

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss der renalen Sympathikusdenervierung auf die  
diastolische Herzinsuffizienz, gemessen mit Hilfe der  
kardiovaskulären Magnetresonanztomographie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Seyedeh Mahsa Zamani-Weidlich  
(geb. Zamani)

aus Behbahan (Iran)

Datum der Promotion: 04.06.2021

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>4</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>5</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>8</b>
1.1 Resistente arterielle Hypertonie.....	8
1.2 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion .....	9
1.3 Renale Denervierung.....	10
1.4 Cardiac Magnetic Resonance Imaging.....	12
<b>2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....</b>	<b>14</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>15</b>
3.1 Studiendesign.....	15
3.2 Methodik.....	18
3.2.1 Kardiale Magnetresonanztomographie.....	18
3.2.2 Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Masse.....	18
3.2.3 Bestimmung des linksventrikulären Global Strain .....	20
3.2.3.1 Bestimmung des Global Longitudinal Strain.....	21
3.2.3.2 Bestimmung des Global Circumferential Strain.....	22
3.2.4 Bestimmung der linksatrialen Größe .....	23
3.2.5 Statistische Auswertung .....	24
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>25</b>
4.1 Probandencharakteristika .....	25
4.2 Blutdruck.....	27
4.3 Linksventrikuläre Parameter .....	29
4.3.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion .....	29
4.3.2 Linksventrikuläre Masse .....	30
4.3.3 Linksventrikulärer Global Strain.....	31
4.3.3.1 Global Longitudinal Strain .....	31
4.3.3.2 Global Circumferential Strain.....	32
4.3.4 Korrelation von GLS und LVMI.....	33
4.3.5 Einfluss des Blutdruckes auf den GLS .....	34

4.3.6 Einfluss des Blutdruckes auf den LVMI .....	35
<b>4.5 Linkatriale Größe .....</b>	<b>36</b>
<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>37</b>
5.1 Blutdruckänderung nach renaler Denervierung.....	37
5.2 Änderung des Massenindex.....	38
5.3 Änderung des GLS und GCS.....	39
5.4 Änderung der linksatrialen Größe .....	40
5.5 Limitationen .....	41
<b>6 ANHANG.....</b>	<b>43</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>44</b>
<b>8 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>53</b>
<b>9 PUBLIKATIONSLISTE .....</b>	<b>54</b>
<b>10 LEBENSLAUF .....</b>	<b>56</b>
<b>11 DANKSAGUNG .....</b>	<b>59</b>

## ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Sympathikus-Aktivität .....	11
Abbildung 2: Schematische Darstellung der renalen Sympathikusdenervierung .....	12
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns .....	17
Abbildung 4: Endo- und Epikardkonturen in der Enddiastole (Feature Tracking) .....	19
Abbildung 5: Endo- und Epikardkonturen in der Endsystole (Feature Tracking) .....	20
Abbildung 6: Endokardkonturen des linken Ventrikels (2-, 3- und 4-Kammer Blick).....	21
Abbildung 7: Endokardkonturen des linken Ventrikels in midventrikulärer Schicht.....	22
Abbildung 8: Größenbestimmung des linken Vorhofs im 4-Kammer Blick.....	23
Abbildung 9: SBD der RDN-Patienten vs. Kontrollgruppe Zeitpunkt 0 / 6 Monate.....	27
Abbildung 10: DBD der RDN-Patienten vs. Kontrollgruppe Zeitpunkt 0 / 6 Monate.....	28
Abbildung 11: LVEF der RDN-Patienten vs. Kontrollgruppe Zeitpunkt 0 / 6 Monate .....	29
Abbildung 12: LVMI der RDN-Patienten vs. Kontrollgruppe Zeitpunkt 0 / 6 Monate .....	30
Abbildung 13: GLS der RDN-Patienten vs. Kontrollgruppe Zeitpunkt 0 / 6 Monate .....	31
Abbildung 14: GCS der RDN-Patienten vs. Kontrollgruppe Zeitpunkt 0 / 6 Monate .....	32
Abbildung 15: Korrelation der GLS- und LVMI-Änderung nach RDN.....	33
Abbildung 16: Regressionsanalyse von SBD zum Zeitpunkt 0 und GLS-Änderung .....	34
Abbildung 17: Regressionsanalyse von SBD zum Zeitpunkt 0 und LVMI-Änderung .....	35
Abbildung 18: LA-Größe RDN-Patienten vs. Kontrollgruppe Zeitpunkt 0 / 6 Monate.....	36
Tabelle 1: Klinische Patientencharakteristika zum Zeitpunkt 0 .....	26
Tabelle 2: Kardiale Parameter RDN vs. Kontrollen Zeitpunkt 0 / 6 Monate .....	43

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACE	Angiotensin-Umwandlungs-Enzym, (engl. angiotensin converting enzyme)
AT <sub>1</sub>	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BD	Blutdruck
BMI	Body mass index
BP	Blood pressure
CMR	Magnetresonanztomographie des Herzens, (engl. cardiac magnetic resonance)
DBD	Diastolischer Blutdruck
DHF	Diastolische Herzinsuffizienz (engl. diastolic heart failure)
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVI	Enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
ESVI	Endsystolischer Volumenindex
GCS	Global Circumferential Strain
GLS	Global Longitudinal Strain
HF	Herzinsuffizienz (engl. heart failure)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (engl. heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (engl. heart failure with reduced ejection fraction)
HTN	Arterielle Hypertonie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof
LV	Linker Ventrikel
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDN	Renale Sympathikusablation/ Denervierung
rHTN	Resistente Hypertonie
SBD	Systolischer Blutdruck
SHF	Systolische Herzinsuffizienz (engl. systolic heart failure)
SSFP	Freie Spin-Präzession im Fließgleichgewicht (engl. steady-state free precession)
vs.	Versus

## ZUSAMMENFASSUNG

Die renale Denervierung (RDN) senkt den Blutdruck (BD) signifikant und verbessert die Myokardfunktion bei Patienten mit resistenter Hypertonie. Diese multizentrische Studie hatte zum Ziel, die mittelfristige Wirkung der RDN auf strukturelle und funktionelle Myokardparameter bei Patienten mit nachgewiesener Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) zu untersuchen. Insgesamt wurden 22 Patienten mit therapieresistenter arterielle Hypertonie und HFpEF eingeschlossen. 16 Patienten erhielten eine RDN, 6 Patienten erhielten als Kontrollgruppe eine optimale medikamentöse Therapie (OMT). Beide Gruppen wiesen zu Studienbeginn eine diastolische Dysfunktion auf, definiert durch eine erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( $EF \geq 50\%$ ) und pathologisch erhöhten Global Longitudinal Strain ( $GLS > -18\%$ ). Bei allen Patienten erfolgte zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten eine CMR-Untersuchung nach einem standardisierten Protokoll. Der systolische und diastolische BD sank bei RDN-Patienten signifikant von systolisch  $167,88\text{mmHg} \pm 24,01$  auf  $141,67\text{mmHg} \pm 16,62$  ( $p < 0,001$ ) und diastolisch von  $91,04\text{mmHg} \pm 15,99$  auf  $79,17\text{mmHg} \pm 15,68$  ( $p = 0,006$ ). In der Kontrollgruppe fand keine signifikante Änderung des Blutdrucks statt (systolisch von  $151,5\text{mmHg} \pm 20,79$  auf  $135,5\text{mmHg} \pm 24,68$ ,  $p = 0,129$ ; diastolisch von  $80,5\text{mmHg} \pm 10,99$  auf  $68,0\text{mmHg} \pm 10,56$ ,  $p = 0,061$ ). Der GLS verbesserte sich in der RDN-Gruppe nach 6 Monaten signifikant um 21% von  $-14,21\% \pm 3,19$  auf  $-17,17\% \pm 3,1$  ( $p = 0,007$ ). In der Kontrollgruppe mit OMT blieb der GLS weitgehend konstant (Zeitpunkt 0:  $-15,89\% \pm 2,73$ , 6 Monate:  $-15,59\% \pm 2,68$ ,  $p = 0,814$ ). Der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) sank in der RDN-Gruppe nach 6 Monaten, jedoch ohne statistische Signifikanz (von  $58,55\text{g/m}^2 \pm 11,37$  auf  $55,46\text{g/m}^2 \pm 12,76$ ;  $p = 0,085$ ). In der OMT-Gruppe blieb der LVMI auf gleichem Niveau (Zeitpunkt 0:  $49,25\text{g/m}^2 \pm 8,2$ , 6 Monate:  $50,18\text{g/m}^2 \pm 7,27$ ,  $p = 0,665$ ). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit HFpEF hinsichtlich struktureller und funktioneller Myokardparameter von der RDN im Vergleich zu Patienten mit OMT profitieren. Die Auswirkungen der Therapie auf das klinische Ergebnis und die Leistungsfähigkeit der Patienten müssen jedoch in größeren Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum weiter untersucht werden.

**ABSTRACT**

Renal denervation (RDN) significantly reduces blood pressure (BP) and improves myocardial function in patients with resistant hypertension. This multicenter study aimed to investigate the intermediate term effect of RDN on structural and functional myocardial parameters in patients with proven heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), assessed by cardiac magnetic resonance imaging (CMR). We analyzed data from 22 patients with HFpEF. 16 patients underwent renal denervation (RDN) as invasive treatment. A total of 6 matched control patients received optimal medical therapy (OMT). Both groups had diastolic heart failure defined by preserved ejection fraction ( $EF \geq 50\%$ ) and pathologically elevated global longitudinal strain (GLS) at baseline ( $GLS > -18\%$ ) quantified by CMR. A standardized CMR protocol was performed at baseline and 6 months follow-up. Systolic and diastolic BP improved significantly with RDN:  $167.88\text{mmHg} \pm 24.01$  vs.  $141.67\text{mmHg} \pm 16.62$  systolic BP ( $p < 0.001$ ) and  $91.04\text{mmHg} \pm 15.99$  vs.  $79.17\text{mmHg} \pm 15.68$  diastolic BP ( $p = 0.006$ ). In control patients there was no significant change:  $151.5\text{mmHg} \pm 20.79$  vs.  $135.5\text{mmHg} \pm 24.68$  systolic BP ( $p = 0.129$ ) and  $80.5\text{mmHg} \pm 10.99$  vs.  $68.0\text{mmHg} \pm 10.56$  diastolic BP ( $p = 0.061$ ). GLS in patients following RDN significantly improved after 6 months by 21% ( $-14.21\% \pm 3.19$  vs.  $-17.17\% \pm 3.1$ ;  $p = 0.007$ ). In control patients with OMT, no significant change in GLS was detected ( $-15.89\% \pm 2.73$  vs.  $-15.59\% \pm 2.68$ ,  $p = 0.814$ ). LVMI was numerically reduced in the RDN group at follow-up but did not reach statistical significance ( $58.55\text{g/m}^2 \pm 11.37$  vs.  $55.46\text{g/m}^2 \pm 12.76$ ;  $p = 0.085$ ). There was no such effect in control patients with OMT ( $49.25\text{g/m}^2 \pm 8.2$  vs.  $50.18\text{g/m}^2 \pm 7.27$ ;  $p = 0.665$ ). Our findings suggest that patients with HFpEF benefit from RDN compared to OMT in terms of structural and functional myocardial parameters. However, the global impact of this therapy on clinical outcome and exercise capacity has to be further explored in larger trials with a longer follow-up.

## **1 EINLEITUNG**

Die Herzinsuffizienz (HF) ist weltweit mit einer Prävalenz von 1-2% in der erwachsenen Bevölkerung der Industrienationen ein zunehmendes klinisches Problem, wobei die Prävalenz insbesondere in der Altersgruppe über 70 Jahren deutlich ansteigt (Dickstein et al., 2008). Trotz der steigender Überlebenswahrscheinlichkeiten durch diverse Therapien, bleiben die absoluten Mortalitätsraten der HF innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose bei etwa 50% (Yancy et al., 2013). Allein in den USA betragen die Gesamtkosten der HF-Versorgung jährlich circa 30 Milliarden US-Dollar (Go et al., 2013). Wichtigste Ursachen für die HF sind die koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie (HTN), Kardiomyopathien und Diabetes mellitus (Dickstein et al., 2008; Mosterd et al., 2007; Yancy et al., 2013), wobei sich die HTN als der stärkste Risikofaktor (RF) in der heutigen Gesellschaft herausgestellt hat (Levy et al., 1996; Mosterd et al., 2007).

### **1.1 Resistente arterielle Hypertonie**

Resistente arterielle Hypertonie (rHTN) ist eine Unterform der HTN, die im klinischen Alltag deutlich zunimmt. Eine rHTN liegt vor, wenn der Blutdruck (BD) trotz optimaler medikamentöser Therapie (OMT) mit 3 verschiedenen Antihypertensiva in optimaler Dosierung - im Idealfall einschließlich eines Diuretikums - über dem Ziel-BD von 140/90 mmHg (130/80 mmHg bei Diabetikern) verbleibt. Dabei werden jedoch die unkontrollierte HTN und die Pseudo-rHTN von der echten rHTN unterschieden. Patienten mit rHTN haben ein erhöhtes Risiko, kardiovaskulär relevante Erkrankungen wie Diabetes mellitus, obstruktive Schlafapnoe, linksventrikuläre Hypertrophie und chronische Nierenerkrankung zu entwickeln (Calhoun et al., 2008). Eine kontinuierliche Drucküberlastung durch HTN führt zu einem maladaptiven Myokardumbau, der mit einer Herzhypertrophie und schließlich der Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener oder verminderter Ejektionsfraktion assoziiert ist (Schirmer et al., 2014). Weitere Einflussfaktoren im klinischen Alltag, welche eine unkontrollierte HTN oder pseudo-rHTN bedingen können, sind eine mangelnde Medikamenten- und Lifestyle-Compliance der Patienten, der Weiß-Kittel-Effekt (Calhoun et al., 2008; Sarafidis et al., 2008). Die Prävalenz der resistenten Hypertonie ist daher aktuell nicht bekannt. Nichts desto trotz deuten indirekte Hinweise aus der Literatur und klinischen Studien darauf hin, dass es sich um ein relativ häufiges klinisches Problem handelt das aufgrund der alternden Bevölkerung mit zunehmender Adipositas, Schlafapnoe und chronischer



Nierenerkrankung voraussichtlich zunehmen wird (Calhoun et al., 2008; Sarafidis et al., 2008). Die Pathophysiologie der rHTN ist multifaktoriell und bis heute nicht abschließend geklärt. Der Einfluss einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) ist jedoch in der Literatur bestätigt. Insulinresistenz, die Freisetzung von Adipokinen im Rahmen der Adipositas, endotheliale Dysfunktion, zyklisch intermittierende Hypoxämie, der Aldosteroneffekt auf das Zentralnervensystem sowie eine Dysregulation der Barorezeptoren können das Gleichgewicht des SNS beeinträchtigen (Tsioufis et al., 2011). Zur Behandlung der rHTN wird von amerikanischen und europäischen Leitlinien die OMT empfohlen (Grassi et al., 2019). Die invasive renale Sympathikusdenervierung konnte als wirksame Therapieoption bisher nicht eindeutig bestätigt werden (Grassi et al., 2019).

## **1.2 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion**

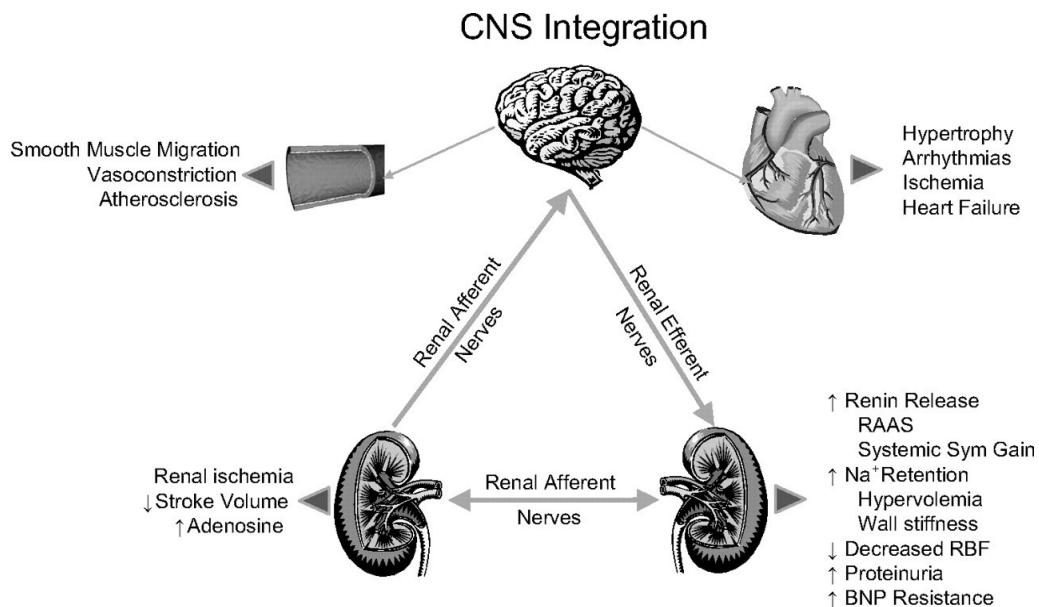
Entgegen der früheren Annahme, dass die diastolische Herzinsuffizienz (DHF) weniger relevant ist als die systolische Herzinsuffizienz (SHF), zeigen aktuelle Studien, dass die DHF die dominierende Form der HF mit zunehmender Mortalität und Morbidität ist (Bhatia et al., 2006; Edelmann et al., 2010; Zile et al., 2002). Da bei den meisten Patienten mit HF - unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) - sowohl systolische als auch diastolische Dysfunktion koexistieren, ist eine uneingeschränkte Trennung der SHF und DHF jedoch nicht sinnvoll (Brutsaert et al., 2006; Yancy et al., 2013). Die EF wird bei der Klassifizierung von Patienten mit HF aufgrund unterschiedlicher Patientendemografien, Komorbiditäten, Prognosen und dem individuellen Ansprechen auf Therapien als ein geeigneter Parameter angesehen (Fonarow et al., 2007). In den meisten klinischen Studien zur HF werden Patienten abhängig von der EF ausgewählt. Die EF-Werte sind jedoch von der verwendeten Bildgebungstechnik, der Analysemethode und dem Bediener abhängig (Yancy et al., 2013). Wie mehrfach in der Literatur beschrieben, wird in der vorliegenden Arbeit die Bezeichnung „Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion“ (HFpEF) als Synonym für die „diastolische Herzinsuffizienz“ verwendet (Brutsaert et al., 2006; Vasan et al., 2000). Insgesamt weisen ungefähr 40-50% der Patienten mit HF eine HFpEF auf (EF  $\geq$ 50%) (Hogg et al., 2004). Funktionell ist die HFpEF durch eine gestörte ventrikuläre Relaxation und eine verminderte Compliance der Ventrikel gekennzeichnet. Die daraus resultierende Beeinträchtigung der diastolischen Füllung führt nach physiologischen Volumenbelastungen zu einem unangemessenen Druckanstieg, der mit der Zeit zu

einer dekompensierten HF führen kann (Edelmann et al., 2010; Wachter et al., 2009). Die Diagnose einer HFpEF ist schwieriger als die Diagnose von Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), da nicht-kardiale Ursachen von Symptomen, die auf HF hindeuten, ausgeschlossen werden müssen. Die Studienlage deutet darauf hin, dass die Inzidenz der HFpEF zunimmt und ein wachsender Teil der mit HF hospitalisierten Patienten an einer HFpEF leidet (Steinberg et al., 2012; Yancy et al., 2013). In der Allgemeinbevölkerung sind Patienten mit HFpEF in der Regel ältere Frauen mit erhöhtem Blutdruck in der Vorgeschichte. Komorbiditäten wie Fettleibigkeit, KHK, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Hyperlipidämie sind in dieser Patientengruppe weit verbreitet (Fonarow et al., 2007; Owan et al., 2006). Im Gegensatz zur HFrEF hat sich die Prognose der HFpEF in den letzten drei Jahrzehnten nicht verbessert, obwohl ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Beta-Blocker in beiden Gruppen ähnlich eingesetzt wurden (Paulus et al., 2010). Im Rahmen der PARAGON-HF-Studie wurde bestätigt, dass das Medikament Entresto® (Sacubitril/Valsartan) in Patienten mit HFpEF keine signifikante Wirkung zeigt (Solomon et al., 2019). Derzeit sind nur wenige wirksame Behandlungen für die komplexe und multifaktoriell bedingte Störung HFpEF bekannt. Neuartige Ansätze zum Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen für diese Krankheit und eine multidisziplinäre Behandlung der Komorbiditäten könnten der Schlüssel zum Erreichen erfolgreicher Behandlungsergebnisse bei dieser komplexen Erkrankung sein (Bhuiyan et al., 2011; Paulus et al., 2010).

