

Aus der
Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
Homburg/Saar

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

**WIRKUNG EINER SYMPATHISCHEN
NIERENARTERIENDENERVATION AUF
HERZFREQUENZ, EXTRASYSTOLIE UND
HERZFREQUENZVARIABILITÄT BEI RESISTENTER
ARTERIELLER HYPERTONIE**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von Tobias Seidel

geboren am 02.04.1983 in Magdeburg

Dekan: Prof. Dr. med. Michael Menger

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Datum der Promotion: (. .)

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Zusammenfassung.....	1
1.1 Deutsche Fassung.....	1
1.2 Summary	3
2. Einleitung	5
2.1 Arterielle Hypertonie	5
2.2 Autonomes Nervensystem	7
2.2.1 Einflüsse des sympathischen Nervensystems	7
2.2.2 Einflüsse des parasympathischen Nervensystems	9
2.3 Anatomie des autonomen Nervensystems der Niere.....	10
2.4 Aktueller Kenntnisstand der renalen Denervation	10
2.4.1 Chirurgische Nierenarteriendenervation.....	10
2.4.2 Antihypertensive Effekte der renalen Denervation	11
2.4.3 Kardiovaskuläre Effekte der renalen Denervation	15
2.4.4 Herzfrequenzvariabilität als Maß autonomer Aktivität.....	18
2.4.5 Bisheriger Kenntnisstand zur HRV-Analyse	20
2.5 Fragestellungen.....	23
3. Probanden und Methodik	24
3.1 Probanden.....	24
3.1.1 Einschlusskriterien.....	24
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	25
3.1.3 Patientencharakteristika.....	26
3.2 Methodik	26
3.2.1 Prozedur der RDN	27
3.2.2 Parametererfassung	30
3.3 Statistik	32
3.4 Material.....	32
4. Ergebnisse	34
4.1 Unterschiede Responder vs. Non-Responder bzgl. Blutdruckantwort.....	36
4.2 Effekte einer RDN auf die 24-Stunden-Herzfrequenz	46
4.3 Effekte einer RDN auf die supraventrikuläre Extrasystolie	51
4.4 Effekte einer RDN auf die ventrikuläre Extrasystolie	56
4.5 Effekte einer RDN auf die Herzfrequenzvariabilität.....	59
4.5.1 Effekte einer RDN auf den Zeitbereich der Herzfrequenzvariabilität.....	59
4.5.2 Effekte einer RDN auf den Frequenzbereich der Herzfrequenzvariabilität.....	63
5. Diskussion	67
5.1 Limitationen der Arbeit:	78
5.2 Zusammenfassung und Ausblick:.....	79
6. Literaturverzeichnis	80
7. Danksagung.....	85
8. Lebenslauf	86

Abkürzungsverzeichnis

- AES.....atriale Extrasystole
- AMI.....akuter Myokardinfarkt
- BMIBody-Mass-Index
- BNP.....Brain natriuretic Peptide
- DBP(engl.) Diastolischer Blutdruck
- D. m.Diabetes mellitus
- EKGElektrokardiogramm
- GFRGlomeruläre Filtrationsrate
- HFhigh frequency
- HfHerzfrequenz
- HRheart rate
- HRVHerzfrequenzvariabilität
- IQR.....Interquartilsabstand
- i. v.intravenös
- KHKkoronare Herzkrankheit
- LFlow frequency
- LF/HFQuotient low-/high frequency
- min.Minute
- mmMillimeter
- mmHgMillimeter Quecksilbersäule
- ms²Millisekunde zum Quadrat
- NAnzahl
- RAASRenin-Angiotensin-
Aldosteron-System
- RDNrenale Sympathikusdenervation
- RMSSDQuadratwurzel des Mittelwertes der Summe der
quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR-Intervalle
- RRBlutdruck nach Riva Rochi
- SBP(engl.) systolischer Blutdruck
- SDANNStandardabweichung aller RR-Intervalle der 5-Minuten-
Segmente
- SDNN.....Standardabweichung aller RR-Intervalle
- SDNNiMittelwert der Standardabweichungen aller RR-Intervalle
der 5-Minuten-Segmente
- SVESsupraventrikuläre Extrasystole
- ULFultra low frequency
- V.Vena
- VESventrikuläre Extrasystole
- VLFvery low frequency
- ZNS.....zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Pathophysiologische Mechanismen der Nieren-ZNS-Interaktionen bei Hypertonie; <i>RAAS-Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</i> ; <i>ZNS-zentrales Nervensystem</i> ; <i>BNP-Brain natriuretic Peptide</i> ; (modifiziert nach Myat et al. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6:184-197).....	8
Abbildung 2:	Regulationsmechanismen des zentralen Nervensystem und der Nieren zur Steuerung der Intensität des sympathischen Nervensystems.	9
Abbildung 3:	Fluoroskopische Platzierung und punktuelle Ablation (von distal (1) nach proximal (4)) mittels unipolaren RDN-Katheter (Symplicity Flex®, Medtronic); (modifiziert nach Böhm et al.)	11
Abbildung 4:	Blutdruckreduktion nach RDN aus der Symplicity-HTN1-Studie. M = Monat (modifiziert nach M. Schlaich et al.).....	13
Abbildung 5:	Aufnahme einer RDN während Intervention	28
Abbildung 6:	Darstellung idealisierter Ablationspunkte einer RDN	28
Abbildung 7:	Schematische Darstellung einer RDN	29
Abbildung 8:	Symplicity® Flex-Catheter & Generator	32
Abbildung 9:	Systolische Blutdruckänderung nach RDN der gesamten Patientenpopulation.....	36
Abbildung 10:	Diastolische Blutdruckänderung nach RDN der gesamten Patientenpopulation.....	36
Abbildung 11:	Systolische Blutdruckänderung nach RDN bei Respondern.....	37
Abbildung 12:	Diastolische Blutdruckänderung nach RDN bei Respondern	38
Abbildung 13:	Systolische Blutdruckänderung nach RDN bei Non-Respondern.....	39
Abbildung 14:	Diastolische Blutdruckänderung nach RDN bei Non-Respondern.....	40
Abbildung 15:	Systolischer Blutdruck nach RDN gesamte Laufzeit.....	40
Abbildung 16:	Diastolischer Blutdruck nach RDN gesamte Laufzeit	41
Abbildung 17:	Diastolischer Blutdruck im Tagintervall.....	42
Abbildung 18:	Systolischer Blutdruck im Tagintervall.....	42
Abbildung 19:	Systolischer Blutdruck im Nachtintervall.....	43
Abbildung 20:	Diastolischer Blutdruck im Nachtintervall.....	44
Abbildung 21:	Mittlere Herzfrequenz nach RDN im Gesamtkollektiv über 24h.....	46
Abbildung 22:	Herzfrequenzänderung aller Tag- & Nachtintervalle.....	47
Abbildung 23:	Herzfrequenzänderung im 15-Minuten-Intervall nach RDN aller Patienten	47
Abbildung 24:	Herzfrequenzänderung im 1. Terzil nach RDN	48
Abbildung 25:	Herzfrequenzänderung im 2. Terzil nach RDN	49
Abbildung 26:	Herzfrequenzänderung im 3. Terzil nach RDN	49
Abbildung 27:	Herzfrequenzänderung im 3. Terzil nach RDN in Intervallen.....	50
Abbildung 28:	Änderung SVES-Rate nach RDN in Subgruppen	52
Abbildung 29:	Änderung SVES-Rate nach RDN 4. Quartil.....	52
Abbildung 30:	Korrelation zwischen Reduktion des systolischen Blutdrucks und der Reduktion der SVES-Rate je Stunde.....	54
Abbildung 31:	Korrelation zwischen systolischen Blutdruck und Rate an SVES 12 Monate nach RDN im 4. Quartil hinsichtlich SVES/h	55
Abbildung 32:	Änderung VES-Rate nach RDN in Subgruppen	56
Abbildung 33:	Änderung VES-Rate nach RDN im 4. Quartil	57

Abbildung 34: Änderung mittlerer RR-Abstände in der HRV-Messung nach RDN	60
Abbildung 35: Änderung der SDNN nach RDN	60
Abbildung 36: Änderung der SDNNi nach RDN	61
Abbildung 37: Änderung der SDANN nach RDN.....	62
Abbildung 38: Änderung der RMSSD nach RDN	62
Abbildung 39: Änderung des HF-Bandes nach RDN.....	63
Abbildung 40: Änderung des LF-Bandes nach RDN	64
Abbildung 41: Änderung der VLF nach RDN.....	65
Abbildung 42: Änderung LF/HF-Quotient nach RDN.....	66
Abbildung 43: Änderung der ULF nach RDN.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierung der arteriellen Hypertonie.....	6
Tabelle 2: HRV-Parameter	19
Tabelle 3: Parameter der Spektralanalyse	20
Tabelle 4: Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten.....	35
Tabelle 5: Responder vs. Non-Responder bzgl. RDN	45
Tabelle 6: Änderung Parameter in SVES Quartilen.....	55
Tabelle 7: Änderung Parameter in VES-Quartilen	58

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Fassung

Hintergrund: Eine interventionelle sympathische Nierenarteriendenerivation (RDN) führt zu einer Abnahme der sympathischen Aktivität und des Blutdrucks bei Patienten mit resistenter Hypertonie. Ziel der Studie war die Analyse der chronischen Effekte einer RDN auf die Herzfrequenz, Häufigkeit von atrialen und ventrikulären Extrasystolen sowie der Herzfrequenzvariabilität (HRV).

Methoden: Bei insgesamt 89 Patienten (Alter 64 ± 9 Jahren, 58 % männlich, RR $169 \pm 22/89 \pm 14$ mmHg) mit resistenter arterieller Hypertonie und Sinusrhythmus wurde eine bilaterale RDN (Symplicity Flex®, Medtronic) durchgeführt. Vor Intervention als auch 6 (n=78) bzw. 12 Monate (n=65) danach erfolgten neben der Erfassung des Blutdrucks auch ambulante Langzeit-EKG-Messungen über 24 Stunden. Analysiert wurden Herzfrequenzprofile sowie die Häufigkeit atrialer (AES) und ventrikulärer Extrasystolen (VES) pro Stunde und die zeit- und spektralanalyse-abhängige HRV (u.a. SDNN, RMSSD, LF/HF). Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Median (Interquartilsabstand) angegeben.

Ergebnisse: Vor RDN betrug die mittlere Herzfrequenz im 24-h-EKG $65,1 \pm 9,6$ min⁻¹, während im Median 0,9 (0,3 - 5,4) AES/h bzw. 1,1 (0,1 - 11,6) VES/h auftraten. Parameter der HRV lagen im Mittel im Normbereich (SDNN $125,3 \pm 39,9$ ms, RMSSD $37,6 \pm 34,3$ ms, LF/HF $2,3 \pm 1,5$). Bei 24 Patienten (28 %) wurde eine SDNN <100 ms als mögliches Zeichen einer autonomen Imbalance gemessen. Sechs (6M) und zwölf Monate (12M) nach RDN nahm der Blutdruck um 22/8 mmHg bzw. 22/9 mmHg ab (jeweils $p < 0,001$). Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Änderungen der mittleren Herzfrequenz ($-0,5$ min⁻¹ nach 6M; $p = 0,564$; $-0,2$ min⁻¹ nach 12M; $p = 0,988$). Allerdings wurde die Herzfrequenz nach RDN bei Patienten mit initial erhöhter Herzfrequenz vor RDN ($\geq 69,0$ min⁻¹, 3. Terzil) signifikant reduziert ($-2,4$ min⁻¹ nach 6M; $p = 0,085$; $-4,9$ min⁻¹ nach 12M; $p < 0,001$). Hinsichtlich des Auftretens von AES oder VES zeigte sich nur bei Patienten mit häufigen AES vor RDN (4. Quartil, $>5,4$ AES/h)

eine signifikante Abnahme von 26,0 (10,8 - 53,3) auf 4,7 (2,0 - 12,1) AES/h nach sechs Monaten ($p=0.001$). Es bestand keine Korrelation zwischen der Änderung des systolischen Blutdrucks und der Änderung der AES-Häufigkeit (6M: $r=0,389$; $p=0,122$) oder der Herzfrequenz (6M: $r=-0,016$; $p=0.893$). Bei Patienten mit einer erhöhten Last an ventrikulären Extrasystolen zeigte sich lediglich im Trend eine Reduktion der VES von 27,1 (14,3 - 65,3) auf 7,8 (1,4 - 43,6) /h, zwölf Monate nach Intervention ($p=0,198$). Nach RDN konnten keine signifikanten Änderungen der HRV-Parameter beobachtet werden, lediglich das VLF Band (very low frequency), welches als aussagekräftig hinsichtlich der sympathischen Aktivität gilt, zeigte nach RDN eine rückläufige Tendenz mit grenzwertiger statistischer Signifikanz. Ausgehend von $1407,5 \text{ ms}^2$ vor RDN betrug sie sechs Monate später $1226,0 \text{ ms}^2$ ($p=0,047$) und zeigt somit eine reduzierte sympathische Aktivität an. Initial erniedrigte HRV-Parameter waren nicht mit einer stärkeren Blutdruckreduktion nach RDN verbunden. Prädiktoren für eine Blutdruckantwort nach RDN und somit mögliche Trennung der Patienten in Responder bzw. Non-Responder konnten mittels HRV-Analyse nicht identifiziert werden.

Zusammenfassung: Eine RDN bei Patienten mit resistenter Hypertonie ist bei initial höherer Herzfrequenz und vermehrter atrialer Extrasystolie mit einer Herzfrequenzreduktion sowie mit einer Abnahme der Häufigkeit von AES verbunden. Dies gilt unabhängig von der erzielten Blutdrucksenkung. Effekte auf HRV-Parameter sind bei diesen Patienten nur schwach ausgeprägt.

1.2 Summary

Background: A catheter-based renal-artery denervation (RDN) using radio frequency ablation leads to a decrease in sympathetic activity and blood pressure in patients with resistant hypertension. The goal of this study was to analyse the chronic effects of a RDN on the heart frequency, the frequency of atrial and ventricular ectopic beats as well as the heart frequency variability (HRV).

Methods: A total of 89 patients aged 64 ± 9 years (58% male, RR $169 \pm 22/89 \pm 14$ mmHg) with resistant arterial hypertension and sinus rhythm received bilateral RDN (Simplicity Flex[®], Medtronic). Holter monitoring was performed before the intervention and 6 (n=78) and 12 months (n=65) thereafter. Heart frequency profiles and the incident of atrial (AEB) and ventricular ectopic beats (VEB) per hour were analysed as well as time and spectrographic analysis-dependent HRV (including SDNN, RMSSD, LF/HF). The findings are presented as mean \pm standard deviation and median (interquartile distance).

Results: The average heart frequency in the 24-h-ECG before RDN was $65.1 \pm 9.6 \text{ min}^{-1}$, while a median of 0.9 (0.3 - 5.4) AEB/h and 1.1 (0.1 - 11.6) VEB/h occurred. The HRV-parameters lay in the normal range (SDNN 125.3 ± 39.9 ms, RMSSD 37.6 ± 34.3 ms, LF/HF 2.3 ± 1.5). 24 patients (28%) showed a SDNN <100 ms as a possible indicator for an autonomous imbalance. Six (6M) and twelve months (12M) after RDN the blood pressure showed a decrease by 22/8 mmHg resp. 22/9 mmHg (in each case $p < 0.001$). No significant changes of the average heart frequency were found in the analysed collective of patients (-0.5 min^{-1} after 6M; $p=0.564$; -0.2 min^{-1} after 12M; $p=0.988$).

In respect of patients with higher heart rate prior the RDN ($\geq 69.0 \text{ min}^{-1}$, 3. tertile), the rate was significantly reduced thereafter (-2.4 min^{-1} after 6M; $p=0.085$; -4.9 min^{-1} after 12M; $p < 0.001$).

Regarding the incident of AEB or VEB solely patients with high AEB-rate before RDN (4. quartile, > 5.4 AEB/h) showed a significant decrease of 26.0 (10.8 - 53.3) to 4.7 (2.0 - 12.1) AEB/h after 6 months ($p=0.001$). Correlations between systolic blood pressure and AEB rate changes (6M: $r=0.389$; $p=0.122$) or heart rate changes (6M:

$r=-0.016$; $p=0.893$) could not be found. Patients suffering from high VEB rates proved downscaled from 27.1 VEB (14.3 - 65.3) to 7.8 VEB (1.4 - 43.6) /h 12 months post intervention ($p=0.198$). Concerning the whole population no significant changes in HRV values, merely the VLF band (very low frequency), which is thought to be very conclusive regarding sympathetic activity, showed to be tendentially regressive with minor statistical significance after RDN. Starting with 1407.5 ms^2 before RDN, it lay at 1226.0 ms^2 ($p=0.047$) after 6 months and verified lesser sympathetic activity. Initially lower HRV parameters were not coherent with higher blood pressure reduction after RDN.

The search for predictive variables of blood pressure reaction after RDN and the resulting possibility of dividing patients in likely-responding and likely-non-responding groups with help of HRV-analytics has not been satisfactory.

Conclusion: RDN is associated with heart frequency reduction as well as a reduction of AEB in patients with resistant hypertension, initially higher heart frequency and increased atrial ectopic beats. These effects are independent from the achieved reduction of blood pressure. Effects on the HRV of these patients were only minor.

2. Einleitung

2.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie stellt in der westlichen Welt den Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dar. Mit einer Prävalenz von 10 – 35 % bei den 35- bis 59-Jährigen und 65 % bei den über 65-Jährigen ist die arterielle Hypertonie in Deutschland eine der häufigsten chronischen Erkrankungen (MAHFOUD et al., 2011a). Die Ätiologie des Bluthochdrucks ist sehr heterogen und wird in eine primäre Hypertonie, sekundäre Hypertonie, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und Sonderformen der Hypertonie untergliedert.

Einteilung:

Die Einteilung der Hypertonie nach WHO erfolgt in eine primäre bzw. essenzielle arterielle Hypertonie, welche ca. 90 % aller Fälle ausmacht, sowie weitere sekundäre Hypertonieformen. Unter primärer arterieller Hypertonie wird ein erhöhter Blutdruck verstanden, welcher sekundäre Ursachen einer Hypertonie ausschließt und unter anderem Ernährungsfaktoren wie etwa zunehmendes Alter, Rauchen, geringe Mobilität oder auch einen niedrigen sozioökonomischen Status als Risikofaktoren hat. Unter einer sekundären Hypertonie, welche ca. 10 % der Hypertoniker ausmacht, werden Erkrankungen unterschiedlicher Genese subsumiert, welche eine arterielle Hypertonie bedingen können. Die häufigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie sind das obstruktive Schlafapnoesyndrom, primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus, aber auch chronische renoparenchymatöse Nierenerkrankungen wie die Glomerulonephritis oder die diabetische Glomerulosklerose und renovaskuläre Erkrankungen wie Nierenarterienstenosen. Weitere häufige Ursachen eines sekundären Bluthochdrucks sind endokrine Erkrankungen wie Hyperthyreose, Morbus Cushing und Phäochromozytome. Auf die Formen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

Definition:

Die Hypertonie ist Folge eines erhöhten Herzzeitvolumens, eines erhöhten peripheren Widerstandes bzw. beider Faktoren. In Anlehnung an das Ohm'sche Gesetz gilt:

$$\text{Blutdruck} = \text{Herzzeitvolumen} \times \text{Gefäßwiderstand}$$

Nach Leitlinie der European Society of Hypertension (ESH), der European Society of Cardiology (ESC) und der Deutschen Hochdruckliga (DHL) werden folgende Praxisblutdruckwerte zur Kategorisierung der arteriellen Hypertonie zugrunde gelegt (HEROLD, 2012):

Tabelle 1: Graduierung der arteriellen Hypertonie

<i>Kategorie</i>	<i>Systolisch (mmHg)</i>	<i>Diastolisch (mmHg)</i>
Optimal	< 120 und	< 80
Normal	120-129	80-84
Hochnormal	130-139	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	≥ 110
Isolierte sys. Hypertonie	≥ 140	< 90

Therapie:

Ziel der antihypertensiven Therapie ist es, hypertensiven Endorganschäden vorzubeugen sowie die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität zu reduzieren. Zur Behandlung der arteriellen Hypertonie stehen neben den grundlegenden Allgemeinmaßnahmen bzw. Lifestyleänderungen wie z. B. der Gewichtsnormalisierung, dem Einstellen des Rauchens oder Ausdauertraining vor allem medikamentöse Therapien zur Verfügung.

Therapierefraktäre arterielle Hypertonie:

Ist definiert als eine nicht leitliniengerechte Blutdruckeinstellung (>140/90 mmHg allgemein, >130 - 139/80 - 85 mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus, >130/80 mmHg bei chronischer Nierenerkrankung) trotz medikamentös antihypertensiver Dreifachtherapie in maximaler oder maximal tolerierter Dosierung

unter Einbeziehung eines Diuretikums. Nicht selten liegen einer therapierefraktären Hypertonie sekundäre Hypertonieursachen zugrunde, welche im Verlauf der Behandlung ausgeschlossen werden sollten, bevor andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden (MAHFOUD et al., 2011a).

2.2 Autonomes Nervensystem

Das autonome Nervensystem (ANS), auch als unwillkürliches oder vegetatives Nervensystem bezeichnet, besteht aus 3 Komponenten: Dem sympathischen, dem parasympathischen Nervensystem und dem enterischen Nervensystem. Dem Sympathikus wird in der Regel eine aktivitätssteigernde Funktion im Sinne einer Flucht- und Kampfreaktion („fight and flight“) zugeschrieben. Er bewirkt z. B. eine erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Erregungsleitungsgeschwindigkeit und erhöhte Kontraktilität am Herzen, während er im Magen-Darm-Trakt eine Reduktion der Drüsenaktivität und Peristaltik vermittelt.

Dahingegen hat der Parasympathikus eine aktivitätssteigernde Wirkung im Gastrointestinaltrakt („rest and digest“) und führt gegenläufig zum Sympathikus über eine Reduktion der Herzfrequenz und Dromotropie zu erniedrigter Herzarbeit. Dem parasympathischen Nervensystem wird somit eine konservierende und energiewiederaufbauende Wirkung zugeschrieben. Allerdings erfolgt in Stresssituationen meist auch eine zumindest partielle Mitaktivierung des parasympathischen Systems (TREPEL, 2008).

2.2.1 Einflüsse des sympathischen Nervensystems

Eine Vielzahl von Körperfunktionen wird über die sympathische Aktivität beeinflusst. Hervorzuheben sind hier vor allem die Vasokonstriktion, der Einfluss hinsichtlich der Insulinresistenz, die Blutdruckregulation über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und allem voran die Modulation der Herzfrequenz (Hf) in Verbindung mit dem dazugehörigen Sauerstoffverbrauch.

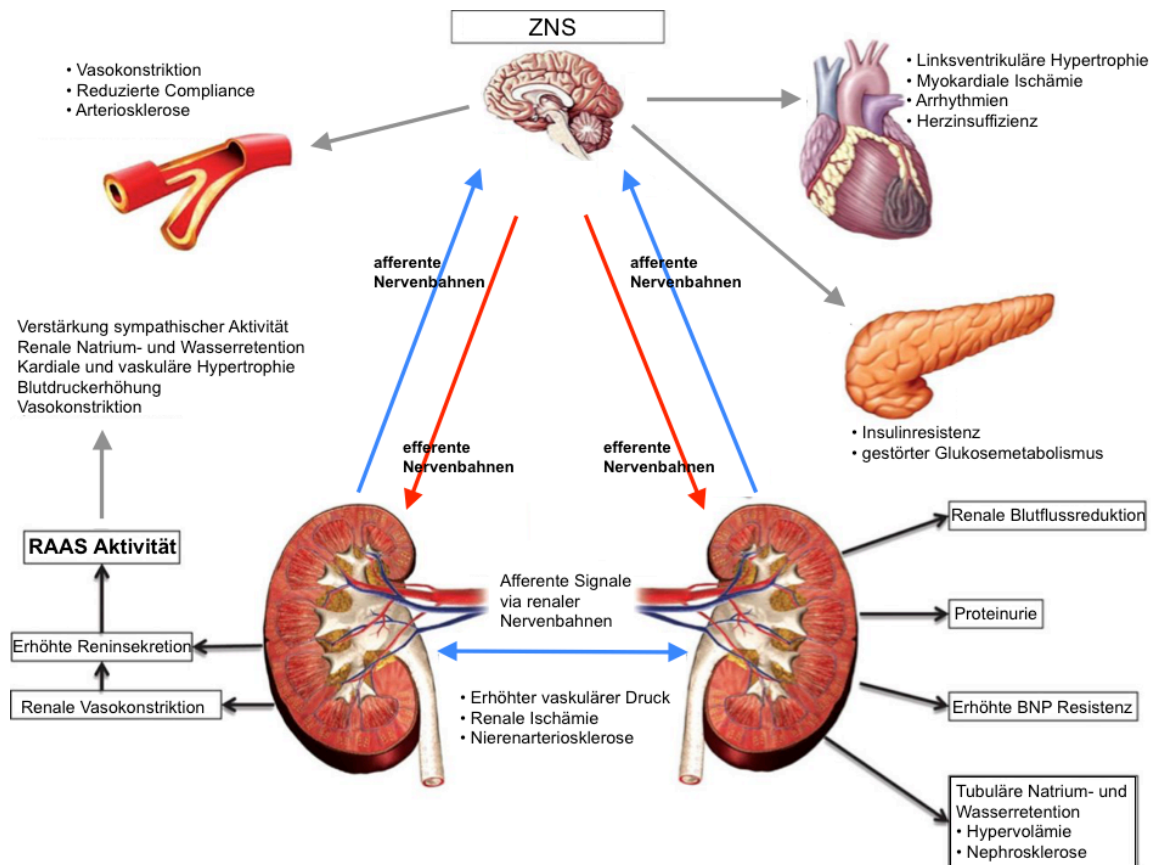


Abbildung 1: Pathophysiologische Mechanismen der Nieren-ZNS-Interaktionen bei Hypertonie; RAAS-Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; ZNS-zentrales Nervensystem; BNP-Brain natriuretic Peptide; modifiziert nach Myat et al. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6:184-197

Die Effekte der sympathischen Aktivität auf die Herzfrequenz werden durch den Neurotransmitter Noradrenalin übertragen. Noradrenalin (NA) als Katecholamin bewirkt über eine Aktivierung von membranständigen β -Adrenorezeptoren der Herzmuskelzellen eine gesteigerte Inotropie, Chronotropie, Dromotropie und Lusitropie. Bei den hier vorrangig beeinflussten β_1 -Adrenorezeptoren handelt sich um sog. GPCR's (G-Protein-coupled-Receptors). An den Nieren führt NA zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Hierbei führt eine vermehrte Reninsekretion am juxtaglomerulären Apparat zu einer gesteigerten Spaltung des Angiotensinogen in Angiotensin I, welches durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) wiederum in das Effektorhormon Angiotensin II gespalten wird und so über vasokonstriktive Effekte, eine gesteigerte Aldosteronsekretion und vermehrte Natriumresorption zu einem Anstieg des Blutdrucks und einer erhöhten renalen Durchblutung führt.

2.2.2 Einflüsse des parasympathischen Nervensystems

Der Parasympathikus bewirkt an den peripheren Gefäßen eine Vasodilatation über muskarinische M3-Rezeptoren. Auch hier ist die Signaltransduktion über heptahelikale G-Protein-gekoppelte Rezeptoren zu beobachten. Parasympathische Effekte am Herzen werden über muskarinische M2-Rezeptoren vermittelt und veranlassen eine negativ inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung (BEHRENDT et al., 2012). Im Gegensatz zum Sympathikus nimmt der Parasympathikus überwiegend Einfluss auf die Vorhöfe des Herzens sowie das suprahisäre Reizleitungssystem. Modulatorische Effekte des Parasympathikus auf die Nieren konnten bislang nicht eindeutig gezeigt werden (DE JAGER, BLANKESTIJN, 2013).

