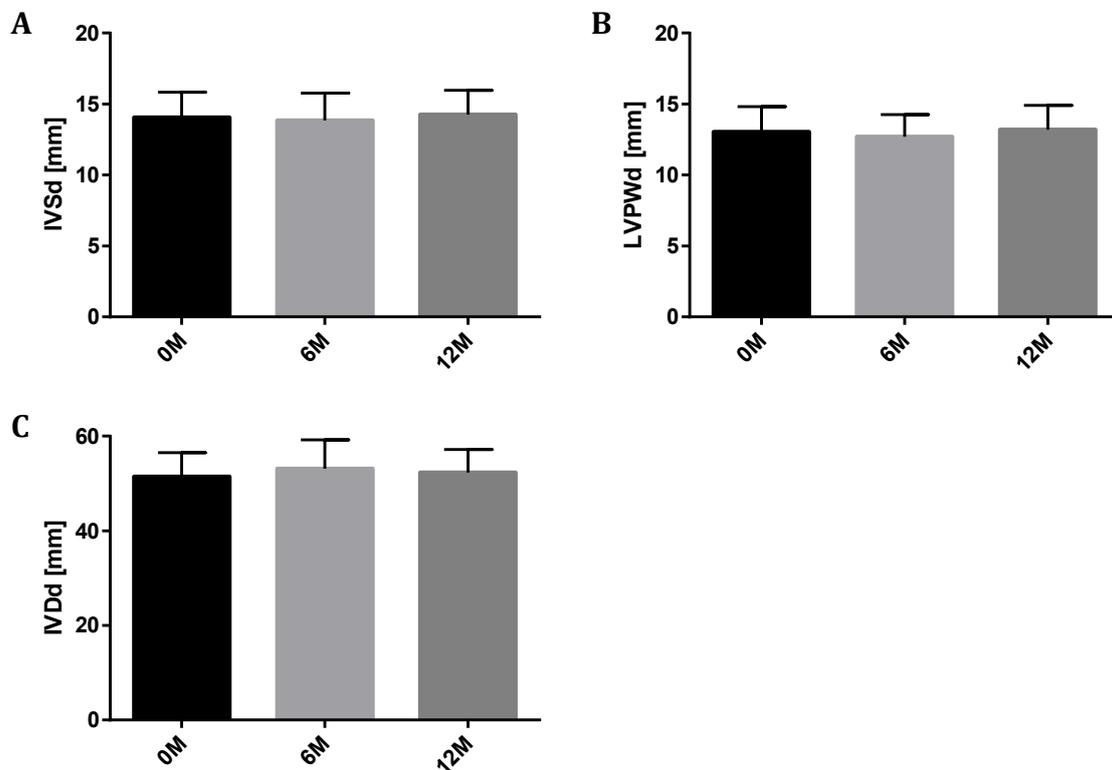


Abbildung 8 LV-Herzdimensionen vor RDN (0M) sowie 6 Monate (6M) und 12 Monate (12M) nach RDN. Es zeigen sich keine Änderungen der (A) enddiastolischen interventrikulären Septumdicke, der (B) posterioren LV-Wand und des (C) LV-Durchmessers.

4. Diskussion

4.1. Hauptergebnisse

Bei Patienten mit unzureichend eingestellter arterieller Hypertonie kann es als deren Folge zu Endorganschädigungen kommen. Neben der Retinopathie, der Nephropathie und einem steigenden Schlaganfallrisiko stellt die hypertensive Herzerkrankung eine relevante Folgeerkrankung dar. Diese ist zumeist gekennzeichnet durch eine LV-Hypertrophie mit oder ohne entsprechender Funktionseinschränkung. Eine effektive Blutdruckeinstellung ist daher das Ziel einer jeden ärztlichen Behandlung bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Bei unzureichender medikamentöser Einstellung des Blutdrucks kann hier die erweiterte Therapieoption per RDN erwogen werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie die RDN zu einer Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks über den Beobachtungszeitraum von 6 und 12 Monaten führt. Strukturelle Änderungen des LA oder der LV-Diameter und -Wanddicken konnten nicht beobachtet werden. Ebenso kam es zu keiner Veränderung der echokardiographisch erhobenen diastolischen Funktionsparameter im selben Zeitraum.

