

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin

Stiftung des bürgerlichen Rechts

DISSERTATION

**Impact of Renal Sympathetic Denervation on Aortic
Distensibility. A Multicenter Cardiovascular Magnetic
Resonance Imaging (CMR) Study**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Lukas Stoiber

aus Oberndorf bei Salzburg

Datum der Promotion: 18.12.2020

INHALTSVERZEICHNIS

1. ABSTRACT	3
1.1 Abstract in Deutsch	3
1.2 Abstract in Englisch	4
2. MANTELTEXT	5
2.1 Einführung.....	5
2.2 Methoden.....	6
2.3 Statistische Auswertung.....	9
2.4 Ergebnisse.....	10
2.5 Diskussion.....	12
2.6 Quellenverzeichnis	17
3. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG UND ANTEILSERKLÄRUNG	24
3.1 Eidesstattliche Versicherung	24
3.2 Ausführliche Anteilserklärung.....	25
4. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST	27
5. PROMOTIONSPUBLIKATION	28
6. LEBENS LAUF	39
7. PUBLIKATIONS LISTE	40
8. DANKSAGUNG.....	45

1. ABSTRACT

1.1 Abstract in Deutsch

Ein erhöhter Sympathikotonus wird als eine der Ursachen für die Entstehung einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie (RH) angesehen. Die renale Denervierung (RDN) kann bei Patienten mit RH zur Blutdrucksenkung beitragen. Bislang ist nicht bekannt, in welcher Weise Faktoren der Gefäßsteifigkeit den Erfolg dieser Intervention vorhersagen. Als etablierter Parameter für lokal gemessene Gefäßsteifigkeit der Aorta kann die Aortic distensibility (AD) zuverlässig mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Veränderungen der AD nach RDN zu untersuchen sowie den prädiktiven Voraussagewert der AD für eine Blutdruckänderung zu erfassen. Wir analysierten Daten von 65 Patienten mit RH, die sich an vier unterschiedlichen Zentren einer RDN unterzogen. Eine MRT wurde sowohl vor als auch sechs Monate nach der Intervention durchgeführt. Die AD wurde aus Flächenänderungen im Querschnitt der Aorta während des Herzzyklus und der Blutdruckamplitude während der MRT errechnet. Der Praxisblutdruck reduzierte sich nach sechs Monaten signifikant von $173/92 \pm 24/16$ mmHg auf $151/85 \pm 24/17$ mmHg ($p < 0,001$). Die maximalen Querschnittsflächen der Aorta erhöhten sich von $604,7 \pm 157,7$ mm² auf $621,1 \pm 157,3$ mm² ($p = 0,011$). Die AD stieg signifikant um 33 % von $1,52 \pm 0,82 \cdot 10^{-3}$ mmHg⁻¹ auf $2,02 \pm 0,93 \cdot 10^{-3}$ mmHg⁻¹ ($p < 0,001$). Vor allem jüngere Patienten ($p = 0,005$) und Patienten mit einer signifikanten Blutsenkung nach RDN ($p = 0,002$) verzeichneten einen deutlichen Anstieg der AD. Patienten mit hohen Ausgangswerten für AD waren deutlich jünger ($61,4 \pm 10,1$ Jahre vs. $67,1 \pm 8,4$ Jahre, $p = 0,022$), jedoch konnte eine Verbesserung der AD nach RDN in allen Altersgruppen beobachtet werden. Die Höhe der AD vor RDN hatte keinen statistischen Einfluss auf ein Therapieansprechen. Die beobachtete Zunahme der AD war unabhängig von einer Veränderung des arteriellen Blutdrucks sechs Monate nach Intervention. Diese Tatsache illustriert die direkten Effekte der RDN auf das zentrale Gefäßsystem durch eine Modulation des Sympathikotonus.

1.2 Abstract in English

Chronic activation of the sympathetic nervous system is supposed to play a crucial role in the pathogenesis of therapy resistant hypertension (RH). Renal sympathetic denervation (RDN) is under investigation as a treatment option in patients with RH. Determinants of arterial compliance may, however, help to predict the blood pressure (BP) response to therapy. Aortic distensibility (AD) is a well-established parameter of aortic stiffness and can reliably be obtained by cardiac magnetic resonance tomography (CMR). This analysis sought to investigate the effects of RDN on AD and to assess the predictive value of pre-treatment AD for BP response. We analyzed data of 65 patients with RH included in a multicenter trial. RDN was performed in all participants. A standardized CMR protocol was utilized at baseline and at six-month follow-up. AD was determined as the change in cross-sectional aortic area per unit change in BP. Office BP decreased significantly from $173/92 \pm 24/16$ mmHg at baseline to $151/85 \pm 24/17$ mmHg ($p < 0.001$) six months after RDN. Maximum aortic areas increased from 604.7 ± 157.7 mm² to 621.1 ± 157.3 mm² ($p = 0.011$). AD improved significantly by 33% from $1.52 \pm 0.82 \cdot 10^{-3}$ mmHg⁻¹ to $2.02 \pm 0.93 \cdot 10^{-3}$ mmHg⁻¹ ($p < 0.001$). Increase of AD at follow-up was significantly more pronounced in younger patients ($p = 0.005$) and responders to RDN ($p = 0.002$). Patients with high baseline AD were significantly younger (61.4 ± 10.1 years vs. 67.1 ± 8.4 years, $p = 0.022$). However, there was no significant correlation of baseline AD to response to RDN. AD improved after RDN across all age groups. Importantly, these improvements appear to be unrelated to observed BP changes, suggesting that RDN may have direct effects on the central vasculature through modulation of the sympathetic tone.

2. MANTELTEXT

2.1 Einführung

Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie (RH) sind trotz der gleichzeitigen Anwendung von mindestens drei blutdrucksenkenden Medikamenten, einschließlich eines Diuretikums, einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt.¹⁻³ Die Dehnbarkeit der Aorta, im Folgenden als Aortic distensibility (AD) bezeichnet, liefert eine Abschätzung der elastischen Reaktion auf den pulsierenden Blutfluss und wird als einer der Schlüsselparameter zur Abschätzung der zentralen Gefäßelastizität angesehen. AD-Messungen erlauben es, subklinische Gefäßveränderungen zu erfassen, die auf Alterung und erhöhten systolischen Druck zurückzuführen sind.^{4,5} Während ein fortgeschrittenes Alter ein Hauptfaktor für den Umbau der arteriellen Gefäßwand zu sein scheint, ist die Abnahme der AD vor dem fünften Lebensjahrzehnt am stärksten feststellbar.^{1,5} Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht eine nichtinvasive Bildgebung der gesamten Aorta und macht die Beurteilung der AD zugänglich und genau.^{6,7}

Eine Katheter-basierte renale Denervierung (RDN) wurde als invasiver Therapieansatz für Patienten mit RH etabliert. Durch elektrische Modulation der sympathischen Aktivität im Bereich der Nierenarterien wird hier an jener Schaltstelle interveniert, die maßgeblichen Einfluss auf die Pathogenese von Gefäßsteifigkeit und infolge kardialer Nachlast hat. Erste Studien konnten zeigen, dass die RDN eine Endorganschädigung bei RH maßgeblich prägen kann. Am Herzen wurde nach der Intervention eine Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie festgestellt – ein Effekt, der unabhängig von der Blutdrucksenkungskapazität der Methode auftrat.^{3,8,9} Allerdings waren die Ergebnisse der jüngsten randomisierten Studien zur RDN uneinheitlich und ergaben eine erhebliche Variabilität im Therapieansprechen.¹⁰⁻¹³

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der RDN auf die funktionellen elastischen Eigenschaften der Aorta, entsprechend der AD, bei Patienten mit RH analysiert. In einem zweiten

Schritt wurde die AD als ein möglicher nichtinvasiver Biomarker in Hinblick auf ein Therapieansprechen nach RDN untersucht.

2.2 Methoden

Die Studie wurde zunächst als prospektive, multizentrische Studie geplant und an vier Untersuchungsstandorten durchgeführt: zwei in Deutschland, einer in Norwegen und einer in Australien. Zwischen Mai 2009 und Januar 2014 wurden insgesamt 65 Patienten mit RH, die sich einer RDN unterzogen, prospektiv eingeschlossen. RH wurde definiert als ambulant gemessener systolischer Blutdruck (SBP) ≥ 140 mmHg oder als mittlerer ambulanter 24-Stunden-SBP ≥ 135 mmHg, obwohl ≥ 3 Antihypertensiva verschiedener Klassen in maximaler oder höchstverträglicher Dosierung, einschließlich eines Diuretikums, verwendet wurden.^{2,14} Die genauen Methoden zur Blutdruckmessung wurden an anderer Stelle ausführlich beschrieben.¹⁴⁻¹⁶ Die Blutdruckmessungen während der MRT wurden mit einem automatischen Omron HEM-705-Monitor (Omron Healthcare, Vernon Hills, IL) mit Brachialoszillometrie nach mindestens fünf Minuten Ruhezeit gemäß den Richtlinien des Gemeinsamen Nationalen Standardkomitees VII durchgeführt. Patienten mit allgemeinen Kontraindikationen für eine MRT wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit Kontraindikationen für eine RDN.¹⁵

Die Einnahme einer leitliniengerechten Blutdruckmedikation war ein weiteres Einschlusskriterium. Änderungen der Behandlung während des Studienzeitraums waren nur dann zulässig, wenn dies medizinisch erforderlich war. Ein standardisiertes MRT-Protokoll wurde sowohl zu Studienbeginn als auch sechs Monate nach der RDN zur Beurteilung der Myokardfunktion, des Myokardvolumens sowie der aortalen Gefäßkonstitution angewendet. Der Blutdruck wurde während beider MRT-Untersuchungen als Mittelwert aus drei Messwerten bestimmt, um die AD im Verlauf zu quantifizieren. Zu beiden Zeitpunkten wurde eine klinische Bewertung durchgeführt, einschließlich Anamnese und körperlicher Untersuchung, Bewertung der Vitalfunktionen und

Überprüfung der Einhaltung der Medikamenteneinnahme. Bei den RDN-Verfahren wurde ein monopolarer Symplicity Flex-Systemkatheter (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) verwendet.

Zum Zeitpunkt der Studie wurde die RF-Ablation hauptsächlich im Hauptstamm der Nierenarterien durchgeführt, obwohl einige Zentren frühzeitig Erfahrungen mit der Platzierung distal fokussierter Läsionen gesammelt hatten. Präklinische Studien zur Verfahrensoptimierung mit peripherer Läsionserzeugung und Behandlung der Äste wurden zu einem späteren Zeitpunkt zusammengestellt und kürzlich in prospektiv gestalteten randomisierten klinischen Studien untersucht.¹³

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité (Universitätsmedizin Berlin) nach allen notwendigen Standards genehmigt. Vor dem Einschluss in die Studie wurde von allen Patienten in schriftlicher Form eine Einverständniserklärung eingeholt. Die Messungen zur Gefäßelastizität wurden als Erweiterung der Protokolle der Symplicity-Studien (NCT00664638, NCT00888433 und NCT01888315) durchgeführt. Die hier vorgestellten Ergebnisse sind somit die Erweiterung einer zuvor veröffentlichten Arbeit, an der 55 Patienten derselben Kohorte teilnahmen.³

Alle MRT-Untersuchungen wurden vor und sechs Monate nach der RDN mit einem 1,5-T-Achieva-MRI-Scanner (Philips Healthcare, Best, Niederlande), einem 1,5-T-Siemens Symphony oder einem 1,5-T-Siemens-Aera-MRI-System (Siemens Healthcare Sektor, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Cine-Aufnahmen wurden während eines Atemanhaltens von 10 bis 15 Sekunden unter Verwendung eines Vektor-Elektrokardiogramm-Gatings und einer steady-state free precession (SSFP) Sequenz aufgenommen. MRT-Messungen wurden, wie zuvor berichtet und gemäß den Empfehlungen der Task Force für Post-Processing der Society for Cardiovascular MR (SCMR), durchgeführt.^{17,18} Wir verwendeten die Version 8.1 der Qmass-Software (Medis Suite Version 2.1., Medis, Niederlande) für Offline-MRT-Analysen. Die endokardialen und epikardialen Grenzen wurden manuell enddiastolisch und endsystolisch mit Ausschluss der Papillarmuskeln gezogen, um eine bessere Reproduzierbarkeit zu erreichen.¹⁹ Volumen und Masse des linken Ventrikels (LV) wurden mittels ‚summation of slices‘ Methode ermittelt.²⁰ Basale LV-Messungen

einschließlich Wanddicken wurden in jener kurzen Achse des LV erhoben, die basal zu den Spitzen der Papillarmuskulatur verläuft.²¹ Der Innendurchmesser der Aortenwand wurde manuell konturiert und anschließend mit einem Konturierungswerkzeug in der Qmass-Software angepasst. Alle Messungen wurden dreimal durchgeführt und anschließend gemittelt. Wir verwendeten Querschnittsflächen der absteigenden Aorta, die in Standard-4-Kammer-Cine-Aufnahmen des Herzens zu sehen sind. Zur Bewertung der Intra- und Interobserver-Variabilität wurden Messungen der Querschnittsflächen der Aorta sowohl vom ersten Untersucher (Observer 1) als auch von einem zweiten Untersucher (Observer 2) bei zehn Patienten wiederholt.