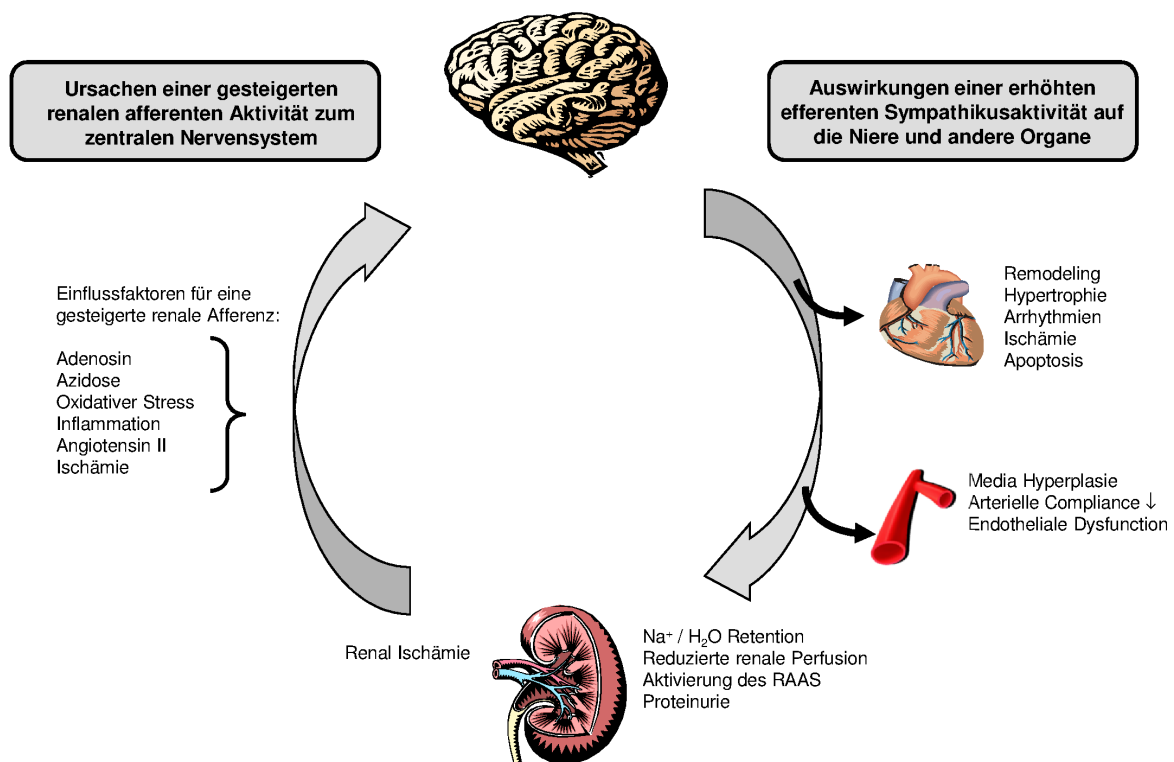


Abbildung 2: Regulationsmechanismen des zentralen Nervensystems und der Nieren zur Steuerung der Intensität des sympathischen Nervensystems. Adenosin, Azidose, oxidativer Stress, Inflammation oder renale Ischämie bewirken eine erhöhte Aktivität afferenter renaler sympathischer Nervenfasern. Erhöhte efferente Aktivität des sympathischen Systems ist die Folge, welche zu unterschiedlichen Auswirkungen an den Endorganen führen kann. Renal erfolgt eine Natrium- und Wasserretention, weiterhin wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) aktiviert. Zudem kommt es zu einer reduzierten renalen Perfusion, was wiederum eine renale Ischämie bedingen kann. Weitere mögliche Effekte sind arterielle Vasokonstriktion, Induktion und Aufrechterhaltung von Herzrhythmusstörungen, maladaptive Remodelingprozesse wie Myokardhypertrophie und -ischämie als kardiale Komponente. Modifiziert nach Böhm et al. (2013)

2.3 Anatomie des autonomen Nervensystems der Niere

Die Nieren werden über die Arteria renalis dextra bzw. sinistra mit Blut versorgt. Die Nierenarterien entspringen in etwa in Höhe des 2. Lendenwirbels der Aorta. Die rechte Nierenarterie verläuft dorsal der V. cava inferior und ist etwa 3-5 cm lang. Die linke Nierenarterie wiederum ist mit einer Länge von 1-3 cm deutlich kürzer und verläuft zur linken Niere (AUMÜLLER et al., 2007). Die modulierenden sympathischen Nervenfasern verlaufen in der äußersten Schicht der jeweiligen Nierenarterie, der Tunica adventitia, rings um das gesamte Gefäß herum (DE JAGER, BLANKESTIJN, 2013).

2.4 Aktueller Kenntnisstand der renalen Denervation

2.4.1 Chirurgische Nierenarteriendenervation

Bereits in den 1930er Jahren wurde versucht mit einer sympathischen subdiaphragmatischen Splanchnicektomie als chirurgische Therapieoption eine Senkung von hypertensiven Blutdruckwerten zu bewirken (PAGE, HEUER, 1935). Bei damals eingeschränkten medikamentösen Möglichkeiten führte die chirurgische Therapie zu einer drastischen Blutdruckabnahme von ca. 50 - 70 mmHg systolisch und reduzierte signifikant sowohl die Mortalität, Hospitalisierung und die Letalität der malignen Hypertonie Grad IV. Allerdings zeigten Auswertungen einiger großer retrospektiven Fallstudien der 1950er Jahre von Evans et al. (EVANS, 1951), dass neben der Blutdruckreduktion auch gravierende Nebenwirkungen dieser nicht-selektiven operativen Behandlungsmöglichkeit zu verzeichnen sind. Zu den unerwünschten Wirkungen zählten neben postoperativem Schmerz auch starker Schwindel, Synkopen, Inkontinenz, Ileus und erektile Dysfunktion als Ausdruck der nicht länger vorhandenen Modulation vegetativer Nervenfasern.

Die Verfügbarkeit potenterer antihypertensiver Medikamente führte dazu, dass das operative Verfahren der sympathischen subdiaphragmatischen Splanchnicektomie in

den 1950er Jahren des letzten Jahrhunderts zunächst wieder verlassen wurde (MAHFOUD et al., 2011c) (EVANS, 1951).

2.4.2 Antihypertensive Effekte der renalen Denervation

Seit einigen Jahren ist eine renale Sympathikusdenervation mittels katheterinterventionellem Verfahren möglich. Die perkutane Sympathikusdenervation ist ein endovaskuläres Verfahren, bei dem unterschiedliche Kathetersysteme genutzt werden und meist Hochfrequenzstrom als Energiequelle zum Einsatz kommt. Nach angiografischer Darstellung der Nierenarterien zum Ausschluss relevanter Nierenarterienstenosen und Darstellung der Anatomie erfolgt der Zugang zu den Nierenarterien durch Vorschub der Kathetersysteme perkutan über die Arteria femoralis unter Fluroskopie. Der Symplicity Flex® Katheter (Medtronic) stellt eine singuläre Ablationselektrode dar, die distal in die Arteria renalis eingebracht wird. Durch Abgabe eines Radiofrequenzstroms mit 8 Watt für 120 Sekunden kommt es zur lokalen Erwärmung der Gefäßwand auf 50 - 70°C. Die Kühlung wird intraluminal durch den renalen Blutfluss gewährleistet. Die entstehende Wärme wird über die Adventitia abgeleitet und schädigt die dort liegenden sympathischen Nervenfasern. Beim Zurückziehen des Kathetersystems von distal nach proximal werden 4 - 10 spiralförmige Ablationspunkte über die Gefäßwand gesetzt, um eine thermische

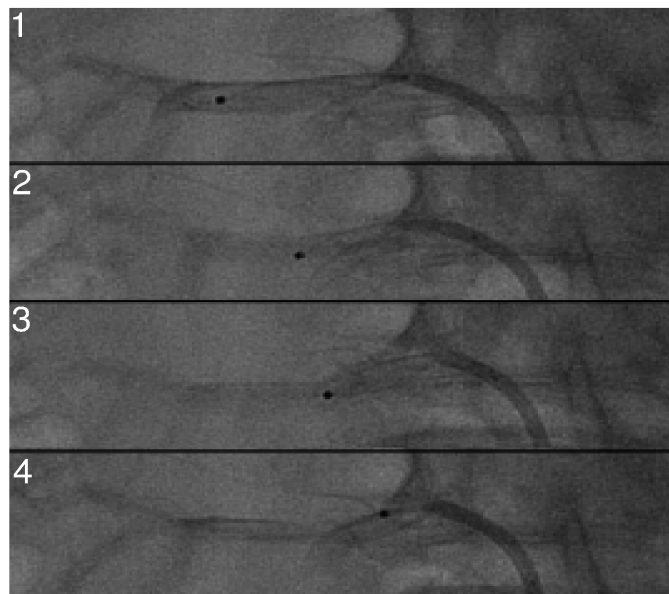


Abbildung 3: Fluroskopische Platzierung und punktuelle Ablation (von distal (1) nach proximal (4)) mittels unipolaren RDN Katheter (Symplicity Flex®, Medtronic). Modifiziert nach Böhm et al.

Schädigung der kompletten sympathischen Nervenfasern in ihrer Zirkumferenz zu ermöglichen (siehe Abbildung 3). Die Interventionsdauern für bilaterale Sympathikusdenervationen liegen in aller Regel bei 40-60 Minuten. Modernere Multielektrodenkatheter ermöglichen auch kürzere Interventionszeiten. In tierexperimentellen und vor allem klinischen Daten konnte gezeigt werden, dass sympathische Nervenfasern mittels kathetergestütztem Verfahren abladiert sind und somit eine Reduktion lokaler und systemischer sympathischer Nervenaktivität möglich ist (Böhm, Linz et al. 2013, Hering, Marusic et al. 2014).

Neben vielen kleineren Studien konnte in der multizentrischen Symplicity-HTN-1-Studie und der randomisiert, kontrollierten Symplicity-HTN-2-Studie gezeigt werden, dass mittels Radiofrequenzablation bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eine signifikante Blutdruckreduktion zu erzielen ist. In beiden Studien wurden Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eingeschlossen, sofern sie folgende Kriterien erfüllten: Vorliegen eines systolischen Praxisblutdrucks von ≥ 160 mmHg (bzw. ≥ 150 mmHg bei Diabetes mellitus Typ II) bei Einnahme von mindestens 3 antihypertensiven Substanzen inkl. eines Diuretikums. Im Vorfeld ausgeschlossen waren dabei Patienten mit sekundären Hypertonieformen wie Phäochromozytom, Nierenarterienstenosen, Schlafapnoe-Syndrom, primärer Hyperaldosteronismus und renoparenchymatöser Hypertonie. Darüber hinaus wurden Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 45 ml/min) und signifikanten renovaskulären Anomalien von der Prozedur ausgeschlossen.

Bei der Symplicity-HTN-1-Studie aus dem Jahr 2009 (KRUM et al., 2009), handelt es sich um eine multizentrische Studie, bei der insgesamt 45 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eingeschlossen wurden. Diese wurden renal denerviert und 6 bzw. 12 Monate nachbeobachtet. Im Mittel lag der systolische Praxisblutdruck vor RDN (renal Sympathikusdenervation) bei 177/101 mmHg bei einer durchschnittlichen Einnahme von 4,7 antihypertensiven Substanzen. Ein Monat nach RDN konnte eine signifikante Reduktion des Praxisblutdrucks um 14/10 mmHg registriert werden. Diese konnte auch nach 12 Monaten der Nachverfolgung mit Reduktionswerten von 27/17 mmHg ($p=0,026$) in der Praxismessung bestätigt werden (KRUM et al., 2009), (MAHFOUD et al., 2011c). Aufbauend auf der Symplicity-HTN-1-Studie konnte in einer erweiterten Nachbeobachtung von 153 Patienten eine

anhaltende Blutdruckreduktion auch nach 18 und 24 Monaten gezeigt werden (SYMPPLICITY, 2011). Nach 18 Monaten zeigte sich bei 36 Patienten eine RR-Reduktion von 26/14 mmHg und nach 24 Monaten bei 18 Patienten eine Reduktion um 32/14 mmHg.

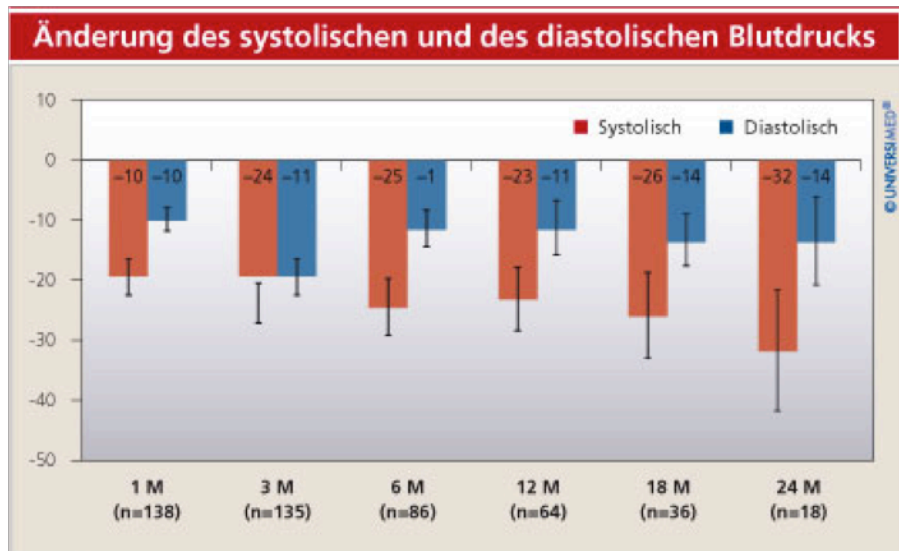


Abbildung 4: Blutdruckreduktion nach RDN aus der Symplicity-HTN1-Studie. M = Monat (modifiziert nach M. Schlaich et al.)

Die anhaltende Blutdruckreduktion lässt einen längerfristigen Effekt auf den Blutdruck vermuten und spricht gegen relevante Regenerationen oder Reinnervationen der sympathischen Nervenfasern nach Ablation. Aus den Ergebnissen der Symplicity-HTN1-Studie konnte somit die Sicherheit des Verfahrens im Vergleich zu den operativen Möglichkeiten der renalen Denervation abgeleitet werden. Weder wurden signifikante Verschlechterungen der Nierenfunktion, relevante Hypotonien noch Nierenarterienstenosen postprozedural gesehen (SYMPPLICITY, 2011).

Zwischen Juni 2009 und Januar 2010 wurden insgesamt 106 Patienten (18-85 Jahre) mit therapierefraktärer Hypertonie in die multizentrisch, prospektive, randomisiert kontrollierte Symplicity-HTN-2 Studie (SYMPPLICITY et al., 2010) eingeschlossen. Die medikamentöse Therapie lag im Mittel bei 5,2 antihypertensiven Substanzen (inkl. Diuretikum). Zu Studienbeginn lag der mittlere Praxisblutdruck bei 178/96 mmHg. Genau 6 Monate nach der RDN war in der Behandlungsgruppe eine RR-Reduktion von 32/12 mmHg ($p < 0,001$) zu erkennen. In der Kontrollgruppe hingegen war keine Änderung des Blutdrucks festzustellen. Ebenso fiel in der häuslichen

Blutdruckmessung innerhalb der Behandlungsgruppe nach 6 Monaten eine RR-Reduktion von 20/12 mmHg ($p < 0,001$; $n = 32$) auf (SYMPPLICITY et al., 2010). Auch die sekundären Endpunkte beider Studien, peri- & post-interventionelle Komplikationen, lassen erkennen, dass die RDN-Prozedur ein sicheres Verfahren darstellt. Im Gegensatz zu den frühen chirurgischen Sympathektomien (Splanchektomie) der 1930er bis 1950er Jahre des 20. Jahrhunderts waren hier keine schwerwiegenden Nebenwirkungen vegetativer Art erkennbar. Auch die physiologische Anpassungsreaktion an die körperliche Belastung inklusive einer chronotropen Kompetenz (UKENA et al., 2011) blieb bei der erzielten Blutdruckreduktion erhalten.

Eine im April 2014 veröffentlichte prospektive, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie namens Symplicity HTN-3 wurde im Gegensatz zu den beiden ersten Symplicity-Studien als doppelt-verblindete Studie durchgeführt (BHATT et al., 2014). Hierbei wurden insgesamt 535 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eingeschlossen und dabei in 2 Gruppen eingeteilt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 in eine Behandlungsgruppe (RDN) und Kontrollgruppe (Scheingruppe). Während in der Behandlungsgruppe eine renale Sympathikusdenervation durchgeführt wurde, verblieb die verblindete Kontrollgruppe, welche ebenfalls im Herzkatheterlabor analgosediert und angiografiert wurde, ohne eigentliche Intervention. Aufgrund von Sicht- und Hörschutz registrierten die Patienten dies nicht. Als Erfolgskontrolle wurde eine systolische Blutdruckdifferenz von 5 mmHg zwischen beiden Gruppen sechs Monate nach Prozedur bzw. Scheinprozedur als primärer Endpunkt definiert. In der Behandlungsgruppe kam es im Mittel zu einer Reduktion des SBP um $-14,1 \pm 23,9$ mmHg, in der Scheingruppe um $-11,7 \pm 26,0$ mmHg. Es ergab sich somit für beide Gruppen eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) im Vergleich zu den Ausgangswerten. Im Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe wurde eine Differenz von 2,4 mmHg registriert ($p = 0,26$) (BHATT et al., 2014). Zwischen der Behandlungs- und Scheingruppe konnte somit keine signifikante Reduktion des Blutdrucks aufgezeigt werden. Bezüglich des weiteren primären Endpunktes, der Sicherheit einer RDN, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erfasst werden. Somit wurde der primäre Endpunkt zur Prüfung der Sicherheit des Verfahrens erreicht (BHATT et al., 2014).

In der prospektiv, randomisierten, open-label Prague-15-Studie wurde im November 2014 multizentrisch untersucht, welche Effekte eine RDN bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie im Vergleich zur intensivierten Pharmakotherapie inklusive einer Behandlung mit Spironolacton ermöglicht (ROSA et al., 2015). Hierbei wurden 106 Patienten eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Eine Gruppe erhielt zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie eine renale Sympathikusdenervation, während die zweite Gruppe ausschließlich eine intensivierte medikamentöse Behandlung erhielt. Der in der Denervationsgruppe registrierte Abfall des 24h-SBP nach 6 Monaten betrug 8,6 mmHg ($p < 0,001$), in der Medikamentengruppe hingegen 8,1 mmHg ($p = 0,001$) (ROSA et al., 2015). Im Vergleich dazu reduzierte sich der Praxis-SBP in der Denervationsgruppe um 12,4 mmHg ($p < 0,001$) und um 14,3 mmHg ($p < 0,001$) in der Gruppe intensiverter medikamentöser Therapie. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich mit der Prague-15-Studie somit keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Blutdrucksenkung zwischen beiden Gruppen zeigen ließen. Jedoch wurde nach 6 Monaten ein signifikant höherer Bedarf an antihypertensiven Medikamenten (+0,3 Medikamente; $p < 0,001$) bei der intensivierten Medikamentengruppe gegenüber der Denervationsgruppe erfasst. Weiter wurde bei der Medikamentengruppe eine signifikante Verschlechterung der Nierenretentionsparameter im Sinne eines Serum-Kreatinin-Anstieges bei gleichzeitigem Abfall der Kreatinin-Clearance registriert. Ähnliche Erscheinungen waren in der Denervationsgruppe nicht ersichtlich, was den Sicherheitsaspekt des Verfahrens weiter unterstreicht (ROSA et al., 2015).

2.4.3 Kardiovaskuläre Effekte der renalen Denervation

Die renalen sympathisch afferenten Nervenfasern sind entscheidende Mediatoren nicht nur der renalen sympathischen Aktivität, sondern auch der sympathischen Aktivität des gesamten Körpers (DIBONA, 2005). Neben den Auswirkungen der renalen Sympathikusdenervation auf eine therapieresistente arterielle Hypertonie gibt es bereits erste Erkenntnisse zur Verbesserung von Insulinsensitivität bei Patienten mit zusätzlichem Diabetes mellitus Typ II. Es konnte gezeigt werden, dass diese Patienten nach renaler Denervation von einer verbesserten Glukosestoffwechsellage im Sinne von reduzierten Insulin- und C-Peptidkonzentrationen profitierten (MAHFOUD et al., 2011b) (MAHFOUD et al., 2011c). Weiterhin rückt derzeit die

Auswirkung einer veränderten autonomen Aktivität in Bezug auf antiarrhythmische Effekte in den Fokus klinischer Studien. Dass sowohl die Entstehung als auch das Fortbestehen von Vorhofflimmern (VHF) ebenfalls stark von den Einflüssen des autonomen Nervensystems abhängig sind, konnte auch schon bei Tieren und Menschen gezeigt werden, die mit intermittierend schnellen atrialen Frequenzen und Herzinsuffizienz auffielen. Bei ihnen kam es durch eine gleichzeitig erhöhte sympathische und parasympathische Aktivität zu einem neu aufgetretenen VHF. Es konnte gezeigt werden, dass eine gleichzeitige Hyperaktivität beider Nervensysteme gegenüber nur eines einzelnen Nervensystems die Wahrscheinlichkeit von neu auftretendem VHF erhöht (NG et al., 2011), (JAYACHANDRAN et al., 2000), (GOULD et al., 2006), (TAN et al., 2008), (PICCIRILLO et al., 2009).

Neben elektrischem Remodeling begünstigen auch andere Prozesse das Auftreten und Aufrechterhalten von VHF. Unter anderem ist hier das autonome Remodeling zu nennen. Hier kommt es bei einer Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus zum Auftreten eines persistierenden VHF (GOULD et al., 2006). Anhand von Hunden konnte nachgewiesen werden, dass eine steigende sympathische Aktivität neben erhöhter atrialer Schlagfrequenz auch die Phasen von VHF verlängert hat (JAYACHANDRAN et al., 2000). In einem weiteren Hundemodell zeigte sich vor dem Auftreten von atrialen Arrhythmien eine erhöhte sympathische und auch parasympathische Aktivität (OGAWA et al., 2007).

Unter strukturellem Remodeling als weiteren pathophysiologischen Prozess des VHF versteht man fibrosierende Umbauprozesse im Atrium und eine verstärkte Hypertrophie der Kardiomyozyten. Dadurch kommt es zu Störungen der elektrophysiologischen Zellkopplungen im Sinne der Reizweiterleitung (WAKILI et al., 2011), (ALLESSIE et al., 2001), (SCHOTTEN et al., 2011), (IWASAKI et al., 2011), (LINZ et al., 2014). Längere Phasen von VHF führen wiederum zur Hypertrophie der Herzmuskelzellen und zunehmender Fibrose. In diesem *circulus vitiosus* kommt es ebenfalls zu einer schlechteren elektrischen Leitfähigkeit zwischen den Herzmuskelzellen sowie zu einer Diskonnektion zwischen epikardialem und endokardialem Leitsystem. Somit wird das Substrat für VHF generiert, was die Entwicklung permanenter Formen des VHF begünstigt (ECKSTEIN et al., 2011), (VERHEULE et al., 2010). Auch ein langjähriger Hypertonus führt neben VHF und

anderen strukturell schädlichen Einflüssen zu einer atrialen Überdehnung und ist somit wiederum begünstigend für VHF durch kreisende Erregungen (LAU et al., 2010). Besonders begünstigend für atriales Remodeling im Sinne einer Vorhofdehnung mit fibrotischen Anteilen ist ein langfristig unbehandeltes Schlafapnoesyndrom, was mit arterieller Hypertonie assoziiert ist und somit zusätzlich ein gefährliches Potenzial für atriale Arrhythmien birgt (DIMITRI et al., 2012).

Eine Denervation von renalen Nervenfasern als modulatorisch antiarrhythmischer Ansatz könnte ein neues interventionelles Therapieverfahren darstellen. Nach RDN konnte gezeigt werden, dass in 47 % der Fälle eine Abnahme der renalen Noradrenalin-Spillover-Rate zu verzeichnen war, was als Goldstandard der Messung sympathischer Efferenzen gilt (ESLER et al., 1988). Auch wurde nach RDN festgestellt, dass es zu einer Abnahme mikroneurographisch gemessener Aktivität sympathischer Nervenfasern kam. Diese Reduktion konnte in 37 % der Fälle bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie gezeigt werden (HERING et al., 2013). Diese Beobachtungen ließen die Vermutung zu, dass es nach einer RDN sowohl zu einer beeinflussten afferenten als auch zu einer beeinflussten efferenten Nervenaktivität kommt. Auch die kardiale Elektrophysiologie wird durch eine RDN im Sinne einer reduzierten Herzfrequenz und verlangsamten AV-Überleitungsgeschwindigkeiten bei menschlichen Patienten beeinflusst (UKENA et al., 2013b). Ebenso zeigten die sehr häufig im Einsatz befindlichen antiarrhythmischen Medikamente Amiodaron und Sotalol im Vergleich zu den RDN-Effekten im Schweinmodell mit obstruktiver Schlafapnoe einen deutlich geringeren antiarrhythmischen Effekt (LINZ et al., 2011). In einem weiteren Tiermodell mit VHF kam es zu einer Reduktion der Dauer von VHF nach RDN, was am Menschen in Fallberichten bestätigt wurde (LINZ et al., 2013).

Die renale Sympathikusdenervation zeigt in der Zusammenführung aller Ergebnisse mögliche antiremodulierende Effekte, die über verschiedene Wege zu erklären wären. Sowohl eine Hypertonie als auch ein Diabetes mellitus oder ein Schlafapnoesyndrom sind mit einem frühen und schnellen atrialen Remodeling vergesellschaftet (SCHOONDERWOERD et al., 2008). Die Effekte einer RDN, welche durch modulatorischen Einfluss auf das autonome Nervensystem begründet liegen, zeigten neben einer signifikanten Blutdruckreduktion (KRUM et al., 2009), (SYMPPLICITY et

al., 2010) auch eine damit verbundene Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse (BRANDT et al., 2012a) und eine Verringerung der arteriellen Steifigkeit (BRANDT et al., 2012b). Die Verringerung der linksventrikulären Muskelmasse bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie hat eine niedrigere Inzidenz von neu auftretendem VHF zur Folge (OKIN et al., 2006). Auch vermag die RDN die Schwere eines Schlafapnoe-Syndroms zu verringern (WITKOWSKI et al., 2011) und den Glukosestoffwechsel im Sinne einer verbesserten Insulinsensitivität bei Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck positiv zu beeinflussen (MAHFOUD et al., 2011b). Diese Effekte ermöglichen der RDN ihr evtl. antiarrhythmisches Potenzial mit reduzierten atrial autonomen Signalen und strukturellen Veränderungen (LINZ et al., 2014).

2.4.4 Herzfrequenzvariabilität als Maß autonomer Aktivität

Die Herzfrequenzvariabilität beschreibt die Fähigkeit des Herzens, den zeitlichen Abstand von Herzschlag zu Herzschlag fortwährend und vor allem belastungsabhängig zu verändern und so flexibel auf wechselnde Herausforderungen antworten zu können. Die Messung der Herzfrequenzvariabilität (heart-rate-variability) HRV ist eine nichtinvasive Methode zur Bestimmung autonomer Nervenaktivität am Herzen. Hierbei werden Variabilitäten der RR-Abstände im abgeleiteten EKG erfasst. Die Analyse der HRV in einem definierten Zeitabschnitt (time domain) durch eine Computersoftware lässt Rückschlüsse auf die vornehmlich kardiale parasympathische Nervenaktivität zu. Zu einem bestimmten Maß sind so auch Rückschlüsse auf die kardiale sympathische Aktivität möglich. Zunächst bestimmt ein Programm die RR-Intervalle und gibt diese als sog. Normal-zu-Normal (NN-Intervalle) an. Somit können unter anderem innerhalb der time domain-Parameter mittlere NN-Intervalle dargestellt werden. Diese spiegeln die Differenz zwischen dem kürzesten und längsten NN-Intervall wider. Hierbei kommen verschiedene Parameter zur Anwendung. Die nachfolgende Tabelle 2 soll lediglich der Orientierung dienen und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Tabelle 2: HRV-Parameter

<i>Parameter</i>	<i>Einheit</i>	<i>Definition</i>	<i>Erklärung</i>
RR _{mean}	Ms	Mittlerer Abstand aller RR-Intervalle einer Messung	
SDNN	Ms	Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung (Gesamtvariabilität)	
SDANN	Ms	Standardabweichung der durchschnittlichen RR-Intervalle aller 5-Minuten-Segmente einer Messung	
RMSSD	Ms	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR-Intervalle	RMSSD drückt aus, wie stark sich die Hf von einem Herzschlag zum nächsten ändert. Indikator parasympathischer Aktivität

Ein zweiter Bereich der HRV-Messung ist die Analyse der jeweiligen Frequenzbereiche (frequency domain) innerhalb des EKGs. Hierbei werden zyklische Schwankungen der Herzfrequenz über eine Spektralanalyse erfasst und einzelnen Frequenzbändern zugeordnet. Diese Frequenzbereiche lassen sich wiederum einer vermehrten parasympathischen, gemischt parasympathisch/sympathischen oder sympathischen Nervenaktivität zuordnen.