### **1.3 Renale Denervierung**

Das renale Sympathikusablations- / Denervierungs-Verfahren (RDN) ist eine minimal invasive Therapieoption der rHTN. Kathetergestützt werden die efferenten und afferenten Nierennerven unter Verwendung von Hochfrequenzenergie ablatiert (Krum et al., 2011). Die efferenten sympathischen Nerven der Nieren enden in den Blutgefäßen, im juxtaglomerulären Apparat und den Nierentubuli. Die Stimulierung der sympathischen Nierennerven führt über  $\beta$ 1-Adrenorezeptoren zu einer erhöhten Reninfreisetzung und Natriumresorption sowie über die  $\alpha$ 1-Adrenorezeptoren zu einer Verringerung des renalen Blutflusses. Durch die Reninsekretion wird die Produktion von Angiotensin II und Aldosteron gesteigert und der Blutdruck folglich erhöht (Krum et al., 2011; Wyss et al., 1999). Die Nieren kommunizieren über die afferenten Nierennerven mit integralen Strukturen des zentralen Nervensystems. Intrarenale Pathologien wie

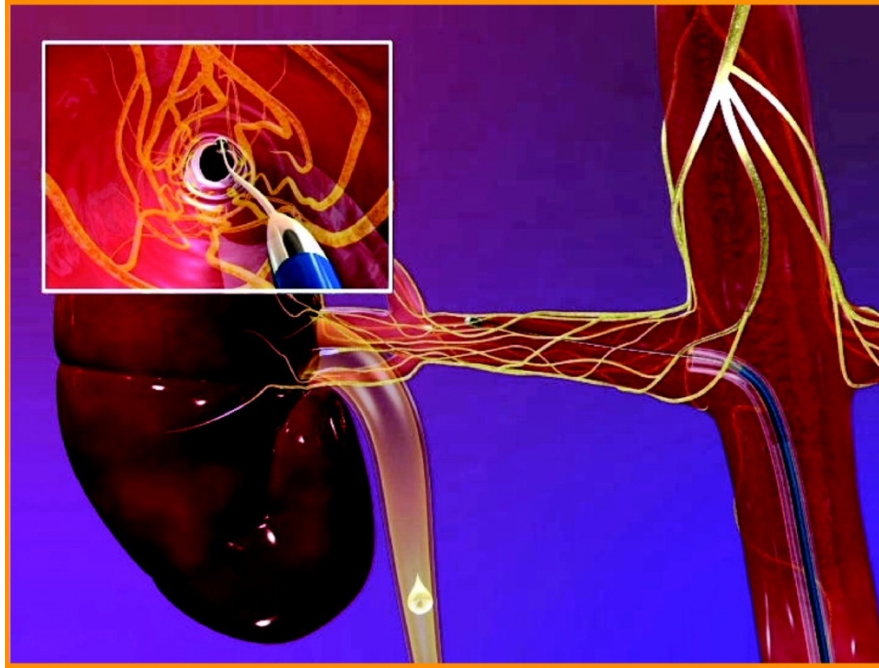
Ischämie, Hypoxie oder andere Verletzungen führen zu einem Anstieg der afferenten Nierenaktivität. Diese afferenten Signale werden zentral integriert und führen zu einer verstärkten Aktivität des Sympathikus mit erhöhter Reninsekretion, Natriumretention und Vasokonstriktion der Nieren. Auch andere Organe, die eine dichte sympathische Innervation aufweisen sind von der Aktivierung des Sympathikus betroffen, so z. B. auch das Herz und das periphere Gefäßsystem, was zum Anstieg des Blutdrucks beiträgt (Schlaich et al., 2009). Die beschriebenen Mechanismen sind schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1:**

Schematische Darstellung der Wechselwirkungen im Rahmen der Sympathikus-Aktivität. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System: RAAS, Natrium: Na, renaler Blutfluss: RBF, B-Typ Natriuretisches Peptid: BNP, Sympathikus: Sym (Abbildung modifiziert nach (Schlaich et al., 2009)).

Bluthochdruck, linksventrikuläre Hypertrophie, chronische Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und kardioresnales Syndrom stellen klinische Zustände dar, in die eine sympathische Überaktivität kausal involviert ist. Ein therapeutischer Nutzen der RDN scheint daher wahrscheinlich (Schlaich et al., 2009). Im Rahmen der RDN wird über eine Femoralarterie der Ablationskatheter bis in die Nierenarterien eingeführt. Dort werden in Längsrichtung und zirkumferenziell jeweils 5 bis 6 Ablationen durchgeführt. Das in die Nierenarterienwand eingebettete afferente und efferente Nervengeflecht wird zerstört, ohne die Arterienwand zu beschädigen. Um eine angemessene RDN zu gewährleisten, wird das Verfahren auch in den kontralateralen Nierenarterien wiederholt (Krum et al., 2009; Krum et al., 2011).



**Abbildung 2:**

Schematische Darstellung der renalen Sympathikusdenervierung. Durch den in die Nierenarterien eingeführten Katheter werden die Arterienwand-ständigen efferenten und afferenten Sympathikus-Nervenfasern zerstört (Abbildung modifiziert nach (Krum et al., 2011)).

#### 1.4 Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Cardiac Magnetic Resonance Imaging oder „kardiale Magnetresonanztomographie“ (CMR) ist ein vielseitiges, hochgenaues, reproduzierbares, nichtinvasives Bildgebungsverfahren zur Beurteilung des links- und rechtsventrikulären Volumens, der globalen Herzfunktion, der regionalen Wandbewegung, der Myokarddicke, der Myokardmasse, kardialer Tumoren, der Herzklappen und angeborener Herzfehler (Dickstein et al., 2008; Hendel et al., 2006; Pennell et al., 2004). Für die Beurteilung von Volumen, Masse und Wandbewegung des Herzens ist CMR der Goldstandard für Genauigkeit und Reproduzierbarkeit (Dickstein et al., 2008). Die Anwendung paramagnetischer Kontrastmittel wie Gadolinium sowie parametrische Mapping-Techniken können Hinweise auf inflammatorische Prozesse, myokardiale Fibrosierung, Narbenbildung und Ischämiereaktionen liefern, und spielt damit in der Diagnostik von Myo- und Perikarditis, Speicherkrankungen, Kardiomyopathien und der koronaren Herzkrankheit eine tragende Rolle (Dickstein et al., 2008). Im zeitlichen Verlauf können kardiale Umbauprozesse genau dokumentiert werden (Bellenger et al., 2000). Die Bildgebung mittels CMR umfasst unterschiedliche Techniken, die jeweils verschiedene Informationen liefern. Fortschritte ergeben sich dabei aus neuen Pulssequenzen und steigender Hardwareleistung (Kim et al., 2009). Mithilfe der Pulssequenzen können an

einer Lokalisation verschiedene biologische Gewebe und deren Eigenschaften, wie Fett, Infarktgewebe, Thrombus oder Gewebedurchblutung hervorgehoben werden (Shah et al., 2005). Bei gegebener Indikation spricht die Mehrzahl der europäischen Guidelines eine Empfehlung für die Nutzung der CMR aus (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2016). In Deutschland sind von der Bundesärztekammer Grundkenntnisse in der CMR als Bestandteil der Weiterbildungsordnung zum Kardiologen gefordert (Bundesärztekammer, 2018).

Mit zunehmenden Daten zu Genauigkeit und Prognosewert wird die CMR zu einem bedeutsamen Diagnosewerkzeug. Um eine einheitliche Qualität und Reproduzierbarkeit der CMR-Berichte sicherzustellen, sind spezifische Standards für die Interpretation und Nachbearbeitung von CMR-Studien erforderlich (Schulz-Menger et al., 2013). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde die CMR mit Myokardperfusion bei Patienten mit stabiler Angina pectoris bezüglich der diagnostischen Genauigkeit auf gleichem Niveau wie die invasive Angiographie und Messung der fraktionierten Flussreserve eingestuft (Nagel et al., 2019). Linksventrikuläre Funktionsanalysen wie die in der Echokardiografie schon länger angewandte Deformationsanalyse (Strain), sind auch im MRT etabliert und bieten eine hochreproduzierbare Methode zur Beurteilung der linksventrikulären Leistung (Giusca et al., 2018). Andere Parameter wie die T1-Mapping-Werte können zusätzliche Information in Bezug auf das Ausmaß der Fibrose und die Prognose liefern (Doltra et al., 2014; Doltra et al., 2015).

## **2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG**

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss der renalen Sympathikusdenervierung auf die diastolische Herzinsuffizienz mittels kardialer Magnetresonanztomographie in einem Untersuchungszeitraum von sechs Monaten untersucht werden.

**Wie wirkt sich die renale Sympathikusdenervierung auf den Blutdruck von Patienten mit resistentem Hypertonus und diastolischer Herzinsuffizienz aus?**

**Welchen Einfluss hat die renale Sympathikusdenervierung auf den linksventrikulären Massenindex und die Ejektionsfraktion in Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz?**

**Wie verändert sich die Kontraktilität des linken Ventrikels nach der renalen Sympathikusdenervierung bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz?**

**Besteht eine Korrelation zwischen der linksventrikulären Masse und dem Strain?**

**Sind die Massenreduktion und Strain-Verbesserung vom systolischen Blutdruck abhängig?**

**Wie kann die Änderung der Strain-Parameter bei diastolischer Herzinsuffizienz nach renaler Denervierung interpretiert werden?**

**Hat die renale Sympathikusdenervierung einen Einfluss auf die linksatriale Größe bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz?**

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse einer Patientenpopulation, die im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie von Juli 2009 bis März 2012 in drei unterschiedlichen Zentren (Deutschland und Australien) untersucht wurde. Alle Patienten der Studie wiesen zum Zeitpunkt 0 einen rHTN auf. Eine invasiv therapierte Patientengruppe wurde renal denerviert (RDN-Gruppe). Als Kontrollgruppe dienten Patienten mit Leitlinien-konformer oraler und medikamentöser Therapie, welche eine invasive Therapie entweder ablehnten oder anatomisch nicht für das Verfahren geeignet erschienen (Mancia et al., 2014). Beide Gruppen wurden zum Zeitpunkt 0, definiert als kurz vor der renalen Denervierung und 6 Monate nach der jeweiligen Therapie mittels CMR untersucht (Mahfoud et al., 2014; Teller, 2015). Insgesamt wurden in die genannte Studie 72 Patienten mit resistentem Hypertonus eingeschlossen. Der resistente Hypertonus wurde definiert als systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg bzw.  $>130$  mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus trotz Einnahme mindestens drei verschiedener oraler Antihypertensiva, darunter ein Diuretikum (Calhoun et al., 2008). Alle Patienten waren älter als 18 Jahre alt. Die Ausschlusskriterien wurden nach der Symplicity HTN-2 Studie definiert. Entsprechend führte eine glomeruläre Filtrationsrate  $<45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, eine Hämodialyse-Therapie, eine bestehende oder geplante Schwangerschaft sowie ein sekundärer Hypertonus zum Studienausschluss (Esler et al., 2010). Außerdem wurden Patienten mit einem ambulant erhobenen systolischen 24h-SBD  $<130$  mmHg, welcher als pseudo-resistenter Hypertonus definiert wurde, ausgeschlossen (Mahfoud et al., 2013). Weiterhin dienten die Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen als Ausschlusskriterium, z.B. metallische Implantate, schwere Klaustrophobie, Aneurysma-Clips oder Cochlea-Implantate (Mahfoud et al., 2014). Der Blutdruck wurde in sitzender Position durch ein automatisches Blutdruckmessgerät (Omron HEM-705, Omron Healthcare, Vernon Hills, IL, USA) am Oberarm nach 5 Minuten Ruhezeit ermittelt, so wie es von Standard Joint National Committee VII Guidelines empfohlen wird (Chobanian et al., 2003). Zum Beginn der Studie wurde der Blutdruck an beiden Oberarmen gemessen. Der Arm mit dem höheren Blutdruckmesswert wurde für die weiteren Blutdruckmessungen gewählt. Der Blutdruck wurde jeweils drei Mal gemessen und der daraus gebildete Durchschnittswert für die Studie verwendet (Mahfoud et al., 2014). Alle Patienten erhielten eine gründliche Anamnese und vollständige körperliche

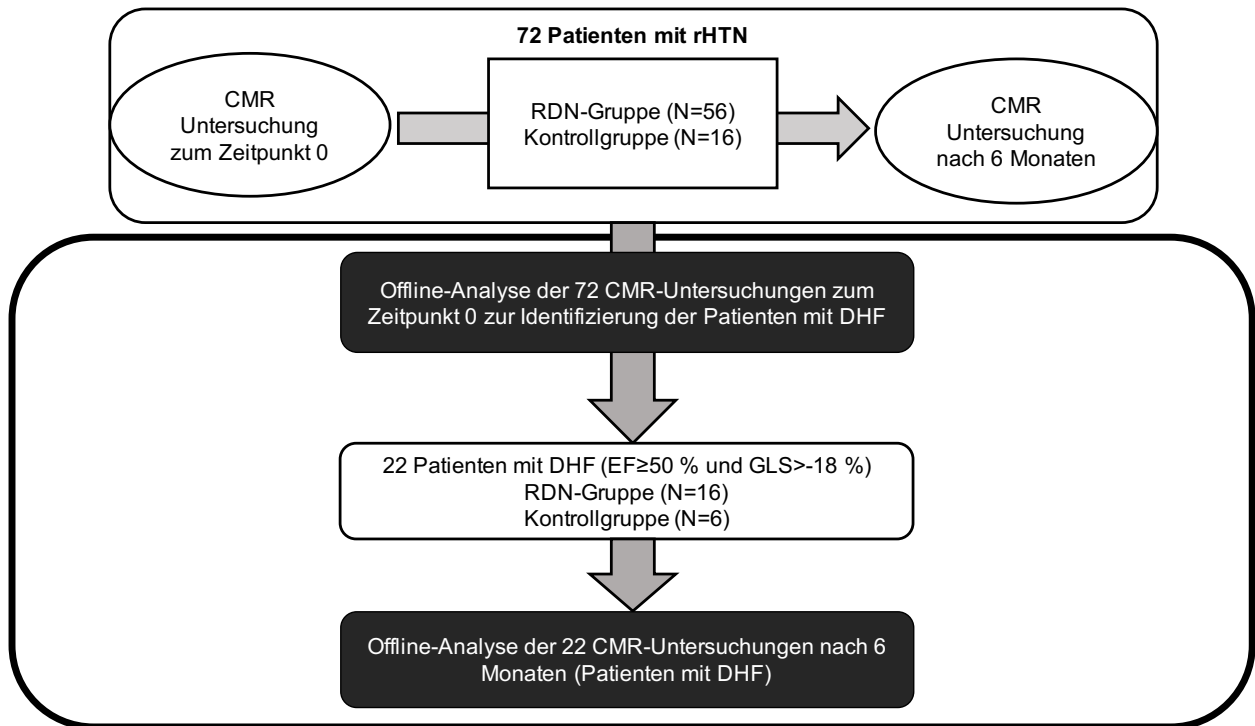
Untersuchung. Die zuständigen Hausärzte wurden darum gebeten, ohne dringliche Indikation auf die Änderung der OMT zu verzichten (Mahfoud et al., 2014). Die oben genannten Untersuchungen wurden nach den geltenden ethischen Standards, Erhalt eines positiven Ethikvotums und schriftlicher Einwilligung der Patienten durchgeführt (Mahfoud et al., 2014; Teller, 2015). Bei keinem Patienten kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie. Bei allen Patienten konnten die Zieldaten erhoben und die geplanten Untersuchungen durchgeführt werden (Teller, 2015).