4.2. Blutdruck

Es wird angenommen, dass die RDN aufgrund der Ablation des sympathischen Nervensystems an beiden Nierenarterien zu einer Blutdruckreduktion führt **(75)**. Sowohl die *Symplicity*-Zulassungsstudien **(65,66)** als auch weitere Untersuchungen (größtenteils in Beobachtungsstudien) zeigten eine zuverlässige Reduktion des Blutdrucks nach erfolgter RDN **(64)**. In der vorliegenden Untersuchung konnte ebenfalls eine systolische und diastolische Blutdrucksenkung von 9,3 mmHg bzw. 5,2 mmHg im Mittel nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Senkung war vergleichbar mit anderen Untersuchungen **(76-78)**. So sanken beispielsweise in einer Studie von Mahfoud und Kollegen die systolischen Langzeitblutdruckwerte von Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie (n=346) 12 Monate nach erfolgter RDN um 11 mmHg **(76)**.

In den vorliegenden Analysen konnte keine Änderung der blutdrucksenkenden Medikation nachgewiesen werden. Allenfalls konnte ein Trend zur Reduktion der Gesamtanzahl von Antihypertensiva von durchschnittlich 5,3 auf 4,8 Wirkstoffe

beobachtet werden ($p=0,14$). Diese Ergebnisse bestätigen den anzunehmenden Effekt der RDN auf die Blutdrucksenkung in dem untersuchten Kollektiv. Eine mögliche Reduktion der Medikation würde diese Annahme noch unterstreichen. Limitierend muss bedacht werden, dass die vorliegende Untersuchung eine einarmige Beobachtungsstudie ohne Vergleichsgruppe darstellt. Die Ergebnisse der *Simplicity-HTN-3*-Studie unterstreichen in diesem Zusammenhang die Wichtigkeit von Placebo-kontrollierten und randomisiert-kontrollierten Studien bei der Etablierung neuer Therapien. In der *Simplicity HTN-3*-Studie konnte gezeigt werden, dass es sowohl in der Patientengruppe mit erfolgter RDN als auch in der Vergleichsgruppe mit durchgeführter Schein-Prozedur zu einer Reduktion des Blutdrucks kam. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Blutdruckreduktion nicht **(67)**. Es gab allerdings auch Kritik an Durchführung und Design dieser Studie **(68)**, so dass es letztlich weiterer prospektiver Analysen bedarf, um den Stellenwert der RDN auf die Blutdruckreduktion abschließend beurteilen zu können. Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit die tatsächliche Medikamententreue, z. B. durch beobachtete Einnahme oder toxikologische Bestimmung von Metaboliten nicht untersucht **(67)**. Die Quantifizierung der antihypertensiven Medikation beruht somit allein auf der Patientenaussage, obgleich bekannt ist, dass die Medikamententreue in der Therapie der arteriellen Hypertonie eine bedeutende Rolle für einen sich einstellenden Therapieerfolg einnimmt **(79)**. Weitere Untersuchungen werden diesen Faktor berücksichtigen müssen, um auszuschließen, dass Studienteilnehmer nicht allein aufgrund der engen ärztlichen Anbindung zu einer regelmäßigeren Medikamenteneinnahme angehalten wurden.