Tabelle 3: Parameter der Spektralanalyse

<i>Parameter</i>	<i>Einheit</i>	<i>Definition</i>	<i>Erklärung</i>
HF (high frequency)	ms ²	Leistungsdichtespektrum von >0,15 bis 0,40 Hz	vermehrt parasympathische Aktivität
LF (low frequency)	ms ²	Leistungsdichtespektrum von >0,04 bis 0,15 Hz	Bereich mit parasympathischer und sympathischer Aktivität. Bei niedriger Atemfrequenz (<7/min.) vermehrt parasympathisch
LF/HF Quotient		Verhältnis LF Band zu HF Band	Ausdruck vegetativer Balance. Je höher der Wert, desto mehr sympathische Aktivität
VLF (very low frequency)	ms ²	Leistungsdichtespektrum von >0.003–0.04 Hz	Bereich mit vermehrter sympathischer Aktivität

Über die jeweiligen Frequenzbänder der Spektralanalyse einer HRV-Messung lassen sich somit Rückschlüsse der parasympathischen und sympathischen Einflüsse auf das autonome Nervensystem des Herzens schließen (WEINBERG, PFEIFER, 1984), (BAEVSKY, 1997), (BAEVSKY et al., 2007), (RIEF, BIRBAUMER, 2006). Vor allem im Verlauf vor und nach einer Intervention stellt die HRV-Messung ein hilfreiches diagnostisches Tool dar, um vegetative Einflüsse stratifizieren zu können.

2.4.5 Bisheriger Kenntnisstand zur HRV-Analyse

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl ein Anstieg der Herzfrequenz in der Office-Messung als auch in der 24-Stunden-Messung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht. Als prognostisch negativer Marker gilt die erhöhte Hf besonders bei Patienten mit arterieller Hypertonie (PALATINI et al., 2006), (PALATINI, 2011), (HOZAWA et al., 2008), (GILLMAN et al., 1993), (BÖHM et al., 2008). Als ein ebenfalls starker Prädiktor für Morbidität und Mortalität,

nicht nur für Hochrisikogruppen, gilt eine verringerte Herzfrequenzvariabilität (TSUJI et al., 1996) als Ausdruck einer gestörten kardialen autonomen Nervenaktivität bei Patienten mit Hypertonie. Diese Ergebnisse konnten mithilfe einer dänischen Studie, Johansen et al. 2013, bestätigt und weiter konkretisiert werden. Diese relativ groß angelegte Studie mit 653 eingeschlossenen Patienten war Teil der Kopenhagener Holter Studie. Es wurde untersucht, welche Hf-Messung den höchsten prädiktiven Wert für das Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse hat. Dies erfolgte in Bezug auf Geschlecht, Alter, Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, u. v. m.), Medikamentengabe bei Abwesenheit bekannter Herzerkrankungen (Klappenvitien, AMI, Herzinsuffizienz u. v. m.). Verglichen wurden die 24h Hf, die nächtliche Hf von 02:00 - 02:15 Uhr und der Verlust der HRV. Man fand heraus, dass alle Hf-Messungen einen signifikanten Prädiktor für das Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse darstellen. Besonders in den Vordergrund geriet die Messung der nächtlichen Hf von 02:00 - 02:15 Uhr. In dieser Zeit des Schlafes sind mentale und andere äußere Einflüsse besonders gering und führen so weniger zu Verfälschungen der Hf-Messungen. Eine hohe Hf zu dieser Zeit signalisiert besonders hohe sympathische Hyperaktivität und geringe parasympathische Aktivität (SAJADIEH et al., 2004), (JOHANSEN et al., 2013). Hierbei zeigte sich ein Schwellenwert der Hf von >70bpm in der 24-Stunden-Messung bzw. der Messung mit reduzierter HRV und >60bpm in der nächtlichen Hf als negativ. Auch unter Einbeziehung relevanter Medikation wie β -Blocker war die nächtliche Hf-Messung signifikant bis hochsignifikant für die Vorhersage neuer kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Kohorte. Unter Hinzunahme von besagten Risikofaktoren kamen Johansen et al. zu folgenden Ergebnissen. Patienten mit 0-1 Risikofaktor und Hf-Schwellenwert-Überschreitung in der 24-Stunden-Messung waren grenzwertig signifikant ($p=0,045$), in der nächtlichen Hf-Messung signifikant ($p=0,02$) und auch bei Verlust der HRV ebenfalls signifikant ($p=0,01$). Bei 2 und mehr Risikofaktoren ergab sich für die 24-Stunden-Messung ebenfalls ein signifikanter Wert ($p=0,004$) und für die nächtliche Messung sogar ein hochsignifikanter Wert ($p<0,001$). Interessanterweise war das Ergebnis für die Kohorte mit dieser Risikogruppe nicht signifikant ($p=0,118$) für das Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse. Eine weitere Beobachtung war die Verteilung neu aufgetretener kardiovaskulärer Ereignisse über die Quantile derer mit erhöhten Hf, oberhalb des Schwellenwertes. In allen 3 Messmethoden ergab sich eine erhöhte Mortalität, je höher die Hf in der Messung war. Johansen et al. konnten so die

Ergebnisse früherer Studien unterstreichen und fanden zusätzlich heraus, dass besonders die nächtliche Messung der Hf einen besonders hohen prognostischen Wert für das Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse hat (JOHANSEN et al., 2013).

In einer weiteren Studie, Ukena et al. 2013, wurde untersucht, inwieweit eine RDN Einfluss auf die Hf und die atrioventrikuläre Überleitung hat. Hierzu wurden 136 Patienten vor RDN bzw. 3 und 6 Monate nach RDN diesbezüglich untersucht. Die Patientenpopulation wurde dahingehend selektiert, dass Patienten mit vorbekannter kardialer Arrhythmie aus dem Untersuchungskollektiv ausgeschlossen wurden. Ukena et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten nach RDN neben einer signifikanten Blutdruckreduktion auch von einer statistisch signifikant reduzierten Hf und einer verlängerten atrioventrikulären (AV) Überleitungszeit profitierten. Die Höhe der Reduktion der Hf war dabei unabhängig von der Blutdruckantwort nach RDN. Die Hf war besonders in Subgruppen mit höheren Hf Baseline Werten ($>61\text{bpm}$) reduziert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mit der verlängerten AV-Überleitungszeit und der reduzierten Hf eine Reduktion sympathischer Aktivität nach RDN sehr wahrscheinlich ist (UKENA et al., 2013b).

In einer Studie mit 14 Patienten konnte neben einer signifikanten Blutdrucksenkung, 1 Monat bzw. 6 Monate nach erfolgter RDN, auch eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz und arrhythmischer Ereignisse im Sinne von ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen gezeigt werden. Weiterhin beobachteten sie einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenzvariabilität nach RDN. Der antiarrhythmische Effekt äußerte sich bei 5 der 14 Patienten (mit VES) mit einer Reduktion im Mittel von 2,23/h auf 0,39/h ($p=0,019$) nach dem 1. Monat und einer Reduktion von 2,23/h auf 0,40/h ($p=0,001$) nach dem 6. Monat. Auch die Zahl der SVES konnte bei 5 Patienten aus diesen 14 im Mittel reduziert werden. Nach dem 1. Monat sank die Zahl der SVES von 1,62/h auf 0,72/h ($p=0,039$) und nach dem 6. Monat von 1,62/h auf 0,80/h ($p=0,044$). Bei der Herzfrequenz konnte eine Reduktion von 6,7bpm ($p=0,022$) nach dem 1. Monat und 5,3bpm ($p=0,010$) nach dem 6. Monat in der 24-Stunden-Messung registriert werden. Die HRV-Analyse ergab sowohl in den Parametern der time domain als auch in denen der frequency domain eine signifikante Steigerung der Herzfrequenzvariabilität nach RDN (TSIOUFIS et al., 2014). Tsioufis et al.

interpretieren die Ergebnisse der Studie als multiple positive Effekte der RDN bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, welche als Responder (Reduktion des systolischen Blutdruckes um mindestens 10 mmHg) der RDN gelten.

2.5 Fragestellungen

Folgende Fragen sollen mit der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

1. Besteht die Möglichkeit, über eine HRV-Analyse Responder von Non-Respondern bezüglich der Blutdruckantwort zu identifizieren, um somit die Indikationsstellung für die RDN zu verbessern?
2. Ist mittels RDN neben einer Blutdrucksenkung auch eine signifikante Reduktion der 24-Stunden-Herzfrequenz möglich?
3. Ist mittels RDN neben einer Blutdrucksenkung auch ein antiarrhythmischer Effekt im Sinne einer Reduktion von supraventrikulären Extrasystolen möglich?
4. Besteht mittels renaler Denervation eine Möglichkeit zur Reduktion ventrikulärer Extrasystolen?
5. Ist mittels Spektralanalyse von HRV-Daten nach RDN eine gute Erfolgskontrolle detektierbar?

3. Probanden und Methodik

3.1 Probanden

3.1.1 Einschlusskriterien

Bei der vorliegenden prospektiven Studie wurden Personen mit einem Alter über 18 Jahre und einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie eingeschlossen. Die bei dieser Patientenpopulation überproportional häufigen sekundären Hypertonieformen durch beispielsweise renoparenchymatöse Schäden, Nierenarterienstenosen, Phäochromozytome, primären Hyperaldosteronismus oder Schlafapnoe-Syndrom wurden im Vorfeld der RDN ausgeschlossen. Auch eine Pseudoresistenz wurde mittels Langzeitblutdruckmessungen im Voraus ausgeschlossen. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass die Patienten bei ihrer antihypertensiven Therapie eine ausreichende Dosierung erhielten und die entsprechende Medikamentenadhärenz gegeben war. Bei der antihypertensiv medikamentösen Kombinationstherapie wurde darauf geachtet, dass mindestens 3 antihypertensive Substanzklassen (ACE-Hemmer/ AT1-Rezeptor-Blocker, Kalziumantagonisten und ein Diuretikum) Verwendung fanden, um synergistische Effekte zu entfalten. Alle eingeschlossenen Patienten hatten vor RDN einen systolischen Gelegenheitsblutdruck von ≥ 160 mmHg bzw. ≥ 150 mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und eine erhaltene Nierenfunktion mit einer GFR ≥ 45 ml/min/1,73 m².

Es wurden bewusst nur jene 24-Stunden-Holter Langzeit-EKG-Aufzeichnungen verwendet, welche ausschließlich ambulant erfolgten und insbesondere nicht unter stationären Bedingungen aufgezeichnet wurden. Dies soll die Verfälschung der Werte durch nicht alltägliche Einflüsse auf die Patienten vermeiden. Des Weiteren war ein Vorhandensein von 24-Stunden-Holter Langzeit-EKG-Aufzeichnungen vor RDN (Baseline), 6 Monate (6M Follow-up) und 12 Monate (12M Follow-up) nach RDN erforderlich. Externe Langzeit-EKG-Analysen wurden ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten mussten die folgenden Kriterien der Deutschen

Gesellschaft für Kardiologie, Deutschen Hochdruckliga e. V. zur Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation erfüllen:

- Systolischer Praxisblutdruck ≥ 160 mmHg bzw. ≥ 150 mmHg bei Diabetes mellitus Typ 2
- Einnahme von min. 3 antihypertensiven Substanzen in adäquater Dosierung und Kombination (inkl. Diuretikum)
- Einhaltung nicht medikamentöser Maßnahmen zur Blutdruckreduktion
- Ausschluss sekundärer Hypertonieursachen & Pseudoresistenz
- Erhaltene Nierenfunktion ($GFR \geq 45$ ml/min/1,73 m²)
- Geeignete Nierenarterienanatomie (Diameter < 4 mm, Länge < 20 mm) zur interventionellen renalen Denervation.

Zusätzliche Kriterien für den Einschluss in die Studie waren:

- Ambulant durchgeführte Langzeit-EKGs vor sowie 6 und 12 Monate nach RDN
- Vollständiger Datensatz der Langzeit-EKGs zur selbstständigen Auswertung (keine extern durchgeführten Langzeit-EKGs)
- Sinusrhythmus zum Zeitpunkt des Langzeit-EKGs bei Studieneinschluss

Alle eingeschlossenen Patienten haben im Vorfeld eine Aufklärung über das Prozedere erhalten und gaben ihr Einverständnis zur weiteren Analyse der aufgezeichneten Daten zu Forschungszwecken.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Aus dieser Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die die o. g. Kriterien zur Durchführung einer RDN nicht erfüllten. Extern erfolgte Langzeit-EKG-Messungen wurden hierbei nicht berücksichtigt, um einen Bias zu minimieren. Weiter wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie eine Langzeit-EKG-Messung im stationären Setting oder gar am Tag der Intervention erhielten. Dies diente dazu, um zu gewährleisten, dass die Werte möglichst den alltäglichen Zustand der Patienten widerspiegeln.

3.1.3 Patientencharakteristika

Nach den o. g. Kriterien konnten 87 Patienten (n=87) in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden. Hierbei handelt es sich um Personen mit einer nachgewiesenen therapierefraktären arteriellen Hypertonie, welche mittels bilateraler Radiofrequenzablation (Symplicity Flex® Katheter, Medtronic) neben der medikamentös antihypertensiven Therapie in u. g. Zeitraum behandelt wurden. Es handelt sich um eine Patientenpopulation, die in ihren Charakteristika mit denen anderer Studien zur renalen Sympathikusdenervation (SYMPPLICITY et al., 2010), (BHATT et al., 2014) übereinstimmen und das täglich klinische Bild therapierefraktärer Hypertoniker widerspiegelt. Sie wurden im Zeitraum von März 2009 bis Februar 2014 im Kompetenzzentrum für renale Denervation im Universitätsklinikum Homburg/Saar einer therapeutischen Intervention zugeführt und entsprechend nachbetreut. Eine weitere Nachsorge und Kontrolle wird aktuell fortgesetzt.

3.2 Methodik

Nach den o. g. Kriterien zur renalen sympathischen Nierenarteriendenervation bei Patienten mit therapierefraktärem Hypertonus wurden diese Patienten im Homburger Hypertonieregister erfasst. Alle Patienten gaben vor RDN ihr Einverständnis zur Erfassung und Analyse ihrer Daten zu allen Zeitpunkten. Vor der RDN wurden alle Patienten einer standardisierten Diagnostik zugeführt, um mögliche andere Ursachen einer Hypertonie, im Sinne der Leitlinien zur Durchführung einer RDN, auszuschließen. Zusätzlich zur standardisierten Gelegenheitsblutdruckmessung wurde eine 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung durchgeführt, um die Effekte einer RDN auch im häuslichen Setting zu verifizieren. Es erfolgte hierbei neben der Gesamtlaufzeiterfassung eine Analyse des Tag- und Nachtintervalls. Hierbei war als Tag eine Uhrzeit von 06:00 - 22:00 Uhr und als Nacht eine Uhrzeit von 22:01 - 05:59 Uhr definiert.

Standardisierte Voruntersuchungen vor RDN:

- Ausführliche Anamnese inklusive Erfassung von Vorerkrankungen (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt)
- Erfassung der Medikation und der Medikamentenadhärenz
- Körperliche Untersuchung
- Messung des Gelegenheitsblutdrucks nach standardisiertem Protokoll
- Messung des 24-Stunden-Blutdrucks
- Messung des Heimblutdrucks über 14 Tage (2x/Tag, Tagebuch)
- 12-Kanal-EKG
- 24-Stunden-Langzeit-EKG
- Laborchemische Untersuchung inklusive Serum-Kreatinin, Elektrolyte, Cystatin C, Urinuntersuchung
- Anatomische Untersuchung der renalen Arterie mittels Nierenduplex, Computertomografie, Kernspintomografie oder renaler Angiografie

3.2.1 Prozedur der RDN

Die kathetergeführte Intervention erfolgte über eine Punktion und Einlage einer Gefäßschleuse (6 french) der Arteria femoralis, nachfolgend mit einer selektiven renalen Angiografie, um relevante Nierenarterienstenosen auszuschließen und das Gefäß in seiner Morphologie zu erfassen. So konnte sichergestellt werden, dass die erforderliche Mindestlänge des Hauptstamms der jeweiligen Nierenarterie von >20 mm und ein Diameter von >4 mm für die RDN gewährleistet waren. Diese Parameter sind entscheidend für einen ausreichenden Blutfluss und eine konsekutive Kühlung innerhalb der Arterie während der Hochfrequenzablation.

Nach der Einlage eines entsprechenden Führungskatheters wird der Hochfrequenz-Ablationskatheter (Symplicity ® Flex-Catheter, Medtronic/Ardian Inc., USA) unter Röntgendurchleuchtung möglichst weit distal vor der ersten Bifurkation innerhalb der Arteria renalis eingebracht. In Abbildung 5 soll dieses Vorgehen beispielhaft veranschaulicht werden,

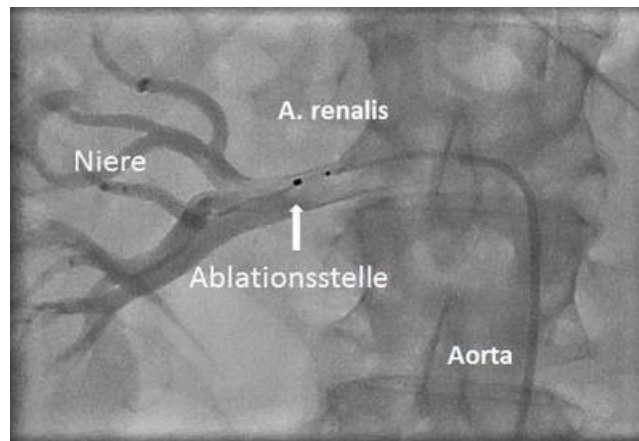


Abbildung 5: Aufnahme einer RDN während Intervention (modifiziert nach: www.medtronicrdn.com)

Die Temperatur- und Impedanzmessung im Verlauf der Intervention erfolgte mittels eines mit dem Katheter verbundenen Generators. Über die unipolare Ablationssonde des Katheters wird während der Prozedur ein hochfrequenter Strom abgegeben, welcher zu einer Erwärmung der Gefäßwand auf 45°C – max. 70°C führt.

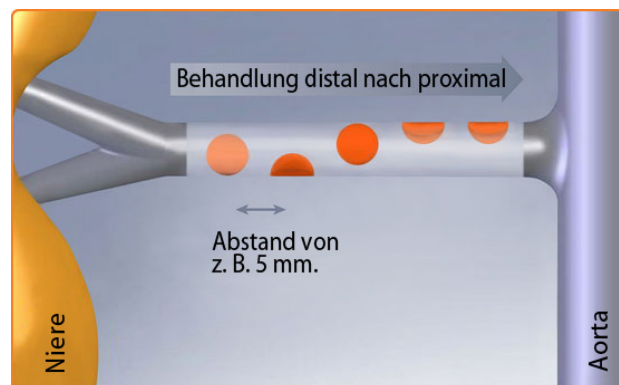


Abbildung 6: Darstellung idealisierter Ablationspunkte einer RDN (modifiziert nach: www.medtronicrdn.com)

Eine geeignete Kühlung zum Schutz vor endovaskulären Schäden der Gefäßwand während der Ablation erfolgt wie oben erwähnt über den Blutfluss. Die nötige Energiemenge für eine erfolgreiche Ablation der Nervenfasern wird vom Generator über einen programmierten Algorithmus mittels Temperatur und Impedanz ermittelt und abgegeben. Die maximale Energieabgabe ist auf 8 Watt und eine Zeit von 120 Sekunden begrenzt. Die erzeugte Wärme an der Katheterspitze führt zu einer Koagulation der in der Adventitia liegenden sympathischen Nervenfasern. Durch das Zurückziehen des Katheters von distal nach proximal werden im Abstand von mindestens 5 mm pro Arterie 4-6 Ablationen durchgeführt.

Die Ablationspunkte werden in den Positionen anterior, superior, posterior und inferior über die intraluminale Gefäßwand in Form einer unterbrochenen Spirale gesetzt. Eine schematische Darstellung der Ablationspunkte kommt in Abbildung 6 zum Tragen. Es sollten möglichst viele Ablationspunkte in o. g. Form über die gesamte Zirkumferenz der Nierenarterien verteilt werden, um einen späteren Therapieerfolg zu ermöglichen. Unmittelbar nach der bilateralen RDN können an den Ablationspunkten nicht flusslimitierende, ödematöse Schwellungen („ablation notches“) auftreten, welche aber in den meisten Fällen schon bei der Prozedur einer abschließenden Renovasografie nicht mehr nachweisbar sind. Die bilaterale Intervention erfolgte in ca. 40 - 60 Minuten. Während der RDN erfolgte eine ACT-gesteuerte Heparinisierung und anschließend eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS 100 mg (1x täglich) für mindestens 4 Wochen. Da mit den sympathischen Nervenfasern auch C-Schmerzfasern verlaufen, treten periinterventionell diffuse viszerale Schmerzen auf, was den Einsatz einer Analgosedierung während des Verfahrens nötig macht. Nach Ablation sistierten die Schmerzen sofort. In Abbildung 7 soll die Durchführung einer renalen Denervation in schematischer Projektion weiter veranschaulicht werden.

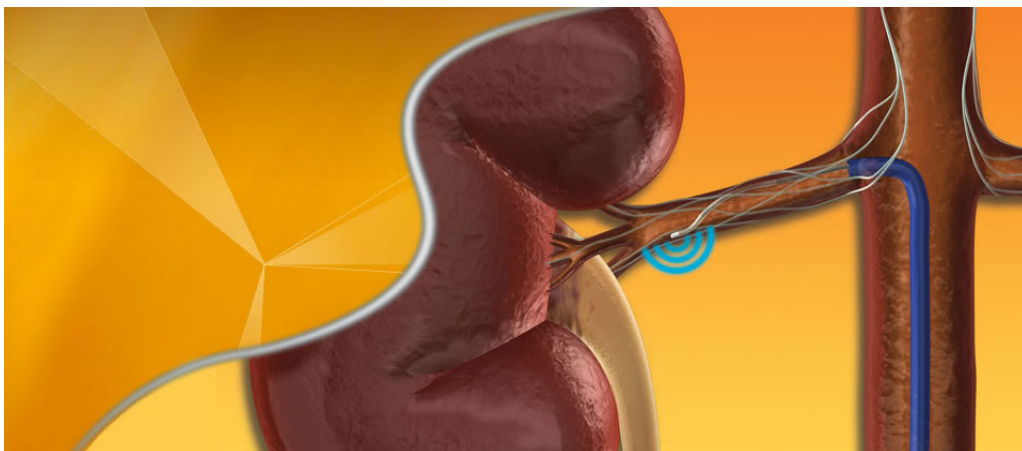


Abbildung 7: Schematische Darstellung einer RDN (modifiziert nach: www.medtronicrdn.com)

3.2.2 Parametererfassung

Unter 3.2. sind die Voruntersuchungen vor RDN aufgeführt. Zu den Nachbeobachtungszeitpunkten 6 und 12 Monate nach RDN wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Ausführliche Anamnese inklusive Erfassung möglicher Komplikationen nach RDN
- Erfassung der Medikation und der Medikamentenadhärenz
- Körperliche Untersuchung
- Messung des Gelegenheitsblutdrucks nach standardisiertem Protokoll
- Messung des 24-Stunden-Blutdrucks
- Messung des Heimblutdrucks über 14 Tage (2x/Tag, Tagebuch)
- 12-Kanal-EKG
- Laborchemische Untersuchung inklusive Serum-Kreatinin, Elektrolyte, Cystatin C, Urinuntersuchung
- Nierenarterienduplexsonografie zum Ausschluss relevanter Stenosierungen nach RDN

Zu allen Zeitpunkten der klinischen Untersuchung der Patienten wurde unter anderem ein 24-Stunden-Langzeit-EKG im Universitätsklinikum Homburg/Saar durchgeführt. Bewusst wurde hierbei darauf geachtet, dass dieses Langzeit-EKG ambulant erfolgte, um einen gewissen Bias durch geänderte Alltagsbedingungen zu minimieren. Die Zeitpunkte wurden wie folgt festgelegt: Die Baseline Untersuchung erfolgte 3 Monate bis 2 Tage vor RDN und die Nachverfolungszeitpunkte waren 6 Monate und 12 Monate nach der Intervention. Die aufgezeichneten Langzeit-EKGs wurden mit der Software Cardio Pathfinder der Firma Del Mar-Reynolds analysiert. Die dafür zugrunde gelegten Kriterien waren einerseits der Grundrhythmus des EKGs (Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern), die minimale Herzfrequenz (Hf), die maximale Hf, die gemittelte Hf über eine Minute, ventrikuläre Extrasystolen (VES) pro Stunde, supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) pro Stunde und andererseits andere Auffälligkeiten im EKG wie z. B. Couplets, Salven, Form der Extrasystolen u. a. m.

Der nächste Schritt der Analyse war die Herzfrequenzvariabilität (HRV) der o. g. EKGs mit der Software HRV Medical Tools der Firma Del Mar-Reynolds. Hierbei wurden neben der mittleren Tages-Hf (06:00 - 22:00 Uhr), der mittleren Nacht-Hf (22:00 - 06:00 Uhr), der minimalen und maximalen Tages- und Nacht-Hf auch eine mittlere nächtliche Hf über 15 Minuten in der Zeit von 02:00 - 02:15 Uhr analysiert. Weitere Analyseparameter waren die mittleren RR-Abstände in ms, SDNN (Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung; sprich die Gesamtvariabilität) in ms, SDNN-Index (Mittelwert der Standardabweichungen der durchschnittlichen RR-Intervalle aller 5-Minuten-Segmente einer Messung) in ms, SDANN (Standardabweichung der durchschnittlichen RR-Intervalle aller 5-Minuten-Segmente einer Messung) in ms und RMSSD (Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR-Intervalle) in ms.

Eine weitere Untersuchung war die Spektralanalyse der HRV-Parameter. Hierbei wurden (HRV Medical Tools, Del Mar-Reynolds Inc.) erweiterte Parameter erfasst, die eine Aussage über die parasympathische und sympathische Nervenaktivität sowohl vor als auch nach erfolgter RDN ermöglichen (SASSI et al., 2015). Hierfür wurden folgende Leistungsdichtespektren erfasst, HF-Band (high frequency Band; $>0,15-0,40$ Hz) in ms^2 , LF-Band (low frequency Band; $>0,04-0,15$ Hz) in ms^2 , LF/HF-Ratio, VLF-Band (very low frequency Band; $>0,003-0,04$ Hz) in ms^2 und das ULF-Band (ultra low frequency Band; $<0,003$ Hz) in ms^2 . Die Spektralanalyse erfolgte nach 2 verschiedenen definierten Analyseparametern:

Analyse 1 (1-Stunden-Segment): Analyseperiode 5,00 Minuten, Abtastrate 4,0000 Hz, Anzahl der Digitalisierungspunkte 2048. Lücken $>2,5$ Sekunden durch lineare Interpolation aufgefüllt. Interpolierung innerhalb der Abtastraten mittels Cubic Spline, glätten jeder Periode mittels linearer Subtraktion.

Analyse 2 (24-Stunden-Segment): Analyseperiode 1440,00 Minuten, Abtastrate 4,0000 Hz, Anzahl der Digitalisierungspunkte 524.288. Lücken $>2,5$ Sekunden durch lineare Interpolation aufgefüllt. Interpolierung innerhalb der Abtastraten mittels Cubic Spline, glätten jeder Periode mittels linearer Subtraktion.

3.3 Statistik

Die Daten in der vorliegenden Arbeit werden als Mittelwert \pm Standardabweichung, Median (1. Quartil – 4. Quartil) oder als Anzahl (Prozentanteil) angegeben. Statistische Vergleiche zwischen Gruppen wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen oder mit dem Wilcoxon-Rangsummentest oder einem gepaarten T-Test für kontinuierliche, ordinal skalierte Variablen durchgeführt. Veränderungen zwischen Gruppen über unterschiedliche Zeitpunkte wurde mit der Varianzanalyse ANOVA („repeated measures Modell“) analysiert. Die statistischen Berechnungen sind mit der Software SPSS für Mac, Version 21 (IBM Corp.) s. o. erstellt worden. Die statistische Signifikanz wurde auf Standardsignifikanzniveau von 5 % ($p < 0,05$), bzw. $\leq 0,1$ % ($p \leq 0,001$) als statistisch hoch signifikant angenommen.

3.4 Material

Bei den verwendeten Hochfrequenzablationskathetern für die bilaterale RDN handelte es sich um Symplicity® Flex-Catheter, Medtronic/Ardian Inc., California, USA und dem dazugehörigen Generator (Abbildung 8).