Insgesamt 56 Patienten erhielten als Therapie des resistenten Hypertonus eine renale Denervierung. Dabei wurde auf folgende Kriterien geachtet: Die Zustimmung der Patienten für die invasive Therapie, eine zuverlässige Anatomie und die Verfügbarkeit der RDN-Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt im jeweiligen Zentrum (Teller, 2015). Insgesamt 16 Patienten, die eines der oben genannten Kriterien nicht erfüllten, wurden der Kontrollgruppe zugeordnet (Teller, 2015).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die mittels CMR erhobenen Bilddaten der 72 Patienten aus der oben genannten Studie erneut analysiert. Es wurden insgesamt 22 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ausgewählt. Alle Patienten waren zuvor klinisch untersucht und anhand der funktionellen Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) bewertet worden. Die diastolische Herzinsuffizienz wurde nach den Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACCF/AHA) von 2013 definiert (Yancy et al., 2013). Zusätzlich zu einer erhaltenen Ejektionsfraktion ( $LVEF \geq 50\%$ ) zum Zeitpunkt 0, wurde als weiteres Kriterium ein gleichzeitig pathologisch gesteigerter „Global Longitudinal Strain“ (GLS)  $> -18\%$  gewählt (Augustine et al., 2013), da der GLS eine hohe Aussagekraft bezüglich der diastolischen Funktion hat (Duncan et al., 2014; Hasselberg et al., 2015; J. Wang et al., 2008). Nach diesen Auswahlkriterien wurden die CMR-Bilddaten von insgesamt 16 Patienten in der RDN-Gruppe und 6 Patienten in der Kontrollgruppe erneut mit der Software QStrain (Medis Suite version 2.1., Medis, The Netherlands) ausgewertet.

Die klinischen Charakteristika der Patienten zum Beginn der Studie sind in der Tabelle 1 aufgeführt (siehe Seite 26).





**Abbildung 3:**

Studiendesign und zeitlicher Ablauf. Nach unabhängiger Offline-Analyse aller CMR-Untersuchungen der 72 Patienten aus der ursprünglichen Studie wurden 22 Patienten mit DHF identifiziert. Die Follow-Up-CMR-Daten dieser Patienten wurden anschließend ebenfalls einer unabhängigen Offline-Analyse unterzogen.

## **3.2 Methodik**

### **3.2.1 Kardiale Magnetresonanztomographie**

Beide Gruppen wurden mittels CMR zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten ihrer jeweiligen Therapie untersucht. In jedem Zentrum wurden verschiedene MRT-Geräte für die Anfertigung der MRT-Bilder verwendet. Folgende Geräte wurden für die Untersuchungen verwendet: Siemens Area MRT System (Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland); 1,5 T Achieva MRT Scanner (Philips Healthcare, Best, Niederlande); 1,5 T Siemens Symphony (Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) (Teller, 2015). Alle Patienten wurden anhand eines standardisierten Protokolls untersucht. Die Cine-Images der konventionellen 2-, 3-, 4-Kammereinstellungen sowie der kontinuierlichen Kurzachsenschnitte wurden mittels „Balanced steady-state free precession“-Sequenz (balanced SSFP) erzeugt (Mahfoud et al., 2014; Teller, 2015). Während der MRT-Untersuchung wurden den in Rückenlage positionierten Patienten Atemkommandos gegeben um die Bilder möglichst ohne Artefakte zu erfassen. Jedes Atemkommando dauerte ungefähr 10 bis 15 Sekunden. Jede Untersuchung dauerte circa 20 bis 30 min. Folgende Parameter wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin angewandt: Voxel size 1,8 mm x 1,8 mm x 8 mm, keine Schichtlücken, TR/TE=3,0/1,5 ms, 60 (grad) flip angle, parallel imaging (SENSE), Beschleunigungsfaktor=2, zeitliche Auflösung: 40 ms (Teller, 2015).

### **3.2.2 Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Masse**

Zur Offline-Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Masse wurden die Cine-Images der Kurzachsen des gesamten linken Ventrikels mit der Software QMass MR Enterprise Solution (Version 7.4, Medis, Niederlande) ausgewertet. Die Konturen entlang des Endokards und Epidkards in Endsystole sowie Enddiastole wurden im Auswertungsprogramm - dem Bedienungsprotokoll entsprechend - manuell eingezeichnet. Die enddiastolische Phase wurde anhand der jeweiligen Schicht ausgewählt, in welcher die Querschnittsfläche des Ventrikellumens visuell am größten war. Die endsystolische Phase wurde anhand der jeweiligen Schicht ausgewählt, in welcher die Querschnittsfläche des Ventrikellumens visuell am kleinsten war (Niwa et al., 1996). Zur besseren Reproduzierbarkeit wurden in der visuellen Einschätzung die Papillarmuskeln außer Acht gelassen (Vogel-Claussen et al., 2006). Um das enddiastolische sowie das end-systolische Volumen des gesamten linken Ventrikels zu bestimmen, wurden die jeweiligen Volumina jeder Schicht entsprechend der „Simpson's

Rule“ zusammenaddiert und mit der Schichtdicke multipliziert (Niwa et al., 1996; Papavassiliu et al., 2004). Das Schlagvolumen wurde durch die Differenz zwischen end-diastolischem und end-systolischem Volumen bestimmt und daraus nach folgender Formel die Ejektionsfraktion ermittelt (Papavassiliu et al., 2004):

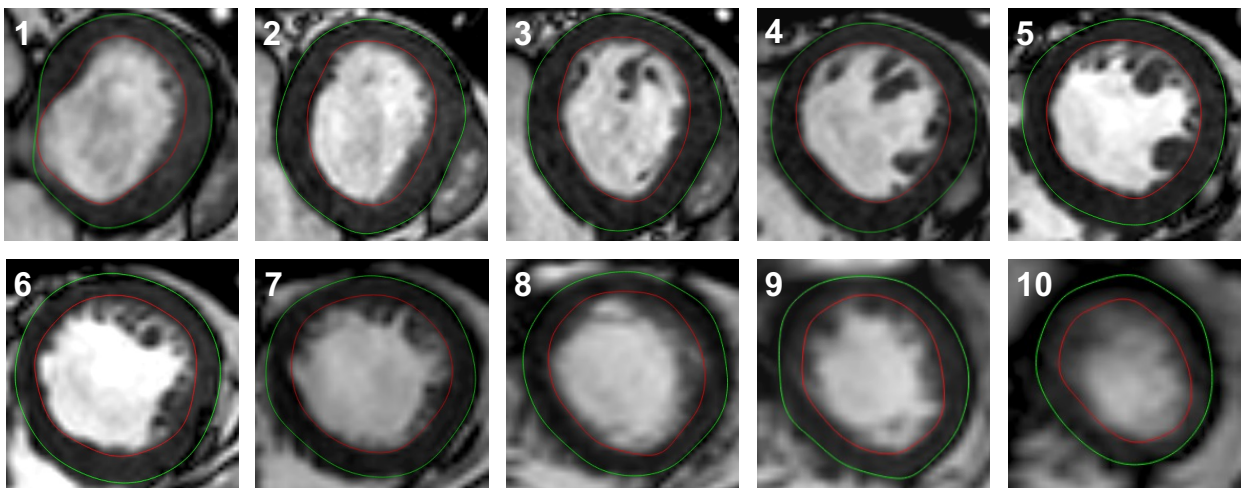
$$(\text{Ejektionsfraktion in \%}) = \frac{(\text{Schlagvolumen in ml})}{(\text{enddiastolisches Volumen in ml})} \cdot 100$$

Für die Berechnung der linksventrikulären Masse (LVM) wurde die von der endokardialen und epikardialen Kontur begrenzte Fläche in jeder enddiastolischen Schicht bestimmt und mit der Schichtdicke multipliziert. Das Myokardvolumen wurde durch Summierung Volumina aller Kurzachsen-Schichten errechnet und mit  $1,05 \text{ g/cm}^3$  - der spezifischen Dichte des Myokards - multipliziert (Papavassiliu et al., 2004; Scharhag et al., 2002). Die LVM wurde auf die Körperoberfläche normiert und linksventrikulärer Massenindex (LVMI) genannt. Dabei gilt folgender Zusammenhang:

$$\left(\text{linksventrikulärer Massenindex in } \frac{\text{g}}{\text{m}^2}\right) = \frac{(\text{linksventrikuläre Masse in g})}{(\text{Körperoberfläche in m}^2)}$$

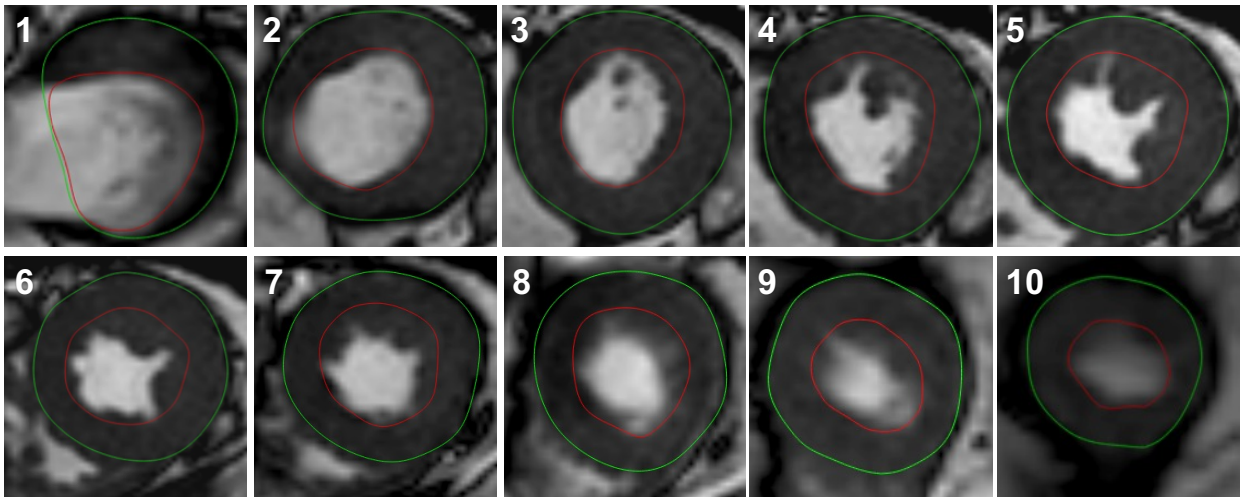
Die Körperoberfläche wurde wie in der Literatur definiert, nach folgender Formel berechnet (DuBois et al., 1915):

$$(\text{Körperoberfläche in m}^2) = 0,007184 \cdot (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \cdot (\text{Körpermasse in kg})^{0,425}$$



**Abbildung 4:**

Endokardiale (rot) und epikardiale (grün) Konturen des gesamten linken Ventrikels während der Enddiastole in Kurzachse zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Masse von basal (1) nach apikal (10).



**Abbildung 5:**

Endokardiale (rot) und epikardiale (grün) Konturen des gesamten linken Ventrikels während der Endsystole in Kurzachse zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Masse von basal (1) nach apikal (10).

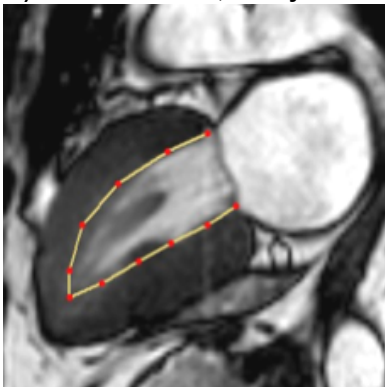
### 3.2.3 Bestimmung des linksventrikulären Global Strain

Der Strain ist ein Parameter zur Einschätzung der Kontraktilität des Herzens. Strain wird als die Verformung eines Objekts in Bezug zu seiner vorausgegangenen Form beschrieben (D'Hooge et al., 2000). Der Strain gibt frühe Informationen über eine gestörte regionale Myokardfunktion (D'Hooge et al., 2000). Während eines Herzzyklus verkürzt sich der Myokardmuskel in der Systole und geht in der Diastole wieder in seine ursprüngliche Form über. Da diese Verformung auf dreidimensionaler Ebene abläuft, wird für jede Raumebene ein bestimmter Strain bestimmt: Circumferential, Longitudinal und Radial Strain (Duncan et al., 2014). Während der Systole verkürzt sich der Herzmuskel in der Kurz- und Längsachse, weshalb Circumferential und Longitudinal Strain stets negative Werte aufweisen. Gleichzeitig verdickt sich während der Systole das Myokard, wodurch der Radial Strain positive Werte annimmt (D'Hooge et al., 2000; Duncan et al., 2014). Der Strain wurde mithilfe des Feature Tracking der Software QStrain (Medis Suite version 2.1., Medis, The Netherlands) berechnet. Feature Tracking wurde erstmalig 2009 vorgestellt und wird seitdem in Forschung und klinischem Alltag angewandt (Backhaus et al., 2019). Der Vorteil dieser Methode liegt besonders darin, dass der Strain anhand einer manuell erstellten Ausgangskontur für eine gesamte Cine-Sequenz berechnet werden kann und keine zusätzlichen MRT-Aufnahmen benötigt werden (Schuster et al., 2011). Da GLS und GCS in der bisherigen Literatur gute Reproduzierbarkeit zeigten, wurden diese in der vorliegenden Arbeit als Parameter zur Bestimmung der Myokardkontraktilität gewählt (Backhaus et al., 2019; Pedrizzetti et al., 2016).

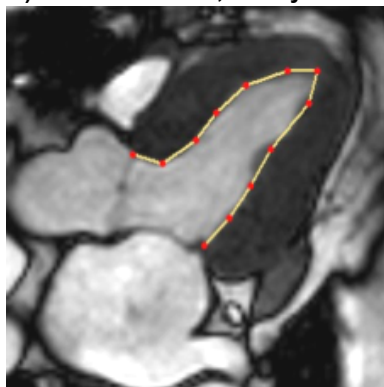
### 3.2.3.1 Bestimmung des Global Longitudinal Strain

Zur Bestimmung des Longitudinal Strain wurde manuell eine Kontur entlang des Endokards im linken Ventrikel während der Enddiastole und anschließend während der Endsystole eingezeichnet (Stiermaier et al., 2018). Nach Berechnung der Endokardkontur für einen gesamten Herzzyklus mithilfe der Software QStrain (Medis Suite version 2.1., Medis, The Netherlands), wurden diese jeweils visuell kontrolliert und bei vorhandenen Fehlberechnungen die Kontur des Endokards korrigiert (Stiermaier et al., 2018). Der longitudinale Strain wurde als die maximale Verkürzung (Peak) in Prozent in der jeweiligen Ansicht berechnet (Backhaus et al., 2019; Stiermaier et al., 2018). Dieser Vorgang wurde im 2-, 3- und 4-Kammerblick jeweils drei Mal wiederholt und ein Mittelwert für jede der Ansichten berechnet (Backhaus et al., 2019; Schuster et al., 2015). Aus diesen drei Mittelwerten wurde ein weiterer Mittelwert kalkuliert, der als Global Longitudinal Strain (GLS) definiert wurde (Backhaus et al., 2019). Ein  $GLS \leq -18\%$  wurde als normal und ein  $GLS > -18\%$  als pathologisch definiert (Augustine et al., 2013).

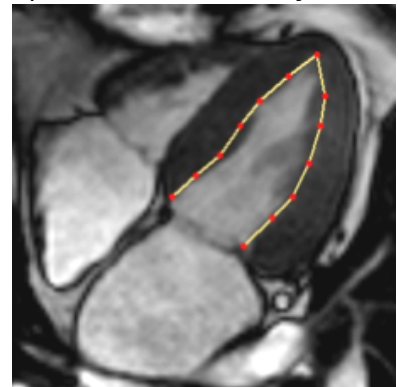
a) 2-Kammer Blick, Endsystole



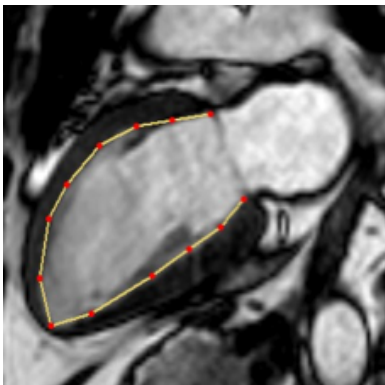
b) 3-Kammer Blick, Endsystole



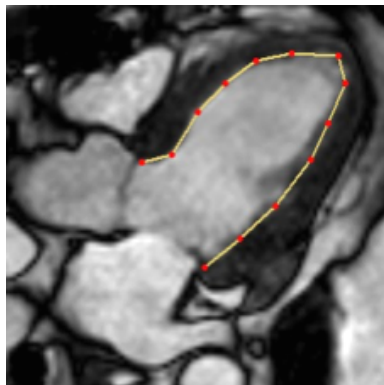
c) 4-Kammer Blick, Endsystole



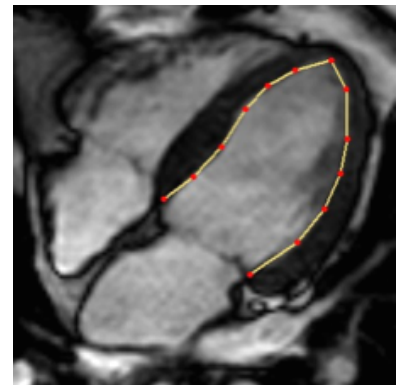
a) 2-Kammer Blick, Enddiastole



b) 3-Kammer Blick, Enddiastole



c) 4-Kammer Blick, Enddiastole

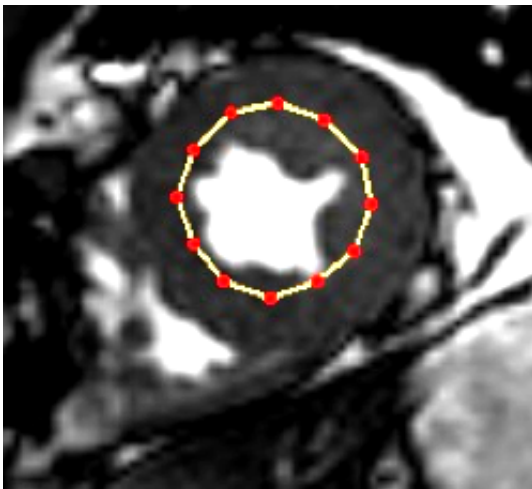


**Abbildung 6:** Endokardiale Konturen des linken Ventrikels während der Endsystole und Enddiastole in jeweils a) 2-, b) 3- und c) 4-Kammerblick.