Um weiter zu bewerten, inwieweit Standard-4-Kammer-Cine-Aufnahmen die Querschnittsflächen der absteigenden Aorta und in Folge die AD entsprechend widerspiegeln, wurde die Reproduzierbarkeit und Korrelation der Messmethode an verschiedenen Winkeln der absteigenden Aorta in einer separaten Untergruppe von Patienten getestet. Um unsere Messmethode zu validieren, führten wir eine spezielle Angulierung der Aorta durch, um streng transversale und orthogonale Querschnittsflächen zu erhalten. Unsere Ergebnisse zeigten, dass jene AD-Messungen, die auf Standard-4-Kammer-Cine-Bildern basieren, genauso zuverlässig und reproduzierbar sind wie streng orthogonal angelotete Aufnahmen der Aorta descendens.

Um die AD zu berechnen, wurde zunächst die relative Änderung der Querschnittsfläche der Aorta descendens während des Herzzyklus bestimmt (Aortic strain). Dieser Wert wurde anschließend mit der zum Zeitpunkt der MRT erhaltenen peripheren Blutdruckamplitude (Pulse-Pressure, PP) normalisiert. Diese Beziehung kann beschrieben werden als:

$$\text{Aortic distensibility} = \frac{A_{\max} - A_{\min}}{A_{\min} * \text{Pulse Pressure}}$$

wobei sich A_{\max} und A_{\min} in unserem Fall auf die entsprechenden maximalen und minimalen Querschnittsflächen der Aorta descendens beziehen.^{5, 22}

2.3 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Die Mittelwertunterschiede wurden mit dem Student-T-Test verglichen, sofern die Daten normal verteilt waren, oder mit dem Wilcoxon-Test, wenn keine Normalität angenommen werden konnte. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde eingesetzt, um diese Verteilung zuvor zu untersuchen. Der Mann-Whitey-U-Test wurde verwendet, um Responder mit Non-Respondern zu vergleichen. Um die Eigenschaften zwischen verschiedenen Gruppen in Bezug auf die AD gegenüberzustellen, verwendeten wir ANOVA- und Kruskal-Wallis-Tests, sofern die Variablen kontinuierlich waren, und den Chi-Quadrat-Test oder den Fisher-Test für kategorische Variablen. Um die ‚regression to the mean‘ und das Problem von Störvariablen zu minimieren, nutzten wir allgemeine lineare Modelle (GLM) für wiederholte Messungen. Wir untersuchten den Effekt der RDN zwischen bestimmten Gruppen unter Einsatz von systolischem Blutdruck (SBP) und diastolischem Blutdruck (DBP) als Kovariaten in der Berechnung.²³ Unter Verwendung der Pearson-Korrelationskoeffizienten wurden univariate Korrelationen zwischen Parametern bestimmt. Die Intra- und Interbeobachter-Variabilität wurde in Bland-Altman-Diagrammen dargestellt. Der klasseninterne Korrelationskoeffizient (ICC) wurde ab einem Wert von $> 0,7$ als ausgezeichnet eingestuft. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Intra- und Interbeobachter-Konkordanz (95-%-Konfidenzintervall) betrug 0,940 (0,886–0,968) bzw. 0,993 (0,987–0,996), was auf eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit der wiederholten Messungen hinweist.

2.4 Ergebnisse

Eine RDN konnte bei allen Patienten ($n = 65$) erfolgreich durchgeführt werden. Während des Nachsorgezeitraums von sechs Monaten wurde kein Verlust im Follow-up gemeldet. Insgesamt wurden 58 Patienten in die MRT-Auswertung eingeschlossen. Sieben Patienten mussten wegen schlechter Bildqualität ausgeschlossen werden. Der systolische und diastolische BP verringerte sich signifikant von $173/92 \pm 24/16$ mmHg zu Studienbeginn auf $151/85 \pm 24/17$ mmHg ($p < 0,001$) sechs Monate nach RDN. Für das indexierte enddiastolische LV-Volumen wurden keine signifikanten Änderungen nach sechs Monaten beobachtet (LVEDVI: 85 ± 22 ml/m² vor RDN gegenüber 84 ± 23 ml/m² nach RDN; $p = 0,325$). Das indexierte endsystolische LV-Volumen (LVESVI: 39 ± 17 ml vor RDN vs. 36 ± 15 ml nach RDN; $p = 0,045$) nahm signifikant ab. Nach sechs Monaten gab es keine signifikanten Änderungen der LV-Diameter. Die LV-Auswurfraction erhöhte sich von $55,4 \pm 11$ % vor RDN auf $57,5 \pm 9,3$ % nach RDN, $p = 0,057$. Die indexierte LV-Masse (LVMI) verringerte sich nach RDN signifikant von $57,7 \pm 17,3$ g/m² auf $54,4 \pm 15,4$ g/m², $p < 0,001$. Die Messungen im Bereich der Aorta descendens umfassten Daten zu absoluten minimalen und maximalen Querschnittsflächen. Messergebnisse lagen für alle eingeschlossenen Patienten vor ($n = 58$). Die maximale Querschnittsfläche der Aorta descendens stieg sechs Monate nach RDN signifikant von $604,7 \pm 157,7$ mm² auf $621,1 \pm 157,3$ mm² ($p = 0,011$) an. Ein nicht signifikanter Trend wurde für eine Zunahme der minimalen Querschnittsfläche der Aorta, der absoluten Veränderung der Querschnittsfläche sowie der relativen Flächenänderung zwischen dem Ausgangswert und dem 6-Monats-Follow-up-Wert beobachtet. Als Messgröße der Gefäßdehnbarkeit erhöhte sich die AD signifikant um 33 % von $1,52 \pm 0,82 \cdot 10^{-3}$ mmHg⁻¹ auf $2,02 \pm 0,93 \cdot 10^{-3}$ mmHg⁻¹ nach sechs Monaten ($p < 0,001$). Die Baseline-AD war altersabhängig unterschiedlich ($p = 0,015$) und der Anstieg der AD war bei jüngeren Patienten stärker ausgeprägt. Die Pearson Korrelationen zeigten eine nicht signifikante Korrelation zwischen Alter und Veränderung der AD ($p = 0,087$). Um den Einfluss des Alters auf die AD weiter zu bewerten, wurden die Patienten in altersabhängige Terzile unterteilt. Die Gruppe mit jungem Alter (35–60

Jahre) zeigte die höchste Veränderung der AD von $1,87 \pm 0,82 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ auf $2,62 \pm 1,10 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ nach sechs Monaten ($p = 0,005$). Die AD stieg auch in der mittleren Altersgruppe (61–68 Jahre) von $1,57 \pm 0,98 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ auf $1,98 \pm 0,72 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ ($p = 0,064$) und der höchsten Altersgruppe (69–81 Jahre) von $1,14 \pm 0,45 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ auf $1,48 \pm 0,56 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ ($p = 0,044$). Dieses Ergebnis scheint ein Indikator dafür zu sein, dass die RDN die arterielle Gefäßsteifigkeit auch bei älteren Patienten verbessert. Die Baseline-korrigierten Veränderungen der AD nach sechs Monaten zwischen den drei Altersgruppen unterschieden sich erwartungsgemäß signifikant ($p = 0,008$). Insgesamt zeigten 37/58 (64 %) Patienten nach RDN eine SBP-Reduktion von mindestens 10 mmHg und wurden anschließend als Responder definiert.²⁵ Unabhängig vom Blutdruckverhalten war bei allen Patienten (Respondern sowie Non-Respondern) eine Verbesserung der AD nach RDN zu sehen. Bei Respondern erhöhte sich die AD von $1,51 \pm 0,8 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ auf $2,0 \pm 0,84 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ ($p = 0,002$). Bei Non-Respondern erhöhte sich die AD von $1,54 \pm 0,93 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ auf $1,99 \pm 1,11 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ ($p = 0,046$). Die maximale Querschnittsfläche der Aorta descendens stieg bei 18/21 (86 %) der Non-Responder signifikant an, während diese Veränderung bei Respondern mit 20/37 (54 %) weniger ausgeprägt war.

Eine weitere Analyse der Daten berücksichtigte die mediane AD zu Studienbeginn. Ein absoluter AD-Wert von $\geq 1,4747 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}_{-1}$ wurde als hoher Ausgangswert angesehen. AD-Patienten mit hohem Ausgangswert waren signifikant jünger als AD-Patienten mit niedrigem Ausgangswert ($61,4 \pm 10,1$ Jahre gegenüber $67,1 \pm 8,4$ Jahre, $p = 0,022$). Bei den anderen klinischen Ausgangsparametern wurde kein Unterschied beobachtet. Der systolische und diastolische Blutdruck verringerte sich in der Gruppe mit hohem AD-Ausgangswert signifikant von $168/93 \pm 22/15 \text{ mmHg}$ auf $149/86 \pm 22/17 \text{ mmHg}$ ($p < 0,001$). In der Gruppe mit niedrigem AD-Ausgangswert fiel der Blutdruck von $177/92 \pm 25/17 \text{ mmHg}$ auf $153/83 \pm 26/16 \text{ mmHg}$ ($p < 0,001$). Der Unterschied in der Veränderung zwischen den beiden Gruppen betrug $6/2 \text{ mmHg}$.

2.5 Diskussion

Die Analyse der vorliegenden multizentrischen Studie konzentrierte sich auf die Dehnbarkeit der Aorta (d.h. Aortic Distensibility, AD) bei Patienten mit resistenter Hypertonie (RH) nach renaler sympathischer Denervierung (RDN).

Die wichtigsten Ergebnisse waren:

- i) Messwerte der AD können relativ einfach aus 4-Kammer-Cine-MRT-Aufnahmen mit hoher Reproduzierbarkeit abgeleitet werden. Es sind keine zusätzlichen MRT-Sequenzen oder speziellen Planungen in der Aufnahme erforderlich.
- ii) Die RDN verbesserte die AD bei Patienten mit RH unabhängig vom Blutdruckansprechen nach der Intervention signifikant.
- iii) Es gab Hinweise auf altersunabhängige Verbesserungen der AD nach RDN.