Abbildung 8: Symplicity® Flex-Catheter & Generator (modifiziert nach: www.medtronicrdn.com)

Quelle: <http://www.medtronicrdn.com/intl/healthcare-professionals/symplicity-rdn-system/index.htm>

Medikamente während der RDN:

- Imeron® 350 mg i. v. als jodhaltiges Kontrastmittel
- MSI® 10 mg i. v. als analgetische Therapie
- Heparin i. v. als antikoagulatorische Therapie
- Dormicum als Sedativum und Anxiolytikum
- Mepivacain als Lokalanästhetikum an der Punktionsstelle

Langzeit-EKG-System:

- Holter Langzeit-EKG-System

Verwendete Software:

- Microsoft Word 2008, 2016 für Mac (Microsoft Inc., USA); Textverarbeitung
- Microsoft Excel 2008 für Mac (Microsoft Inc., USA); Tabellenkalkulation
- Microsoft PowerPoint 2008 für Mac (Microsoft Inc., USA); Bildbearbeitung
- GIMP 2.8.10 für Mac; Bildbearbeitung
- SPSS Statistics Version 21 für Mac (IBM Corp.); statistische Analyse
- Endnote X 7.2 für Mac (Thomson Reuters, USA); Literaturrecherche
- Cardio Pathfinder (Del Mar-Reynolds); EKG-Analyse
- HRV Medical Tools Version 1.74 (Del Mar-Reynolds); HRV- & Spektralanalyse

4. Ergebnisse

Es handelt sich bei den untersuchten Patienten um 61 (70 %) männliche Personen im Alter von $64,2 \pm 9,1$ Jahre. Der Body-Mass-Index (BMI) beträgt bei ihnen $29,9 \pm 4,5$ kg/m². Zusätzlich zu einer arteriellen Hypertonie waren als kardiovaskuläre Risikofaktoren bei 47 Personen (54 %) ein Diabetes mellitus Typ 2 und bei 24 Patienten (28 %) eine koronare Herzkrankheit (KHK) bekannt.

Die für die RDN geforderte erhaltene Nierenfunktion mit einer GFR von ≥ 45 ml/min/1,73 m² war bei der untersuchten Kohorte mit einer GFR von $76,4 \pm 27,1$ ml/min/1,73 m² ebenfalls gegeben. Die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) wurde mit Cystatin C Konzentrationen bestimmt.

Der mittlere Praxisblutdruck betrug vor RDN $168,7 \pm 22$ mmHg systolisch zu $89,5 \pm 14$ mmHg und diastolisch mit einer Pulsamplitude von $79,2 \pm 18,6$ mmHg. Diese Blutdruckwerte vor RDN wurden mit einer medikamentös antihypertensiven Therapie und allgemeinen Maßnahmen erzielt. Die mittlere Anzahl antihypertensiver Substanzen lag bei $5,1 \pm 1,6$. Diese sahen im Einzelnen wie folgt aus: 77 (89 %) Patienten nahmen RAS-Blocker (Renin-Angiotensin-System), 74 (85 %) nahmen β -Blocker, 21 (24 %) α -Blocker, 38 (44 %) ein zentrales Sympatholytikum, 67 (77 %) einen Kalziumkanalblocker, 18 (21 %) einen Aldosteronantagonisten und 66 (76 %) nahmen ein Diuretikum ein.

Tabelle 4: Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten

	Wert	N
Demografische Parameter		
Alter	64,2 ± 9,1	87
Männliches Geschlecht	61 (70 %)	87
Body-Mass-Index (kg/m ²)	29,9 ± 4,5	87
Kardiovaskuläre Komorbiditäten		
Diabetes mellitus Typ 2	47 (54 %)	87
KHK*	24 (28 %)	87
Cystatin C GFR*(ml/min/1,73 m ²)	76,4 ± 27,1	87
Praxisblutdruck		
SBP* (mmHg)	168,7 ± 22	87
DBP* (mmHg)	89,5 ± 14	87
Pulsamplitude (mmHg)	79,2 ± 18,6	87
Antihypertensive Medikation		
Anzahl antihypertensiver Medikamente	5,1 ± 1,6	87
RAS*-Blocker	77 (89 %)	87
β-Blocker	74 (85 %)	87
α-Blocker	21 (24 %)	87
Zentrales Sympatholytikum	38 (44 %)	87
Kalziumkanalblocker	67 (77 %)	87
Aldosteronantagonist	18 (21 %)	87
Diuretikum	66 (76 %)	87

*KHK-koronare Herzkrankheit; GFR-glomeruläre Filtrationsrate; SBP-systolischer Blutdruck; DBP-diastolischer Blutdruck; RAS-Renin-Angiotensin-System; ml-Milliliter; min-Minute; mmHg-Millimeter Quecksilbersäule; kg/m² Kilogramm pro Quadratmeter

4.1 Unterschiede Responder vs. Non-Responder bzgl. Blutdruckantwort

Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung und Standardfehler (SEM) des Mittelwertes angegeben.

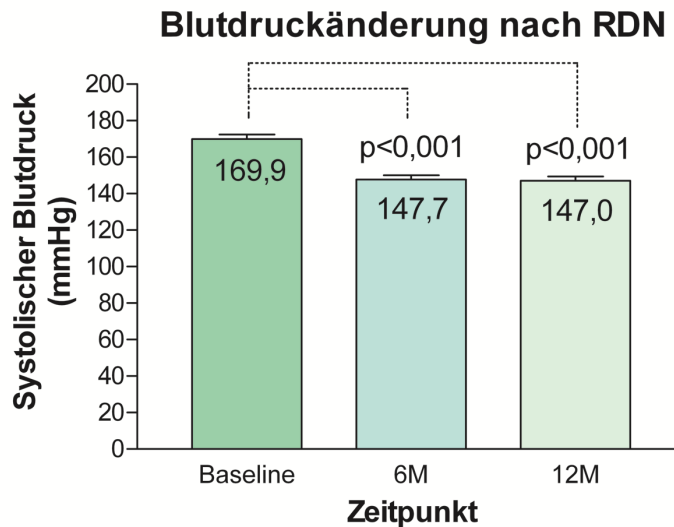


Abbildung 9: Systolische Blutdruckänderung nach RDN der gesamten Patientenpopulation

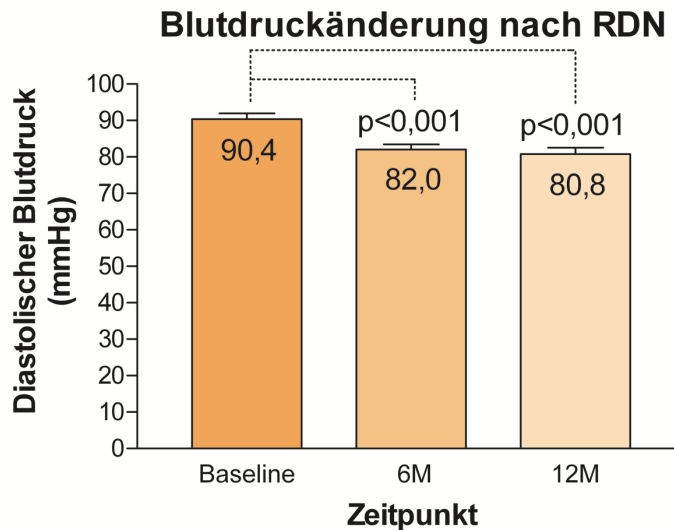


Abbildung 10: Diastolische Blutdruckänderung nach RDN der gesamten Patientenpopulation

In der Untersuchung der Patienten in ihrer Gesamtheit (n=87) ergaben sich folgende Werte. Ausgehend von einem Mittelwert vor RDN von $169,9 \pm 22,7$ mmHg

(SEM=2,433) systolisch und $90,4 \pm 14,5$ mmHg (SEM=1,557) diastolisch war nach 6 Monaten eine Reduktion auf $147,7 \pm 21,2$ mmHg (SEM=2,277) systolisch zu $82,0 \pm 13,5$ mmHg (SEM=1,450) diastolisch registrierbar. Dies entspricht einer mittleren Reduktion von 22,2 mmHg systolisch und 8,4 mmHg diastolisch ($p < 0,001$). Exakt 12 Monate nach der Intervention war bei der Gesamtheit der Patienten ($n=62$) eine Reduktion des SBP auf $147,0 \pm 18,9$ mmHg (SEM=2,393) und Reduktion des DBP auf $80,8 \pm 13,6$ mmHg (SEM=1,733) messbar. Demzufolge war 1 Jahr nach RDN eine mittlere Reduktion der Blutdruckwerte um 22,9 mmHg systolisch und 9,6 mmHg diastolisch ($p < 0,001$) ermittelbar.

Der Non-Responder nach renaler Denervation ist als systolische Blutdruckreduktion < 10 mmHg systolisch in der standardisierten Praxisblutdruckmessung nach 6 Monaten definiert (KRUM et al., 2009). 25 % ($n=22$) der 87 untersuchten Patienten wiesen 6 Monate nach renaler Denervation eine Reduktion des systolischen Praxisblutdrucks (SBP) < 10 mmHg und gelten somit definitionsgemäß als Non-Responder. Im Umkehrschluss zeigten 74 % ($n=65$) der Patienten eine Reduktion des SBP ≥ 10 mmHg und gelten somit als Responder. In Abbildung 11 und 12 ist die systolische und diastolische Blutdruckänderung der als Responder ($n=65$) geltenden Patienten unserer untersuchten Patientenpopulation grafisch dargestellt.

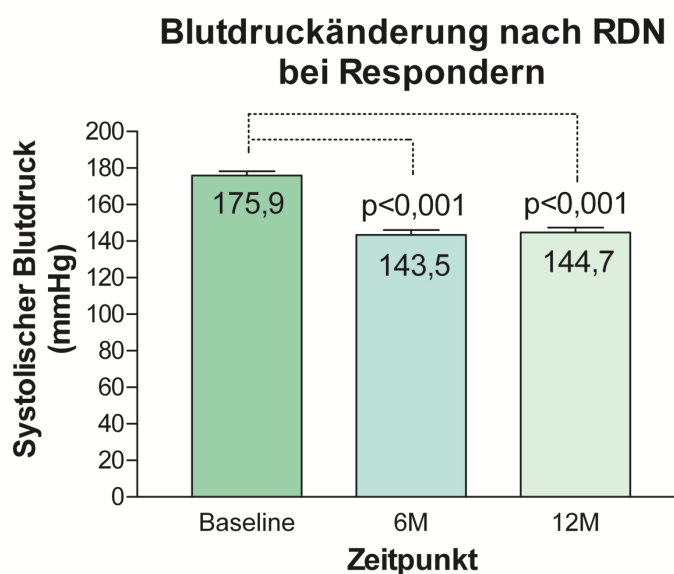


Abbildung 11: Systolische Blutdruckänderung nach RDN bei Respondern

Vor renaler Denervation wiesen die untersuchten Patienten einen mittleren systolischen Blutdruck von $175,9 \pm 19,8$ mmHg (SEM=2,451) auf. Bei der Follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten war bei dieser Patientenpopulation ein mittlerer SBP von $143,5 \pm 20,6$ mmHg (SEM=2,559) registrierbar. Dies entspricht einer Blutdruckreduktion von $32,2 \pm 21,5$ mmHg ($p < 0,001$). Ebenso war auch eine Reduktion des diastolischen Blutdruckes um $12,3 \pm 10,7$ mmHg ($p < 0,001$) von $93,1 \pm 14,4$ mmHg (SEM=1,784) auf $80,8 \pm 14,0$ mmHg (SEM=1,739) zu verzeichnen. In der nach 12 Monaten ($n=47$) nach RDN durchgeführten Untersuchung ergab sich im Mittel eine systolische Blutdruckreduktion auf $144,7 \pm 18,6$ mmHg (SEM=2,718) und eine diastolische Blutdruckreduktion auf $80,2 \pm 14,3$ mmHg (SEM=2,092).

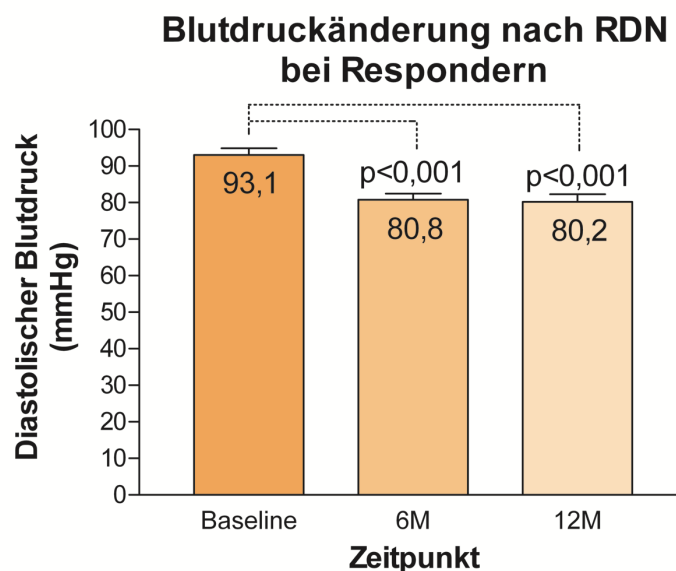


Abbildung 12: Diastolische Blutdruckänderung nach RDN bei Respondern

Im Vergleich dazu ergab sich für die Gruppe der Non-Responder ($n=22$) auch 6 Monate nach RDN im statistischen Mittel keine Blutdruckreduktion – sowohl systolisch als auch diastolisch nicht. In dieser Subgruppe lagen die Werte vor Intervention bei $152,4 \pm 22,1$ mmHg (SEM=4,708) systolisch und $82,4 \pm 12,0$ mmHg (SEM=2,555) diastolisch. Ebenso ermittelten wir 6 Monate nach der Intervention die Werte für SBP bei $160,4 \pm 18,0$ mmHg (SEM=3,841) und für DBP bei $85,7 \pm 11,5$ mmHg (SEM=2,441). Dies entspricht einem Anstieg der Werte um $8,0 \pm 14,7$ mmHg ($p=0,019$) systolisch und um $3,3 \pm 10,4$ mmHg ($p=0,150$) diastolisch. In der Untersuchung 12 Monate nach RDN ($n=14$) lag der mittlere systolische Blutdruck in

dieser Gruppe bei $155,5 \pm 18,3$ mmHg (SEM=4,880) zu $83,6 \pm 11,1$ mmHg (SEM=2,972) diastolisch. Somit ist 12 Monate nach Intervention eine nicht signifikante Änderung des SBP um 3,1 mmHg ($p=0,076$) und ein Anstieg des DBP um 1,2 mmHg ($p=0,169$) vom Ausgangswert zu verzeichnen.

Die nachfolgenden Abbildungen 13 und 14 zeigen die Blutdruckänderungen nach RDN in der Subgruppe der Non-Responder als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes in Bezug auf die Baseline-Werte.

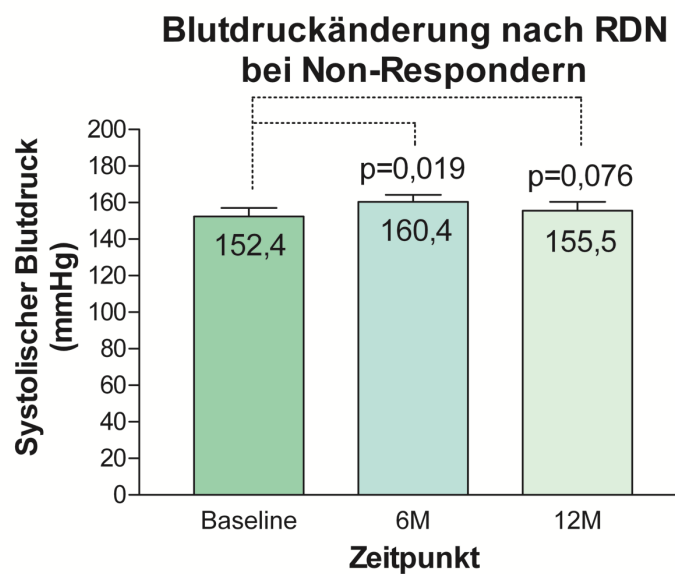


Abbildung 13: Systolische Blutdruckänderung nach RDN bei Non-Respondern

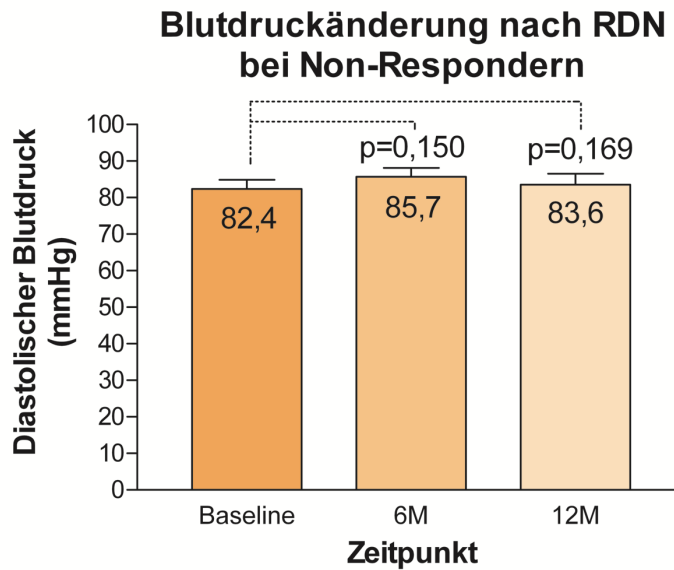


Abbildung 14: Diastolische Blutdruckänderung nach RDN bei Non-Respondern

Zusätzlich zur standardisierten Gelegenheitsblutdruckmessung führten wir eine 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung durch, um die Effekte einer RDN auch im häuslichen Setting zu verifizieren. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung über die gesamte Laufzeit und nochmals in die jeweiligen Tag- und Nachtintervalle grafisch untergliedert dargestellt werden. Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

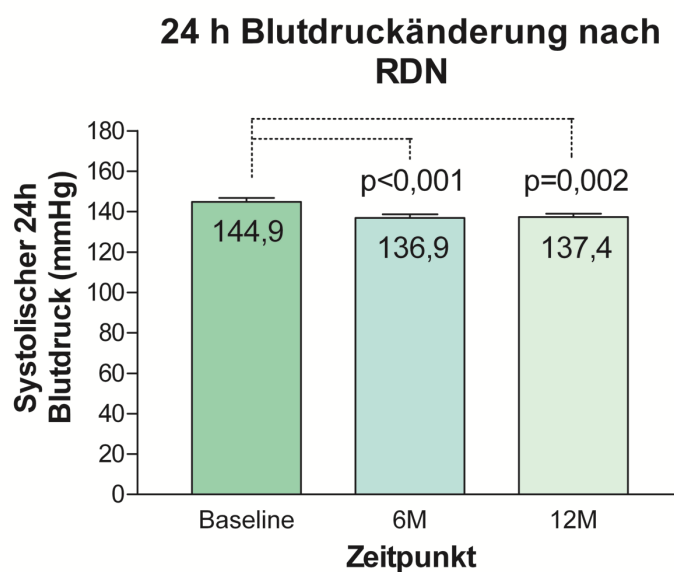


Abbildung 15: Systolischer Blutdruck nach RDN gesamte Laufzeit

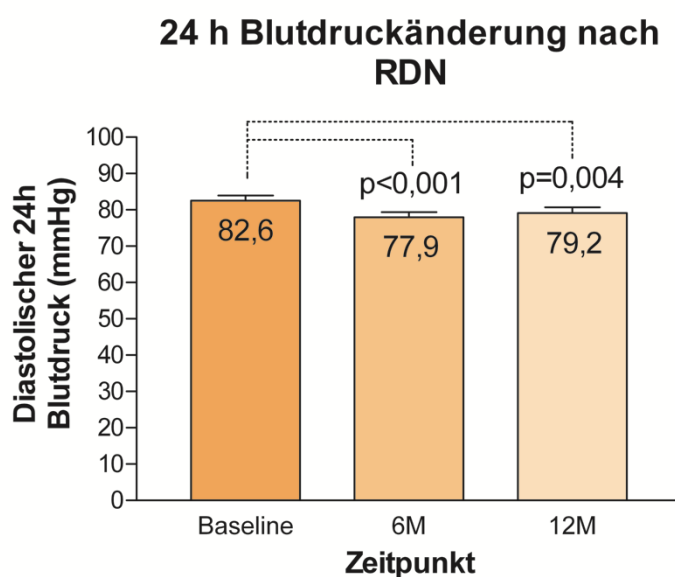


Abbildung 16: Diastolischer Blutdruck nach RDN gesamte Laufzeit

Zum Zeitpunkt der Intervention ermittelten wir einen systolischen 24-Stunden-Blutdruck von $144,9 \pm 15,4$ mmHg (SEM=1,842) und einen diastolischen 24-Stunden-Blutdruck von $82,6 \pm 11,3$ mmHg (SEM=1,355). Im sechs- und zwölfmonatigen Follow-up war eine signifikante Reduktion der 24-Stunden-Blutdruckwerte über die gesamte Laufzeit wie folgt messbar: Nach 6 Monaten (N=70) erfassten wir Mittelwerte von $136,9 \pm 15,1$ mmHg (SEM=1,809) systolisch, $77,9 \pm 11,8$ mmHg (SEM=1,413) diastolisch und somit eine Reduktion um 8,0 mmHg systolisch und 4,6 mmHg diastolisch, (jeweils $p<0,001$ vs. Baseline). In der zwölfmonatigen Folgeuntersuchung (N=48) war eine signifikante Reduktion im Vergleich zu Baseline um 7,6 mmHg ($p=0,002$) systolisch und 3,4 mmHg ($p=0,004$) diastolisch, ausgehend von systolischen Werten von $137,4 \pm 11,3$ mmHg (SEM=1,626) und $79,2 \pm 10,8$ mmHg (SEM=1,554) diastolisch ermittelbar.

Im Anschluss erfolgte eine Subanalyse der Werte über die gesamte Laufzeit mit einer Einteilung in Tag- und Nachtintervalle der jeweiligen 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung, um genauere Aussagen über die Blutdruckantwort nach erfolgter renaler Denervation treffen zu können. Hierbei war das Tagintervall definiert für jene Messungen, die in der Uhrzeit von 06:00 - 22:00 Uhr erfolgten. Das konsequente Nachtintervall war somit definiert für die Messungen, die in der Zeit von 22:01 - 05:59 Uhr erfolgten.

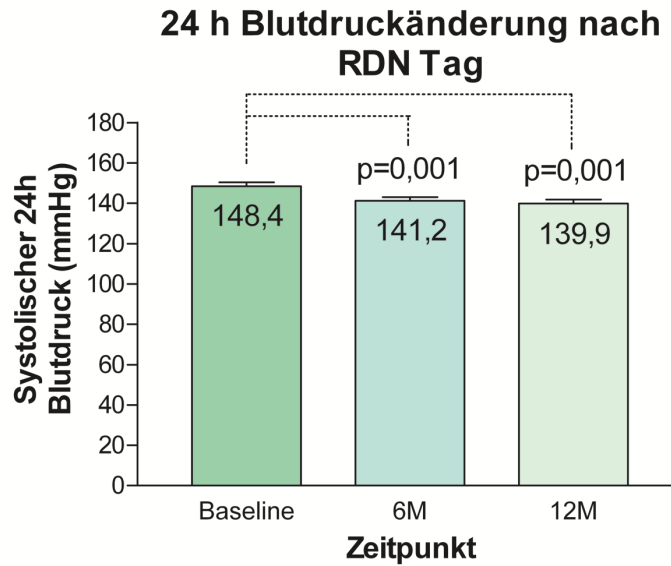


Abbildung 17: Systolischer Blutdruck im Tagintervall

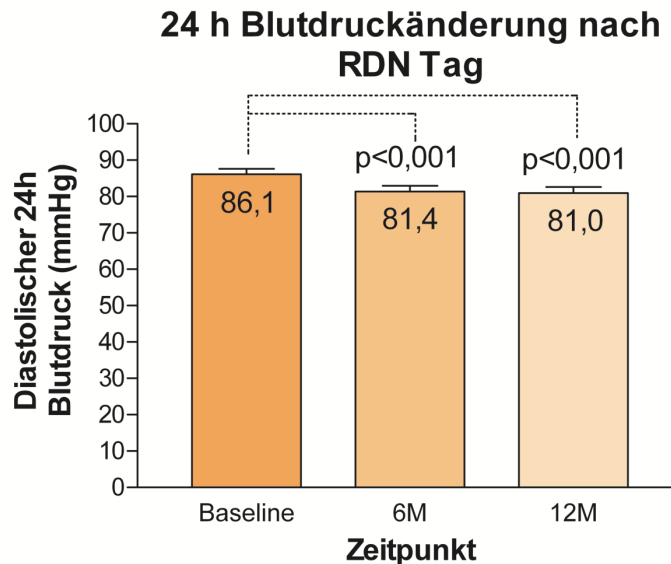


Abbildung 18: Diastolischer Blutdruck im Tagintervall

Im Tagintervall war ebenfalls eine signifikante Reduktion der Blutdruckwerte zu verzeichnen. Ausgehend von Werten, $148,4 \pm 15,7$ mmHg (SEM=1,966) systolisch und $86,1 \pm 12,4$ mmHg (SEM=1,550) diastolisch, zum Zeitpunkt der Baseline war bei N=64 nach 6 Monaten ein Mittelwert von $141,2 \pm 15,4$ mmHg (SEM=1,919) systolisch und $81,4 \pm 12,6$ mmHg (SEM=1,573) diastolisch detektierbar. Somit lag 6 Monate nach Intervention eine Reduktion um 7,2 mmHg ($p=0,001$) zu 4,7 mmHg ($p<0,001$) vor. Nach 12 Monaten (N=47) ergaben sich Werte von $139,9 \pm 13,1$ mmHg (SEM=1,904) systolisch und $81,0 \pm 11,2$ mmHg (SEM=1,633) diastolisch. Es lag folglich eine Senkung des mittleren 24-Stunden-Blutdruckes von 8,5 mmHg systolisch ($p=0,001$) und 5,1 mmHg diastolisch ($p<0,001$) vor.

Im Vergleich zum Tagintervall ließen sich im Nachtintervall der Messungen erst 12 Monate nach Intervention statistisch signifikante Blutdrucksenkungen ermitteln. Nachts lagen uns zum Zeitpunkt vor Denervation (N=64) systolische Mitteldrücke von $134,0 \pm 24,8$ mmHg (SEM=3,104) und diastolische Mitteldrücke von $74,2 \pm 15,7$ mmHg (SEM=1,975) vor. Nach 6 Monaten (N=64) ergaben sich folgende Messungen: systolisch $129,9 \pm 18,7$ mmHg (SEM=2,332) und diastolisch $71,9 \pm 12,9$ mmHg (SEM=1,630). Demzufolge ergab sich nach 6 Monaten eine mittlere Reduktion von 4,1 mmHg ($p=0,207$) systolisch und 2,3 mmHg ($p=0,211$) diastolisch, welche als nicht signifikant einzustufen ist. Nach 12 Monaten war allerdings auch im Nachtintervall eine signifikante Reduktion der Blutdruckwerte messbar. Es ergab sich bei N=46 eine Reduktion von 6,6 mmHg ($p=0,007$) systolisch und 2,9 mmHg ($p=0,009$) diastolisch. Folgende Werte konnten wir auswerten: $127,4 \pm 14,6$ mmHg (SEM=2,156) systolisch zu $71,3 \pm 11,0$ mmHg (SEM=1,626).

In den Abbildungen 19 und 20 sind die Ergebnisse der Nachtintervalle aus den 24-Stunden-Messungen entsprechend grafisch dargestellt.

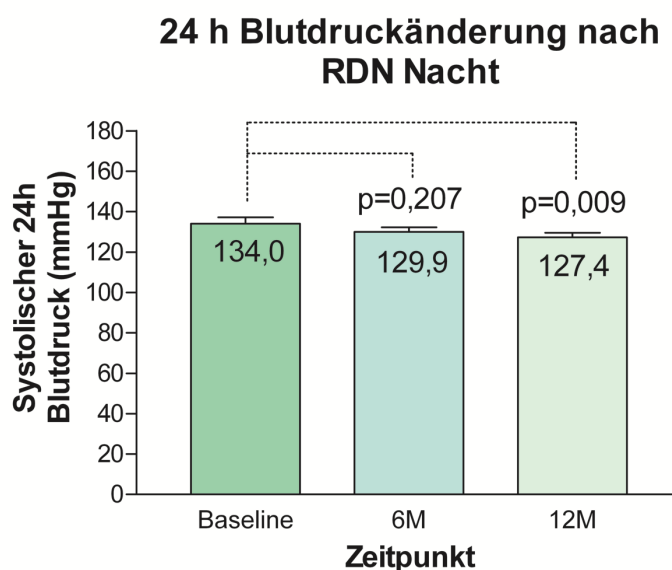


Abbildung 19: Systolischer Blutdruck im Nachtintervall

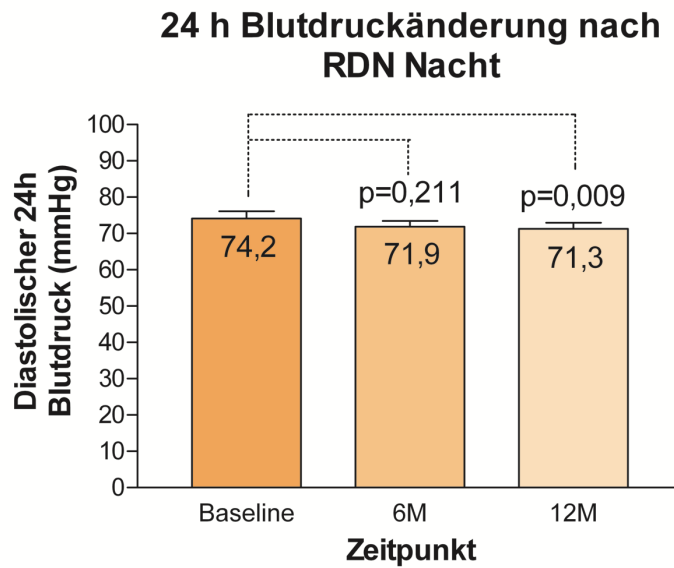


Abbildung 20: Diastolischer Blutdruck im Nachtintervall

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Parameter vor RDN zu identifizieren, die mit einem guten Ansprechen auf RDN (Response) assoziiert sind, um Patienten zielgerichteter eine Intervention zuführen zu können. Wir analysierten die Gesamtpopulation hinsichtlich der Herzfrequenz, der Extrasystolie (sowohl SVES als auch VES) und der Herzfrequenzvariabilität zum Zeitpunkt vor Intervention. Die gleiche Analyse erfolgte nach 6 Monaten erneut, ebenfalls mit den Baseline-Werten, nun allerdings mit dem Wissen, wer als Responder bzw. Non-Responder hinsichtlich des Therapieregimes gilt.