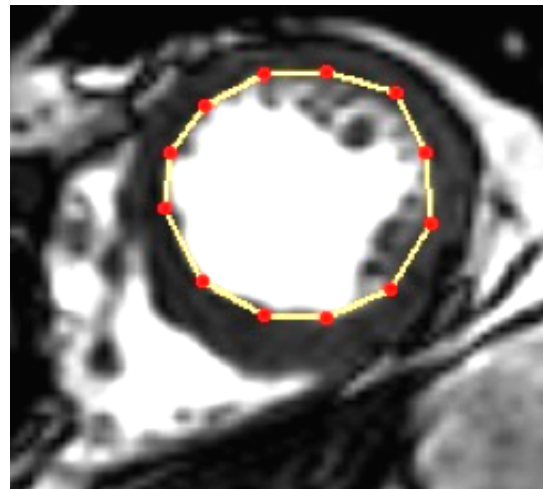
### 3.2.3.2 Bestimmung des Global Circumferential Strain

Zur Messung des „Global Circumferential Strain“ kam die midventrikuläre Schicht der Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln in der Cine-Aufnahme zur Anwendung (Mahfoud et al., 2014; Onishi et al., 2015). Hier wurde manuell beginnend mit dem anterioren Septum und in Uhrzeigerichtung anschließend das restliche Endokard mit jeweils sechs bis acht Punkten markiert, was wiederum automatisch durch die Software QStrain (Medis Suite version 2.1., Medis, The Netherlands) als endokardiale Kontur sowohl in der Systole, als auch der Diastole detektiert wurde (Mahfoud et al., 2014; Onishi et al., 2015). Nach visueller Kontrolle wurden eventuell fehlberechnete Konturen manuell korrigiert (Onishi et al., 2015). Jede Messung wurde drei Mal wiederholt (Schuster et al., 2015). Aus diesen drei Werten wurde ein weiterer Mittelwert kalkuliert, der als Global Circumferential Strain (GCS) definiert wurde (Backhaus et al., 2019). Ein  $GCS \leq -20\%$  wurde als Normwert definiert (Augustine et al., 2013).

a) Kurzachse, Endsystole



b) Kurzachse, Enddiastole

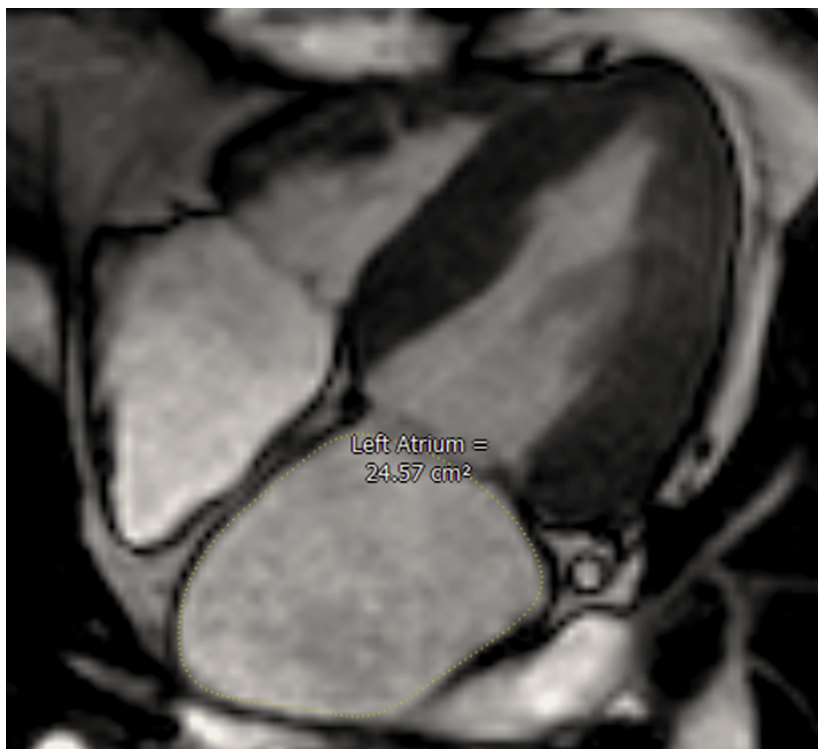


**Abbildung 7:**

Endokardiale Konturen des linken Ventrikels während der a) Endsystole und b) Enddiastole in midventrikulärer Schicht der Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln

### 3.2.4 Bestimmung der linksatrialen Größe

Zur Bestimmung der Größe des linken Vorhofs (LA) kamen die Cine-Aufnahmen im 4-Kammer-Blick auf Höhe des membranösen Septums in der End-Systole kurz vor der Öffnung der Mitralklappe zum Einsatz (Kawel-Boehm et al., 2015; Mahfoud et al., 2014). Dazu wurde manuell mithilfe der Software QMass MR Enterprise Solution (Version 7.4, Medis, Niederlande) die endokardiale Kontur in beiden Aufnahmen eingezeichnet und die Größe anschließend automatisiert berechnet (Mahfoud et al., 2014). Eine Fläche des  $LA > 24 \text{ cm}^2$  wurde wie in vorangegangener Literatur beschrieben, als dilatiert definiert (Caudron et al., 2011).



**Abbildung 8:**

Größenbestimmung des linken Vorhofs im 4-Kammerblick. Die innere Wandkontur ist im Bild als feine gelbe Linie zu erkennen.

### **3.2.5 Statistische Auswertung**

Unter Einbeziehung der Histogramme sowie des Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Stichproben auf Normalverteilung und Skalenniveau geprüft. Um die Messwerte der Stichproben auf signifikante Unterschiede zu überprüfen, wurde der verbundene T-Test für normalverteilte, abhängige Variablen und der Wilcoxon-Test für frei verteilte abhängige Variablen verwendet. Der Fischer-Test wurde für kategoriale Variablen genutzt. Zur Untersuchung der unabhängigen Stichproben kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Außerdem wurde zur Prüfung eines potentiell bestehenden Zusammenhangs zwischen den Variablen eine Bravais-Pearson-Korrelation genutzt. Die lineare Regression wurde angewendet um zu untersuchen, ob zwischen dem systolischen Blutdruck zum Beginn der Studie und der Änderung von GLS und LVMI eine Abhängigkeit besteht. Ein P-Wert von  $p < 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Alle statistischen Analysen und grafischen Darstellungen erfolgten mithilfe der Software „IBM SPSS Statistics Version 23“ (IBM, New York, USA) und der Software „GraphPad Prism 8“ (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).



## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Probandencharakteristika

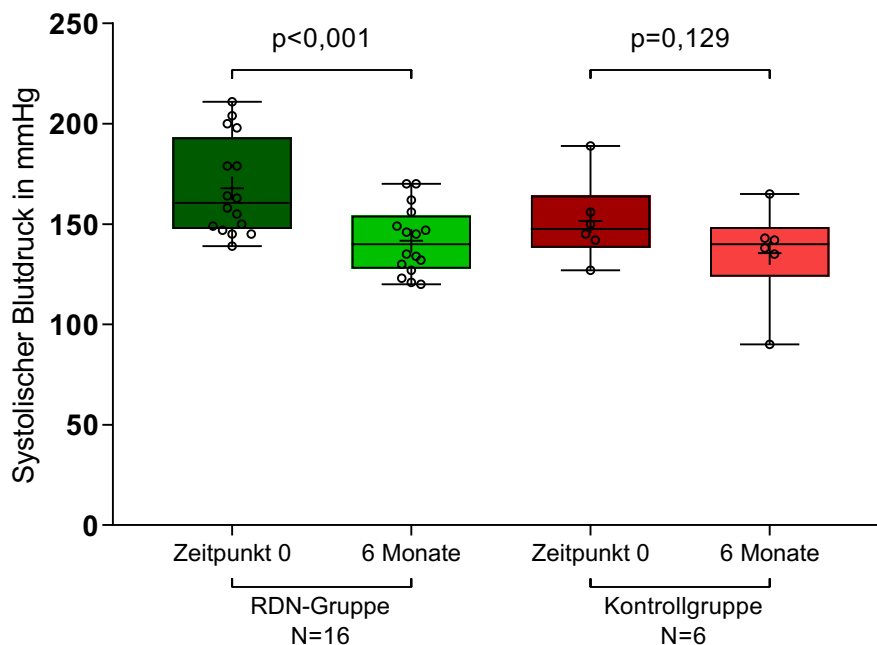
In der vorliegenden Arbeit wurden 22 Patienten mit rHTN und HFpEF, definiert durch erhaltene EF ( $EF \geq 50\%$ ) und pathologisch gesteigerten GLS ( $GLS > -18\%$ ) untersucht. Insgesamt 16 dieser Patienten wurden mittels RDN behandelt. Die übrigen 6 Patienten dienten als Kontrollgruppe und wurden mit OMT weiterbehandelt. Die blutdrucksenkenden Medikamente blieben im Studienverlauf gleich. Bezüglich der klinischen Eigenschaften zu Beginn der Studie waren sich die beiden Gruppen weitgehend ähnlich. Unterschiede sind nachfolgend beschrieben. Die Patienten der Kontrollgruppe waren signifikant um 8 Jahre älter ( $p=0,008$ ). Außerdem litten alle Probanden in der Kontrollgruppe unter koronarer Herzkrankheit (100%), in der RDN-Gruppe jedoch nur 25% ( $p=0,003$ ). Die Kontrollgruppe wies eine statistisch nicht signifikant höhere Prävalenz der Hypertonie-assoziierten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (RDN: 37,5%; Kontrolle: 66,7%) und Hyperlipidämie (RDN: 56,3%; Kontrolle: 83,3%) auf. In der RDN-Gruppe waren der systolische und diastolische Blutdruck gegenüber den Kontrollen erhöht (RDN:  $168\text{mmHg} \pm 24$  /  $91\text{mmHg} \pm 16$ ; Kontrolle  $152\text{mmHg} \pm 21$  /  $81\text{mmHg} \pm 11$ ), jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Prävalenz des männlichen Geschlechts in der RDN-Gruppe war tendenziell höher, jedoch ohne statistische Signifikanz (RDN: 68,8%; Kontrolle: 50%). Die klinischen Charakteristika zum Zeitpunkt 0 sind nachfolgend tabellarisch zusammengefasst:

**Tabelle 1:** Klinische Patientencharakteristika zum Zeitpunkt 0, jeweils als „Absolutwert (Prozent)“ oder „Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung“. Patientenzahl: N.

Variablen	Renale Denervierung (N=16)	Kontrollgruppe (N=6)	P-Wert
<b>Charakteristika</b>			
Alter (Jahren)	65,5 $\pm$ 5,3	73,8 $\pm$ 5,2	0,008
Männliches Geschlecht (%)	11 (68,8%)	3 (50%)	0,369
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,9 $\pm$ 0,5	27,3 $\pm$ 2,7	0,449
Koronare Herzkrankheit	4 (25%)	6 (100%)	0,003
Vorhofflimmern	1 (6,3%)	2 (33,3%)	0,169
Schlaganfall	4 (25%)	0 (0%)	0,541
Diabetes mellitus Typ 2	6 (37,5%)	4 (66,7%)	0,348
Hyperlipidämie	9 (56,3%)	5 (83,3%)	0,613
Nikotinkonsum	4 (25%)	1 (16,7%)	1,000
<b>Medikation</b>			
Anzahl der Antihypertensiva	4,1 $\pm$ 1,8	4,8 $\pm$ 0,8	0,407
ACE-Hemmer/ AT <sub>1</sub> -Blocker	12 (75%)	6 (100%)	0,400
Direkte Renininhibitoren	4 (25%)	0 (0%)	0,541
Beta-Blocker	13 (81,3%)	6 (100%)	0,532
Calciumkanalblocker	10 (62,5%)	6 (100%)	0,133
Diuretika	13 (81,3%)	6 (100%)	0,532
Alpha-Rezeptorantagonisten	5 (31,3%)	2 (33,3%)	1,000
<b>Hämodynamik</b>			
Systolischer Blutdruck (mmHg)	168 $\pm$ 24	152 $\pm$ 21	0,134
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	91 $\pm$ 16	81 $\pm$ 11	0,115

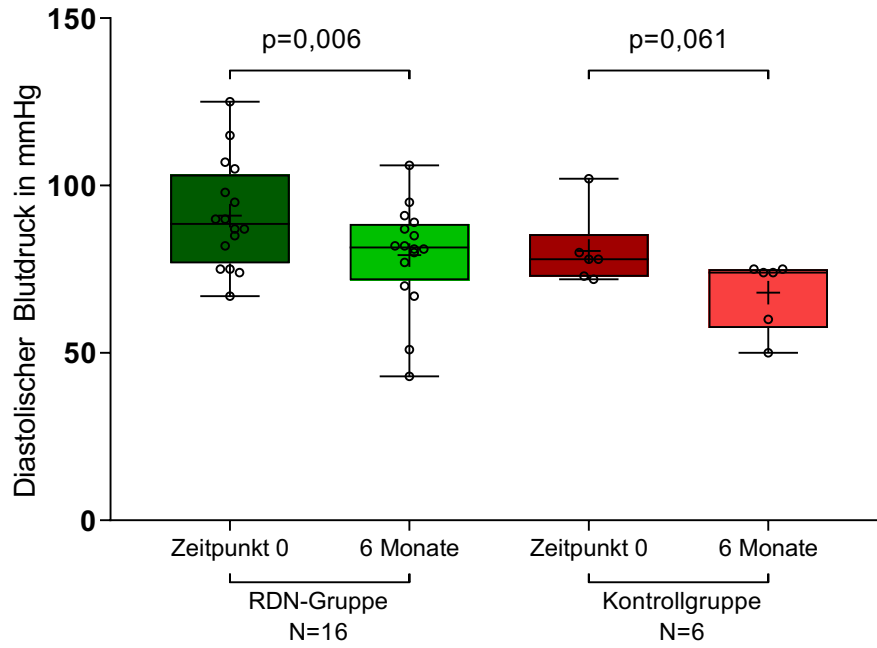
## 4.2 Blutdruck

Die Blutdruckmessung wurde zum Beginn der Studie und nach 6 Monaten durchgeführt. Nach der Behandlung sank in der RDN-Gruppe sowohl der SBD, als auch der DBD signifikant. Es kam zu einer Reduktion des SBDs um 15,6% (167,88mmHg  $\pm$ 24,01 vs. 141,67mmHg  $\pm$ 16,62;  $p < 0,001$ ). Die Senkung des DBD war ebenfalls signifikant und betrug 13% (91,04mmHg  $\pm$ 15,99 vs. 79,17mmHg  $\pm$ 15,68;  $p = 0,006$ ). Diejenigen RDN-Patienten, deren SBD nach 6 Monaten um mehr als 10mmHg sank, werden als auf die Therapie ansprechende „Responder“ definiert (Mahfoud et al., 2014; Tsioufis et al., 2014). Die übrigen Patienten wurden fortan als nicht auf die Therapie ansprechende „Non-Responder“ definiert. Daher ergibt sich folgende Zusammensetzung der RDN-Gruppe (N=16): Responder (N=12), Non-Responder (N=4). In der Kontrollgruppe wurde ebenfalls eine Verringerung der SBD und DBD beobachtet. Während zum Zeitpunkt 0 der SBD 151,5mmHg  $\pm$ 20,79 und der DBD 80,5mmHg  $\pm$ 10,99 betrug, sank der SBD nach 6 Monaten auf 135,5mmHg  $\pm$ 24,68 ( $p = 0,129$ ) und der DBD auf 68,0mmHg  $\pm$ 10,56 ( $p = 0,061$ ). Diese Reduktionen erwiesen sich jedoch als nicht signifikant. Die Ergebnisse sind nachfolgend grafisch dargestellt:



**Abbildung 9:**

Vergleich der systolischen Blutdruckwerte der RDN-Patienten und der Kontrollgruppe in mmHg zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten. Darstellung als Boxplots mit arithmetischem Mittel (+), Median (horizontale Linie durch die Box), Minimum und Maximum (Whisker), oberem und unterem Quartil (obere und untere Begrenzung der Box) und den Einzelwerten als Punktwolke.



**Abbildung 10:**

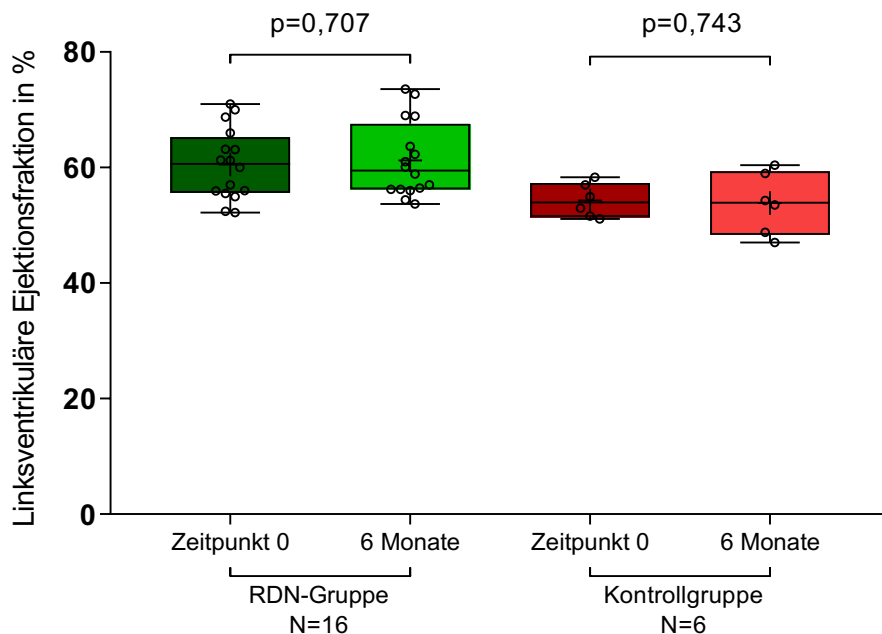
Vergleich der diastolischen Blutdruckwerte der RDN-Patienten und der Kontrollgruppe in mmHg zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten. Darstellung als Boxplots mit arithmetischem Mittel (+), Median (horizontale Linie durch die Box), Minimum und Maximum (Whisker), oberem und unterem Quartil (obere und untere Begrenzung der Box) und den Einzelwerten als Punktwolke.

### 4.3 Linksventrikuläre Parameter

Zur Auswertung der linksventrikulären Parameter Ejektionsfraktion und linksventrikuläre Masse wurden die MR-Aufnahmen des Herzens zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten analysiert. Zu beachten ist, dass alle Patienten in dieser Arbeit eine erhaltene Ejektionsfraktion zu Beginn der Studie hatten.