4.3. Diastolische Funktion

Als Folge der arteriellen Hypertonie kann es zur Entwicklung einer diastolischen Funktionsstörung kommen. Studien belegen zudem, dass die diastolische Dysfunktion, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, mit erhöhter kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist **(80)**. Ziel war es daher, einen möglichen Effekt der zuvor nachgewiesenen Blutdruckreduktion aufgrund der erfolgten RDN auf die diastolische Funktion zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit konnte anhand der erhobenen echokardiographischen Parameter keine Änderung der diastolischen Funktion 6 bzw. 12 Monate nach RDN

nachgewiesen werden. Die Funktionsparameter der passiven und aktiven diastolischen LV-Füllung (E bzw. A) sowie der longitudinalen Dehnung des LV (e') als Maß der Relaxationsfähigkeit blieben unverändert. Für die klinische Beurteilung der diastolischen Funktion sind die Verhältnisse von E/A und E/ e' von Relevanz. Auch diesbezüglich konnten keine Veränderungen gezeigt werden. Ebenso konnten keine Größenunterschiede des LA als indirekter Anhalt für eine Druckveränderung des linken Vorhofs nachgewiesen werden. In anderen Studienkollektiven sind die Ergebnisse hinsichtlich Änderungen der diastolischen Funktion nach erfolgter RDN unterschiedlich. So konnten de Sousa und Kollegen in einem Kollektiv von 31 Patienten ein Jahr nach RDN ebenfalls keine Änderung der aktiven oder passiven LV-Füllung sowie der longitudinalen Dehnung des LV erfassen **(81)**. Eine weitere Untersuchung von ebenfalls 31 Patienten zeigt lediglich eine isolierte Abnahme der aktiven LV-Füllungsgeschwindigkeit 6 Monate nach RDN um $5,3 \pm 13,2$ cm/s **(82)**. Eine größere Analyse von 66 Patienten zeigte hingegen 6 Monate nach RDN eine Zunahme der Relaxationsfähigkeit des LV (e' $6,7 \pm 0,2$ cm/s vs. $7,4 \pm 0,2$ cm/s; $p=0,003$) sowie der passiven LV-Füllung und des E/A-Verhältnisses, so dass hier insgesamt von einer Besserung der diastolischen Funktion ausgegangen werden konnte **(83)**. Die Ursache dieser divergierenden Ergebnisse bleibt unklar. Neben Untersucher-spezifischen Unterschieden in der echokardiographischen Durchführung und Auswertung wären ebenso Unterschiede in der Auswahl und Charakteristik der untersuchten Patienten denkbar. Zudem spielt die Stichprobengröße eine relevante Rolle in der statistischen Auswertung möglicher Unterschiede. In der vorliegenden Arbeit standen für 22 Patienten echokardiographische Parameter zur Verfügung. Es bleibt zu vermuten, dass der Stichprobenumfang zu gering sein könnte, um eine abschließende Aussage über eine mögliche Änderung der diastolischen Funktion treffen zu können.

4.4. Linksventrikuläre Diameter

Eine persistierende arterielle Hypertonie führt zu einer Zunahme der LV-Masse bzw. der LV-Wanddicken im Sinne einer zumeist konzentrischen LV-Hypertrophie. Die LV-Hypertrophie ist hierbei nicht nur Ausdruck der erhöhten Arbeit des Myokards, sondern stellt einen eigenständigen Risikofaktor für kardiale Morbidität und Mortalität dar **(84,85)**. Eine medikamentöse Reduktion der LV-Hypertrophie durch den Einsatz von

Antihypertensiva führt wiederum zu einer Verbesserung kardiovaskulärer Ereignisse **(86-88)**.