Gerade die Herzfrequenzvariabilität als Maß sympathischer und parasympathischer autonomer Nervenaktivität war für diese Analyse ein vielversprechender Marker. Die nachfolgende Tabelle gibt zusammenfassend beide Analysegruppen in der Übersicht in Bezug auf die 24-Stunden-Baseline-Parameter wieder.

Tabelle 5: Responder vs. Non-Responder bzgl. RDN

	Gesamtpopulation (n=87)	Responder* (n=65)	Non-Responder (n=22)	p**
Herzfrequenz				
Gesamtintervall (min ⁻¹)	64,5 ± 9,4	64,1 ± 9,6	65,7 ± 9	0,616
Tagintervall (min ⁻¹)	66,9 ± 10,5	66,4 ± 10,7	68,2 ± 10,2	0,674
Nachtintervall (min ⁻¹)	58,8 ± 8,6	58,7 ± 9,1	59,2 ± 7,1	0,887
Extrasystolie				
SVES /h	1,2 (0,3-6,1)	0,8 (0,3-5,7)	2,3 (0,5-7,4)	0,225
VES /h	0,9 (0,1-12)	1,1 (0,1-14,3)	0,6 (0,1-4,3)	0,855
Herzfrequenz-variabilität				
SDNN (ms)	120,4 ± 39	119,6 ± 41,5	122,5 ± 32,5	0,608
SDANN (ms)	104,9 ± 35,8	104,2 ± 37,9	106,8 ± 30,5	0,671
RMSSD	25 (20-38)	26 (19,8-38,2)	25 (19,5-35,5)	0,920
VLF (ms ²)	1397 (922-2256)	1407 (935-2262)	1335 (913-2231)	0,706
LF (ms ²)	407 (238-767)	462 (260-898)	293 (152-745)	0,241
HF (ms ²)	210 (113-360)	212 (107-404)	137 (115-288)	0,248
LF/HF Quotient	1,84 (1,19-3,08)	1,84 (1,17-3,08)	1,74 (1,26-3,23)	0,810

* Responder: Reduktion des SBP nach 6 Monaten ≥10 mmHg

** Responder vs. Non-Responder

Daten als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median (Interquartilsabstand) angegeben.

Aus den Analysen der 87 eingeschlossenen Patienten ergibt sich kein statistisch signifikanter Parameter, der als Prädiktor für eine erfolgreiche renale Denervation hinsichtlich der Blutdruckantwort herangezogen werden könnte.

4.2 Effekte einer RDN auf die 24-Stunden-Herzfrequenz

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte einer bilateral renalen Sympathikusdenervation hinsichtlich der Herzfrequenzänderung bei unseren Patienten zu untersuchen. Eine erste Untersuchung war die Änderung der über 24 Stunden aufgezeichneten Herzfrequenz 6 und 12 Monate nach RDN vs. Baseline (Abbildung 21).

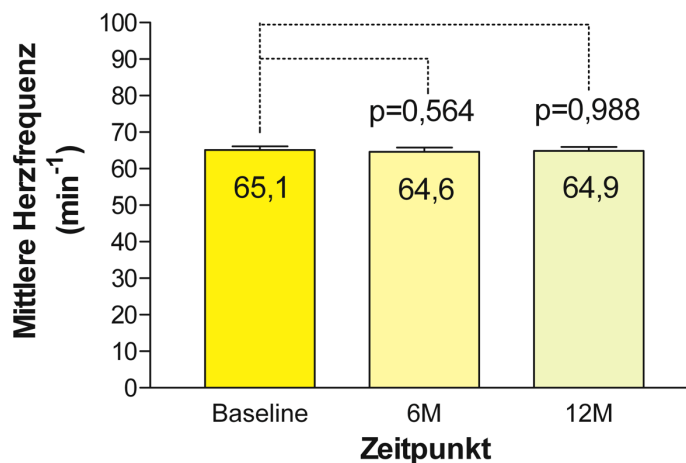


Abbildung 21: Mittlere Herzfrequenz nach RDN im Gesamtkollektiv über 24h

Im Mittel lag die Herzfrequenz vor RDN bei $65,1 \pm 9,6 \text{ min}^{-1}$. Nach RDN zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention. Ein weiterer Schritt war die Analyse der Herzfrequenzen des gesamten Kollektives innerhalb der definierten Intervalle. Unterschieden wurden hierbei ein Tagintervall, welches Aufzeichnungen von 06:00 - 22:00 Uhr beinhaltete, ein Nachtintervall, welches Herzfrequenzen im Zeitraum von 22:01 - 05:59 Uhr erfasste, und zusätzlich ein 15-minütiges Intervall von 02:00 - 02:15 Uhr, welches als besonders aussagekräftig hinsichtlich der sympathischen Aktivität gilt (SAJADIEH et al., 2004), (JOHANSEN et al., 2013). Die nachfolgenden Abbildungen 22 und 23 bilden diese Analysen grafisch ab.

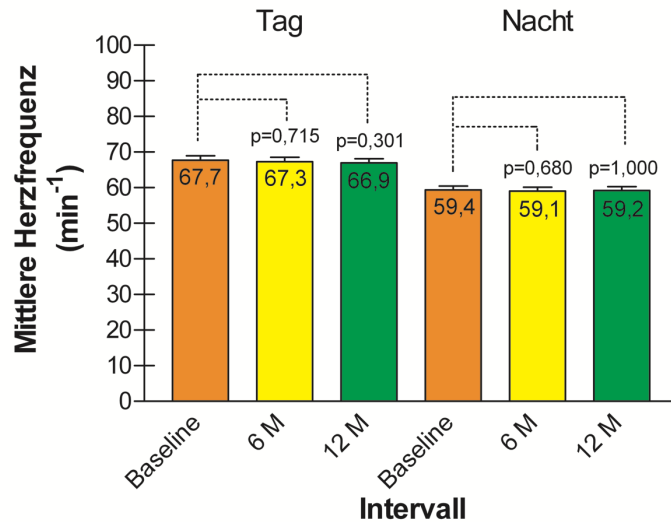


Abbildung 22: Herzfrequenzänderung aller Tag- und Nachtintervalle

Vor RDN lag die mittlere Herzfrequenz im Tagintervall bei $67,7 \pm 10,5 \text{ min}^{-1}$, im Nachtintervall dagegen bei $59,4 \pm 8,7 \text{ min}^{-1}$. Bei der Differenzierung der Tag- und Nachtintervalle ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Herzfrequenzänderung nach RDN gegenüber Baseline.

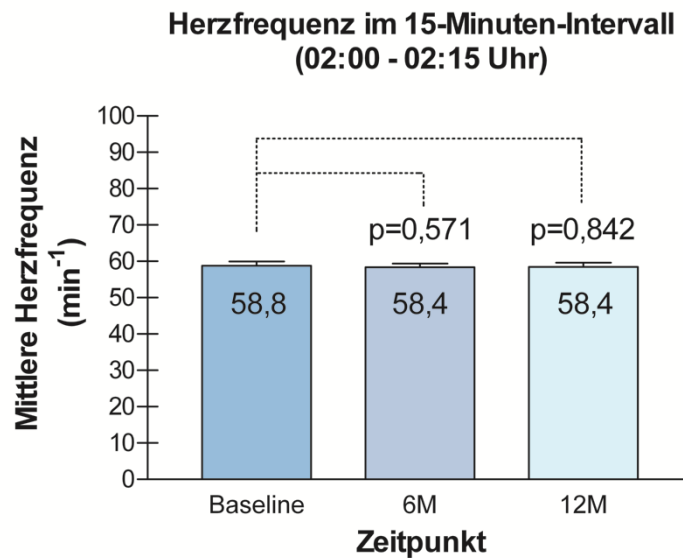


Abbildung 23: Herzfrequenzänderung im 15-Minuten-Intervall nach RDN aller Patienten

Bei dieser Subanalyse ließ sich ebenfalls sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt vor renaler Denervation ausmachen.

Bei beiden Analysen waren die mittleren Herzfrequenzen über 24 Stunden unverändert gegenüber den Ausgangswerten. Bei 13 Patienten vor RDN bestanden Sinuspausen über 3 Sekunden. Nach RDN konnte weder eine Zunahme an Sinuspausen noch ein Auftreten höhergradiger atrioventrikulärer Überleitungsstörungen dokumentiert werden.

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich bei 85 % um jene, die einen β -Blocker einnahmen und bei 44 % um diejenigen, die ein zentrales Sympatholytikum zu sich nahmen. Somit erwiesen sich die Herzfrequenzen vor RDN bereits als vergleichsweise niedrig. Um die Effekte der RDN auf unterschiedliche Ausgangshöhen der Herzfrequenz zu untersuchen, erfolgte eine Aufteilung hinsichtlich der Terzile der Ausgangsherzfrequenz im Gesamtintervall:

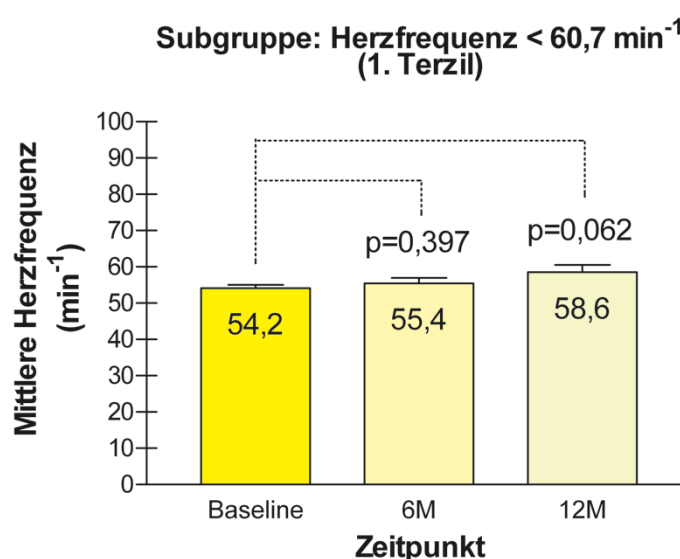


Abbildung 24: Herzfrequenzänderung im 1. Terzil nach RDN

1. Terzil (n=25): Herzfrequenz $< 60,7 \text{ min}^{-1}$
2. Terzil (n=26): Herzfrequenz $\geq 60,8 \text{ min}^{-1}$ und $\leq 68,9 \text{ min}^{-1}$
3. Terzil (n=29): Herzfrequenz $\geq 69,0 \text{ min}^{-1}$

Bei der Auswertung der Subgruppenanalyse für das 1. Terzil mit mittleren Herzfrequenzen $< 60,7 \text{ min}^{-1}$ zeigte sich nach RDN kein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Herzfrequenzänderung. In dieser Gruppe war jedoch ein Trend ersichtlich. Ein halbes Jahr (n=25) nach Intervention kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg der mittleren Hf auf $55,4 \pm 7,5 \text{ min}^{-1}$ von einem Ausgangswert von $54,2 \pm 4,6 \text{ min}^{-1}$ zum Zeitpunkt Baseline (p=0,397). Auch ein gesamtes Jahr nach

der Denervation (n=22) war bei diesen Patienten ein nicht signifikanter Anstieg der 24h-Hf auf $58,6 \pm 9,5 \text{ min}^{-1}$ zu erkennen, sodass ein Anstieg der Herzfrequenz um $4,4 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,062$) zum Zeitpunkt vor RDN festzustellen war.

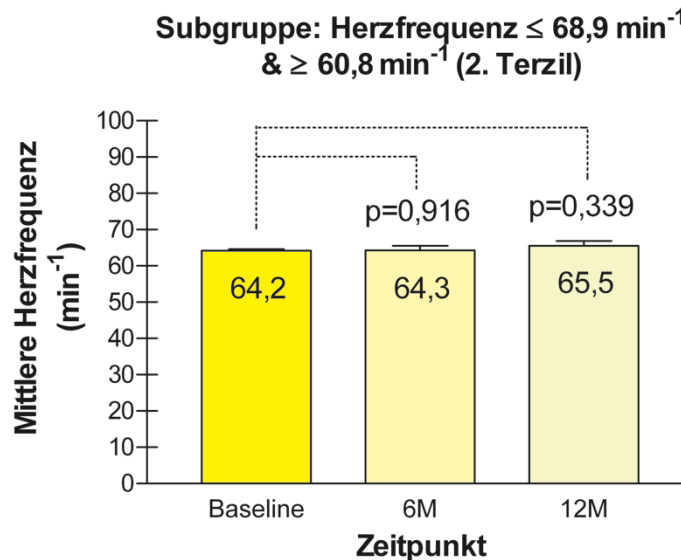


Abbildung 25: Herzfrequenzänderung im 2. Terzil nach RDN

Im 2. Terzil der Subgruppenanalyse mit mittleren Herzfrequenzen $\geq 60,8 \text{ min}^{-1}$ und $\leq 68,9 \text{ min}^{-1}$ blieben die mittleren Herzfrequenzen sowohl 6 (n=26) als auch 12 (n=21) Monate nach Intervention annähernd unverändert zu den Ausgangswerten in dieser Gruppe. Ausgehend von $64,2 \pm 2,4 \text{ min}^{-1}$ vor dem Prozedere stieg die mittlere Hf nach 6 Monaten auf $64,3 \pm 6,5 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,916$) und nach 12 Monaten auf $65,5 \pm 6,1 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,339$). Auch in dieser Subgruppe war somit keine signifikante Änderung der mittleren Hf zu verzeichnen.

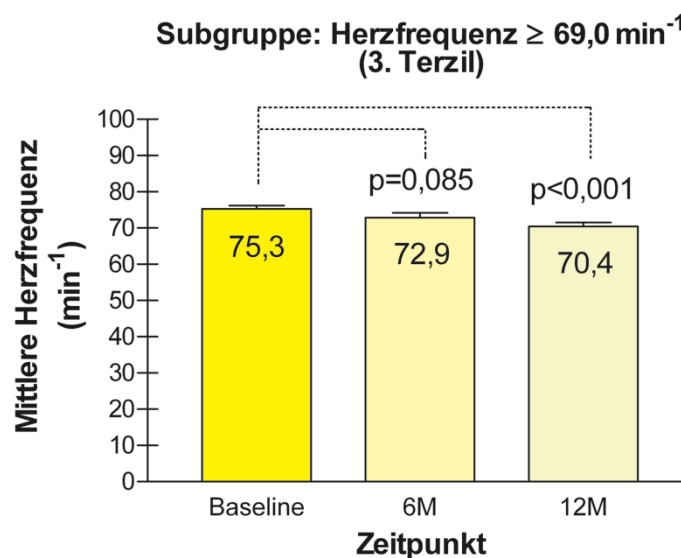


Abbildung 26: Herzfrequenzänderung im 3. Terzil nach RDN

Im 3. Terzil mit mittleren Herzfrequenzen $\geq 69,0 \text{ min}^{-1}$ ergab sich 6 Monate nach RDN (n=29) eine Reduktion der mittleren Herzfrequenzen um $2,4 \text{ min}^{-1}$, von $75,3 \pm 4,7 \text{ min}^{-1}$ auf $72,9 \pm 7,4 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,085$). Ein Jahr nach Intervention (n=23) war sogar eine Reduktion der Hf um $4,9 \text{ min}^{-1}$ auf $70,4 \pm 5,5 \text{ min}^{-1}$ ($p<0,001$) registrierbar.

Somit ergibt sich bei Patienten mit initial erhöhten Herzfrequenzen nach renaler Denervation der positive Effekt einer statistisch signifikanten Reduktion der mittleren Herzfrequenzen. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 26 grafisch dargestellt.

Eine weitere Untersuchung, siehe Abbildung 27, war im Folgenden die Analyse der Tages- und Nachtintervalle innerhalb dieser Subgruppe.

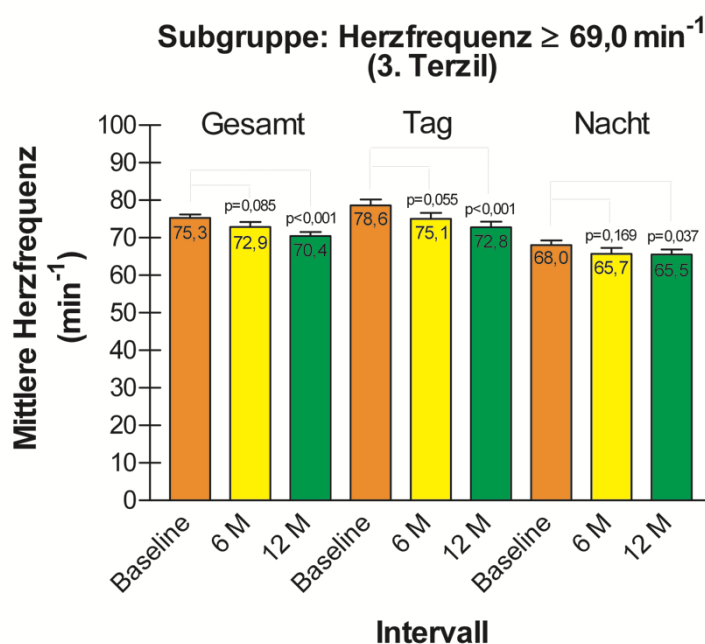


Abbildung 27: Herzfrequenzänderung im 3. Terzil nach RDN in Intervallen

Bei der genaueren Betrachtung der zeitlich definierten Intervalle innerhalb des 3. Terzils ergaben sich für das Tagintervall folgende Werte: Ausgehend von $78,6 \pm 7,3 \text{ min}^{-1}$ sank die mittl. Hf nach 6 Monaten um $3,5 \text{ min}^{-1}$ auf $75,1 \pm 7,2 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,055$). Nach 12 Monaten reduzierte sich die mittl. Hf um $5,8 \text{ min}^{-1}$ auf $72,8 \pm 6,2 \text{ min}^{-1}$ ($p<0,001$). Bei der Auswertung des Nachtintervalls für diese Gruppe war ebenfalls eine Reduktion der Herzfrequenzen zu beobachten. 6 Monate nach RDN

sank auch die nächtliche Hf um $2,3 \text{ min}^{-1}$ auf $65,7 \pm 7,2 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,169$), ausgehend von $68,0 \pm 6,0 \text{ min}^{-1}$. Nach 12 Monaten waren Werte von $65,5 \pm 5,9 \text{ min}^{-1}$ eruierbar. Dies entspricht einer Reduktion der mittl. Hf um $2,5 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,037$) im nächtlichen Intervall.

Zusammenfassend ergibt sich 12 Monate nach renaler Denervation somit für Patienten mit initial erhöhter Herzfrequenz eine signifikante Reduktion der Hf im Nachtintervall um $2,5 \text{ min}^{-1}$ und um $5,8 \text{ min}^{-1}$ im Tagesintervall.

4.3 Effekte einer RDN auf die supraventrikuläre Extrasystolie

In einer weiteren Untersuchung analysierten wir die Effekte einer renalen Sympathikusdenervation hinsichtlich u. g. Extrasystolen in unserer Patientenpopulation. Zunächst standen die supraventrikulären Extrasystolen (SVES) im Fokus der Untersuchung. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu erzielen und Verzerrungen durch statistische Ausreißer zu minimieren, wurden alle Werte über die jeweilige Laufzeit der ermittelten Extrasystolen auf die Stunde gemittelt. Zum Zeitpunkt Baseline ($n=89$) betrug die SVES-Rate im Median $0,9/\text{h}$ ($0,3 - 5,4$) IQR: $5,1$. Genau 6 Monate nach Intervention ($n=81$) betrug die SVES-Rate $1,2/\text{h}$ ($0,3 - 4,7$) IQR: $4,4$ ($p=0,296$). Auch nach 12 Monaten ($n=65$) lag die SVES-Rate auf einem ähnlichen Niveau von $1,2/\text{h}$ ($0,3 - 6,4$) IQR: $6,1$ ($p=0,582$). Da das Auftreten von SVES im Mittel bereits vor RDN sehr gering war, sind Effekte der RDN nicht ausreichend analysierbar. Es folgte daher eine Gruppierung der Patienten entsprechend des Auftretens supraventrikulärer Extrasystolen vor RDN in Quartile:

1. Quartil ($n=22$): $0,07 \text{ SVES/h}$.
2. Quartil ($n=22$): $0,5 \text{ SVES/h}$.
3. Quartil ($n=23$): $2,5 \text{ SVES/h}$.
4. Quartil ($n=22$): $26,0 \text{ SVES/h}$.

Die o. g. Einteilung in die jeweiligen Quartile soll in Abbildung 28 grafisch veranschaulicht werden.

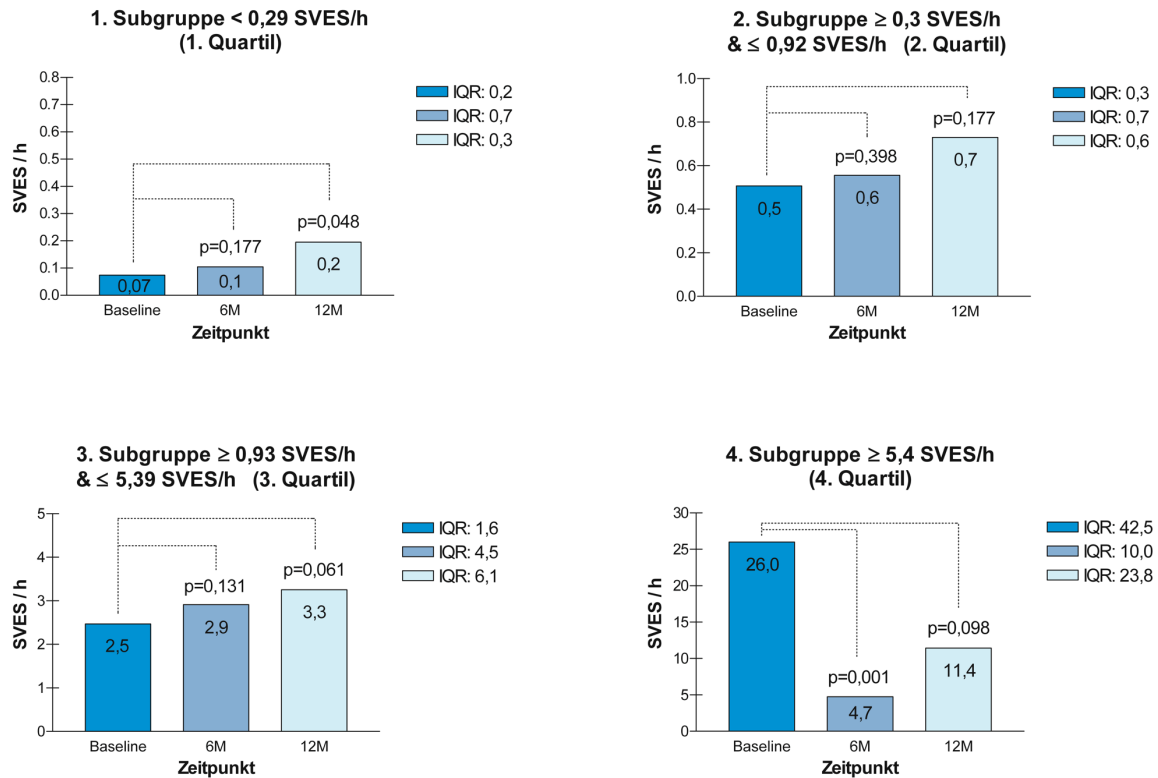


Abbildung 28: Änderung SVES-Rate nach RDN in Subgruppen

Während in den ersten 3 Subgruppen bei fehlender relevanter supraventrikulärer Extrasystolie (<5,4 SVES/h) für die SVES-Rate tendenziell eher leicht ansteigende Werte zu verzeichnen waren, ist in der 4. Gruppe mit initial erhöhter Rate atrialer Extrasystolen zum Zeitpunkt Baseline nach RDN eine statistisch signifikante Reduktion der supraventrikulären Extrasystolen zu erkennen.

4. Subgruppe ≥ 5,4 SVES/h (4. Quartil)

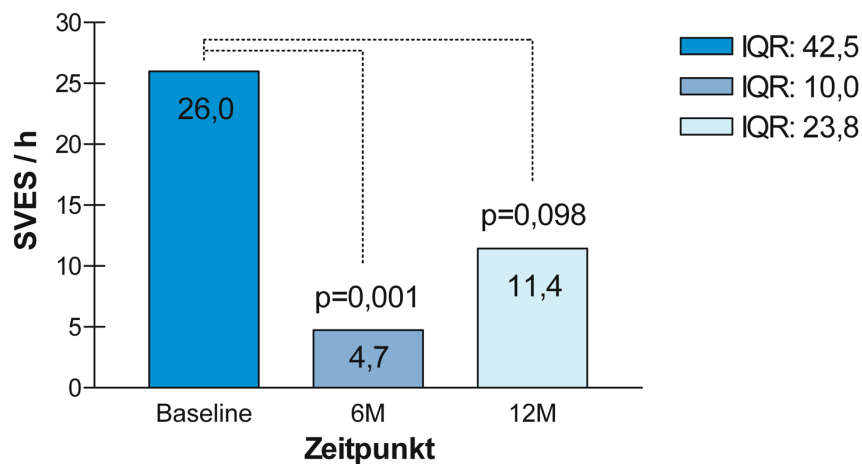


Abbildung 29: Änderung SVES-Rate nach RDN 4.Quartil

Ausgehend (n=22) von im Median 26,0 (10,8 - 53,3) IQR: 42,5 atrialen Extrasystolen je Stunde vor renaler Denervation ergab sich 6 Monate nach RDN (n=21) eine statistisch signifikante Reduktion der SVES-Rate auf 4,7 (2,0 - 12,1) IQR: 10,0 je Stunde im Median ($p=0,001$). 12 Monate nach der Intervention (n=16) lag die Anzahl atrialer Extrasystolen in derselben Subgruppe bei 11,4 (1,9 - 25,7) IQR: 23,8 je Stunde im Median ($p=0,098$).

Es lässt sich somit zusammenfassend festhalten, dass bei Patienten mit initial erhöhter Anzahl atrialer Extrasystolen scheinbar ein positiver Effekt – hinsichtlich einer Senkung der supraventrikulären Extrasystolen – durch die bilateral renale Sympathikusdenervation erzielt werden konnte. Bei initial niedriger Rate atrialer Extrasystolen ließ sich innerhalb der anderen Subgruppen kein Benefit durch die RDN-Prozedur ausmachen.

Um zu analysieren, ob die bereits gezeigte signifikante systolische Blutdruckreduktion und die signifikante Reduktion supraventrikulärer Extrasystolen innerhalb der Quartile korrelieren, untersuchten wir die Zusammenhänge beider Parameter zu den Zeitpunkten Baseline sowie 6 als auch 12 Monate nach renaler Denervation. Die o. g. Quartile hinsichtlich der Rate an SVES je Stunde im Mittel wurden mit der jeweiligen systolischen Blutdruckreduktion der einzelnen Patienten zu den vorhandenen Messzeitpunkten ins Verhältnis gesetzt und mit den Korrelationstests nach Pearson und Spearman-Rho auf Signifikanz geprüft. Die Ergebnisse sind in Abbildung 30 grafisch dargestellt.