#### 4.3.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion blieb bei beiden Gruppen nach 6 Monaten weitgehend konstant, ohne signifikante Änderung. In der RDN-Gruppe stieg der EF-Ausgangswert von  $60,54\% \pm 6,09$  minimal auf  $61,25\% \pm 6,50$  an ( $p=0,707$ ). In der Kontrollgruppe fiel die EF diskret von  $54,32\% \pm 2,94$  auf  $53,84\% \pm 5,33$  ( $p=0,743$ ).

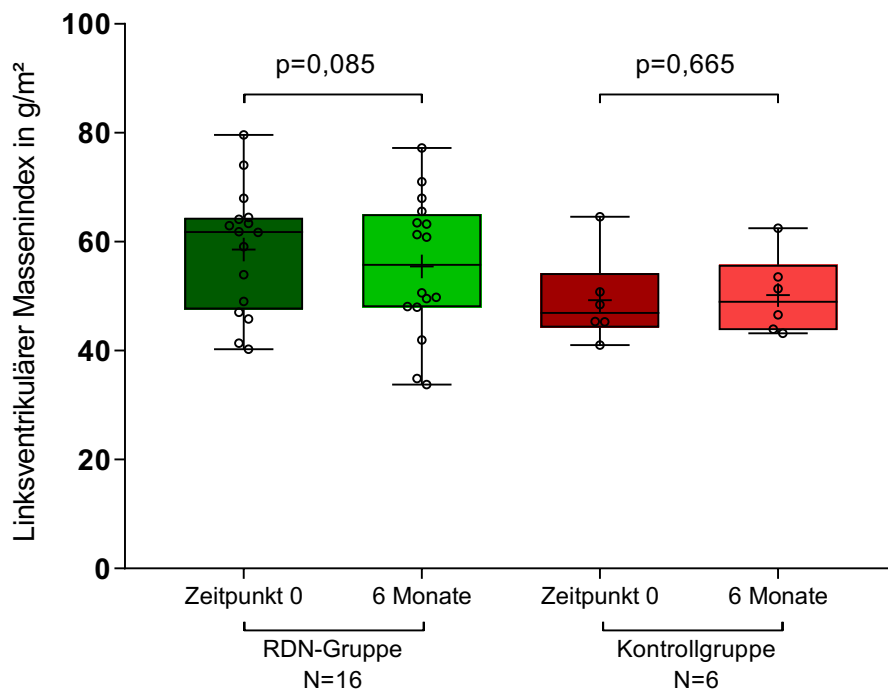


**Abbildung 11:**

Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion der RDN-Patienten und der Kontrollgruppe in Prozent zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten. Darstellung als Boxplots mit arithmetischem Mittel (+), Median (horizontale Linie durch die Box), Minimum und Maximum (Whisker), oberem und unterem Quartil (obere und untere Begrenzung der Box) und den Einzelwerten als Punktwolke.

### 4.3.2 Linksventrikuläre Masse

Die LVMI der RDN-Gruppe sank nach 6 Monaten um 5,3% von  $58,55\text{g/m}^2 \pm 11,37$  auf  $55,46\text{g/m}^2 \pm 12,76$ . Diese Abnahme spricht für eine Tendenz zur Massenabnahme in der RDN-Gruppe, auch wenn diese nicht signifikant war ( $p=0,085$ ). In der Kontrollgruppe konnte kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten festgestellt werden, die LVMI nahm minimal von  $49,25\text{g/m}^2 \pm 8,2$  auf  $50,18\text{g/m}^2 \pm 7,28$  zu ( $p=0,665$ ).



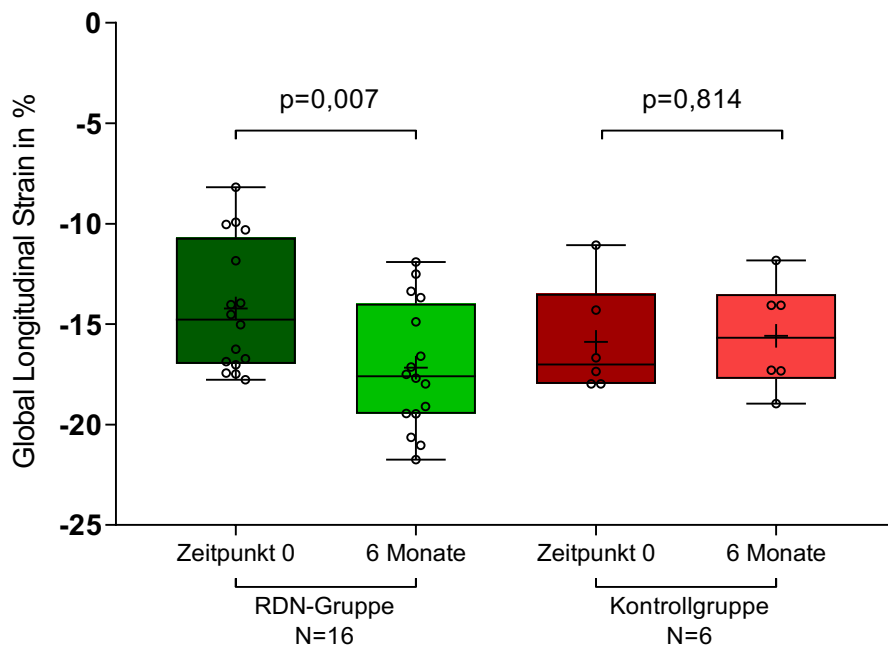
**Abbildung 12:**

Vergleich des linksventrikulären Masseindex der RDN-Patienten und der Kontrollgruppe in  $\text{g/m}^2$  zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten. Darstellung als Boxplots mit arithmetischem Mittel (+), Median (horizontale Linie durch die Box), Minimum und Maximum (Whisker), oberem und unterem Quartil (obere und untere Begrenzung der Box) und den Einzelwerten als Punktwolke.

### 4.3.3 Linksventrikulärer Global Strain

#### 4.3.3.1 Global Longitudinal Strain

Da der GLS einen wichtigen prognostischen Marker bei Patienten mit HFpEF darstellt, wurde dieser zur Beurteilung der diastolischen Funktion des Herzens bei allen Studienteilnehmern bestimmt (DeVore et al., 2015). Die vorliegenden Daten zeigen, dass der GLS um 20,8% in der RDN-Gruppe von  $-14,21\% \pm 3,19$  auf  $-17,17\% \pm 3,1$  sinkt, was für eine bessere Dehnbarkeit des linken Ventrikels während der Diastole spricht (Duncan et al., 2014). Die Änderung des GLS im Vergleich zum Ausgangswert ist hoch signifikant ( $p=0,007$ ). Der GLS blieb in der Kontrollgruppe auf tendenziell gleichem Niveau (Zeitpunkt 0:  $-15,89\% \pm 2,73$ , 6 Monate:  $-15,59\% \pm 2,68$ ,  $p=0,814$ ), obwohl der Ausgangswert zum Zeitpunkt 0 niedriger als in der RDN-Gruppe war.

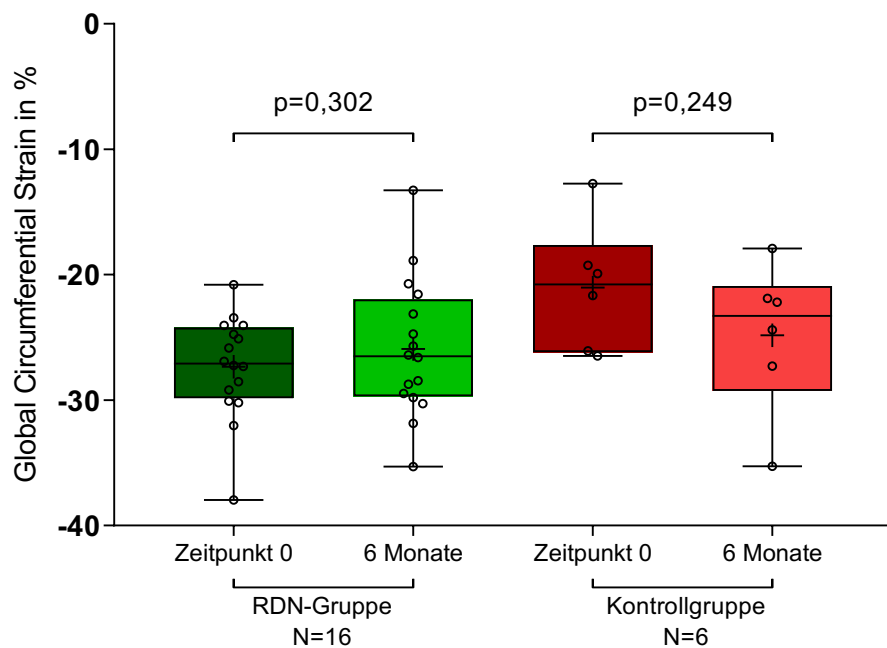


**Abbildung 13:**

Vergleich des Global Longitudinal Strain der RDN-Patienten und der Kontrollgruppe in Prozent zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten. Darstellung als Boxplots mit arithmetischem Mittel (+), Median (horizontale Linie durch die Box), Minimum und Maximum (Whisker), oberem und unterem Quartil (obere und untere Begrenzung der Box) und den Einzelwerten als Punktwolke.

### 4.3.3.2 Global Circumferential Strain

Die Änderung des GCS war in keiner der Gruppen signifikant. Interessanterweise stieg der GCS in der RDN-Gruppe von  $-27,35\% \pm 4,08$  auf  $-25,93\% \pm 5,48$  ( $p=0,302$ ). Wie oben beschrieben, ist der Normwert als  $GCS \leq -20\%$  definiert (Augustine et al., 2013). Die Werte befinden sich daher weiterhin im Normbereich. Die Kontrollgruppe hingegen zeigte ein Absinken des GCS von  $-21,02\% \pm 5,07$  auf  $-24,82\% \pm 5,98$  ( $p=0,249$ ).



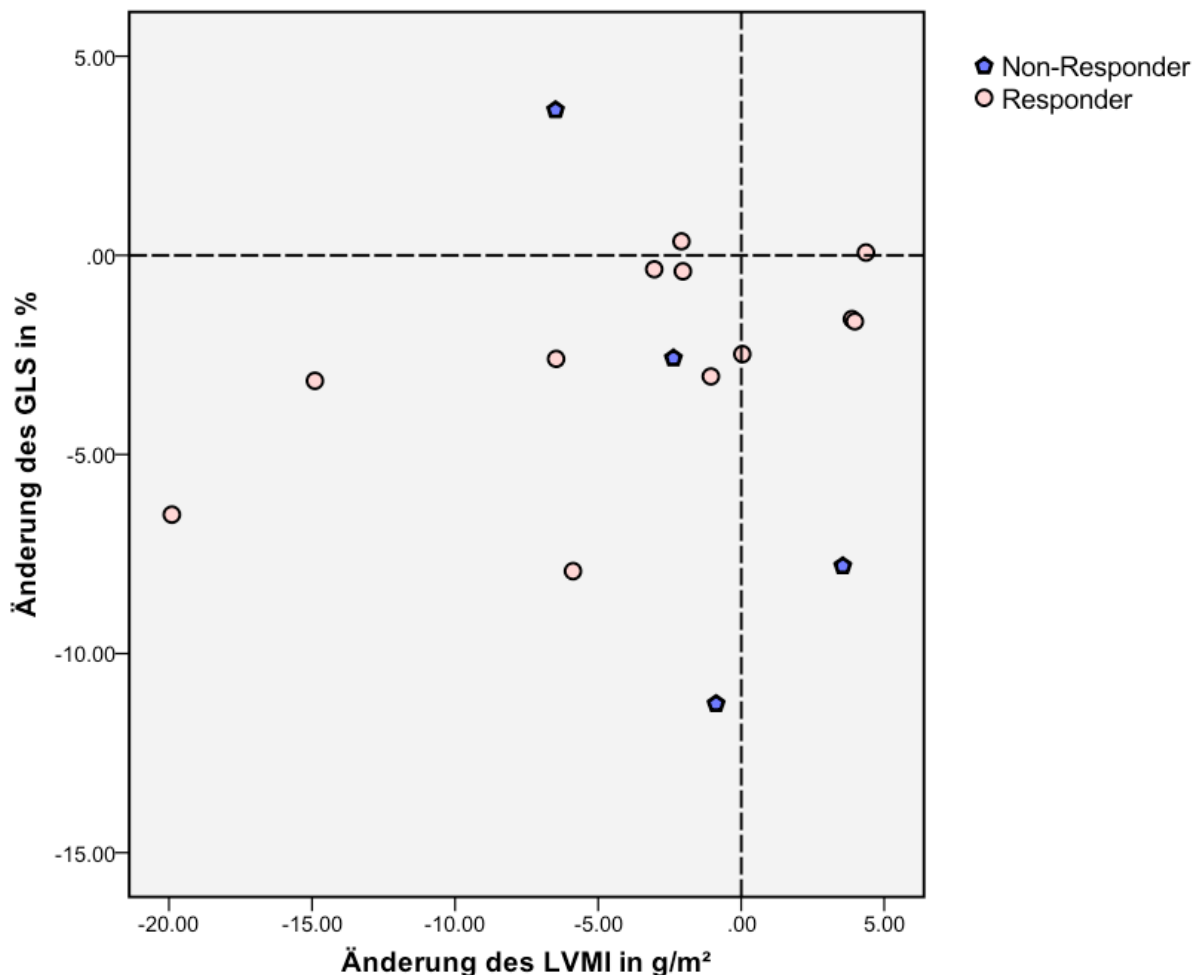
**Abbildung 14:**

Vergleich des Global Circumferential Strain der RDN-Patienten und der Kontrollgruppe in Prozent zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten. Darstellung als Boxplots mit arithmetischem Mittel (+), Median (horizontale Linie durch die Box), Minimum und Maximum (Whisker), oberem und unterem Quartil (obere und untere Begrenzung der Box) und den Einzelwerten als Punktwolke.



#### 4.3.4 Korrelation von GLS und LVMI

Im folgenden Streudiagramm ist die Veränderung der LVMI im Verhältnis zur GLS-Änderung bei Patienten nach RDN grafisch dargestellt. Eine Verbesserung des LVMI ist definiert als:  $(LVMI_{\text{nach 6 Monaten}} - LVMI_{\text{zum Zeitpunkt 0}}) < 0$ . Eine Verbesserung des GLS ist definiert als:  $(GLS_{\text{6 Monaten}} - GLS_{\text{zum Zeitpunkt 0}}) < 0$ .



**Abbildung 15:**

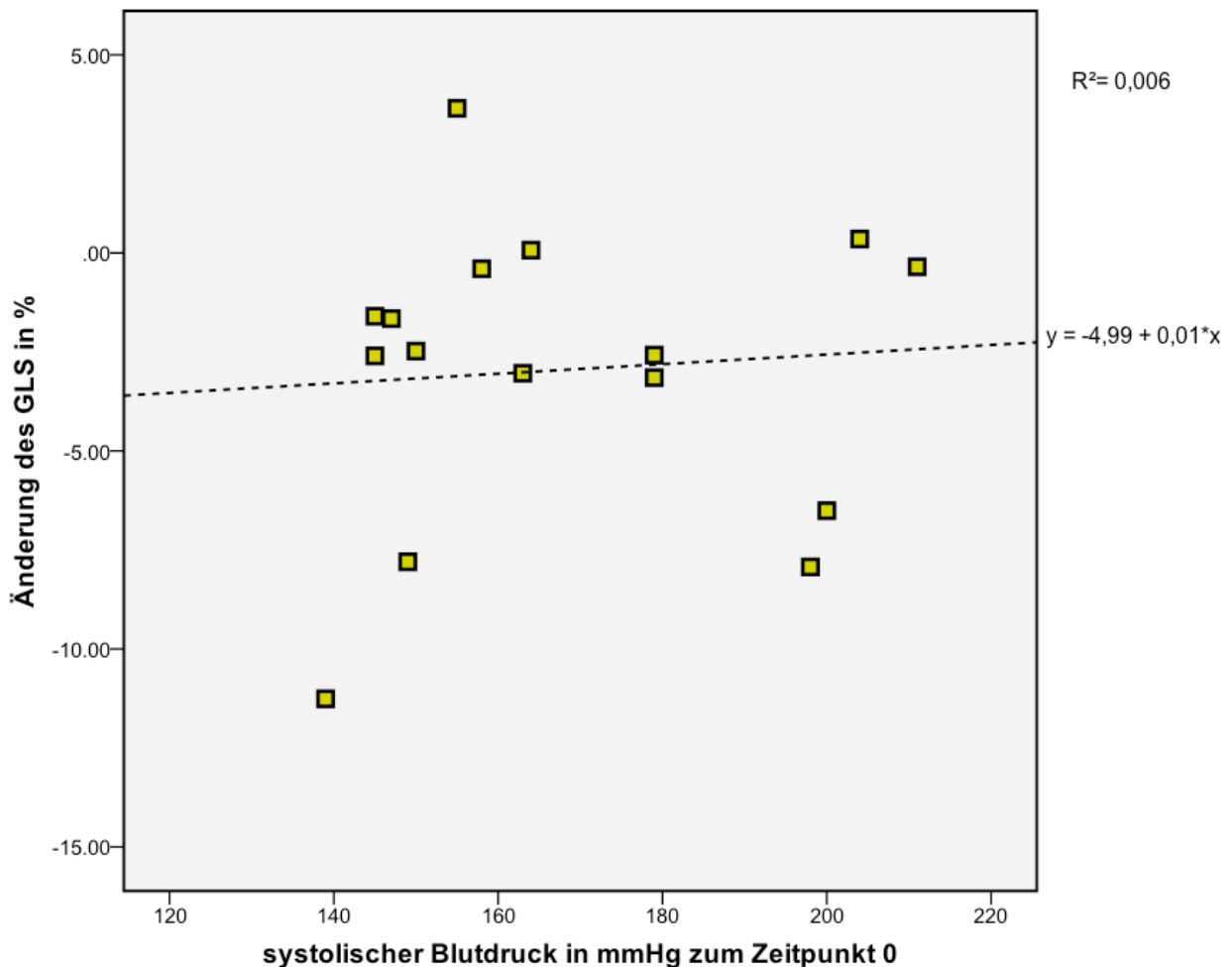
Korrelation zwischen Änderung des GLS und LVMI nach RDN. Responder: Therapieansprechen, definiert als SBD-Differenz  $\geq 10$ mmHg, 6 Monate nach RDN. Non-Responder: SBD-Differenz  $< 10$ mmHg.