Eine RDN kann durch Modulation der sympathischen Nervenfasern der Niere die sympathische Aktivität und folglich den Blutdruck verringern.^{19,21,33} In mehreren klinischen Studien wurde eine Senkung des Blutdrucks nach RDN bei Patienten mit RH beobachtet.¹⁰ Allerdings stellten die Ergebnisse der Symplicity-HTN-3-Studie die Nützlichkeit der RDN zur Senkung des Blutdrucks in Frage.²⁶ Verschiedene Faktoren könnten die erhebliche Heterogenität im Therapieansprechen nach RDN erklären. Aktuell deuten die Ergebnisse der Proof-of-Concept-Studie SPYRAL HTN-OFF MED auf die Wirksamkeit der RDN auf den Blutdruck in Abwesenheit von blutdrucksenkenden Medikamenten hin.^{13,27,28}

Die Modulation des sympathischen Nervensystems durch RDN wurde mit einer Verringerung der LV-Masse, einer Verbesserung des Schweregrads der obstruktiven Schlafapnoe und einem reduzierten Auftreten von Arrhythmien in Verbindung gebracht.^{3,29,30–32} Weitere Studien zeigten eine Verbesserung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), einen positiven Einfluss auf den Augmentationsindex sowie eine erhöhte Natriumausscheidung nach RDN.^{33–35}

In der vorliegenden Studie wurden MRT-basierte Dehnbarkeitswerte der Aorta (AD) verwendet, um die Wirkung der RDN auf die arterielle Compliance von Patienten mit RH zu bewerten. Sechs

Monate nach der Durchführung einer RDN war eine deutliche Verbesserung der AD messbar. Dieser Effekt war unabhängig von der Senkung des Blutdrucks und umso ausgeprägter, je niedriger die AD zu Studienbeginn war.

Während des natürlichen Verlaufs der Gefäßalterung führen strukturelle und mechanische Veränderungen der Gefäßwand zu einer progredienten Abnahme der Compliance.³⁶ In mehreren Studien wurde ein inverser Zusammenhang zwischen AD und Alter beschrieben. Die Verminderung der AD scheint sich hauptsächlich vor dem 50. Lebensjahr zu ereignen.^{4,5,37} Es ist wichtig zu erwähnen, dass das Durchschnittsalter unserer Kohorte $64,4 \pm 9,6$ Jahre betrug und damit in einem Bereich lag, in dem eine Trendumkehr im Verlust der Gefäßelastizität nicht zu erwarten war. Trotzdem waren die beobachteten Veränderungen der AD zwar altersabhängig, aber in allen Altersgruppen deutlich vorhanden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Studien, die belegen, dass die altersbedingte Zunahme der systemischen arteriellen Steifigkeit zumindest teilweise reversibel sein kann.³⁸ Mehrere Autoren haben gezeigt, dass der altersbedingte Elastizitätsverlust in den distalen Teilen der Aorta weniger stark ausgeprägt ist als in den proximalen.^{5,39} Entsprechend sind die durchgeführten Messungen im Bereich der Aorta descendens gut geeignet, um das Gefäßalter einer älteren Kohorte adäquat widerzuspiegeln.

In der multiethnischen Studie zur Arteriosklerose (MESA) wurden Referenzwerte für AD bei 1160 gesunden Teilnehmern mit einem Durchschnittsalter von 60 ± 9 Jahren erarbeitet.⁷ Interessanterweise entspricht die mediane AD der Aorta descendens in MESA ($1,75 \cdot 10^{-3}$ mmHg⁻¹) gut jenem Wert, den unsere Patienten sechs Monate nach RDN zeigten ($1,77 \cdot 10^{-3}$ mmHg⁻¹). Die Verbesserung der AD um etwa 30 % beschreibt dementsprechend eine Annäherung unserer Studienpopulation an altersentsprechende Referenzwerte nach der Intervention. Die beobachtete Abnahme der AD unterstützt die Vorstellung, dass die Reduktion des Sympathikotonus durch die RDN klinisch relevante Effekte erzielt, die über eine alleinige Blutdrucksenkung hinaus gehen. Hier sind längerfristige Follow-up-Daten notwendig, um die Auswirkungen der RDN auf das kardiovaskuläre Risiko der behandelten Patienten besser einschätzbar zu machen.

Ungeachtet eines Rückgangs des SBP konnte RDN die AD in unserer Kohorte verbessern. Bei Respondern war dies hauptsächlich auf eine verminderte Blutdruckamplitude zurückzuführen, wohingegen eine verbesserte AD bei Non-Respondern aus einer Dynamik im Aortic strain abzuleiten war.

In der Tat erhöhen beide Mechanismen die AD, was zu der Annahme führt, dass der Abfall des SBP allein die Reaktion auf RDN nicht angemessen widerspiegelt. Veränderungen von AD und Blutdruck sind eng miteinander verbunden: Die Messungen der AD basieren auf dem Aortic Strain (der relativen Flächenänderung der Aorta) und Abschätzungen des Blutdruckamplitude.

Wenn wir davon ausgehen, dass Schlagvolumen und Herzfrequenz in unserer Kohorte konstant waren, könnte vermutet werden, dass eine verminderte Elastizität (und die beschleunigten zurückkehrenden Druckwellen zum Herzen) die Blutdruckamplitude erhöht, wenn der SBP steigt. Fast die Hälfte unserer Patienten (48 %) hatte eine isolierte systolische Hypertonie. Diese Tatsache ist hauptsächlich auf die reduzierte Elastizität der großen Gefäße zurückzuführen. Unabhängig von der Art der Hypertonie konnte jedoch ein signifikanter Anstieg der AD nach RDN beobachtet werden.

Die Identifizierung von Prädiktoren für ein eventuelles Therapieansprechen auf RDN bleibt ein zentrales Forschungsinteresse. Wir stellten die Hypothese auf, dass die erzielte Senkung des Blutdrucks bei Patienten mit hoher AD und damit höchster Compliance am größten war. Dies war jedoch nicht der Fall und die Blutdrucksenkung nach RDN war unabhängig von der AD zu Studienbeginn. Weitere Studien sind erforderlich, um herauszufinden, welche Parameter der Compliance die Selektion von Patienten mit einem wahrscheinlichen Ansprechen auf RDN erleichtern. Potenziell wird eine zusätzliche Bewertung der Aortenwandverkalkung (beispielsweise durch Computertomographie) in Kombination mit der Bewertung der vaskulären Compliance mittels MRT die Vorhersage des Ansprechens auf RDN weiter verbessern.⁴⁰

Die Einschränkungen der Symlicity-Studien (NCT00664638, NCT00888433 und NCT01888315) wurden an anderer Stelle erörtert.⁴¹ Zu den Haupteinschränkungen unserer Studie zählen das

nichtrandomisierte Design und die Tatsache, dass die Studie nicht primär zur Bewertung der arteriellen Compliance nach RDN konzipiert wurde. Darüber hinaus war die Anzahl der eingeschlossenen Patienten relativ gering. Wir haben uns entschlossen, MRT-basierte Messungen der AD zu verwenden, da diese stark reproduzierbar sind und zu einer erheblichen Reduzierung der Probengröße im Vergleich zur Echokardiographie führen. Dies wurde durch die hohen ICC-Werte der vorliegenden Studie trotz der kleinen Kohorte von Patienten erneut unterstrichen. Messungen des PWV oder eines anderen Markers der Compliance wurden nicht in das Studienprotokoll aufgenommen und machen damit einen Vergleich dieser Parameter mit der AD unmöglich. Für die Berechnung der AD wurde außerdem kein zentraler Blutdruck verwendet. Der während der MRT gemessene zentrale Blutdruck hätte präzisere Messwerte geliefert, die hohe Invasivität schränkte jedoch die Durchführbarkeit dieser Messung eindeutig ein. Aus diesem Grund haben wir uns zur Verwendung von nichtinvasivem, brachial gemessenem Blutdruck entschieden. Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist die fehlende prospektiv konzipierte Sham bzw. Kontrollgruppe. Der Einfluss wiederholter Messungen auf die beobachtete Verbesserung der AD sowie das Problem der Regression auf den Mittelwert („regression to the mean“) wurden damit nicht ausreichend untersucht, um einen Placebo- oder Hawthorne-Effekt ganz auszuschließen.

Als letzte Einschränkung sind fehlende Medikamentenspiegel zur Überprüfung der Einnahme der Blutdruckmedikation zu nennen. Die Patienten erhielten spezifische Anweisungen, die blutdrucksenkende Therapie während des Studienzeitraums nicht zu ändern. Nur ein Patient in unserer Kohorte berichtete, seine Dosis an Diuretika erhöht zu haben. Änderungen der Medikamente können potentiell die Compliance unabhängig von der durchgeführten RDN beeinflussen.

Unsere Ergebnisse unterstreichen den direkten neurohormonalen Einfluss der RDN auf den Gefäßtonus und legen nahe, dass die MRT-basierte AD für die Beurteilung der Compliance am besten geeignet ist. Messungen der AD in der Aorta descendens repräsentieren eine einfache, robuste und reproduzierbare Methode, um subtile Änderungen der Gefäßelastizität zu

untersuchen. Die vorliegenden Daten veranschaulichen, dass die Wirkungen der RDN nicht altersbeschränkt sind und auch bei Patienten mit hoher Gefäßsteifigkeit maßgeblich sein können. Weitere Studien sind notwendig, um den prognostischen Wert der AD in der Routinediagnostik der MRT besser bewerten zu können.

2.6 Quellenverzeichnis

1. Fleenor BS, Berrones AJ. Arterial stiffness: Implications and interventions. Cham: Springer; 2015. 10.1007/978-3-319-24844-8
2. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635-1642
3. Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, Fries P, Dreysse S, Wellnhofer E, Schneider G, Buecker A, Schneeweis C, Doltra A, Schlaich MP, Esler MD, Fleck E, Bohm M, Kelle S. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: Data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2224-2231b
4. Rose JL, Lalande A, Bouchot O, Bourennane el B, Walker PM, Ugolini P, Revol-Muller C, Cartier R, Brunotte F. Influence of age and sex on aortic distensibility assessed by mri in healthy subjects. *Magn Reson Imaging*. 2010;28:255-263
5. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R, Kachenoura N, Bluemke D, Lima JA. Reduced ascending aortic strain and distensibility: Earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*. 2010;55:319-326
6. Noda C, Ambale Venkatesh B, Ohyama Y, Liu CY, Chamera E, Redheuil A, Teixido-Tura G, Chugh AR, Wu CO, Hundley GW, Bluemke DA, Lima JA. Reproducibility of functional aortic analysis using magnetic resonance imaging: The mesa. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:909-917
7. Ohyama Y, Teixido-Tura G, Ambale-Venkatesh B, Noda C, Chugh AR, Liu CY, Redheuil A, Stacey RB, Dietz H, Gomes AS, Prince MR, Evangelista A, Wu CO, Hundley WG, Bluemke DA, Lima JA. Ten-year longitudinal change in aortic stiffness assessed by cardiac

- mri in the second half of the human lifespan: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1044-1053
8. Perlini S, Palladini G, Ferrero I, Tozzi R, Fallarini S, Facoetti A, Nano R, Clari F, Busca G, Fogari R, Ferrari AU. Sympathectomy or doxazosin, but not propranolol, blunt myocardial interstitial fibrosis in pressure-overload hypertrophy. *Hypertension*. 2005;46:1213-1218
 9. DiBona GF. Physiology in perspective: The wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R633-641
 10. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401
 11. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the simplicity htn-2 trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-1909
 12. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-1281
 13. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Bohm M. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (spyril htn-off med): A randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017

14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Burnier M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Tsoufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Gillebert TC, Rosei EA, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 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;34:2159-2219
15. Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C, Doevendans P, Fagard R, Fajadet J, Komajda M, Lefevre T, Lotan C, Sievert H, Volpe M, Widimsky P, Wijns W, Williams B, Windecker S, Witkowski A, Zeller T, Bohm M. Expert consensus document from the european society of cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J*. 2013;34:2149-2157
16. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T, Bauer A, Ott C, Blessing E, Sobotka PA, Krum H, Schlaich M, Esler M, Bohm M. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation*. 2013;128:132-140

17. Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, de Roos A, Fleck E, Bax JJ, Nagel E. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1770-1777
18. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for cardiovascular magnetic resonance (scmr) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:35
19. Vogel-Claussen J, Finn JP, Gomes AS, Hundley GW, Jerosch-Herold M, Pearson G, Sinha S, Lima JA, Bluemke DA. Left ventricular papillary muscle mass: Relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30:426-432
20. Papavassiliu T, Kuhl HP, van Dockum W, Hofman MB, Bondarenko O, Beek IA, van Rossum AC. Accuracy of one- and two-dimensional algorithms with optimal image plane position for the estimation of left ventricular mass: A comparative study using magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2004;6:845-854
21. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, Razavi R, Fleck E, Nagel E. Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: Comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:240-246
22. Doltra A, Hartmann A, Stawowy P, Goubergrits L, Kuehne T, Wellnhofer E, Gebker R, Schneeweis C, Schnackenburg B, Esler M, Fleck E, Kelle S. Effects of renal denervation on renal artery function in humans: Preliminary study. *PLoS One.* 2016;11:e0150662
23. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Vehier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with

- or without renal denervation for resistant hypertension (denerhtn): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957-1965
24. Oppo K, Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, McArdle CS. Doppler perfusion index: An interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology*. 1998;208:453-457
 25. Ukena C, Cremers B, Ewen S, Bohm M, Mahfoud F. Response and non-response to renal denervation: Who is the ideal candidate? *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R:R54-57
 26. Persu A, Jin Y, Azizi M, Baelen M, Volz S, Elvan A, Severino F, Rosa J, Adiyaman A, Fadl Elmula FE, Taylor A, Pechere-Bertschi A, Wuerzner G, Jokhaji F, Kahan T, Renkin J, Monge M, Widimsky P, Jacobs L, Burnier M, Mark PB, Kjeldsen SE, Andersson B, Sapoval M, Staessen JA. Blood pressure changes after renal denervation at 10 european expert centers. *J Hum Hypertens*. 2014;28:150-156
 27. Persu A, Kjeldsen S, Staessen JA, Azizi M. Renal denervation for treatment of hypertension: A second start and new challenges. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:6
 28. Kulenthiran S, Ewen S, Bohm M, Mahfoud F. Hypertension up to date: Sprint to spyril. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:475-484
 29. Kiuchi MG, GR ES, Paz LM, Chen S, Souto GL. Proof of concept study: Renal sympathetic denervation for treatment of polymorphic premature ventricular complexes. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47:221-229
 30. Shantha GP, Pancholy SB. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2015;19:29-34
 31. Ukena C, Mahfoud F, Ewen S, Bollmann A, Hindricks G, Hoffmann BA, Linz D, Musat D, Pavlicek V, Scholz E, Thomas D, Willems S, Bohm M, Steinberg JS. Renal denervation for treatment of ventricular arrhythmias: Data from an international multicenter registry. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:873-879

32. Donazzan L, Mahfoud F, Ewen S, Ukena C, Cremers B, Kirsch CM, Hellwig D, Eweiwi T, Ezziddin S, Esler M, Bohm M. Effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic activity and innervation in patients with resistant hypertension. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:364-371
33. Mortensen K, Franzen K, Himmel F, Bode F, Schunkert H, Weil J, Reppel M. Catheter-based renal sympathetic denervation improves central hemodynamics and arterial stiffness: A pilot study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14:861-870
34. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Krum H, Sobotka PA, Mahfoud F, Bohm M, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2013;31:1893-1900
35. Poss J, Ewen S, Schmieder RE, Muhler S, Vonend O, Ott C, Linz D, Geisel J, Rump LC, Schlaich M, Bohm M, Mahfoud F. Effects of renal sympathetic denervation on urinary sodium excretion in patients with resistant hypertension. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:672-678
36. Jani B, Rajkumar C. Ageing and vascular ageing. *Postgrad Med J.* 2006;82:357-362
37. Rerkpattanapipat P, Hundley WG, Link KM, Brubaker PH, Hamilton CA, Darty SN, Morgan TM, Kitzman DW. Relation of aortic distensibility determined by magnetic resonance imaging in patients \geq 60 years of age to systolic heart failure and exercise capacity. *Am J Cardiol.* 2002;90:1221-1225
38. Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol.* 1994;266:H693-701
39. Hickson SS, Butlin M, Graves M, Taviani V, Avolio AP, McEniery CM, Wilkinson IB. The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:1247-1255
40. Courand PY, Pereira H, Del Giudice C, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Mounier-Vehier C, Lantelme P, Denolle T, Dourmap C, Halimi JM, Girerd X, Rossignol P, Zannad

F, Ormezzano O, Vaisse B, Herpin D, Ribstein J, Bouhanick B, Mourad JJ, Ferrari E, Chatellier G, Sapoval M, Azarine A, Azizi M. Abdominal aortic calcifications influences the systemic and renal hemodynamic response to renal denervation in the denerhtn (renal denervation for hypertension) trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6

41. Mahfoud F, Luscher TF. Renal denervation: Symply trapped by complexity? *Eur Heart J.* 2015;36:199-202

3. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG UND ANTEILSERKLÄRUNG

3.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Lukas Stoiber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Impact of Renal Sympathetic Denervation on Aortic Distensibility. A Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR) Study“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet. Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben ist. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Unterschrift des Doktoranden

Berlin, den

3.2 Ausführliche Anteilserklärung

Publikation:

Renal sympathetic denervation restores aortic distensibility in patients with resistant hypertension: data from a multi-center trial.

Stoiber L, Mahfoud F, Zamani SM, Lapinskas T, Böhm M, Ewen S, Kulenthiran S, Schlaich MP, Esler MD, Hammer T, Stensæth KH, Pieske B, Dreysse S, Fleck E, Kühne T, Kelm M, Stawowy P, Kelle S. Clin Res Cardiol. 2018 Aug;107(8):642-652. doi: 10.1007/s00392-018-1229-z. Epub 2018 Mar 8.

Impact Factor: 4.907

Beitrag des Promovenden:

Identifikation der klinischen Fragestellung sowie Identifikation des Studiendesigns:

Wesentlicher Anteil an der Literaturrecherche bereits vorhandener Arbeiten zum Thema Gefäßelastizität, renaler sympathischer Denervierung sowie MRT-Messmethoden der Compliance. Eigenständige Einarbeitung in die der Arbeit zu Grunde liegenden pathophysiologischen Gegebenheiten. Wesentliche, selbständige Erarbeitung der Fragestellung, der wissenschaftlichen Grundannahme und der zu prüfenden Hypothesen. Gemeinsam mit Prof. Kelle Entschluss zur Durchführung/Auswertung einer multizentrischen, bildgebungsbasierten klinischen Studie.

Erhebung der Daten:

Wesentlicher, selbständiger Anteil in der Auswahl der geeigneten Methoden zur Bearbeitung der MRT-Daten mittels post-processing Software. Eigenständige Erlernung

der entsprechenden Software (Medis Suite), zum Teil mit Hilfe der Koautoren (insbesondere M. Kelm und T. Lapinskas) und in Folge erstmaliger Einsatz von Messmethoden zur Berechnung der Gefäßelastizität in der Aorta descendens. Wesentlicher, selbständiger Anteil bei der Durchführung der Messungen. Strukturierung der Messdaten und Eingabe in eine entsprechende Datenbank nach GCP-Standard. In weiterer Folge Schulung der Koautoren am Studienzentrum zur weiteren Validierung der Messmethode. Überprüfung der Methode im Hinblick auf Validität und Reproduzierbarkeit.

Statistische Analyse:

Erheblicher, selbständiger Anteil in der Auswahl der sachgerechten, statistischen Methoden zur wissenschaftlichen Aufarbeitung des komplexen Datensatzes

Ergebnisse und Klinische Relevanz:

Wesentlicher Beitrag in der Identifikation der relevanten Ergebnisse, der weiteren graphischen und statistischen Aufarbeitung sowie der Verfassung des Manuskripts. Erheblicher Beitrag in der Ausarbeitung der Validität und Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse sowie selbständige Interpretation der Daten im Kontext des aktuellen medizinischen Fachwissens. Selbständige Ausarbeitung und Strukturierung des Manuskriptes. Engagierter Beitrag in der Diskussion einer entsprechenden Publikationsstrategie und Abstimmung mit allen Co-AutorInnen. Wesentlicher und selbständiger Beitrag bei Einreichung des Papers als ‚corresponding author‘ sowie maßgebliche Betreuung des Peer-Review-Verfahrens. Korrekturen und Publikation der Arbeit.

Unterschrift des Doktoranden

Berlin, den

4. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST (JCR) 2018

Selected Editions: SCIE, SSCI Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS", Selected Category Scheme: WoS ; Gesamtanzahl: 136 Journale, Rang: 32

Impact Factor: 4.907

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	Cardiovascular Diabetology	5,392	5.948	0.011550
21	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,456	5.813	0.018480
22	European Journal of Preventive Cardiology	4,782	5.640	0.013370
23	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,710	5.592	0.018500
24	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	29,599	5.261	0.036950
25	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	5,498	5.260	0.021650
26	HEART RHYTHM	12,344	5.225	0.029030
27	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,566	5.126	0.004640
28	HEART	18,063	5.082	0.030620
29	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,113	5.070	0.014020
30	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,143	5.055	0.020450
31	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,432	4.968	0.017840
32	Clinical Research in Cardiology	3,022	4.907	0.006760
33	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,441	4.864	0.010500
34	Journal of the American Heart Association	13,230	4.660	0.060340
35	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,667	4.462	0.003930
36	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,531	4.378	0.014350
37	ATHEROSCLEROSIS	23,442	4.255	0.033500
38	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,109	4.181	0.003140
39	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,711	4.112	0.004480

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"

2

5. PROMOTIONS PUBLIKATION

Clinical Research in Cardiology
<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1229-z>

ORIGINAL PAPER



Renal sympathetic denervation restores aortic distensibility in patients with resistant hypertension: data from a multi-center trial

Lukas Stoiber¹ · Felix Mahfoud^{2,3} · Seyedeh Mahsa Zamani¹ · Tomas Lapinskas^{1,8} · Michael Böhm² · Sebastian Ewen² · Saarraaken Kulenthiran² · Markus P. Schlaich^{4,5} · Murray D. Esler⁵ · Tommy Hammer⁶ · Knut Haakon Stensæth⁶ · Burkert Pieske^{1,7,9} · Stephan Dreysse¹ · Eckart Fleck¹ · Titus Kühne^{9,10,11} · Marcus Kelm^{9,10,11} · Philipp Stawowy¹ · Sebastian Kelle^{1,7,9}

Received: 4 December 2017 / Accepted: 5 March 2018
© The Author(s) 2018. This article is an open access publication

Abstract

Renal sympathetic denervation (RDN) is under investigation as a treatment option in patients with resistant hypertension (RH). Determinants of arterial compliance may, however, help to predict the BP response to therapy. Aortic distensibility (AD) is a well-established parameter of aortic stiffness and can reliably be obtained by CMR. This analysis sought to investigate the effects of RDN on AD and to assess the predictive value of pre-treatment AD for BP changes. We analyzed data of 65 patients with RH included in a multicenter trial. RDN was performed in all participants. A standardized CMR protocol was utilized at baseline and at 6-month follow-up. AD was determined as the change in cross-sectional aortic area per unit change in BP. Office BP decreased significantly from $173/92 \pm 24/16$ mmHg at baseline to $151/85 \pm 24/17$ mmHg ($p < 0.001$) 6 months after RDN. Maximum aortic areas increased from 604.7 ± 157.7 to 621.1 ± 157.3 mm² ($p = 0.011$). AD improved significantly by 33% from 1.52 ± 0.82 to $2.02 \pm 0.93 \times 10^{-3}$ mmHg⁻¹ ($p < 0.001$). Increase of AD at follow-up was significantly more pronounced in younger patients ($p = 0.005$) and responders to RDN ($p = 0.002$). Patients with high-baseline AD were significantly younger (61.4 ± 10.1 vs. 67.1 ± 8.4 years, $p = 0.022$). However, there was no significant correlation of baseline AD to response to RDN. AD is improved after RDN across all age groups. Importantly, these improvements appear to be unrelated to observed BP changes, suggesting that RDN may have direct effects on the central vasculature.

Keywords Renal denervation · Aortic distensibility · Compliance · Vascular stiffness · Cardiovascular magnetic resonance · CMR · Resistant hypertension

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1229-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Lukas Stoiber
stoiber@dhzb.de

¹ Department of Internal Medicine/Cardiology, German Heart Center Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

² Division of Cardiology, Angiology and Intensive Internal Medicine, Department of Internal Medicine III, Saarland University, Homburg, Germany

³ Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA

⁴ Dobney Hypertension Centre, School of Medicine, University of Western Australia-Royal Perth Hospital Unit, Crawley, Australia

⁵ Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia

Abbreviations

AD Aortic distensibility
ANOVA Analysis of variance

⁶ Department of Radiology and Nuclear Medicine, St. Olavs Hospital and Institute of Circulation and Medical Imaging, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

⁷ Department of Internal Medicine/Cardiology, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

⁸ Department of Cardiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

⁹ DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany

¹⁰ Department of Congenital Heart Disease and Pediatric Cardiology, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany

¹¹ Institute for Computational and Imaging Science in Cardiovascular Medicine, Charité Berlin, Berlin, Germany

Published online: 08 March 2018

Springer

BP	Blood pressure
CMR	Cardiac magnetic resonance tomography
AD	Aortic distensibility
DBP	Diastolic blood pressure
ICC	Intra-class coefficient
ISH	Isolated systolic hypertension
LV	Left ventricle
LVEF	Left ventricular ejection fraction
LVH	Left ventricular hypertrophy
PP	Pulse pressure
PWV	Pulse wave velocity
RDN	Renal sympathetic denervation
RH	Resistant hypertension
RV	Right ventricle
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation
SSFP	Steady-state free precession sequence

Introduction

Arterial stiffness elevates systolic blood pressure (SBP) as it accelerates pressure waves returning to the heart [1]. Patients with resistant hypertension (RH), defined as uncontrolled hypertension despite the concurrent use of at least three antihypertensive drugs including a diuretic, are at high risk for cardiovascular events [2, 3]. Aortic distensibility (AD) provides an estimation of the elastic response to the pulsatile blood flow and is regarded as one of the key parameters of aortic elasticity. AD measurements are worthwhile to detect even subclinical vascular changes resulting in response to aging and increased systolic pressure [4, 5]. While advanced age seems to be the major factor of the arterial remodeling process, decrease in AD is more pronounced before the fifth decade of life [1, 5]. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) allows non-invasive imaging of the entire aorta and makes evaluation of AD accessible and accurate [6, 7].

Catheter-based renal denervation (RDN) has been suggested as a treatment option for RH, aiming at modulating renal and central sympathetic activity as one of the factors contributing to elevated BP, and likely increased arterial stiffness and thus afterload. RDN has also been shown to reduce target organ damage, in particular left ventricular hypertrophy, an effect that seemed to be independent of its blood-pressure lowering capacity [3, 8, 9].

However, the results of the latest randomized trials on RDN were mixed and considerable variability in the response to RDN was observed among patients [10–13]. The current study aimed to assess the effects of RDN on aortic structural and functional characteristics and to investigate whether pre-treatment AD can predict the BP response to RDN.

Methods

Study population and design

This present trial was planned as a prospective, multi-center trial and implemented at four investigational sites: two in Germany, one in Norway, and one in Australia. A total of 65 patients with RH undergoing RDN between May 2009 and January 2014 were prospectively enrolled. RH was defined as an office SBP above goal (≥ 140 mmHg) or mean ambulatory 24-h SBP > 135 mmHg despite the use of ≥ 3 antihypertensive agents of different classes at maximum or highest tolerated doses, including a diuretic [2, 14]. BP measurement methods are described in detail elsewhere [14–16]. Office BP was obtained at entry and 6 months after treatment. Office BP readings were taken during the MRI with an automatic brachial oscillometric Omron HEM-705 monitor (Omron Healthcare, Vernon Hills, IL) after at least 5 min of rest according to the Standard Joint National Committee VII Guidelines. Averages of the triplicate measures were calculated and AD was calculated from the averaged brachial PP. Patients with general contraindications for CMR were excluded as well as patients with contraindications for RDN [15]. A stable antihypertensive drug regimen was another inclusion criterion and changes in treatment during the study period were only permitted when medically required. A standardized CMR protocol was followed at both baseline and 6-month follow-up to assess myocardial function and volumes. BP was determined during both MR examinations to quantify AD. Clinical assessment, including history taking and physical examination, evaluation of vital signs, and review of medication compliance, was performed at both timepoints. A Symplicity Flex system catheter (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) was used in the RDN procedures. The study was approved by the local institutional review board (Charité-Universitätsmedizin Berlin) in accordance with all the ethical standards and written informed consent was provided by all patients before inclusion. Measurements were performed as an extension to the protocols of the Symplicity trials (NCT00664638, NCT00888433, and NCT01888315). The results presented here are an extension to the work previously published, based on 55 patients of the same cohort [3].

CMR protocol

All studies were performed before and 6 months after RDN using a 1.5 T Achieva MRI scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) or 1.5 T Siemens Symphony or a 1.5 T Siemens Aera MRI system (Siemens Healthcare

Sector, Erlangen, Germany). Cine images were acquired during breath holds of 10–15 s using vector electrocardiogram gating and steady-state free precession sequence (SSFP).

CMR analysis

LV measurements

CMR measurements were performed as previously reported and in accordance with the recommendations of the task force for post-processing of the Society for Cardiovascular MR [17, 18]. We used Qmass software version 8.1 (Medis Suite version 2.1., Medis, The Netherlands) for offline CMR analyses. Endocardial and epicardial borders were traced manually at end-diastole and end-systole, with exclusion of the papillary muscles from LVM to achieve better reproducibility [19]. LV volumes and mass were calculated using the summation of slices method [20]. LV measurements including wall thickness and internal dimensions were obtained using the SAX view basal to the tips of the papillary muscles [21].

Aortic area measurements

The inner diameter of the aortic wall was traced manually and contouring was then adapted with the contouring tool in Qmass software version 8.1 (Medis Suite version 2.1., Medis, The Netherlands). All measures were performed three times and then averaged. We used cross-sectional areas of the descending aorta obtained in the standard 4-chamber cine images at baseline and 6-month follow-up. For the evaluation of intra- and inter-observer variability, aortic area measurements were repeated by both the first observer and a second observer in ten patients.

To calculate AD, we first determined aortic strain, defined as the relative change in area, and then normalized this value with the peripheral PP obtained at the time point of the CMR (average of three measures). This relation can, as previously published, be described as

$$\text{Aortic distensibility} = \frac{A_{\max} - A_{\min}}{A_{\min} \times \text{pulse pressure}},$$

where A_{\max} and A_{\min} refer to the corresponding maximal and minimal cross-sectional areas of the descending aorta in our case [5, 22].

Statistical analysis

All data are presented as mean \pm standard deviation. Differences in mean values were compared using Student's *T* test if data were normally distributed or the Wilcoxon test

if normality could not be assumed. Kolmogorov–Smirnov test was used to assess distribution. Mann–Whitey-*U* test was used to compare responders with non-responders. To compare the characteristics between different groups regarding AD, we used ANOVA and Kruskal–Wallis tests whenever variables were continuous and the Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables. To address the regression to the mean phenomenon and the confounding by indication issue, we used general linear models (GLM) for repeated measurements including covariates. We assessed the effect of RDN between certain groups as previously described using baseline SBP and DBP as covariates in the calculation [23]. Univariate correlations between parameters were obtained using Pearson's correlation coefficients. Intra- and inter-observer variability is displayed in Bland–Altman plots in our supplementary material. In addition, the intra-class correlation coefficient (ICC) was considered as excellent with a value of > 0.7 [24]. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows (Version 24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Reproducibility

Bland–Altman plots and ICC analysis are provided in Supplemental Figure S2 and Supplemental Table S2 for intra-observer and inter-observer variability measurements for cross-sectional aortic area. The intra- and inter-observer concordances (95% confidence interval) were 0.940 (0.886–0.968) and 0.993 (0.987–0.996), respectively, indicating excellent consistency of repeated evaluations.

Results

Study population

Sixty-five patients with RH were included in this analysis. Seven patients had to be excluded due to low image quality. RDN was performed successfully in all patients. No loss to follow-up was reported during the study period of 6 months. The baseline clinical characteristics of the patients included in the analysis are presented in Table 1.

Blood pressure

Office systolic and diastolic BP decreased significantly from $173/92 \pm 24/16$ mmHg at baseline to $151/85 \pm 24/17$ mmHg ($p < 0.001$) 6 months after RDN.

Table 2 Patients' anatomic, hemodynamic, and arterial measures at baseline and follow-up

Parameter	Baseline	6-month follow-up	p value
Anatomic and functional analysis (n = 50 patients)			
LVEDVI (mL m ⁻²)	85.0 ± 21.9	83.9 ± 22.4	0.325
LVESVI (mL m ⁻²)	38.6 ± 16.5	36.0 ± 14.9	0.045
IVSTd (mm)	12.3 ± 3.6	12.0 ± 3.3	0.262
LVIDd (mm)	56.7 ± 6.4	56.6 ± 6.4	0.939
LV mass/BSA (g m ⁻²)	57.7 ± 16.3	54.4 ± 15.4	<0.001
LA size (cm ³)	25.6 ± 7.2	25.2 ± 6.4	0.257
Global circumferential strain (%)	-20.7 ± 7.3	-21.2 ± 7.1	0.280
LVEF (%)	55.4 ± 11.0	57.5 ± 9.3	0.057
Hemodynamics (n = 58 patients)			
Systolic BP (mmHg)	172.8 ± 23.6	151.4 ± 24.2	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	92.3 ± 16.1	84.6 ± 16.5	<0.001
Pulse pressure (mmHg)	80.5 ± 15.0	66.9 ± 16.6	<0.001
Cross-sectional areas descending aorta (mm ²) (n = 58 patients)			
Maximum area (ES)	604.7 ± 157.7	621.1 ± 157.3	0.011
Minimal area (ED)	541.5 ± 138.5	553.6 ± 155.2	0.110
Aortic area change absolute	63.2 ± 34.3	67.5 ± 25.4	0.153
Aortic area change % (aortic strain)	11.7 ± 5.6	12.8 ± 5.5	0.262
Descending aortic distensibility (10 ⁻³ mmHg ⁻¹)	1.52 ± 0.82	2.02 ± 0.93	<0.001
	1.47 (0.90) [#]	1.77 (1.02) [#]	<0.001

Data are expressed as mean and standard deviation

LVEDVI left ventricular end-diastolic volume index, LVESVI left ventricular end-systolic volume index, IVSTd interventricular septal thickness at diastole, LVIDd left ventricular internal diameter at diastole, BSA body surface area, LV left ventricle, LA left atrium, EF ejection fraction, BP blood pressure, ES end-systolic, ED end-diastolic

[#]For AD, values are also given as median (interquartile range). All p values are from the Wilcoxon test

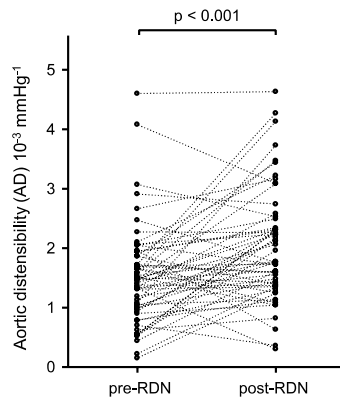


Fig. 1 Distribution of aortic distensibility (AD) at baseline and 6-month follow-up. AD had increased by 33% post RDN at 6-month follow-up

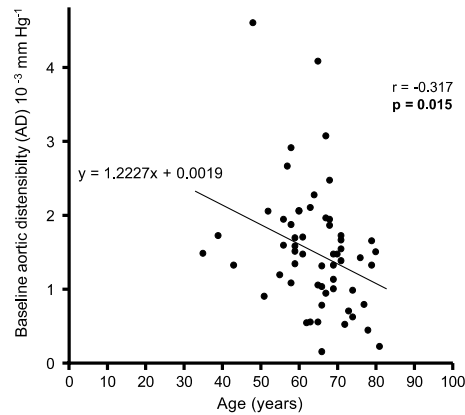


Fig. 2 Correlations of baseline aortic distensibility (AD) and patients age

Table 1 Baseline characteristics of the study cohort

Parameter	All patients (<i>n</i> = 58)
Baseline clinical characteristics of the study cohort	
Age (years)	64.4 ± 9.6
Male	42 (72%)
BMI (kg m ⁻²)	29.3 ± 4.2
Stroke	8 (14%)
Type 2 diabetes	26 (45%)
No. of antihypertensive drugs	4.6 ± 1.6
ACE inhibitors/ARBs	51 (88%)
β-Blockers	49 (84%)
Calcium channel blockers	45 (78%)
Diuretics	46 (79%)
Sympatholytics	24 (41%)
Direct renin inhibitors	18 (31%)
No. of patients with isolated SHT	28 (48%)
Baseline hemodynamics of the study cohort	
Systolic BP (mmHg)	172.8 ± 23.6
Diastolic BP (mmHg)	92.3 ± 16.1
Pulse pressure (mmHg)	79.6 ± 15.5

Data are expressed as mean and standard deviation

No. number, BMI body mass index, SHT systolic hypertension, BP blood pressure, ACE angiotensin converting enzyme, ARB angiotensin receptor blocker

LV measurements

Functional and anatomical parameters are depicted in Table 2. No significant changes between baseline and 6 months were observed for normalized LV end-diastolic volume (LVEDVI 85 ± 22 vs. 84 ± 23 mL m⁻²; *p* = 0.325); however, normalized LV end-systolic volume (LVESVI 39 ± 17 vs. 36 ± 15 mL m⁻²; *p* = 0.045) decreased significantly. There were no significant changes of LV internal dimensions at 6 months. Ejection fraction increased from 55.4 ± 11 to 57.5 ± 9.3%, *p* = 0.057. LV mass indexed to BSA (LVMI) significantly decreased from 57.7 ± 16.3 to 54.4 ± 15.4 g m⁻², *p* < 0.001.

Arterial measurements

Arterial measurements included data of minimal and maximal cross-sectional areas of the descending aorta and absolute changes in aortic areas as well as aortic strain. Data are available for all patients (*n* = 58) and are summarized in Table 2. Maximum aortic area increased significantly from 604.7 ± 157.7 mm² at baseline to 621.1 ± 157.3 mm² (*p* = 0.011) 6 months after RDN. A non-significant trend was observed for an increase of minimal aortic area, absolute change in aortic area, and aortic strain between baseline and 6-month follow-up.

Distensibility measurements

Values of distensibility were based on the aortic strain and pulse pressure obtained. In general, AD increased significantly by 33% from 1.52 ± 0.82 × 10⁻³ mmHg⁻¹ at baseline to 2.02 ± 0.93 × 10⁻³ mmHg⁻¹ at follow-up (*p* < 0.001) (Fig. 1).

Age-related changes in distensibility

The baseline AD was age-dependent (*p* = 0.015) and the increase in AD was more pronounced in younger patients (Figs. 2, 3). Pearson's estimates showed a non-significant correlation between age and change in AD (*p* = 0.087) (Table S1). To further evaluate the impact of age on AD, patients were separated into tertiles related to age at baseline (Table 3). The group with young age (35–60 years) showed the highest change in AD, from 1.87 ± 0.82 × 10⁻³ mmHg⁻¹ at baseline to 2.62 ± 1.10 × 10⁻³ mmHg⁻¹ at follow-up (*p* = 0.005). Interestingly, AD increased as well in the moderate age subgroup (61–68 years), from 1.57 ± 0.98 to 1.98 ± 0.72 × 10⁻³ mmHg⁻¹ (*p* = 0.064), and even in the highest age subgroup (69–81 years), from 1.14 ± 0.45 to 1.48 ± 0.56 × 10⁻³ mmHg⁻¹ (*p* = 0.044), indicating that RDN improved arterial stiffness also in the elderly study population (Fig. 4). Baseline adjusted changes in AD between these three groups differed significantly (*p* = 0.008).

Distensibility and response to RDN

In total, 37/58 (64%) patients after RDN showed an SBP reduction of at least 10 mmHg and were subsequently defined as “responders” [25]. Differences in results between responders and non-responders are summarized in Table 4. Absolute AD values after RDN increased in all patients regardless of the treatment response. AD increased from 1.51 ± 0.8 to 2.0 ± 0.84 × 10⁻³ mmHg⁻¹ (*p* = 0.002) in responders and from 1.54 ± 0.93 to 1.99 ± 1.11 × 10⁻³ mmHg⁻¹ (*p* = 0.046) in non-responders (Figure S1). Interestingly, in 18/21 (86%) non-responders, maximum aortic areas significantly increased from 648.2 ± 192.6 to 675.4 ± 201.7 mm² (*p* = 0.005), whereas this change was less pronounced in responders, with 20/37 (54%) increasing from 580.0 ± 130.7 to 590.3 ± 117.7 mm² (*p* = 0.294).

Distensibility amount groups

Based on the median AD at baseline, patients were divided into two groups. An absolute AD value of ≥ 1.4747 × 10⁻³ mmHg⁻¹ was considered high-baseline AD. Comparison of baseline characteristics with respect to AD is summarized in Table 5. High-baseline AD patients were significantly younger than the low-baseline

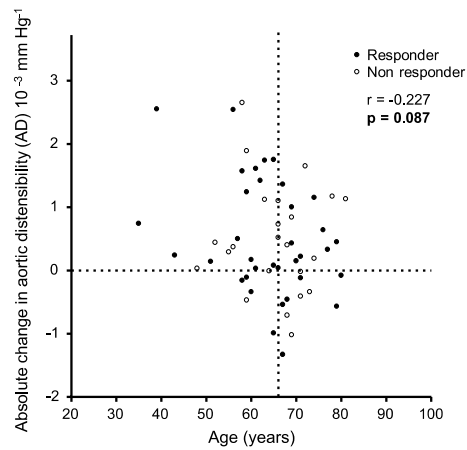


Fig. 3 Correlations of absolute change in aortic distensibility (AD) at 6-month follow-up and patients age. Response to RDN was defined as ≥ 10 mmHg decrease in SBP

AD patients (61.4 ± 10.1 vs. 67.1 ± 8.4 years, $p = 0.022$). No difference was observed in the other baseline clinical parameters. Office systolic and diastolic BP decreased significantly from $168/93 \pm 22/15$ mmHg at baseline to $149/86 \pm 22/17$ mmHg ($p < 0.001$) 6 months after RDN in the high AD group and from $177/92 \pm 25/17$ mmHg at baseline to $153/83 \pm 26/16$ mmHg ($p < 0.001$) in the low-baseline AD group; the difference in change between the groups was 6/2 mmHg.

Discussion

The analysis of the present multi-center study focused on the evaluation of AD in patients with RH undergoing RDN. Major findings were the following: (1) AD can be easily derived from 4-chamber cine views with high reproducibility. No additional CMR sequences are needed to obtain comprehensive information about the central vasculature through AD. (2) RDN significantly improved AD in patients with RH, regardless of the BP response to the intervention. (3) There was evidence of age-independent improvements in AD after RDN.

Catheter-based RDN has been shown to reduce BP and sympathetic activity by modulation of renal sympathetic nerve fibers in animals and also humans [19, 21, 33]. Several clinical studies observed reductions in BP following RDN in patients with RH, but the results of the sham controlled Symplicity HTN-3 trial questioned the utility of RDN to lower BP [10, 26]. Various factors might explain the considerable heterogeneity in the effects of RDN on BP. Newer studies aim to avoid the confounding effects of BP lowering drugs and the variation in adherence to medical treatment [27]. At this point, the results of the proof-of-concept trial SPYRAL HTN-OFF MED suggest efficacy of RDN on BP in the absence of antihypertensive medications [13, 28]. Modulation of the sympathetic nervous system by RDN has been associated with reductions in left ventricular mass, improvements in obstructive sleep apnea severity, and occurrence of arrhythmias [3, 29–32]. A pilot study also demonstrated improved compliance measured by PWV after RDN, suggesting that these parameters better reflect the risk of later cardiac events than the reduction in SBP [33]. Augmentation index has also been shown to be beneficially affected by RDN [34]. Some of these pleiotropic effects may

Table 3 Aortic distensibility for the entire cohort by tertile of age at baseline

Parameter	1st age tertile 35–60 years ($n = 19$)	2nd age tertile 61–68 years ($n = 19$)	3rd age tertile 69–81 years ($n = 20$)	p value
Pulse pressure (mmHg)				
Baseline	78.4 ± 14.7	78.9 ± 16.8	81.3 ± 15.6	0.826
6-month follow-up	59.8 ± 14.2	68.1 ± 11.9	67.4 ± 17.6	0.166
Descending aortic distensibility (10^{-3} mmHg$^{-1}$)				
Baseline	1.87 ± 0.82	1.57 ± 0.98	1.14 ± 0.45	0.019
6-month follow-up	2.62 ± 1.10	1.98 ± 0.72	1.48 ± 0.56	<0.001
Absolute change at 6-month follow-up	0.75 ± 1.01	0.41 ± 0.96	0.34 ± 0.68	0.318/0.008*
Relative change at 6-month follow-up	$40 \pm 54\%$	$26 \pm 61\%$	$29 \pm 30\%$	0.459/0.434**

p values by ANOVA

*Univariable Bonferroni correction using baseline distensibility as covariable

**1st vs. 2nd and 1st vs. 3rd tertile

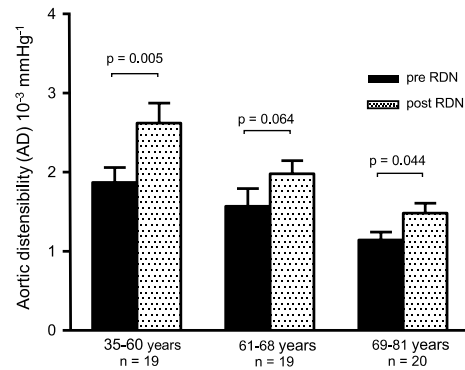


Fig. 4 Changes in aortic distensibility (AD) from baseline to 6-month follow-up regarding age group at baseline

be explained by the increased sodium excretion which has been reported after RDN [35].

Here, we used CMR-based AD to assess the effect of RDN on aortic compliance. RDN demonstrated a beneficial impact on vascular stiffness 6 month post-procedure. This effect was independent of the BP lowering efficacy of the procedure and more pronounced the lower the compliance

was at baseline. Almost half of our patients (48%) had isolated systolic hypertension, which mainly reflects the high rigidity and the decreased elasticity of the large vessels in this cohort. However, significant improvements in AD after RDN could be observed regardless of the type of hypertension.

During the natural course of arterial aging, structural and mechanical changes of the vascular wall lead to loss in elasticity and reduced vascular compliance [36]. An inverse relation of AD with age has been shown in several studies and most of the lifetime reduction in AD occurs before the age of 50 [4, 5, 37]. It is important to mention that the mean age herein was 64.4 ± 9.6 years, suggestive of a small range in AD improvement only. The observed changes in AD were indeed age dependent, but present among all age groups. This finding is congruent with the previous studies proving that the age-related decrease in systemic arterial stiffness is partially reversible [38]. Several authors have shown that the distal parts of the aorta seem to age slower than the more proximal ones [5, 39]. The performed measurements of AD in the descending aorta are hence appropriate to reflect vascular age in an elderly cohort.

The Multi-ethnic Study on Artherosclerosis (MESA) provided values of distensibility among 1160 healthy participants with a mean age of 60 ± 9 years [7]. Interestingly, the reported median descending AD in MESA of 1.75×10^{-3} mmHg⁻¹ corresponds well with the median descending AD that our

Table 4 Cross-sectional aortic area measurements and aortic distensibility: comparison of baseline and follow-up parameters in patients with and without response to renal sympathetic denervation

Parameter	Responders (n=37)			Non-responders (n=21)			p value	
	Baseline	Follow-up	p value	Baseline	Follow-up	p value	Baseline Responder vs. non	Follow-up Responder vs. non
Cross-sectional area descending aorta (mm²)								
Maximum area	580.0 ± 130.7	590.3 ± 117.7	0.294	648.2 ± 192.6	675.4 ± 201.7	0.005	0.216	0.137*
Minimal area	516.6 ± 109.5	525.7 ± 109.5	0.346	585.4 ± 173.0	602.8 ± 207.6	0.140	0.143	0.541*
Aortic area change	63.4 ± 36.4	64.5 ± 22.7	0.582	62.9 ± 30.9	72.6 ± 29.4	0.122	0.680	0.258*
Aortic area change % (aortic strain)	12.2 ± 6.0	12.6 ± 4.9	0.746	10.8 ± 4.9	13.2 ± 6.5	0.144	0.668	0.336*
Area change absolute	1.1 ± 29.0			9.7 ± 34.4			0.336	
Distensibility descending aorta (10⁻³ mmHg⁻¹)								
Absolute values	1.51 ± 0.8	2.0 ± 0.84	0.002	1.54 ± 0.93	1.98 ± 1.11	0.046	0.942	0.737*
Distensibility change absolute	0.53 ± 0.91			0.44 ± 0.89			0.692 (0.686**)	
Distensibility change %	35.1 ± 60.1			28.6 ± 58.0			0.6901	
Pulse pressure (mmHg)								
Absolute values	82.9 ± 14.2	63.7 ± 12.1	<0.001	73.8 ± 16.2	67.6 ± 19.2	0.265	0.031	0.346

Response defined as systolic blood-pressure reduction at 6-month follow-up ≥ 10 mmHg. Data are expressed as mean and standard deviation

*BL adjusted univariable analyses with Bonferroni estimates

**Age and baseline distensibility as covariables

Table 5 Patients' clinical characteristics according to amount of aortic distensibility at baseline and hemodynamic characteristics at baseline and follow-up

Clinical parameter	Low distensibility 0.15–1.47 (10 ⁻³ mmHg ⁻¹) n = 30		High distensibility 1.48–4.6 mmHg ⁻¹ n = 28		p value ^{2,4}
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	
Age (years)	67.1 ± 8.4		61.4 ± 10.1		0.022
Male	21 (70%)		21 (75%)		0.670
BMI (kg m ⁻²)	29.5 ± 3.7		29.2 ± 4.8		0.830
Stroke	3 (10%)		5 (18%)		0.464
Type 2 diabetes	14 (47%)		12 (43%)		0.798
Nb. of BP drugs	4.9 ± 1.7		4.3 ± 1.6		0.154
More than 3 BP drugs	23 (77%)		22 (78%)		1.000
Hemodynamic parameters	Low distensibility		High distensibility		p value ¹
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	
Systolic BP (mmHg)	177.3 ± 24.6	153.4 ± 26.4	167.9 ± 22.0	149.4 ± 21.7	0.001
		Δ (95% CI)		Δ (95% CI)	
		-24.0 ± 26.5		-18.5 ± 16.1	0.128
Diastolic BP (mmHg)	91.8 ± 17.4	83.4 ± 16.2	92.8 ± 14.9	85.9 ± 17.1	0.001
		Δ (95% CI)		Δ (95% CI)	
		-8.4 ± 14.7		-6.9 ± 9.6	0.826
Pulse pressure (mmHg)	83.7 ± 16.4	67.7 ± 16.9	75.2 ± 13.3	62.4 ± 12.4	0.001
		Δ (95% CI)		Δ (95% CI)	
		16.0 ± 16.9		12.8 ± 13.6	0.035
Isolated SHT	15 (50%)		13 (46%)		0.799

Data are expressed as mean and standard deviation

BMI body mass index, BP blood pressure, SHT systolic hypertension

p values by: ¹Wilcoxon test for paired comparisons; ²ANOVA for continuous variables; ³univariable analyses with baseline BP (or PP) as co-variate; ⁴Chi-squared and Fisher's tests for categorical variables

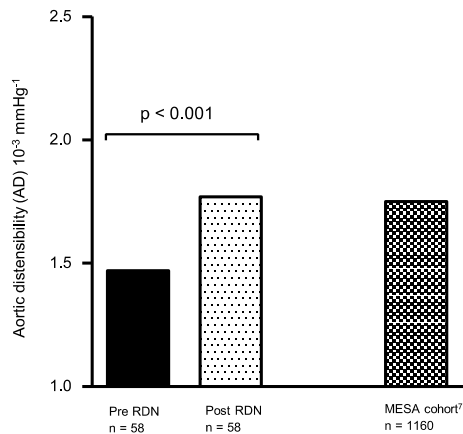


Fig. 5 Evolution in median aortic distensibility (AD) from baseline to 6-month follow-up (left) in comparison with norm values reported in the MESA trial (right) [7]

patients presented 6 months after RDN ($1.77 \times 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$) [7]. Figure 5 illustrates the evolution in our cohort from baseline to 6-month follow-up in comparison with the MESA collective. Hence, RDN improved the impaired AD in our cohort by about 30% and values appeared to return to levels obtained in an age-matched reference group 6 months after treatment. Importantly, our study supports the notion that renal denervation exerts clinically relevant effects beyond simple blood-pressure lowering, in this case pertaining to aortic vascular properties.

Longer term follow-up data will be important to better appreciate the apparent BP-independent effects of RDN and their impact on the cardiovascular risk profile of treated patients.

The identification of baseline predictors of response to RDN remains a central question of interest. We hypothesized that a reduction in SBP achieved by RDN was largest among patients with high AD and thus the lowest burden of aortic stiffness. However, this was not the case and response to RDN was independent of AD at baseline. Future trials will be needed to find out whether AD can ease the selection of patients with a likely response to RDN. Potentially, additional assessment of aortic wall calcification (evaluated by CT) already existing at baseline in combination with the assessment of vascular compliance by CMR will further increase the prediction of response to RDN [40].

Limitations

The limitations of the Symplicity trials (NCT00664638, NCT00888433, and NCT01888315) have been discussed elsewhere [41]. The major limitations of our study include the non-randomized design and the fact that the study was not primarily designed to assess the effects of RDN on AD. Furthermore, the number of included patients was relatively small. However, we used CMR to explore effects on AD which represents a highly reproducible method compared to echocardiography, resulting in a considerable reduction in sample sizes of up to 90%. This has been underlined by the high ICC values of the present study despite the small cohort of patients. Measurements of PWV or any other marker of large vascular dysfunction reflecting vascular stiffness were not included in the study protocol, making a direct comparison of these parameters impossible. Office BP but not central BP was used to calculate AD. Central BP measured during MRI would have been very likely to provide more precise information on AD. The invasiveness though clearly limits the feasibility of these measurements; hence, we decided to rely on non-invasive brachial pressures. A limitation of this trial is the missing sham group. A placebo or Hawthorne effect can, therefore, not be fully excluded. Finally, the adherence to medication could not be confirmed by urine levels of antihypertensive drugs. Patients had specific instructions not to change antihypertensive therapy during the study period. Only one patient in our cohort reported to have increased his dose of diuretics. Medication changes may have effects on arterial stiffness in addition to RDN and may influence AD.

Conclusion

Our results underline the direct neurohormonal influence of RDN on vascular tone and aortic stiffness and propose that CMR determined AD may be most suitable in the evaluation of aortic compliance in invasive BP therapy. Indeed, other parameters considered to integrate alterations of vascular compliance and arterial stiffness such as isolated systolic hypertension, augmentation index, and pulse wave velocity have been demonstrated to improve with RDN. By evaluating AD in the descending aorta, we present a simple, robust, and reproducible method to record changes in aortic stiffness. The present data illustrate that the effects of RDN are not limited by age and can improve compliance even in patients with a low-baseline compliance. A next step would be to include AD as part of an aortic routine analysis to further evaluate the prognostic value of this method.

Acknowledgements We would like to thank all institutions for their collaboration in this project and our MR technicians for helping with the high quality CMR examinations. We also thank Anne Gale for editorial assistance.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All institutions received scientific support from Medtronic/Ardian. FM, MPS, MDE, and MB were investigators for the Simplicity HTN-1 and HTN-2 trial. FM, MPS, MDE, and MB have received speaker honoraria and consultancy fees from Medtronic/Ardian, St. Jude, Boston Scientific, and/or Cordis. MB is supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft (KFO 196). FM is supported by Deutsche Hochdruckliga. FM and MB are supported by Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. TL received support from the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences. SK was supported by Philips Healthcare. TL, SK, and BP received support from the DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin. The German Heart Center Berlin is supported by Foundation German Heart Center Berlin.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Fleener BS, Berrones AJ (2015) Arterial stiffness: implications and interventions. Springer, Cham
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM (2012) Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 125:1635–1642
- Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, Fries P, Dreyse S, Wellnhofer E, Schneider G, Buecker A, Schneeweis C, Doltra A, Schlaich MP, Esler MD, Fleck E, Bohm M, Kelle S (2014) Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* 35:2224–2231
- Rose JL, Lalonde A, Bouchot O, Bourennane el B, Walker PM, Ugolini P, Revol-Muller C, Cartier R, Brunotte F (2010) Influence of age and sex on aortic distensibility assessed by mri in healthy subjects. *Magn Reson Imaging* 28:255–263
- Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R, Kachenoura N, Bluemke D, Lima JA (2010) Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension* 55:319–326
- Noda C, Ambale Venkatesh B, Ohyama Y, Liu CY, Chamera E, Redheuil A, Teixido-Tura G, Chugh AR, Wu CO, Hundley GW, Bluemke DA, Lima JA (2016) Reproducibility of functional aortic analysis using magnetic resonance imaging: the mesa. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:909–917
- Ohyama Y, Teixido-Tura G, Ambale-Venkatesh B, Noda C, Chugh AR, Liu CY, Redheuil A, Stacey RB, Dietz H, Gomes AS, Prince MR, Evangelista A, Wu CO, Hundley WG, Bluemke DA, Lima JA (2016) Ten-year longitudinal change in aortic stiffness assessed by cardiac mri in the second half of the human lifespan: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:1044–1053
- Perlini S, Palladini G, Ferrero I, Tozzi R, Fallarini S, Facoetti A, Nano R, Clari F, Busca G, Fogari R, Ferrari AU (2005) Sympathectomy or doxazosin, but not propranolol, blunt myocardial interstitial fibrosis in pressure-overload hypertrophy. *Hypertension* 46:1213–1218
- DiBona GF (2005) Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633–641
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL (2014) A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 370:1393–1401
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M (2010) Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the simplicity htn-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 376:1903–1909
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M (2009) Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373:1275–1281
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsiofous K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Bohm M (2017) Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 390(10108):2160–2170
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Burnier M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Tsiofous C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Gillebert TC, Rosei EA, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Jordan J, Kahan J, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA (2013) 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* 34:2159–2219
- Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C, Doevendans P, Fagard R, Fajadet J, Komajda M, Lefevre T, Lotan C, Sievert H, Volpe M, Widimsky P, Wijns W, Williams B, Windecker S, Witkowski A, Zeller T, Bohm M (2013) Expert consensus document from the european society of cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 34:2149–2157
- Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T, Bauer A, Ott C, Blessing E, Sobotka PA, Krum H, Schlaich M, Esler M,

- Bohm M (2013) Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 128:132–140
17. Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, de Roos A, Fleck E, Bax JJ, Nagel E (2009) Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 54:1770–1777
 18. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E (2013) Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:35
 19. Vogel-Claussen J, Finn JP, Gomes AS, Hundley GW, Jerosch-Herold M, Pearson G, Sinha S, Lima JA, Bluemke DA (2006) Left ventricular papillary muscle mass: relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 30:426–432
 20. Papavassiliu T, Kuhl HP, van Dockum W, Hofman MB, Bondarenko O, Beek IA, van Rossum AC (2004) Accuracy of one- and two-dimensional algorithms with optimal image plane position for the estimation of left ventricular mass: a comparative study using magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 6:845–854
 21. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, Razavi R, Fleck E, Nagel E (2013) Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14:240–246
 22. Doltra A, Hartmann A, Stawowy P, Goubertgrits L, Kuehne T, Wellnhofer E, Gebker R, Schneeweis C, Schnackenburg B, Esler M, Fleck E, Kelle S (2016) Effects of renal denervation on renal artery function in humans: preliminary study. *PLoS One* 11:e0150662
 23. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Vehier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G (2015) Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (denerhnt): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 385:1957–1965
 24. Oppo K, Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, McArdle CS (1998) Doppler perfusion index: an interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 208:453–457
 25. Ukena C, Cremers B, Ewen S, Bohm M, Mahfoud F (2013) Response and non-response to renal denervation: who is the ideal candidate? *EuroIntervention* 9(Suppl R):R54–R57
 26. Persu A, Jin Y, Azizi M, Baelen M, Volz S, Elvan A, Severino F, Rosa J, Adiyaman A, Fadl Elmula FE, Taylor A, Pechere-Bertschi A, Wuerzner G, Jokhaji F, Kahan T, Renkin J, Monge M, Widimsky P, Jacobs L, Burnier M, Mark PB, Kjeldsen SE, Andersson B, Sapoval M, Staessen JA (2014) Blood pressure changes after renal denervation at 10 european expert centers. *J Hum Hypertens* 28:150–156
 27. Persu A, Kjeldsen S, Staessen JA, Azizi M (2016) Renal denervation for treatment of hypertension: a second start and new challenges. *Curr Hypertens Rep* 18:6
 28. Kulenthiran S, Ewen S, Bohm M, Mahfoud F (2017) Hypertension up to date: sprint to spiryl. *Clin Res Cardiol* 106:475–484
 29. Kiuchi MG, GR ES, Paz LM, Chen S, Souto GL (2016) Proof of concept study: renal sympathetic denervation for treatment of polymorphic premature ventricular complexes. *J Interv Card Electrophysiol* 47:221–229
 30. Shantha GP, Pancholy SB (2015) Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 19:29–34
 31. Ukena C, Mahfoud F, Ewen S, Bollmann A, Hindricks G, Hoffmann BA, Linz D, Musat D, Pavlicek V, Scholz E, Thomas D, Willems S, Bohm M, Steinberg JS (2016) Renal denervation for treatment of ventricular arrhythmias: data from an international multicenter registry. *Clin Res Cardiol* 105:873–879
 32. Donazzan L, Mahfoud F, Ewen S, Ukena C, Cremers B, Kirsch CM, Hellwig D, Eweiri T, Ezziddin S, Esler M, Bohm M (2016) Effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic activity and innervation in patients with resistant hypertension. *Clin Res Cardiol* 105:364–371
 33. Mortensen K, Franzen K, Himmel F, Bode F, Schunkert H, Weil J, Reppel M (2012) Catheter-based renal sympathetic denervation improves central hemodynamics and arterial stiffness: a pilot study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 14:861–870
 34. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Krum H, Sobotka PA, Mahfoud F, Bohm M, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP (2013) Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 31:1893–1900
 35. Poss J, Ewen S, Schmieder RE, Muhler S, Vonend O, Ott C, Linz D, Geisel J, Rump LC, Schlaich M, Bohm M, Mahfoud F (2015) Effects of renal sympathetic denervation on urinary sodium excretion in patients with resistant hypertension. *Clin Res Cardiol* 104:672–678
 36. Jani B, Rajkumar C (2006) Ageing and vascular ageing. *Postgrad Med J* 82:357–362
 37. Rerkpattanapit P, Hundley WG, Link KM, Brubaker PH, Hamilton CA, Darty SN, Morgan TM, Kitzman DW (2002) Relation of aortic distensibility determined by magnetic resonance imaging in patients > or = 60 years of age to systolic heart failure and exercise capacity. *Am J Cardiol* 90:1221–1225
 38. Cameron JD, Dart AM (1994) Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 266:H693–701
 39. Hickson SS, Butlin M, Graves M, Taviani V, Avolio AP, McEniery CM, Wilkinson IB (2010) The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging* 3:1247–1255
 40. Courand PY, Pereira H, Del Giudice C, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Mounier-Vehier C, Lantelme P, Denolle T, Dourmap C, Halimi JM, Girerd X, Rossignol P, Zannad F, Ormezzano O, Vaisse B, Herpin D, Ribstein J, Bouhanick B, Mourad JJ, Ferrari E, Chatellier G, Sapoval M, Azarine A, Azizi M (2017) Abdominal aortic calcifications influences the systemic and renal hemodynamic response to renal denervation in the denerhnt (renal denervation for hypertension) trial. *J Am Heart Assoc* 6:e007062
 41. Mahfoud F, Luscher TF (2015) Renal denervation: simply trapped by complexity? *Eur Heart J* 36:199–202

6. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7. PUBLIKATIONSLISTE

I. Originalarbeiten, Research Letters, Case Reports

1. Validation of simple measures of aortic distensibility based on standard 4-chamber cine CMR: a new approach for clinical studies. **Stoiber L**, Ghorbani N, Kelm M, Kuehne T, Rank N, Lapinskas T, Stehning C, Pieske B, Falk V6, Gebker R, Kelle S. Clin Res Cardiol. 2019 Jul 13. doi: 10.1007/s00392-019-01525-8.

Impact Factor: 4.907

2. Renal sympathetic denervation restores aortic distensibility in patients with resistant hypertension: data from a multi-center trial. **Stoiber L**, Mahfoud F, Zamani SM, Lapinskas T, Böhm M, Ewen S, Kulenthiran S, Schlaich MP, Esler MD, Hammer T, Stensæth KH, Pieske B, Dreysse S, Fleck E, Kühne T, Kelm M, Stawowy P, Kelle S. Clin Res Cardiol. 2018 Aug;107(8):642-652. doi: 10.1007/s00392-018-1229-z.

Impact Factor: 4.907

3. CMR stress testing in a patient with morbid obesity (BMI 58 kg/m²) and suspected coronary artery disease. **Stoiber L**, Schnackenburg B, Gebker R, Hireche-Chikaoui H, Pieske B, Kelle S. BMC Cardiovasc Disord. 2018 Mar 5;18(1):47. doi: 10.1186/s12872-018-0779-3.

Impact-Factor: 1.972

4. The Relationship Between EF and Strain Permits a More Accurate Assessment of LV Systolic Function. Pedrizzetti G, Lapinskas T, Tonti G, **Stoiber L**, Zaliunas R, Gebker R, Pieske B, Kelle S. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 May 9. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.019 [Epub ahead of print]

Impact-Factor: 10.975

5. Strain-encoded cardiac magnetic resonance imaging: a new approach for fast estimation of left ventricular function. Lapinskas T, Zieschang V, Erley J, **Stoiber L**, Schnackenburg B, Stehning C, Gebker R, Patel AR, Kawaji K, Steen H, Zaliunas R, Backhaus SJ, Schuster A, Makowski M, Giusca S, Korosoglou G, Pieske B, Kelle S. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Mar 5;19(1):52. doi: 10.1186/s12872-019-1031-5.

Impact-Factor: 1.972

6. The Intraventricular Hemodynamic Forces Estimated Using Routine CMR Cine Images: A New Marker of the Failing Heart. Lapinskas T, Pedrizzetti G, **Stoiber L**, Dungen HD, Edelmann F, Pieske B, Kelle S. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Feb;12(2):377-379. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.08.012. Epub 2018 Oct 17.

Impact-Factor: 10.975

7. Reproducibility study on myocardial strain assessment using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. Giusca S, Korosoglou G, Zieschang V, **Stoiber L**, Schnackenburg B, Stehning C, Gebker R, Pieske B, Schuster A, Backhaus S, Pieske-Kraigher E, Patel A, Kawaji K, Steen H, Lapinskas T, Kelle S. *Sci Rep.* 2018 Sep 20;8(1):14100. doi: 10.1038/s41598-018-32226-3.

Impact-Factor: 4.525

II. Konferenzbeiträge

1. Renal denervation improves diastolic dysfunction in patients with HFpEF – initial results of a multicenter CMR study. Zamani SM, Mahfoud F, **Stoiber L**, Böhm M, Pieske B, Stawowy P, Gebker R, Kelle S. Abstract ESC Congress 2019
2. Planning & scanning techniques to ensure standardization and efficiency of fast strain-encoded CMR imaging. Erley J, Else C, Dentzer J, Lapinskas T, **Stoiber L**, Stehning C, Gebker R, Kelle S. Abstract SCMR Meeting 2019
3. Long-term left-ventricular cardiac remodeling after aortic valve replacement evaluated by advanced quantitative CMR. Rank N., **Stoiber L**, Meyer A, Falk V, Pieske B, Kelle S. DOI: 10.1007/s00392-018-1357-5. Clin Res Cardiol 107 Suppl 3, October 2018 - Beitrag P199
4. Improvement of LV-Strain In HFpEF-Patients at 12 Months Follow-up Using the Revivent Tm System (Bioventrix) Compared to Patients Treated by OMT. Results From A CMR-Multi-Center-Trial. Lapinskas T, Klein C, Pedrizzetti G, **Stoiber L**, Hennig F, Knosalla C, Schmitz C, Schickling D, Annet L, Kelle S. AHA Scientific Sessions 2018. Originally published 5 Nov 2018 Circulation. 2018;138:A16628
5. Effects of arterial vs. venous revascularization of the anterior myocardial wall on long-term survival – A propensity score-based analysis. Meyer A, Rank N, **Stoiber L**, Pieske B, Falk V, Kelle S. Abstract ESC Congress 2018. European Heart Journal (2018) 39 (Supplement), 126-127

6. Improved aortic distensibility after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. A multi-center CMR study. **Stoiber L**, Mahfoud F, Zamani SM, Lapinskas T, Pieske B, Stawowy S, Kelle S. Abstract EuroCMR/SCMR Meeting 2018
7. Impact of angulation on CMR based measurements of descending aortic distensibility. A method agreement study on intra- and inter-observer variability. **Stoiber L**, Ghorbani N, Kelm M, Kuehne T, Lapinskas T, Pieske B, Kelle S. Abstract EuroCMR/SCMR Meeting 2018
8. Reproducibility of Regional and Global Longitudinal Strain Measurements Made Using Single Beat Strain-Encoded CMR. Goyal N, Kawaji K, Nazir NT, Volpato V, Matsumoto K, Blair JE, Dabir D, **Stoiber L**, Zamani SM, Kelle S, Mor-Avi V, Patel AR. Abstract EuroCMR/SCMR Meeting 2018
9. Real-time assessment of myocardial deformation: the intra- and inter-observer agreement of LV strain using strain-encoded CMR imaging. Lapinskas T, **Stoiber L**, Stehning C, Gebker R, Zaliunas R, Pieske B, Kelle S. Abstract EuroCMR/SCMR Meeting 2018
10. Selective apheresis of C-reactive protein reduces myocardial reperfusion injury in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Lapinskas T, **Stoiber L**, Ries W, Garlichs C, Darius H, Sheriff A, Pieske B, Kelle S. Abstract EuroCMR/SCMR Meeting 2018
11. Impact of Less Invasive Ventricular Reshaping with the Revivent™ System (Bioventrix) on cardiac volumes and function in patients with ischemic heart disease. A 12-months multi-center CMR analysis. **Stoiber L**, Lapinskas T, Zamani SM, Klein C, Schmitz C, Annet L, Pieske B, Kelle S. Abstract Accepted German Society of Cardiology 84th Annual Meeting. Clin Res Cardiol 106 Suppl 2, October 2017 - Beitrag P513

12. In a Multi-Center Trial Less Invasive Ventricular Enhancement (LIVE TM) Technique With the Revivant TM System (Bioventrix) Significantly Improves LV Function in HFrEF Patients. A 12 Months-CMR-Follow-Up Study. **Stoiber L**, Lapinskas T, Zamani SM, Klein C, Schmitz C, Schickling D, Annest L, Pieske B, Kelle S. AHA Scientific Sessions 2017. *Circulation* 2017;136:A20772, originally published November 11, 2017

8. DANKSAGUNG

Die vorliegende Dissertation wurde am Deutschen Herzzentrum Berlin bei Professor Sebastian Kelle erarbeitet. Ich möchte Professor Kelle hiermit für die Initiierung, Unterstützung und Anleitung des Projektes sowie für die Überlassung der Thematik herzlich danken. Sein mir entgegen gebrachtes Vertrauen, die freundliche und kollegiale Einbindung in seine Arbeitsgruppe, sowie seine stete Inspiration als Wissenschaftler und Arzt hat diese Arbeit ermöglicht.