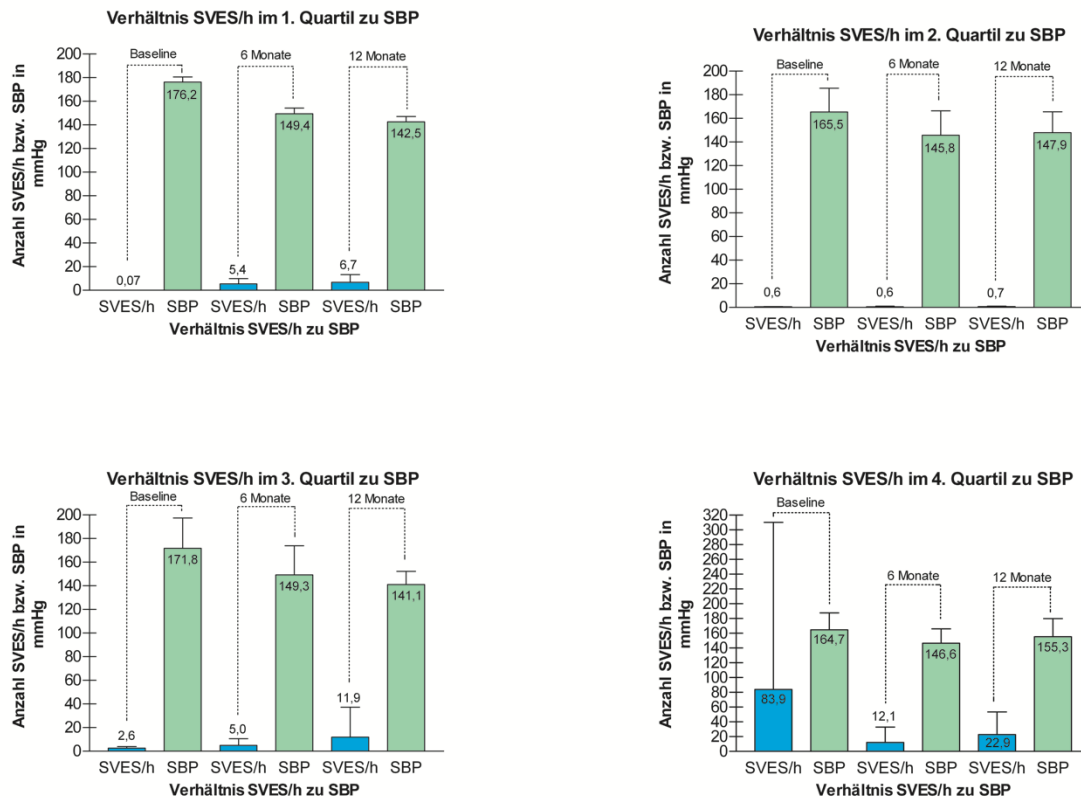


Abbildung 30: Korrelation zwischen Reduktion des systolischen Blutdrucks und der Reduktion der SVES-Rate je Stunde

Die Auswertungen aus den ersten 3 Quartilen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Reduktion des systolischen Blutdrucks und der Reduktion der Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen. Im 4. Quartil jedoch, genauer bei den Patienten mit einer vor RDN erhöhten Anzahl von SVES $\geq 5,4/h$, resultierte 12 Monate nach RDN eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der systolischen Blutdruckreduktion und dem Abfall der SVES je Stunde. Bei $n=16$ ergab sich nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,461 eine Korrelation von $p=0,042$. In derselben Population ergab sich nach Spearman-Rho mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,513 eine Korrelation von $p=0,025$. In Abbildung 31 sind die Ergebnisse mittels Scatter-Plot veranschaulicht.

4. Ergebnisse

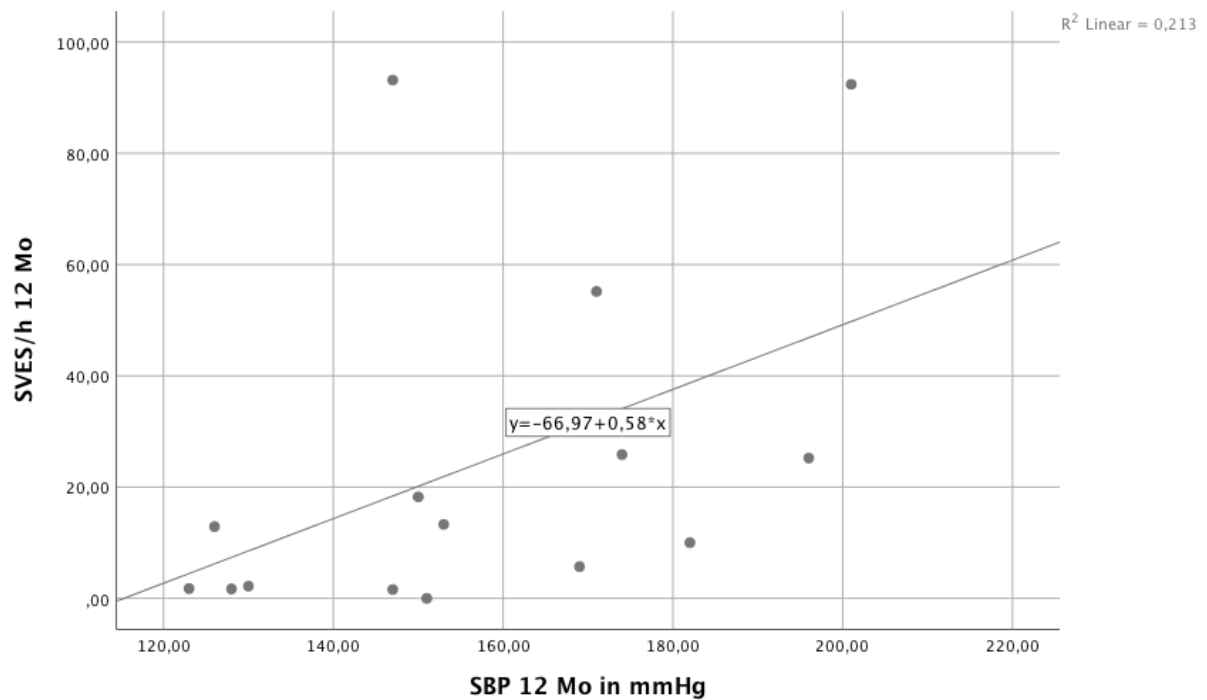


Abbildung 31: Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und Rate an SVES 12 Monate nach RDN im 4. Quartil hinsichtlich SVES/h

Tabelle 6: Änderung Parameter in SVES Quartilen

Parameter	Quartil 1-3	Quartil 4	p
Alter in Jahren	70,8 ± 9,0	70,0 ± 8,1	
Geschlecht männlich	67,2 %	72,7 %	
KHK	28,4 %	31,8 %	
Diabetes mellitus	52,2 %	50,0 %	
SBP Baseline in mmHg	164,0 ± 22,8	164,7 ± 22,9	
DBP Baseline in mmHg	88,5 ± 15,2	91,2 ± 15,2	
Hf Baseline in min ⁻¹	64,5 ± 8,8	65,5 ± 11,4	
SBP 6 Monate in mmHg	125,2 ± 35,6	146,2 ± 19,5	<0,001 vs. 0,007*
SBP 12 Monate in mmHg	117,9 ± 35,9	155,3 ± 24,6	<0,001 vs. 0,116*

* Quartil 1-3 vs. Quartil 4

4.4 Effekte einer RDN auf die ventrikuläre Extrasystolie

Eine nächste Untersuchung war die Betrachtung der Effekte einer RDN auf die ventrikuläre Extrasystolie (VES). Auch bei dieser Analyse wurden die Extrasystolen auf die Stunde der jeweiligen Laufzeiten im 24-Stunden Langzeit-EKG gemittelt. Zum Zeitpunkt Baseline (n=89) betrug die VES-Rate im Median 1,1/h (0,1 - 11,6) IQR: 10,5 bei unseren Patienten. 6 Monate nach Intervention (n=81) betrug die Anzahl der VES 1,0/h (0,1 - 12,0) IQR: 11,9 (p=0,531). Auch nach 12 Monaten (n=66) lag die Rate ventrikulärer Extrasystolen auf einem ähnlichen Niveau von 1,1/h (0,2 - 8,2) IQR: 8,0 (p=0,757). Um genauere Rückschlüsse auf die gemessenen Werte zu ermöglichen, wurden die Patienten hinsichtlich der ventrikulären Extrasystolie vor RDN in Quartile eingeteilt.

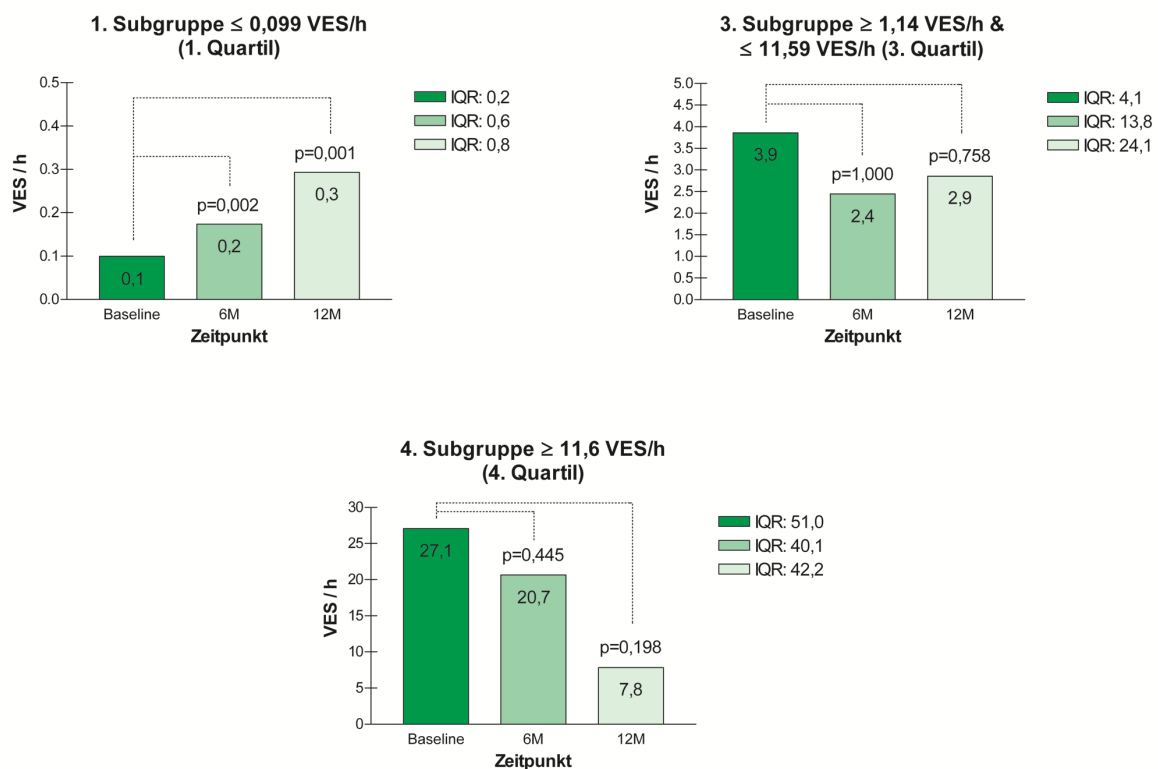


Abbildung 32: Änderung VES-Rate nach RDN in den Subgruppen 1,3 und 4 (Subgruppe 2 konnte durch unsere Patienten nicht repräsentiert werden)

In der ersten Subgruppe (n=44) mit $\leq 0,099$ VES/h stieg die Last von 0,1/h (0,0 - 0,2) IQR: 0,2 zum Zeitpunkt Baseline nach 6 Monaten (n=38) auf 0,2/h (0,0 - 0,6) IQR: 0,6 (p=0,002) an. Nach 12 Monaten (n=33) betrug die VES-Last in dieser Gruppe 0,3/h (0,0 - 0,8) IQR: 0,8 (p=0,001). Somit war bei diesen Patienten mit sehr niedriger VES-

Rate keine signifikante Änderung zu beobachten. Die zweite Subgruppe konnte durch keinen unserer Patienten repräsentiert werden. In der dritten Subgruppe mit VES-Raten von $\geq 11,14/h$ und $\leq 11,59/h$ blieb auch hier die Anzahl ventrikulärer Extrasystolen nach Denervation relativ unverändert. Vor Intervention ($n=22$) lag die Anzahl bei 3,9/h (2,4 - 6,5) IQR: 4,1. 6 Monate später waren 2,4 VES/h (0,7 - 14,6) IQR: 13,9 ($p=1,000$) registrierbar. In der Analyse 12 Monate nach RDN betrug die ventrikuläre Extrasystolie im Median 2,9/h (1,1 - 25,3) IQR: 24,2 ($p=0,758$).

Erst in der vierten Subgruppe war 1 Jahr nach renaler Denervation ein fallender Trend hinsichtlich der ventrikulären Extrasystolen zu erkennen, der allerdings keine statistische Signifikanz auf dem Signifikanzniveau von 5 % erzielte.

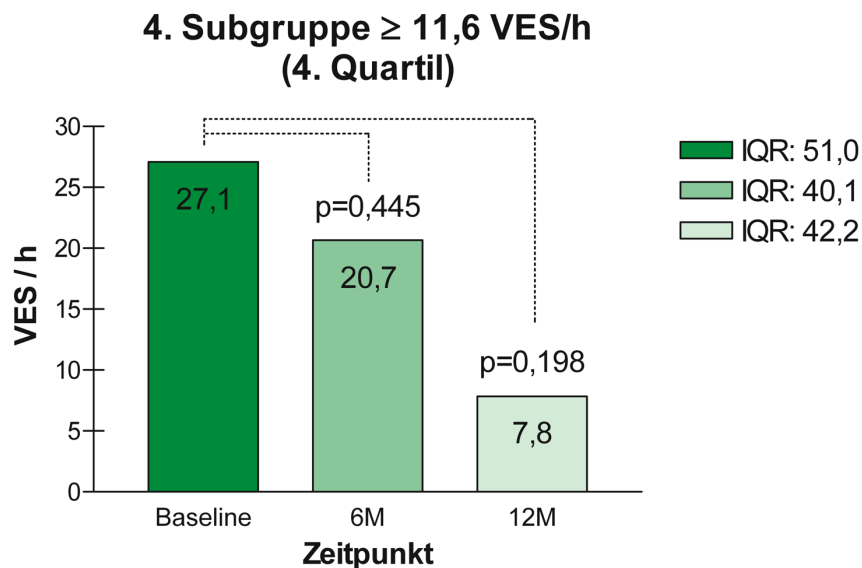


Abbildung 33: Änderung VES-Rate nach RDN im 4.Quartil

In dieser Patientengruppe lag die Anzahl ventrikulärer Extrasystolen im Median zum Ausgangszeitpunkt ($n=22$) bei 27,1/h (14,3 - 65,3) IQR: 51. In der nächsten Messung nach 6 Monaten ($n=22$) betrug sie 20,7/h (3,9 - 44,0) IQR: 40,1 ($p=0,445$). 12 Monate nach der Behandlung ($n=14$) lag die VES-Rate im Median bei 7,8/h (1,4 - 43,6) IQR: 42,2 ($p=0,198$).

Es lässt sich somit zusammenfassend sagen, dass sich bei Patienten mit initial erhöhten ventrikulären Extrasystolen nach einer renalen Sympathikusdenervation ein

nicht signifikanter Trend im Sinne einer Reduktion der VES-Last nach 1 Jahr abzeichnet.

Tabelle 7: Änderung Parameter in VES-Quartilen

<i>Parameter</i>	<i>Quartil 1-3</i>	<i>Quartil 4</i>	<i>p</i>
Alter	70,0 ± 8,8	72,3 ± 4,9	
Geschlecht männlich	65,2 %	72,7 %	
KHK	30,3 %	36,4 %	
Diabetes mellitus	51,5 %	45,5 %	
SBP Baseline in mmHg	169,6 ± 22,6	172,0 ± 24,9	
DBP Baseline in mmHg	89,4 ± 14,9	89,4 ± 17,3	
Hf Baseline in min⁻¹	64,7 ± 9,2	63,9 ± 10,7	
SBP 6 Monate in mmHg	147,1 ± 21,4	154,7 ± 19,8	<0,001 vs. 0,004*
SBP 12 Monate in mmHg	145,9 ± 19,4	151,1 ± 21,1	<0,001 vs. 0,018*

* Quartil 1-3 vs. Quartil 4

4.5 Effekte einer RDN auf die Herzfrequenzvariabilität

Weiterhin war ein gesetztes Ziel dieser Arbeit, die Effekte einer renalen Sympathikusdenervation bezüglich der Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Maß autonomer Aktivität zu untersuchen. Diese Untersuchungen teilen sich nochmals in die Bereiche der jeweiligen Analyse: Zeitbereich (time domain, klassische HRV Analyse) und Frequenzbereich (frequency domain), welcher auch als Spektralanalyse bekannt ist. Bei 80 der 89 Patienten waren vollständige Datensätze der Langzeit-EKG-Untersuchung vorhanden, die eine Analyse der HRV zugelassen haben.

4.5.1 Effekte einer RDN auf den Zeitbereich der Herzfrequenzvariabilität

Analysiert wurden die Langzeit-EKG-Aufzeichnungen mit der Software HRV Medical Tools der Firma Del Mar-Reynolds (siehe 3.2.2) hinsichtlich der mittleren RR-Abstände aller Intervalle der Aufzeichnungen (ms), der SDNN als Standardabweichung aller RR-Intervalle (ms), als Gesamtvariabilität einer Messung, des SDNNi (Index) in ms als Mittelwert der Standardabweichungen der durchschnittlichen RR-Intervalle aller 5-Minuten-Segmente einer Messung. Weiter wurde die SDANN (ms) als Standardabweichung der durchschnittlichen RR-Intervalle aller 5-Minuten-Segmente einer Messung und auch die RMSSD als Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR Intervalle untersucht. Die RMSSD gilt es als Maß, wie stark sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten ändert, was wiederum als Indikator der parasympathischen Aktivität dient.

Zum Zeitpunkt vor der Intervention ermittelten wir in unserer Patientenpopulation (n=66) im Mittel einen mittleren RR Abstand von $930,5 \pm 146,4$ ms. Nach 6 Monaten ergab sich ein Mittelwert von $939,8 \pm 138,3$ ms ($p=0,438$) und 12 Monate nach der Prozedur registrierten wir $937,2 \pm 119,4$ ms ($p=0,589$). Diese Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 34 grafisch dargestellt.

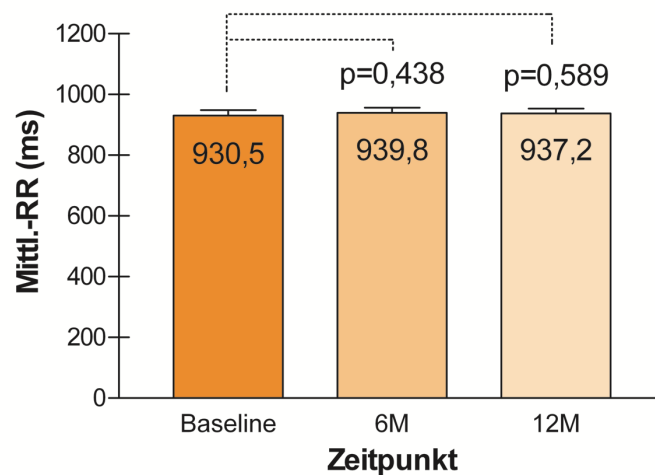


Abbildung 34: Änderung mittlerer RR-Abstände in der HRV Messung nach RDN

Außer einer tendenziell leicht gesunkenen Herzfrequenz nach der RDN ließ sich kein Effekt auf die mittleren RR-Intervalle auf statistischem Signifikanzniveau nachweisen.

Ein nächster Schritt stellte die Untersuchung der Auswirkungen einer RDN auf die Standardabweichung der RR-Intervalle, auch als NN-Intervalle (normal-to-normal) angegeben, einer Messung dar. Die SDNN steht hierbei als Wert für die Gesamtvariabilität einer HRV-Messung. Ausgehend von Werten vor der Intervention (n=66) von $125,3 \pm 39,9$ ms betrug der Wert im 6-Monats-Follow-up $125,4 \pm 40,0$ ms ($p=0,974$).

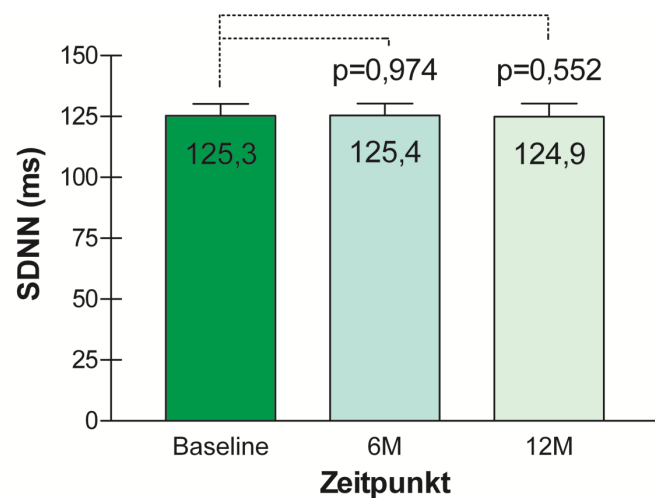


Abbildung 35: Änderung der SDNN nach RDN

Ein Jahr nach RDN (n=56) blieb der Mittelwert mit $124,9 \pm 40,2$ ms ($p=0,552$) ohne Änderung. Auch hier ergab sich nach RDN somit keine statistisch signifikante Änderung der Parameter. Die Ergebnisse sind in Abbildung 35 grafisch dargestellt.

Die Analyse der SDNNi, sprich dem Mittelwert der Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung aufgeteilt in 5-Minuten-Segmente, ergab folgende Ergebnisse. Zum Zeitpunkt Baseline (n=66) erfassten wir einen Mittelwert von $54,0 \pm 27,7$ ms. Im 6-Monats-Follow-up (n=66) erfuhr der Wert im Mittel mit $54,1 \pm 30,0$ ms keine Änderung ($p=0,932$). Im Verlauf ergab sich nach 12 Monaten (n=56) ein Mittelwert von $53,2 \pm 27,5$ ms ($p=0,256$). Somit liegt kein statistisch signifikanter Effekt durch die RDN auf die SDNNi vor.

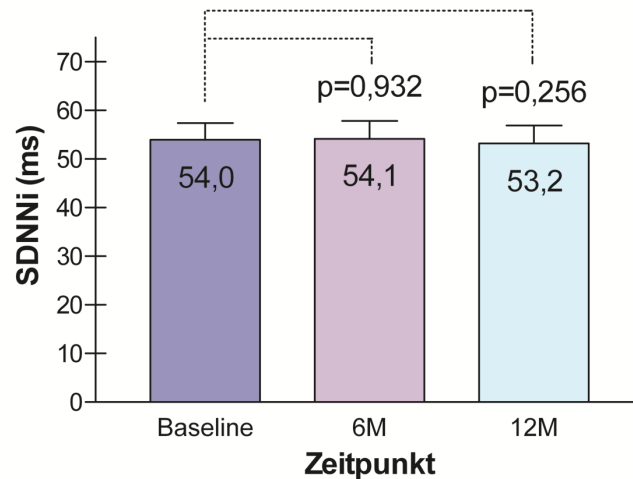


Abbildung 36: Änderung der SDNNi nach RDN

Die Auswertung der Ergebnisse für die SDANN, also die Standardabweichung aller RR-Intervalle innerhalb der 5-Minuten-Segmente im Langzeit-EKG derselben Patientenpopulation ergab folgende Werte:

Bezugnehmend auf die Ausgangswerte (n=66) von $106,1 \pm 35,4$ ms errechnete sich nach 6 Monaten (n=66) ein Mittelwert von $106,2 \pm 32,7$ ms ($p=0,967$) und nach 12 Monaten (n=56) ein Wert von $107,3 \pm 34,9$ ms ($p=0,626$). Die Ergebnisse der Effekte einer RDN auf die SDANN bestätigen somit die vorherigen Analysen. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz. Die Ergebnisse finden Darstellung in Abbildung 37.

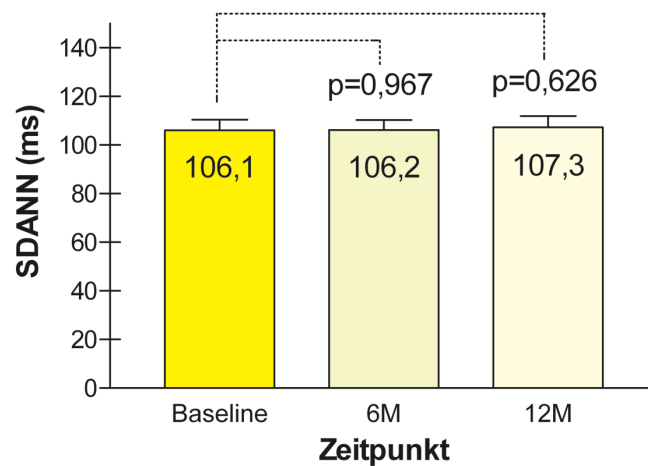


Abbildung 37: Änderung der SDANN nach RDN

Eine weitere Untersuchung innerhalb des Zeitbereichs der HRV-Analyse war die Auswertung der RMSSD vor und nach renaler Denervation. Die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR-Intervalle einer Messung drückt aus, wie stark sich die Herzfrequenz von Herzschlag zu Herzschlag verändert. Die RMSSD gilt hinsichtlich der parasympathischen Aktivität als besonders aussagekräftig.

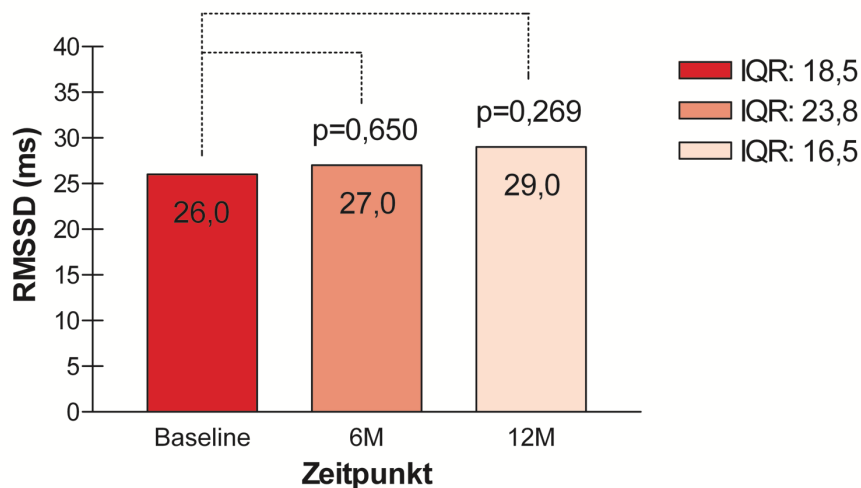


Abbildung 38: Änderung der RMSSD nach RDN

Zum Zeitpunkt Baseline (n=77) lag der Wert der RMSSD im Median bei 26,0 ms (20,0 - 38,5) IQR: 18,5. Ein halbes Jahr nach Intervention (n=76) erhoben wir einen Median von 27,0 ms (18,0 - 41,8) IQR: 23,8 (p=0,650). Ein Jahr nach Intervention

(n=65) lag die RMSSD im Median bei 29,0 ms (20,5 - 37,0) IQR: 16,5 (p=0,269). Somit ergab sich in dieser Analyse kein statistisch signifikanter Effekt durch die RDN auf die parasympathische Aktivität bezüglich der Herzarbeit.

4.5.2 Effekte einer RDN auf den Frequenzbereich der Herzfrequenzvariabilität

Um weitere Effekte einer RDN auf die Herzfrequenzvariabilität zu untersuchen, analysierten wir in einem nächsten Schritt innerhalb der HRV-Analyse die Frequenzbänder der jeweiligen Langzeit-EKG-Aufzeichnungen zu den Zeitpunkten Baseline – 6 Monate und 12 Monate nach Intervention. Diese Untersuchung erfolgte mittels Spektralanalyse über definierte Abtastraten und auf eine Minute segmentierte EKG-Abschnitte. Untersucht wurden HF (high frequency), LF (low frequency), LF/HF (Quotient aus LF und HF Band), VLF (very low frequency) und ULF (ultra low frequency). Die folgenden Werte sind als Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben, um eine Verzerrung durch statistische Ausreißer so gering wie möglich zu halten.