Neben dem blutdrucksenkenden Effekt der RDN sollte daher auch der Einfluss auf die LV-Hypertrophie als möglicher Anhalt für eine prognostische Verbesserung kardiovaskulärer Endpunkte durch die RDN analysiert werden. In der vorliegenden Untersuchung bestand eine leicht- bis mittelgradige konzentrische LV-Hypertrophie. In dem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten konnte trotz der nachgewiesenen Reduktion des Blutdrucks keine Änderung der LV-Diameter per Echokardiographie detektiert werden. Die Ursache ist aktuell unklar. Neben prozeduralen Effekten oder unbekanntem Auswirkungen durch die monozentrische Patientenauswahl wären auch etwaige Abweichungen in der echokardiographischen Untersuchung und Auswertung denkbar. Weitere Analysen werden klären müssen, ob beispielsweise durch die sensitivere und weitestgehend Untersucher-unabhängige kardiale MRT-Diagnostik Auswirkungen auf die LV-Hypertrophie detektiert werden können. In anderen Studienkollektiven konnten in vergleichbaren Beobachtungszeiträumen von 6 bis 24 Monaten eine Reduktion der LV-Hypertrophie per Echokardiographie und teilweise MRT nachgewiesen werden **(89-92)**. Interessanterweise scheint dieser positive Effekt auf die LV-Hypertrophie zumindest anteilig unabhängig von der eigentlichen Blutdruckreduktion zu sein **(87,93)**. Weitere Untersuchungen werden daher sowohl den prognostischen Nutzen der RDN klären als auch Parameter identifizieren müssen, die ein positives Ansprechen der RDN-Prozedur unabhängig bzw. begleitend zu einer Blutdruckreduktion nachweisen können.

5. Zusammenfassung

Die arterielle Hypertonie ist eine der weltweit führenden Ursachen für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Am Myokard kann es durch eine kontinuierliche Druckbelastung im Rahmen der arteriellen Hypertonie zu strukturellen und funktionellen Veränderungen kommen. So weisen viele Patienten mit arterieller Hypertonie eine diastolische Funktionsstörung und eine linksventrikuläre Hypertrophie auf. Trotz unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten von Lebensstiländerungen bis hin zur medikamentösen Therapie erreichen nur 80% der Patienten mit arterieller Hypertonie ihre individuellen Zielvorgaben. Für ausgewählte Patienten mit therapierefraktärer arteriellen Hypertonie kann die renale Denervierung eine zusätzliche Therapiemöglichkeit darstellen. In der vorliegenden Arbeit wurden 50 Patienten analysiert, die am UHZ Hamburg zwischen 2011 und 2013 eine renale Denervierung erhalten haben. Es sollte untersucht werden, ob neben einer antihypertensiven Wirkung auch Effekte auf die myokardiale Struktur und Funktion detektiert werden können. In dem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten konnte eine Blutdruckreduktion nachgewiesen werden. Funktionelle Analysen der diastolischen Herzfunktion in einer Subgruppe von 22 Patienten blieben jedoch im selben Zeitraum unverändert. Auch konnte keine Veränderung der linksventrikulären Hypertrophie gezeigt werden. Weitere Untersuchungen unter Einsatz der kardialen Magnetresonanztomographie vor und nach renaler Denervierung könnten zukünftig Aufschluss geben, ob geringe morphologische und/oder funktionelle Änderungen durch diese sensitivere Untersuchungsmethode detektiert werden können. Untersuchungen in größeren Kollektiven werden zudem klären müssen, ob der beobachtete Effekt der renalen Denervierung weiter anhält und möglicherweise im Langzeitverlauf zu einer Reduktion von kardiovaskulären Endpunkten führen kann.

5.1. Summary

Arterial hypertension is one of the leading causes of cardiovascular disease worldwide. Persistent arterial hypertension may lead to morphological and functional changes of the myocardium. A relevant amount of patients with insufficiently treated arterial hypertension suffer from left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. About 80% of patients treated for arterial hypertension do not reach their individual blood pressure goal. For a highly selected subcohort with refractory severe arterial hypertension, renal denervation may be an additional therapeutic option. In the current study we analyzed 50 patients undergoing a renal denervation procedure at the University Heart Center Hamburg between 2011 and 2013. We found a significant reduction in systolic and diastolic blood pressure during a 12-month follow-up. Further morphological and functional analyses of the myocardium were conducted by echocardiographic imaging in a subgroup of 22 participants. Here, we found no significant changes of left ventricular hypertrophy or diastolic parameters. Further studies are needed to detect potentially smaller effects by more sensitive analyses such as magnet resonance imaging. Additionally, larger studies with a prolonged follow-up period should be conducted to prove the effect of a sustained blood pressure reduction and its possible association with major cardiovascular events.