Es zeigt sich, dass bei der 56% der Patienten, nämlich 9 von 16, sowohl eine Senkung des GLS, als auch der LVMI stattfand. Für beide Parameter deutet sich also eine Verbesserung an. Darüber hinaus zeigten die übrigen Patienten bis auf einen Probanden jeweils eine isolierte Verbesserung eines Parameters. Bei 4 Patienten konnte man eine alleinige Verbesserung des GLS beobachten, bei 2 weiteren stellte sich ausschließlich eine Verbesserung der LVMI ein. Nur ein RDN-Patient wies sowohl keine Verbesserung des GLS, als auch des LVMI auf. Anhand der Verteilung der

Responder und Non-Responder zeigt sich, dass alle Non-Responder - trotz der nicht erfolgreichen Blutdrucksenkung - von der Therapie mit der RDN bezüglich der Verbesserung von GLS und LVMI profitierten.

#### 4.3.5 Einfluss des Blutdruckes auf den GLS

In Rahmen einer Regressionsanalyse wurde geprüft, ob in der RDN-Gruppe ein Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck zu Studienbeginn und der Änderung des GLS nach RDN besteht. Die Mehrheit der Patienten wies zwar eine Abnahme des GLS auf, diese erfolgte jedoch unabhängig vom SBD zu Studienbeginn ( $p=0,775$ ). Es deutet sich an, dass eine Funktionsverbesserung unabhängig vom blutdrucksenkenden Effekt der Therapie stattfand.

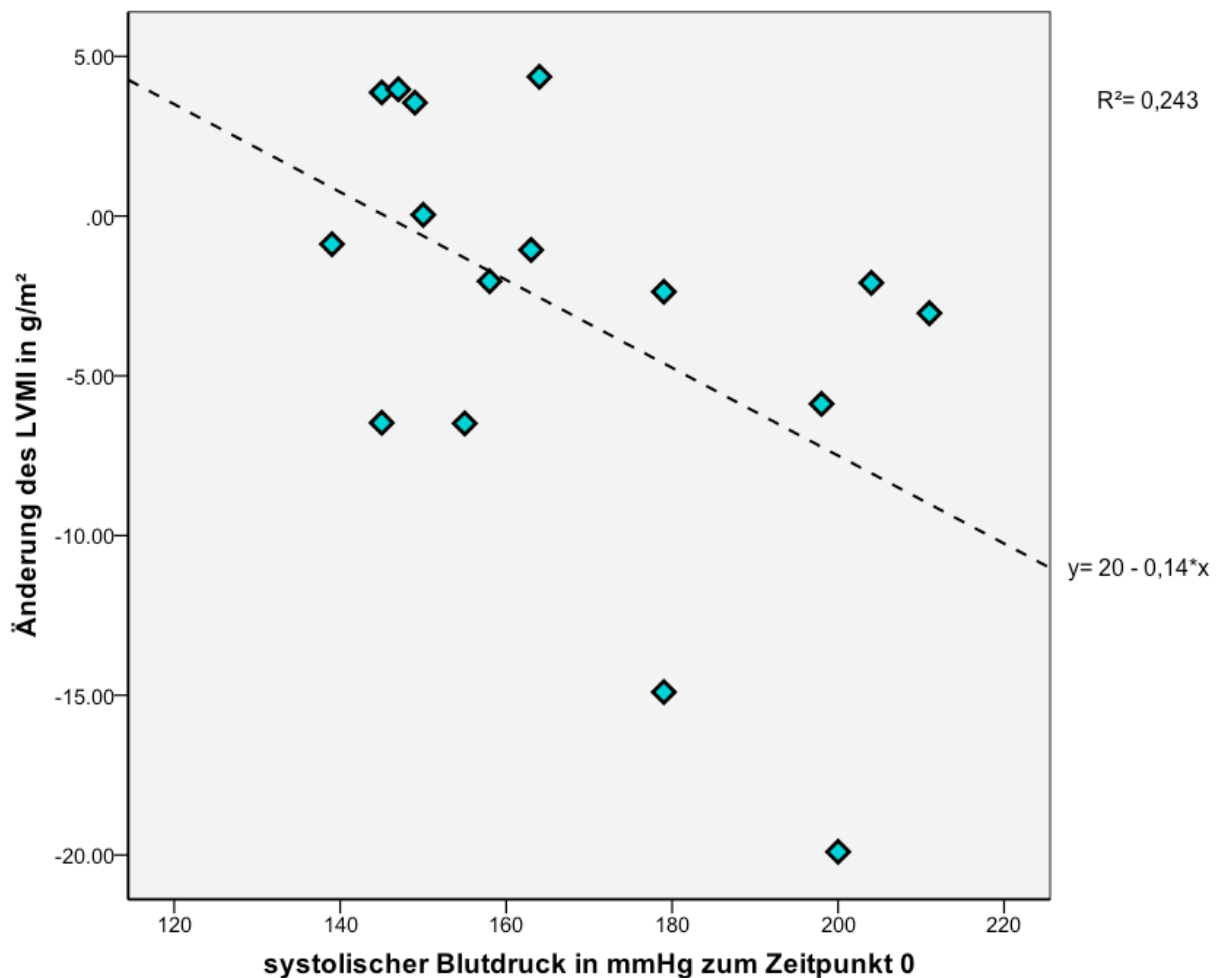


**Abbildung 16:**

Regressionsanalyse des systolischen Blutdrucks zum Zeitpunkt 0 in mmHg und der Änderung des GLS in %. Einzelwerte als Punktwolke, Regressionsgerade anhand nebenstehender Gleichung und Regressionskoeffizient  $R^2$ .

#### 4.3.6 Einfluss des Blutdruckes auf den LVMI

In Rahmen einer Regressionsanalyse wurde geprüft, ob in der RDN-Gruppe ein Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck zu Studienbeginn und der Änderung des LVMI nach RDN besteht. Die Mehrheit der Patienten wies zwar eine Abnahme des LVMI auf, diese erfolgte jedoch unabhängig vom SBD zu Studienbeginn ( $p=0,052$ ). Auch hier deutet sich an, dass eine Funktionsverbesserung unabhängig vom blutdrucksenkenden Effekt der Therapie stattfand.

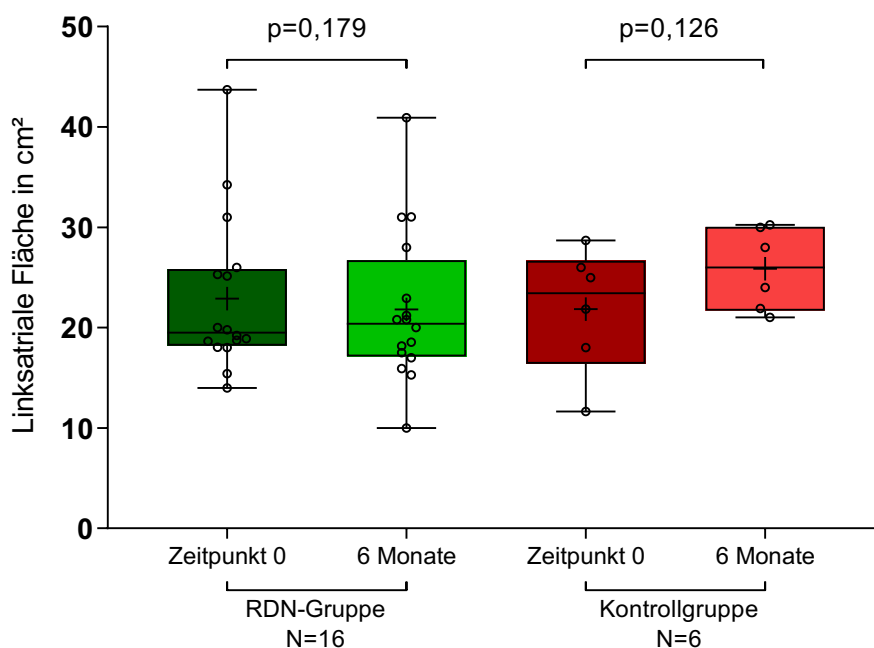


**Abbildung 17:**

Regressionsanalyse des systolischen Blutdrucks zum Zeitpunkt 0 in mmHg und der Änderung des LVMI in  $\text{g/m}^2$ . Einzelwerte als Punktwolke, Regressionsgerade anhand nebenstehender Gleichung und Regressionskoeffizient  $R^2$ .

#### 4.5 Linkatriale Größe

Der linke Vorhof wurde bei allen Patienten im 4-Kammerblick der Endsystole gemessen. Mithilfe des t-Tests wurde untersucht, ob sich die LA-Größen in den beiden Gruppen signifikant voneinander unterschieden. Sowohl für die RDN-Gruppe, als auch die Kontrollen konnte keine signifikante Änderung der Vorhofsgröße nachgewiesen werden. Tendenziell lässt sich jedoch erkennen, dass die linksatriale Fläche bei den RDN-Patienten weitgehend stagnierte (Zeitpunkt 0:  $22,89\text{cm}^2 \pm 7,8$ ; 6 Monate:  $21,82\text{cm}^2 \pm 7,58$ ;  $p=0,179$ ), während sie bei den Kontrollen gering von  $21,86\text{cm}^2 \pm 6,21$  auf  $25,86\text{cm}^2 \pm 4,09$  ( $p=0,126$ ) zunahm.



**Abbildung 18:**

Vergleich der linksatrialen Größe der RDN-Patienten und der Kontrollgruppe in  $\text{cm}^2$  zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten. Darstellung als Boxplots mit arithmetischem Mittel (+), Median (horizontale Linie durch die Box), Minimum und Maximum (Whisker), oberem und unterem Quartil (obere und untere Begrenzung der Box) und den Einzelwerten als Punktwolke.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Blutdruckänderung nach renaler Denervierung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Veränderung des Blutdrucks bei Patienten mit resistentem Hypertonus und diastolischer Herzinsuffizienz nach der renalen Denervierung untersucht. Es bestand die Annahme, dass der Blutdruck nach RDN signifikant abnehmen würde. Diese Vermutung hat sich bestätigt. Nach 6 Monaten sank der SBD der Patienten in der RDN-Gruppe signifikant von 167,88mmHg  $\pm$ 24,01 auf 141,67mmHg  $\pm$ 16,62. Auch der DBD nahm in der RDN-Gruppe signifikant ab. In der Kontrollgruppe hingegen zeigt sich keine signifikante Änderung, obwohl der Ausgangswert für SBD und DBD deutlich niedriger war. Die Ergebnisse bestätigen die Resultate anderer Studien, in denen eine signifikante Reduktion des Blutdrucks bei Patienten mit resistentem Hypertonus erzielt wurde, darunter auch in der Arbeit von Mahfoud et al. mit 52 Patienten (Brandt et al., 2012; Esler et al., 2010; Krum et al., 2009; Krum et al., 2014; Mahfoud et al., 2014; Schirmer et al., 2014; Tsioufis et al., 2014). Eine prospektive Studie von Krum et al. konnte eine ähnliche Abnahme des SBD und DBD anhand einer Studienpopulation mit resistentem Hypertonus nachweisen, die aus 45 renal denervierten Patienten und 5 konservativ therapierten Kontrollpatienten bestand (Krum et al., 2009). Tsioufis et al. zeigten ebenfalls die Verringerung des Blutdrucks durch renale Denervierung bei Patienten mit unkontrolliertem, resistentem Hypertonus (Tsioufis et al., 2014). Charakteristika der Patientengruppe wie Durchschnittsalter, Ausgangs-Blutdruck, antihypertensive Therapie und Follow-up-Zeitraum ähneln denen der vorliegenden Arbeit (Tsioufis et al., 2014). Im Gegensatz zu den genannten Arbeiten widerlegt die Symplicity-HTN-3-Studie die blutdrucksenkende Wirkung der renalen Denervierung für Patienten mit resistentem Hypertonus (Kandzari et al., 2012). Dabei ist jedoch zu beachten, dass die BD-Messmethode der genannten Studie nicht standardisiert war und die renale Denervierung mit der damals ersten Generation radiofrequenzbasierter Katheter durchgeführt wurde. Entsprechend hoch könnte daher auch die Untersucherabhängigkeit in der Durchführung der RDN gewesen sein, was die Insuffizienz der RDN-Therapie in dieser Studie erklären könnte (Agasthi et al., 2019; Bakris et al., 2014; Teller, 2015). Diese Vermutung bestätigt sich bei Betrachtung der Arbeit von Daemen et al., welche mithilfe einer neuen Generation ultraschallbasierter Elektroden eine signifikante Verbesserung des systolischen und diastolischen BD durch RDN nachweist (Daemen et al., 2019). Eine prospektiv-randomisierte Studie untersuchte den Effekt der RDN auf den BP bei HFpEF-Patienten

nach 12 Monaten. Betont sei allerdings, dass in der genannten Studie keiner der Teilnehmer zum Zeitpunkt 0 einen erhöhten BD aufwies (systolisch 128mmHg  $\pm$ 15 und diastolisch 71mmHg  $\pm$ 9,4). Die renale Denervierung wurde primär zur Behandlung der HFpEF eingesetzt, wobei es hier interessanterweise zu keiner Blutdrucksenkung kam (Patel et al., 2016).

## **5.2 Änderung des Massenindex**

Es sollte ergründet werden, welchen Einfluss die RDN auf die LVMI bei Patienten mit resistentem Hypertonus und gleichzeitig vorliegender diastolischer Herzinsuffizienz hat. Es wurde eine relative Massenabnahme in der RDN-Gruppe ohne statistische Signifikanz beobachtet. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass keiner der Patienten dieser Arbeit eine pathologische LVMI zum Studienbeginn aufwies. Als Cut-off-Wert für eine pathologische LVMI wurde - orientiert an vorangegangener Literatur - ein Wert  $>106.2 \text{ g/m}^2$  für Männer und  $>84.6 \text{ g/m}^2$  für Frauen bestimmt (Armstrong et al., 2014). Da der Blutdruck wie oben beschrieben multifaktoriell beeinflusst wird und deshalb auch von einem Placebo-Effekt ausgegangen werden könnte, wurde der Einfluss des SBD zum Zeitpunkt 0 auf die LVMI-Abnahme getestet. Interessanterweise war die LVMI-Abnahme unabhängig vom systolischen Blutdruck zum Studienbeginn. Insgesamt erfolgte bei 11 von 16 RDN-Patienten eine Massenabnahme, während 3 der Patienten Non-Responder waren.

Eine vom SBD unabhängige Abnahme des LVMI könnte durch eine veränderte Immunantwort im Rahmen des myokardialen Remodelling erklärt werden (Levick et al., 2010). Zahlreiche Studien bringen die durch Bluthochdruck induzierte linksventrikuläre Hypertrophie mit chronischen Entzündungsprozessen und daraus resultierender Fibrose in Verbindung (Kuwahara et al., 2004; Levick et al., 2010; Liu et al., 2015; Tsioufis et al., 2005). Dabei ist die Überaktivität des RAAS durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren in die chronische Aktivierung proinflammatorischer Prozesse involviert (Kuwahara et al., 2004; Levick et al., 2010; Liu et al., 2015; Tsioufis et al., 2005). Mithilfe der RDN könnten die beteiligten Signalwege des RAAS unterbrochen und die linksventrikuläre Hypertrophie potentiell rückgängig gemacht werden (Kuwahara et al., 2004; Liu et al., 2015; Tsioufis et al., 2005). Mehrere experimentelle Arbeiten bestätigen am Kleintiermodell die Reduktion relevanter Entzündungsmediatoren nach RDN und weisen darüber hinaus die Wiedereinstellung

eines funktionellen Gleichgewichtes des RAAS nach (Jiang et al., 2012; Liu et al., 2015). Leider liegen in der vorliegenden Arbeit keine entsprechenden Laborwerte wie Entzündungsparameter vor, die mit den erhobenen CMR-Daten in Relation gesetzt werden können.

Mahfoud et al. fanden in der ursprünglichen Studie der vorliegenden Arbeit eine Besserung der LVMI bei Patienten mit resistentem Hypertonus (Mahfoud et al., 2014). Brandt et al konnten in einer ähnlichen Studie mit 46 Patienten zeigen, dass der Grad der linksventrikulären Massenabnahme nach renaler Denervierung stark mit dem Grad der linksventrikulären Hypertrophie zum Studienbeginn korreliert. Bei Patienten ohne Hypertrophie war hingegen keine signifikante Massenabnahme nachweisbar (Brandt et al., 2012). Nach 6 Monaten zeigte sich außerdem eine verbesserte diastolische Funktion (Brandt et al., 2012). Schirmer et al. untersuchten den Einfluss der RDN auf 66 Patienten mit resistentem Hypertonus und erhaltener EF ( $\geq 50\%$ ) mittels Echokardiographie. Dabei wurde eine signifikante Verbesserung der LVMI und der diastolischen Funktion, unabhängig vom SBD zum Zeitpunkt 0 festgestellt (Schirmer et al., 2014). Eine Meta-Analyse aus 16 Studien bestätigt mittels CMR und Echokardiographie die Abnahme der LVMI nach 6 Monaten bei Patienten mit entweder resistentem Hypertonus oder einer diastolischen Dysfunktion (S. Y. Wang et al., 2018). Doltra et al. haben ebenfalls bestätigt, dass die Abnahme der linksventrikulären Masse nach RDN nicht nur auf eine Umkehrung der Myozytenhypertrophie zurückzuführen ist, sondern auch auf eine Verringerung des Extrazellulärvolumens als Surrogat für eine Abnahme des Kollagengehalts bzw. der interstitiellen Myokardfibrose (Doltra et al., 2014).

### **5.3 Änderung des GLS und GCS**

Der Fokus dieser Arbeit lag besonders auf der Veränderung des Global Longitudinal Strain nach RDN. In der vorliegenden, retrospektiven Analyse wurden nur Patienten eingeschlossen, die schon zum Beginn der Studie einen pathologisch gesteigerten GLS hatten, was als Zeichen einer diastolischen Dysfunktion definiert wurde (Duncan et al., 2014; J. Wang et al., 2008). Es kam zu einer hoch signifikanten Verbesserung des GLS nach renaler Denervierung. Dies spricht für eine Verbesserung der Herzkrankheit auf struktureller Ebene. Andererseits zeigten RDN-Patienten eine tendenzielle GCS-Einschränkung ohne statistische Signifikanz, die nach 6 Monaten weiterhin im

Normbereich lag (Augustine et al., 2013). Das Vorhandensein eines normwertigen GCS bei gleichzeitig eingeschränktem GLS zu Studienbeginn kann als eine kompensatorische Funktionsanpassung der Myokardfasern auf zirkumferentieller Ebene interpretiert werden (Duncan et al., 2014; J. Wang et al., 2008). Nach der renalen Denervierung wird der GLS signifikant besser, weshalb der vermutete Kompensationsmechanismus der Myokardfasern zunehmend obsolet wird. Hieraus erklärt sich auch die geringe, jedoch nicht signifikante GCS-Einschränkung nach RDN. Zusammenfassend kann der beschriebene Prozess als myokardiales Remodeling bezeichnet werden (Levick et al., 2010). Wang et al. beobachteten ähnliche Ergebnisse und erklärten den pathologischen GLS und gleichzeitig normalen GCS bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz durch eine vermehrte subendokardiale Fibrose (Aurigemma et al., 2006; J. Wang et al., 2008). Die endokardialen Längsfasern sind für schädliche Auswirkungen von Druckbelastung, interstitieller Fibrose und Minderdurchblutung am anfälligsten. Der anhand der Endokardkontur erfasste GLS könnte daher ein geeigneter Parameter zur Detektion abnormer Längsfunktion des Herzens sein (J. Wang et al., 2008). Ein gleichzeitig normaler GCS könnte daraus resultieren, dass die beschriebene Pathologie im selben Stadium der Erkrankung nicht in den tieferen myokardialen Faserschichten vorhanden ist (J. Wang et al., 2008). Das kardiale Remodeling wurde histologisch von Ishizu et al. im Kleintiermodell bestätigt (Ishizu et al., 2014). Dabei wurde eine vermehrte subendokardiale Fibrose bei hypertensiver Herzerkrankung mit dem eingeschränkten Längsachsenstrain „GLS“ in Verbindung gebracht (Ishizu et al., 2014). Außerdem wurde gezeigt, dass GLS einen Einfluss auf die kardiale Steifigkeit und diastolische Funktion hat (Ishizu et al., 2014). Tahir et al. bestätigen die in der vorliegenden Arbeit gemachte Beobachtung einer GLS-Verbesserung nach renaler Sympathikusablation – unabhängig von der Blutdruckänderung (Tahir et al., 2019).

#### **5.4 Änderung der linksatrialen Größe**

Die Vergrößerung des linken Vorhofs (LA) ist ein prognostischer Marker für die diastolische Funktion (Tsang et al., 2002). Bei Patienten ohne angeborene Herzerkrankung oder Klappenfehler ist eine LA-Vergrößerung ein Zeichen für einen erhöhten Füllungsdruck im linken Ventrikel während der Diastole (Abhayaratna et al., 2006). In unserer Analyse konnte jedoch keine Änderung der LA-Größe beobachtet werden. Schirmer et al. wiesen bei 66 Patienten mit resistentem Hypertonus 6 Monate



nach RDN eine Verkleinerung des LA nach (Schirmer et al., 2015). Interessanterweise war die Verkleinerung umso deutlicher, je größer der LA zum Beginn der Studie war (Schirmer et al., 2015). In der ursprünglichen Studie der vorliegenden Arbeit von Mahfoud et al. wurden sehr ähnliche Ergebnisse beschrieben. Die Größe des LA wurde bei Patienten, deren LA zum Zeitpunkt 0 vergrößert war, signifikant gesenkt (Mahfoud et al., 2014). Dieser Effekt konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit aufgrund einer geringeren Zahl von Patienten mit LA-Vergrößerung zum Zeitpunkt 0 (N=6) nicht nachgewiesen werden.

## **5.5 Limitationen**

Zu der Hauptlimitation dieser Arbeit zählt die fehlende Randomisierung. Aufgrund des retrospektiven Designs ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten im Vergleich zur ursprünglichen Studie vermindert. Die Aussagekräftigkeit der Ergebnisse ist folglich eingeschränkt. Mehrere statistische Tests könnten aufgrund der niedrigen Patientenzahl möglicherweise keine statistische Signifikanz erreicht haben. Die DHF wurde lediglich anhand erhaltener EF und pathologischem GLS definiert. Weitere, für die Erkennung der DHF bedeutsame Faktoren, welche Hinweise auf den linksventrikulären Füllungsdruck geben können - wie z.B. der Laborwert NT-proBNP oder die Doppler-Echokardiographie - wurden in dieser Arbeit aufgrund der fehlenden Erfassung zum Beginn der Studie nicht mitberücksichtigt. Des Weiteren ist die Heterogenität der Ausgangspopulation als ein weiterer Störfaktor anzusehen. Die Patienten der Kontrollgruppe waren deutlich älter und litten in der Anzahl häufiger unter KHK als RDN-Patienten. Eine weitere Einschränkung ist die fehlende Sham-Gruppe. Ein Placebo- oder Hawthorne-Effekt kann daher nicht vollständig ausgeschlossen werden. Mangelnde Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme ist der wichtigste Grund für unkontrollierbaren Blutdruck (Calhoun et al., 2008). Die Patienten und behandelnden Ärzte bekamen spezifische Anweisungen, die blutdrucksenkende Therapie während der Studie nicht zu ändern. Eine Kontrolle der Medikamenten-Compliance der Patienten durch Messung der Urinspiegel von blutdrucksenkenden Arzneimitteln wurde jedoch nicht durchgeführt. Bisher liegen nur wenige Studien vor - wie z.B. die DIASTOLE Studie - in denen primär der Einfluss der renalen Denervierung auf die diastolische Herzinsuffizienz untersucht worden ist. Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit statistisch abzusichern und besser vergleichbar zu machen, sollten weitere CMR-Studien an Patienten mit resistentem Hypertonus und gleichzeitig vorliegender

diastolischer Herzinsuffizienz durchgeführt werden (Verloop et al., 2013). Zu den allgemeinen Einschränkungen der CMR zählen die hohen Kosten und die limitierte Verfügbarkeit. Die Dauer der Untersuchung, Patienten mit Herzrhythmusstörungen, implantierten Geräten und individuelle Unverträglichkeiten wie Platzangst sind einschränkende Faktoren für die Patientenrekrutierung (Bellenger et al., 2000; Dickstein et al., 2008).

## 6 ANHANG

**Tabelle 2:** Funktionelle und strukturelle Parameter der RDN-Patienten und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten. Angaben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Variablen	Renale Denervierung (N=16)				Kontrollgruppe (N=6)				Mittlere Differenz		95% Konfidenzintervall		RDN-Gruppe vs. Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 0
	Zeitpunkt 0	6 Monate	p-Wert	Änderung zum Zeitpunkt 0	Zeitpunkt 0	6 Monate	p-Wert	Änderung zum Zeitpunkt 0	untere	obere	p-Wert		
EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	78,56 $\pm$ 14,32	75,88 $\pm$ 12,57	0,286	-2,69 $\pm$ 9,72	82,67 $\pm$ 20,88	92,17 $\pm$ 10,28	0,091	9,5 $\pm$ 11,15	-22,27	-2,1	0,020		
ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	31,63 $\pm$ 9,22	29,31 $\pm$ 6,86	0,176	-2,31 $\pm$ 6,51	38,33 $\pm$ 11,36	44,0 $\pm$ 6,69	0,069	5,67 $\pm$ 6,02	-14,36	-1,6	0,017		
LVEF (%)	60,54 $\pm$ 6,09	61,25 $\pm$ 6,5	0,707	0,72 $\pm$ 7,46	54,32 $\pm$ 2,94	53,84 $\pm$ 5,33	0,743	-0,48 $\pm$ 3,39	-5,48	7,87	0,713		
LVMl (g/m <sup>2</sup> )	58,55 $\pm$ 11,37	55,46 $\pm$ 12,76	0,085	-3,08 $\pm$ 6,69	49,25 $\pm$ 9,2	50,18 $\pm$ 7,28	0,865	0,93 $\pm$ 4,97	-10,31	2,28	0,198		
SBD (mmHg)	167,88 $\pm$ 24,01	141,67 $\pm$ 16,62	<0,001	-26,21 $\pm$ 23,16	151,5 $\pm$ 20,79	135,5 $\pm$ 24,68	0,129	-16,0 $\pm$ 21,54	-32,94	12,53	0,360		
DBD (mmHg)	91,04 $\pm$ 15,99	79,17 $\pm$ 15,68	0,006	-11,88 $\pm$ 14,86	80,5 $\pm$ 10,99	68,00 $\pm$ 10,56	0,061	-12,5 $\pm$ 12,89	-13,71	14,96	0,928		
GLS (%)	-14,21 $\pm$ 3,19	-17,17 $\pm$ 3,1	0,007	-2,96 $\pm$ 3,75	-15,89 $\pm$ 2,73	-15,59 $\pm$ 2,68	0,814	0,30 $\pm$ 3,00	-6,83	0,31	0,071		
GCS (%)	-27,35 $\pm$ 4,08	-25,93 $\pm$ 5,48	0,302	1,41 $\pm$ 5,29	-21,02 $\pm$ 5,07	-24,82 $\pm$ 5,98	0,249	-3,81 $\pm$ 10,15	-1,61	12,04	0,126		
LA-Fläche (cm <sup>2</sup> )	22,89 $\pm$ 7,8	21,82 $\pm$ 7,58	0,179	-1,05 $\pm$ 3,0	21,86 $\pm$ 6,21	25,86 $\pm$ 4,09	0,126	4,01 $\pm$ 5,36	-8,78	-1,33	0,010		

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Abhayaratna, W. P., Seward, J. B., Appleton, C. P., Douglas, P. S., Oh, J. K., Tajik, A. J., & Tsang, T. S. M. (2006). Left atrial size - Physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*, *47*(12), 2357-2363.
- Agasthi, P., Shipman, J., Arsanjani, R., Ashukem, M., Girardo, M. E., Yerasi, C., Venepally, N. R., Fortuin, F. D., & Mookadam, F. (2019). Renal Denervation for Resistant Hypertension in the contemporary era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports*, *9*.
- Armstrong, A. C., Gjesdal, O., Almeida, A., Nacif, M., Wu, C., Bluemke, D. A., Brumback, L., & Lima, J. A. C. (2014). Left Ventricular Mass and Hypertrophy by Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*, *31*(1), 12-20.
- Augustine, D., Lewandowski, A. J., Lazdam, M., Rai, A., Francis, J., Myerson, S., Noble, A., Becher, H., Neubauer, S., Petersen, S. E., & Leeson, P. (2013). Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *15*.
- Aurigemma, G. P., Zile, M. R., & Gaasch, W. H. (2006). Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure - With emphasis on regional systolic function. *Circulation*, *113*(2), 296-304.
- Backhaus, S. J., Metschies, G., Billing, M., Kowallick, J. T., Gertz, R. J., Lapinskas, T., Pieske, B., Lotz, J., Bigalke, B., Kutty, S., Hasenfuss, G., Beerbaum, P., Kelle, S., & Schuster, A. (2019). Cardiovascular magnetic resonance imaging feature tracking: Impact of training on observer performance and reproducibility. *PLoS One*, *14*(1), e0210127.
- Bakris, G. L., Townsend, R. R., Liu, M., Cohen, S. A., D'Agostino, R., Flack, J. M., Kandzari, D. E., Katzen, B. T., Leon, M. B., Mauri, L., Negoita, M., O'Neill, W. W., Oparil, S., Rocha-Singh, K., Bhatt, D. L., & Investigators, S. H.-. (2014). Impact of Renal Denervation on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Results From SYMPLICITY HTN-3. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(11), 1071-1078.
- Bellenger, N. G., Davies, L. C., Francis, J. M., Coats, A. J. S., & Pennell, D. J. (2000). Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *2*(4), 271-278.
- Bhatia, R. S., Tu, J. V., Lee, D. S., Austin, P. C., Fang, J. M., Haouzi, A., Gong, Y. Y., & Liu, P. P. (2006). Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *New England Journal of Medicine*, *355*(3), 260-269.
- Bhuiyan, T., & Maurer, M. S. (2011). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Persistent Diagnosis, Therapeutic Enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, *5*(5), 440-449.
- Brandt, M. C., Mahfoud, F., Reda, S., Schirmer, S. H., Erdmann, E., Bohm, M., & Hoppe, U. C. (2012). Renal Sympathetic Denervation Reduces Left Ventricular Hypertrophy and Improves Cardiac Function in Patients With Resistant Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *59*(10), 901-909.

- Brutsaert, D. L., & De Keulenaer, G. W. (2006). Diastolic heart failure: a myth. *Current Opinion in Cardiology*, 21(3), 240-248.
- Bundesärztekammer, A. d. d. Ä. (2018). (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018. Retrieved from [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/MWBO-2018.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/MWBO-2018.pdf)
- Calhoun, D. A., Jones, D., Textor, S., Goff, D. C., Murphy, T. P., Toto, R. D., White, A., Cushman, W. C., White, W., Sica, D., Ferdinand, K., Giles, T. D., Falkner, B., Carey, R. M., & American Heart Association Professional Education, C. (2008). Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, 117(25), e510-526.
- Caudron, J., Fares, J., Bauer, F., & Dacher, J. N. (2011). Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function with Cardiac MR Imaging. *Radiographics*, 31(1), 239-U306.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., Roccella, E. J., & Prog, N. H. B. P. E. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - The JNC 7 Report. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 289(19), 2560-2572.
- D'Hooge, J., Heimdal, A., Jamal, F., Kukulski, T., Bijnens, B., Rademakers, F., Hatle, L., Suetens, P., & Sutherland, G. R. (2000). Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*, 1(3), 154-170.
- Daemen, J., Mahfoud, F., Kuck, K. H., Andersson, B., Bohm, M., Graf, T., Sievert, H., Kahlert, P., Iyer, M., & Zeller, T. (2019). Safety and efficacy of endovascular ultrasound renal denervation in resistant hypertension: 12-month results from the ACHIEVE study. *Journal of Hypertension*.
- DeVore, A., McNulty, S., Alenezi, F., Ersboll, M., Oh, J., Lin, G., Redfield, M., Lewis, G., Semigran, M., Anstrom, K., Hernandez, A. F., & Velazquez, E. (2015). Impaired Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights from the Relax Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10), A979-A979.
- Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J. V., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P. A., Stromberg, A., van Veldhuisen, D. J., Atar, D., Hoes, A. W., Keren, A., Mebazaa, A., Nieminen, M., Priori, S. G., & Swedberg, K. (2008). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Journal of Heart Failure*, 10(10), 933-989.
- Doltra, A., Messroghli, D., Stawowy, P., Hassel, J. H., Gebker, R., Leppanen, O., Grafe, M., Schneeweis, C., Schnackenburg, B., Fleck, E., & Kelle, S. (2014). Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation. *Journal of the American Heart Association*, 3(6), e001353.

- Doltra, A., Nasser, S. B., Messroghli, D., Rolf Gebker, Schnackenburg, B., Pieske, B., & Kelle, S. (2015). T1 Mapping for the Study of Cardiac Hypertrophy. *Current Cardiovascular Imaging Reports*.
- DuBois, D., & DuBois, E. F. (1915). The measurement of the surface area of man. *Archives of Internal Medicine*, *15*(5), 868-881.
- Duncan, A. E., Alfirevic, A., Sessler, D. I., Popovic, Z. B., & Thomas, J. D. (2014). Perioperative Assessment of Myocardial Deformation. *Anesthesia and Analgesia*, *118*(3), 525-544.
- Edelmann, F., Schmidt, A. G., Gelbrich, G., Binder, L., Herrmann-Lingen, C., Halle, M., Hasenfussi, G., Wachter, R., & Pieske, B. (2010). Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *European Journal of Heart Failure*, *12*(8), 874-882.
- Esler, M. D., Krum, H., Sobotka, P. A., Schlaich, M. P., Schmieder, R. E., Boehm, M., Mahfoud, F., Sievert, H., Wunderlich, N., Rump, L. C., Vonend, O., Uder, M., Lobo, M., Caulfield, M., Erglis, A., Azizi, M., Sapoval, M., Thambar, S., Persu, A., Renkin, J., Schunkert, H., Weil, J., Hoppe, U. C., Walton, T., Scheinert, D., Binder, T., Januszewicz, A., Witkowski, A., Ruilope, L. M., Whitbourn, R., Bruck, H., Downes, M., Luscher, T. F., Jardine, A. G., Webster, M. W., Zeller, T., Sadowski, J., Bartus, K., Straley, C. A., Barman, N. C., Lee, D. P., Witteles, R. M., Bhalla, V., Massaro, J. M., & Investigators, S. H.-. (2010). Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, *376*(9756), 1903-1909.
- Fonarow, G. C., Stough, W. G., Abraham, W. T., Albert, N. M., Gheorghiade, M., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., Sun, J. L., Yancy, C. W., & Young, J. B. (2007). Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure - A report from the OPTIMIZE-HF registry. *Journal of the American College of Cardiology*, *50*(8), 768-777.
- 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. (2018). Reproducibility study on myocardial strain assessment using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. *Scientific Reports*, *8*.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S. F., Ford, E. S., Fox, C. S., Franco, S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Huffman, M. D., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Magid, D., Marcus, G. M., Marelli, A., Matchar, D. B., McGuire, D. K., Mohler, E. R., Moy, C. S., Mussolino, M. E., Nichol, G., Paynter, N. P., Schreiner, P. J., Sorlie, P. D., Stein, J., Turan, T. N., Virani, S. S., Wong, N. D., Woo, D., Turner, M. B., Assoc, A. H., & Subcomm, S. S. (2013). Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *127*(1), E6-E245.
- Grassi, G., Calhoun, D. A., Mancia, G., & Carey, R. M. (2019). Resistant Hypertension Management: Comparison of the 2017 American and 2018 European High Blood Pressure Guidelines. *Current Hypertension Reports*, *21*(9), 67.

- Hasselberg, N. E., Haugaa, K. H., Sarvari, S. I., Gullestad, L., Andreassen, A. K., Smiseth, O. A., & Edvardsen, T. (2015). Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, *16*(2), 217-224.
- Hendel, R. C., Patel, M. R., Kramer, C. M., & Poon, M. (2006). ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging - A report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(7), 1475-1497.
- Hogg, K., Swedberg, K., & McMurray, J. (2004). Heart failure with preserved left ventricular Systolic function - Epidemiology clinical characteristics and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(3), 317-327.
- Ishizu, T., Seo, Y., Kameda, Y., Kawamura, R., Kimura, T., Shimojo, N., Xu, D. Z., Murakoshi, N., & Aonuma, K. (2014). Left Ventricular Strain and Transmural Distribution of Structural Remodeling in Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*, *63*(3), 500-506.
- Jiang, W. H., Tan, L. H., Guo, Y. Z., Li, X. G., Tang, X. H., & Yang, K. (2012). Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms. *Acta Cirurgica Brasileira*, *27*(11), 815-820.
- Kandzari, D. E., Bhatt, D. L., Sobotka, P. A., O'Neill, W. W., Esler, M., Flack, J. M., Katzen, B. T., Leon, M. B., Massaro, J. M., Negoita, M., Oparil, S., Rocha-Singh, K., Straley, C., Townsend, R. R., & Bakris, G. (2012). Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: Rationale and Design of the SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Clinical Cardiology*, *35*(9), 528-535.
- Kawel-Boehm, N., Maceira, A., Valsangiacomo-Buechel, E. R., Vogel-Claussen, J., Turkbey, E. B., Williams, R., Plein, S., Tee, M., Eng, J., & Bluemke, D. A. (2015). Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *17*.
- Kim, H. W., Farzaneh-Far, A., & Kim, R. J. (2009). Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *Journal of the American College of Cardiology*, *55*(1), 1-16.
- Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P. A., Sadowski, J., Bartus, K., Kapelak, B., Walton, A., Sievert, H., Thambar, S., Abraham, W. T., & Esler, M. (2009). Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, *373*(9671), 1275-1281.
- Krum, H., Schlaich, M. P., Sobotka, P. A., Bohm, M., Mahfoud, F., Rocha-Singh, K., Katholi, R., & Esler, M. D. (2014). Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*, *383*(9917), 622-629.

- Krum, H., Sobotka, P., Mahfoud, F., Bohm, M., Esler, M., & Schlaich, M. (2011). Device-Based Antihypertensive Therapy Therapeutic Modulation of the Autonomic Nervous System. *Circulation*, *123*(2), 209-215.
- Kuwahara, F., Kai, H., Tokuda, K., Takeya, M., Takeshita, A., Egashira, K., & Imaizumi, T. (2004). Hypertensive myocardial fibrosis and Diastolic dysfunction - Another model of inflammation? *Hypertension*, *43*(4), 739-745.
- Levick, S. P., Murray, D. B., Janicki, J. S., & Brower, G. L. (2010). Sympathetic Nervous System Modulation of Inflammation and Remodeling in the Hypertensive Heart. *Hypertension*, *55*(2), 270-U129.
- Levy, D., Larson, M. G., Vasan, R. S., Kannel, W. B., & Ho, K. K. L. (1996). The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama-Journal of the American Medical Association*, *275*(20), 1557-1562.
- Liu, Q., Zhang, Q., Wang, K., Wang, S. C., Lu, D. S., Li, Z. Z., Geng, J., Fang, P., Wang, Y., & Shan, Q. J. (2015). Renal Denervation Findings on Cardiac and Renal Fibrosis in Rats with Isoproterenol Induced Cardiomyopathy. *Scientific Reports*, *5*.
- Mahfoud, F., Luscher, T. F., 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. *European Heart Journal*, *34*(28), 2149-2157.
- Mahfoud, F., Urban, D., Teller, D., Linz, D., Stawowy, P., Hassel, J. H., Fries, P., Dreysse, S., Wellnhofer, E., Schneider, G., Buecker, A., Schneeweis, C., Doltra, A., Schlaich, M. P., Esler, M. D., 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. *European Heart Journal*, *35*(33), 2224-+.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., Sirnes, P. A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Zannad, F., Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of, H., & the European Society of, C. (2014). 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*, *23*(1), 3-16.
- Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, *93*(9), 1137-1146.
- Nagel, E., Greenwood, J. P., McCann, G. P., Bettencourt, N., Shah, A. M., Hussain, S. T., Perera, D., Plein, S., Bucciarelli-Ducci, C., Paul, M., Westwood, M. A., Marber, M., Richter, W. S., Puntmann, V. O., Schwenke, C., Schulz-Menger, J., Das, R., Wong, J., Hausenloy, D. J., Steen, H., Berry, C., & Investigators, M.-I. (2019). Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, *380*(25), 2418-2428.
- Niwa, K., Uchishiba, M., Aotsuka, H., Tobita, K., Matsuo, K., Fujiwara, T., Tateno, S., & Hamada, H. (1996). Measurement of ventricular volumes by cine magnetic resonance imaging in complex congenital heart disease with morphologically abnormal ventricles. *American Heart Journal*, *131*(3), 567-575.



- Onishi, T., Saha, S. K., Delgado-Montero, A., Ludwig, D. R., Onishi, T., Schelbert, E. B., Schwartzman, D., & Gorcsan, J., 3rd. (2015). Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*, *28*(5), 587-596.
- Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, *355*(3), 251-259.
- Papavassiliou, T., Kuhl, H. P., van Dockum, W., Hofman, M. B. M., Bondarenko, O., Beek, A. M., & van Rossum, A. C. (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. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *6*(4), 845-854.
- Patel, H. C., Rosen, S. D., Hayward, C., Vassiliou, V., Smith, G. C., Wage, R. R., Bailey, J., Rajani, R., Lindsay, A. C., Pennell, D. J., Underwood, S. R., Prasad, S. K., Mohiaddin, R., Gibbs, J. S. R., Lyon, A. R., & Di Mario, C. (2016). Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*, *18*(6), 703-712.
- Paulus, W. J., & van Ballegoij, J. J. (2010). Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *Journal of the American College of Cardiology*, *55*(6), 526-537.
- Pedrizzetti, G., Claus, P., Kilner, P. J., & Nagel, E. (2016). Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *18*.
- Pennell, D. J., Sechtem, U. P., Higgins, C. B., Manning, W. J., Pohost, G. M., Rademakers, F. E., van Rossum, A. C., Shaw, L. J., & Yucel, E. K. (2004). Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus panel report. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *6*(4), 727-765.
- Sarafidis, P. A., & Bakris, G. L. (2008). Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(22), 1749-1757.
- Scharhag, J., Schneider, G., Urhausen, A., Rochette, V., Kramann, B., & Kindermann, W. (2002). Athlete's heart - Right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, *40*(10), 1856-1863.
- Schirmer, S. H., Sayed, M. M., Reil, J. C., Lavall, D., Ukena, C., Linz, D., Mahfoud, F., & Bohm, M. (2015). Atrial Remodeling Following Catheter-Based Renal Denervation Occurs in a Blood Pressure- and Heart Rate-Independent Manner. *JACC Cardiovasc Interv*, *8*(7), 972-980.
- Schirmer, S. H., Sayed, M. M. Y. A., Reil, J. C., Ukena, C., Linz, D., Kindermann, M., Laufs, U., Mahfoud, F., & Bohm, M. (2014). Improvements in Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Function Following Renal Denervation Effects Beyond Blood Pressure and Heart Rate Reduction. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(18), 1916-1923.
- Schlaich, M. P., Sobotka, P. A., Krum, H., Whitbourn, R., Walton, A., & Esler, M. D. (2009). Renal Denervation as a Therapeutic Approach for Hypertension Novel Implications for an Old Concept. *Hypertension*, *54*(6), 1195-1201.

- Schulz-Menger, J., Bluemke, D. A., Bremerich, J., Flamm, S. D., Fogel, M. A., Friedrich, M. G., Kim, R. J., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Kramer, C. M., Pennell, D. J., 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. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15.
- Schuster, A., Kutty, S., Padiyath, A., Parish, V., Gribben, P., Danford, D. A., Makowski, M. R., Bigalke, B., Beerbaum, P., & Nagel, E. (2011). Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 13.
- Schuster, A., Stahnke, V. C., Unterberg-Buchwald, C., Kowallick, J. T., Lamata, P., Steinmetz, M., Kutty, S., Fasshauer, M., Staab, W., Sohns, J. M., Bigalke, B., Ritter, C., Hasenfuss, G., Beerbaum, P., & Lotz, J. (2015). Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clinical Radiology*, 70(9), 989-998.
- Shah, D. J., Judd, R. M., & Kim, R. J. (2005). Technology insight: MRI of the myocardium. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2(11), 597-605; quiz 606.
- Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Anand, I. S., Ge, J., Lam, C. S. P., Maggioni, A. P., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, M. A., Pieske, B., Redfield, M. M., Rouleau, J. L., van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Zile, M. R., Desai, A. S., Claggett, B., Jhund, P. S., Boytsov, S. A., Comin-Colet, J., Cleland, J., Dungen, H. D., Goncalvesova, E., Katova, T., Kerr Saraiva, J. F., Lelonek, M., Merkely, B., Senni, M., Shah, S. J., Zhou, J., Rizkala, A. R., Gong, J., Shi, V. C., Lefkowitz, M. P., Investigators, P.-H., & Committees. (2019). Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*.
- Steinberg, B. A., Zhao, X., Heidenreich, P. A., Peterson, E. D., Bhatt, D. L., Cannon, C. P., Hernandez, A. F., Fonarow, G. C., & Invst, G. S. A. C. (2012). Trends in Patients Hospitalized With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Prevalence, Therapies, and Outcomes. *Circulation*, 126(1), 65-+.
- Stiermaier, T., Lange, T., Chiribiri, A., Moller, C., Graf, T., Villnow, C., Raaz, U., Villa, A., Kowallick, J. T., Lotz, J., Hasenfuss, G., Thiele, H., Schuster, A., & Eitel, I. (2018). Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. *European Radiology*, 28(12), 5160-5170.
- Tahir, E., Koops, A., Warncke, M. L., Starekova, J., Neumann, J. T., Waldeyer, C., Avanesov, M., Lund, G. K., Fischer, R., Adam, G., Blankenberg, S., Wenzel, U. O., & Brunner, F. J. (2019). Effect of renal denervation procedure on left ventricular mass, myocardial strain and diastolic function by CMR on a 12-month follow-up. *Japanese Journal of Radiology*.
- Teller, D. C. E. (2015, 11.12.2015). *Die renale Sympathikusdenervierung verbessert anatomische und funktionelle Parameter bei Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie*. Dissertation. [zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae ]. Charité Universitätsmedizin Berlin.
- Tsang, T. S. M., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Bailey, K. R., & Seward, J. B. (2002). Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *American Journal of Cardiology*, 90(12), 1284-1289.

- Tsioufis, C., Kordalis, A., Flessas, D., Anastasopoulos, I., Tsiachris, D., Papademetriou, V., & Stefanadis, C. (2011). Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*, 2011, 642416.
- Tsioufis, C., Papademetriou, V., Tsiachris, D., Dimitriadis, K., Kasiakogias, A., Kordalis, A., Antonakis, V., Kefala, A., Thomopoulos, C., Kallikazaros, I., Lau, E. O. Y., & Stefanadis, C. (2014). Drug-resistant hypertensive patients responding to multielectrode renal denervation exhibit improved heart rate dynamics and reduced arrhythmia burden. *Journal of Human Hypertension*, 28(10), 587-593.
- Tsioufis, C., Stougiannos, P., Kakkavas, A., Toutouza, M., Mariolis, A., Vlasseros, I., Stefanadis, C., & Kallikazaros, I. (2005). Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension. *American Journal of Cardiology*, 96(2), 252-256.
- Vasan, R. S., & Levy, D. (2000). Defining diastolic heart failure - A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*, 101(17), 2118-2121.
- Verloop, W. L., Beeftink, M. M. A., Nap, A., Bots, M. L., Velthuis, B. K., Appelman, Y. E., Cramer, M. J., Agema, W. R. P., Scholtens, A. M., Doevendans, P. A., Allaart, C. P., & Voskuil, M. (2013). Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal Lv Ejection fraction) trial. *European Journal of Heart Failure*, 15(12), 1429-1437.
- Vogel-Claussen, J., Finn, J. P., Gomes, A. S., Hundley, G. W., Jerosch-Herold, M., Pearson, G., Sinha, S., Lima, J. A. C., & Bluemke, D. A. (2006). Left ventricular papillary muscle mass: Relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 30(3), 426-432.
- von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., & Schulz-Menger, J. (2016). Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson*, 18, 6.
- Wachter, R., Schmidt-Schweda, S., Westermann, D., Post, H., Edelmann, F., Kasner, M., Luers, C., Steendijk, P., Hasenfuss, G., Tschope, C., & Pieske, B. (2009). Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *European Heart Journal*, 30(24), 3027-3036.
- Wang, J., Khoury, D. S., Yue, Y., Torre-Amione, G., & Nagueh, S. F. (2008). Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *European Heart Journal*, 29(10), 1283-1289.
- Wang, S. Y., Yang, S. X., Zhao, X. X., & Shi, J. (2018). Effects of Renal Denervation on Cardiac Structural and Functional Abnormalities in Patients with Resistant Hypertension or Diastolic Dysfunction. *Scientific Reports*, 8.
- Wyss, J. M., & Carlson, S. H. (1999). The role of the central nervous system in hypertension. *Current Hypertension Reports*, 1(3), 246-253.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J. V., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L. W., Tang, W. H. W., Tsai, E. J., Wilkoff, B. L., Anderson, J. L., Jacobs, A. K., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Creager, M. A., Curtis, L. H., DeMets,

- D., Guyton, R. A., Hochman, J. S., Kovacs, R. J., Kushner, F. G., Ohman, E. M., Pressler, S. J., Sellke, F. W., Shen, W. K., Stevenson, W. G., Commi, W., & Force, A. A. T. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(16), E147-E239.
- Zile, M. R., & Brutsaert, D. L. (2002). New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*, *105*(11), 1387-1393.

## **8 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

„Ich, Seyedeh Mahsa Zamani-Weidlich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss der renalen Sympathikusdenervierung auf die diastolische Herzinsuffizienz, gemessen mit Hilfe der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie“ 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](http://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. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 9 PUBLIKATIONSLISTE

### Publikationen:

**Assessment of Global Longitudinal and Circumferential Strain Using Computed Tomography Feature Tracking: Intra-Individual Comparison with CMR Feature Tracking and Myocardial Tagging in Patients with Severe Aortic Stenosis**

*Emilija Miskinyte, Paulius Bucius, Jennifer Erley, Seyedeh Mahsa Zamani, Radu Tanacli, Christian Stehning, Christopher Schneeweis, Tomas Lapinskas, Burkert Pieske, Volkmar Falk, Rolf Gebker, Gianni Pedrizzetti, Natalia Solowjowa, Sebastian Kelle*

*Journal of Clinical Medicine (2019) 8(9), 1423*

<https://doi.org/10.3390/jcm8091423>

**Quantitative detection of changes in regional wall motion using real time strain-encoded cardiovascular magnetic resonance**

*Keigo Kawaji, Noreen Nazir, John A.Blair, Victor Mor-Avi, Stephanie Besser, Kohei Matsumoto, Jacob P.Goes, Darius Dabir, Lukas Stoiber, Sebastian Kelle, Seyedeh Mahsa Zamani, Luise Holzhauser, Roberto M.Lang, Amit R.Patel*

*Magnetic Resonance Imaging (2019)*

<https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.08.033>

**In a Multi- center trial Less Invasive Ventricular Enhancement (LIVE) technique with the Revivant System (Bioventrix) significantly improves LV function in HFrEF patients. A 12 months-CMR-follow-up study**

*Lukas Stoiber, Tomas Lapinskas, Seyedeh Mahsa Zamani, Christoph Klein, Christoph Schmitz, David Schickling, Lon Annest, Burkert Pieske, Sebastian Kelle*

*Circulation (2017); 136: A20772*

[https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.136.suppl\\_1.20772](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.136.suppl_1.20772)

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

*Lukas Stoiber, Felix Mahfoud, Seyedeh Mahsa Zamani, Tomas Lapinskas, Michael Böhm, Sebastian Ewen, Saarraaken Kulenthiran, Markus P. Schlaich, Marray D. Esler, Tommy Hammer, Knut Haakon Stensæt, Burkert Pieske, Stephan Dreysse, Eckart Fleck, Titus Kühne, Marcus Kelm, Philipp Stawowy, Sebastian Kelle*

*Clinical Research in Cardiology (2018) 107:642–652*

<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1229-z>

**Inter- and intra-observer reproducibility of cardiac magnetic resonance feature tracking and sample size calculation in small animals**

*Tomas Lapinskas, Jana Grune, Seyedeh Mahsa Zamani, Sarah Jeuthe, Daniel Messroghli, Rolf Gebker, Heike Meyborg, Ulrich Kintscher, Remigijus Zaliunas, Burkert Pieske, Philipp Stawowy, Sebastian Kelle*

*BMC Med Imaging (2017); 17: 51.*

<https://bmcmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-017-0223-7>

**Prognostic value of non- invasive stress testing for coronary artery disease in obese patients**

*Tamar Bigvava, Seyedeh Mahsa Zamani, Elisabeth Pieske-Kraigher, Rolf Gebker, Burkert Pieske, Sebastian Kelle*

*Expert Review of Cardiovascular Therapy (2015) Volume 13- Issue 12*

<https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1102054>

**Poster-Präsentation****Renal denervation improves diastolic dysfunction in patients with HFpEF - initial results of a multicenter CMR study**

*S.M. Zamani, F. Mahfoud, L. Stoiber, M. Boehm , B. Pieske , R. Gebker, P. Stawowy , S. Kelle*

*European Society of Cardiology Congress, Paris (3. September 2019)*

<https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/Poster-Session-6-Cardiovascular-magnetic-resonance-in-cardiomyopathy/198444-renal-denervation-improves-diastolic-dysfunction-in-patients-with-hfpef-initial-results-of-a-multicenter-cmr-study#abstract>

**10 LEBENSLAUF**

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







## 11 DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich allen Personen danken, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Sebastian Kelle für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und die ausgezeichnete Betreuung.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Dr. Tomas Lapinskas für die Hilfe bei der Einarbeitung in die verwendeten Methoden danken.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe AG Kelle - besonders Frau Dr. Frederike Trautmann und Herrn Paulius Bucius - für ihre Unterstützung und Bereitschaft zur kontinuierlichen Diskussion der Ergebnisse und die vielfältigen Hilfestellungen während meiner Doktorarbeit.

Über das Institut hinaus danke ich meiner Familie, meinem Verlobten Matthias Weidlich, meinen Freundinnen Dr. Marjan Degenhardt, Zohreh Jami und Alba Papa für ihren Rückhalt und Ihre Unterstützung.