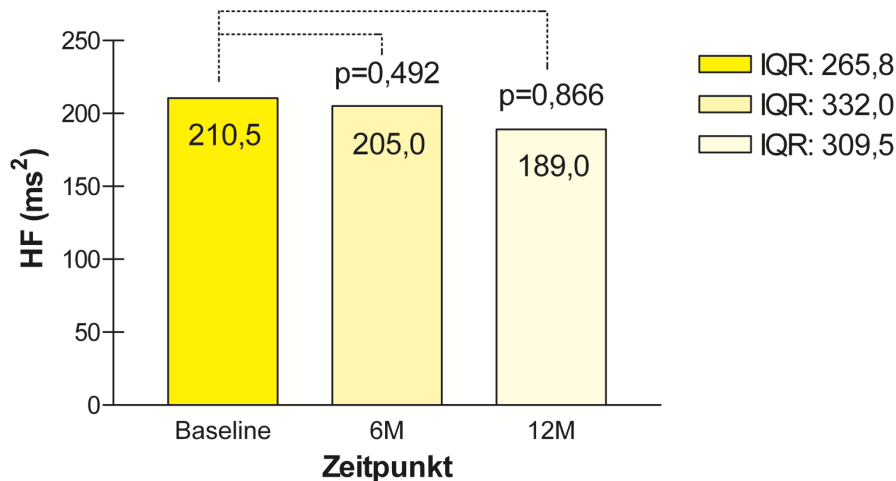


Abbildung 39: Änderung des HF-Bandes nach RDN

Das HF-Band, welches vorwiegend Auskunft über die parasympathische Aktivität gibt, hat ein Leistungsspektrum im Bereich 0,15 - 0,40 Hz. Zum Zeitpunkt Baseline (n=80) war für das HF-Band im Median ein Wert von 210,5 ms² (115,2 - 381,0), IQR: 265,8 zu ermitteln. Nach dem Eingriff war im 6-Monats-Follow-up (n=80) im Median ein Wert

von 205,0 ms² (76,5 - 408,5), IQR: 332,0 messbar (p=0,492). Ein Jahr nach der Intervention sank der Wert auf 189,0 ms² (92,5 - 402,0) IQR: 309,5 (p=0,866). Nach der RDN war somit kein statistisch signifikanter Effekt auf das HF-Band und konsekutiv auch nicht auf die parasympathische Aktivität am Herzen nachweisbar.

Die nächste Untersuchung galt dem LF-Band, welches im Leistungsdichtespektrum von 0,04 - 0,15 Hz liegt. Das LF-Band repräsentiert sowohl sympathische als auch parasympathische Einflüsse am Herzen. Besonders werden parasympathische Aktivitäten mit niedrigen Atemfrequenzen (<7/min) durch dieses Frequenzband wiedergegeben. Zusätzlich gibt dieses Band baro-rezeptorische Einflüsse an, da die Baroreflexschleife eine intrinsische Frequenz von ca. 0,1 Hz aufzeigt. Ausgehend von einem medianen Wert von 425,5 ms² (249,0 - 865,5), IQR: 616,5 bei n=80 lag der Wert 6 Monate nach der Prozedur (n=81) bei 353,0 ms² (197,5 - 717,0), IQR: 519,5 (p=0,081). Nach 12 Monaten (n=69) betrug der Median im LF-Band 398,0 ms² (224,0 - 734,5), IQR: 519,5 (p=0,894). Nachdem sich im 6-Monats-Follow-up ein erster Trend abzeichnete, stieg der Wert in der nächsten Untersuchung wieder an. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss einer RDN-Therapie auf das LF-Band.

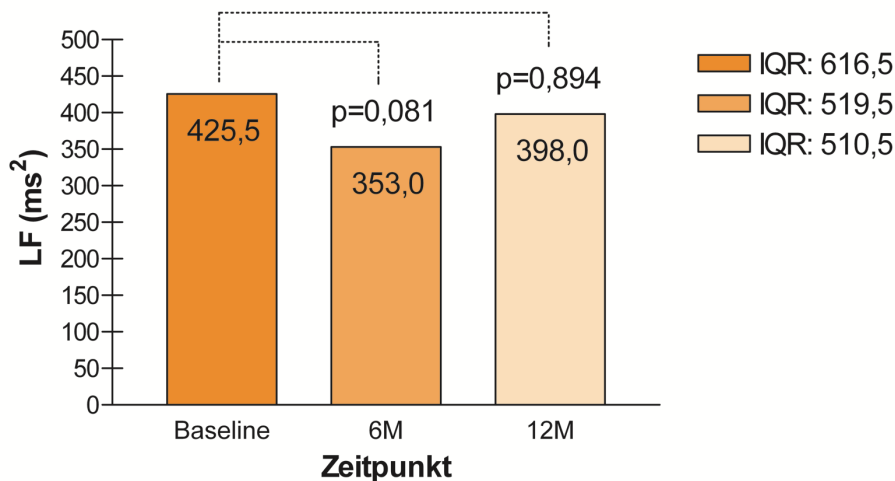


Abbildung 40: Änderung des LF-Bandes nach RDN

Eine weitere Spektralanalyse war der Quotient aus den beiden im Vorfeld untersuchten Leistungsbändern (Hf- und LF-Band). Der LF/HF-Quotient lässt eine Aussage über die vegetative Balance zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität zu. Da das LF-Band sowohl sympathische als auch parasympathische Anteile repräsentiert, zeigt ein hoher LF/HF-Wert eine erhöhte Sympathikusaktivität an. Vor der RDN lag der

Wert zum Baseline-Zeitpunkt (n=80) bei 1,81 (1,2 - 3,0), IQR: 1,8. Im 6-Monats-Follow-up (n=80) ermittelten wir im Median einen Wert von 1,83 (1,2 - 3,2), IQR: 2,0 (p=0,167) und weitere 6 Monate darauf (n=69) einen Wert von 1,88 (1,2 - 3,5) IQR: 2,3 (p=0,367) ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (Abb. 41).

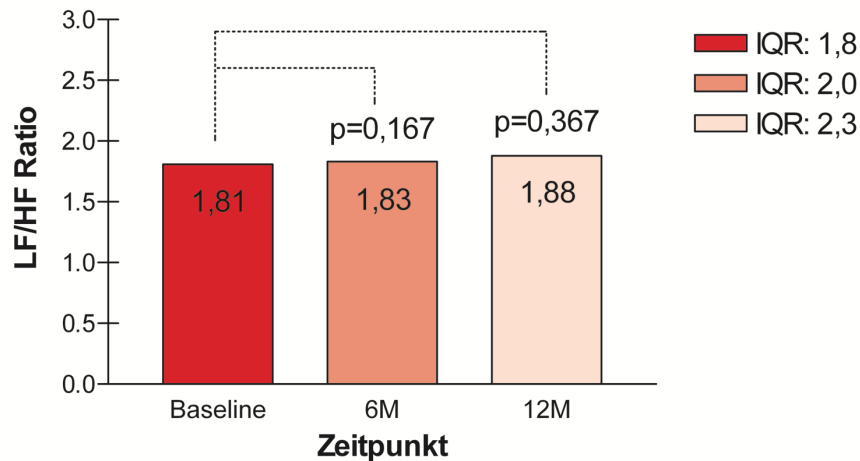


Abbildung 41: Änderung LF/HF-Quotient nach RDN

Ein weiteres Leistungsdichtespektrum welches im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde, ist das Band der very low frequency (VLF), welches hauptsächlich die sympathische Aktivität in der HRV-Analyse des Elektrokardiogramms widerspiegelt. Die VLF liegt im Bereich $>0,003-0,04$ Hz. Ausgehend von einem medialen Wert vor Denervation (n=80) von 1408 ms^2 (927 - 2431), IQR: 1503,5, lag der Wert 6 Monate nach RDN (n=81) bei $1226,0 \text{ ms}^2$ (716,0 - 2374,0), IQR: 1657,5 (p=0,047). Es liegt somit eine statistisch signifikante Reduktion sympathischer Aktivität nach der Intervention vor und bestätigt demnach den Einfluss der renalen Denervation auf die Modulation des vegetativen Nervensystems. Nach 12 Monaten betrug der Wert (n=69) 1177 ms^2 (784,0 - 2747) IQR: 1963 (p=0,440). Dargestellt sind die Ergebnisse des VLF-Bandes in Abbildung 42.

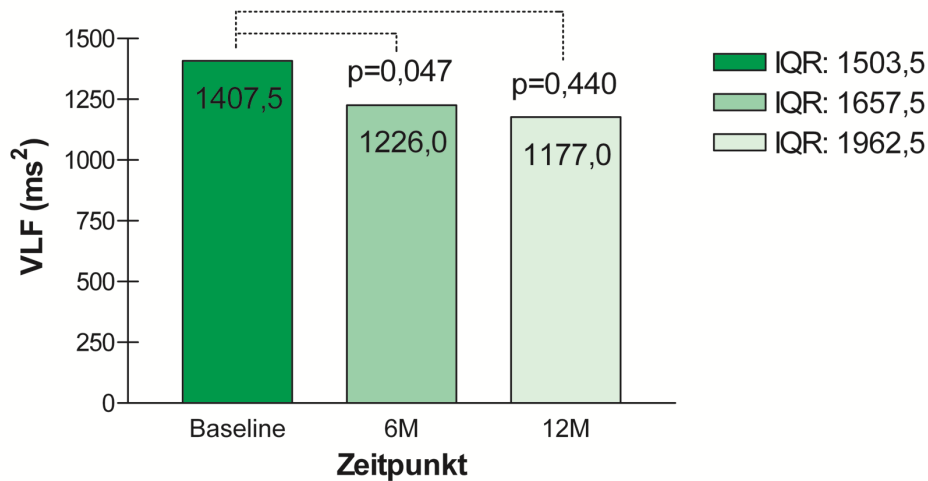


Abbildung 42: Änderung der VLF nach RDN

Die ultra low frequency (ULF) entspricht dem Bereich $<0,003$ Hz und repräsentiert aller Wahrscheinlichkeit nach ebenfalls eine sympathische Aktivität im autonomen Nervensystem. In unserer untersuchten Patientenpopulation lag der Ausgangswert im Median ($n=80$) bei 9201 ms^2 ($5887 - 15330$). 6 Monate nach der Intervention ($n=81$) betrug die ULF im Median $8829,0 \text{ ms}^2$ ($5364,5 - 14101,0$), IQR: 8737 ($p=0,841$). 1 Jahr nach RDN ($n=69$) ermittelten wir einen Wert von 8680 ms^2 ($5285 - 14787$), IQR: 9502 ($p=0,928$). Aus dieser Analyse ergab sich keine Auswirkung der RDN, der einem Effekt auf statistischem Signifikanzniveau entsprach.

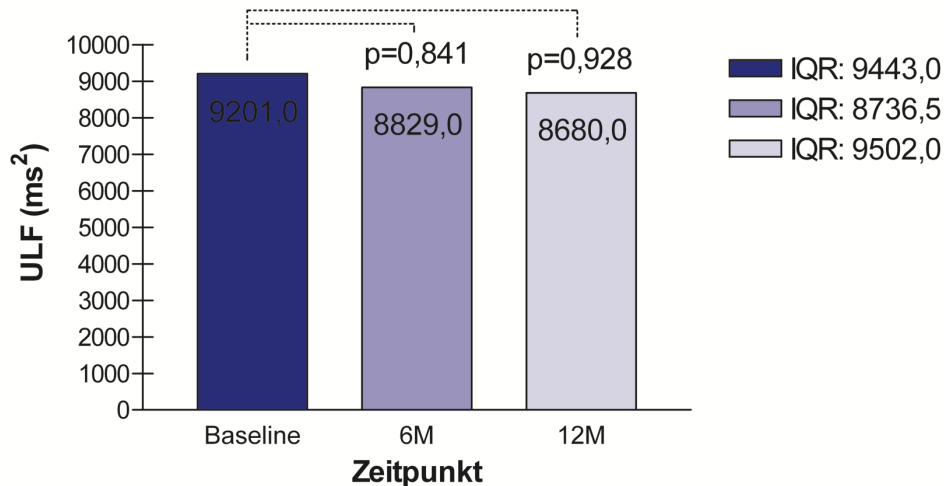


Abbildung 43: Änderung der ULF nach RDN

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, abermals die Sicherheit der renalen Sympathikusdenervation im Hinblick auf die Behandlung therapieresistenter Hypertonie zu diskutieren und die jeweilige Blutdruckantwort innerhalb unterschiedlicher Populationen zu differenzieren. Es sollte erstmals untersucht werden, ob neben einer signifikanten Blutdruckreduktion auch antiarrhythmische Effekte im Sinne einer Reduktion ventrikulärer und supraventrikulärer Extrasystolen zu ermitteln sind. Insbesondere im Hinblick auf die kontrovers diskutierten Ergebnisse der Symplicity-HTN-3-Studie (BHATT et al., 2014) war es ein erklärtes Ziel der vorliegenden Arbeit, erstmals zu prüfen, ob durch eine Herzfrequenzvariabilitätsanalyse eine verbesserte Vorhersage der Ablationsantwort möglich ist.

In zahlreichen Studien und Registern konnte gezeigt werden, dass die bilateral renale Sympathikusdenervation zu einer Reduktion der sympathischen Aktivität und des Blutdrucks in einem Teil der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie führt (BÖHM et al., 2016). Unter anderem sind hier die o. g. Symplicity-HTN-1-Studie (SYMPPLICITY, 2011) und auch die Symplicity-HTN-2-Studie (SYMPPLICITY et al., 2010) zu nennen. In einer neueren Studie aus dem Jahr 2014, der Symplicity-HTN-3-Studie (BHATT et al., 2014), konnte kein signifikanter Unterschied in der Blutdruckreduktion gegenüber einer Scheinbehandlungsgruppe nachgewiesen werden. Die Differenz zwischen Denervationsgruppe und Scheingruppe lag hier lediglich bei 2,39 mmHg in der Gelegenheitsblutdruckmessung und 1,96 mmHg in der 24-Stunden-Blutdruckmessung zugunsten der Denervationsgruppe. Es ergab sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die tatsächlich einer Denervation unterzogen wurden, gegenüber denen, die nur eine Scheinprozedur erhielten. Nach der HTN-3-Studie von Bhatt et al. wurde der Erfolg der RDN bei der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie international kontrovers diskutiert und infrage gestellt. Einerseits lässt sich eine zum Schein kontrollierte Studie natürlich hinsichtlich der Aussagekräftigkeit sehr begrüßen, allerdings zeigt auch die Symplicity-HTN-3-Studie Schwächen in der Methodik. Von insgesamt 364 renalen Denervationen bei 535 Patienten, welche an insgesamt 88 Zentren in den USA durchgeführt wurden, bedeutet

dies im Mittel 4,1 Denervationen pro Zentrum. Hierbei kann sicherlich keine ausreichende Standardisierung des Verfahrens erfolgen. Ein weiterer Kritikpunkt bezüglich der Methodik der HTN-3-Studie ist die Auswahl der Patienten, da in diese neben hellhäutigen Personen (73,0 %, n=265) auch 24,8 % (n=90) afroamerikanische Patienten eingeschlossen wurden, die, wie wissenschaftlich bereits nachgewiesen wurde, einem etwas veränderten Mechanismus hinsichtlich der Blutdruckregulation gegenüber hellhäutigen Personen unterliegen. Hierfür wird die salzabhängige Hypertonie (Weinberger, 1996), (Cooper et al. 1997) verantwortlich gemacht. Etwa 75 % der afroamerikanischen Hypertoniker sind hiervon betroffen. Weiterhin wurden signifikant erhöhte Endothelin-1-Plasmaspiegel bei afroamerikanischen Hypertonikern im Vergleich zu weißen Hypertonikern gemessen (Ergul et al. 1996), welche mit erhöhten peripheren Widerständen und somit mit einer erhöhten Prävalenz für arterielle Hypertonie einhergehen. Folglich ist eine Vergleichbarkeit mit europäischen Arbeiten zur RDN nicht vollständig gegeben.

Bei den von uns eingeschlossenen 87 Patienten entsprach sowohl die Responderrate als auch die Reduktion des Gelegenheitsblutdrucks mit im Mittel 22,2/8,4 mmHg ($p<0,001$) 6 Monate nach Denervation und von 22,9/9,6 mmHg ($p<0,001$) im 12-Monats Follow-up den publizierten Studien und Registern. Auch die der Auswertung der 24-Stunden-Blutdruckmessung nach RDN entsprach ebenfalls den bisher publizierten Studien. Wir ermittelten 6 Monate nach Intervention eine signifikante Blutdruckreduktion von im Mittel 8,0/4,6 mmHg ($p<0,001$) und von im Mittel 7,6/3,4 mmHg ($p=0,002$ systolisch), ($p=0,004$ diastolisch) nach 12 Monaten. Eine weitere Differenzierung hinsichtlich der Blutdruckreduktion nach RDN nahmen wir mit der Unterscheidung der Tages- und Nachtintervalle der jeweiligen Messung vor. Diese untersuchten wir sowohl für die Änderung der Gelegenheitsblutdruckmessung als auch für die Änderung der 24-Stunden-Blutdruckmessung. Konsekutiv zu den Ergebnissen aus den Gesamttagesintervallen war auch in diesen Auswertungen eine signifikante Blutdruckreduktion nachweislich (siehe Ergebnisteil 4.1). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich unsere Untersuchungen in Bezug auf die Blutdruckreduktion bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie im Großen und Ganzen mit denen der HTN-1-, -2-, der Global Symlicity Register Studie und weiteren publizierten Arbeiten decken. Die Ergebnisse der HTN-3-Studie weichen von unseren Ergebnissen ab.

Es ist aber auch bekannt, dass nicht jeder Patient vom RDN-Verfahren profitiert. Ein gewisser Prozentsatz zeigt 6 Monate nach Intervention keine ausreichende Blutdruckreduktion. Diejenigen, die 6 Monate nach RDN keine Senkung des systolischen Gelegenheitsblutdrucks ≥ 10 mmHg zeigen, gelten per Definition als sogenannte Non-Responder. Bei den von uns eingeschlossenen Patienten entsprach dies 22 von 87 Personen (25,3 %), was ebenfalls vergleichbar ist mit publizierten Studien und Registern. Die Ursachen für eine fehlende Blutdruckreduktion nach RDN lassen unterschiedliche Vermutungen zu (UKENA et al., 2013a). Es werden unter anderem prozedurale Aspekte (insuffiziente Ablation), patientenbezogene Gründe (medikamentöse Non-Adhärenz nach RDN) und pathophysiologische Ursachen (fehlende Relevanz der sympathischen Aktivität bei gewissen Patienten) diskutiert.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Parameter im Langzeit-EKG für ein Ansprechen auf die Denervation bereits vor RDN zu identifizieren. Daher erfolgte eine Analyse der Baseline-Parameter entsprechend dem späteren Ansprechen auf die Therapie. Die herangezogenen Parameter Herzfrequenz, Extrasystolie (SVES & VES) und Herzfrequenzvariabilität unterschieden sich nicht signifikant zwischen Respondern oder Non-Respondern. Wir untersuchten die Patienten zu den Zeitpunkten Baseline und 6 Monate nach Intervention auf die o. g. Marker. Besonders die Herzfrequenzvariabilität als Marker sympathischer und parasympathischer Aktivität (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY et al., 1996) schien ein potenter Parameter zur Identifizierung geeigneter Patienten zu sein. Allerdings lagen die untersuchten HRV-Parameter im Mittel bereits im normalen Bereich. Hieraus resultierend ergibt sich die Frage, ob die von uns eingeschlossene Patientenpopulation aufgrund der hohen medikamentösen Adhärenz eine bereits im Vorfeld der RDN normwertige HRV-Parameter-Analyse erbrachte oder mittels der von uns gewählten Parameter keine ausreichende Diskriminierung zu erreichen war. Gerade hinsichtlich der ventrikulären Extrasystolie unserer Patienten sollte in folgenden Arbeiten ein weiterer HRV-Messwert in Betracht gezogen werden. Insbesondere ist hier die Heart Rate Turbulence (HRT) zu nennen, ein Parameter, welcher ggf. eine feinere Analyse bei den von uns eingeschlossenen Patienten in Bezug auf die Rate der Responder bzw. Non-Responder nach RDN ermöglichen könnte. Nach ersten Beschreibungen von Döhlemann et al. 1979 (DOHLEMAN et al., 1979) entwickelte sich die HRT zu einem bedeutenden Risikoprädiktor bei

Postinfarktpatienten bzgl. Mortalität. Schmidt et al. konnten an insgesamt ca. 4000 Patienten zeigen, dass bei gestörter Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus nach Myokardinfarkt eine Dysregulation des Barorezeptorreflexes in Zusammenhang mit einer einfallenden ventrikulären Extrasystole zu veränderten Blutdruckantworten und Herzfrequenzraten und somit zu gesteigerter Mortalität führt (BAUER, SCHMIDT, 2007; SCHMIDT et al., 1999). Bezüglich unserer Patientenpopulation mit vermehrter ventrikulärer Extrasystolie (siehe 4.4) kann dieser Parameter in Zukunft eine zielführende Ergänzung hinsichtlich der Prädiktorenermittlung für die Blutdruckantwort nach RDN darstellen. Weitere Parameter können in anschließenden Studien möglicherweise konkretere Vorhersagewerte bzgl. Blutdruckantwort liefern. Hier ist besonders neben den klassischen HRV-Parametern die Dezelerationskapazität (DC) bzw. Akzelerationskapazität (AC) durch ein phasengleichgerichtetes Signalmittlungsverfahren (PRSA) in Erwägung zu ziehen. Bauer et al. konnten 2006 an 2611 Patienten nach akutem Myokardinfarkt zeigen, dass die DC einen höheren prognostischen Wert hinsichtlich Mortalität aufweist als herkömmliche HRV-Parameter oder auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (BAUER et al., 2006). Hierbei galt eine reduzierte Dezelerationskapazität als negativ prädiktiver Wert nach Myokardinfarkt. Auch bei den von uns eingeschlossenen Patienten gab es Personen mit Zustand nach Myokardinfarkt und KHK und somit reduzierter vagaler Aktivität. Möglicherweise ergibt die zusätzliche Analyse der DC/AC eine genauere Vorhersage bzgl. des Ansprechens auf RDN, als es andere Parameter erlauben.

Zusammenfassend ließ sich aus unseren Messungen kein Prädiktor im Langzeit-EKG für eine spätere Blutdruckantwort finden, der im Vorfeld der RDN eine Einteilung in Responder und Non-Responder zulässt. Dies könnte unter anderem an der relativ geringen Zahl der eingeschlossenen Patienten, am Zeitpunkt der Analyse, an den gewählten Parametern aber evtl. auch an der bisher fehlenden Berücksichtigung des Alters der untersuchten Patienten gelegen haben. Bonnemeier konnte 2003 an 166 gesunden Probanden (42 ± 15 Jahre) anhand der Dezelerationskapazität eine Abnahme kardialer vagaler Modulation mit zunehmendem Alter nachweisen (BONNEMEIER et al., 2003). Hieraus leitete er eine Reduktion vegetativer Schwingungsfähigkeit mit zunehmendem Alter ab. Unsere Patienten hatten im Mittel ein Alter $64,2 \pm 9,1$ Jahre (siehe Tab. 5), was möglicherweise die Aussagekraft der

HRV-Analyse reduziert und diesbezüglich nochmals geprüft werden sollte. Weiterhin kann die Aussagefähigkeit der HRV-Analyse durch eine langjährige ausgeprägte art. Hypertonie bei unserer Patientenpopulation beeinträchtigt sein. Pereira et al. beschrieben 2017 an 101 Patienten mit Arteriosklerose durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie art. Hypertonie, eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität (PEREIRA et al., 2017). Dies lässt die Vermutung zu, dass bei unseren Patienten mit therapieresistenter Hypertonie ein verminderter Vorhersagewert aus den HRV-Analysen ableitbar ist.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effekte einer RDN auf die Herzfrequenz (Hf) zu untersuchen. Bereits frühere Studien zeigten, welchen Stellenwert die Herzfrequenz für die Wahrscheinlichkeit neuer kardiovaskulärer Ereignisse hat. Schon die Framingham-Studie sowie auch Palatini et al. und Hozawa et al. konnten u. a. die erhöhte Herzfrequenz als prognostisch negativen Marker bei Patienten mit arterieller Hypertonie belegen (PALATINI et al., 2006), (PALATINI, 2011), (HOZAWA et al., 2008), (GILLMAN et al., 1993). Es konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg der Herzfrequenz in der Office-Messung als auch in der 24-Stunden-Messung ein Prädiktor für Morbidität und Mortalität ist. Auch eine dänische Studie (JOHANSEN et al., 2013) belegte, dass eine erhöhte Hf bezogen auf eine 24-Stunden-Messung und auch eine erhöhte nächtliche Herzfrequenz von 02:00 - 02:15 Uhr als signifikanter Prädiktor für das Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse bei 653 männlichen und weiblichen Patienten mittleren und höheren Alters (55 - 75 Jahre) ohne bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Erkrankungen gilt. Diese Messperiode korrelierte mit 15-Minuten-Messungen zwischen 01:00 und 01:15 Uhr bzw. zwischen 03:00 und 03:15 Uhr der gleichen Patientenpopulation. Johansen et al. definierten dieses Zeitintervall als jenes mit der höchsten Schlafrate und minimierten physikalischen und mentalen Einflüssen. Hier zeigten sich Werte von $>70 \text{ min}^{-1}$ in der 24-Stunden-Messung sowie $>60 \text{ min}^{-1}$ in der nächtlichen Messung als Schwellenwert. In beiden Messungen ergaben sich Hinweise dafür, dass die Herzfrequenz als Marker neuer kardiovaskulärer Ereignisse gelten könnte (JOHANSEN et al., 2013). In der SHIFT-Studie aus dem Jahr 2010 (BÖHM et al., 2010; SWEDBERG et al., 2010) konnte ein um 15 % erhöhtes Risiko für neu auftretende kardiovaskuläre Erkrankungen in Zusammenhang mit der Herzfrequenz bei Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt werden. Swedberg et al. beschrieben dieses erhöhte Risiko

bereits bei einer gesteigerten Herzfrequenz von 5 min^{-1} . Ukena et al. (UKENA et al., 2013b) kamen 2013 zu dem Ergebnis, dass Patienten 1 Monat und ein halbes Jahr nach RDN neben anderen Effekten von einer statistisch signifikanten Reduktion der Herzfrequenz profitierten. Auch in einer Studie von Tsioufis et al. mit 14 Patienten konnten im selben Zeitraum nach RDN signifikante Reduktionen der Herzfrequenz gezeigt werden. In der vorliegenden Untersuchung der 24-Stunden-Messung der Hf bei insgesamt 80 Patienten deckten sich unsere Ergebnisse nicht mit denen der beschriebenen Studie. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bereits vor Denervation relativ niedrige Mittelwerte der Herzfrequenz vorlagen. Dies könnte als Hinweis auf eine ausreichende Adhärenz zur medikamentösen Therapie mit durchschnittlich $5,1 \pm 1,6$ Antihypertensiva inkl. β -Blocker bei 85 % und zentrale Sympatholytika in 44 % der Patientenfälle dienen. Daher erfolgte eine Analyse anhand der Terzile der Ausgangsherzfrequenz. Hierbei zeigte sich, dass bei Patienten innerhalb der ersten beiden Terzile mit relativ niedrigen Herzfrequenzen keine Änderung der Herzfrequenz nach 6 bzw. 12 Monaten zu verzeichnen war. Lediglich im letzten Terzil, bei Patienten mit initial höheren Herzfrequenzen $\geq 69 \text{ min}^{-1}$ vor Intervention, war nach 6 und auch 12 Monaten eine reduzierte Herzfrequenz nachweisbar. Somit lässt sich sagen, dass wir bei Patienten mit erhöhten Herzfrequenzen ähnliche Ergebnisse wie Tsioufis et al. erhielten. Die Ergebnisse aus den ersten beiden Subgruppenanalysen unterstreichen nochmals die Sicherheit des Verfahrens der renalen Sympathikusdenervation, da es zu keinem Zeitpunkt nach der Intervention zu Herzfrequenzabfällen oder bradykarden Rhythmusstörungen im Sinne von Sinusknotenfunktionsstörungen oder atrioventrikulären Blockierungen kam, wie es noch bei früheren Therapieoptionen wie bspw. der progressiven sympathisch subdiaphragmatischen Splanchnicektomie der Fall war. In Anlehnung an Johansen et al. untersuchten auch wir die 24-Stunden-Messung der Hf nach Zeitintervallen – erstmals auch 12 Monate nach Intervention. Wir unterteilten die Messungen ebenfalls in Tag- und Nachtintervalle und zusätzlich in ein 15-minütiges Intervall von 02:00 - 02:15 Uhr. Johansen et al. ermittelten Schwellenwerte für die Herzfrequenz als Prädiktoren bzgl. neu auftretender kardiovaskulärer Ereignisse, diese lagen bei $>70 \text{ min}^{-1}$ im Tagesintervall und $>60 \text{ min}^{-1}$ im Nachtintervall der 24-h Messung. Bei den von uns eingeschlossenen Patienten wurden diese Schwellenwerte, welche bei uns als Mittelwerte zur Darstellung kamen, in den jeweiligen Intervallen zu keinem Messzeitpunkt überschritten (siehe Abb. 22). Das von Johansen et al. als besonders

aussagekräftig beschriebene 15-Minuten-Intervall von 02:00 - 02:15 Uhr war in unseren Untersuchungen nach RDN nicht signifikant verändert und unterscheidet sich somit von den Ergebnissen von Johansen et al. Man kann nun mutmaßen, dass die RDN nur marginalen Einfluss auf die sympathische Aktivität hat, wenn man die Ergebnisse von Johansen et al. zugrunde legt. Allerdings belegen ein signifikant reduzierter Blutdruck und eine signifikant reduzierte Herzfrequenz bei Patienten mit initial erhöhten Herzfrequenzen, den Erfolg der Sympathikusdenervation. Die nur leichte Änderung im nächtlichen 15-Minuten-Intervall bei unseren Patienten ist sicherlich ebenfalls Ausdruck einer erfolgreich begleitenden medikamentösen Therapie, sodass damit die nur schwache Aussagekraft dieses Intervalls im Vergleich zu den Ergebnissen von Johansen et al. zu erklären ist. Sicherlich sind hier weitere Untersuchungen notwendig.

Ein weiterer Punkt der Fragestellung war die Untersuchung der Effekte einer RDN auf ein vermehrtes Auftreten atrialer und ventrikulärer Extrasystolen im 24-Stunden-Langzeit-EKG bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie. Eine mögliche Erklärung für vermehrte atriale Extrasystolen bei diesen Patienten ist eine konsekutiv stärkere Vorhofdehnung gegenüber Personen mit normotensiven Werten. Ein Überlegungsansatz ist, dass durch die sinkenden Blutdruckwerte nach RDN auch eine damit verbundene reduzierte Vorhofdehnung realisiert werden kann und somit ein Trigger für SVES reduziert wird. Schirmer et al. untersuchten 2015 an 66 Patienten 6 Monate nach renaler Denervation neben anderen Parametern die linksatriale Größe mittels Echokardiografie. Hieraus ergab sich eine Reduktion der Vorhofgröße von $4,0 \pm 0,7 \text{ ml/kg/m}^2$ ($p < 0,001$), interessanterweise unabhängig von der Blutdruckreduktion. Je größer jedoch der linke Vorhof zum Zeitpunkt der Baseline war, desto stärker war 6 Monate nach RDN die Abnahme seines Volumens (SCHIRMER et al., 2015). Dies veranlasste uns dazu, mit einer etwas größeren Patientenzahl und 12 Monaten Nachbeobachtungszeit die Effekte einer RDN auf die SVES-Rate zu analysieren. Auch Tsioufis et al. veröffentlichten 2014 neben einer signifikanten Reduktion der Herzfrequenz nach RDN die antiarrhythmischen Effekte im Sinne einer Reduktion der SVES- und VES-Raten. Sie beschrieben für die atrialen Extrasystolen (SVES) bei 5 ihrer Patienten eine Reduktion im Mittel von 1,62/h auf 0,72/h ($p = 0,039$) nach dem ersten Monat und eine Reduktion auf 0,80/h ($p = 0,044$) 6 Monate nach Ablation (TSIOUFIS et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit sollten die Ergebnisse

erstmalig an einer größeren Patientenpopulation und auch 12 Monate nach RDN analysiert und ggf. verifiziert werden. Wir schlossen 89 Patienten in diese Untersuchung ein und analysierten die EKGs zu den Zeitpunkten der Baseline sowie 6 und 12 Monate nach der Ablation (siehe Kapitel 4.3). In der Gesamtpopulation betrug die SVES-Rate im Median 0,9/h. Sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten lag die SVES-Rate bei unseren Patienten bei 1,2/h. Unsere Ergebnisse deckten sich somit nicht mit denen von Tsioufis et al., was auch mit der vergleichsweise geringen Zahl der eingeschlossenen Patienten in dessen Studie zusammenhängen kann. Aufgrund der ohnehin schon niedrigen Rate an atrialen Extrasystolen vor RDN, entschlossen wir uns für eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Extrasystolie auf die Stunde gemittelt. Innerhalb der Quartile 1-3 mit sehr niedrigen atrialen Extrasystolen je Stunde war keine Änderung im 6- und 12-Monats-Follow-up erkennbar. Allerdings, ähnlich wie bei den Effekten auf die Herzfrequenz (s. o.), verhielt es sich auch bei der SVES-Rate so, dass Patienten mit initial erhöhter Anzahl an SVES im Sinne einer Reduktion von einer RDN profitieren. Im Fokus standen hier Patienten mit $\geq 5,4$ SVES je Stunde, das entspricht in unserer Untersuchung dem 4. Quartil. Im Median lag bei diesen Patienten die Anzahl der atrialen Extrasystolen zum Zeitpunkt vor der Intervention bei 26/h. Ein halbes Jahr später sank die Last auf 4,7/h ($p=0,001$), was einer statistisch signifikanten Reduktion der SVES-Last nach RDN bei Patienten mit initial erhöhten supraventrikulären Extrasystolen entspricht. Diese Ergebnisse sind hinsichtlich der Signifikanz eher vergleichbar mit denen von Tsioufis et al., wobei wir im Vergleich von deutlich höheren Baseline-Werten ausgegangen sind. In der 12-Monats-Analyse nach Ablation lag die SVES-Rate bei unseren Patienten im Median bei 11,4/h ($p=0,098$), was zwar keiner statistischen Signifikanz mehr entspricht, jedoch immer noch einen positiven Trend nach RDN widerspiegelt. Dass bei Patienten mit ohnehin geringen SVES je Stunde innerhalb der ersten Subgruppen ($<5,4/h$) keine gravierende Reduktion zu erwarten ist, darf nicht als Therapieversagen gewertet werden. Eine so geringe Rate an SVES/h stellt vermutlich kein relevantes Maß für pathologische Veränderungen dar und hat somit eine geringe Aussagekraft. Weiterhin können die hohe Medikamentenadhärenz und der breite Einsatz von β -Blockern bei 85 % der eingeschlossenen Patienten Gründe für die insgesamt geringe Anzahl an SVES/h bei unseren Patienten sein. Bei Personen mit vermehrten SVES ($>5,4/h$) ergab sich eine Reduktion der SVES, was möglicherweise über eine verringerte Aktivität des sympathischen Nervensystems zu erklären ist. Diese konnten wir anhand der Spektralanalyse nach RDN (siehe 4.5.2)

erfassen. Hiervon ausgehend wären weitere Untersuchungen zu diesem Thema somit vielversprechend.

Unterhalb der Bifurkation des His-Bündels entstehende und häufig auch bei gesunden Menschen vorkommende ventrikuläre Extrasystolen, stellten in der vorliegenden Arbeit ein weiteres Untersuchungsgebiet hinsichtlich der Beeinflussung durch die RDN dar. Ursachen für diese zusätzlichen Herzaktionen können physiologisch im Rahmen emotionaler Erregung, bei Übermüdung, durch Genussmittel oder aber Ausdruck eines erhöhten Vagotonus sein. Diese sind in der Regel als harmlos zu werten und bedürfen somit keiner Therapie. Ein weiterer Auslöser von VES sind die organischen Herzerkrankungen. Allem voran ist hier die koronare Herzkrankheit bzw. der durchgemachte Myokardinfarkt mit all den hierfür ursächlichen Erkrankungen wie Hypertonie und Diabetes mellitus zu nennen. Erkrankungen wie Kardiomyopathien und Myokarditis sind hier ebenfalls in kausalem Zusammenhang von Bedeutung. Bei VES unterscheidet man nach der Lown-Klassifikation zwischen monomorphen Extrasystolen, welche häufig auch bei Herzgesunden vorkommen, und polymorphen Extrasystolen, welche oftmals eine organische Schädigung des Herzens im Sinne von Narbengewebe anzeigen. Aus den hier entstehenden ektopen Zentren, insbesondere durch KHK, langjährige Hypertonie und Diabetes verursachte polymorphe VES ergeben in Bezug auf Morbidität und Mortalität deutliche Einschränkungen hinsichtlich der Prognose. Stark prognoselimitierend sind ventrikuläre Extrasystolen nach einem frischen Myokardinfarkt, welche über Kammerflimmern zum plötzlichen Herztod führen können (HEROLD, 2012). Um Spätfolgen einer langjährigen therapieresistenten arteriellen Hypertonie mit daraus resultierenden prognoseeinschränkenden Erkrankungen vorzubeugen, steht eine kausale Therapiemöglichkeit wie die RDN mit eventuellen antiarrhythmischen Effekten im Fokus unserer Untersuchungen. Wie auch für SVES fanden Tsioufis et al. 2014 ebenso eine signifikante Reduktion für ventrikuläre Extrasystolen (VES). Ausgehend von im Mittel 2,23/h sank bei ihnen die Rate nach dem ersten Monat auf 0,39/h ($p=0,019$) und 6 Monate nach RDN auf 0,40/h ($p=0,001$) bei 5 ihrer Patienten (TSIOUFIS et al., 2014). Kiuchi et al. untersuchten 2016 an 44 Patienten mit therapieresistenten VES eine Möglichkeit der Reduktion mittels RDN an insgesamt 20 Patienten. Hierbei kam es 12 Monate nach RDN zu einer hochsignifikanten Senkung der VES/d von 36091 ± 3327 auf 1274 ± 749 ($p<0,001$) innerhalb von 24 Stunden (KIUCHI et al., 2016). Wie auch bei der SVES-Rate

untersuchten wir die Langzeit-EKGs unserer Patienten auf die VES-Rate je Stunde, erstmals auch 12 Monate nach Intervention und dies mit insgesamt 89 Patienten in deutlich größerem Rahmen (siehe Kapitel 4.4). Bei der Baseline-Untersuchung wiesen unsere Patienten in der Gesamtheit im Median 1,1 VES je Stunde auf. Im 6-Monats-Follow-up ermittelten wir 1,0/h und auch nach 12 Monaten war ein nahezu konstanter Wert von 1,1/h messbar. Bei der Analyse der ventrikulären Extrasystolen ergaben sich bei uns andere Ergebnisse im Vergleich zu denen von Tsioufis et al. Aufgrund der auch hier sehr geringen Anzahl an VES bereits vor Ablation entschieden wir uns ebenfalls für eine Subgruppenanalyse anhand von Quartilen der Ausgangswerte. Innerhalb der Quartile 1-3 mit relativ geringen Raten an ventrikulären Extrasystolen ist nach RDN keine relevante Änderung registrierbar. Ausschließlich bei Patienten mit initial erhöhter VES-Rate scheint sich nach RDN tendenziell eine leichte Reduktion der ventrikulären Extrasystolen einzustellen. In unserem 4. Quartil mit $\geq 11,6$ VES je Stunde waren zum Zeitpunkt der Baseline im Median 27 VES/h im Langzeit-EKG aufgezeichnet. 6 Monate nach RDN lag der Wert bei 20,7 VES/h. Nach 12 Monaten sank der Wert deutlicher ab. Er lag nun nur noch bei 7,8 VES/h. Dies entspricht zwar keiner statistischen Signifikanz, jedoch zeichnet sich für Patienten mit initial erhöhten VES-Raten nach RDN ein Trend ab. Die nicht vorhandene bis geringe Reduktion der VES-Anzahl nach RDN werteten wir als Ausdruck einer meist schon weit fortgeschrittenen strukturellen Herzerkrankung bei Patienten mit langjähriger Hypertonie. Denn selbst bei gutem Ansprechen auf die RDN bzgl. des Blutdrucks oder der Herzfrequenz sind z. B. eventuelle Infarktnarben im Ventrikelbereich als Quelle von VES nicht modulierbar und der Effekt durch die RDN bleibt bei diesen Patienten hinsichtlich der VES-Rate gering. Eine weitere Begrenzung unserer Ergebnisse, verglichen mit denen von Tsioufis et al. oder Kiuchi et al., liegt bei den jeweils eingeschlossenen Patienten. Insbesondere differiert hier die Anzahl der VES je 24 Stunden. Während bei unseren Patienten VES-Raten von im Median 1,0/h messbar waren, wurden bspw. bei Kiuchi et al. Patienten untersucht, die im Mittel 36091 ± 3327 pro Tag aufwiesen.

Als Maß autonomer Aktivität untersuchten wir in einem nächsten Schritt die Wirkungen einer renalen Sympathikusdenervation auf die Herzfrequenzvariabilität (HRV). Schon 2006 konnten Palatini et al. (PALATINI et al., 2006) und auch Hozawa et al. im Jahr 2008 (HOZAWA et al., 2008) in ihren Arbeiten zeigen, dass neben einigen anderen

negativen Prädiktoren wie z. B. eine erhöhte Herzfrequenz auch eine verringerte Herzfrequenzvariabilität mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergeht und als Ausdruck einer Dysbalance kardial autonomer Nervenaktivität bei Patienten mit arterieller Hypertonie gesehen werden muss. Auch in der dänischen Studie um Johansen et al. konnte 2013 eine reduzierte HRV als statistisch signifikanter Risikofaktor ($p=0,01$) für das Auftreten neuer kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie isoliert werden (JOHANSEN et al., 2013). Aus der griechischen Studie von Tsioufis et al. im Jahr 2014 war zu entnehmen, dass nach einer RDN eine signifikante Steigerung der Herzfrequenzvariabilität bei den dort 14 eingeschlossenen Patienten detektierbar war. Die HRV war bei ihnen nach 1 Monat bzw. 6 Monaten nach RDN sowohl in den time domain-Parametern als auch in den frequency domain-Parametern signifikant erhöht (TSIOUFIS et al., 2014). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine RDN neben den Effekten einer signifikanten Blutdrucksenkung, Herzfrequenzreduktion sowie anderen antiarrhythmischen Effekten auch einen entscheidenden Einfluss auf einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung neuer kardiovaskulärer Ereignisse birgt. Diese Resultate waren für uns Anlass, erstmals in einer größeren Patientenpopulation und längeren Zeitintervallen verglichen mit der Arbeit von Tsioufis et al. nach ähnlichen Phänomenen zu suchen. Wir untersuchten zu den Zeitpunkten der Baseline, 6 Monate und 12 Monate nach RDN die von uns eingeschlossenen 81 Patienten mittels HRV-Analyse und Spektralanalyse innerhalb der aufgezeichneten Langzeit-EKGs. Es sollten so veränderte parasympathische und sympathische Aktivitäten des autonomen Nervensystems nach RDN erfasst werden. Eine Hypothese war es, so auch eine Erfolgskontrolle unabhängig von der Blutdruckantwort zu erhalten, um den Erfolg einer RDN-Therapie besser evaluieren zu können. Bei keiner unserer Messungen der HRV-Analyse im Zeitbereich (SDNN, SDNNi, SDANN oder RMSSD) war nach der Intervention ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Zeitpunkt vor Denervation eruierbar. Auch bei der Spektralanalyse der Frequenzbereichparameter HF, LF, LF/HF, VLF und ULF war weitestgehend kein signifikant veränderter Wert zur Voruntersuchung auffindbar. Lediglich ein Parameter der frequency domain konnte in der Spektralanalyse nach RDN als grenzwertig statistisch signifikant verändert ermittelt werden. Hierbei handelt es sich um das very low frequency-Leistungsband (VLF), welches als besonders repräsentativ hinsichtlich der sympathischen Aktivität gilt (WEINBERG, PFEIFER, 1984), (BAEVSKY, 1997; BAEVSKY et al., 2007), (RIEF, BIRBAUMER, 2006).

Ausgehend von im Median $1407,5 \text{ ms}^2$ vor Denervation ergab sich 6 Monate nach RDN ein Wert von $1226,0 \text{ ms}^2$ ($p=0,047$). Dies entspricht somit einer signifikant reduzierten sympathischen Aktivität nach renaler Denervation. Dieses Ergebnis kann aber nur bedingt als Erfolgskontrolle nach RDN dienen, da der Wert einerseits nur grenzwertig auf 5 % des Niveaus signifikant ist, andererseits im 12-Monats-Follow-up nicht mehr bestätigt werden konnte. In dieser Messung ermittelten wir einen Wert von im Median $1177,0 \text{ ms}^2$ ($p=0,440$). Dieses Ergebnis kann als positiver Trend hinsichtlich einer unabhängigen Erfolgskontrolle nach RDN gewertet werden und bedarf fortführender Untersuchungen. Insgesamt ließ sich somit kein Korrelat in unseren Auswertungen finden, welches die Ergebnisse von Tsioufis et al. bestätigen konnte. Hieraus resultierend ergibt sich die Frage, ob die von uns eingeschlossenen Patienten aufgrund der hohen medikamentösen Adhärenz eine bereits im Vorfeld der RDN normwertige HRV/Spektral-Parameter Analyse erbrachte oder mittels der von uns gewählten Parameter keine ausreichende Diskriminierung zu erreichen war. In zukünftigen Arbeiten sollten weitere HRV-Parameter hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität hinzugezogen werden. In unserer Auswertung ließ sich innerhalb der HRV-Analyse bzw. der Spektralanalyse somit kein konstanter Parameter finden, der als Erfolgskontrolle nach RDN herangezogen werden kann.

5.1 Limitationen der Arbeit

Wenn auch die Anzahl der eingeschlossenen Patienten größer war als in anderen vergleichbaren Studien, so wäre eine noch größere Anzahl an Patienten von Vorteil. Insbesondere eine verbesserte Datenerfassung zu geeigneten Zeitpunkten und Bindung der Patienten an das Therapiezentrum würde die hohe Drop-out-Rate wegen fehlender oder nicht nutzbarer Messungen reduzieren. Weiterhin wäre eine Schein- bzw. Kontrollgruppe zu unserer Therapiegruppe wünschenswert. Die Auswahl der Analyseparameter lässt ggf. keine ausreichende Bewertung der Therapie zu. Ebenfalls wären noch längere Follow-up-Zeiten von Nutzen.

5.2 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine bilateral renale Sympathikusdenervation bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie einen Effekt im Sinne einer signifikanten Blutdruckreduktion zeigt. Ebenso ist durch die RDN bei diesen Patienten eine signifikante Reduktion der Hf bei initial erhöhter Hf unabhängig von der Blutdruckantwort möglich, ohne dabei besonders bradykarde Werte zu erreichen. Auch ist die Reduktion der SVES-Last bei eben jenen Patienten möglich, sofern sie im Vorfeld erhöhte Werte zeigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Allesie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL (2001) Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 103:769-777
2. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F (2007). Anatomie, Duale Reihe. In Georg Thieme Verlag, S, pp. 1038ff
3. Baevsky RM (1997) Noninvasive methods in space cardiology. *J Cardiovasc Diagn Proced* 14:161-171
4. Baevsky RM, Baranov VM, Funtova, II, Diedrich A, Pashenko AV, Chernikova AG, Drescher J, Jordan J, Tank J (2007) Autonomic cardiovascular and respiratory control during prolonged spaceflights aboard the International Space Station. *J Appl Physiol* (1985) 103:156-161
5. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Makikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schomig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G (2006) Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 367:1674-1681
6. Bauer A, Schmidt G (2007) Last piece of the heart rate turbulence puzzle? *Heart Rhythm* 4:290-291
7. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R (2012). Duale Reihe Physiologie (Georg Thieme Verlag), pp. 102, 573
8. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL, Investigators SH- (2014) A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 370:1393-1401
9. Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M (2008) Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens* 26:18-25
10. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Investigators S (2010) 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* 376:886-894
11. Böhm M, Ukena C, Ewen S, Linz D, Zivanovic I, Hoppe U, Narkiewicz K, Ruilope L, Schlaich M, Negoita M, Schmieder R, Williams B, Zeymer U, Zirik A, Mancina G, Mahfoud F, Global SRI (2016) Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPPLICITY registry. *J Hypertens* 34:2480-2486
12. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, Katus HA (2003) Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:791-799
13. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC (2012a) Renal sympathetic denervation reduces left ventricular

-
- hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 59:901-909
14. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Böhm M, Hoppe UC (2012b) Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 60:1956-1965
 15. de Jager RL, Blankestijn PJ (2013) Pathophysiology I: the kidney and the sympathetic nervous system. *EuroIntervention* 9 Suppl R:R42-47
 16. DiBona GF (2005) Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633-641
 17. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P (2012) Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 9:321-327
 18. Dohlemann C, Murawski P, Theissen K, Haider M, Forster C, Poppl SJ (1979) [Ventricular premature systoles causing ventriculophasic sinus arrhythmia (author's transl)]. *Z Kardiol* 68:557-565
 19. Eckstein J, Maesen B, Linz D, Zeemering S, van Hunnik A, Verheule S, Allesie M, Schotten U (2011) Time course and mechanisms of endo-epicardial electrical dissociation during atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 89:816-824
 20. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, Anderson W, Lambert G (1988) Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 11:3-20
 21. Evans JA (1951) The place of splanchnicectomy in the treatment of hypertension. *Can Med Assoc J* 64:47-50
 22. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB (1993) Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 125:1148-1154
 23. Gould PA, Yii M, McLean C, Finch S, Marshall T, Lambert GW, Kaye DM (2006) Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 29:821-829
 24. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP (2013) Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 61:457-464
 25. Herold G (2012) Mitarbeiter (2012): Innere Medizin).
 26. Hozawa A, Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Hara A, Hirose T, Kanno A, Obara T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y (2008) Predictive value of ambulatory heart rate in the Japanese general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 26:1571-1576
 27. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S (2011) Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 124:2264-2274
 28. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE (2000) Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation* 101:1185-1191
 29. Johansen CD, Olsen RH, Pedersen LR, Kumarathurai P, Mouridsen MR, Binici Z, Intzilakis T, Kober L, Sajadieh A (2013) Resting, night-time, and 24 h heart rate as markers of cardiovascular risk in middle-aged and elderly men and women with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 34:1732-1739

-
30. Kiuchi MG, GR ES, Paz LM, Chen S, Souto GL (2016) Proof of concept study: renal sympathetic denervation for treatment of polymorphic premature ventricular complexes. *J Interv Card Electrophysiol* 47:221-229
 31. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M (2009) Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373:1275-1281
 32. Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, Psaltis PJ, Brooks AG, Worthington M, Rajendram A, Kelly DR, Zhang Y, Kuklik P, Nelson AJ, Wong CX, Worthley SG, Rao M, Faull RJ, Edwards J, Saint DA, Sanders P (2010) Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm* 7:1282-1290
 33. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, Böhm M, Wirth K (2011) Combined blockade of early and late activated atrial potassium currents suppresses atrial fibrillation in a pig model of obstructive apnea. *Heart Rhythm* 8:1933-1939
 34. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, Ukena C, Hohl M, Neuberger HR, Wirth K, Böhm M (2013) Renal sympathetic denervation provides ventricular rate control but does not prevent atrial electrical remodeling during atrial fibrillation. *Hypertension* 61:225-231
 35. Linz D, Ukena C, Mahfoud F, Neuberger HR, Böhm M (2014) Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy? *J Am Coll Cardiol* 63:215-224
 36. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J (2011a) Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 108:725-731
 37. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M (2011b) Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 123:1940-1946
 38. Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, Clasen W, Eckert S, Frye B, Haller H, Hausberg M, Hoppe UC, Hoyer J, Hahn K, Keller T, Kramer BK, Kreutz R, Potthoff SA, Reinecke H, Schmieder R, Schwenger V, Kintscher U, Böhm M, Rump LC, Arbeitsgemeinschaft Herz und Niere der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2011c) [Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 136:2418
 39. Ng J, Villuendas R, Cokic I, Schliamser JE, Gordon D, Koduri H, Benefield B, Simon J, Murthy SN, Lomasney JW, Wasserstrom JA, Goldberger JJ, Aistrup GL, Arora R (2011) Autonomic remodeling in the left atrium and pulmonary veins in heart failure: creation of a dynamic substrate for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4:388-396
 40. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, Song J, Gholmieh G, Fishbein MC, Luo H, Siegel RJ, Karagueuzian HS, Chen LS, Lin SF, Chen PS (2007) Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 50:335-343
 41. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B (2006) Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 296:1242-1248

-
42. Page IH, Heuer GJ (1935) A Surgical Treatment of Essential Hypertension. *J Clin Invest* 14:22-26
 43. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A, European Society of H (2006) Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 24:603-610
 44. Palatini P (2011) Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension* 58:745-750
 45. Pereira VL, Jr., Dobre M, Dos Santos SG, Fuzatti JS, Oliveira CR, Campos LA, Brateanu A, Baltatu OC (2017) Association between Carotid Intima Media Thickness and Heart Rate Variability in Adults at Increased Cardiovascular Risk. *Front Physiol* 8:248
 46. Piccirillo G, Ogawa M, Song J, Chong VJ, Joung B, Han S, Magri D, Chen LS, Lin SF, Chen PS (2009) Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *Heart Rhythm* 6:546-552
 47. Rief W, Birbaumer N (2006). Biofeedback, 2. In Aufl., Schattauer, Stuttgart, pp. 41-42
 48. Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrak O, Curila K, Waldauf P, Bednar F, Zelinka T, Holaj R, Strauch B, Somloova Z, Taborsky M, Vaclavik J, Kocianova E, Branny M, Nykl I, Jiravsky O, Widimsky J, Jr. (2015) Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 65:407-413
 49. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF (2004) Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 25:363-370
 50. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, Schmidt G, Yamamoto Y (2015) Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 17:1341-1353
 51. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, Lavall D, Ukena C, Linz D, Mahfoud F, Böhm M (2015) Atrial Remodeling Following Catheter-Based Renal Denervation Occurs in a Blood Pressure- and Heart Rate-Independent Manner. *JACC Cardiovasc Interv* 8:972-980
 52. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Jr., Schomig A (1999) Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 353:1390-1396
 53. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC (2008) New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 10:668-673
 54. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A (2011) Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 91:265-325
 55. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Investigators S (2010) Ivabradine and outcomes in

-
- chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 376:875-885
56. Symplicity HTNI, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M (2010) Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 376:1903-1909
 57. Symplicity HTNI (2011) Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 57:911-917
 58. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, Song J, Chu M, Li H, Fishbein MC, Lin SF, Chen LS, Chen PS (2008) Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation* 118:916-925
 59. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93:1043-1065
 60. Trepel M (2008). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (München, Elsevier GmbH)
 61. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kordalis A, Antonakis V, Kefala A, Thomopoulos C, Kallikazaros I, Lau EO, Stefanadis C (2014) Drug-resistant hypertensive patients responding to multielectrode renal denervation exhibit improved heart rate dynamics and reduced arrhythmia burden. *J Hum Hypertens* 28:587-593
 62. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D (1996) Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 94:2850-2855
 63. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Barth C, Lenski M, Kindermann M, Brandt MC, Hoppe UC, Krum H, Esler M, Sobotka PA, Böhm M (2011) Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 58:1176-1182
 64. Ukena C, Cremers B, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F (2013a) Response and non-response to renal denervation: who is the ideal candidate? *EuroIntervention* 9 Suppl R:R54-57
 65. Ukena C, Mahfoud F, Spies A, Kindermann I, Linz D, Cremers B, Laufs U, Neuburger HR, Böhm M (2013b) Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 167:2846-2851
 66. Verheule S, Tuyls E, van Hunnik A, Kuiper M, Schotten U, Allessie M (2010) Fibrillatory conduction in the atrial free walls of goats in persistent and permanent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3:590-599
 67. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S (2011) Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 121:2955-2968
 68. Weinberg CR, Pfeifer MA (1984) An improved method for measuring heart-rate variability: assessment of cardiac autonomic function. *Biometrics* 40:855-861
 69. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A (2011) Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 58:559-565

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein großer Dank gilt meinem „Doktorvater“ Herrn Prof. Dr. med. Michael Böhm, sowohl für die Überlassung dieses Themas als auch für die Betreuung der vorliegenden Arbeit. Ein mindestens ebenso großer Dank gebührt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Christian Ukena für die hervorragende Hilfe bei den Auswertungen der Ergebnisse, Unterstützung bei der Recherche und Durchführung der gesamten Arbeit und vor allem auch bei der Organisation der Postervorträge bzw. Publikationen. Darüber hinaus möchte ich Dr. Ukena dafür danken, dass er sich stets die Zeit genommen hat, mit mir gemeinsam Probleme bei der Arbeit zu erörtern, Denkanstöße zu liefern und diese Arbeit kritisch zu lesen.

Ebenfalls möchte ich an dieser Stelle der gesamten Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Homburg Saar für die Unterstützung danken. Ein großer Dank gilt auch Frau Dagmar Allar. Als Sekretärin der Bluthochdruckambulanz hat sie mir mit vielen netten und aufmunternden Worten während der Umsetzung dieser Arbeit sehr geholfen. Daneben möchte ich Frau Kiefer für die fachkundige Unterstützung bei der Auswertung der Langzeit-EKGs danken.

Ich danke meinen Freunden für die Unterstützung, für die Ablenkung und für die schöne gemeinsame Zeit, die mich stets motiviert hat. Ganz besonders möchte ich Olga Maria Drygala, Mauritz Weins (geb. Roeb), Dr. Alexander Bastian, Rebecca Bastian und Dr. Rainer Rebling für mehrmaliges Korrekturlesen, Hilfe bei Programmen und Formatierungen und vor allem für ständige moralische Unterstützung danken. Ihr ward stets bei allen Problemen die richtigen Ansprechpartner. Danke dafür!!! Ein großes Dankeschön gilt ebenso dem aufmunternden Schmunzeln und Lachen meines Sohnes Leonhard.

Ich danke auch meiner Mutter ganz herzlich für ihre Liebe, ihre motivierenden Worte und Unterstützung jeglicher Art während all der Zeit des Studiums, dieser Arbeit und darüber hinaus. Auch dafür ein herzliches Dankeschön!