6. Literaturverzeichnis

1. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *ASH Paper. J Hypertens.* 2014;32:3-15.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-223.
3. Schmieder R. End Organ Damage In Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107: 866–873.
4. Robert Koch-Institut (Hrsg) Bluthochdruck. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie ‚Gesundheit in Deutschland aktuell 2012‘ RKI, Berlin. 2014. www.rki.de/geda. (Stand: 25.10.2014).
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104.
6. Conen D, Barmberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2008;26:1290-1299.
7. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-2116.
8. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, how to screen?. *Eur Heart J.* 2014;35:1245-1254.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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. *Circulation.* 2008;117:510-526.

10. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811–817.
11. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373:82-93.
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540–545.
13. Thurnheer R, Bloch KE, Laube I, et al. Respiratory polygraphy in sleep apnoea diagnosis. Report of the Swiss respiratory polygraphy registry and systematic review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:97–102.
14. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med*. 2004;350:1862–1871.
15. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*. 2005;112:1362–1374.
16. Granata A, Fiorini F, Andrulli S, et al. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview. *J Ultrasound*. 2009;12:133–143.
17. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2293-2300.
18. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266-3281.
19. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1045-1050.

20. Ros DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343-1421.
21. Garber JR, Cobin RH, Gharib H. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18:988-1028.
22. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367:1605-1617.
23. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*. 1998;19:647-672.
24. Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:1-20.
25. Perk J, De Backer G, Gohlke H, 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) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-1701.
26. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-1535.
27. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.

28. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-2428.
29. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramiril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-553.
30. Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55:399-407.
31. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J.* 2010;31:883-891.
32. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med.* 2004;164:2459-2464.
33. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114:345-352.
34. Lip GY, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, et al. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive ,cardiomyopathy'? *Eur Heart J.* 2000;21:1653-1665.
35. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1550-1558.
36. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension.* 2004;43:731-738.

37. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1042-1048.
38. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
39. Schwarzl M, Ojeda F, Zeller T, et al. Risk factors for heart failure are associated with alterations of the LV end-diastolic pressure–volume relationship in non-heart failure individuals: data from a large-scale, population-based cohort. *Eur Heart J.* 2016;37:1807–1814.
40. Bella JN, Palmieri V, Roman, MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the strong heart study. *Circulation.* 2002;105:1928–1933.
41. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation.* 2003;107:659–663.
42. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart.* 2009;95:813-818.
43. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part 1. *Circulation.* 2002;105:1387–1393.
44. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assesment of left ventricular diastolic function by doppler echokardiography: update 2003. *Heart.* 2003; 89 (Sppl 3):iii18-iii23.
45. Xie GY, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:132–139.

46. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous dopplercatheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788–1794.
47. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277-314.
48. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, et al. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:246–270.
49. Hill JC, Palma RA. Doppler tissue imaging for the assessment of left ventricular diastolic function: a systematic approach for the sonographer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:80-88.
50. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474–480.
51. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713.
52. Becher PM, Fluschnik N, Blankenberg S, et al. Challenging aspects of treatment strategies in heart failure with preserved ejection fraction. ,Why did recent clinical trial fail?'. *World J Cardiol*. 2015;7:544-554.
53. Ginelli P, Bella JN. Treatment of diastolic dysfunction in hypertension. Elsevier, *Nutrition, Metabolism & Vascular disease*. 2012;22:613-618.

54. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-1392.
55. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002;105:1071-1076.
56. Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, et al. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens*. 2006;19:927-936.
57. Yip GW, Wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008;94:573-580.
58. Tapp RJ, Sharp A, Stanton AV, et al. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (anglo-scandinavian cardiac outcomes trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1875-1881.
59. DiBona GF, Koop UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77:75-197.
60. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11:3-20.
61. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1266 cases. *JAMA*. 1953;152:1501-1504.
62. Fowler EF, de Takats G. Side effects and complications of sympathectomy for hypertension. *Arch Surg*. 1949;59:1213-1233.

63. Tsioufis C, Schmieder RE, Mancia G. *Interventional therapies for secondary and essential hypertension*. 2016. Switzerland: Springer.
64. Davis MI, Filion KB, Zhang D, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:231-241.
65. Investigators Symplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out of 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-917.
66. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one year results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2976-2982.
67. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401.
68. Lüscher TF, Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level? *Eur Heart J*. 2014;35:1706-1711.
69. Bhatt A. International Council for Harmonisation E6(R2) addendum: Challenges of implementation, *Perspect Clin Res*. 2017;8:162-166.
70. Hoffmann W, Latza U, Baumeister SE, et al. Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): a guideline developed by the German Society for Epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2019;34:301-317.
71. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191-2194.

72. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
73. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol.* 2012;35:528-535.
74. Mafeld S, Vasdev N, Haslam P. Renal denervation for treatment-resistant hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2012;6:245-258.
75. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361:932-934.
76. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation.* 2013;128:132-140.
77. Krum H, Barman N, Schlaich M, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57:911-917.
78. Krum H, Schlaich M. Long-term follow-up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;E1704.
79. Hyman DJ, Pavlik V. Medication adherence and resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2015;29:213-218.
80. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the strong heart study. *Circulation.* 2002;105:1928-1933.

81. De Sousa Almeida M, de Araujo Goncalves P, Branco P, et al. Impact of Renal Sympathetic Denervation on Left Ventricular Structure and Function at 1-Year Follow-Up. *PLoS One*. 2016; e0149855.
82. Feyz L, van Dalen BM, Geleijnse ML, et al. Effect of catheter-based renal denervation on left ventricular function, mass and (un)twist with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Echocardiogr*. 2017;15:158-165.
83. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1916-1923.
84. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561-1566.
85. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens*. 2009;27:2458-2464.
86. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13:1091-1095.
87. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, et al. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:1021-1028.
88. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292:2343-2349.

89. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Effect of renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:901-909.
90. Mahfoud F, Urban D, Teller D, 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;35:2224-2231b.
91. Mclellan AJ, Schlaich MP, Taylor AJ, et al. Reverse cardiac remodeling after renal denervation: Atrial electrophysiologic and structural changes associated with blood pressure lowering. *Heart Rhythm.* 2015;12:982-990.
92. Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis K, et al. Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens.* 2016;30:714-719.
93. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-1281.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Karsten Sydow für die Ermöglichung der Promotion, die Überlassung dieses interessanten Promotionsthemas und seine wertvollen Anregungen danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Fabian Brunner für seine hervorragende Betreuung, die Geduld sowie seine Unterstützung im Rahmen der Untersuchung und Korrektur dieses Manuskripts.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Johannes Neumann für seine Unterstützung und die konstruktive Kritik im Rahmen der Korrektur dieses Manuskripts.

Bei meiner Familie (meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Bruder) möchte ich mich bedanken, dass sie mich unermüdlich durch ihren Rat und ihr Gebet unterstützt.

Für die stetige Motivation und ihre unzählige Unterstützung danke ich meiner Frau, Tiffany Febrin.

Als Letztes danke ich meiner Kirchengemeinde, Mimbar Reformed Injili Indonesia di Hamburg e.V. (MRII-Hamburg) für die unendliche Unterstützung im Gebet und die Rückenstärkung, insbesondere in der dünnen Phase der Fertigstellung dieser Arbeit.

Soli Deo Gloria!

8. Lebenslauf

Wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: