

**Die kardiale Baroreflexsensitivität  
als Prädiktor für ein Ansprechen auf die  
interventionelle renale Sympathikusdenervation  
bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Bauer, Sarah Maria**

**2017**

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. C. Meyer-Zürn
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Hofbeck

Für meine Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Gegenstand der Arbeit .....	1
1.2 Die therapierefraktäre arterielle Hypertonie .....	1
1.3 Die interventionelle renale Sympathikusdenervation .....	4
1.3.1 Historische Ansätze: Die chirurgische Sympathektomie.....	5
1.3.2 Physiologie der Sympathikusdenervation.....	6
1.3.3 Aktueller Kenntnisstand.....	8
1.4 Die Baroreflexsensitivität .....	12
1.5 Ziel der Dissertation .....	14
<b>2. Methodik</b> .....	<b>15</b>
2.1 Studienpopulation und Studienablauf .....	15
2.2 Durchführung der renalen Sympathikusdenervation .....	17
2.3 Erhebung des arteriellen Blutdrucks .....	18
2.4 Erhebung der Baroreflexsensitivität .....	19
2.5 Statistische Auswertung.....	21
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
3.1 Klinische Charakteristika und Demographie der Studienpopulation .....	23
3.2 Einfluss der Sympathikusdenervation auf den Blutdruck .....	25
3.3 Die kardiale Baroreflexsensitivität als Prädiktor für ein Ansprechen auf die Sympathikusdenervation.....	26

<b>4. Diskussion .....</b>	<b>34</b>
4.1 Die renale Sympathikusdenervation und das sympathische System .....	35
4.2 Die kardiale Baroreflexsensitivität als Prädiktor für ein Ansprechen auf die renale Sympathikusdenervation.....	36
4.3 Die Blutdruckmessung .....	39
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick .....	41
4.5 Limitationen .....	42
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>44</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>45</b>
<b>7. Veröffentlichung .....</b>	<b>52</b>
<b>8. Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>52</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>53</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ABDM	Ambulantes Blutdruck-Monitoring (24-Stunden Messung)
ACE	Angiotensin-converting-enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
AUC	Area under the curve
BD	Blutdruck
BMI	Body-Mass-Index
BRS	Baroreflexsensitivität
BRS <sub>PRSA</sub>	Baroreflexsensitivität ermittelt durch die PRSA Methode
BRS <sub>SEQ</sub>	Baroreflexsensitivität ermittelt durch die SEQ Methode
CI	Konfidenzintervall
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
HZV	Herzzeitvolumen
JNC	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MSNA	Muskulär-sympathische Nervenaktivität
PRSA	Phase-Rectified Signal Averaging (Phasengerichtete Signalmittelung)
RDN	Renale Sympathikusdenervation
RRI	RR-Intervall
SEQ	Sequenz
Symplicity HTN	Renal Sympathetic Denervation in Patients with Treatment-Resistant Hypertension
ROC	Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)

### 1. Einleitung

#### 1.1 Gegenstand der Arbeit

Gegenstand der Forschungsarbeit und dieser Dissertation ist es, die kardiale Baroreflexsensitivität als Prädiktor für ein Ansprechen auf die renale bilaterale Sympathikusdenervation bei therapieresistenter arterieller Hypertonie zu evaluieren.

Die Entstehung von Bluthochdruck ist multifaktoriell; nicht nur sympathische Überaktivität, auch genetische Faktoren, Lebensstil, Psyche, Ernährung und Gewicht haben großen Einfluss auf die Pathogenese [1-4]. Daher ist kaum zu erwarten, dass alle Patienten gleich ausgeprägt auf die katheterbasierte renale Sympathikusdenervation ansprechen – ein interventionelles Verfahren zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie, mit dem Ziel, die renale und zentrale Sympathikusaktivität zu vermindern.

Prospektiv beobachteten wir eine Kohorte von Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck über 12 Monate, die eine interventionelle renale Sympathikusdenervation erhielt. Vor der Intervention wurden unter Standardbedingungen simultan ein hochauflösendes Elektrokardiogramm (EKG) und eine nichtinvasive kontinuierliche Blutdruckmessung aufgezeichnet. Mit Hilfe von phasengerichteter Signalmittelung (Phase Rectified Signal Averaging, PRSA [5]) – einem Verfahren, um aus biologischen Signalen Störfaktoren computerbasiert herauszurechnen – wird aus diesen Aufzeichnungen die Baroreflexsensitivität ( $BRS_{PRSA}$ ) ermittelt. Es soll die Hypothese untersucht werden, dass von einer Sympathikusdenervation vor allem solche Patienten profitieren, bei denen die arterielle Hypertonie durch ein Ungleichgewicht der autonomen Funktion, genauer, einer Überaktivität der sympathischen Aktivität bedingt ist, was anhand der Baroreflexsensitivität gemessen werden kann.

#### 1.2 Die therapierefraktäre arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist eine der wichtigsten Ursachen für die weltweite kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und stellt aufgrund ihrer hohen

## 1. Einleitung

Prävalenz eine Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Über viele Jahre führt sie meist ohne gravierende klinische Symptomatik zu schwerer Gefäß-, Nieren-, Herz-, und Augenschädigung. In allen Altersklassen erhöht die arterielle Hypertonie die Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse wie Apoplex (hämorrhagisch und ischämisch), Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, plötzlichem Herztod, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Niereninsuffizienz [6]. Bereits ab Blutdruckwerten von 115 mmHg systolisch und 75 mmHg diastolisch steigt das Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben je 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch um das Doppelte [7].

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der europäischen Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 30% und 45% [8]. In Westeuropa liegt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie erwachsener Frauen bei 29,3% und erwachsener Männer bei 42,2% [9]. Sie unterscheidet sich kaum mehr zwischen industrialisierten und nicht-industrialisierten Ländern. Nur Männer in industrialisierten Ländern haben im Vergleich zu nichtindustrialisierten Ländern eine leicht höhere Prävalenz [9]. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie steigt mit zunehmendem Alter [8]. Mit einer sich ändernden Altersverteilung steigt folglich auch die weltweite Prävalenz dieser Erkrankung. So sollen nach Hochrechnungen von Kearny et al. 2025 weltweit 1,56 Milliarden Erwachsene die Kriterien für die Diagnose Bluthochdruck erfüllen [10] – eine enorme Herausforderung für das öffentliche Gesundheitssystem.

Eine arterielle Hypertonie, bei der keine Ursache festgestellt werden kann, wird als primär oder essentiell bezeichnet. Die Genese der essentiellen arteriellen Hypertonie ist nicht endgültig geklärt und von multifaktorieller Ätiologie. Genetische Komponenten, aber auch Lebensstil, hormonelle Einflüsse und die Psyche sind Faktoren, die zu einem Bluthochdruck führen können. Liegt dem Bluthochdruck eine bekannte und prinzipiell therapierbare Ursache wie Erkrankungen der Niere, ein Conn-Syndrom, ein Hypercortisolismus, ein Phäochromozytom, ein Adrenogenitales Syndrom, eine Akromegalie, ein Hyperparathyreoidismus, eine Hyperthyreose, eine Aortenisthmusstenose, eine medikamenteninduzierte Hypertonie oder ein Schlafapnoe-Syndrom zugrunde, spricht man von einer sekundären Hypertonie [4]. Die Pathogenese der



## 1. Einleitung

arteriellen Hypertonie beruht auf einem erhöhten Herzzeitvolumen (HZV) und einer Erhöhung des Gefäßwiderstands; beides wird durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und den Sympathikotonus reguliert [11-13].

Die Definitionskriterien der arteriellen Hypertonie sind ab einem systolischen Druck von über 140 mmHg und einem diastolische Blutdruck von über 90 mmHg erfüllt. Es erfolgt eine Einteilung in Hypertonie Grad 1-3, wobei eine Hypertonie Grad 3 einen systolischen Druck von mindestens 180 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von mindestens 110 mmHg erfordert. Eine isolierte systolische Hypertonie besteht bei einem systolischen Blutdruck von über 140 mmHg und normalen diastolischen Blutdruckwerten von unter 90 mmHg [6, 8] .

Um Spätfolgen und das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen zu reduzieren, formuliert das 8. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC) als Therapieziel, den Blutdruck (BD) unter 140/90 mmHg zu senken [14]. In den ESC-Guidelines wird seit 2013 keine striktere Blutdruckeinstellung für Hypertoniker mehr gefordert, welche als Komorbidität zusätzlich unter einem Diabetes mellitus oder einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, außer im Falle einer Proteinurie. Bei älteren Patienten mit arterieller Hypertonie (Patienten >60 Jahre) soll der Blutdruck unter 150/90 mmHg gesenkt werden [8, 14].

Als Therapiemöglichkeiten stehen heute nach der Änderung des Lebensstils vor allem medikamentöse Therapieschemata zur Verfügung. Trotzdem gelingt es oft nicht, den Blutdruck ausreichend zu senken [15]. Dazu kommen die Limitationen von medikamentösen Therapien: Unzureichende Patientencompliance bei fehlenden körperlichen Symptomen durch die arterielle Hypertonie und fehlendem Krankheitsbewusstsein, Polypharmakotherapie sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Als therapieresistent bezeichnet man eine arterielle Hypertonie, wenn trotz adäquater Therapie die Zielblutdruckwerte nicht erreicht werden können und daher der Blutdruck langfristig nicht suffizient gesenkt werden kann. Dabei muss eine konsequente Medikation mit mindestens drei antihypertensiven

## 1. Einleitung

Medikamenten – davon eines ein Diuretikum – in ihrer maximalen oder höchsttolerierten Dosis bestehen [4, 15]. Genau abgegrenzt werden muss die echte therapieresistente Hypertonie gegenüber anderen Formen unkontrollierter Hypertonie, bei denen hohe Blutdruckwerte trotz Therapie nicht durch eine Resistenz, sondern Faktoren wie mangelhaftes Therapieregime oder unzureichende Compliance des Patienten bedingt sind und durch eine Optimierung potentiell gesenkt werden könnten [4, 15]. Die Prävalenz des therapieresistenten Bluthochdrucks ist nicht bekannt, wird aber auf 5 bis 30% der Patienten mit arterieller Hypertonie geschätzt [8, 16, 17]. Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck haben ein besonders großes Risiko für kardiovaskuläre oder renale Ereignisse [16, 18]. Insbesondere diese Patienten benötigen alternative Therapiestrategien, um den Blutdruck suffizient zu senken.

### **1.3 Die interventionelle renale Sympathikusdenervation**

Die renale Sympathikusdenervation ist ein interventionelles Verfahren, welches seit Juni 2007 im Rahmen von klinischen Studien als Therapieoption bei resistenter arterieller Hypertonie angewandt wird [19]. Mit Hilfe eines Katheters werden bilateral in beiden Nierenarterien durch transmurale Stromapplikation etwa 6 bis 8 longitudinal und rotiert versetzte Läsionen gesetzt. Dabei soll das die Gefäßwand der Nierenarterien begleitende sympathische Nervengeflecht zerstört und damit eine Reduktion der sympathischen Aktivierung erreicht werden. Neuere Ablationskatheter bieten die Möglichkeit einer einzigen zirkulären Ablation. Ziel der Ablation ist es, efferente und afferente Sympathikusfasern zu veröden, um somit über Gefäßwiderstand und den sympathischen Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in die komplexe autonome Blutdruckregulation eingreifen zu können und eine Blutdruckreduktion zu erreichen.

## 1. Einleitung

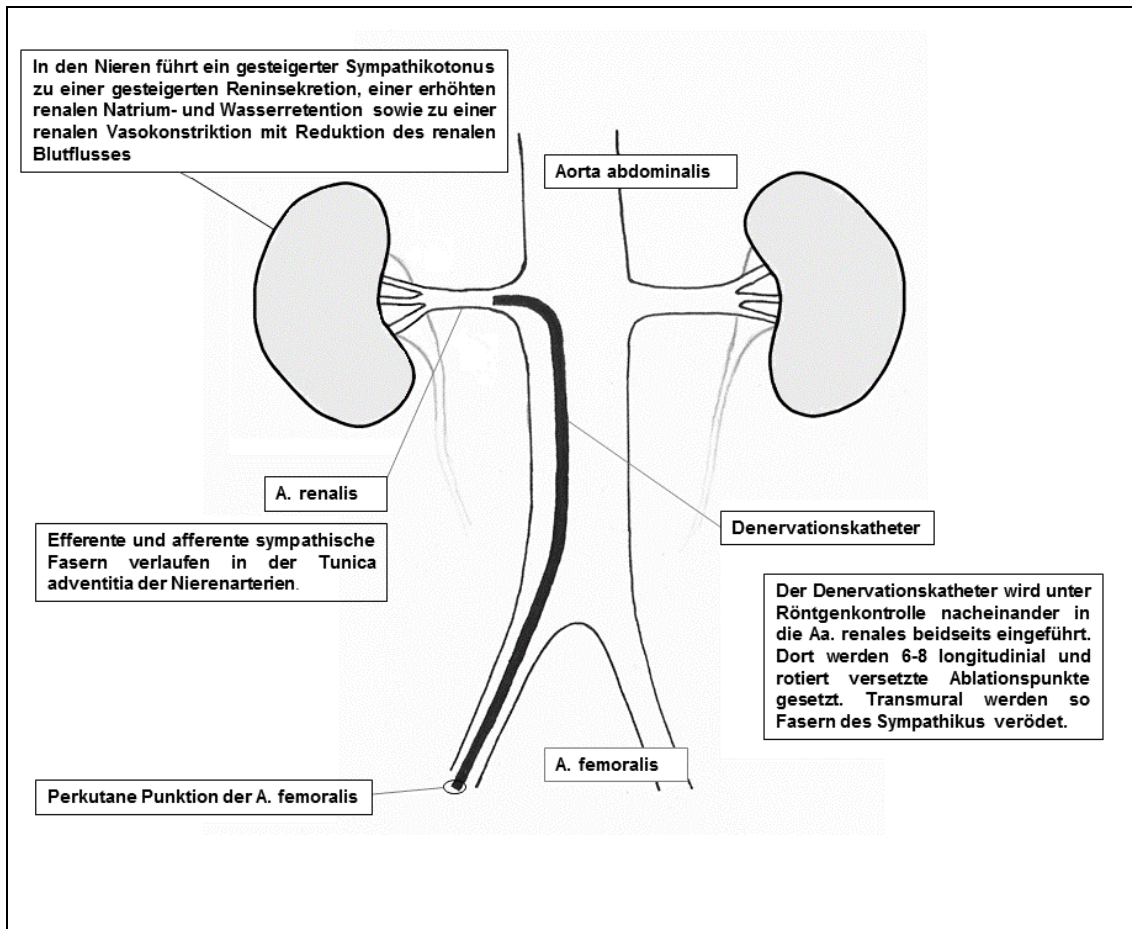


Abbildung 1: Schemazeichnung der renalen Sympathikusdenervation.

### 1.3.1 Historische Ansätze: Die chirurgische Sympathektomie

Die pathophysiologische Überlegung der Sympathikusdenervation resultiert aus einer historischen Methode zur Blutdrucksenkung. Die Erkenntnis, dass eine arterielle Hypertonie trotz häufig milder oder fehlender Symptome langfristig zu schweren Organschäden sowie zu erhöhter Mortalität führt, war schon Anfang des 20. Jahrhunderts vorhanden. Aufgrund begrenzter medikamentöser Therapiemöglichkeiten und wissend, dass die Nieren und der Gefäßwiderstand autonom durch den Sympathikus gesteuert werden und dieser für die Genese des Bluthochdrucks entscheidend ist, entstand die Überlegung, diese Steuerung chirurgisch zu unterbrechen [20-22].

In den 1940er und 1950er Jahren wurde die chirurgische Sympathektomie zur Blutdrucksenkung eingesetzt. [22-25]. Besonders schwer von der arteriellen

## 1. Einleitung

Hypertonie betroffene Patienten wurden unterschiedlich ausgedehnter Formen der Sympathektomie wie der supradiaphragmatisch bilateralen, der totalen Sympathektomie sowie der lumbodorsalen Splanchniektomie unterzogen [26, 27]. Dabei wurden die Paravertebralganglien des Truncus sympathicus, je nach Operationsverfahren, zwischen dem zweiten thorakalen Ganglion und dem zweiten lumbalen Ganglion in unterschiedlicher Ausdehnung entfernt [22]. Der Blutdruck konnte in einigen Studien deutlich gesenkt werden [21, 26, 27]. Dies bekam eine besondere Relevanz im Blick auf die Prognose der Patienten: Smithwick konnte 1955 in einer großen Studie mit 2070 Patienten, die über fünf Jahre nachbetreut wurden, zeigen, dass Patienten, die einer chirurgischen Splanchniektomie unterzogen wurden (N=1506) einen deutlichen Überlebensvorteil im Gegensatz zu vergleichbaren Patienten mit konservativer Therapie (N=564) hatten [27]. Die Nebenwirkungen waren jedoch erheblich: Allein die operative Mortalität betrug zwischen 0,7% und 10,9% [25, 27], die Patienten mussten nach dem Eingriff mehrere Wochen stationär betreut werden, Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen sowie erektile Dysfunktion waren häufige Komplikationen [27]. Nahezu alle Patienten litten direkt postoperativ unter einer orthostatischen Hypotension; nach einem Nachuntersuchungszeitraum von 10 Jahren war diese Komplikation weiterhin bei 20% der Überlebenden zu finden [25].

Die schwerwiegenden Nebenwirkungen und die hohe Mortalität ließen die chirurgische Sympathektomie als Therapieoption der arteriellen Hypertonie mit der Entwicklung neuer und effektiver Antihypertensiva in den Hintergrund treten.

### **1.3.2 Physiologie der Sympathikusdenervation**

Der Ansatzpunkt der renalen Sympathikusdenervation, den Blutdruck bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie zu senken, lässt sich anhand der Physiologie veranschaulichen.

Bei der interventionellen Sympathikusdenervation werden efferente und afferente sympathische Fasern, welche die Nierenarterien begleiten, durch Stromapplikation verödet. So wird versucht, in die komplexe autonome

## 1. Einleitung

Steuerung der Niere einzugreifen. Die efferenten sympathischen Fasern, welche die Niere innervieren, stammen aus dem thorakolumbalen Grenzstrang (Th10-L3) und beeinflussen über Reninsekretion, renalen Blutfluss, Natrium- und Wasserrückresorption wichtige, an der Pathogenese der arteriellen Hypertonie beteiligte Mechanismen [11, 12, 20, 28]. Ein gesteigerter Sympathikotonus führt an den Nieren noradrenalinvermittelt über  $\beta$ 1-Adrenozeptoren zu einer gesteigerten Reninsekretion, über  $\alpha$ -1b-Adrenozeptoren zu einer erhöhten renalen Natrium- und Wasserretention sowie über  $\alpha$ -1a-Adrenozeptoren zu einer renalen Vasokonstriktion mit Reduktion des renalen Blutflusses [11, 12]. Werden die sympathischen Nerven der Niere stimuliert, kann eine erhöhte Noradrenalinproduktion registriert werden [29]. Nach Durchführung der perkutanen interventionellen renalen Sympathikusdenervation wird weniger Noradrenalin ausgeschüttet [19, 28, 30, 31].

Auch die afferenten sympathischen Fasern sind Ansatzpunkt der renalen Denervation. Ziel ist es zusätzlich den zentralen Sympathikotonus zu senken. Elektrische Stimulation der renalen Nerven bei Schafen führte zu einer Erhöhung des Blutdrucks und zu einer Abnahme der Herzfrequenz als Ausdruck der kurzfristigen afferenten Nervenaktivität [31]. Im Februar 2013 konnte bei Patienten mit Bluthochdruck gezeigt werden, dass nach der renalen Denervation die Sympathikusaktivität – direkt gemessen mittels muskulär-sympathischer Nervenaktivität (MSNA) – reduziert ist. Die MSNA ist eine invasive Methode zur Messung des Sympathikotonus, dabei werden feine Elektroden direkt in den Muskel eingebracht. Der „Officeblutdruck“, also der Blutdruckmesswert in der Arztpraxis, berechnet durch die Mittelung von drei aufeinanderfolgender Messungen in Ruhe, sowie multi-unit und single-unit MSNA von sympathischen vasokonstriktiven Neuronen waren drei Monate nach Ablation signifikant reduziert [32], was auf eine zentrale Veränderung des Sympathikotonus hindeutet.

Die autonome Regulation des Natrium- und Wasserhaushalts sowie des Gefäßwiderstands wird überwiegend durch den Sympathikus reguliert. Bei einer chronisch pathologisch gesteigerten Sympathikusaktivität führt dies über ein erhöhtes Herzzeitvolumen und einen erhöhten peripheren Widerstand zur

## 1. Einleitung

Entstehung und zur Aufrechterhaltung einer arteriellen Hypertonie. Hier kann an einer sensitiven Stelle in die autonome Steuerung eingegriffen werden. Bei Betrachtung der Physiologie der renalen Denervation wird klar, dass vor allem Patienten mit einer Dysbalance der autonomen Funktion von diesem interventionellen Therapieverfahren profitieren.

### 1.3.3 Aktueller Kenntnisstand

Der aktuelle Kenntnisstand stützt sich neben vielen anderen Studien auf die multizentrischen Symplicity HTN (Renal Sympathetic Denervation in Patients with Treatment-Resistant-Hypertension) Studien 1-3 [19, 30, 33]. Die multizentrische Pilotstudie Symplicity HTN-1, die Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie zwischen Juni 2007 und November 2008 einschloss, erbrachte vielversprechende Ergebnisse: 45 Patienten erhielten eine Sympathikusdenervation, 5 Patienten, die aus anatomischen Gründen ausgeschlossen wurden, dienten als Kontrollgruppe. Ausgehend von einem mittleren Office-Blutdruck vor der Intervention in der Gruppe der behandelten Patienten von 177/101 mmHg konnte eine Blutdrucksenkung von 14/10, 22/11 und 27/17 mmHg nach 1, 6 und 12 Monaten erzielt werden. Schwere Nebenwirkungen traten keine auf, so dass das Verfahren als sicher eingestuft werden konnte [19]. Die 2011 veröffentlichten Ergebnisse von 153 Patienten nach 24 Monaten zeigten auch einen langfristig anhaltenden Effekt auf den Blutdruck. Zwei Jahre nach der Intervention konnte eine Blutdruckreduktion von 32/14 mmHg im Vergleich zur Einschlussuntersuchung festgestellt werden [34].

Von diesen Ergebnissen motiviert wurde 2009 eine erste randomisierte Studie initiiert. Von Juni 2009 bis Januar 2015 wurden 106 Patienten in 24 Zentren in die Symplicity HTN-2 Studie eingeschlossen. Nach zwei Wochen dokumentierter Einnahme der antihypertensiven Medikation und weiterhin persistierenden Office-Blutdruckwerten von 160 mmHg oder mehr (über 150 mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) erhielten 52 Patienten eine perkutane interventionelle Sympathikusdenervation, 54 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Nach sechs Monaten konnte eine Blutdruckreduktion des Office-

## 1. Einleitung

Blutdrucks in der Gruppe der Sympathikusdenervation von 32 mmHg systolisch und 12 mmHg diastolisch festgestellt werden, die Kontrollgruppe dagegen zeigte kaum Veränderungen des Office-Blutdrucks im Vergleich zur Einschlussuntersuchung [30].

In beiden Studien konnten Patienten beobachtet werden, welche nicht mit einer deutlichen Verminderung des Blutdrucks auf die Intervention reagierten, auf den Eingriff somit nicht ansprachen. Patienten mit einer Reduktion des systolischen Blutdrucks von weniger als 10 mmHg wurden als sogenannte „Non-Responder“, daher ohne Ansprechen auf die Sympathikusdenervation, klassifiziert [19, 30]. Weder Alter, Geschlecht, Ethnie, koronare Herzkrankheit, Typ-2 Diabetes, Hyperlipidämie noch systolische- und diastolische Office-Blutdruckwerte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Herzfrequenz, Anzahl oder Art der antihypertensiven Medikation oder Anzahl der gesetzten Ablationspunkte konnte als Prädiktor für ein Ansprechen auf die perkutane renale Denervation identifiziert werden [19]. Unklar ist der Grund für dieses unterschiedliche Ansprechen der denervierten Patienten. Möglich ist, dass eine methodische Ursache wie eine unvollständige Ablation den ausbleibenden Effekt erklären kann. Denkbar ist auch, dass die der arteriellen Hypertonie zugrunde liegende Pathologie der Non-Responder eine andere als eine sympathische Überaktivität ist. Auch andere bislang nicht identifizierte Gründe für die ausbleibende Wirkung sind möglich.

Die in den ersten Studien erzielte Blutdruckreduktion bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie zeigte ein großes Potential der neuen Therapiemethode. Die European Society of Cardiology legte in den 2013 erschienenen Leitlinien eine Evidenzeinstufung Klasse 1 Level C für Patienten mit echter Therapieresistenz für die Sympathikusdenervation fest, allerdings mit der Empfehlung, das katheterbasierte Verfahren auf spezialisierte Zentren zu beschränken [8].

Der Ansatz, den Sympathikotonus durch die Denervation zu senken verspricht weitere Therapieoptionen bei anderen Pathologien, wie zum Beispiel bei Schlafapnoe, bei pathologischer Glukosetoleranz und bei Linksventrikulärer

## 1. Einleitung

Hypertrophie (LVH). Eine Reduktion des Schweregrads der Schlafapnoe sowie eine Verbesserung der Glukosetoleranz wurden in einer Studie mit 10 Patienten als Effekt neben der Blutdruckreduktion nach der Sympathikusdenervation beobachtet [35]. Auch der Einsatz der kathetergestützten Sympathektomie bei Linksherzhypertrophie zeigte in einem Kollektiv mit 46 Patienten mit kombinierter therapierefraktärer arterieller Hypertonie und LVH erste positive Ergebnisse. Zusätzlich zur systolischen und diastolischen Office-Blutdruckreduktion nach sechs Monaten konnte eine Reduktion der Septumdicke und eine Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion festgestellt werden [36]. Eine Anwendung der renalen Denervation bei Patienten mit moderater arterieller Hypertonie bei 54 Patienten wurde 2013 veröffentlicht, die neben einer Office-Blutdruckreduktion von 13 mmHg systolisch und 7 mmHg diastolisch auch parallel eine Reduktion des Blutdrucks im ambulanten Blutdruck-Monitoring (ABDM) bei 36 Patienten von 14 mmHg systolisch und 7 mmHg diastolisch feststellen konnte [37].

Um den breiten Einsatz der perkutanen interventionellen renalen Sympathikusdenervation zu ermöglichen, war es notwendig, die festgestellte Blutdruckreduktion und die Sicherheit in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie zu verifizieren. Die in den USA durchgeführte, randomisierte, einseitig verblindete Symplicity HTN-3 Studie mit einer placebobehandelten Kontrollgruppe hatte als Ziel, die Sicherheit und Effektivität der bilateralen Sympathikusdenervation zu evaluieren. 535 Patienten wurden zwischen Oktober 2011 und Mai 2013 in 88 Zentren in den USA in die Studie eingeschlossen. Gemäß der geltenden Richtlinien für die Diagnosestellung und Therapieüberwachung der arteriellen Hypertonie sollte auch die Blutdruckreduktion im ambulanten Blutdruck-Monitoring über 24 Stunden festgehalten werden. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Differenz des systolischen Office-Blutdruck bei Studieneinschluss und 6 Monate nach der Intervention, festgelegt mit mindestens 5 mmHg. Die Kontrollgruppe erhielt ebenso eine invasive Untersuchung im Katheterlabor mit Punktion der Femoralarterie und anschließender Angiographie, allerdings ohne renale Denervation. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1, Denervation zu Scheinbehandlung, eingeschlossen [38]. Die Kontrollgruppe bestand aus 171



## 1. Einleitung

Patienten, einer Intervention wurden 364 Patienten zugeführt. Nach sechs Monaten zeigte sich weder im ambulanten Blutdruckmonitoring noch in der Office-Blutdruckmessung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, obwohl in beiden Gruppen jeweils eine signifikante Reduktion des Blutdrucks festgestellt werden konnte. Der systolische Office-Blutdruck in der Gruppe der Sympathikusdenervation veränderte sich nach sechs Monaten um -14,13 mmHg und um -11,74 mmHg in der Kontrollgruppe (Differenz 2,39 mmHg). Der mittlere systolische Blutdruck in der ambulanten 24-Stunden Blutdruckmessung der Denervationsgruppe war nach sechs Monaten um 6,75 mmHg geringer und ebenso um 4,79 mmHg geringer in der Kontrollgruppe. Die Differenz der Gruppen betrug im Mittel jedoch nur 1,96 mmHg. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Sicherheit [33]. Weitere Analysen des Patientenkollektivs sowie eines Kollektivs aus Japan zeigen jedoch einen positiven Effekt der Sympathikusdenervation auf den morgendlichen Blutdruck sowie auf den nächtlichen Blutdruck im ABDM [39].

2015 wurden die ersten Ergebnisse des Global Symplicity registry (GSR) veröffentlicht. 998 Patienten in 134 Zentren in Kanada, Westeuropa, Lateinamerika, Osteuropa, Südafrika, im Mittleren Osten, Asien, Australia, und Neuseeland wurden von Februar 2012 bis September 2013 in die prospektive Registerstudie eingeschlossen, erhielten eine renale Sympathikusdenervation und wurden engmaschig nachkontrolliert. Dort zeigte sich nach einem Jahr nach der Sympathikusdenervation eine deutliche Blutdruckreduktion. In dem heterogenen Kollektiv konnte ausgehend von einem systolischen Office-Blutdruck von 163,5 mmHg nach sechs Monaten eine Reduktion von 11,6 mmHg registriert werden, in ABDM konnte ausgehend von 151,5 mmHg eine Reduktion von 6,6 mmHg gemessen werden, wobei in der Patientengruppe mit höheren Blutdruckwerten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine größere Blutdruckreduktion nach der Sympathikusdenervation festgestellt werden konnte [40].

Im Gegensatz zur chirurgischen Sympathektomie ist die katheterbasierte perkutane Sympathikusdenervation minimalinvasiv und daher mit geringen intrainerventionellen und postinterventionellen Komplikationen verbunden.

## 1. Einleitung

Trotzdem birgt sie im Vergleich zur medikamentösen Therapie die Gefahr unmittelbarer Komplikationen. Eine Verletzung der Gefäßwand, insbesondere eine Dissektion oder auch eine sich durch die Intervention längerfristig entwickelnde Stenose in der A. renalis, eine Embolie oder eine allergische Reaktion sind möglich. Die Sicherheit des Verfahrens ist jedoch mittlerweile anerkannt und vergleichbar mit anderen perkutanen Interventionen. Vor allem auch die Nierenfunktion wird durch das Verfahren nicht eingeschränkt [14, 19, 38]. Ob eine langfristige Blutdrucksenkung möglich ist, muss weiter untersucht werden. Eine Reinnervation durch Fasern des Sympathikus ist prinzipiell möglich. Außerdem veranlasst die starke Schwankung bezüglich des Ansprechens auf die renale Sympathikusdenervation zur Überlegung, welche Patienten von einer solchen Intervention profitieren.

### **1.4 Die Baroreflexsensitivität**

Das Kardiovaskuläre System wird durch das autonome Nervensystem reguliert, also durch den Tonus von Sympathikus und Parasympathikus. Um Informationen über die Aktivität des autonomen Nervensystems zu erhalten stehen laborchemische Methoden wie das Noradrenalin-„Spillover“, bei dem die kurze Halbwertszeit des im Körper zirkulierenden Noradrenalins genutzt wird um durch laborchemische Messung der NoradrenalinKonzentration auf die Aktivität des Sympathikus zu schließen, oder die Messung der MSNA zur Verfügung. Diese Methoden sind allerdings invasiv und mit großem Aufwand im klinischen Alltag verbunden.

Erkenntnisse über die Aktivität des autonomen Nervensystems können aber auch nichtinvasiv gewonnen werden. Die Wechselwirkung zwischen Blutdruck und Herzfrequenz – der Baroreflex – ist der wichtigste neuronale Regulationsmechanismus zur kurzfristigen Blutdruckkontrolle und Ausdruck der Funktionalität des autonomen Nervensystems. Steigt der Blutdruck, kommt es durch die Aktivierung von arteriellen Barorezeptoren zu einer Reflexbradykardie sowie zu einer Abnahme der Inotropie, des peripheren Gefäßwiderstands und des venösen Rückflusses, um das HZV konstant zu halten. Bei einer

## 1. Einleitung

abnehmenden Aktivität der Barorezeptoren kommt es zu Tachykardie und gesteigerter kardialer Inotropie sowie zu einer Zunahme des peripheren Widerstands und des venösen Rückflusses [41]. Dabei gibt es einen zeitlichen Unterschied zwischen parasymphathischer und sympathischer Reaktion: Die Antwort auf einen schnellen Blutdruckanstieg wird parasymphatisch vermittelt (200 bis 600 ms), die 2-3 Sekunden danach auftretende vasomotorische Reaktion wird durch das sympathische System vermittelt [41].

Der funktionelle Status des Baroreflexes ist die Baroreflexsensitivität. Um die kardiale Baroreflexsensitivität zu ermitteln, werden arterieller Blutdruck und Herzfrequenz kontinuierlich aufgezeichnet. Die früher übliche invasive Methode, die Änderung der Herzfrequenz nach intravenöser Angiotensin- oder Phenylephrininjektion zur Blutdrucksteigerung zu messen, um daraus die Baroreflexsensitivität zu errechnen [42-44], ist heute durch eine nichtinvasive Vorgehensweise ersetzt. Auch die Vorgehensweise, mittels Valsalva-Manöver durch intrathorakale Drucksteigerung auf die Barorezeptoren einzuwirken und die Reaktion zu quantifizieren ist kaum mehr gebräuchlich: Der Zusammenhang spontaner Fluktuationen von arteriellem Blutdruck und der Herzfrequenz wird erfasst und Veränderungen der Herzfrequenz mit Veränderungen des arteriellen Blutdrucks in Relation gesetzt [41]. Ebenso wird die kontinuierliche Blutdruckmessung heute nicht mehr durch einen arteriellen Katheter, sondern nichtinvasiv mittels eines plethysmographischen Sensors am Finger gemessen. Je größer die Pulsintervallzunahme in Millisekunden pro mmHg transientem Blutdruckanstieg, also je stärker die Herzfrequenz pro mmHg Blutdruckanstieg sinkt, desto größer ist die Baroreflexsensitivität. Um die Pulsintervalle korrekt bestimmen zu können, ist ein Sinusrhythmus des Herzens Voraussetzung. Zur Definition der Dauer eines Herzzyklus im EKG wird das RR-Intervall (RRI) verwendet. Es besteht aus dem Zeitabstand zwischen den jeweils höchsten elektrischen Impulsen zweier Herzaktionen, der R-Zacke. Da EKG und die arterielle Blutdruckkurve zwei wie in vielen natürlichen Systemen vorkommende, hochkomplexe Biosignale sind, welche von verschiedenen Regulationsmechanismen gesteuert werden und von Variabilitäten und Störungen überlagert sind, können erst mit Hilfe mathematischer Verfahren

## 1. Einleitung

Zusammenhänge zwischen spontanen RR-Intervall-Änderungen und Blutdruckschwankungen gezeigt werden. Ein mathematisches Verfahren zur Berechnung der Baroreflexsensitivität ist die PRSA-Methode [45]. An einem Kollektiv von 146 Patienten mit Herzinsuffizienz konnte ein klarer Zusammenhang zwischen eingeschränkter Baroreflexsensitivität, ermittelt durch PRSA, und der Mortalität festgestellt werden [46, 47]. An einer Patientengruppe mit 941 Postinfarktpatienten konnte ebenfalls erfolgreich eine Risikostratifizierung bezüglich der 5-Jahres-Mortalität anhand der Baroreflexsensitivität durchgeführt werden [48].

Die Baroreflexsensitivität kann als Prädiktor eines erhöhten Mortalitätsrisikos genutzt werden. Eine eingeschränkte Baroreflex-Kontrolle der Herzfrequenz wird bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet [49]. Auch nimmt die Baroreflexsensitivität mit steigendem Alter ab [43]. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie wird eine deutlich verminderte Sensitivität des Baroreflexes beobachtet [42, 43, 50-52]. Wird die Beeinträchtigung der Baroreflexsensitivität durch einen pathologisch erhöhten Sympathikotonus vermittelt, ist die renale Denervation eine Therapieoption, welche direkt in die Pathomechanismen eingreift.

### **1.5 Ziel der Dissertation**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Herausarbeitung und Bewertung der kardialen Baroreflexsensitivität als nichtinvasive Methode zur Identifikation von Patienten, die von einer renalen Sympathikusdenervation profitieren.

Trotz der guten Studienlage zur Sicherheit der Sympathikusdenervation handelt es sich um ein interventionelles Verfahren, welches potentiell das Risiko seltener schwerwiegenden Komplikationen mit sich bringt. Im Klinikalltag könnte die Methode der Baroreflexsensitivität-Messung genutzt werden, um mit einem nichtinvasiven Verfahren eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, welche die Patientensicherheit erhöht, eine interindividuelle Therapieanpassung möglich macht und ökonomisiert.

### 2. Methodik

#### 2.1 Studienpopulation und Studienablauf

Die untersuchte Studienpopulation besteht aus prospektiv eingeschlossenen Patienten, die unter einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie leiden. Im Zeitraum zwischen Oktober 2010 und September 2012 erhielten sie eine perkutane renale Sympathikusdenervation. Die Patienten waren mindestens 18 Jahre alt. Alle Patienten erklärten ihr Einverständnis schriftlich. Die Studie wurde von der Tübinger Ethikkommission genehmigt.

Eingeschlossen wurden Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie: Ein systolischer Office-Blutdruck von mindestens 160 mmHg und eine ambulante Langzeitblutdruckmessung (ABDM) mit einem systolischen Mittelwert von  $\geq 130$  mmHg waren Einschlusskriterien. Diese hohen Blutdruckwerte mussten trotz einer seit mindestens zwei Wochen bestehenden, unveränderten medikamentösen antihypertensiven Therapie persistieren. Die Medikation musste aus mindestens drei Antihypertensiva – davon eines ein Diuretikum – in ihrer maximalen oder höchsttolerierten Dosis bestehen. Patienten mit zusätzlichem Diabetes mellitus Typ 2 mussten in der Office-Blutdruckmessung einen systolischen Blutdruck von mindestens 150 mmHg aufweisen [4, 8, 14, 15, 30].

Für den Studieneinschluss war außerdem der Ausschluss sekundärer Formen der arteriellen Hypertonie notwendig. Patienten mit einer sekundären Hypertonie aufgrund von endokriner Pathologien (primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Neoplasien, kongenitale Nebennierenhyperplasie, M. Cushing und Cushingsyndrom, Adrenogenitales Syndrom, Akromegalie, Hyperthyreose sowie Hyperparathyreoidismus), oder renalen Veränderungen (renoparenchymatöse Erkrankungen und renovaskuläre Erkrankungen) wurden vom Studienkollektiv ausgeschlossen. Patienten mit Schlafapnoesyndrom konnten nur dann mit eingeschlossen werden, wenn eine adäquate Therapie mit CPAP-Maske bestand. Besonders der Ausschluss einer Nierenarterienstenose war wichtige Voraussetzung. Auch ausgeschlossen werden mussten Patienten nach vorausgegangener renaler Angioplastie oder

## 2. Methodik

nach Nierenarterienstenting sowie Patienten mit anatomischen Anomalien der A. renalis und ihrer Äste, die eine renale Denervation technisch nicht durchführbar machen. Eine weitere Voraussetzung war eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von mindestens 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> um eine ausreichende Nierenfunktion zu gewährleisten. Die eGFR wurde mittels der „Modification of Diet in Renal Disease“- Formel berechnet. Um die Baroreflexsensitivität erheben zu können, wurden nur Patienten mit durchgehendem Sinusrhythmus eingeschlossen. In die Studie eingeschlossen wurden nach Überprüfung der Therapie ein Patient mit adäquat therapiertem Schlafapnoe-Syndrom (Therapie mit nächtlicher CPAP-Maske) und sechs Patienten mit lang bekannter und medizinisch überwachter chronischer Niereninsuffizienz.

Bei Studieneinschluss erhielten die Studienpatienten eine komplette körperliche Untersuchung; zusätzlich wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Im Vordergrund stand auch die Medikamentenanamnese: Gezielt wurde eruiert welche antihypertensiven Medikamente in welcher Dosierung und Regelmäßigkeit eingenommen werden. Für den Studieneinschluss wichtig war eine konsequent eingenommene, unveränderte Medikation seit mindestens zwei Wochen. Die Patienten und deren betreuende Ärzte wurden angewiesen, die medikamentöse antihypertensive Therapie nicht zu ändern, außer bei medizinischer Notwendigkeit. Die Medikation wurde bei jedem weiteren Nachbetreuungstermin erneut erfragt und sichergestellt, dass keine Änderungen in der medikamentösen Therapie erfolgt waren; falls doch wurden die Gründe dafür erhoben und die Änderungen genau protokolliert.

Vor der Denervation wurde der Office-Blutdruck unter Standardbedingungen gemessen. Es erfolgte ein ambulantes 24-Stunden Blutdruckmonitoring, sowie eine 30-minütige kontinuierliche, hochauflösende Simultanaufzeichnung von Blutdruck und EKG (Finapres-Messung) in einem ruhigen Raum in liegender Position. Außerdem erhielten die Studienpatienten eine Laborchemie zur Überwachung von Herz- und Leberenzymen, Nierenfunktion, Schilddrüsenfunktion, Elektrolyten, Glukosetoleranz (Insulin, Nüchtern glukose) und Entzündungsparametern. Sechs und zwölf Monate nach der renalen Denervation wurden die Patienten zu einer Nachuntersuchung einbestellt. Bei

diesen Nachuntersuchungsterminen wurden Vitalparameter, Laborchemie, ABDM, Office-Blutdruck, körperliche Untersuchung sowie eine erneute Anamnese mit Überprüfung der Medikation erhoben.

Für die interventionelle renale Sympathikusdenervation wurden die Patienten einen Tag vor der Intervention in stationäre Behandlung aufgenommen. Schon am Folgetag der Denervation oder in seltenen Fällen aus organisatorischen Gründen am zweiten postinterventionellen Tag konnten alle Patienten aus der stationären Behandlung im Krankenhaus entlassen werden.

### **2.2 Durchführung der renalen Sympathikusdenervation**

Nach der Einschlussuntersuchung wurden die Studienpatienten zwischen Oktober 2010 und September 2012 mittels der interventionellen renalen Sympathikusdenervation behandelt.

Bei der Sympathikusdenervation wird perkutan die A. femoralis mit einem Katheter punktiert. Der Behandlungskatheter (Flex by Ardian/Medtronic Inc., Mountain View, USA) wird mit einem Führungskatheter über die Femoralarterie nacheinander in beide Nierenarterien eingebracht, wo die Ablation stattfindet: Bilateral werden in den Aa. renales mehrere Radiofrequenzablationen unter Röntgenkontrolle durchgeführt. Von der ersten distalen Hauptarterienbifurkation bis zum proximalen Ostium werden vier bis sechs longitudinal und rotiert versetzte Ablationspunkte gesetzt. Die Ablation geschieht durch Radiofrequenz mit 8 Watt über 120 Sekunden, die Energieabgabe wird durch einen vorgegebenen Algorithmus bestimmt. Temperatur und Impedanz der Katheterspitze werden ständig überwacht und aufgezeichnet [19, 30]. Vor der Ablation wird ein Angiogramm gefertigt und sichergestellt, dass die anatomischen Voraussetzungen für die Intervention gegeben sind (Durchmesser der A. renalis >4mm, Länge >20mm, keine dual angelegte Nierenarterie [30]). Bei der angiographischen Beurteilung der Aa. renales wird auch eine Nierenarterienstenose ausgeschlossen.

Um während der Intervention eine aktivierte Koagulationszeit von über 250 Sekunden zu erreichen, wird Heparin verabreicht. Dem aufgrund einer Affektion von schmerzleitenden C-Fasern entstehenden viszeralem Schmerz während der Stromapplikation wird mit einer intravenösen Gabe von Analgetika und Sedativa entgegengewirkt. Die katheterbasierte interventionelle renale Sympathikusdenervation konnte in allen Fällen ohne intra- oder postinterventionelle Komplikationen durchgeführt werden.

### **2.3 Erhebung des arteriellen Blutdrucks**

Um den Effekt der Sympathikusdenervation auf den Blutdruck feststellen zu können, wurde dieser sowohl durch die Office-Blutdruck-Messung als auch durch eine ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung (ABDM) überwacht. Der Blutdruck wurde vor der Denervation sowie sechs und zwölf Monate nach der Intervention gemessen.

Die ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung erfolgt mit Geräten von Spacelabs Healthcare (oscillometric Spacelabs 90207-32 monitor; Spacelabs Healthcare, Issaquah, Washington). Tagsüber wird der Blutdruck alle 20 Minuten, nachts alle 60 Minuten gemessen und aufgezeichnet. Gemäß den Richtlinien der European Society of Cardiology und der European Society of Hypertension werden nur solche 24-Stunden Blutdruckaufzeichnungen, die mehr als 70% der Messungen erfolgreich aufzeichneten, für die weiteren Berechnungen verwendet [8]. Für jeden Patient wird einzeln der mittlere systolische und diastolische Blutdruck über den gesamten Tag berechnet. Anhand des ABDM können auch physiologische Blutdruckschwankungen im Tag-Nacht-Rhythmus oder deren Ausbleiben beobachtet werden [19, 53, 54].

Auch die Messung des Office-Blutdrucks erfolgt vor der Intervention sowie beim Nachuntersuchungstermin nach sechs und nach 12 Monaten. In sitzender Position werden in einer ruhigen Umgebung drei Blutdruckmessungen durchgeführt, davon die erste nach mindestens fünf Minuten in Ruhe, die zwei folgenden Messungen mit jeweils einem Abstand von einer Minute. Der Arm wird dabei auf Herzhöhe gelagert, eine dem Armumfang der Patienten entsprechende



Blutdruckmanschette wird für die Messung gewählt. Der gemittelte Wert der drei Messungen ergibt den Office-Blutdruck. Bei Abweichungen der nacheinander gemessenen Blutdruckwerte um mehr als 10 mmHg, werden erneut drei Blutdruckmessungen vorgenommen. Gemessen wird immer am selben Arm wie bei Studieneinschluss [4, 55].

### **2.4 Erhebung der Baroreflexsensitivität**

Vor der Intervention wurde die Baroreflexsensitivität wie folgt erhoben:

Unter Standardbedingungen, in auf dem Rücken liegender Position, in einem ruhigen Raum und nach üblicher morgendlicher Medikamenteneinnahme, werden über 30 Minuten simultan EKG und Blutdruckkurve aufgezeichnet. Für die präzisen Berechnungen wird ein dreidimensionales, hochauflösendes EKG (1,6 kHz in zueinander orthogonalen X-, Y- und Z-Ableitungen) verwendet. Zeitgleich wird die Blutdruckmessung durch einen Fingerplethysmographen (Finapres; TNO-TPD Biomedical Instrumentation, Amsterdam, The Netherlands) kontinuierlich und nichtinvasiv gemessen. Diese Aufzeichnungen werden verblindet sorgfältig auf Artefakte überprüft und diese bereinigt. Eine präzise Entfernung von Störungen, ektopen Schlägen oder Kalibrierungssignalen der plethysmographischen Blutdruckmessung erfolgt. Um die Baroreflexsensitivität aus regulären Sinusrhythmus-Herzzyklen zu berechnen, wird die QRS-Klassifikationen kontrolliert und falls notwendig von Hand korrigiert.

Die Erhebung der kardialen Baroreflexsensitivität erfolgt durch zwei unterschiedliche Verfahren,  $BRS_{PRSA}$  (Baroreflexsensitivität ermittelt durch die PRSA-Methode) und  $BRS_{SEQ}$  (Baroreflexsensitivität ermittelt durch die Sequenz-Methode).

Die Baroreflexsensitivität, die durch Phasengerichtete Signalmittelung (Phase-rectified signal averaging, PRSA) berechnet wird, wird aus Serien von RR-Intervallen, also Serien einzelner Herzzyklen und dem dazugehörigen systolischen Blutdruckverlauf berechnet. Dabei werden systolische Blutdruckanstiege der kontinuierlichen Blutdruckmessung erkannt und als

## 2. Methodik

Ankerpunkte markiert. Üblicherweise entspricht etwa die Hälfte aller Zeitpunkte den Anforderungen als Ankerpunkte. Um diese Ankerpunkte werden Intervalle einheitlicher Größe gebildet; die Größe des Intervalls wird länger gewählt als die zu erwartende Periodizität. Die Intervalle überlappen sich dabei. Aus Blutdruckaufzeichnung und EKG resultiert ein bivariates PRSA-Signal: Indem die um die Ankerpunkte gebildeten Intervalle auf die EKG Aufzeichnung übertragen werden und diese übereinander gelegt werden, entsteht ein gemittelt Signal. An diesem kann der Zusammenhang zwischen Blutdruckanstieg und der konsekutiven Verlängerung der RR-Intervalle, der sogenannte Slope, identifiziert werden. Je größer dabei die RR-Intervallzunahme desto größer der Slope. Das entstehende bivariate PRSA-Signal ermittelt daher blutdruckabhängige RR-Intervall-Periodizitäten, also Oszillationen in der Dauer von Herzzyklen, die im Zusammenhang mit einem Blutdruckanstieg stehen. Die Vervielfältigung und Mittelung dient der Bereinigung des Signals. Herzfrequenz-Variabilitäten aufgrund anderer Ursachen als Blutdruckveränderungen sowie Störungen werden ausgeblendet. Unvollständige Intervalle, wie sie zu Beginn oder am Ende der Biosignalaufzeichnungen auftreten, werden eliminiert.

Um sicherzustellen, dass genügend Ankerpunkte mit den dazugehörigen Intervallen für die Berechnungen vorhanden sind, ist eine 30-minütige Aufzeichnung ausreichend: Die für die Berechnung geforderte Mindestanzahl an Ankerpunkten von 100-1000 wird sogar bei einer langsamen HF von 60/min problemlos erreicht. Von den etwa 1800 Herzschlägen in 30 Minuten qualifizieren sich dann etwa 900 Schläge als Ankerpunkte. Die Quantifizierung des bivariaten PRSA-Signals erfolgt durch die Haar-wavelet-Analyse. Um die Baroreflexsensitivität vergleichbar zu machen wird der Slope, angegeben in Millisekunden, zum Durchschnitt des systolischen Blutdruckanstieg in mmHg normalisiert [5, 45-48].

Eine weitere Methode zur Ermittlung der Baroreflexsensitivität ist die  $BRS_{SEQ}$ . Im Gegensatz zur PRSA-Methode werden nicht einzelne Schläge mit einer Blutdrucksteigerung sondern Serien mit einer kontinuierlichen Blutdrucksteigerung untersucht. Dafür werden kontinuierliche Blutdruckanstiege des systolischen Blutdrucks über drei oder mehr Herzschläge identifiziert, bei denen die RR-

Intervalle zeitgleich länger werden. Falls der Korrelationskoeffizient zwischen systolischem Blutdruck und Länge des Herzzyklus 0,85 oder größer ist, wird die Korrelation als linear angesehen und der Slope, also die Zunahme des RR-Intervalls bei Blutdruckanstieg, für alle Ereignisse berechnet. Durch die Mittelung aller einzelnen Slopes erhält man die Sensitivität des kardialen Baroreflexes,  $BRS_{SEQ}$  [51].

### 2.5 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung werden wie folgt angegeben: Kategoriale Variablen werden im Verhältnis angegeben und mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test berechnet. Ergebnisse für kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Vergleiche werden durch Mittelwerte von einfachen Varianzanalysen (ANOVA, analysis of variance) für ungepaarte Variable oder mittels des t-Tests für gepaarte Variable durchgeführt. Um kontinuierliche Variable auf Korrelation untereinander zu untersuchen wird der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient angewandt.

Als Ansprechen auf die renale Sympathikusdenervation wird eine Reduktion des mittleren systolischen Blutdrucks in der ambulanten 24-Stunden Blutdruckmessung (ABDM) von mindestens 10mmHg sechs Monate nach der Denervation definiert. Die entsprechenden Patienten werden als „Responder“ klassifiziert.

Der prädiktive Wert des Ansprechens auf die renale Sympathikusdenervation wird mittels Receiver Operating Characteristic (ROC), auch Grenzwertoptimierungskurve genannt, berechnet. Dabei wird die Abhängigkeit der Spezifität von der Sensitivität der Variable gegeneinander aufgetragen. Die Area under the curve (AUC) ist das Integral dieser Grenzwertoptimierungskurve. Die AUC ist ein leistungsstarkes Maß des prädiktiven Wertes einer Variablen. Zur Ermittlung des Konfidenzintervalls (CI) werden 1000 zufällige Resamplings mittels Bootstrapping erstellt [56].

## 2. Methodik

Zur Statistikberechnung werden außerdem Multivariable Analysen hinzugezogen: Multivariable Analysen werden durch Adaption multinominaler logistischer Regressionsmodelle umgesetzt. Dabei wird die Auswahl der Variable im Modell anhand des Akaikes Informationskriteriums getroffen [57]. Die Koeffizienten der logistischen Regression werden durch die von Menard beschriebene Technik vollständig standardisiert [58]. Die ROC-Kurven der multivariablen Modelle werden durch die AUC quantifiziert und mittels Bootstrapping verglichen.

Um zeigen zu können, dass die Baroreflexsensitivität den prognostischen Wert des Modells steigert, wird der Integrated Discrimination Improvement Index (IDI) verwendet. Dieser wurde nach der Vorgehensweise von Pencina et al. [59] berechnet.

Zur Bestimmung der statistischen Signifikanz wird ein zweiseitiger P-Wert verwendet. Statistische Signifikanz wird bei einem zweiseitigen P-Wert von  $<0,05$  angenommen. Für die Berechnungen wurden Matlab (R2011a, Mathworks inc., Natick, MA, USA), CRAN R (version 2.15.3) und SPSS (version 20.0; SPSS, Chicago, IL, USA) verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Charakteristika und Demographie der Studienpopulation

Die klinischen und demographischen Charakteristika der Studienpopulation setzten sich folgendermaßen zusammen:

Es wurden 50 Patienten prospektiv eingeschlossen. Die Patienten sind im Schnitt  $60,3 \pm 13,8$  Jahre alt, der mittlere BMI ist  $30,7 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup>. Von den 50 Patienten sind 22 Patienten (44%) weiblich und 28 männlich (56%). Die Patienten nehmen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durchschnittlich  $5,4 \pm 1,4$  antihypertensive Medikamente ein, davon der überwiegende Anteil (47 Patienten, 94%) ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten, sowie Diuretika (44 Patienten, 88%) und Kalziumkanalblocker (44 Patienten, 88%). 37 der Patienten (74%) nehmen zentrale Sympatholytika ein, bei 39 Patienten (78%) ist ein Betablocker Teil der antihypertensiven Medikation. Nur 22 Patienten (44%) nehmen Renininhibitoren ein, 12 Patienten (24%) nehmen Aldosteronantagonisten und 14 Patienten (28%) direkte Vasodilatoren ein. Zum Zeitpunkt des Nachkontrolltermins nach sechs Monaten gibt es keine signifikante Änderung der Medikation im Vergleich zur Medikation bei Studieneinschluss. Im Mittel werden nach sechs Monaten  $5,3 \pm 1,4$  ( $p=0,593$ ) blutdrucksenkende Medikamente von den Studienpatienten eingenommen.

Der mittlere systolische Blutdruck des Patientenkollektivs in der ambulanten 24-Stunden Blutdruckmessung (ABDM) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ist  $157 \pm 22$  mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck (ABDM)  $89 \pm 16$  mmHg. Als Komorbidität neben der therapierefraktären arteriellen Hypertonie haben 18 Patienten (36%) einen Diabetes mellitus Typ 2 und 15 Patienten eine koronare Herzkrankheit. Das Serum-Kreatinin der Studienpatienten ist durchschnittlich  $0,9 \pm 0,3$  mg/dl. Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit den genauen Angaben zur antihypertensiven Medikation sind zusammenfassend in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 1) aufgeführt.

### 3. Ergebnisse

Bei allen Patienten konnte die interventionelle renale Sympathikusdenervation ohne intra- oder periprozedurale Komplikationen durchgeführt werden.

**Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation**

Modifiziert nach [60]. Die Werte werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Anzahl (n) und Verhältnis (%) angegeben. Spalte 4 zeigt die p-Werte für den Vergleich Responder und Non-Responder.

	Patienten gesamt (n=50)	Responder (n=26)	Non-Responder (n=24)	p-Wert
<b>Demografie und Risikofaktoren</b>				
Alter (Jahre)	60,3 $\pm$ 13,8	61,9 $\pm$ 12,3	58,5 $\pm$ 15,4	0,547
Geschlecht (männlich)	28 (56,0%)	13 (50,0%)	15 (62,5%)	0,374
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	30,7 $\pm$ 5,7	32,7 $\pm$ 6,1	28,6 $\pm$ 4,6	0,013
Diabetes mellitus	18 (36,0%)	10 (38,5%)	8 (33,3%)	0,706
Koronare Herzerkrankung	15 (30,0%)	7 (26,9%)	8 (33,3%)	0,621
Kreatinin (mg/dl)	0,9 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,3	0,616
<b>Office-Blutdruck</b>				
Systolischer Blutdruck (mmHg)	174 $\pm$ 28	178 $\pm$ 30	168 $\pm$ 26	0,162
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	95 $\pm$ 15	99 $\pm$ 16	91 $\pm$ 13	0,067
Herzfrequenz (1/min)	69 $\pm$ 11	69 $\pm$ 13	69 $\pm$ 9	0,871
<b>Ambulante 24 h-Blutdruckmessung</b>				
Mittlerer systolischer Blutdruck (mmHg)	157 $\pm$ 22	166 $\pm$ 22	148 $\pm$ 18	0,001
Mittlerer diastolischer Blutdruck (mmHg)	89 $\pm$ 16	92 $\pm$ 16	86 $\pm$ 16	0,137
<b>Antihypertensive Medikation</b>				
Anzahl antihypertensiver Medikamente	5,4 $\pm$ 1,4	5,5 $\pm$ 1,5	5,3 $\pm$ 1,4	0,505
ACE-Hemmer/ AT1-Antagonist	47 (94,0%)	25 (96,2%)	22 (91,7%)	0,504
Renininhibitor	22 (44,0%)	9 (34,6%)	13 (54,2%)	0,164
Betablocker	39 (78,0%)	19 (73,1%)	20 (83,3%)	0,382
Kalziumkanalantagonist	44 (88,0%)	24 (92,3%)	20 (83,3%)	0,329
Diuretikum	44 (88,0%)	23 (88,5%)	21 (87,5%)	0,917
Aldosteronantagonist	12 (24,0%)	7 (26,9%)	5 (20,8%)	0,614
Zentrales Sympatholytikum	37 (74,0%)	19 (73,1%)	18 (75,0%)	0,877
Vasodilatator	14 (28,0%)	8 (30,8%)	6 (25,0%)	0,650

#### 3.2 Einfluss der Sympathikusdenervation auf den Blutdruck

Bei den Studienpatienten konnte eine deutliche Blutdruckreduktion nach sechs Monaten beobachtet werden. Der mittlere systolische Blutdruck der ambulanten 24-Stunden Blutdruckmessung ist sechs Monate nach der Sympathikusdenervation um  $8\pm 19$  mmHg niedriger als zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ( $p=0,003$ ). Der mittlere diastolische Blutdruck, ebenfalls gemessen durch die ABDM, ist beim Nachuntersuchungstermin um  $4\pm 12$  mmHg reduziert ( $p=0,022$ ).

Bei 26 (52%) der 50 Studienpatienten zeigt sich sechs Monate nach der Sympathikusdenervation eine Reduktion des mittleren systolischen Blutdrucks (ABDM) um 10 mmHg oder mehr. Diese Patienten werden als Responder klassifiziert, also als Patienten, welche auf die renale Sympathikusdenervation mit einem deutlichen Blutdruckabfall reagieren. Patienten, deren mittlerer systolischer Blutdruck (ABDM) um weniger als 10 mmHg sechs Monate nach der Sympathikusdenervation reduziert ist oder sogar ansteigt, werden als Non-Responder klassifiziert. Die Patientencharakteristika sowie die Blutdruckmesswerte der Office- und der ABDM Messung für alle Patienten und aufgeteilt nach dem Ansprechen auf die Sympathikusdenervation (Responder/Non-Responder) sind in Tabelle 1 aufgeführt. Im Vergleich der zwei Patientengruppen zeigen sich ein höherer Body-Mass-Index in der Gruppe der Responder sowie ein höherer mittlerer systolischer Blutdruck (ABDM) bei Studieneinschluss. Der BMI in der Gruppe der Responder war durchschnittlich  $32,7\pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>; deutlich geringer dagegen in der Gruppe der Non-Responder mit  $28,6\pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,013$ ). Der mittlere systolische Blutdruck (ABDM) war im Kollektiv der Responder  $166\pm 22$ mmHg im Gegensatz zu  $148\pm 18$ mmHg der Non-Responder ( $p=0,001$ ). Bei allen anderen Charakteristika waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Auch anhand des Office-Blutdrucks lässt sich der Effekt der Sympathikusdenervation feststellen. Der systolische Office-BD beträgt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses  $174\pm 28$  mmHg, der diastolische Office-BD  $95\pm 15$  mmHg. Beim Nachuntersuchungstermin sechs Monate nach der

### 3. Ergebnisse

Sympathikusdenervation ist der Office-Blutdruck merklich verändert: Der durchschnittliche systolische Office-BD des Patientenkollektivs ist sechs Monate nach der Sympathikusdenervation um  $23\pm 21$  mmHg ( $p < 0,001$ ) reduziert. Wird anhand des Office-BD das Kollektiv in Responder und Non-Responder eingeteilt, können 39 Patienten (78%) der 50 Studienpatienten als Responder definiert werden. Im Weiteren wird bei der Angabe von Respondern oder Non-Responder die Einstufung durch die ABDM-Werte verwendet.

#### **3.3 Die kardiale Baroreflexsensitivität als Prädiktor für ein Ansprechen auf die Sympathikusdenervation**

Die Ergebnisse zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen Blutdruckreduktion nach der renalen Denervation und Baroreflexsensitivität.

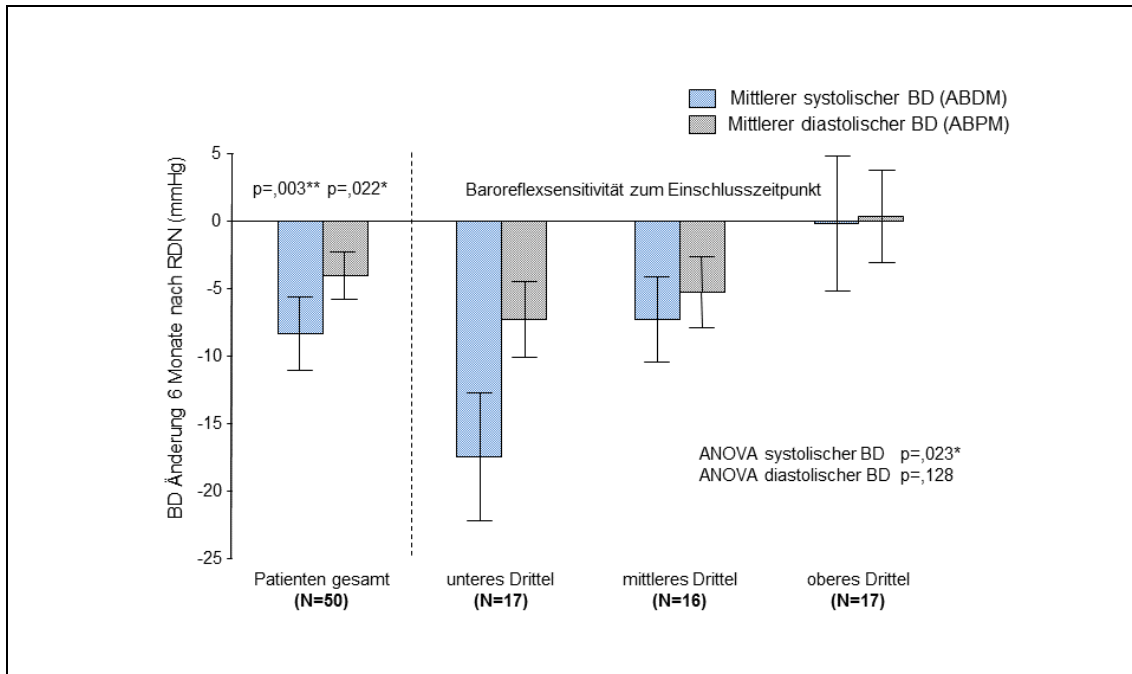
Die  $BRS_{PRSA}$  der untersuchten 50 Patienten ist im Mittel  $0,82\pm 1,48$  ms/mmHg. Dabei zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Baroreflexsensitivität und Blutdruckreduktion sechs Monate nach der Sympathikusdenervation (Korrelationskoeffizient  $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ): eine eingeschränkte präinterventionelle Baroreflexsensitivität ist ein Prädiktor für das Ansprechen auf die renale Sympathikusdenervation.

Unterteilt man die Ergebnisse der Baroreflexsensitivität, ermittelt durch die PRSA-Methode, in drei Gruppen – Patienten mit geringer-, mittlerer- und hoher Baroreflexsensitivität – lässt sich zeigen, dass Patienten mit einer geringeren Baroreflexsensitivität eine ausgeprägtere Reduktion des systolischen Blutdrucks sechs Monate nach der Denervation zeigen. Bei den Patienten des Drittels mit den geringsten  $BRS_{PRSA}$ -Werte war die Blutdruckreduktion des mittleren systolischen ABDM-Blutdrucks mit  $17\pm 20$  mmHg am stärksten ausgeprägt, gefolgt von der Blutdruckreduktion der Patienten des mittleren Terzils von  $8\pm 13$  mmHg. Die Patienten mit einer hohen Baroreflexsensitivität dagegen reagierten im Mittel kaum mit einer Änderung des mittleren systolischen Blutdrucks in der ABDM auf die Denervation ( $0\pm 20$  mmHg). Der Vergleich der drei Gruppen ist statistisch signifikant ( $p = 0,023$ ). Abbildung 2 zeigt die graphische



### 3. Ergebnisse

Darstellung der systolischen Blutdruckreduktion (ABDM) sechs Monate nach der Sympathikusdenervation abhängig von der  $BRS_{PRSA}$  eingeteilt in drei Terzile.

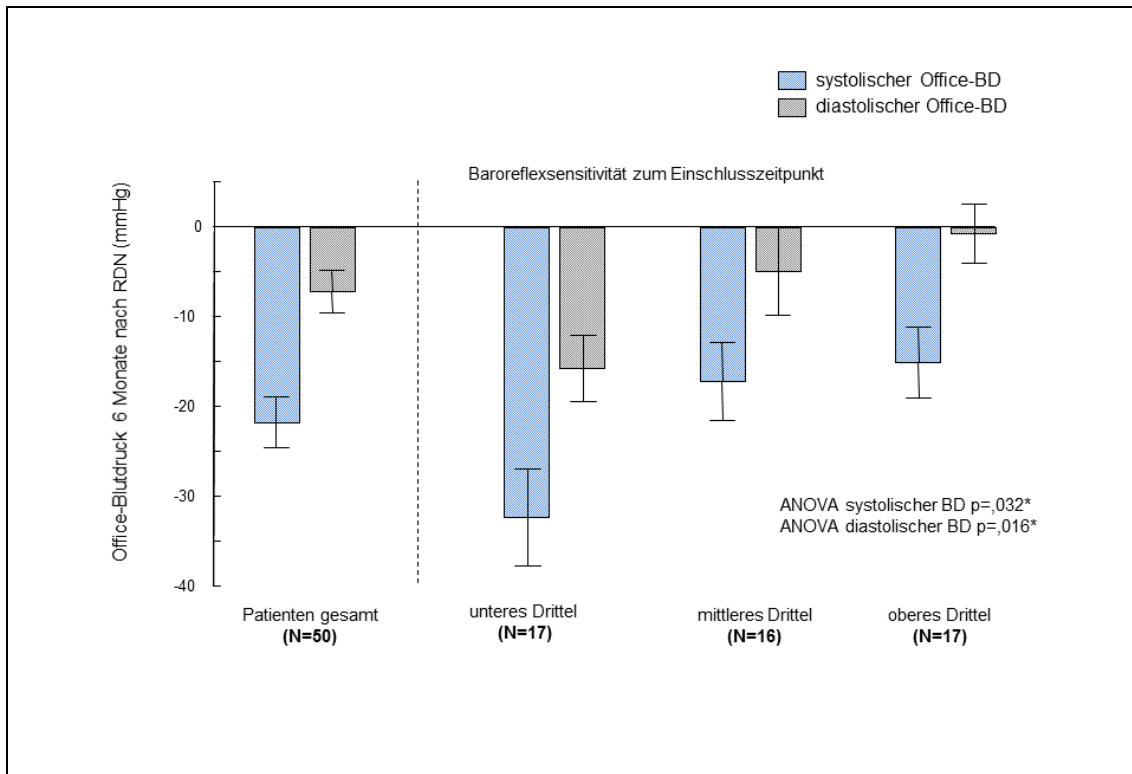


**Abbildung 2: Modifiziert nach [60]. Effekt der Sympathikusdenervation auf mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck (ABDM) bei allen Patienten nach sechs Monaten sowie die Änderung des Blutdrucks nach 6 Monaten abhängig von der Baroreflexsensitivität.**

**BD= Blutdruck. ANOVA = analysis of variance. RDN= renale Sympathikusdenervation.**

Auch der Office-Blutdruck ist im Patientenkollektiv sechs Monate nach der Sympathikusdenervation reduziert. Entsprechend der Ergebnisse der ABDM-Werte korreliert die Änderung des Office-Blutdrucks mit der  $BRS_{PRSA}$ . Die stärkste Office-Blutdruck Reduktion nach der Sympathikusdenervation ist bei den Patienten mit der am stärksten eingeschränkten Baroreflexsensitivität zu verzeichnen. Abbildung 3 zeigt dies analog zur Abbildung 2 für den Office-Blutdruck.

### 3. Ergebnisse



**Abbildung 3: Modifiziert nach [60]. Effekt der Sympathikusdenervation auf systolischen und diastolischen Office-Blutdruck bei allen Patienten nach 6 Monaten sowie Änderung des Blutdrucks nach 6 Monaten abhängig von der Baroreflexsensitivität zum Einschlusszeitpunkt.**

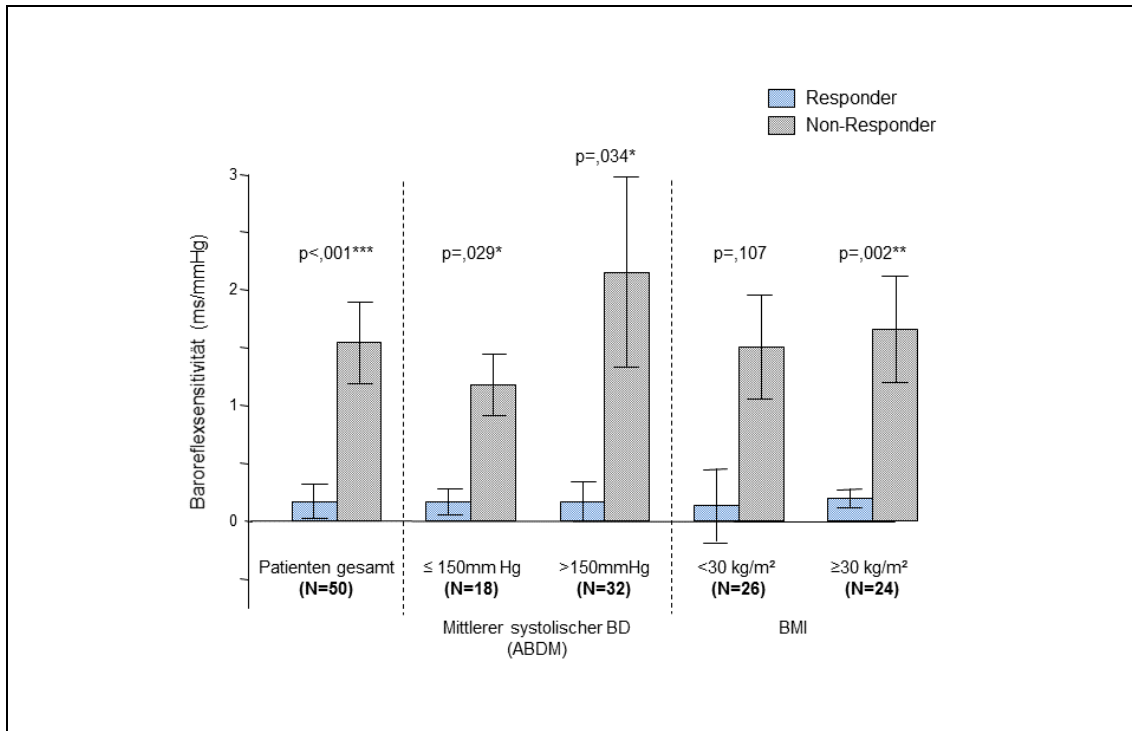
**BD= Blutdruck. ANOVA = analysis of variance. RDN= renale Sympathikusdenervation.**

Bildet man Gruppen nach Respondern und Nicht-Respondern und untersucht deren Baroreflexsensitivität, zeigt sich auch hier ein klarer Zusammenhang. Das Kollektiv der Responder hat einen deutlich geringeren mittleren  $BRS_{PRSA}$ -Wert von  $0,16 \pm 0,75 \text{ ms/mmHg}$ , im Gegensatz zu  $1,54 \pm 1,73 \text{ ms/mmHg}$  der Nicht-Responder ( $p < 0,001$ ).

Auch bei der Analyse von Untergruppen bestätigt sich dies: Wenn die Patienten nochmals in weitere Gruppen anhand des systolischen Blutdrucks vor der Intervention ( $< 150 \text{ mmHg}$  und  $\geq 150 \text{ mmHg}$ ) und dem BMI ( $< 30 \text{ mg/kg}^2$  und  $\geq 30 \text{ mg/kg}^2$ ) eingeteilt werden, zeigt sich konsequent eine signifikant niedrigere Baroreflexsensitivität bei den Respondern. Abbildung 4 zeigt die  $BRS_{PRSA}$  aller Patienten sowie die  $BRS_{PRSA}$  in Abhängigkeit von systolischem Blutdruck

### 3. Ergebnisse

(ABDM) und BMI, jeweils unterteilt nach Ansprechen auf die Sympathikusdenervation (Responder und Non-Responder).



**Abbildung 4: Modifiziert nach [60]. Die Baroreflexsensitivität des Patientenkollektivs aufgeteilt nach Responder und Non-Responder.**

**Links: Baroreflexsensitivität aller Patienten. Mitte: Untergruppe der Patienten mit einem mittleren systolischen BD (ABDM) von bis zu 150 mmHg und Patienten mit mehr als 150 mmHg mittlerer systolischer BD (ABDM) zum Einschlusszeitpunkt. Rechts: Untergruppen nach BMI zum Einschlusszeitpunkt.**

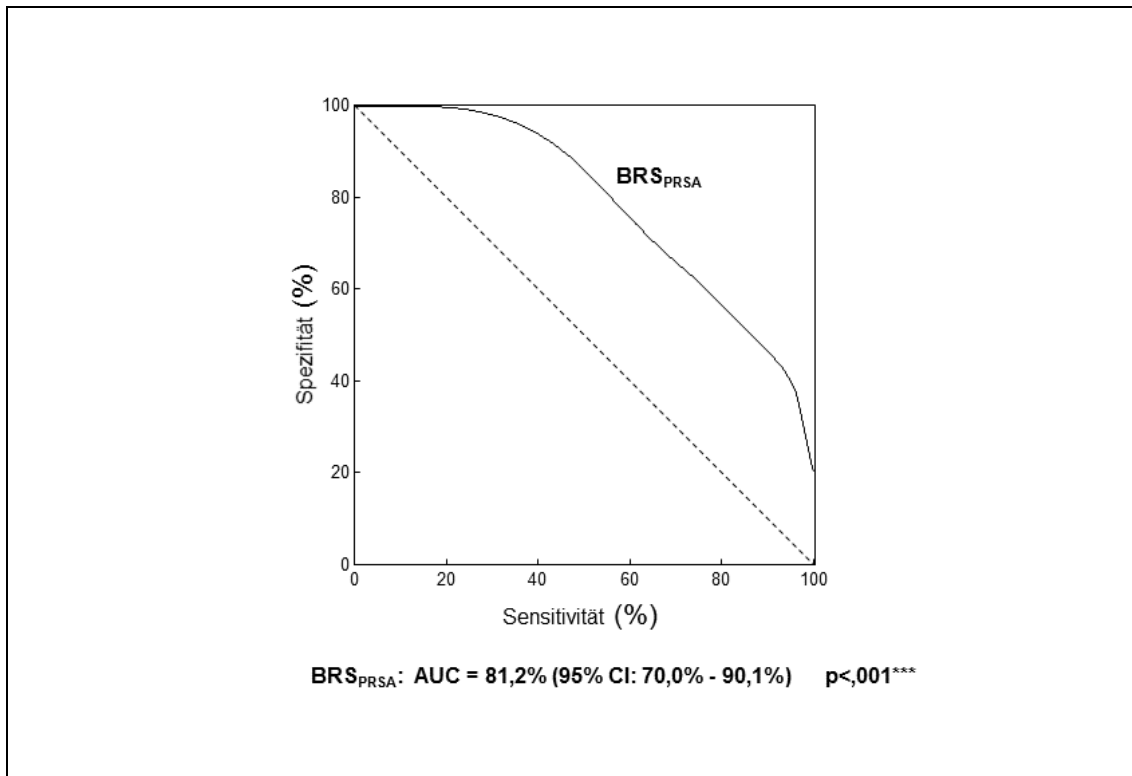
**ABDM= Ambulantes Blutdruckmonitoring. BMI= Body-Mass-Index. BD= Blutdruck.**

Zur Bewertung des prädiktiven Werts der Baroreflexsensitivität auf den Denervationserfolg bezüglich der Blutdruckreduktion werden die ROC-Kurven berechnet. Dabei ergibt sich für die  $BRS_{PRSA}$  eine Area under the curve (AUC) von 81,2% (95% Konfidenzintervall (CI) 70,0%-90,1%;  $p<0,001$ ). Die AUC der  $BRS_{PRSA}$  ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt. Diese ist signifikant größer als die aller anderen getesteten Variablen ( $p<0,001$ ): BMI und mittlerer systolischer Blutdruck, die einzigen anderen Variablen, welche in klarem Zusammenhang mit

### 3. Ergebnisse

einer Blutdruckreduktion stehen, erreichen AUC's von 73,4% (95% CI 59,7%-84,1%;  $p < 0,001$ ) und 77,1% (95% CI 64,9%-88,5%;  $p < 0,001$ ).

Die  $BRS_{PRSA}$  ist daher der stärkste Prädiktor für ein Ansprechen auf die interventionelle renale Sympathikusdenervation bei therapieresistenter Hypertonie in unserem Patientenkollektiv.



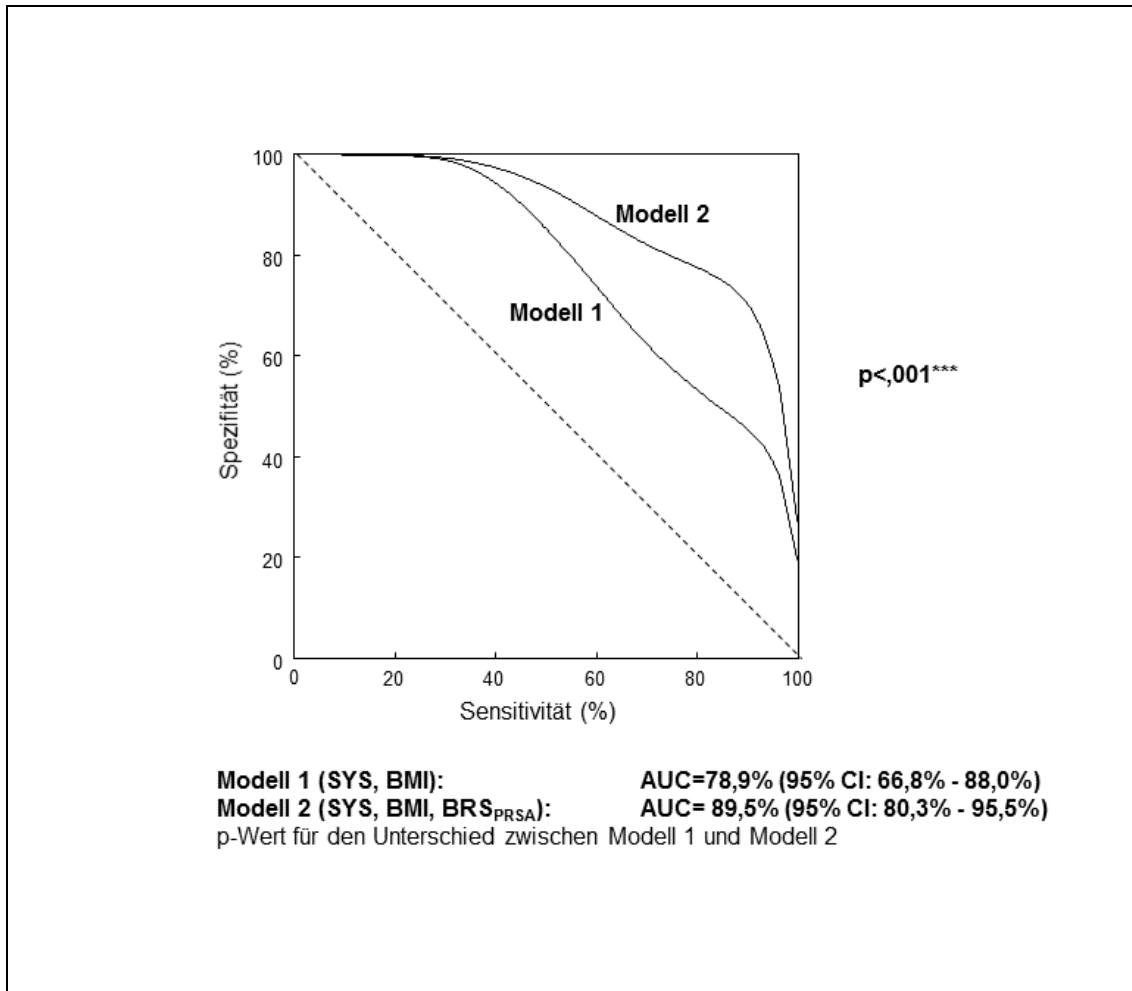
**Abbildung 5: Modifiziert nach [60]. Prädiktion für ein Ansprechen auf die renale Sympathikusdenervation (ROC  $BRS_{PRSA}$ ).**

**AUC= Area under the curve.**

Um zu überprüfen, ob der Vorhersagewert weiter zu verbessern ist, wird der prädiktive Wert der Baroreflexsensitivität ( $BRS_{PRSA}$ ) zusammen mit dem BMI und mittlerem systolischem Blutdruck ermittelt. Dafür wird ein multivariablen Modell angewandt, welches zuerst nur den mittleren systolischen Blutdruck und den BMI berücksichtigt. Für BMI und mittlerer systolischer Blutdruck ergibt sich eine AUC von 78,9% (95% CI 66,8%-88,0%). Fügt man die  $BRS_{PRSA}$  als dritten Parameter zum Modell hinzu, zeigt sich eine signifikante Steigerung ( $p < 0,001$ ) der AUC auf 89,5% (95% CI 80,3%-95,5%). In Abbildung 6 sind die AUC beider Modelle

### 3. Ergebnisse

(Modell1: BMI und mittlerer systolischer Blutdruck, Modell 2: BMI, mittlerer systolischer Blutdruck und  $BRS_{PRSA}$ ) graphisch dargestellt.



**Abbildung 6: Modifiziert nach [60]. Prädiktion für ein Ansprechen auf die renale Sympathikusdenervation II (Modell 1: ROC systolischer BD (ABDM) und BMI, Modell 2: ROC systolischer BD (ABDM), BMI und  $BRS_{PRSA}$ )**

**SYS= Mittlerer systolischer Blutdruck. BMI= Body-Mass-Index. AUC= Area under the curve. CI= Konfidenzintervall.**

Gleichzeitig verbessert sich der „relative Integrated Discrimination Improvement score“ um 80% ( $p < 0,001$ ), der absolute IDI um 0,20 ( $p < 0,001$ ).

Am zuverlässigsten zur Prädiktion der Prognose nach der Sympathikusdenervation verwenden lässt sich die Kombination der drei

### 3. Ergebnisse

Variablen  $BRS_{PRSA}$ , mittlerer systolischer Blutdruck und BMI. Das Modell mit  $BRS_{PRSA}$ , mittlerem systolischen Blutdruck und BMI war das mit dem geringsten AIC score von 49,3. und kann daher kaum von einer weiteren Variablen bzw. einem weiteren Marker verbessert werden.

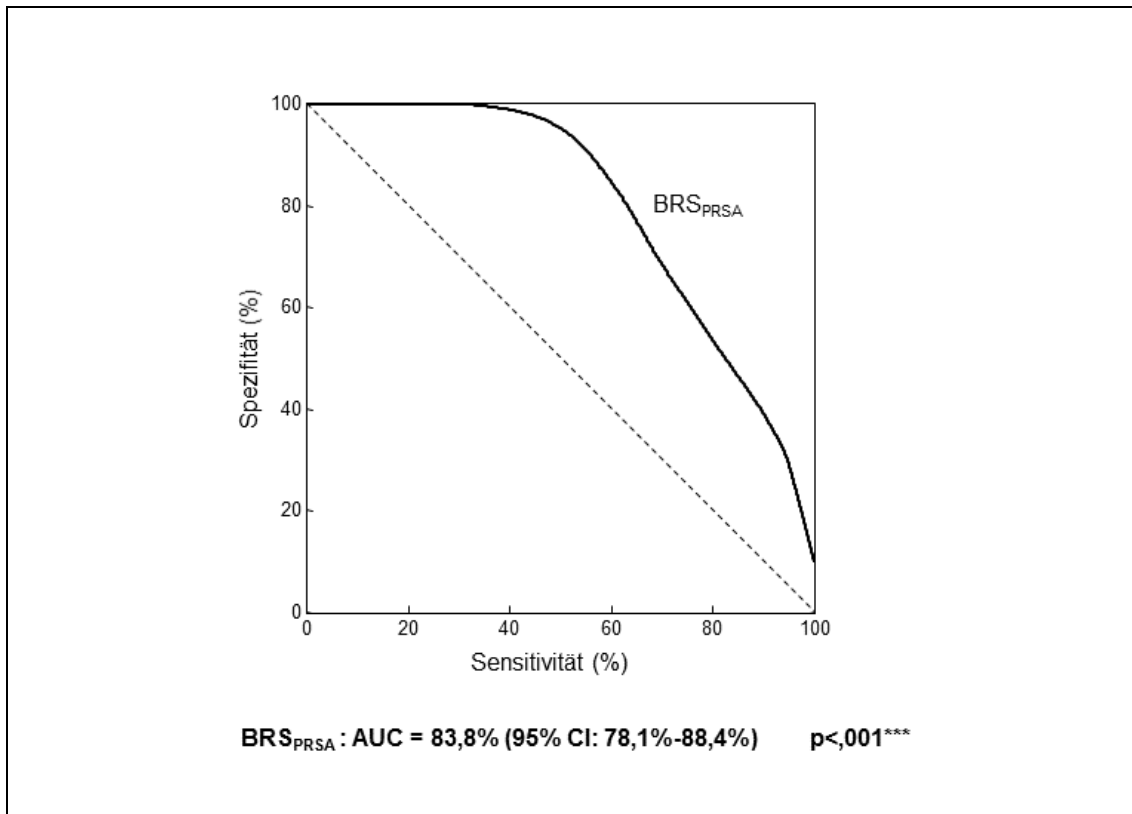
Wird das Ansprechen auf die Sympathikusdenervation durch den systolischen Office-BD definiert ( $\geq 10$  mmHg Reduktion nach 6 Monaten), ist die  $BRS_{PRSA}$  ebenso als Prädiktor geeignet. Die erzielte Area under the curve beträgt dafür 72,1% mit einem 95% Konfidenzintervall von 54,9% bis 85,8% ( $p < 0,001$ ).

Außer der  $BRS_{PRSA}$  wurde auch  $BRS_{SEQ}$  als prädiktiver Parameter bei Sympathikusdenervation überprüft. Aus methodischen Gründen kann dieser Wert bei 7 Patienten (14%) nicht berechnet werden. Die beiden Parameter  $BRS_{SEQ}$  und  $BRS_{PRSA}$  sind signifikant miteinander korreliert (Korrelationskoeffizient  $r=0,76$ ;  $p < 0,001$ ). Auch die  $BRS_{SEQ}$  ist ein eindeutiger Prädiktor für das Ansprechen auf die Denervation und erzielt eine AUC von 73,2% (95% CI 60,4%-85,1%;  $p < 0,001$ ). Der prädiktive Wert ist jedoch deutlich geringer als der der  $BRS_{PRSA}$ .

Mit Hilfe der Baroreflexsensitivität können zusammenfassend jene Patienten erkannt werden, welche von einer renalen Sympathikusdenervation profitieren.

Bei 29 der 50 Studienpatienten, liegen zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten aller Patienten sechs Monate nach Sympathikusdenervation auch schon die Daten der Kontrolle 12 Monate nach Sympathikusdenervation vor. Die Daten dieser 29 Patienten, bei denen die 12 Monats Nachuntersuchung bereits erfolgt ist, weisen auf einen langfristigen Effekt der Sympathikusdenervation hin. Die erreichte die AUC für die Prädiktion der  $BRS_{PRSA}$  einer Reduktion auf systolischen Blutdrucks (ABDM) 12 Monate nach der Sympathikusdenervation von 10 mmHg oder mehr beträgt 83,3% (95 CI: 68,1% bis 93,5%,  $p < 0,001$ ). Abbildung 6 stellt die dazugehörige ROC graphisch dar.

### 3. Ergebnisse



**Abbildung 7: Modifiziert nach [60]. Prädiktion für ein Ansprechen auf die renale Sympathikusdenervation 12 Monate nach der Sympathikusdenervation. N=29**

**AUC= Area under the curve.**

### 4. Diskussion

Die weite Verbreitung der arteriellen Hypertonie und die dadurch entstehende sozioökonomische Belastung sowie die insuffiziente medikamentöse Einstellung des Bluthochdrucks bei einer relevanten Anzahl an Patienten machen die Suche nach neuen Therapieoptionen unvermeidbar. Die perkutane interventionelle renale Sympathikusdenervation ist eine vielversprechende Therapieoption. Trotz der guten Studienlage hinsichtlich der Sicherheit der Sympathikusdenervation handelt es sich um ein interventionelles Verfahren, welches selten schwerwiegende Komplikationen mit sich bringen kann. Außerdem scheint es bei signifikanter Blutdrucksenkung des Gesamtkollektivs Patienten zu geben, welche nicht oder nur minimal auf das Verfahren ansprechen. Umso wichtiger ist es, diese Patienten bereits im Vorfeld zu identifizieren.

Die Ergebnisse der Studie zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Baroreflexsensitivität und dem Einfluss der renalen Sympathikusdenervation auf den Blutdruck. Die Baroreflexsensitivität, ermittelt durch das PRSA-Verfahren ist ein unabhängiger und starker Parameter, um ein Ansprechen von Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie auf die Sympathikusdenervation voraussagen zu können. Eine signifikante Blutdruckreduktion sechs Monate nach der Sympathikusdenervation konnte bei zwei Drittel der Patienten mit einer  $BRS_{PRSA} \leq 0,62$  ms/mmHg festgestellt werden. Eine Blutdruckreduktion des mittleren systolischen Blutdrucks (ABDM) von  $13 \pm 17$  mmHg konnte in diesem Patientenkollektiv (niedrigstes und mittleres Drittel) erreicht werden. Demgegenüber zeigen Patienten aus dem Drittel mit der höchsten Baroreflexsensitivität ( $BRS_{PRSA} > 0,62$  ms/mmHg) keine Veränderungen des systolischen Blutdrucks. Sechs Monate nach der Sympathikusdenervation zeigt der mittlere systolische Blutdruck (ABDM) eine durchschnittliche Veränderung von  $0 \pm 20$  mmHg.

Der prädiktive Wert der  $BRS_{PRSA}$  ist dabei besser als der prädiktive Wert des systolischen Blutdrucks zum Einschlusszeitpunkt oder der des BMI, welches die einzigen anderen Variablen sind, welche im Zusammenhang mit dem Erfolg der Sympathikusdenervation in unserem Patientenkollektiv stehen. Außerdem kann



eine deutlich verbesserte Voraussage über den Erfolg der Sympathikusdenervation auf den systolischen Blutdruck (ABDM) nach der Sympathikusdenervation getroffen werden, wenn neben BMI und dem systolischen Blutdruck zu Studienbeginn auch die  $BRS_{PRSA}$  miteinbezogen wird: Die AUC kann dann von 78,9% auf 89,5% verbessert werden.

### **4.1 Die renale Sympathikusdenervation und das sympathische System**

In klinischen sowie experimentellen Studien wurde der Zusammenhang zwischen sympathischem System und der renalen Sympathikusdenervation untersucht und Effekte auf die therapieresistente arterielle Hypertonie beobachtet. Erste Hinweise, dass die renale Sympathikusdenervation nicht nur den Blutdruck bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie senken kann, sondern auch nachweislich die sympathische Aktivität reduziert, brachte die Symplicity HTN-1 Studie. An einer Subgruppe von 10 Patienten konnte eine Reduktion des Noradrenalin-Spillovers gezeigt werden, die 47% betrug [19]. In einem folgenden Fallbericht wurde gezeigt, dass die Sympathikusdenervation auch die zentrale Sympathikusaktivität reduzieren kann: Die Sympathikusdenervation zeigte einen deutlichen Einfluss auf die MSNA, das Noradrenalin-Spillover und die kardiale Baroreflexsensitivität eines 59-jährigen Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie [61]. Diese Ergebnisse wurden jedoch durch neuere Studien in Frage gestellt. Einen Einfluss der Sympathikusdenervation auf die MSNA, die Herzfrequenzvariabilität und die kardiale Baroreflexsensitivität konnte 2012 in einer Studie mit zwölf Patienten nicht nachgewiesen werden. Eine relevante Blutdruckreduktion war nur bei drei der zwölf Patienten nach der Sympathikusdenervation festzustellen [62]. In dieser kleinen Studie sind jedoch bemerkenswert geringe systolische Office-Blutdruckwerte zum Einschlusszeitpunkt sowie ein auffällig niedriges MSNA-Level bei fünf der elf Studienpatienten mit verwertbaren MSNA-Messungen festzustellen [63]. Der ausbleibende Effekt kann ein Hinweis darauf sein, dass ein gesteigerter Sympathikotonus eine notwendige Voraussetzung für einen Effekt der Sympathikusdenervation auf die therapieresistente arterielle Hypertonie ist.

Demgegenüber konnte in einer etwas größeren Studie 2013 bei 25 Patienten neben einer deutlichen Blutdruckreduktion des systolischen und diastolischen Office-Blutdrucks eine hochsignifikante Reduktion der MSNA durch die Sympathikusdenervation erzielt werden [32]. Diese von Hering et. al publizierte Ergebnisse entsprechen den Resultaten unserer Studie: Die Patienten, welche von einer renalen Sympathikusdenervation profitieren, zeichnen sich durch einen gesteigerten Sympathikotonus aus. Eine eingeschränkte kardiale Baroreflexsensitivität sehen wir als Resultat des pathologisch gesteigerten Sympathikotonus und diese kann daher helfen, Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie zu identifizieren, welche von der Intervention profitieren.

### **4.2 Die kardiale Baroreflexsensitivität als Prädiktor für ein Ansprechen auf die renale Sympathikusdenervation**

Eine eingeschränkte kardiale Baroreflexsensitivität ist ein bekanntes Phänomen bei unterschiedlichen kardiovaskulären und anderen Erkrankungen, welche von einer sympathischen Überaktivität begleitet sind. Die Baroreflexsensitivität ist kompromittiert bei Patienten mit Herzinsuffizienz [64], Myokardinfarkt [65], Arrhythmien [66] und Niereninsuffizienz [67]; im Hochrisikokollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus ist die Baroreflexsensitivität ebenfalls erniedrigt [68], wie auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie [42, 43, 50-52].

Um die kardiale Baroreflexsensitivität zu ermitteln, wurden über die letzten Jahrzehnte verschiedene Möglichkeiten getestet, wobei invasive Verfahren mittlerweile in den Hintergrund treten. Zusammenfassend messen invasive Verfahren nach intravenöser Applikation von vasoaktiven Substanzen zur Erhöhung des Blutdrucks eine Änderung der Herzfrequenz, genauer die konsekutive Verlängerung des RR-Intervalls. Ausgehend von der Idee, dass die arteriellen Barorezeptoren nicht nur auf abrupte Änderungen des Blutdrucks reagieren, sondern auch durch kleine, ständig vorkommende Veränderungen des Blutdrucks unterschiedlich stark aktiviert werden, messen moderne Methoden spontane Schlag-zu-Schlag Fluktuationen. Simultan werden dabei spontane Oszillationen des RR-Intervalls in Abhängigkeit vom Blutdruck gemessen [41].

#### 4. Diskussion

Die Ermittlung der Baroreflexsensitivität mittels hochauflösendem EKG und Fingerplethysmographen ist attraktiv, da nichtinvasiv. Gleichzeitig ist dies jedoch auch eine Herausforderung: Aufgrund der komplexen Regulationsmechanismen beider Signale ist die Aufzeichnung und insbesondere die Auswertung sowie die weitere Berechnung der Baroreflexsensitivität sehr anspruchsvoll. Spektral-Methoden sind anfällig für Artefakte und ventrikuläre Extrasystolen, welche die Ergebnisse unzuverlässig machen können [41, 69]. Um diese Probleme zu umgehen, wird in dieser Studie die PRSA-Methode zur Berechnung der kardialen Baroreflexsensitivität verwendet [47, 51]. In einer 2012 veröffentlichten Studie konnte an einem großen Kollektiv von 941 Diabetes-Patienten  $\leq 80$  Jahren mit Zustand nach Herzinfarkt gezeigt werden, dass die  $BRS_{PRSA}$  bessere Ergebnisse als prognostischer Marker als andere Methoden zur Baroreflexsensitivitätsberechnung erzielt [48].

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen damit überein, die  $BRS_{PRSA}$  ist ein starker und unabhängiger Prädiktor für ein Ansprechen auf die renale Sympathikusdenervation bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie. Auch die Baroreflexsensitivität ermittelt durch die Sequenz-Methode ist ein signifikanter Prädiktor für eine Blutdruckreduktion nach der Sympathikusdenervation.

Die Ergebnisse legen nahe, dass die Baroreflexsensitivität nicht nur als Parameter für das Ansprechen auf die Denervation angewandt werden kann: Die Unterteilung in drei Gruppen (hohe-, mittlere-, und geringe Baroreflexsensitivität) lässt vermuten, dass es anhand der  $BRS_{PRSA}$  möglich ist, das Ausmaß der Blutdruckreduktion durch die Sympathikusdenervation grob abzuschätzen. Dies ist jedoch nicht der Fall: Obwohl anhand der  $BRS_{PRSA}$  Responder der Sympathikusdenervation identifiziert werden können, kann die kardiale Baroreflexsensitivität, ermittelt durch die PRSA-Methode, nicht das Ausmaß der Blutdruckreduktion abschätzen. Erklärt werden kann dies durch die intrinsische Variabilität sowohl des Blutdrucks als auch der Baroreflexsensitivität. Ein genetischer Einfluss auf die BRS konnte gezeigt werden [70]. Außerdem können Verfahrensunterschiede zu Abweichungen führen. Nicht auszuschließen sind auch Effekte auf den Blutdruck, welche durch die Sympathikusdenervation

#### 4. Diskussion

induziert werden, von einer Reduktion der zentralen sympathischen Aktivität aber unabhängig sind.

Bei den neunundzwanzig der fünfzig Studienpatienten, bei denen die 12-Monats-Nachuntersuchung bereits erfolgte, zeigten die vorab vorliegenden Daten, dass die  $BRS_{PRSA}$  auch für die Langzeitwirkung der Sympathikusdenervation auf den Blutdruck ein starker Prädiktor ist.

Das Verfehlen des Ziels der angestrebten Blutdruckreduktion, welche in der Symplicity HTN-3 Studie dokumentiert wurde, ist für den Therapieansatz der Sympathikusdenervation ein wichtiger Meilenstein. Im Vergleich mit der Placebo-Gruppe konnte kein Vorteil der Sympathikusdenervation erreicht werden [33]. Werden die Ergebnisse der Studie und das Patientenkollektiv genauer untersucht, stellen sich Fragen, welche Einfluss auf die Resultate haben könnten: Im Gegensatz zu Medikamentenstudien ist die Symplicity HTN-3 Studie relativ klein, was zur Folge hat, dass ein diskret ausgeprägter Effekt untergeht. Auch die Teilnahme von 88 Zentren und 111 Interventionalisten bei 364 Ablationsprozeduren bringt Schwierigkeiten mit sich: gemittelt wurden pro Interventionalist 3 Sympathikusdenervationen durchgeführt. Die Lernkurve der Prozedur fällt daher in die Studienzeit, die Intervention wurde zuvor in den USA nicht durchgeführt. Auch reichen zwei Wochen vor der Intervention nicht aus, um die Blutdruckwerte zu stabilisieren: Über zwei Wochen wurde die Medikamentenadhärenz per Tagebuch überprüft und dann erneut die Blutdruckwerte gescreent. Die antihypertensive Medikation braucht aber je nach Wirkstoff bis zu 8 Wochen um einen stabilen und maximalen Effekt zu erzielen [71]. Problematisch ist auch, dass sich vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Nachuntersuchung nach sechs Monaten bei 39% der Patienten die Medikation änderte [72]. Auch bei der Wirkstoffauswahl zeigen sich Besonderheiten: Ein besonders großer Anteil der Studienpatienten im Vergleich zu vorhergehenden Studien wurde mit direkten Vasodilatoren behandelt. Diese Wirkstoffgruppe konnte mit einem Nicht-Ansprechen auf die Sympathikusdenervation korreliert werden. Ein weiterer Einflussfaktor könnte durch die heterogene Pathogenese der arteriellen Hypertonie bedingt sein: In der Gruppe der Afro-Amerikaner, die ein Viertel der eingeschlossenen Patienten

## 4. Diskussion

ausmacht, wird besonders häufig eine Hypertension bei niedrigem Renin-Level beobachtet, welche schlecht auf ACE-Hemmer anspricht. In Untergruppenanalysen der Symplicity HTN-3 Studie zeigte sich, dass die Gruppe der Afro-Amerikaner ausgeprägter auf die Placebo-Intervention anspricht (-17,8 mmHg im Gegensatz zu -8,6 mmHg in der Gruppe der Nicht-Afro-Amerikaner). [71, 72]. Des Weiteren erhielten im Symplicity HTN-3 Kollektiv nur wenige Patienten eine 4-Quadranten-Ablation: Vergleicht man die Patienten, die eine 4 Quadranten-Ablation erhielten, zeigt sich eine ausgeprägtere Blutdruckreduktion (-10 mmHg im Gegensatz zu -6,5 mmHg in der Kontrollgruppe). Auch konnten weitere Analysen einen vorteilhaften Effekt der Sympathikusdenervation belegen: Im ambulanten Blutdruckmonitoring konnte ein Effekt auf den morgendlichen Blutdruck ( $-7,3 \pm 19,8$  versus  $-3,3 \pm 21,5$  mmHg) sowie auf den nächtlichen Blutdruck ( $-6,1 \pm 18,2$  versus  $-1,6 \pm 19,7$  mmHg) im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden [39].

Trotz vieler Diskussionspunkte der Ergebnisse der Symplicity HTN-3 Studie erreichte diese nicht das geplante Ziel der Blutdruckreduktion. Daher muss die Methode der Sympathikusdenervation kritisch überdacht werden, auch die Ergebnisse der deutlichen Blutdruckreduktion in den vorhergehenden Studien, welche durch einen Hawthorne-Effekt mit bedingt, sicherlich aber verstärkt sein könnten.

Bezieht man die pathophysiologischen Überlegungen der Ätiologie der arteriellen Hypertonie mit ein, stellt sich die Frage, ob die Auswahl der Patienten nicht der entscheidende Schlüssel zum Erfolg der Sympathikusdenervation ist: Auch in unserem Studienkollektiv reagiert ein Teil der Patienten kaum oder gar nicht auf die renale Sympathikusdenervation – in der Regel Patienten mit einer normalen Baroreflexsensitivität.

### 4.3 Die Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung der Studienpatienten erfolgte sowohl durch ambulante 24 Stunden Blutdruckmessung (ABDM) als auch durch die Messung des Office-

#### 4. Diskussion

Blutdrucks bei Studieneinschluss sowie sechs Monate nach der Sympathikusdenervation.

Im Gegensatz zu den meisten vorangegangenen Studien wird der Effekt der Sympathikusdenervation auf den Blutdruck in dieser Studie abhängig von den durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerten der ABDM-Messung definiert. Vorherige Studien nutzten überwiegend die Werte der Office-Blutdruckmessung, um den Effekt der Sympathikusdenervation auf den Blutdruck zu quantifizieren [19, 30]. Besonders wichtig ist dies im Zusammenhang mit der Prognose der Patienten: Durch das ambulante 24-Stunden Blutdruckmonitoring (ABDM) ist im Gegensatz zum Office-Blutdruck eine verlässlichere Prognoseabschätzung möglich, was in großen Studien verifiziert wurde [73-75]. Eine italienische Studie konnte an einem Kollektiv mit 2051 Patienten die Überlegenheit des ABDM gegenüber der Messung des Office-Blutdrucks bezüglich der Mortalität zeigen [76, 77]. Auch Störfaktoren wie Klinik- oder Weißkittelhypertonus können vermieden werden, einzeln auftretende Messfehler können das Ergebnis durch die Mittelung der vielen einzelnen Messungen kaum beeinträchtigen [73, 74]. Die Messung zeichnet während der Tag-Phase alle 20 Minuten und während der Nacht-Phase alle 60 Minuten Blutdruckwerte auf. Im Gegensatz zur Office-Blutdruckmessung zeigt das ABDM Schwankungen über den Tag verteilt und lässt auch Aussagen zu physiologischen Veränderungen, wie das Vorhandensein des nächtlichen Blutdruckabfalls oder dessen pathologisches Fehlen zu.

Um die Ergebnisse besser mit vorangegangenen Studien vergleichen zu können, können die Office-Blutdruckwerte auch in unserer Studie betrachtet werden. Bei den 50 Studienpatienten ist neben der Reduktion der Blutdruckwerte der ABDM-Messung auch eine hochsignifikante Reduktion der Office-Blutdruckwerte zu beobachten. Sechs Monate nach der renalen Denervation war der durchschnittliche systolische Office-Blutdruckwert der Studienpopulation um  $23 \pm 21$  mmHg ( $p < 0,001$ ) reduziert. Dieses Ausmaß der Blutdruckreduktion durch die Sympathikusdenervation passt zu den Effekten der Sympathikusdenervation in bisher veröffentlichten Studien [19, 30]. Die Symplicity HTN-2 Studie berichtete von einem Responder-Anteil von 84%. Der Responderstatus wurde durch eine Reduktion des Office-Blutdrucks von 10 mmHg oder mehr definiert. Wendet man

## 4. Diskussion

dieses Kriterium auf das Patientenkollektiv unserer Studie an, können 39 Patienten (78%) der 50 Studienpatienten als Responder definiert werden, 39 Patienten zeigten daher sechs Monate nach der Sympathikusdenervation eine Reduktion des systolischen Office-Blutdrucks von 10 mmHg oder mehr ( $p=0,611$  für den Vergleich mit der Responderrate der Symplicity HTN-2 Studie). Interessant dabei ist, dass die  $BRS_{PRSA}$  auch ein Prädiktor für ein Ansprechen auf die Sympathikusdenervation ist, wenn man dieses Ansprechen durch den systolischen Office-Blutdruck definiert (Reduktion nach 6 Monaten  $\geq 10$  mmHg).

Die Auswirkung einer Reduktion des Blutdrucks ist unterschiedlich ausgeprägt im ABDM und in der Office-Blutdruckmessung. Aus großen pharmakologischen Studien ist bekannt, dass eine Blutdruckreduktion in der Office-Blutdruckmessung stärker ausgeprägt ist als im ambulanten 24-Stunden Blutdruckmonitoring. Nur eine durch ABDM-Messungen diagnostizierte therapierefraktäre Hypertonie ist dabei mit der Gesamtmortalität korreliert [78]. Den Responderstatus mittels der Blutdruckreduktion im ABDM zu definieren hat daher prognostische Relevanz für die Patienten.

### 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Durch die Ermittlung der Baroreflexsensitivität können Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie identifiziert werden, welche von einer interventionellen renalen Sympathikusdenervation profitieren. Die  $BRS_{PRSA}$  ist für die Reduktion des systolischen Blutdrucks sechs Monate nach der Sympathikusdenervation von 10 mmHg oder mehr ein starker und unabhängiger Prädiktor.

Trotz der guten Studienlage zur Sicherheit der renalen Sympathikusdenervation handelt es sich um ein interventionelles Verfahren, welches potentiell das Risiko seltener schwerwiegender Komplikationen mit sich bringt. Im Klinikalltag könnte die Ermittlung der Baroreflexsensitivität durch die PRSA-Methode genutzt werden, um nichtinvasiv eine Nutzen-Risiko-Abwägung machen zu können. Die nichtinvasive Art dieser Methode macht es möglich, diese einem großen Patientenkollektiv zukommen zu lassen.

## 4. Diskussion

Durch die Identifikation von Patienten, welche von der Sympathikusdenervation profitieren, gleichermaßen wie durch die Identifikation von Patienten, welche voraussichtlich nicht von diesem interventionellen Verfahren profitieren, kann die Patientensicherheit erhöht werden und die Anwendung der Sympathikusdenervation ökonomisiert werden.

### 4.5 Limitationen

Einige Limitationen der Studie müssen bei der Interpretation der Ergebnisse und weiterfolgenden Studien berücksichtigt werden.

Um die Baroreflexsensitivität ermitteln zu können ist ein Sinusrhythmus notwendige Voraussetzung. Vorhofflimmern ist eine häufige Erkrankung, deren Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bei 1,5 bis 2% liegt und im Alter zunimmt. Vorhofflimmern ist mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert und als Komorbidität neben der arteriellen Hypertonie nicht selten [79]. Diese Patienten können nicht von der PRSA- und Sequenz-Methode zur Bestimmung der kardialen Baroreflexsensitivität als Prognoseparameter profitieren. Des Weiteren müssen, obwohl das Studiendesign unserer Studie eine prospektive Beobachtung ist, die verwendeten cut-off-Werte der  $BRS_{PRSA}$  prospektiv in weiteren unabhängigen Studien überprüft werden. Auch die Methode der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung mittels eines Fingerplethysmographen bringt Limitationen mit sich. Für diese Methode wird eine spezielle Ausrüstung benötigt, welche in Kliniken routinemäßig nicht vorhanden ist. Eine invasive Messung der sympathischen Aktivität bzw. des Sympathikotonus wie zum Beispiel durch die MSNA oder das Noradrenalin-Spillover wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Auf einen individuellen Vergleich der invasiv gemessenen Sympathikusaktivität mit dem Ergebnis der nichtinvasiv gemessenen Baroreflexsensitivität muss daher verzichtet werden.

Die interessante Frage, ob die renale Sympathikusdenervation zu einer Verbesserung einer eingeschränkten Baroreflexsensitivität führt, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Auch weitere Effekte der Sympathikusdenervation auf den Blutdruck, die über den Beobachtungszeitraum



#### 4. Diskussion

von sechs Monaten hinausgehen, werden von unserer Studie nicht berücksichtigt. Allerdings weisen die vorliegenden Daten auf einen langfristigen Effekt der Sympathikusdenervation auf den Blutdruck hin.

Longitudinale Studien müssen konzipiert werden, um die Baroreflexsensitivität nach der Sympathikusdenervation und im Verlauf zu beobachten [80, 81], um neue Erkenntnisse über mögliche Veränderungen der Baroreflexsensitivität durch die Sympathikusdenervation zu gewinnen.

### 5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Herausarbeitung und Bewertung der kardialen Baroreflexsensitivität als nichtinvasive Methode zur Identifikation von Patienten, die von einer renalen Sympathikusdenervation (RDN) profitieren.

Die RDN ist ein katheterinterventionelles Verfahren zur Behandlung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie. Dabei werden sympathische Fasern, welche in der Tunica adventitia der Nierenarterien verlaufen, durch Stromapplikation zerstört und damit die renale und auch die zentrale Sympathikusaktivität reduziert. 50 Patienten (Alter  $60,3 \pm 13,8$  Jahre, mittlerer systolischer BD  $157 \pm 22$  mmHg,  $5,4 \pm 1,4$  Antihypertensiva) erhielten eine Sympathikusdenervation. Vor der RDN wurden unter Standardbedingungen eine 30-minütige kontinuierliche und nichtinvasive Aufzeichnung des arteriellen Blutdrucks (Finapres TNO-TPD Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Netherlands) sowie ein hochauflösendes, dreidimensionales EKG abgeleitet (1,6 kHz in orthogonaler Richtung X, Y, Z). Die kardiale Baroreflexsensitivität wurde durch Phase-rectified-signal-averaging ( $BRS_{PRSA}$ ) sowie die Sequenz-Methode errechnet ( $BRS_{SEQ}$ ). Als ein Ansprechen auf die RDN wurde eine Reduktion des systolischen Blutdrucks nach sechs Monaten von 10mmHg oder mehr in der 24-Stunden Blutdruckmessung definiert und diese Patienten als „Responder“ klassifiziert. Sechs Monate nach der RDN ist der mittlere systolische Blutdruck des Studienkollektivs signifikant von  $157 \pm 22$  mmHg bei Studieneinschluss auf  $149 \pm 20$  mmHg reduziert ( $p=0,003$ ). 26 der 50 Patienten entsprechen den Kriterien als Responder (52%). Die kardiale Baroreflexsensitivität ist deutlich geringer im Kollektiv der Responder ( $BRS_{PRSA}$  Resp.:  $0,16 \pm 0,75$  ms/mmHg,  $BRS_{PRSA}$  Non-Resp.:  $1,54 \pm 1,73$  ms/mmHg,  $p<0,001$ ). Die ROC ermittelte eine Area under the curve für die  $BRS_{PRSA}$  als Prädiktor für eine Blutdruckreduktion sechs Monate nach der RDN von 81,2% (95% CI: 70,0-90,1%,  $p<0,001$ ). Eine eingeschränkte  $BRS_{PRSA}$  ist der stärkste Prädiktor für ein Ansprechen auf die RDN in unserem Studienkollektiv und von allen anderen getesteten Variablen unabhängig. Zusammenfassend kann eine eingeschränkte Baroreflexsensitivität des Herzens Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck identifizieren, welche von einer Sympathikusdenervation profitieren.

**6. Literaturverzeichnis**

1. Footman, K., B. Roberts, S. Tumanov, and M. McKee, *The comorbidity of hypertension and psychological distress: a study of nine countries in the former Soviet Union*. J Public Health (Oxf), 2013. **35**(4): p. 548-57.
2. Lu, X., et al., *Genetic predisposition to higher blood pressure increases risk of incident hypertension and cardiovascular diseases in Chinese*. Hypertension, 2015. **66**(4): p. 786-92.
3. Manolis, A.J., L.E. Poulimenos, M.S. Kallistratos, I. Gavras, and H. Gavras, *Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease*. Curr Vasc Pharmacol, 2014. **12**(1): p. 4-15.
4. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
5. Bauer, A., P. Barthel, A. Muller, J. Kantelhardt, and G. Schmidt, *Bivariate phase-rectified signal averaging--a novel technique for cross-correlation analysis in noisy nonstationary signals*. J Electrocardiol, 2009. **42**(6): p. 602-6.
6. Mancia, G., et al., *2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2007. **28**(12): p. 1462-536.
7. Lewington, S., R. Clarke, N. Qizilbash, R. Peto, R. Collins, and C. Prospective Studies, *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
8. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-219.
9. Pereira, M., N. Lunet, A. Azevedo, and H. Barros, *Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries*. J Hypertens, 2009. **27**(5): p. 963-75.
10. Kearney, P.M., M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P.K. Whelton, and J. He, *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet, 2005. **365**(9455): p. 217-23.

## 6. Literaturverzeichnis

11. DiBona, G.F. and M. Esler, *Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010. **298**(2): p. R245-53.
12. DiBona, G.F., *Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005. **289**(3): p. R633-41.
13. Te Riet, L., J.H. van Esch, A.J. Roks, A.H. van den Meiracker, and A.H. Danser, *Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations*. Circ Res, 2015. **116**(6): p. 960-75.
14. James, P.A., et al., *2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. JAMA, 2014. **311**(5): p. 507-20.
15. Calhoun, D.A., et al., *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Hypertension, 2008. **51**(6): p. 1403-19.
16. Persell, S.D., *Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008*. Hypertension, 2011. **57**(6): p. 1076-80.
17. Fagard, R.H., *Resistant hypertension*. Heart, 2012. **98**(3): p. 254-61.
18. Daugherty, S.L., et al., *Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients*. Circulation, 2012. **125**(13): p. 1635-42.
19. Krum, H., et al., *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet, 2009. **373**(9671): p. 1275-81.
20. Doulas, M., C. Faselis, and V. Papademetriou, *Renal sympathetic denervation and systemic hypertension*. Am J Cardiol, 2010. **105**(4): p. 570-6.
21. Smithwick, R.H. and J.E. Thompson, *Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases*. J Am Med Assoc, 1953. **152**(16): p. 1501-4.
22. Morrissey, D.M., V.S. Brookes, and W.T. Cooke, *Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases*. Lancet, 1953. **1**(6757): p. 403-8.
23. Page, I.H. and G.J. Heuer, *A Surgical Treatment of Essential Hypertension*. J Clin Invest, 1935. **14**(1): p. 22-6.

## 6. Literaturverzeichnis

24. Allen, E.V., *Sympathectomy for essential hypertension*. *Circulation*, 1952. **6**(1): p. 131-40.
25. Evelyn, K.A., M.M. Singh, W.P. Chapman, G.A. Perera, and H. Thaler, *Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. A ten-year study of 100 sympathectomized patients compared with individually matched, symptomatically treated control subjects*. *Am J Med*, 1960. **28**: p. 188-221.
26. Hoobler, S.W., et al., *The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study*. *Circulation*, 1951. **4**(2): p. 173-83.
27. Smithwick, R.H., *Hypertensive vascular disease; results of and indications for splanchnicectomy*. *J Chronic Dis*, 1955. **1**(5): p. 477-96.
28. DiBona, G.F. and U.C. Kopp, *Neural control of renal function*. *Physiol Rev*, 1997. **77**(1): p. 75-197.
29. Esler, M., M. Rumantir, D. Kaye, G. Jennings, J. Hastings, F. Socratous, and G. Lambert, *Sympathetic nerve biology in essential hypertension*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001. **28**(12): p. 986-9.
30. Symplicity, H.T.N.I., M.D. Esler, H. Krum, P.A. Sobotka, M.P. Schlaich, R.E. Schmieder, and M. Bohm, *Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2010. **376**(9756): p. 1903-9.
31. Booth, L.C., E.E. Nishi, S.T. Yao, R. Ramchandra, G.W. Lambert, M.P. Schlaich, and C.N. May, *Reinnervation following catheter-based radio-frequency renal denervation*. *Exp Physiol*, 2015. **100**(5): p. 485-90.
32. Hering, D., et al., *Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension*. *Hypertension*, 2013. **61**(2): p. 457-64.
33. Bhatt, D.L., et al., *A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(15): p. 1393-401.
34. Symplicity, H.T.N.I., *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months*. *Hypertension*, 2011. **57**(5): p. 911-7.
35. Witkowski, A., et al., *Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea*. *Hypertension*, 2011. **58**(4): p. 559-65.

## 6. Literaturverzeichnis

36. Brandt, M.C., F. Mahfoud, S. Reda, S.H. Schirmer, E. Erdmann, M. Bohm, and U.C. Hoppe, *Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(10): p. 901-9.
37. Ott, C., et al., *Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(20): p. 1880-6.
38. Kandzari, D.E., et al., *Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial*. Clin Cardiol, 2012. **35**(9): p. 528-35.
39. Kario, K., D.L. Bhatt, S. Brar, S.A. Cohen, M. Fahy, and G.L. Bakris, *Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure: Insights From SYMPPLICITY HTN-3 and SYMPPLICITY HTN-Japan*. Hypertension, 2015. **66**(6): p. 1130-7.
40. Bohm, M., et al., *First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension*. Hypertension, 2015. **65**(4): p. 766-74.
41. La Rovere, M.T., G.D. Pinna, and G. Raczak, *Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2008. **13**(2): p. 191-207.
42. Bristow, J.D., A.J. Honour, G.W. Pickering, P. Sleight, and H.S. Smyth, *Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure*. Circulation, 1969. **39**(1): p. 48-54.
43. Gribbin, B., T.G. Pickering, P. Sleight, and R. Peto, *Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man*. Circ Res, 1971. **29**(4): p. 424-31.
44. Smyth, H.S., P. Sleight, and G.W. Pickering, *Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity*. Circ Res, 1969. **24**(1): p. 109-21.
45. Schumann, A.Y., J.W. Kantelhardt, A. Bauer, and G. Schmidt, *Bivariate phase-rectified signal averaging*. Physica a-Statistical Mechanics and Its Applications, 2008. **387**(21): p. 5091-5100.
46. Bauer, A., A. Morley-Davies, P. Barthel, A. Muller, K. Ulm, M. Malik, and G. Schmidt, *Bivariate phase-rectified signal averaging for assessment of spontaneous baroreflex sensitivity: pilot study of the technology*. J Electrocardiol, 2010. **43**(6): p. 649-53.
47. Muller, A., et al., *Bivariate phase-rectified signal averaging for assessment of spontaneous baroreflex sensitivity: normalization of the results*. J Electrocardiol, 2012. **45**(1): p. 77-81.

## 6. Literaturverzeichnis

48. Barthel, P., et al., *Spontaneous baroreflex sensitivity: prospective validation trial of a novel technique in survivors of acute myocardial infarction*. Heart Rhythm, 2012. **9**(8): p. 1288-94.
49. La Rovere, M.T., G.D. Pinna, R. Maestri, and P. Sleight, *Clinical value of baroreflex sensitivity*. Neth Heart J, 2013. **21**(2): p. 61-3.
50. Alexande.N and M. Decuir, *Loss of Baroreflex Bradycardia in Renal Hypertensive Rabbits*. Circulation Research, 1966. **19**(1): p. 18-&.
51. Parati, G., et al., *Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans*. Hypertension, 1988. **12**(2): p. 214-22.
52. Mussalo, H., E. Vanninen, R. Ikaheimo, T. Laitinen, M. Laakso, E. Lansimies, and J. Hartikainen, *Baroreflex sensitivity in essential and secondary hypertension*. Clin Auton Res, 2002. **12**(6): p. 465-71.
53. Grassi, G., et al., *Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives*. Hypertension, 2008. **52**(5): p. 925-31.
54. DiBona, G.F., *Renal innervation and denervation: lessons from renal transplantation reconsidered*. Artif Organs, 1987. **11**(6): p. 457-62.
55. Perloff, D., C. Grim, J. Flack, E.D. Frohlich, M. Hill, M. McDonald, and B.Z. Morgenstern, *Human blood pressure determination by sphygmomanometry*. Circulation, 1993. **88**(5 Pt 1): p. 2460-70.
56. Linnet, K. and E. Brandt, *Assessing Diagnostic-Tests Once an Optimal Cutoff Point Has Been Selected*. Clinical Chemistry, 1986. **32**(7): p. 1341-1346.
57. Akaike, H., *New Look at Statistical-Model Identification*. Ieee Transactions on Automatic Control, 1974. **Ac19**(6): p. 716-723.
58. Menard, S.W., *Applied logistic regression analysis*. 2nd ed. Sage university papers Quantitative applications in the social sciences. 2002, Thousand Oaks, Calif.: Sage Publications. viii, 111 p.
59. Pencina, M.J., R.B. D'Agostino, Sr., R.B. D'Agostino, Jr., and R.S. Vasan, *Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond*. Stat Med, 2008. **27**(2): p. 157-72; discussion 207-12.
60. Zuern, C.S., C. Eick, K.D. Rizas, S. Bauer, H. Langer, M. Gawaz, and A. Bauer, *Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(22): p. 2124-30.

## 6. Literaturverzeichnis

61. Schlaich, M.P., P.A. Sobotka, H. Krum, E. Lambert, and M.D. Esler, *Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension*. N Engl J Med, 2009. **361**(9): p. 932-4.
62. Brinkmann, J., et al., *Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series*. Hypertension, 2012. **60**(6): p. 1485-90.
63. Schlaich, M., D. Hering, G. Lambert, E. Lambert, and M. Esler, *Blood pressure and sympathetic nervous system response to renal denervation*. Hypertension, 2013. **61**(2): p. e13.
64. La Rovere, M.T., et al., *Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(2): p. 193-9.
65. La Rovere, M.T., J.T. Bigger, Jr., F.I. Marcus, A. Mortara, and P.J. Schwartz, *Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators*. Lancet, 1998. **351**(9101): p. 478-84.
66. Hohnloser, S.H., T. Klingenhoben, A. van de Loo, E. Hablawetz, H. Just, and P.J. Schwartz, *Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation*. Circulation, 1994. **89**(3): p. 1068-73.
67. Tomiyama, O., T. Shiigai, T. Ideura, K. Tomita, Y. Mito, S. Shinohara, and J. Takeuchi, *Baroreflex sensitivity in renal failure*. Clin Sci (Lond), 1980. **58**(1): p. 21-7.
68. Barthel, P., et al., *Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction*. Diabetes Care, 2011. **34**(8): p. 1833-7.
69. Pinna, G.D., R. Maestri, S. Capomolla, O. Febo, E. Robbi, F. Cobelli, and M.T. La Rovere, *Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(7): p. 1314-21.
70. Tank, J., et al., *Genetic influences on baroreflex function in normal twins*. Hypertension, 2001. **37**(3): p. 907-10.
71. Luscher, T.F. and F. Mahfoud, *Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level?* Eur Heart J, 2014. **35**(26): p. 1706-11.
72. Kandzari, D.E., et al., *Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial*. Eur Heart J, 2015. **36**(4): p. 219-27.



## 6. Literaturverzeichnis

73. Salles, G.F., C.R. Cardoso, and E.S. Muxfeldt, *Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension*. Arch Intern Med, 2008. **168**(21): p. 2340-6.
74. Hansen, T.W., et al., *Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals*. J Hypertens, 2007. **25**(8): p. 1554-64.
75. Lurbe, E., et al., *Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension*. J Hypertens, 2009. **27**(9): p. 1719-42.
76. Sega, R., R. Facchetti, M. Bombelli, G. Cesana, G. Corrao, G. Grassi, and G. Mancia, *Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study*. Circulation, 2005. **111**(14): p. 1777-83.
77. Dolan, E., et al., *Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study*. Hypertension, 2005. **46**(1): p. 156-61.
78. Mancia, G. and G. Parati, *Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis*. J Hypertens, 2004. **22**(3): p. 435-45.
79. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. Eur Heart J, 2012. **33**(21): p. 2719-47.
80. Hering, D., M.D. Esler, and M.P. Schlaich, *Baroreflex sensitivity: a reliable predictor of response to renal denervation?* J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(2): p. 232-3.
81. Zuern, C.S., C. Eick, K.D. Rizas, S. Bauer, H. Langer, M. Gawaz, and A. Bauer, *Reply: Baroreflex sensitivity: a reliable predictor of response to renal denervation?* J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(2): p. 233-4.

### 7. Veröffentlichung

Teile dieser Dissertation wurden in nachstehend genannter Publikation veröffentlicht:

Zuern, C.S., C. Eick, K.D. Rizas, S. Bauer, H. Langer, M. Gawaz, and A. Bauer, *Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(22): p. 2124-30.

### 8. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin III, unter Betreuung von Frau PD Dr. Christine Meyer-Zürn durchgeführt. Seit 2011 bin ich Teil der Arbeitsgruppe, die bis April 2014 von Prof. Dr. Axel Bauer geleitet wurde. Seit Mai 2014 wird die Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. Christine Meyer-Zürn geleitet. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Axel Bauer, Frau PD Dr. Christine Meyer-Zürn, Dr. Christian Eick, Dr. Konstantinos Rizas und Prof. Dr. Meinrad Gawaz.

Die Aufzeichnung der benötigten Messungen erfolgte nach Einweisung von Prof. Dr. Axel Bauer und PD Dr. Christine Meyer-Zürn durch mich, ebenso die Bearbeitung und Bereinigung der Rohdaten, die Erhebung und Dokumentation der klinischen Daten. Die mathematische und statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung PD Dr. Christine Meyer-Zürn und Prof. Dr. Axel Bauer durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 11.04.2016

### 9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlichst bei Frau PD Dr. med. Christine Meyer-Zürn für das Überlassen des Dissertationsthemas und die tatkräftige und zuverlässige Betreuung bedanken. Sie war mir zur jeder Zeit eine große Hilfe und ich bin froh, dass ich diese Arbeit unter Ihrer Betreuung erstellen konnte.

Auch bei Herrn Prof. Dr. med. Axel Bauer möchte ich mich bedanken. Mit seiner Begeisterung für die Thematik und der Konzeption der Studie hat er maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt auch Dr. med. Christian Eick und Dr. med. Konstantinos Rizas, die mit Ihrem großen Fachwissen und Ihrer tatkräftigen Unterstützung mitgewirkt haben.

Bedanken möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe AG Bauer/ Meyer - Zürn: Vielen Dank für die Unterstützung und die hervorragende Zusammenarbeit. Es hat mir große Freude bereitet, Teil der Arbeitsgruppe zu sein.

Großer Dank gilt auch den Studienteilnehmer für die Teilnahme und das Vertrauen, dass Sie uns dadurch schenken. Ohne Sie wäre die Arbeit nie zustande gekommen.

Ich möchte mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden für die Liebe, das Vertrauen und die Unterstützung bedanken, welche Sie mir stets entgegengebracht haben. Ganz besonders gilt dieser Dank meinen Eltern und meinen Geschwistern Lioba und Adrian.