

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Veränderungen in der kardialen Morphologie
und Funktion sowie des Glukosestoffwechsels
nach Implantation eines
Barorezeptorstimulators bei Patienten mit
Therapie-refraktärer Hypertonie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Leonie Charlotte Schroer

aus

Kiel

Göttingen 2015

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer
Referent/in	Prof. Dr. med. R. Wachter
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. D. Patschan
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 02.08.2016

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Morphologische und funktionelle kardiale Veränderungen nach Implantation eines Barorezeptorschrittmachers bei Patienten mit Therapie-refraktärer Hypertonie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhalt

Inhalt	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	1
1.1 Arterielle Hypertonie.....	1
1.1.1 Hintergrund und Epidemiologie	1
1.1.2 Definition des arteriellen Bluthochdrucks	3
1.1.3 Endorganschäden	5
1.2 Leitlinien-gerechte Therapie.....	6
1.2.1 Minimierung von Risikofaktoren, Basismaßnahmen	6
1.2.2 Medikamentöse Therapie	7
1.2.3 Additive Verfahren.....	8
1.3 Fragestellung.....	11
2 Patientenkollektiv und Methodik.....	12
2.1 Patienten.....	12
2.1.1 Rekrutierung.....	12
2.1.2 Datenerhebung.....	12
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.2 BAT.....	13
2.3 Anamnese.....	14
2.3.1 Allgemeine und spezifische Anamnese	14
2.3.2 Medikamentenanamnese	16
2.3.3 Global Self Assessment	16
2.4 Blutdruckmessung.....	16
2.5 Klinische Untersuchung.....	17
2.5.1 Körpergröße	17
2.5.2 Körpergewicht	17
2.5.3 Hüft- und Taillenumfang.....	17
2.5.4 Körperliche Untersuchung.....	17
2.6 Labor.....	17
2.6.1 BNP	17
2.6.2 Orale Glukose-Toleranztest	18
2.7 Elektrokardiogramm.....	19

2.8	Echokardiographie.....	19
2.9	6-Minuten-Gehtest	21
2.10	Spiroergometrie.....	22
2.11	Statistik und Auswertung.....	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientenpopulation.....	24
3.2	Entwicklung der Patientenzahlen.....	25
3.3	Office-Blutdruck und klinische Befunde.....	26
3.4	Medikamente	28
3.5	Langzeit-Blutdruckmessung.....	30
3.6	EKG	32
3.7	6-Minuten-Gehtest	33
3.8	Spiroergometrie.....	36
3.9	Echokardiographie.....	43
3.10	BNP	48
3.11	Glukose-Metabolismus	48
4	Diskussion	50
4.1	Vergleich des Patientenkollektivs mit anderen Studien zur Barorezeptorstimulation.....	50
4.2	Bewertung der Blutdruckabsenkung	50
4.3	Bewertung der leistungsspezifischen Veränderungen	54
4.4	Bewertung der elektrokardiographischen und echomorphologischen Ergebnisse	55
4.5	Bewertung der metabolischen Veränderungen.....	57
4.6	Bewertung des Gesundheitsempfindens der Patienten sowie der Nebenwirkungen	58
4.7	Limitationen.....	58
4.8	Ausblick.....	59
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis.....	62
7	Veröffentlichungen	71

Abkürzungsverzeichnis

*	Abschnitte, die sowohl in dieser Arbeit als auch in der von Luca-Yves Lehnig verwendet wurden
A-Welle	mittels PW-Doppler gemessene Geschwindigkeit der späten linksventrikuläre Füllung
A1 LA Area	Fläche des linken Atriums im Vier-Kammer-Blick
A2 LA Area	Fläche des linken Atriums im Zwei-Kammer-Blick
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AT1RA	Angiotensin 1- Rezeptor- Antagonist
AF	Atemfrequenz
aHTN	arterielle Hypertonie
AZV	Atemzugvolumen
BAT	Barorezeptorstimulationstherapie
BRS	Barorezeptorstimulation
BNP	humanes B-Typ natriuretisches Peptid
BMI	<i>Body Mass Index</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CPM	<i>Counts per Minute</i>
DD	diastolische Dysfunktion
DEBuT-HT	<i>Device Based Therapy in Hypertension Trial</i>
DHL	Deutsche Hochdruckliga
DM	Diabetes mellitus
E-Welle	mittels PW-Doppler gemessene Geschwindigkeit der frühen linksventrikulären Füllung
EF	Ejektionsfraktion
FPG	<i>Fasting Plasma Glucose</i>

FPI	<i>Fasting Plasma Insuline</i>
GSA	<i>Global Self Assessment</i>
HbA1c	glykolysiertes Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HFpEF	<i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
IFG	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
IGT	<i>Impaired Glucose Tolerance</i>
IPG	implantierbarer Puls Generator
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVS	interventrikuläre Septumdicke
KHK	koronare Herzkrankheit
LV	linker Ventrikel
LVM	linksventrikuläre Masse
LVMi	linksventrikulärer Massenindex
LVD	Durchmesser des linken Ventrikels
MAD	<i>Mean Arterial Pressure</i>
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MSNA	muskuläre sympathische Nervenaktivität
OP	Operation
PP	<i>Pulse Pressure</i>
PVA	pulmonalvenöser Fluss
PVA _{dur}	Dauer des rückwärtsgewandten pulmonalvenösen Flusses während der atrialen Kontraktion
PW	<i>Posterior Wall</i>
pw-Doppler	Pulsed Wave Doppler
RER	<i>Respiratory Exchange Ratio</i>

RQ	respiratorischer Quotient
RR	peripherer Blutdruck nach Riva-Rocci
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VCO ₂	<i>Volume of Pulmonary Carbon Dioxid Elimination</i>
VE	<i>Respiratory Minute Volume</i>
VO ₂	<i>Volume of Pulmonary Oxygen Uptake</i>

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

1.1.1 Hintergrund und Epidemiologie

Arterielle Hypertonie (aHTN) ist eine weltweit verbreitete Krankheit, die insbesondere in den Industrienationen große Teile der Bevölkerung betrifft und bei den Betroffenen die Gefäße multipler Organsysteme schädigt.

Kearney et al. bezifferten in ihrer Metaanalyse des Jahres 2000 eine weltweite Prävalenz von 26,9 % (Kearney et al. 2005). In absoluten Zahlen entspricht dies 972 Millionen Erkrankten, wobei ein Drittel dieser Patienten in industriell hoch entwickelten Ländern leben. Die European Society of Hypertension erhebt eine europaweite Morbidität von 30-45 % (Mancia et al. 2013). Es zeige sich hierbei ein Altersgefälle, da mit zunehmenden Alter die Erkrankung gehäuft auftrete. Dies belegten die Untersuchungen von Gasse et al. (Gasse et al. 2001), die zeigten, dass in der Altersgruppe von 65-74 Jahren 70 % der untersuchten Bevölkerungsgruppe betroffen waren, während in der Altersgruppe 25-64 Jahre nur 31 % den definierten Richtwert von 140/90 mmHg überschritten.

Diese aktuellen Zahlen folgen in ihrer Größenordnung den Erhebungen des Robert Koch-Instituts, das schon 1998 Zahlen ähnliche Ergebnisse im Bundesgesundheitsurvey vorstellte. Hier zeigte sich zusätzlich, dass Frauen vor der Menopause deutlich seltener unter erhöhten Blutdruckwerten leiden; ab dem 51. Lebensjahr gleicht sich die Prävalenz jedoch an und ab dem 61. Lebensjahr sind Frauen sogar häufiger betroffen als Männer.

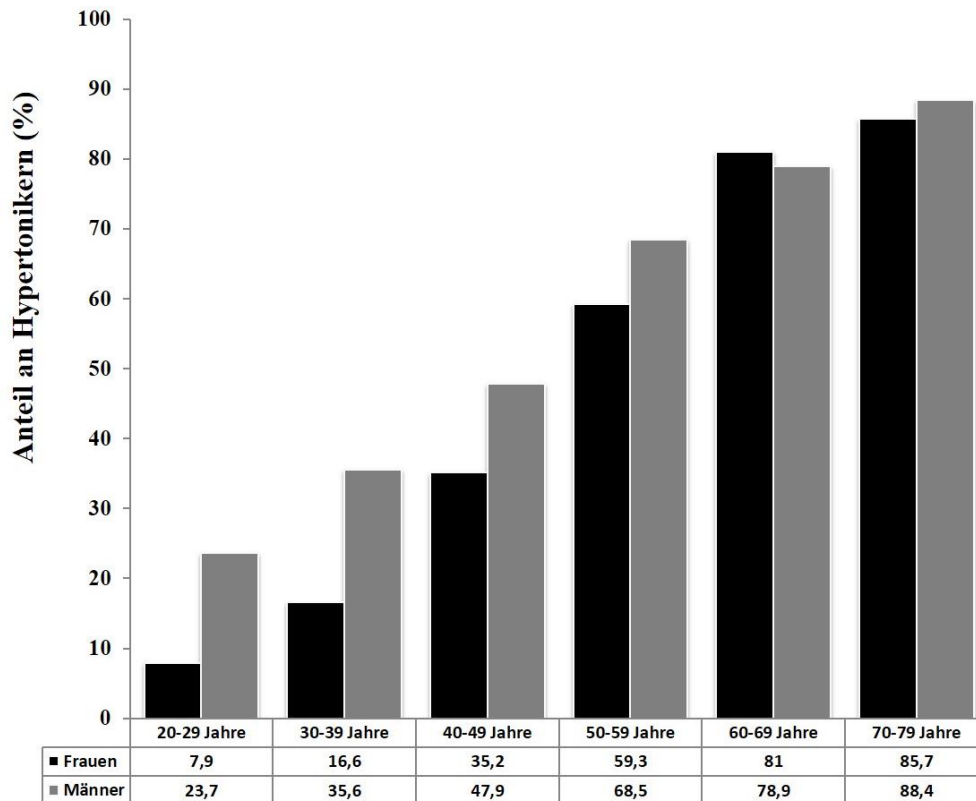


Abbildung 1: Prävalenz der Hypertonie (in %) nach Altersgruppen und Geschlecht verteilt; die schwarzen Balken repräsentieren den Anteil erkrankter Frauen, die grauen Balken jenen erkrankter Männer (Janhsen et al. 2008). Hypertonie ist in der dargestellten Erhebung definiert als systolischer RR ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer RR ≥ 90 mmHg und/oder Einnahme antihypertensiver Medikamente und systolischer RR < 140 mmHg und diastolischer RR < 90 mmHg.

Die Prävalenz der Therapie-refraktären Hypertonie wurde in einer Metaanalyse der Daten von $>600\,000$ Hypertonie Patienten auf 14,8 % der behandelten Patienten und 12,5 % aller Hypertoniker geschätzt (Judd et al. 2014). Wertet man ausschließlich die Daten von Patienten, deren absolute Compliance hinsichtlich des medikamentösen Regimes laborchemisch nachgewiesen wurde und bei denen unkontrollierte Blutdruckwerte sowohl in der Office als auch in der 24h Messung gefunden wurden, zeigten Judd et al. Prävalenzraten von 10,1 % der behandelten Hypertoniker (Judd et al. 2014).

Die Prognosen sehen einen Anstieg der Prävalenz der Hypertonie in den nächsten Jahren. So gehen Kearney et al. (2005) von einem Anstieg zwischen 2000 und 2025 um 2,3 % aus. In retrospektiven Analysen der US-amerikanischen Bevölkerung zeigte sich, dass zwischen 1990 und 2000 die Zahl der Betroffenen um 15 Millionen gestiegen ist von zunächst 50 auf 65 Millionen (Fields et al. 2004). Dieser Trend wurde mit der demographischen Entwicklung einer älter werdenden Bevölkerung erklärt sowie der steigenden Zahl übergewichtiger Patienten.

Obwohl die Erkrankung den Betroffenen häufig zunächst keine Beschwerden bereitet, steht die arterielle Hypertonie in eindeutigem Zusammenhang mit ischämischen Erkrankungen des Hirns und des Herzens (Lewington et al. 2002; Britton et al. 2009) als auch zu Erkrankungen der Niere (Hsu et al. 2005) (siehe 1.1.3.).

Die Therapie des Bluthochdrucks ist demnach essentiell, um oben genannte Folgen zu vermeiden.

1.1.2 Definition des arteriellen Bluthochdrucks

Die Deutsche Hochdruckliga (DHL) bedient sich in ihren Leitlinien der Definition von Evans und Rose (Evans und Rose 1971), der zufolge Bluthochdruck dann besteht, wenn Diagnostik und Behandlung für den Patienten von Vorteil sind. Folglich muss jede Definition sowohl das individuelle kardiovaskuläre Risiko des Patienten als auch therapeutische Optionen berücksichtigen. Jede numerische Definition der Hypertonie ist dem zu Folge willkürlich, da es sich um eine lineare Beziehung zwischen Blutdruck und dem kardiovaskulären Risiko handelt. Davon abgeleitet definiert die DHL jedoch Praxis-orientierte Richtwerte, ab denen eine Schädigung der Gefäße des Patienten wahrscheinlich eintritt, er im Umkehrschluss also von einer Therapie profitiert.

Diese Arbeit orientiert sich an den durch die Leitlinien der DHL vorgeschlagenen Grenzwerten und Therapievor schlägen (Leitlinie arterielle Hypertonie 2013).

Die von der DHL vorgeschlagenen Höchstwerte entsprechen den internationalen Standards der European Society for Hypertension (ESH) (Mancia et al. 2013). Demzufolge sind ist der Blutdruckwert wie anschließend dargestellt einzuordnen: (in mmHg).

Tabelle 1: Kategorisierung der numerischen Blutdruckwerte nach den Standards der ESH (Mancia et al. 2013).

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Hoch Normal	130-139	85-89
Stufe 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Stufe 2 Hypertonie (mittel)	160-179	100-109
Stufe 3 Hypertonie (schwer)	≥180	≥110
Isolierter Systolischer HTN	≥140	≤90

Demnach ist der Blutdruck optimal unter der Obergrenze von 120/80 mmHg gilt aber auch noch als normal bzw. hoch normal, solange er unterhalb von 140/90 mmHg gemessen wird. Die leichte Hypertonie beginnt ab 140/90 mmHg und grenzt sich von der mittleren Hypertonie ab Werten von 160/100 mmHg ab. Die Hypertonie gilt als schwer, wenn sie Werte oberhalb von 180/110 mmHg erreicht. Hierbei gilt laut den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga (DHL), dass, wenn systolischer und diastolischer Druck in unterschiedliche Kategorien fallen, die höhere Kategorie angenommen werden soll (Leitlinie arterielle Hypertonie 2013). Dies kann insbesondere bei älteren Patienten der Fall sein; so steigt der systolische Blutdruck laut DHL mit höheren Alter weiter, während der diastolische Druck aufgrund altersbedingter Gefäßveränderungen eher wieder absinkt. Die dadurch entstehende Druckdifferenz (Pulsdruck= $P_{\text{syst}} - P_{\text{diast}}$) geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher.

Die Diagnose aHTN kann nicht anhand einer einzelnen Messung gestellt werden. Die Druckwerte müssen in der erlernten Selbstmessung 135/85 mmHg an mehreren Tagen in

voneinander unabhängigen Messungen überschreiten. Zusätzlich kann eine 24h-Blutdruckmessung aufschlussreich sein, da so eine etwaige fehlende Nachtabsenkung sowie ein 24h Mittel erfasst werden kann. Ab einem Mittelwert von 135/85 mmHg gilt die Untersuchung als hinweisend für aHTN. Weiter kann auch eine Ergometrie durchgeführt werden. Erreicht der Patient bei 100 Watt einen Blutdruck von 200/100 mmHg oder mehr gilt die Untersuchung als auffällig (Benesch et al. 2003).

Ziel ist es, den Blutdruck (RR) auf Werte unterhalb von 140/90 mmHg zu senken; die PROGRESS sowie die HOPE-Studie zeigten günstige Entwicklungen bei Senkung des RRs auf diese Werte und sind damit Grundlage dieser Empfehlung (PROGRESS Collaborative Group 2001; The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators 2000). Misslingt jedoch die dauerhafte Kontrolle des Blutdrucks trotz medikamentöser Therapie spricht man vom Therapie-refraktären HTN.

Therapie-refraktärer Blutdruck ist definiert als ungenügende Blutdruckeinstellung trotz regelmäßiger Einnahme mindestens dreier Antihypertensiva inklusive eines Diuretikums (Chobanian et al. 2003).

Kann man diesem Phänomen keine Ursache zu Grunde legen, spricht man vom essentiellen oder primären HTN.

Vor der Diagnosestellung eines essentiellen Therapie-refraktären Bluthochdrucks steht der Ausschluss einer sekundären HTN. Dies bezeichnet die Entstehung erhöhter Blutdruckwerte infolge einer anderen Grunderkrankung. Nach Moser und Setaro bestehen folgende Gründe für eine sekundäre HTN bei nachstehender Häufigkeit:

Tabelle 2: Gründe und Prävalenz der sekundären Hypertonie (Moser und Setaro 2006).

Sekundärer Grund	Geschätzte Prävalenz
Renale Hypertonie	
▪ Reno-parenchymatöse Erkrankungen	1-8%
▪ Reno-vaskuläre Erkrankungen	3-4%
Endokrine Hypertonie	
▪ Phäochromozytom	<0,5%
▪ Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)	1,5-15%
▪ Morbus Cushing und Cushing Syndrom	<0,5%
▪ Hyperthyreose, Hyperparathyreodismus	1-3%
Schlafapnoesyndrom	Keine Angabe
Aortenisthmusstenose	<1%

Als renoparenchymatöse Erkrankungen gelten hier z.B. Glomerulonephritiden, diabetische Glomerulosklerose oder die polyzystische Nephropathie. Renovaskuläre Hypertonie bezeichnet eine Nierenarterienstenose. Der Ausschluss dieser Krankheiten wird über die Bestimmung der

Proteinurie, Zellzahl und Zylinder im Urin und die Kreatininwerte bzw. über eine Dopplersonographische Untersuchung gestellt (Moser und Setaro 2006).

1.1.3 Endorganschäden

Die Verbindung zwischen Bluthochdruck und multiplen Endorganschäden ist seit langem bekannt. Die lineare Beziehung zwischen Blutdruck und Mortalität stellte auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2002 in ihrem Gesundheitssurvey dar (World Health Organization 2002). Demnach konnte jedoch kein Schwellenwert ermittelt werden, ab dem die Korrelation parabelförmig ansteige. Dieser schon zuvor bekannten These folgend beeinflusste die Erkenntnis die Definition von Hypertonie, da auch in bisher als normal bzw. hoch normal geltenden Bereichen Endorganschäden auftreten können (Vasan et al. 2001).

Bei den geschädigten Endorganen handelt es sich, wie schon in 1.1.1 beschrieben, insbesondere um die Organsysteme Niere, Hirn, Herz und die Gefäße. Ziel dieser Arbeit ist es, die Herz-Kreislauf-Bedeutung der Blutdrucksenkung sowie den Einfluss auf den Glukosemetabolismus mittels des Barorezeptorschrittmachers zu beschreiben. Daher wird im Folgenden dieses System behandelt.

Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko setzt sich der Framingham Studie zufolge aus verschiedenen Faktoren zusammen. Insbesondere der systolische Blutdruckwert ist hier nach dem Gesamtcholesterin der führende Risikofaktor (Anderson et al. 1991). Die Pathophysiologie dieser Erkenntnis zeigte Alexander 1995 (Alexander 1995): Der erhöhte Druck in den Gefäßen führe zu einem hyperplastischen bzw. hypertrophen Wachstum glatter Muskelzellen und damit konsekutiv zur Mediaverdickung. Diese wiederum lasse keine ausreichende Sauerstoffversorgung zu. Intermittierende Hypoxie und PO₂ Gradienten regten die Bildung von freien Radikalen an und führen über oxidativen Stress zu Gewebdefekten (Crawford und Blankenhorn 1991). Zusätzlich zu den durch den Bluthochdruck direkt verursachten Endothelschäden (Todd 1992), bildet dies die Angriffsfläche für T-Zell und Makrophagen Migration, die die chronische Entzündung in der Gefäßwand verursachen und damit die Atherosklerose induzieren. Laut der Todesstatistik des statistischen Bundesamtes ist im Jahr 2003 jeder 5 Todesfall auf die Folgen der koronaren Herzkrankheit (KHK) zurückzuführen, der Atherosklerose der Herzkranzgefäße.

Weitere Folgen betreffen die Linksherzhypertrophie, die aufgrund der dauerhaften Druckbelastung des Ventrikels einsetzt. Nach Laplace begegnet der Ventrikel der erhöhten Nachlast mit einer hypertrophischen Verdickung der Herzwände, um die Wandspannung und damit die Auswurfleistung konstant zu halten. Langfristig wird dadurch die Versorgung über die ohnehin schon vorgeschädigten Koronarien erschwert; Ischämien und Herzinsuffizienz sind die Folge (MacMahon 1990).

Die induzierte Wandhypertrophie gilt als eine wichtige Ursache für die diastolische Dysfunktion (DD). Durch die muskulär verdickten Herzwände wird die Relaxation des Ventrikels erschwert und damit die Ansaugfunktion des Herzens behindert; die DD bleibt dabei aber zunächst asymptomatisch. Für ihre Beurteilung stellten Garcia et al. 1998 erstmals echokardiographische Diagnostikoptionen vor, die die frühdiastolische Füllung ins Verhältnis zur spätdiastolischen Geschwindigkeit stellten; letztere steht in Abhängigkeit von der Vorhofkontraktion (Garcia et al. 1998).

Melenovsky et al. stellten fest, dass Patienten mit hypertensiv attributierter Linksherzhypertrophie ohne Herzinsuffizienz und solche mit einer diastolischen Herzinsuffizienz sehr ähnliche Schäden bezüglich der systolischen, diastolischen und vaskulären Funktion aufweisen. Die Patienten mit einer manifesten Insuffizienz zeigten jedoch darüber hinaus noch stärkere Linksherzhypertrophie und links atriale Dilatation (Melenovsky et al. 2007). Dies verdeutlicht den starken Zusammenhang zwischen Linksherzhypertrophie und diastolischer Herzinsuffizienz. Die erstmals von Topol 1985 beschriebene diastolische Herzinsuffizienz (Topol et al. 1985) zeigt Anzeichen der chronischen Herzinsuffizienz bei nur leicht eingeschränkter Ejektionsfunktion und diastolischer Dysfunktion; sie wird deshalb auch als „Heart failure with preserved ejection fraction“ bezeichnet (Paulus et al. 2007).

1.2 Leitlinien-gerechte Therapie

Die Therapie der arteriellen Hypertonie ist komplex, weil der Zusammenhang zwischen Blutdruckabsenkung und verminderter Morbidität nicht ausschließlich linear verläuft. Bei einem sehr niedrigen Blutdrucklevel erhöht sich das Risiko für eine Minderperfusion der Endorgane. Die Morbidität nimmt folglich bei sinkenden Blutdruck zunächst ab, um dann wieder anzusteigen; so entsteht eine Kurve, die die Form eines J zeigt und die damit Namen gebend für die Hypothese der „J-Shaped Curve“ ist. Diese wurde Ende der 70er Jahre zum ersten Mal vorgestellt (Stewart 1979) und in den letzten Jahren durch mehrere Studien belegt (Pepine et al. 2003; Julius et al. 2004). Auch die ACCORD Studie beschrieb für ein an Diabetes erkranktes Patientenkollektiv, dass ab einem gewissen Level der Blutdrucksenkung die Zahl der unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse nicht mehr abnimmt (The ACCORD Study Group 2010). Dem folgend passte die DHL ihre Leitlinien insbesondere für Diabetiker und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen an und fordert nun vorsichtigere Blutdruckreduktion mit Zielwerten von < 140 mmHg systolisch und < 90 mmHg diastolisch (Leitlinie arterielle Hypertonie 2013); die diastolischen Therapiezielwerte für Diabetiker liegen bei < 85 mmHg. Diese Therapieempfehlungen wurden auch in dieser Studie als Zielvorgaben berücksichtigt.

1.2.1 Minimierung von Risikofaktoren, Basismaßnahmen

Infolge neuerer Erkenntnisse hat sich ein Paradigmenwechsel vollzogen, der nicht länger die singuläre Blutdrucksenkung in den Fokus stellt, sondern stattdessen auch begleitende Risikofaktoren mehr ins Zentrum der Therapie rückt (Whitworth 2005).

Häufig sind diejenigen Risikofaktoren, die den Bluthochdruck begünstigen, identisch mit denen, für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung. Da der Hypertonus aus kardialer Sicht jedoch in den mit der KHK gemeinsamen Endarm der kardialen Erkrankung mündet, ist die Risikofaktorminimierung die allgemeine Prävention vor kardialen Ereignissen.

Die Framingham Studie identifiziert in ihrem Risikoindex die Hauptgefahren Alter, Cholesterin, geringes HDL, systolischer Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes und linksventrikuläre Hypertrophie (Anderson et al. 1991).

In Anlehnung daran empfiehlt die Deutsche Hochdruckliga in ihren Leitlinien (Leitlinie arterielle Hypertonie 2013) als Lebensstiländerung die Beendigung des Rauchens, Gewichtsreduktion, Verminderung des Alkoholkonsums, körperliche Bewegung und Sport, salzarme- sowie Obst- und Gemüse-reiche Ernährung. Die Beeinflussung des Blutdrucks durch vermehrte Natrium und Kalium Zufuhr wurde durch Mente et al. (Mente et al. 2014) belegt.

Insbesondere Hypertoniker, alte Menschen und Personen mit einem erhöhten Salzkonsum zeigten eine starke Assoziation zwischen ihren Blutdruckwerten und der Menge des aufgenommenen Natriums und Kaliums.

Zusätzlich senkt das Aufgeben des Rauchens zwar nicht aktiv den Blutdruck (Primatesta et al. 2001), minimiert aber anteilig sehr stark das KHK-Gesamtrisiko. Weiter gaben einige Untersuchungen Hinweise darauf, dass die protektive Wirkung mancher Blutdruckmedikamente durch das Rauchen ausgesetzt wird (Medical research council working party 1985).

1.2.2 Medikamentöse Therapie

Der medikamentös angestrebte Zielblutdruckwert liegt laut der DHL bei $\leq 140/90$ mmHg. Dies gilt für Patienten mit moderaten kardiovaskulärem Risiko, KHK, Nierenerkrankungen und auch für Patienten mit einer Vorgeschichte von Schlaganfällen oder TIAs. Besteht zusätzlich noch eine Proteinurie sollte unter Kontrolle der glomerulären Filtrationsrate die systolische Blutdruckabsenkung auf < 130 mmHg erwogen werden.

Dies soll zunächst durch eine Monotherapie versucht werden. Als Monotherapie stehen fünf Wirkstoffklassen als First-Line Therapie zur Verfügung: Thiazide, ACE-Hemmer, Angiotensin-I-Rezeptorantagonisten (AT1RA), langwirksame Kalziumantagonisten und Beta-Blocker. Für diese Medikamente ist die Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen beschrieben (DHL-Leitlinien 2013); sie werden ausgewählt nach dem zum Patienten passenden Nebenwirkungsspektrum.

In der nächsten Eskalationsstufe, der Zweifach-Therapie können die meisten der genannten Wirkstoffklassen miteinander kombiniert werden; die Kombination eines AT1RA mit einem ACE Hemmer verbietet sich aufgrund ähnlicher Wirkansätze.

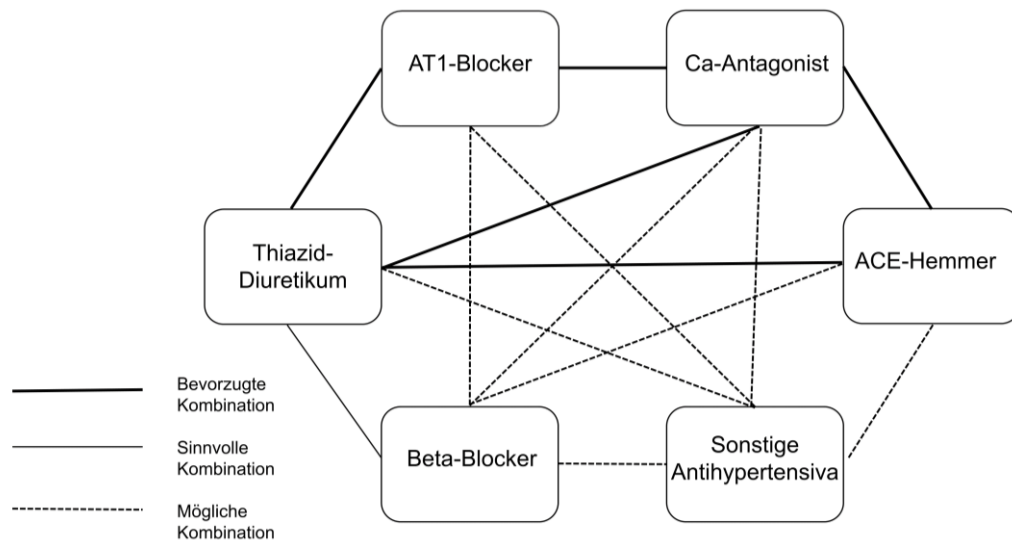


Abbildung 2: Kombinationsmöglichkeiten der zweifach Therapie des aHTN nach den Leitlinien der DHL (Leitlinie arterielle Hypertonie 2013).

Ist der HTN immer noch nicht ausreichend kontrolliert, wird in der Dreifach-Therapie ein Diuretikum mit einem Kalziumantagonisten und einem ACE-Hemmer/AT1RA gegeben. Der jetzt immer noch unzureichend kontrollierte Hypertonus, gilt als Therapie-refraktär.

Bei den unter sonstige Antihypertensiva geführten Medikamenten handelt es sich um Renininhibitoren, zentral angreifende Alpha-2-Rezeptor-Agonisten, Alpha-1-Rezeptorblocker und direkte Vasodilatoren.

1.2.3 Additive Verfahren

In einer Analyse des National Health and Nutrition Examination Survey der Vereinigten Staaten von Amerika wiesen 53 % der mit Antihypertensiva behandelten Patienten durchschnittliche Werte von $\geq 140/90$ auf und insgesamt waren nur 31 % der Patienten hinsichtlich ihrer Bluthochdruckerkrankung kontrolliert (Hajjar und Kotchen 2003). Wie in 1.1.1 beschrieben zeigen neuere Erhebungen Prävalenzraten der Therapie-refraktären Hypertonie um 14,8 % der Hypertoniker (Judd et al. 2014).

Die Wissenschaft sieht sich noch vor Schwierigkeiten gestellt, ein genaueres Verständnis der zu der Therapieresistenz führenden Zusammenhänge zu entwickeln (Calhoun et al. 2008). Da in einem wachsenden Kollektiv von Patienten die Blutdruckeinstellung unter Ausreizung der oben beschriebenen Möglichkeiten sich als ungenügend darstellt, ist man dazu übergegangen, bei schwerer Hypertonie additive Verfahren einzusetzen.

1.2.3.1 Renale Denervation

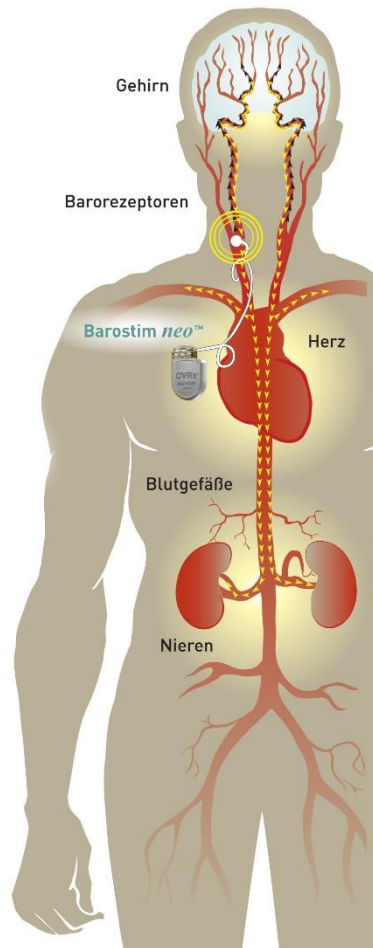
Grundlage der renalen Sympathektomie ist das Verständnis der physiologischen Sympathikusaktivität an der Niere: Die sympathischen Efferenzen haben Effekte auf den Natrium- und Wasserhaushalt der Niere und bewirken darüber eine Antidiurese und Antinatriurese bei erhaltener Glomerulärer Filtrationsrate (DiBona und Kopp 1997). Bei der Sympathektomie wird über einen femoralen Zugang ein Radiofrequenz emittierender Katheter zu beiden renalen Arterien vorgeschoben und ablatiert dort die Gefäß-umgebenden Nervenbündel (Krum et al. 2009). Kritiker des Verfahrens bemängeln, dass es sich bei der renalen Sympathektomie um ein „Alles oder Nichts“-Prinzip handele; eine stufenweise Absenkung des Blutdrucks ist nicht möglich. Auch die Langzeitperspektive mit der Frage, ob es zu einer Reinnervation kommt, gilt es noch zu klären

Krum et al. zeigten in ihrer multizentrischen „Proof-of-Principle“-Studie eine Absenkung des Blutdrucks innerhalb von zwölf Monaten um $-28/-17$ mmHg. Die Methode ist nicht auf alle Patienten anwendbar, da die anatomischen Verhältnisse günstig sein müssen (Krum et al. 2009). Die Komplikationsrate ist jedoch gering; Brandt et al. zeigten zusätzlich, dass auch der zentrale Druck signifikant absinkt (Brandt et al. 2012). In der Simplicity 2 Studie, die als randomisierte kontrollierte Studie 105 Patienten einschloss, zeigte sich nach der Ablation eine statistisch signifikante Blutdruckreduktion um 32 mmHg systolisch und 12 mmHg diastolisch nach sechs Monaten Therapie (Simplicity HTN-2 Investigators 2010).

Im Frühjahr 2014 lagen die ersten Ergebnisse der randomisierten, verblindeten, kontrollierten Studie zur Effektivität der renalen Denervation vor. Die Simplicity HTN-3 Studie verpasste ihren primären Endpunkt, die Blutdrucksenkung (Bhatt et al. 2014). Damit verbleibt die BAT als einziges durch eine doppelt verblindete, randomisierte, prospektive, Placebo-kontrollierte Studie bestätigtes additives Therapiekonzept (Bisognano et al. 2011c).

1.2.3.2 Barorezeptorschrittmacher

Die Barorezeptorstimulationstherapie wird als bestätigtes additives Therapiekonzept bei Therapie-refraktärer aHTN (Bisognano et al. 2011c) angesehen. Der Schrittmacher aktiviert den Barorezeptor Reflex; Barorezeptoren sind Nervenenden in der inneren Adventitia der Karotisgabel, die sensibel für mechanische Reize sind (Kirchheim 1976). Da diese jedoch dem Phänomen der Adaptation unterliegen, geht man davon aus, dass nicht die Mechanorezeptoren direkt, sondern die mechanoelektrische Transformationszone stimuliert wird. Diese ist die aufgrund der pulsatilen Stimulusgabe Adaptations refraktär (Chapleau et al. 1989), zeigt also



keine Anpassung im Sinne einer verminderten Reaktion auf an den Stimulus. Deswegen kann trotz der durch den Hypertonus induzierten Desensibilisierung der Mechanorezeptoren eine langfristige Blutdrucksenkung über den Baroreflex erzielt werden. Durch die elektrische Stimulation dieser Nervenenden senden die Rezeptoren über den Nervus Glossopharyngeus (N. IX) Signale an den Nucleus tractus solitarii (NTS) (Seller und Illert 1969), der daraufhin mit seinen Efferenzen vasomotorische Zentren in der ventrolateralen Medulla inhibiert (VLM) und somit vasodilatatorische Effekte induziert (Boron und Boulpaep 2012). Weitere Efferenzen ziehen über retikulospinale Bahnen in das Seitenhorn des Thorakalmarks; dort wird das erste Neuron des Sympathikus inhibiert und der Sympathikotonus damit gesenkt (Trepel 2012). Zusätzlich stimuliert der NTS den Nucleus ambiguus und Nucleus dorsalis nervi vagi, die die parasympathische Aktivität steigern (Boron und Boulpaep 2012).

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Lokalisation des Barorezeptorschrittmachers sowie der primären Wirkungsorte. Bild: CVRx Inc. (Minneapolis), 2014; die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von CVRx Inc.

Heusser et al. fanden, dass bei schweren Hypertonikern das sympathovagale Gleichgewicht gestört ist und durch die Barorezeptorstimulation (BRS) positiv beeinflusst wird. Die Effekte eines gestörten vegetativen Gleichgewichts auf die Endorgane sind zahlreich und sollen nur bezüglich der Endorgane Herz und Gefäße in dieser Arbeit adressiert werden. Eine orientierende Übersicht bietet die Abbildung 4.

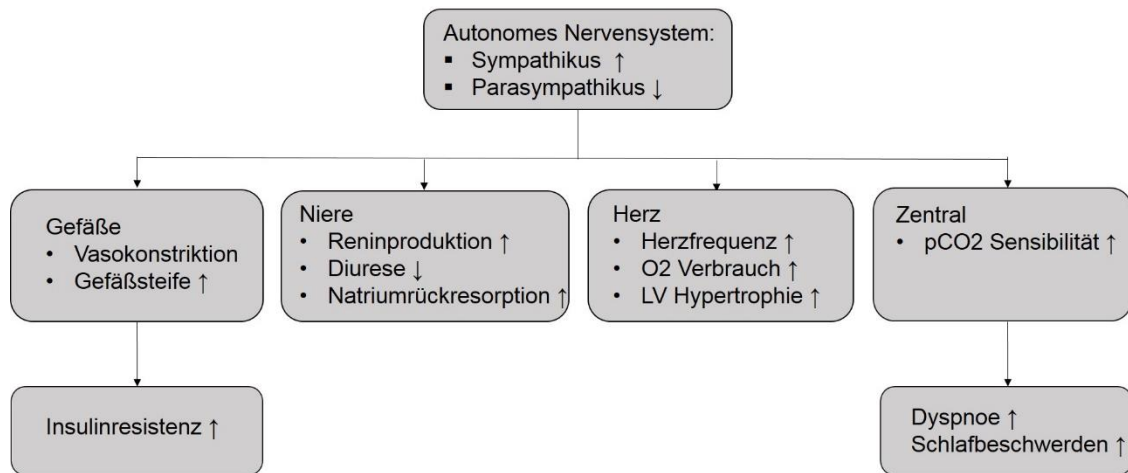


Abbildung 4: Auswirkung des vegetativen Nervensystems auf die Endorgane (Sobotka et al. 2011, Fisher et al. 2012).

Heusser et al. belegten eine reduzierte muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) als positiven Einfluss der BAT auf das vegetative Nervensystem (Heusser et al. 2010); weiter konnte durch Wustmann et al. eine gesteigerte parasympathische Aktivität (Wustmann et al. 2009) nachgewiesen werden. Da die Kausalität sowohl zwischen einem gestörten sympathovagalen Gleichgewicht und kardialen wie vaskulären Remodelling als auch Störung des Glukose-Metabolismus belegt sind (Grassi 2010), erwarteten wir eine Verbesserung eben jener Parameter.

1.2.3.3 Forschungsstand der Barorezeptorstimulation

Drei große Studien haben den Einfluss der BAT auf den Blutdruck untersucht: die DEBuT-HT, das Rheos Pivotal Trial und das Barostim Neo Trial (Scheffers et al. 2010; Bisognano et al. 2011c; Hoppe et al. 2012). Die DEBuT-HT (Device Based Therapy in Hypertension Trial) war konzipiert als Phase II Machbarkeitsstudie (n=45); nach einem Jahr war der systolische Blutdruck um 30 ± 6 mmHg ($p < 0,001$) ($RR_{diast.}: 20 \pm 4$, $p < 0,001$) reduziert (Scheffers et al. 2010). 6 Monatsdaten wurden für diese Observationsstudie nicht publiziert. Das randomisiert kontrollierte Rheos Pivotal Trial folgte im Anschluss als Phase III Studie und schloss 181 Patienten ein (Sica et al. 2011). Nach sechs Monaten Therapie zeigte sich eine Reduktion des Office-RRs im Vergleich zu Vorimplantationsmessungen von 26 ± 30 mmHg systolisch (kein p-Wert angegeben, RR_{diast} nicht publiziert) (Bisognano et al. 2011a). Das Barostim-Neo Trial prüfte an einem 30 Patienten umfassenden Kollektivs das auch in der vorliegenden Studie implantierte Barostim Neo TM System und damit den Erfolg der einseitigen Karotisstimulation in einem nicht kontrollierten Kollektiv. Die Observationsstudie zeigte nach sechs Monaten Therapie eine Reduktion des systolischen Office-Blutdrucks um 26 ± 4 mmHg ($p < 0,001$) (RR_{diast} nicht publiziert) (Hoppe et al. 2012).

Nachdem die BAT als ein sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung der Therapie-refraktären Hypertonie etabliert werden konnte, wendet sich die Forschung vermehrt den Effekten auf die Endorgane zu und damit der Frage, ob die BAT auch als eine sinnvolle Therapie abseits der Hypertonie eingesetzt werden kann. Aktuelle Ziele der Forschung zur Barorezeptorstimulationstherapie ist die die renale Funktion, die Veränderung der zentralen, also Aorta nahen, Hämodynamik, und der Gefäßregeneration. Hinsichtlich der kardialen Effekte der BAT werden unterschiedliche Forschungsrichtungen verfolgt. Die Entwicklung der

Herzmorphologie und –funktion wurde für die beidseitige Karotisstimulation in Unterstudien der Phase II und III Studien erfasst (Bisognano et al. 2011b; Bisognano et al. 2011a). Die DEBuT-HT (Phase II) sowie das Rheos Pivotal Trial konnten für kleine Kollektive (n=21, n=46) nach einem Jahr, einen Rückgang der Herzhypertrophie zeigen. Die Fitness der Patienten wurde in beiden Studien (n=14, n=21) mittels des 6-Minuten-Gehtests bewertet. Nach einem Jahr wurde ein Verbesserung von 37 m, respektive 48 m, beschrieben (Scheffers et al. 2010; Kroon et al. 2010).

Im Tierversuch zeigten Liao et al., dass Arrhythmien nach Myokardinfarkten durch die BAT verhindert werden können und sah hierbei einen Zusammenhang zur Modulation des autonomen Nervensystems (Liao et al. 2014). Im Zentrum aktueller Forschung steht auch Frage, ob die BAT auch bei Herzinsuffizienten Patienten erfolgreich eingesetzt werden kann, die nicht an Bluthochdruck leiden. Insbesondere in der Pathogenese der diastolischen Herzinsuffizienz spielt die Sympathikusaktivierung eine wichtige Rolle und eröffne damit weitere Einsatzgebiete der Barorezeptorstimulation (Georgakopoulos et al. 2011). Aktuell wird das Konzept in der HOPE4HF-Studie überprüft.

1.3 Fragestellung

Der Zusammenhang zwischen arteriellem Hypertonus und dem Auftreten kardiovaskulärer Schäden und Ereignisse ist seit Jahren hinreichend belegt. Weiter gilt die Proportionalität zwischen der Höhe des Blutdrucks und kardiovaskulären Erkrankungen (MacMahon 1990; Prugger et al. 2006; World Health Organization 2002) als bestätigt. Law et al. stellten in ihrer Meta-Analyse von über 958 000 Patienten fest, dass schon eine Blutdruckabsenkung von 10 mmHg systolisch und 5 mmHg diastolisch die Endorgane schützt. Die Inzidenz für KHK bedingte Events verringerte sich um 25 %, für Herzinsuffizienz um ca. 25 % und für Schlaganfälle um 36 % reduziert (Law et al. 2009).

Nachdem das randomisierte Rheos Trial bewies, dass die BRS Blutdruckabsenkung in jener Größenordnung und darüber hinaus bewirkt, stellt sich die Frage, ob die Endorgane im selben Maß profitieren und damit letztlich die Wahrscheinlichkeit für oben genannte Folgeerkrankungen und Events absinkt oder nicht.

Konkret wirft dies folgende Fragen auf:

1. Ist die maximale sowie submaximale Belastbarkeit der Patienten durch die Barorezeptorstimulation verbessert bzw. kann eine Verschlechterung verhindert werden?
2. Wie entwickeln sich die echomorphologischen Parameter und herzspezifischen Biomarker unter besonderer Beobachtung der diastolischen Funktion bei Patienten, die mit dem Barostim Neo TM Gerät versorgt wurden, das den Baroreflex nur einseitig aktiviert?
3. Welche metabolischen Veränderungen bewirkt die Barorezeptorstimulation?
4. Welchen Einfluss hat die Therapie auf das subjektive Gesundheitsbefinden der Patienten?

2 Patientenkollektiv und Methodik

2.1 Patienten

2.1.1 Rekrutierung

Die Studie folgte den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki und wurde durch die zuständige Ethikkommission in Göttingen bewilligt (19.9.2011).

Das Patientenkollektiv wurde zum größten Anteil in der Hochdrucksprechstunde der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) rekrutiert. Hier wurde auch vor Beginn der Therapie eine sekundäre Hypertonie ausgeschlossen. Ein geringer Anteil der Patienten wurde von Prof. Dr. Schrader und PD Dr. Lüders aus dem Klinikum Cloppenburg direkt zur Operation überwiesen. In diesen Fällen waren die Voruntersuchungen -d.h. der Ausschluss einer sekundären Hypertonie und die dopplersonographische Untersuchung der Carotiden- vorab in Cloppenburg durchgeführt worden.

2.1.2 Datenerhebung

Die für die vorliegende Arbeit verwandten Daten wurden in Kooperation der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie sowie der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen erhoben. Die nephrologischen Endpunkte sind ausschließlich eingegangen in die Dissertationsarbeit von Luca-Yves Lehnig, geb. am 16.07.1986 in Berlin-Lichtenberg. Es handelt sich hierbei um die SphygmoCor Messung, die Bestimmung zirkulierender endothelialer Progenitorzellen, die Proteomanalyse, die Messung der Endothelfunktion sowie Urinalysen hinsichtlich Protein- sowie Albuminurie und die Analyse weiterer Parameter der Blutuntersuchung (Kreatinin, Elektrolyte, Gerinnung etc.). Die kardiologische Auswertung liegt hier vor. Ausgewertet wurden ausschließlich von kardiologischer Seite die Ergebnisse der Spiroergometrie sowie des 6-Minuten-Gehtests, die echokardiographischen und elektrokardiographischen Daten, der BNP-Wert und metabolische Veränderungen (Zuckerstoffwechsel). Folgende Daten wurden von beiden Doktoranden gemeinsam erhoben und ausgewertet: Biometrische Angaben (Alter, Geschlecht), anamnestische Daten (Symptome des Bluthochdrucks, Vorerkrankungen, vorausgegangene Operationen), Ergebnisse der körperlichen Untersuchung (Größe, Gewicht, pulmonale Rasselgeräusche, periphere Ödeme) sowie die Ergebnisse der Langzeit- und Office-Blutdruckmessung. Diese Abschnitte sind im Fließtext durch folgendes Zeichen gekennzeichnet: *

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Untersuchung wurden alle Patienten auf ihre Eignung zur Studie mittels der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Einschlusskriterien waren hierbei der Therapie-refraktäre arterielle Hypertonus der Patienten, der jedoch anders als in den vorausgegangenen Studien zur BAT nicht anhand eines Cut Off Wertes geprüft wurde, sondern definiert war als ungenügend kontrollierter Blutdruck trotz dreifacher antihypertensiver Medikation inklusive eines Diuretikums. Weitere Einschlusskriterien waren ihre Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit der Probanden sowie die klare Indikation für die Implantation eines Barorezeptorstimulators und das Vorliegen einer Einverständniserklärung.

Als Ausschlusskriterien wurden die Ablehnung der Studie, Schwangerschaft, Stillzeit oder ein aktueller Kinderwunsch sowie ein unbehandelter sekundärer Hypertonus gewertet. Weiter schlossen Umstände die eine Interpretation von Messgrößen stören oder ihre Erhebung behindern die Teilnahme an der Studie aus. Schließlich mussten die Patienten bestätigen nicht an einer klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen bzw. innerhalb von vier Halbwertszeiten eines zu untersuchenden Medikamentes teilgenommen zu haben. Das Vorliegen einer Suchterkrankung schloss ebenso die Teilnahme an der Studie aus.

2.2 BAT

Die Indikation zur BAT wurde bei Patienten mit Therapie-refraktärer Hypertonie trotz polypharmakologischer Therapie bei entsprechender Life-Style Änderung gestellt, wenn die sekundäre Hypertonie auszuschließen war. Vor der Operation wurde eine Dopplersonographische Darstellung der Gefäßverhältnisse im Operationsgebiet durchgeführt, um bilaterale höher gradige Karotisstenosen zwecks operativer Risikominimierung auszuschließen. In dieser Studie wurde der „Barostim neo™“ (CVRx, Minneapolis, USA) verwandt. Er wurde in Form einer Elektrode an die Karotisgabel genäht, wobei ein Aggregat, das in einer infraklavikulären Tasche platziert wurde, die Elektrode als sog. implantierbarer Puls Generator (IPG) versorgt.

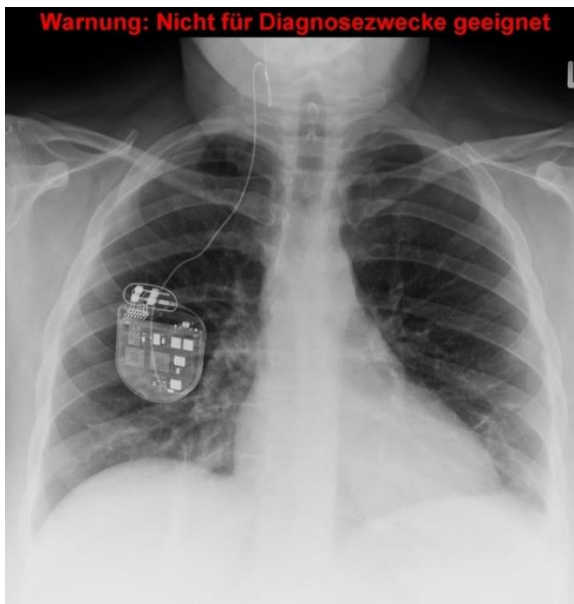


Abbildung 5: Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme; zu sehen ist das rechts thorakal subklavikulär liegende Aggregat sowie der Verbindungsdraht der zu der an die Karotisgabel genähten Elektrode führt.



Abbildung 6: Das Aggregat in Originalgröße inklusive eines Modells der Karotisgabel; zu erkennen ist die auf die Halsschlagader genähte Elektrode, die über ein Verbindungskabel mit der Batterie konnektiert ist.

Der Verbindungsdraht wurde außerhalb des Thorax unterhalb der Haut an den Hals und zu der Elektrode geführt.

Nach Abschluss der Wundheilung, ca. vier Wochen post-Operation, wurde der Barorezeptorstimulator aktiviert und zunächst in vier-wöchigen Abständen adjustiert. Die Studienvisiten wurden vor der OP sowie sechs Monate nach Anstellen des Geräts durchgeführt. Während dieser Zeit konnten laut Studienprotokoll Modifikationen der Medikation vorgenommen werden und damit die antihypertensive Therapie ggf. reduziert werden.

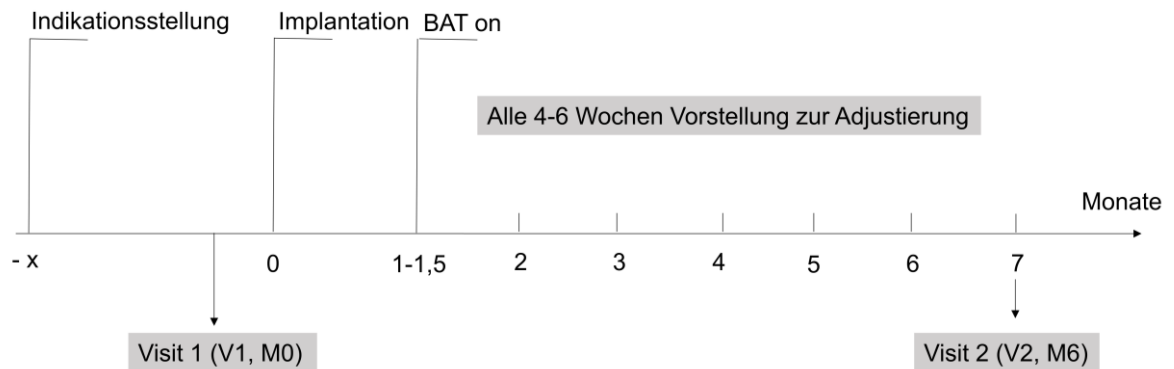


Abbildung 7: Schematischer Aufbau der Studie

2.3 Anamnese

2.3.1 Allgemeine und spezifische Anamnese

Die Anamnese* gliederte sich in Fragen zur Person, Symptome und Zeichen der Hypertonie, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Interventionen sowie kardiale Diagnosen und aktuelle Nebendiagnosen.

Als soziodemographische Daten wurden Geschlecht, Geburtsdatum und ethnische Zugehörigkeit festgestellt. Hierbei wurde unterschieden zwischen Kaukasiern und anderen Bevölkerungsgruppen.

Als Symptome und Zeichen der Hypertonie wurde gezielt nach Kopfschmerzen in Zusammenhang mit erhöhten Blutdruckwerten gefragt.

Die Patienten wurden nach Leistungseinbußen und vermehrter Müdigkeit befragt. Zur objektiveren Einschätzungen sollten die Patienten sich mit Personen ähnlichen Alters und Geschlechts vergleichen.

Des Weiteren wurde nach innere Unruhe im Sinne eines gesteigerten Antriebes und Rastlosigkeit, nach Schwindelattacken oder dauerhafte Schwindelphänomene oder vermehrter Übelkeit gefragt.

Vermehrtes Nasenbluten wurde als vorliegend gewertet, wenn es in den letzten 3 Monaten ohne erkennbares Trauma mehr als 3 Mal zu Nasenbluten gekommen war.

Bezüglich der Dyspnoe wurden gezielt drei Formen abgefragt:

- Ruhedyspnoe, als beschleunigte und angestrenzte Atmung ohne erkennbare Belastung, z.B. im Sitzen

- Belastungsdyspnoe definiert als Unfähigkeit des Patienten, aufgrund von Luftnot mehr als zwei Etagen Treppen zu steigen, ohne die Tätigkeit zu unterbrechen
- Orthopnoe, im Sinne eines mindestens um 30° erhöhten Oberkörpers während des Schlafens, um Luftnot vorzubeugen

Nykturie, als nächtliches Wasserlassen, das den gewohnten Schlafrhythmus unterbricht, wurde in jedem Fall quantitativ fest gehalten. Als positiv wurde aber erst einer Regelmäßigkeit von \geq drei maliges Wasserlassen in der Nacht gewertet.

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden ein diagnostisch gesicherter Diabetes mellitus, eine Hyperlipidämie sowie eine Hyperurikämie gewertet.

Das Vorhandensein eines Schlafapnoesyndroms wurde, sofern vorher nicht bereits ausgeschlossen, mittels dreier Fragen festgestellt. Die Patienten mussten das Schnarchen verneinen, ebenso wie das Erwachen mit trockenem Mund und schließlich vermehrte Tagesmüdigkeit.

Als familiärer Risikofaktor wurden kardiovaskulärer Ereignisse bei Verwandten ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr angesehen.

Das Rauchverhalten der Patienten wurde mittels *Pack Years* quantifiziert. Hierbei gilt als *Pack Year* ein Jahr in dem täglich eine Schachtel Zigaretten (= 20 Zigaretten/Tag) konsumiert wurde. Gaben die Patienten an weniger oder mehr als eine Schachtel über einen gewissen Zeitraum geraucht zu haben, wurde mittels der Jahresangabe interpoliert. Bei ehemaligen Rauchern wurde der Abstinenzzeitraum erfasst.

Der Alkoholkonsum der Patienten wurde mithilfe der *Drinks per Week* Angabe berechnet. Hierbei entspricht eine „*Drink*“-Einheit 0,2 Liter Bier, 0,1 Liter Wein oder 2 cl Spirituosen.

Als bisher stattgehabte kardiovaskuläre Interventionen wurde gezielt nach Revaskularisationen, Bypass-, Herzklappen- oder Schrittmacher-Operationen, aber auch Kathetereingriffen zur renalen Denervierung gefragt. Zusätzlich wurde erfasst, ob die Patienten zuvor jemals reanimiert oder defibrilliert worden waren.

Um kardiale Vorerkrankungen zu erfassen, wurden das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung oder eines statt gehabten Herzinfarktes sowie kongenitale und erworbene Herzfehler dokumentiert. Bei Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, wurde zwischen paroxysmalen, persistierenden und permanenten VHF unterschieden.

Zur Ermittlung der aktuellen Nebendiagnosen wurde nach dem Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit dem typischen Symptom der Claudicatio Intermittens gefragt. Anschließend wurde die Krankheit gemäß der Fontaine Klassifikation in die Stadien I bis IV eingeteilt. Weiter wurden cerebrovaskuläre Ereignisse und ihre Ätiologie festgehalten, ebenso wie Synkopen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Malignome und Depression. Bei Frauen in der Menopause wurde der Zeitpunkt der letzten Monatsblutung erfragt.

2.3.2 Medikamentenanamnese

Die aktuelle Medikation* wurde mithilfe des von den Patienten mitgebrachten Medikamentenplanes festgestellt und mit den Patienten abgeglichen, um die wirkliche Einnahmefrequenz und Dosisstärke zu erfassen.

Um die Dosierungsstärke der Medikamente zu beschreiben, wurde für jede Dosis eines vom Patienten eingenommene Medikaments dessen Anteil an der für die Indikation aHTN angesetzte Maximaldosis ermittelt; anschließend wurden alle so festgestellten Werte addiert. Definiert wurden folgende zwölf Wirkstoffgruppen: ACE Hemmer, AT1 Rezeptorantagonist, Betablocker, Thiazid, Schleifendiuretikum, Aldosteronantagonist, Alpha-Blocker, Nitrat, Calciumantagonist, Alpha-2-Rezeptoragonist, Renininhibitor, direkter Vasodilatator. Da der AT1 Rezeptorantagonist nicht mit einem ACE Hemmer kombiniert werden darf, lag der maximal zu erreichende Wert bei 11.

2.3.3 Global Self Assessment

Die Patienten wurden gefragt, wie sie aktuell ihre Gesundheit insgesamt einschätzen. Der zu bewertende Zeitraum wurde als innerhalb der letzten Woche angegeben. Die Antwortoptionen waren in sieben Abstufungen von „sehr gut“, über „gut“, „eher gut“, „mittelmäßig“, „eher schlecht“, „schlecht“ bis hin zu „sehr schlecht“ unterteilt*.

Für die Auswertung wurden diese Aussagen numerisch von eins bis sieben skaliert, wobei eins der Aussage „Sehr Gut“ und sieben „Sehr Schlecht“ entsprach.

2.4 Blutdruckmessung

Die Langzeitblutdruckmessung* erfolgte vor der Operation durch die nephrologische Ambulanz. Zum zweiten Termin brachten die Patienten entweder eine aktuelle hausärztliche Messung mit oder erhielten erneut ein Gerät der Nephrologie, das sie selbstständig nach 24 Stunden entfernten und zurück schickten.

In der Langzeitblutdruckmessung berechneten wir den durchschnittlichen arteriellen Druck (MAD) gemäß der folgenden 2010 im European Heart Journal publizierten Formel: (Boutouyrie 2010)

$$\text{MAD} = \text{RR}_{\text{diast}} + 0,4 * (\text{RR}_{\text{syst}} - \text{RR}_{\text{diast}})$$

Anhand des mittleren arteriellen Drucks am Tage und in der Nacht, teilten wir die Patienten in „Dipper“ und „Non-Dipper“ ein: „Dipper“ sind definiert als Patienten, die in der Nacht ein RR Reduktion von $\geq 10\%$ präsentieren (Mancia et al. 2013). „Non-Dipper“ sahen wir reziprok als Patienten mit einer nächtlichen RR Reduktion von $< 10\%$.

Der Pulsdruck (PP) als Indikationsfaktor des Atherosklerose Risikos wurde aus der Differenz zwischen systolischen in diastolischen Werten bestimmt:

$$\text{PP} = \text{RR}_{\text{syst}} - \text{RR}_{\text{diast}}$$

Der Office-Blutdruck* wurde gemittelt aus drei aufeinander folgenden Messungen, die nach 10 Minuten Erholungszeit im Sitzen durchgeführt wurden.

Anhand der so ermittelten Werte unterschieden wir zwei Subgruppen, anhand derer Responder von Non-Respondern unterschieden werden konnten. Responder wurden mittels folgender Konditionen definiert: Die Home Office-Messung musste nach 6 Monaten um 10 mmHg reduziert sein und/oder die Langzeit-Messung um 5 mmHg. Dies folgt der in den Simplicity Studien zur renalen Denervation verwandten Definition zur Prüfung des Erfolges der Therapie (Mahfoud et al. 2013). Um dem Studiendesign unserer Studie Rechnung zu tragen, wurden zusätzlich Patienten als Responder eingestuft, deren antihypertensive Medikation seit der Implantation des Geräts reduziert werden konnten.

2.5 Klinische Untersuchung

2.5.1 Körpergröße

Für die Ermittlung der Körpergröße wurden die Patienten aufgefordert ihre Schuhe auszuziehen. Mittels eines geeignet Messgeräts wurde bei gerader Körperhaltung die Größe bestimmt, während Fersen und Rücken die hinter dem Patienten liegende Wand berührten.

2.5.2 Körpergewicht

Die Messung zur Bestimmung des aktuellen Körpergewichts wurde zu jeder Visit auf einer Waage der Firma SECA M durchgeführt, nachdem der Patient sich von schweren Gegenständen in seinen Taschen und seiner Schuhe entledigt hatte. Für verbliebene Kleidung wurden 2 kg abgezogen.

Aus den so gewonnenen Daten wurde der Body Mass Index (BMI) mittels folgender Formel festgestellt:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / (\text{Körpergröße (m)}^2)$$

2.5.3 Hüft- und Taillenumfang

Der Hüft- und Taillenumfang wurde mittels eines nicht elastischen Maßbandes gerundet auf einen Zentimeter genau bestimmt. Hierfür musste der Patient mit freiem Oberkörper aufrecht stehen. Der Taillenumfang wurde an der schmalsten Stelle des Torsos am Übergang zwischen letzter Rippe und Abdomen gemessen. Der Hüftumfang wurde knapp unterhalb der beiden Spinae Iliacae anterior superior an der breitesten Stelle des Beckens gemessen.

2.5.4 Körperliche Untersuchung

In der körperlichen Untersuchung wurde zunächst die Lunge auf Rasselgeräusche auskultiert. Anschließend wurden die Beine auf Ödem Bildung untersucht. Bei anamnestischen oder visuellen Auffälligkeiten wurde die körperliche Untersuchung erweitert und eine vollständige Untersuchung des Herzens, Abdomens und Pulsstatus angeschlossen.

2.6 Labor

2.6.1 BNP

Der Wert des humanen B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) wurde jeweils aus einer Nüchtern-Blutentnahme am Morgen bestimmt. Hierfür wurde EDTA Vollblut in einer Sarstedt Monovette gewonnen und mit dem „ARCHITECT System i2000SR“ Immunoassay durch das Zentrallabor der UMG verarbeitet. Dabei wurde im ersten Schritt das BNP durch spezifische paramagnetische Antikörper markiert. Anschließend wurde die Probe gewaschen und durch die Zugabe von Akridinium-markierten anti-BNP-Konjugat ein Reaktionsgemisch hergestellt.

Nach erneutem Waschen und Hinzugabe von Trigger Lösungen konnte eine Chemilumineszenz Reaktion ausgelöst und in relativen Lichteinheiten quantifiziert werden.

2.6.2 Orale Glukose-Toleranztest

Voraussetzung für den oralen Glukose-Toleranztest war eine vorausgegangene 10-stündige Nüchternperiode des Patienten. Weiter musste eine für den Patienten normale Ernährung in den letzten drei Tagen stattgefunden haben oder eine minimale Kohlenhydrat Zufuhr von 150 g. Bei Vorliegen eines fieberhaften Infekts wurde der Test nicht durchgeführt und während des Tests durfte weder gegessen, getrunken oder geraucht werden, noch eine körperliche Aktivität ausgeübt werden. Der Test wurde nur bei Patienten ohne vorbestehenden Diabetes mellitus (DM) durchgeführt.

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Glukose-Konzentration im Blut erfolgte zum Zeitpunkt 0 (Fasting Plasma Glucose, FPG) und nach 120 min in eine Monovette Typ „Sarstedt Glukose“, die mit Fluoridsalzen und einem Antikoagulanzen versetzt ist. Nach der ersten Entnahme tranken die Patienten 75 g Glukose in Lösung. Die Glukose-Bestimmung erfolgte ebenso wie die Ermittlung des HbA1c im Standardverfahren durch das UMG Zentrallabor. Für das glykolysierte Hämoglobin wurde eine zusätzliche EDTA Monovette abgenommen.

Zur Bestimmung des Nüchtern Insulins (Fasting Plasma Insuline, FPI) wurde eine Serum Monovette abgenommen, die mit dem Gerinnungsaktivator Silikat versetzt war. Anschließend wurde der Test in Form eines drei-schrittigen Radioimmunoassays durch das UMG Zentrallabor durchgeführt. Das verwendete Röhrchen war mit einem monoklonalen Anti-Insulin Antikörper beschichtet. Nach Hinzufügen von 50 µL Kalibrator und 100 µL Tracer (125 I-markierter monoklonaler Antikörper) zu dem Röhrchen wurde das Gemisch für zwei Stunden bei 18 bis 25°C inkubiert. Anschließend wurde die Flüssigkeit abgesaugt und die gebundene Radioaktivität in Counts per Minute (cpm) sowie die Totalaktivität bestimmt.

Auf der Basis der Glukosewerte zum Zeitpunkt 0 und 120 min wurden die Patienten in vier Kategorien eingeteilt (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus 2003):

- 1.) Normal (FPG < 100 mg/dL, 120 min-Glukose < 140 mg/dL)
- 2.) Gestörte Nüchternglukose, IFG (FPG ≥ 100 mg/dL, 120 min-Glukose < 140 mg/dL)
- 3.) Eingeschränkte Glukosetoleranz, IGT (120 min Glukose ≥ 140 mg/dL < 200 mg/dL)
- 4.) Diabetes mellitus (FPG ≥ 126mg/dL, 120min-Glukose ≥ 200mg/dL)

Weiter wurden die FPG und FPI Werte in die unten aufgeschlüsselten Formeln eingepflegt, um das Maß der Insulinresistenz (*Homeostasis Model Assessment-Insulin-Resistenz*, HOMA-IR) und die Beta-Zell-Funktion zu bestimmen (*Homeostasis Model Assessment-Beta-Zell-Funktion*, HOMA-β%).

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FPG} \times \text{FPI}) / 405.9$$

$$\text{HOMA-}\beta = (360 \times \text{FPI}) / (\text{FPG} - 63)$$

(Matthews et al. 1985)

2.7 Elektrokardiogramm

Ein 12-Kanal-EKG mit 50 mm Vorschub wurde von jedem Patienten abgeleitet. Die verwendeten Modelle waren Schiller CS-200 und Custo Diagnostic; die Aufzeichnung erfolgte im Liegen. Bei Patienten nach Implantation wurde mittels eines Ringmagneten, der auf dem Batterieaggregat platziert wurde, eine kurze Stimulationspause erzeugt, die eine störungsfreie Ableitung erlaubte.

In der Auswertung wurden zunächst die Frequenz und der Rhythmus festgestellt. Unterschieden wurde in Sinusrhythmus, Schrittmacherrhythmus und andere Rhythmen. Anschließend wurden die Überleitungszeiten PQ-, QRS-, QT-Zeit ermittelt. Abgeleitet hiervon wurde ein AV-Block ausgeschlossen oder in Grad I bis III unterteilt. Als weitere Blockbilder wurde jedes EKG auf Links- und Rechtsschenkelblock sowie links anteriore und links posteriorer Hemiblockbildung geprüft.

Anschließend wurden R-Zackenverluste, pathologische Q-Zacken und diskordante T-Negativierungen beurteilt.

Abschließend wurde die Positivität des Sokolow und Lewis Indexes festgestellt.

Der Sokolow Index galt als positiv und damit Zeichen der Linksherzhypertrophie, wenn folgende Formel Werte $> 3,5$ mV ergab:

$$\max(RV5, RV6) + \max(SV1, SV2)$$

Der Lewis Index galt als positiv, wenn folgende Bedingung erfüllt war:

$$RI + SIII - SI - RIII > 1,6 \text{ mV}$$

2.8 Echokardiographie

Die transthorakale 2-D Echokardiographie wurde nach den Leitlinien der American Society of Echocardiography (Cheitlin et al. 2003) mit einem Ultraschallgerät vom Typ Hewlett Packard Sonos 5500 (Philips Medizin Systeme, Hamburg) durchgeführt.

Zunächst wurden in der parasternalen langen Achse mittels des M-Modus folgende Dimensionen bestimmt: Größe der Aorta in der Klappenebene, Durchmesser des linken Ventrikel - sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch- (LVD), die enddiastolische linksventrikuläre Septumdicke (IVS) sowie die Hinterwand (PW) endsystolisch und enddiastolisch.

Mithilfe der Formel nach Devereux und Reichek konnte anschließend die linksventrikuläre Masse (LVM) bestimmt werden (Devereux und Reichek 1977):

$$LVM \text{ (g)} = 1,04 \times \{(LVDd+PWd+IVSd)^3 - (LVD^3) - 13,6$$

Zur Normierung der LVM wurde diese ins Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt:

$$LVMI = LVM / \text{Größe}^{2,7}$$

Im Vierkammerblick wurde der linke Ventrikel sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch mittels Planimetrie vermessen und anschließend an die Volumenbestimmung die Ejektionsfraktion (EF) nach folgender Formel errechnet:

$$[(EDV - ESV) / EDV] \times 100 = EF (\%)$$

War dies nicht möglich, wurde die EF visuell erfasst.

Weiter wurde die Fläche des linken Atriums (A1 LA Area) erfasst sowie die Länge und Breite des linken Atriums endsystolisch (LA) und die Länge und Breite des linken Ventrikels (LV) enddiastolisch bestimmt. Im apikalen 2-Kammerblick wurde die Fläche des linken Atriums (A2 LA Area) nochmals ermittelt.

Da die Hypertonie mit diastolischer Dysfunktion assoziiert ist (Almuntaser et al. 2007; Zanchetti et al. 2007) wurde die Untersuchung auf Parameter der DD ausgeweitet:

Im Vier-Kammerblick wurde weiter die Mitralklappe mittels eines Farbdopplers auf Regurgitationen geprüft und mittels der Spectralkurve des Pulsed Wave Dopplers (PW-Doppler) die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), die Geschwindigkeit der frühen linksventrikulären Füllung (E-Welle), die Geschwindigkeit der späten linksventrikulären Füllung (A-Welle) und die Dezelerationszeit bestimmt.

Nach Verringerung der Bildtiefe wurde der Gewebe-Doppler zur Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit über dem lateralen und medialen Mitralanulus gelegt (e' , a') sowie der pulmonalvenöse Fluss systolisch wie diastolisch mit dem PW-Doppler bestimmt. Hierbei wurde auch der atriale Rückfluss und pulmonalvenöse Flussdauer (PVA_{dur}) quantifiziert.

Zur Bestimmung des Grades der diastolischen Dysfunktion wurden folgende Verhältnisse bestimmt und unter nachstehenden Konditionen nach Edelman et al. (Edelman et al. 2010) bewertet:

1. Konnte das Verhältnis der frühen linksventrikulären zur späten -oder auch atrialen-linksventrikulären Füllung (E/A) mit ≥ 1 bestimmt werden und lagen zwei der folgenden drei Voraussetzungen vor, handelte es sich um eine normale diastolische Funktion (Grad 0): Verhältnis von systolischem zu diastolischem pulmonalvenösen Fluss ≥ 1 , Verhältnis früher linksventrikulärer Füllung zur größten diastolischen Myokardgeschwindigkeit (E/e') < 10 und E zu linksatrialer Füllungsgeschwindigkeit während Valsalva ($E/A_{Valsalva}$) ≥ 1 .

Wenn E/A einen Wert ≥ 1 ergab, wurde daher immer der Mitralisdoppler während eines Valsalva Manövers wiederholt, da dadurch eine pseudonormale Füllung, wie bei Grad 2 der diastolischen Dysfunktion beschrieben, demaskiert werden konnte ($E/A_{Valsalva} < 1$).

2. War das Verhältnis $E/A < 1$ lag eine verlangsamte Relaxation im Sinne eines Grad I der diastolischen Dysfunktion vor.
3. Der Grad II der diastolischen Dysfunktion –die sogenannte „pseudonormale Füllung“– wurde definiert als $E/A \geq 1$ bis < 2 plus zwei der folgenden drei Kriterien: Systolische

zu diastolisches pulmonal venöses Fluss Verhältnis (S/D) < 1 , $E/e' \geq 10$ und $E/A_{\text{Valsalva}} < 1$.

4. Grad III und IV waren definiert als $E/A \geq 2$ und ein zusätzliches der folgenden Kriterien: $S/D < 1$, $E/e' \geq 10$. War $E/A_{\text{Valsalva}} < 1$, galt das eingeschränkte Füllungsverhalten des Ventrikels reversibel (Grad III), ab $E/A_{\text{Valsalva}} \geq 2$ liegt ein irreversibler Zustand vor (Grad IV).

Abschließend wurden die Klappen einzeln bewertet sowie ein etwaiger Gradient über der Trikuspidalklappe festgehalten. Sowohl Wandbewegungsstörungen, RV Dilatation und Perikarderguss wurden überprüft als auch mittels subkostaler Schalleinstellung eine Stauung der Vena Cava Inferior.

2.9 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest erfasst die submaximal Belastbarkeit von Patienten und gilt als valides Mittel, die funktionale Leistungsfähigkeit zu erfassen (Guyatt et al. 1985). Er ist gut reproduzierbar (Demers et al. 2001) und die zurückgelegte Strecke trifft eine prädiktive Aussage über die Mortalität und Hospitalisierungsrate der Patienten (Bittner et al. 1993).

Ziel des 6-Minuten-Gehtests ist es, innerhalb von sechs Minuten eine größtmögliche Strecke hinter sich zu bringen. Die Patienten wurden instruiert auf einer beschriebenen Strecke von 100 m ohne Steigung sechs Minuten im zügigen Tempo zu gehen. Laufen wurde untersagt. Pausen durften falls notwendig gemacht werden und galten nicht als Abbruchkriterium, sofern der Test danach fortgesetzt wurde.

Vor Beginn des Tests wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz im Stehen gemessen. Nach Abschluss des Tests ebenso. Hierbei wurde darauf geachtet, dass der Patient den Arm locker ablegte.

Begonnen wurde der Test mittels eines Countdowns („3, 2, 1-bitte jetzt starten!“). Die Zeit nehmende Person durfte zu keinem Zeitpunkt vor den Probanden gehen, um diesen nicht zu beeinflussen und platzierte sich daher auf der Mitte der Strecke. Sie teilte dem Patienten regelmäßig die verbleibende Zeit mit und ermutigte ihn, weiter zügig zu gehen.

Nach dem Ende der Belastung wurde der Patient gefragt, wie anstrengend der Test für ihn war und gebeten, dies mittels einer Borg-Skala von sechs bis zwanzig zu quantifizieren (Borg 1998).

Tabelle 3: Borg-Skala als Maß für das Anstrengungsempfinden .

6	Überhaupt nicht anstrengend
7	Extrem leicht
8	
9	Sehr leicht
10	
11	Leicht
12	
13	Etwas anstrengend
14	
15	Anstrengend
16	
17	Sehr anstrengend
18	
19	Extrem anstrengend
20	Maximale Anstrengung

2.10 Spiroergometrie

Nach den oben genannten kardiologischen Testungen wurden die kardiopulmonale Belastbarkeit der Patienten und ihre maximale Sauerstoffaufnahme anhand der Spiroergometrie überprüft. Die Fahrradbelastung ist laut der American Heart Association (AHA) eine Standardmethode zur Bestimmung eben dieser Eigenschaften (Fletcher et al. 2001). Um die Patienten mit der Untersuchung vertraut zu machen, wurde zunächst ein Training durchgeführt unter identischen Bedingungen; die erhobenen Daten resultieren aus einer zweiten Untersuchung, die erst nach vollständiger Erholung der Patienten durchgeführt wurde.

Die Spiroergometrie wurde an einem Gerät der Marke ZAN680 ErgoSpiro (ZAN, Winkling, Österreich) durchgeführt.

Vor Beginn der Testung wurde der Patient gemessen und gewogen (s. 2.4) und eine Gas- und Volumeneichung durchgeführt; weiter wurde die Sitzposition des Patienten so eingestellt, dass das Knie bei maximaler Extension ca. 25-30 % gebeugt ist. Das 12-Kanal-EKG wurde nach den Standards der AHA (Fletcher et al. 2001) angelegt und kontinuierlich während der Belastung abgeleitet. Nach Anlegen der Maske wurde ihre Dichtigkeit geprüft. Schließlich wurde der Patient über das genaue Verfahren unterrichtet und instruiert bei pectanginösen Beschwerden sich den Untersucher mitzuteilen.

Belastet wurde nach einer Ruhephase von vier Minuten mit einem Standardprotokoll, durch das die Belastung alle zwei Minuten um 20 Watt erhöht wurde und bei 20 Watt begann. Die Übung wurde begonnen, wenn der Respiratorische Quotient (RQ) zwischen 0,70 und 0,90 lag. Die Trittfrequenz musste während der Belastungsphase bei 60 Umdrehungen pro Minute liegen. Alle zwei Minuten wurde der Blutdruck bestimmt und ein EKG ausgedruckt. Weiter wurden folgende Parameter kontinuierlich erfasst und vom Prüfer beobachtet: Zeit, Arbeitslast in Watt, Sauerstoffaufnahme (VO_2), Kohlendioxidabgabe (VCO_2), Herzfrequenz (HF), Atemminutenvolumen (VE), Atemzugvolumen (AZV), Atemfrequenz (AF) sowie der O_2 -Puls. Weiter wurde der Respiratorische Quotient oder Respiratory Exchange Ratio (RER bzw. RQ) erfasst, der dem Verhältnis von VCO_2 zu VO_2 entspricht. Als Maß für die Atemeffizienz wurden die Atemäquivalente von CO_2 und O_2 gebildet, die das Verhältnis des Atemminutenvolumens zur VCO_2 bzw. VO_2 bilden (VE/VCO_2 bzw. VE/VO_2).

Die Übung wurde abgebrochen, wenn maximale periphere Erschöpfung, z.B. der Beine, eintrat, der Patient Thorax Schmerz im Sinne einer pectanginösen Symptomatik äußerte, starke Dyspnoe vorlag oder der Patient angab, nicht weiter fortfahren zu können. Weitere objektive Abbruchkriterien waren die hypertensive Entgleisung $\geq 230/120$ mmHg, eine Trittfrequenzeinbruch < 45 Umdrehungen/min, Blutdruckabfall um 20mmHg sowie drei oder mehr ventrikuläre Extrasystolen oder andere höher gradige Leitungsstörungen. Der Patient galt als ausbelastet, wenn er RER-Werte ≥ 1 erreichte innerhalb der letzten 30 Sekunden der Belastung.

In der sechs-minütigen Nachbelastungsphase wurde weiterhin der Blutdruck alle zwei Minuten gemessen sowie die EKG-Aufzeichnung und die Atemanalyse fortgesetzt. Der Patient wurde nach dem Hauptgrund seiner Erschöpfung gefragt, z.B. Dyspnoe oder Muskelschmerz, und aufgefordert, die Borg-Skala (s. 2.9.) auf diese Übung anzuwenden.

2.11 Statistik und Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm "Microsoft Excel 2013" (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und „STATISTICA 10“ (Stat. Soft, Tulsa, USA) verwendet.

Zur vergleichenden Analyse der metrischen Daten wurden jeweils zunächst der Mittelwert der Datenreihe \pm Standardabweichung (SD) bestimmt. Weiter wurde die Differenz der Mittelwerte der zu vergleichenden Zeitpunkte absolut und prozentual festgestellt sowie die Standardabweichung der Differenz ermittelt. Anschließend wurde ein verbundener, zweiseitiger T-Test durchgeführt. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Für nicht normal verteilte Daten wurde der Wilcoxon Rangsummentest verwandt; geprüft wurde wiederum das Signifikanzlevel $p < 0,05$.

Für die vergleichende graphische Darstellung der Werte wurden Box Plot-Diagramme gewählt. Hierbei steht die äußere Box für den Bereich in dem 50 % der Werte liegen. Das zentrale Rechteck steht für den Median. Die Whiskers zeigen den Bereich an in dem die restlichen 50 % der Daten liegen (25 % oberhalb, 25 % unterhalb des jeweiligen Boxrandes, dem Quartil); ihr Ende entspricht also dem Minimum bzw. Maximum.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

In die Studie wurden 33 Patienten mit Therapie-refraktärer aHTN eingeschlossen, die zwischen Juni 2012 und September 2013 rekrutiert wurden. Von diesen 33 Patienten hatten sich zwölf (36,36 %) zuvor bereits einer renalen Denervierung unterzogen und wurden nun bei weiterhin unkontrolliert hohen Blutdruckwerten zusätzlich mit einem Barorezeptorstimulator versorgt.

Die Studienpopulation setzte sich aus 16 Männern (48,85 %) und 17 Frauen (51,15 %) zusammen. Das durchschnittliche Alter bei der Implantation betrug $61,3 \pm 10,4$ Jahren. Die Kardinalsymptome des metabolischen Syndroms –Adipositas, Insulinresistenz, Hyperlipidämie und Hypertonie- waren in dem Patientenkollektiv in folgender Häufigkeit vertreten: Der BMI lag im Mittel bei $32 \pm 6,9$ kg/m²; der Anteil der Patienten mit definierter Adipositas (BMI > 30 kg/m²) lag bei 54,6 %. Zwölf (36,4 %) Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt, davon elf (33,3 %) an einem Diabetes vom Typ II. Eine Hyperlipidämie konnte bei 25 der Patienten (75,8 %) festgestellt werden. Alle Patienten waren Therapie-refraktäre Hypertoniker.

Als weitere kardiale Risikofaktoren konnte bei 24 Patienten (72,7 %) eine positive Raucheranamnese erhoben werden, im Sinne eines aktuellen oder ehemals bestehenden Nikotinkonsums. Von der koronaren Herzkrankheit waren 12 Patienten (36,4 %) zum Zeitpunkt des Einschluss betroffen; vier Patienten (12,1 %) hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Fünf Patienten (15,6 %) waren vor der Implantation als Herzinsuffizient eingestuft. Im Sinne der weiteren kardiologischen Pathologien konnte bei 3 Patienten (9,1 %) Vorhofflimmern (VHF) festgestellt werden.

An relevanten Nebendiagnosen fanden sich bei vier Patienten (12,1 %) eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie Depressionen bei vier Patienten (12,1 %); bei sechs Patienten (18,2 %) waren Synkopen aufgetreten. 16 Patienten (48,5 %) waren Niereninsuffizient, davon 14 im Stadium drei oder höher. Insgesamt drei Patienten (9,1 %) wurden zum Zeitpunkt des Einschluss dialysiert.

Tabelle 4: Charakteristika der Biometrie und Physiologie des Patientenkollektives sowie bekannte Vorerkrankungen.

<i>n=33, V1</i>	Alle Patienten	Standardabweichung
Z.n. renaler Denervation	12 (36,4 %)	
Alter (in Jahren)	61,3	± 10,4
Männlich	16 (48,9 %)	
BMI	32	± 6,9
Taillenumfang (in cm)	106	± 17,5
Hüftumfang (in cm)	108	± 18,7
Diabetes mellitus	12 (36,4 %)	
- Typ 1	1 (3 %)	
- Typ 2	11 (33,3 %)	
KHK	12 (36,4 %)	
Hyperlipidämie	25 (75,8 %)	
Positive Raucheranamnese	24 (72,8 %)	
Dialyse	3 (9,1 %)	

3.2 Entwicklung der Patientenzahlen

Von 33 eingeschlossenen und implantierten Patienten konnten 33 elektrokardiographische und echokardiologische Untersuchungen erfasst werden. Zwei BNP-Proben gingen durch das Labor verloren ($n=31$). Drei Patienten konnten den 6-Minuten-Gehtest aufgrund orthopädischer Beschwerden nicht durchführen ($n=30$) und acht Patienten konnte in der Spiroergometrie nicht belastet werden ($n=25$). Davon waren drei Patienten hypertensiv entgleist, bei zwei Patienten war eine Ausbelastung aufgrund von Gefäßvorerkrankungen kontraindiziert. Zwei Patienten konnten wegen ihrer orthopädischen Beschwerden nicht teilnehmen und ein Patient lehnte die Untersuchung ab. Zur 2. Visit nach sechs Monaten sahen wir 31 Patienten. Ein Patient verstarb infolge seiner Grunderkrankungen und ein Patient konnte seinen Termin aufgrund einer stationär behandelten Pneumonie nicht wahrnehmen. Von den verbliebenden 31 Patienten konnten jeweils vollständige EKG- und BNP-Datensätze erhoben werden. Echokardiographisch waren drei Datensätze nicht auswertbar ($n=28$). Beim 6-Minuten-Gehtest entfielen zwei Untersuchungen durch Blutdruckexazerbation der Patienten und zwei weitere Patienten erfüllten aufgrund anderer Erkrankungen die Voraussetzung des Tests nicht (chronisches Lymphödem, Rollatorpflicht) ($n=26$). Die Spiroergometrie konnten vier weitere Patienten nicht durchführen ($n=21$): Bei einem Patienten war der Blutdruck zum Zeitpunkt der Belastung unzureichend kontrolliert, ein Patient wurde orthopädisch behandelt und zwei Patienten erfüllten ebenso in diesem Test die Voraussetzungen nicht (s.o.).

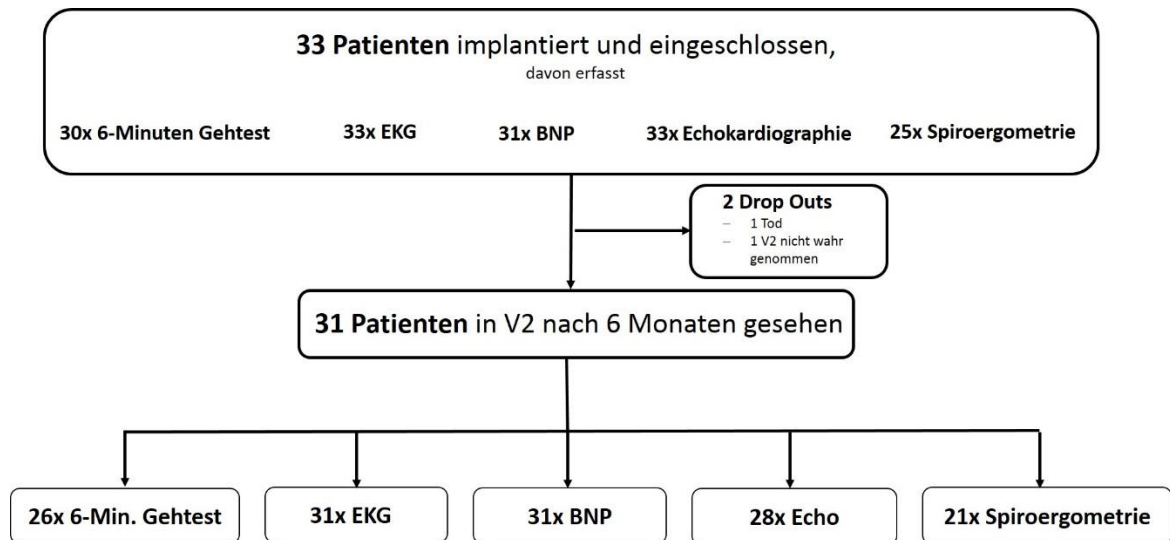


Abbildung 8: Entwicklung der Patientenzahlen in absoluten Zahlen der erfassten Untersuchungen; erkennbar sind zwei Drop Outs durch Patienten die keine Untersuchung zur 2. Visit wahrnehmen konnten. 31 Patienten nahmen an den Untersuchungen zur Visit 2 teil; wegen unterschiedlicher Gründe (s. Fließtext) konnten bei diesen Patienten nicht alle Untersuchungen durchgeführt werden.

3.3 Office-Blutdruck und klinische Befunde

Die Ruhe-Blutdruck Messung zeigte bei der ambulanten Vorstellung der Patienten einen systolischen Mittelwert von 164 ± 28 mmHg und einen diastolischen Mittelwert von $85 \pm 17,4$ mmHg. Die Herzfrequenz lag bei $72,5 \pm 12,8$ bpm. Zur 2. Visit konnte eine systolische Mittelwerterniedrigung um 15 mmHg auf $149 \pm 32,2$ mmHg festgestellt werden ($p=0,003$). Der diastolische Wert lag mit 78 mmHg im Mittel 19 mmHg unter dem Ausgangswert und entspricht damit einem P-Wert von 0,11. Die Herzfrequenz war mit 69 bpm um drei Schläge pro Minute reduziert ($p=0,15$).

Tabelle 5: Veränderung in der Office-RR und -HF-Messung; dargestellt sind unter „ $n=33$ “ alle zum ersten Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten, unter „ $n=31$ “ nur die Patienten, für die zu beiden Prüfzeitpunkten Messwerte vorlagen.

	Visit 1	Visit 2	Differenz	P-Wert
<i><u>$n=33$, nur V1 erfasst</u></i>				
RR _{sys} (mmHg)	164,1±27,1			
RR _{diast} (mmHg)	85,2±17,1			
Herzfrequenz (bpm)	72,2±12,6			
<i><u>$n=31$, V1 & V2 erfasst</u></i>				
RR _{sys} (mmHg)	164,3±28,0	149±32,2	-15,2±26,1	0,003
RR _{diast} (mmHg)	85,4±17,4	77,7±18,8	- 5,5±13,2	0,11
Herzfrequenz (bpm)	71,7±12,3	68,7±10,8	- 3,1±11,8	0,15

In der erhobenen Anamnese gaben 7 Patienten an, seltener Innere Unruhe (-22,6 %) zu verspüren; allerdings litten 5 Patienten (16,1 %) unter vermehrter Müdigkeit. Kopfschmerzen gingen bei 5 Patienten (16,1 %) zurück, wobei Dyspnoe in Form von Ruhe-, Belastungsdyspnoe oder Orthopnoe häufiger auftrat (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Symptome und Beschwerden des untersuchten Patientenkollektivs vor und 6 Monate nach der Therapie.

	Visit 1	Visit 2	Differenz, absolut	P-Wert
Kopfschmerz	14 (45,2 %)	9 (29 %)	-5	0,13
Innere Unruhe	16 (51,2 %)	9 (29 %)	-7	0,02
Schwindel	14 (45,2 %)	11 (35,5 %)	-3	0,32
Müdigkeit	16 (51,6 %)	21 (67,7 %)	+5	0,02
Nasenbluten	4 (9,7 %)	1 (3,2 %)	-2	0,16
Rote Gesichtsfarbe	16 (51,2 %)	13 (41,9 %)	-3	0,26
Sehstörungen	10 (32,3 %)	10 (32,3 %)	0	
Übelkeit	5 (16,1 %)	4 (12,9 %)	+1	0,66
Ruhedyspnoe	0	3 (9,7 %)	+3	0,08
Belastungsdyspnoe	14 (45,2 %)	15 (48,4 %)	+1	0,66
Orthopnoe	7 (22,6 %)	9 (29 %)	+2	0,54
Periphere Ödeme	9 (29 %)	8 (25,8 %)	-1	0,71
Pulmonale Rasselgeräusche	1 (3,2 %)	3 (9,7 %)	+2	0,16
Nykturie	18 (58,1 %)	21 (67,7 %)	+3	0,37

Im *Global Self Assessment* (GSA) Test waren die Patienten aufgefordert, ihr gesundheitliches Wohlbefinden, wie in 2.3.3, beschrieben, einzuschätzen.

Von sieben möglichen ausformulierten Abstufungen, wobei eins „Sehr Gut“ und sieben „Sehr Schlecht“ entspricht, sahen sich die Patienten zur Visit 1 im Durchschnitt bei einem Wert von $3,5 \pm 1,2$; zur Visit 2 schätzten sie ihre Gesundheit nahezu identisch ein ($3,5 \pm 1,2$) ein (Differenz: $0,03 \pm 1$). Der P-Wert für die nicht normal verteilten Werte beträgt 0,61.

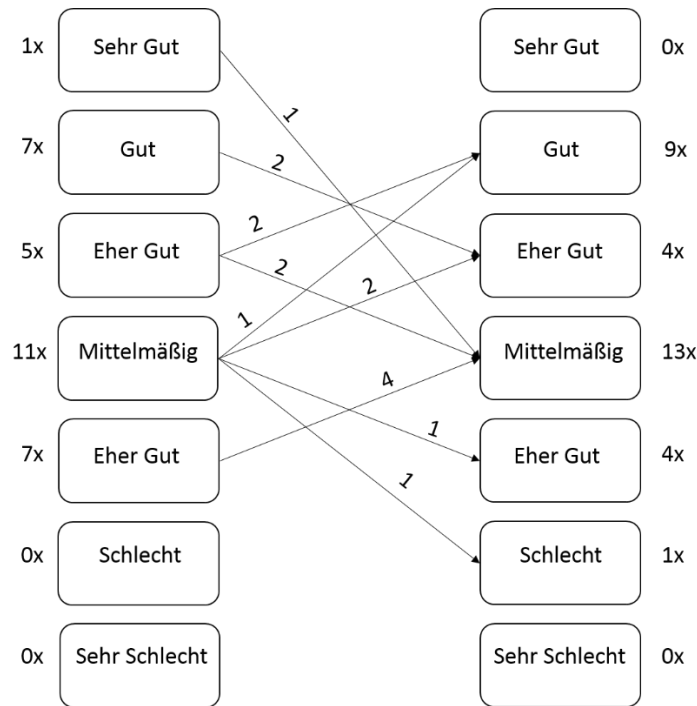


Abbildung 9: Veränderungen der Patientenantwort im GSA-Test; auf der linken Seite dargestellt ist die Häufigkeit der Antworten zum Einschusszeitpunkt, rechts die Antwort nach 6 Monaten Therapie. Die Verbindungspfeile symbolisieren wie im Detail einzelne Patienten ihre Antwort änderten.

3.4 Medikamente

Zum Zeitpunkt des Einschluss nahmen die erfassten 33 Patienten durchschnittlich $6,6 \pm 1,6$ Antihypertensiva ein. Bezieht man die Drop Outs in diese Berechnung nicht mit ein, um die Vergleichbarkeit zwischen den Zeitpunkt null und sechs Monate zu gewährleisten, erhält man einen Mittelwert von $6,5 \pm 1,6$ bei Einberechnung der Bedarfsmedikation. Nach sechs Monaten nahmen die Patienten im Durchschnitt $6,1 \pm 1,7$ antihypertensive Medikamente ein; dies entspricht einer absoluten Medikamentenreduktion von 0,4 Medikamenten (6,5 %). Der P-Wert beträgt 0,045. Betrachtet man in der Analyse nur die tägliche Standardmedikation und ignoriert für die Auswertung die Bedarfsmedikation erhält man einen P-Wert von 0,01.

Versucht man wie in 2.3.2 beschrieben den Anteil der eingenommenen Medikamentendosis an der Maximaldosis zu berechnen, zeigt sich, dass den Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses 45,2 % der Maximaldosis aller Antihypertensiva verschrieben worden waren. Sechs Monate später wurden noch 44,1 % der Gesamtdosis aller Antihypertensiva verordnet ($p=0,47$).

Tabelle 7: Anzahl der verschriebenen Antihypertensiva für alle eingeschlossenen Patienten (n=33) inklusive ihrer Bedarfsmedikation und für diejenigen Patienten, für die zu beiden Prüfzeitpunkten Messdaten vorlagen.

	Baseline	6-Monatsvisit	Differenz, absolut	P-Wert
Antihypertensiva mit Bedarfsmedikation, n=33, V1	6,61±1,6			
Antihypertensiva mit Bedarfsmedikation n=31, V1 und V2	6,48±1,57	6,06±1,65	-0,42±1,1	0,045
Antihypertensiva ohne Bedarfsmedikation n=31, V1 und V2	6,45±1,5	5,94±1,67	-0,52±1,1	0,01

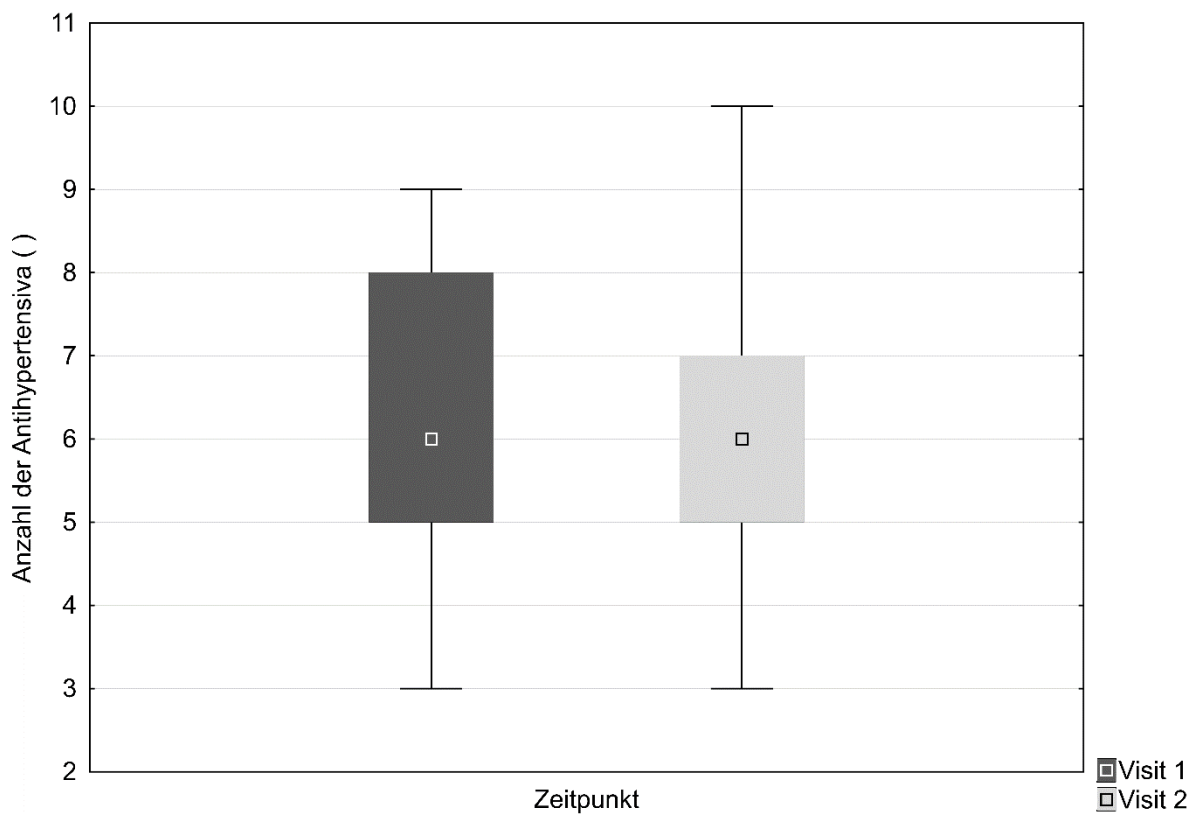


Abbildung 10: Reduktion der Antihypertensiva mit Bedarfsmedikation für n=31

Die Medikamentenreduktion wurde, wie aus Tabelle acht ersichtlich, sowohl absolut als auch prozentual am häufigsten am Alpha-Blocker (-15 %) und am Alpha-2-Rezeptoragonisten (-22,6 %) vorgenommen.

Tabelle 8: Aufschlüsselung der verordneten Antihypertensiva und ihre Reduktion während des Beobachtungszeitraumes; zunächst in absoluten Zahlen der Patienten, dahinter der prozentuale Anteil am Gesamtkollektiv.

<i>n=31</i>	Baseline	6-Monatsvisit	Differenz, in Prozent
ACE-Hemmer	14 (45,2 %)	14 (45,2 %)	0,00
AT1-Rezeptoragonist	18 (58,1 %)	17 (54,8 %)	-3,2 %
Beta-Blocker	24 (77,4 %)	23 (74,2 %)	-3,2 %
Thiazid	25 (80,7 %)	23 (74,2 %)	-6,5 %
Schleifendiuretikum	17 (54,8 %)	18 (58,1 %)	+3,2 %
Aldosteron Antagonist	7 (22,6 %)	6 (19,3 %)	-3,2 %
Alpha-Blocker	20 (66,7 %)	15 (51,7 %)	-15 %
Nitrat	1 (3,2 %)	1 (3,2 %)	0
Calcium Antagonist	21 (67,7 %)	23 (74,2 %)	+6,5 %
Alpha-2- Rezeptoragonist	27 (87,1 %)	20 (64,5 %)	-22,6 %
Renin Inhibitor	7 (22,6 %)	6 (19,4 %)	-3,2 %
Direkter Vasodilatator	14 (45,2 %)	15 (48,4 %)	+3,2 %

3.5 Langzeit-Blutdruckmessung

In der Messung wurde ein MAD Wert von $105,4 \pm 13,3$ mmHg erfasst. In den kommenden sechs Monaten konnte eine RR Senkung von 3,1 mmHg gegenüber dem Ausgangswert erzielt werden. Das entspricht einem MAD Wert zum Zeitpunkt der Visit 2 von $102,4 \pm 20,6$ mmHg; der P-Wert liegt bei 0,25.

Bei der isolierten Betrachtung des systolischen Wertes lag der Blutdruck zur Visit 1 bei $144,6 \pm 17,1$ mmHg. Zum Zeitpunkt der Visit 2 fanden wir eine Reduktion um 3,9 mmHg auf $140,7 \pm 26,4$ mmHg. Die diastolischen Messungen ergaben eine Reduktion von $79,3 \pm 13,1$ mmHg auf $76,8 \pm 18,2$ um 2,5 mmHg.

In der Tabelle neun wird deutlich, dass im Vergleich beider Blutdruckmessungen größere Effekte in der Office-Messung als in den Langzeitmessungen beobachtet werden konnten.

Tabelle 9: Darstellung der Langzeit und Office-Blutdruckwerte sowohl systolisch als auch diastolisch im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte.

	Visit 1	Visit 2	Differenz	P-Wert
<i>Langzeit-Blutdruckmessung, n=29</i>				
RR _{syst}	144,6±17,1	140,7±26,4	-3,9±17,7	0,24
RR _{diast}	79,3±13,1	76,8±18,2	-2,5±12,5	0,29
<i>Office-Blutdruckmessung, n=31</i>				
RR _{syst}	164,3±28	149±32,2	-15,2±26,1	0,003
RR _{diast}	85,4±17,4	77,7±18,8	- 5,5±13,2	0,11

Bei der Unterscheidung der Tag und Nacht Absenkung zeigt sich eine bessere Absenkung in der Nacht mit einer MAD Reduktion von 4,1 mmHg im Gegensatz zu 1,1 mmHg am Tag.

Tabelle 10: Ergebnisse der Langzeit-Blutdruckmessung; n=33 zeigt die Ergebnisse auch jener Patienten, für die keine zweite Messung vorliegt. In n=29 sind die Untersuchungen eingegangen für die eine zweite, vergleichende Messung nach sechs Monaten erfasst werden konnten.

	Visit 1	Visit 2	Differenz	P-Wert
<i>n=33, V1</i>				
MAD Wert (mmHg)	101,9±12,8			
RR _{syst} (mmHg)	144,7±16,7			
RR _{diast} (mmHg)	78,0±12,7			
<i>n=29, V1 und V2</i>				
MAD Wert (mmHg)	105,4±13,3	102,4±20,6	-3,1±14,2	0,25
RR _{syst} (mmHg)	144,6±17,1	140,7±26,4	-3,9±17,7	0,24
RR _{diast} (mmHg)	79,3±13,1	76,8±18,2	-2,5±12,5	0,29
MAD Wert Nacht (mmHg)	99,6±13,2	95,6±18,6	-4,1±12,9	0,10
RR _{syst} Nacht (mmHg)	138,3±17,4	132,3±17,4	-6,0±16,2	0,06
RR _{diast} Nacht (mmHg)	73,8±12,9	71,1±16,3	-2,8±11,3	0,20
MAD Wert Tag (mmHg)	106,4±13,6	105,3±21,8	-1,1±17,1	0,74
RR _{syst} Tag (mmHg)	148,3±17,7	143,9±28,4	-4,3±20,2	0,26
RR _{diast} Tag (mmHg)	82,4±13,3	79,6±18,9	-2,9±13,2	0,25
HF (bpm)	70,2±10,0	69,1± 11,4	-1,1±9,4	0,05
PP	64,9±13,2	63,4±14,4	-1,6±8,9	0,35

Dem folgt auch die Berechnung zum Anteil der Dipper (s. 2.4): Nachdem eingangs 11 von 33 Patienten nachts eine Senkung von ≥ 10 mmHg gegenüber der Tagesmessung zeigten, waren es zum zweiten Zeitpunkt 12. Prozentual entspricht das 39,3 % Dipper zur Visit 1 und 42,9 % zur Visit 2 (Differenz: -3,6 %).

Der Pulsdruck zeigte keine signifikanten Veränderungen ($p=0,35$).

Der in 2.4 beschriebenen Definition folgend konnten anhand dieser Befunde 83,9 % der Patienten als Responder identifiziert werden. 58,0 % der Patienten zeigten in der Office-Blutdruckmessung 6 Monate nach Therapiebeginn eine Reduktion von ≥ 10 mmHg.

Tabelle 11: Subgruppenanalyse- Merkmale der Responder-Gruppe ($n=5$) im Gegensatz zur Nicht-Responder-Gruppe ($n=5$).

	Responder, $n=26$	Nicht-Responder, $n=5$
Alter (in Jahren)	62 \pm 9,2	53 \pm 15,7
Geschlecht, Männer	54 %	25 %
BMI (kg/m ²)	31,6 \pm 7,1	36,8 \pm 5,9
Diabetes mellitus	35 %	50 %
Positive Raucheranamnese	73 %	75 %
Renale Denervation	31 %	50 %

Da es sich bei der Non-Responder Gruppe lediglich um fünf Patienten handelt, kann man die Subgruppenanalyse lediglich als Tendenz werten. Ersichtlich aus der Übersicht elf wird, dass Patienten, die nicht auf die BAT ansprachen, anteilig jünger waren, häufiger an einem Diabetes mellitus litten und einen höheren BMI aufwiesen.

3.6 EKG

Die EKG-Auswertung zeigte eine nicht signifikante Tendenz zur negativen Chronotropie: Die Herzfrequenz reduzierte sich von ursprünglich 73,7 bpm um 6,3 bpm auf 67,4 bpm nach 6 Monaten Therapie ($P=0,06$).

Die PQ-Zeit zeigte sich nicht signifikant verändert; allerdings verlängerte sich die Dauer des QRS-Komplex um $8,7 \pm 21,8$ ms ($p=0,04$) und die QT-Zeit um 25,4 ms ($P < 0,01$). Ins Verhältnis gesetzt zur verminderten Herzfrequenz (QTc-Zeit) konnte keine Signifikanz gefunden werden ($P=0,07$).

Sowohl der Sokolow Index als auch der Lewis Index wiesen keine signifikanten Veränderungen auf.

Tabelle 12: EKG Auswertung der Überleitungszeiten und Herzfrequenz; n=33 zeigt die Ergebnisse auch jener Patienten, für die keine zweite Messung vorliegt. In n=31 sind die Untersuchungen eingegangen für die eine zweite, vergleichende Messung nach 6 Monaten erfasst werden konnten.

	Visit 1	Visit 2	Differenz	P-Wert
<u>n=33, V1</u>				
Herzfrequenz (bpm)	74,5±12,3			
PQ-Zeit (ms)	170,3±31,4			
QRS Komplex (ms)	100,2±20,8			
QT-Zeit (ms)	388,2±36,2			
<u>n=31, V1 und V2</u>				
Herzfrequenz (bpm)	73,7±11,3	67,4±11,1	-6,3±11,6	0,06
PQ-Zeit (ms)	171,1±30,6	171,9±25,5	+0,7±20,5	0,86
QRS Komplex (ms)	100,2±21,5	108,8±23,4	+8,7±21,8	0,04
QT-Zeit (ms)	388,0±36,6	413,5±29,7	+25,5±34,3	< 0,01
QTc-Zeit (ms)	426,9±29,3	435,3±28,8	+8,4±24,5	0,07

EKG Veränderungen traten bei drei Patienten unter der Therapie auf: Bei zwei Patienten wurden ein neu aufgetretener AV-Block festgestellt (AV-Block 1). Einer der beiden Patienten entwickelte zusätzlich einen Rechtsschenkelblock. Eine Herzschrittmacherimplantationen wurden nach Anstellen des Barorezeptorschrittmachers bei einem Patienten notwendig: Der Patient zeigte symptomatischen Pausen der Herzaktivität bei asymptomatischen paroxysmalen Vorhofflimmern.

Die neu aufgetretenen AV-Blockierungen können demzufolge nicht mit einer signifikant verlängerten PQ-Zeit korreliert werden. Berechnet man die Überleitungszeit für das Patientenkollektiv ohne die beiden Patienten mit neuen AV-Blockierungen, ergibt sich ein Wert von 170,20 ms für die Visit 1 und 169,00 ms für die 2. Visit. Dies entspricht einer Differenz von -1,20 ms (P=0,78).

3.7 6-Minuten-Gehtest

26 Patienten erfüllten die Voraussetzungen für den 6-Minuten-Gehtest und führten den Test zu beiden Messzeitpunkten durch.

Hierbei zeigte sich bei dem geprüften Patienten eine signifikante Reduktion des eingangs gemessenen systolischen Blutdrucks um 17,1 mmHg (10,5 %). Die entspricht einem P-Wert von < 0,01. Der diastolische Parameter vor der Belastung sowie die systolische Messung nach

der Belastung waren signifikant reduziert ($p=0,04$; $p=0,01$). Die Herzfrequenz und der diastolische Blutdruck nach der Belastung waren tendenziell erniedrigt.

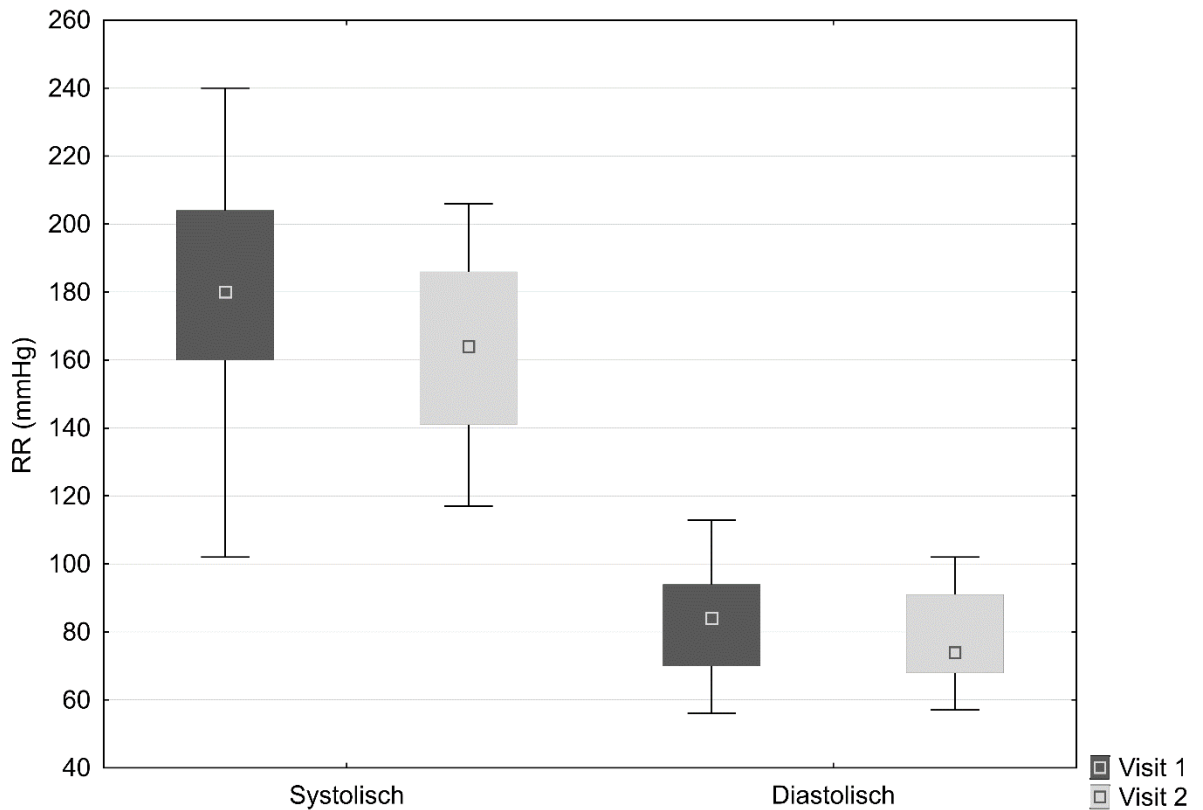


Abbildung 11: Blutdruckwerte systolisch und diastolisch nach absolvierter Gehstrecke im Vergleich beider Zeitpunkte.

Die zurückgelegte Gehstrecke war statistisch nicht signifikant verändert trotz einer Gehstreckenvergrößerung von 11,85 m ($\pm 51,3$); bei einer Standardabweichung von zunächst $\pm 116,35$ und nach Therapie $\pm 108,25$ zeigten sich individuell große Unterschiede, so dass ein Signifikanzniveau nicht erreicht wurde ($p=0,25$).

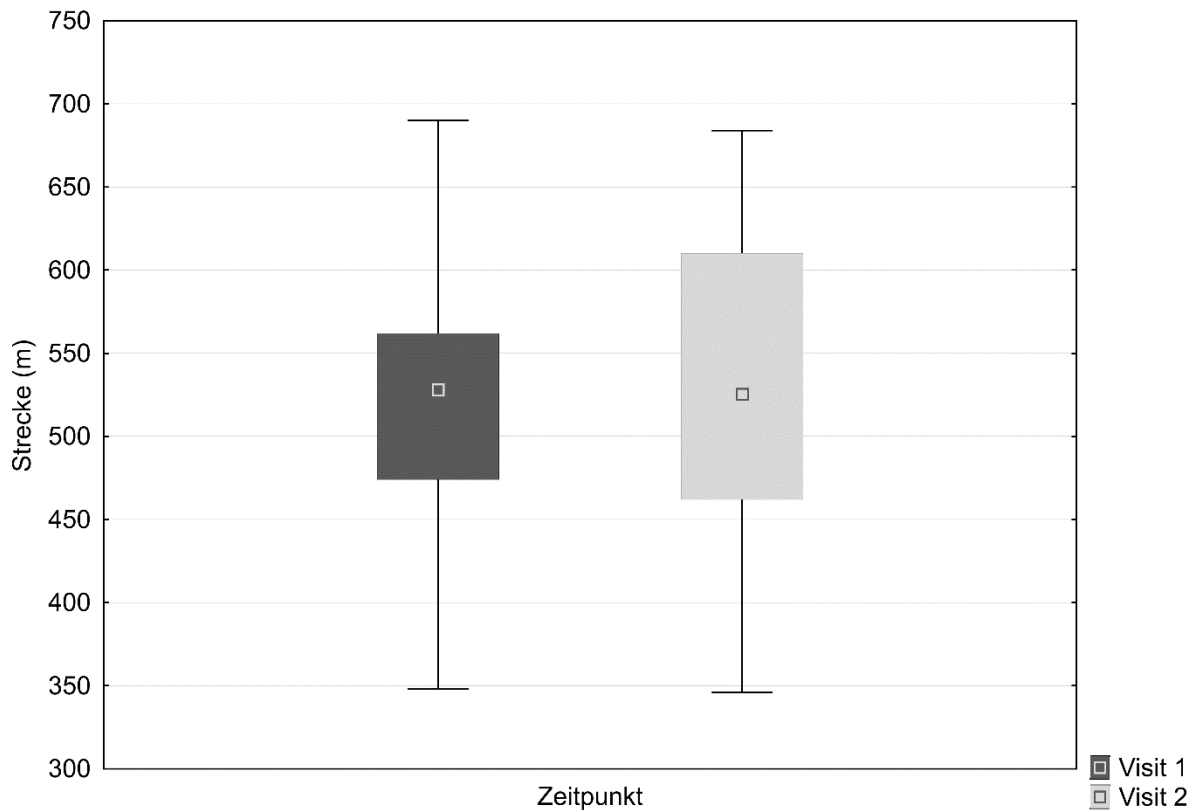


Abbildung 12: Zurückgelegte Gehstrecke in Metern vor und 6 Monate nach der Therapie.

Die Patienten schätzten die Übung dem Borg-Score zufolge beim zweiten Mal als ähnlich anstrengend ein. Der Borg-Wert erhöhte sich von $12,9 \pm 2,02$ um 0,2 auf $13,12 \pm 1,24$.

Die Rate der abgebrochenen Untersuchungen reduzierte sich um eins.

Tabelle 13: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests; n=30 zeigt die Ergebnisse auch jener Patienten, für die keine zweite Messung vorliegt. In n=26 sind die Untersuchungen eingegangen für die eine zweite, vergleichende Messung nach sechs Monaten erfasst werden konnten.

	Visit 1	Visit 2	Differenz, absolut	P-Wert
<i>n=30, V1</i>				
RR _{sys} prior Belastung (mmHg)	165,5±26,8			
RR _{diast} prior Belastung (mmHg)	86,7±25,7			
HF prior Belastung (bpm)	75,7±17,8			
RR _{sys} post Belastung (mmHg)	182,0±33,5			
RR _{diast} post Belastung (mmHg)	83,7±19,2			
HF post Belastung (mmHg)	82,2±15,1			
Gehstrecke (m)	500,4±110,5			

<i>n=26, V1 und V2</i>				
RR _{syst} prior Belastung (mmHg)	163,0±26,0	146,7±27,3	-16,3±23,27	0,002
RR _{diast} prior Belastung (mmHg)	85,2±24,4	75,8±13,9	-9,5±22,7	0,04
HF prior Belastung (bpm)	75,1±18,3	69,4±10,0	-5,6±15,8	0,08
RR _{syst} post Belastung (mmHg)	180,2±31,3	163,3±27,2	-16,8±29,0	0,01
RR _{diast} post Belastung (mmHg)	81,8±16,5	80,4±20,9	-1,4±17,8	0,70
HF post Belastung (bpm)	79,6±14,0	78,6±11,1	-1,0±11,9	0,70
Gehstrecke (m)	499±116,4	510,9±108,3	+11,9±51,3	0,25
Borg-Score	12,9±2,0	13,1±1,2	+0,2±1,7	0,4
Vorzeitiger Abbruch (N)	3 (11,5 %)	2 (7,7 %)		

Zwei Patienten konnten die Übung aufgrund erhöhter Blutdruckwerte (RR_{syst}>200 mmHg) in Ruhe nicht durchführen. Wenn man die Ruhewerte dieser Patienten in die Analyse einschließt, zeigten sich die in Tabelle 14 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 14: RR und HF vor der Belastung inklusive derjenigen Patienten (n=2), die aufgrund von zu hohen RR Werten vor der Belastung die Übung nicht durchführen konnten.

<i>n=28</i>	Visit 1	Visit 2	Differenz, absolut	P-Wert
RR _{syst} prior Belastung	165,7±26,8	151,8±32,2	-13,9±24,6	0,01
RR _{diast} prior Belastung	87,8±26,3	79,6±19,4	-8,3±22,9	0,07
HF prior Belastung	74,8±17,7	70,3±10,2	-4,5±15,7	0,14

3.8 Spiroergometrie

25 Patienten waren zum Einschlusszeitpunkt für eine spiroergometrische Übung geeignet. Von 21 dieser Patienten konnte nach sechs Monaten Therapie eine Vergleichsuntersuchung erhoben werden (s. 3.2).

Der systolische Blutdruckwert lag nach der Therapie bei maximaler Ausbelastung 4,29 mmHg (2,41 %) niedriger als vor der Implantation. Nach der Erholungsphase war er um 5,75 mmHg (4,16 %) reduziert. Das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht. Der diastolische Wert zeigte sich bei maximaler Belastung mit 1,9 mmHg (2,35 %) dezent erhöht. Nach der Belastung verblieb er stabil ohne Veränderungen zwischen 1. und 2. Visit.

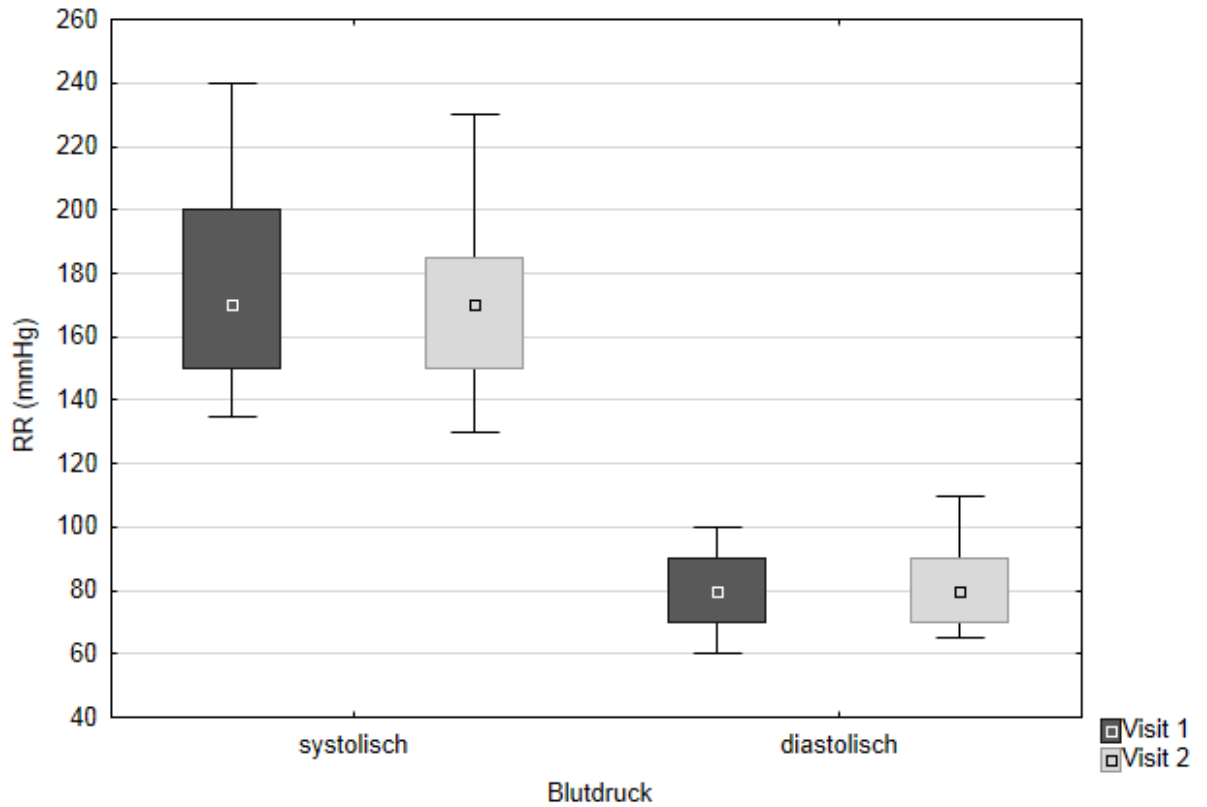


Abbildung 13: Maximale Blutdruckwerte unter Belastung in der Spiroergometrie im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte; auf der linken Seite sind die systolischen Werte dargestellt auf der rechten die diastolischen. Dunkelgrau symbolisiert die Daten der ersten Visit, hellgrau die der zweiten.

Die anaerobe Schwelle wurde um 5,26 Watt (7,35 %) später erreicht und die VO_2 an der anaeroben Schwelle war um 0,79 ml/min/kg (6,21 %) beim zweiten Termin marginal aber nicht signifikant verbessert.

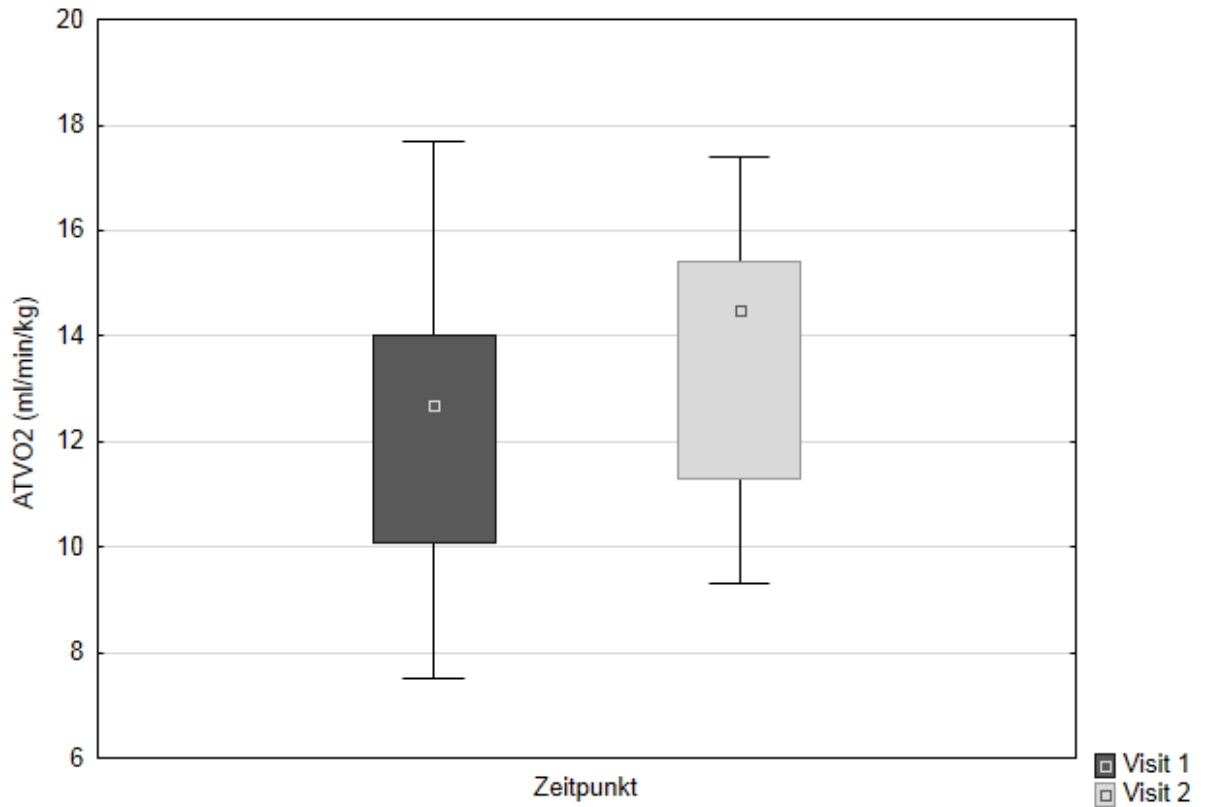


Abbildung 14: Sauerstoffventilation an der anaeroben Schwelle im Vergleich beider Zeitpunkte; Dunkelgrau symbolisiert die Daten der ersten Visit, hellgrau die der zweiten.

Der VO_2 Peak verminderte sich um 0,4 ml/kg/min (2,15 %).

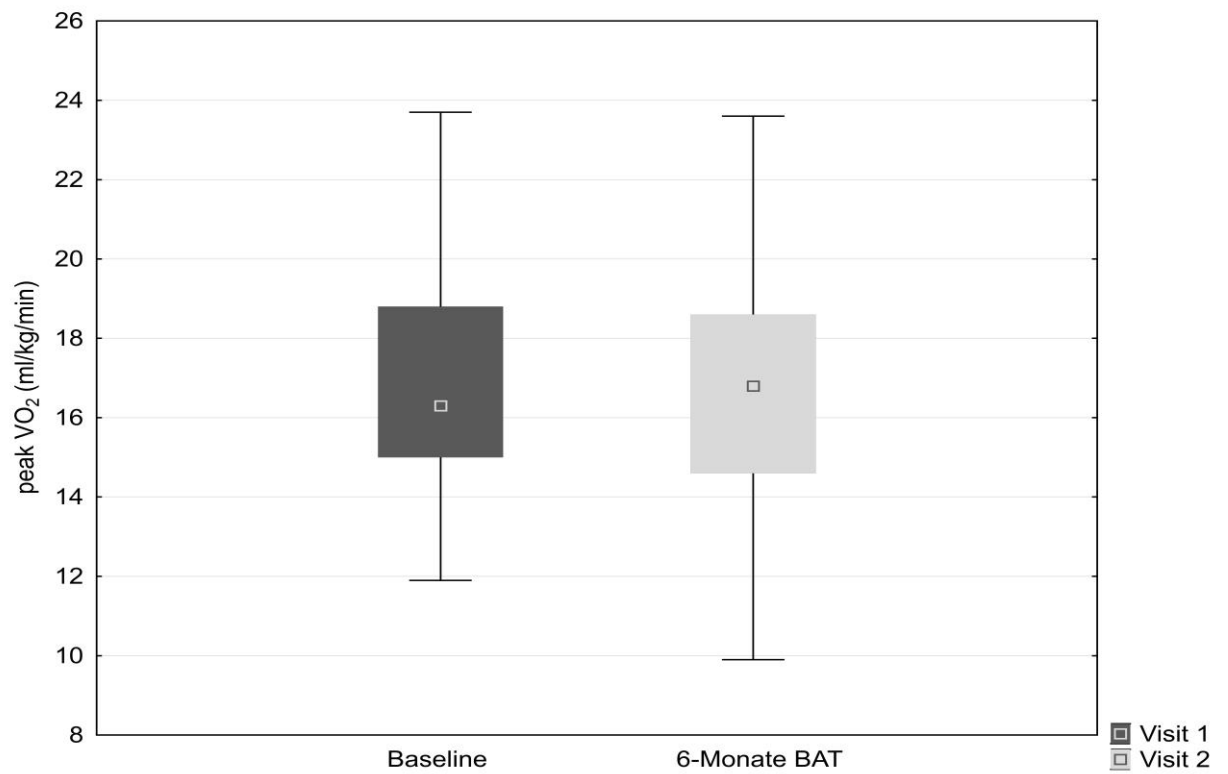


Abbildung 15: Maximale Sauerstoffventilation im Vergleich beider Zeitpunkte; Dunkelgrau symbolisiert die Daten der ersten Visit, hellgrau die der zweiten.

Die Patienten erreichten mit einer durchschnittlichen Maximalleistung von 100,4 Watt ein um 0,7 Watt (0,66 %) schlechteres Untersuchungsergebnis als beim ersten Termin.

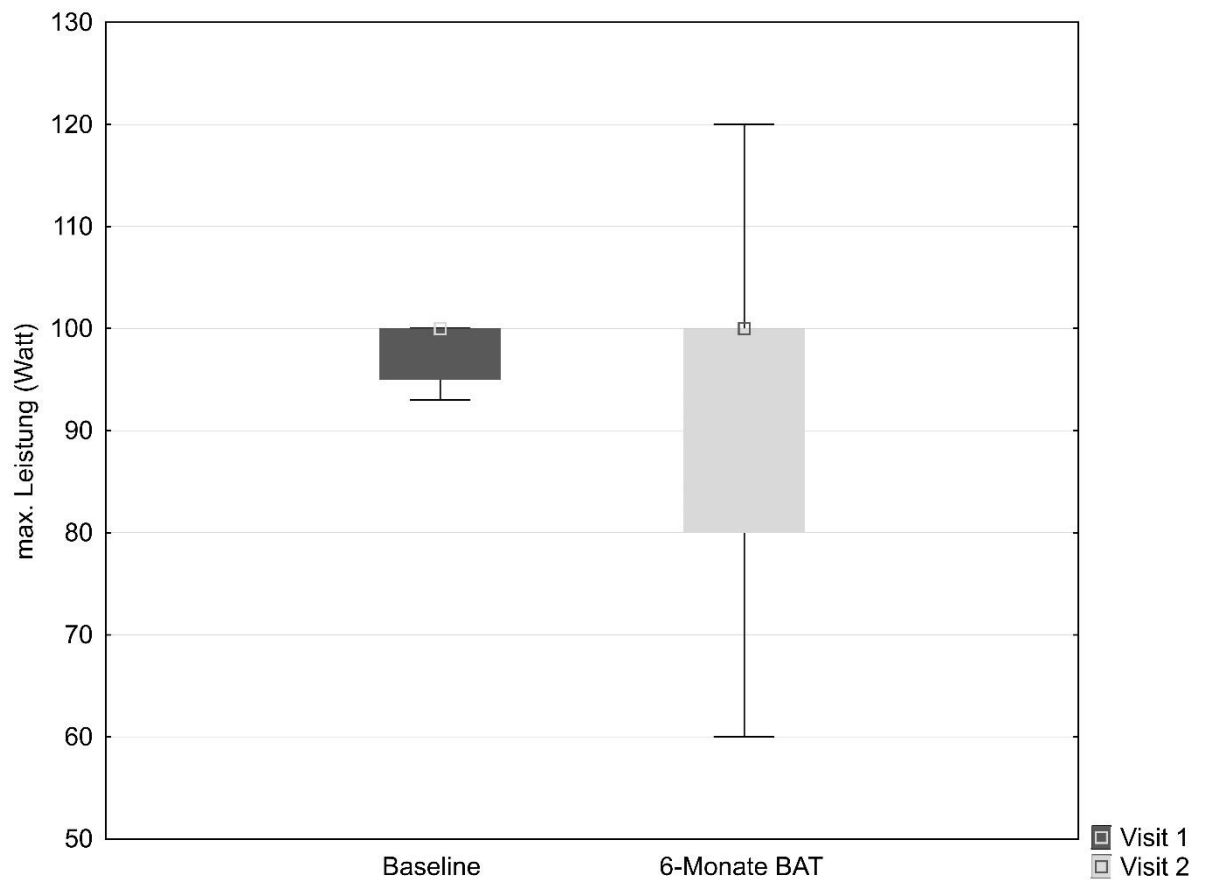


Abbildung 16: Maximale Leistung im Vergleich beider Zeitpunkte; Dunkelgrau symbolisiert die Daten der ersten Visit, hellgrau die der zweiten.

Das Atemminutenvolumen war in der Spitze um 0,7 Liter (1,32 %) reduziert gegenüber der Voruntersuchung. Die Atemeffizienz im Sinne des VE/VCO₂ Slopes war um 0,5 (1,5 %) vermindert.

Weitere Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammen gestellt:

Tabelle 15: Ergebnisse der Spiroergometrie; n=25 zeigt die Ergebnisse auch jener Patienten, für die keine zweite Messung vorliegt. In n=21 sind die Untersuchungen eingegangen für die eine zweite, vergleichende Messung nach sechs Monaten erfasst werden konnten.

	Visit 1	Visit 2	Differenz, absolut	P-Wert
<u>n=25, V1</u>				
Ruhe-RR _{syst} (mmHg)	134,6±24,7			
Ruhe-RR _{diast} (mmHg)	76,7±13,7			
HF in Ruhe (bpm)	72,0±10,5			
Max. Leistungsstufe (Watt)	97,6±20,4			
RR _{syst} bei max. Belastung (mmHg)	177,7±35,4			
RR _{diast} bei max. Belastung (mmHg)	81,0±14,2			
HF bei max. Belastung (bpm)	117,0±18,6			
VO ₂ Peak bei max. Belastung (ml/kg/min)	17,3±3,8			
Peak RER	1,08±0,1			
Peak Atemminutenvolumen	49,4±10,9			
VE/VCO ₂ Slope	31,3±3,4			
<u>n=21, V1 und V2</u>				
Ruhe-RR _{syst} (mmHg)	134,3±22,0	130,5±26,4	-3,8±21,3	0,42
Ruhe-RR _{diast} (mmHg)	77,6±12,8	71,4±9,8	-6,2±13,3	0,045
HF in Ruhe (bpm)	71,0±9,9	71,0±12,0	0±13,5	1

Max. Leistungsstufe (Watt)	101,1±18,0	100,4 ±21,1	-0,7 ±15,1	0,84
RR _{sys} bei max. Belastung (mmHg)	178,1±34,1	173,8 ±30,9	-4,3 ±22,8	0,39
RR _{diast} bei max. Belastung (mmHg)	81,0±13,1	82,9±13,1	+1,9±12,5	0,49
HF bei max. Belastung (bpm)	116,7±19,8	116,8±22,4	+0,1±20,9	0,98
VO ₂ Peak bei max. Belastung (ml/kg/min)	17,5±3,5	17,1±3,4	-0,4±7,3	0,66
Peak RER	1,06±0,07	1,07±0,07	+0,01±0,06	0,55
Peak Atemminutenvolumen (ltr/min)	50,4±9,6	49,7±8,9	-0,7±10,7	0,78
VE/VCO ₂ Slope	31,5±3,5	31,0±4,5	-0,5±2,9	0,46
RR _{sys} nach Erholung (mmHg)	138,3±18,0	132,5±25,4	-5,8±16,7	0,14
RR _{diast} nach Erholung (mmHg)	69,3±11,4	69,3±13,0	0±0	1,00
HF nach Erholung (bpm)	79,2±11,9	77,8±12,8	-1,3±16,0	0,72

Tabelle 16: Wattzahl und Sauerstoff-Ventilation an der anaeroben Schwelle (AT); n=23 zeigt die Ergebnisse auch jener Patienten, für die keine zweite Messung vorliegt. In n=19 sind die Untersuchungen eingegangen, für die eine zweite vergleichende Messung nach sechs Monaten erfasst werden konnten.

	Visit 1	Visit 2	Differenz, absolut	P-Wert
<u>n=23, V1</u>				
VO ₂ AT (ml/min/kg)	12,4±3,3			
AT Leistung (Watt)	70,4±18,0			
<u>n=19, V1 und V2</u>				
VO ₂ AT (ml/min/kg)	12,5±2,9	13,6±2,4	+1,0±4,2	0,44
AT Leistung (Watt)	71,6±15,4	76,8±13,8	+5,3±16,1	0,17

Zur genaueren Betrachtung der Blutdruckentwicklung unter der Belastung wurde eine Analyse der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in den einzelnen Stufen der Belastung durchgeführt. Es zeigt sich hier im Vergleich der beiden Visits durchweg eine Erniedrigung der Werte zwischen -1,43 mmHg in der 60 Watt Messung bis zu -9,38 mmHg Reduktion in der 100 Watt Messung.

Wichtig für die Bewertung der Blutdruckstufenwerte ist, dass sie sich auf unterschiedliche Teilnehmerzahlen beziehen: Nicht alle Patienten erreichten die höheren Wattstufen. Für einige Messungen wurde der erfasste Wert nicht gespeichert. Die Anzahl der Patienten, die die jeweiligen Belastungsstufen erreichten, zeigt Abbildung 17.

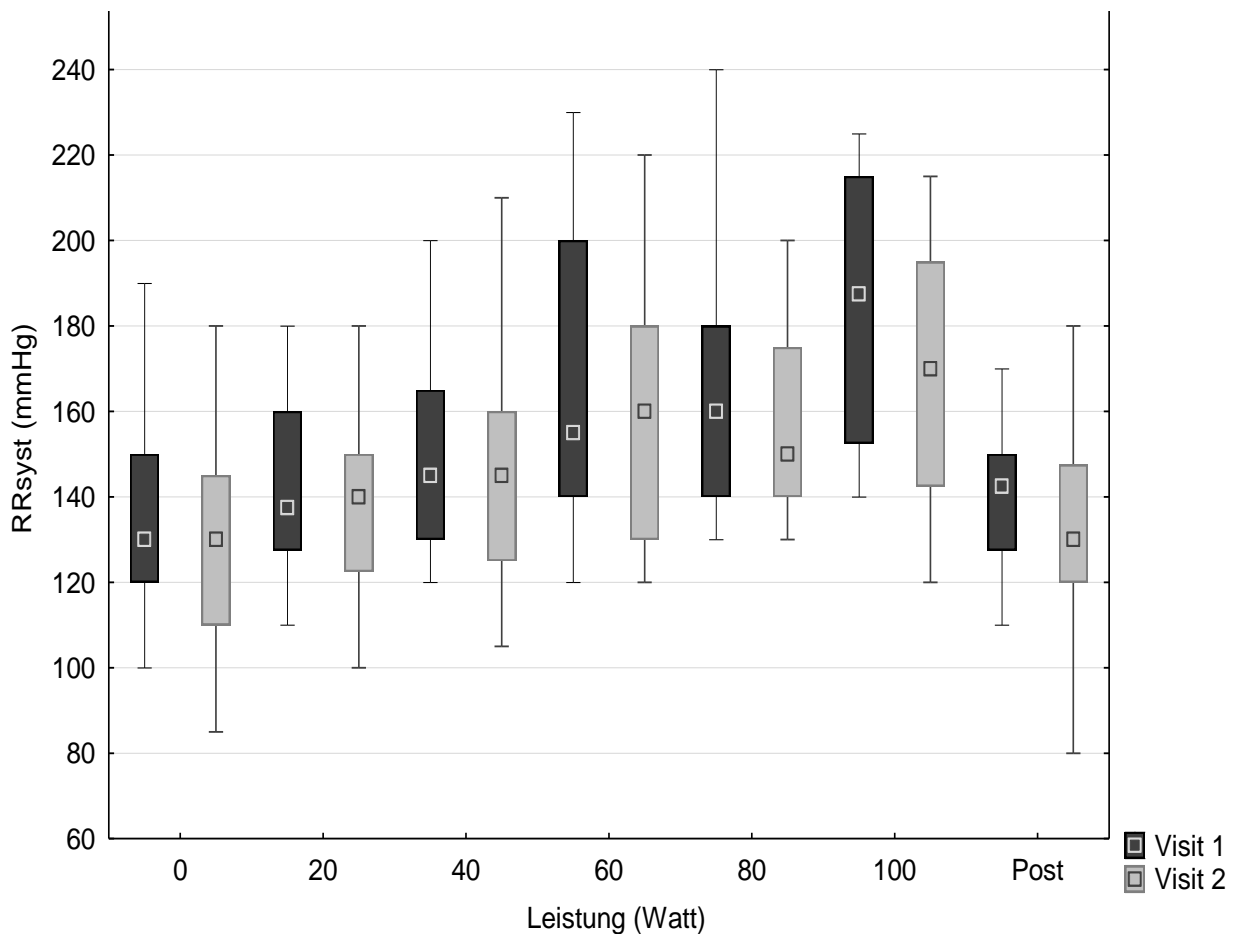


Abbildung 17: Box Plot-Darstellung der Entwicklung der systolischen Blutdruckwerte unter Belastung im Vergleich beider Prüfzeitpunkte. Die dunklen Balken zeigen die Werte der 1. Visit, die hellen die der zweiten Visit. Die Wattzahlen sind auf der x-Achse aufgetragen. n pro Wattzahl unterschiedlich: 0 Watt=21; 20 Watt=16; 40 Watt=18; 60 Watt=14; 80 Watt=15; 100 Watt=8; Post=20.

Die diastolischen Werte lagen in der Ruhemessung nach der Therapie im Durchschnitt 6,2 mmHg niedriger als in der Eingangsmessung. Unter Belastung zeigt sich bei 100 Watt dann eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um 3,8 mmHg gegenüber der Vormessung. In der Nachbelastungsphase sind keine Unterschiede zwischen beiden Mittelwerten erkennbar (69,3 mmHg). In der Abbildung 18 lässt sich erkennen, dass der diastolische Druck in der Visit 1 erst ab 80 Watt ansteigt; zur 2. Visit ist dieser Anstieg schon bei 60 Watt zu erkennen.

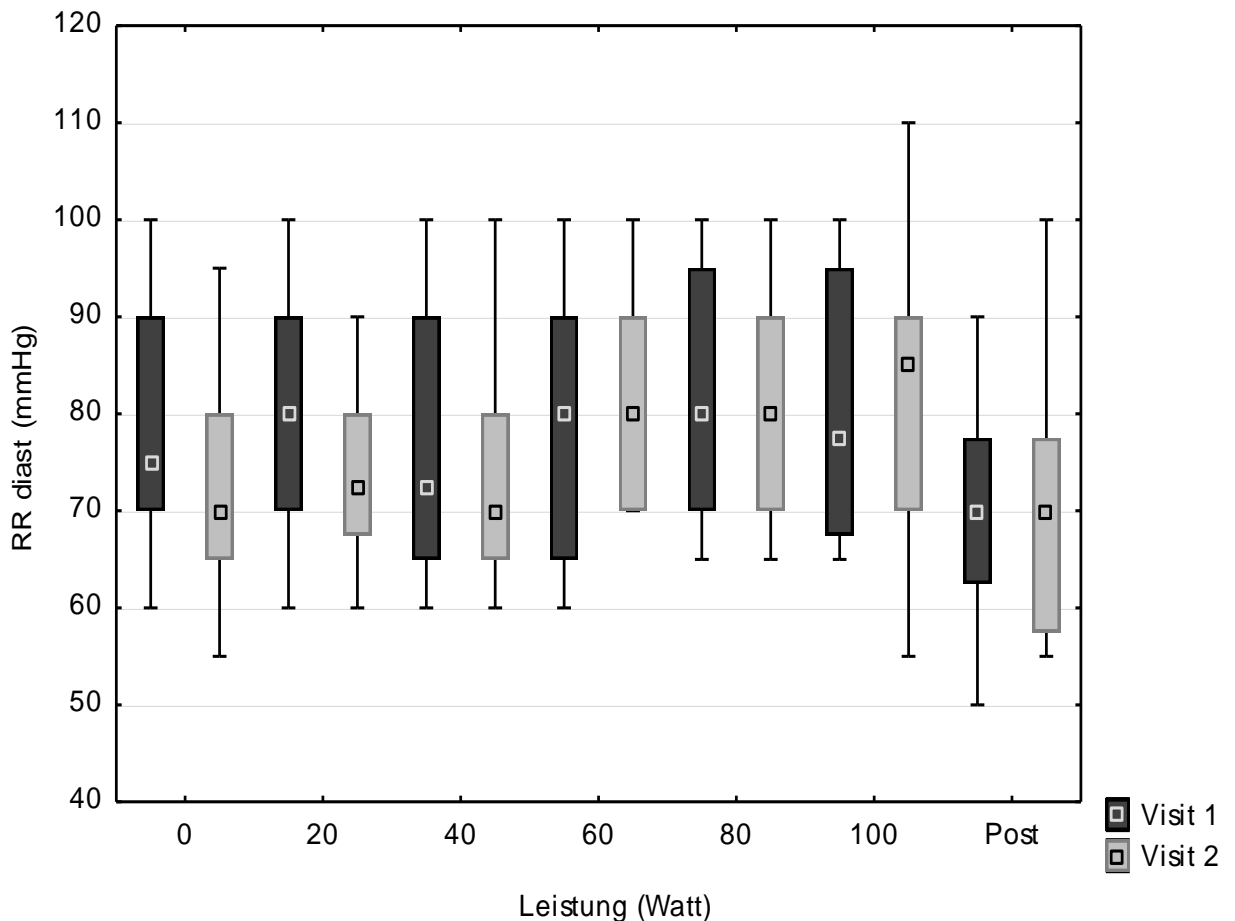


Abbildung 18: Box Plot-Darstellung der Entwicklung der diastolischen Blutdruckwerte unter Belastung im Vergleich beider Prüfzeitpunkte. Die dunklen Balken zeigen die Werte der 1. Visit, die helleren die der zweiten Visit. Die Wattzahlen sind auf der x-Achse aufgetragen. n pro Wattzahl unterschiedlich: 0Watt=21; 20Watt=16; 40Watt=18; 60Watt=14; 80Watt=15; 100Watt=8; Post=20.

3.9 Echokardiographie

Echokardiographisch wurden eingangs alle 33 eingeschlossenen Patienten untersucht. In der zweiten Visit war es möglich echokardiographische Daten von 28 Patienten auszuwerten (Details s. 3.2). Im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte zeigte sich ein Rückgang der Herzmuskelhypertrophie: Die Hinterwand war enddiastolisch im Durchmesser verringert von $12,8 \pm 2,0$ mm auf $12,0 \pm 1,8$ mm ($p=0,03$) und endsystolisch von $21,0 \pm 5,0$ mm auf $18,5 \pm 2,4$ mm ($p=0,02$). Das Septum war mit einer Verbreiterung um $0,43$ mm von $12,9 \pm 2,2$ mm auf $13,3 \pm 2,3$ mm nicht signifikant verändert ($p=0,2$). Der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels verringerte sich geringfügig um $0,4 \pm 8$ mm von $49,3 \pm 6,5$ mm auf $49,0 \pm 7,4$ mm ($p=0,44$). Die Zusammenschau dieser Werte spiegelt auch die linksventrikuläre Masse nach Devereux wieder:

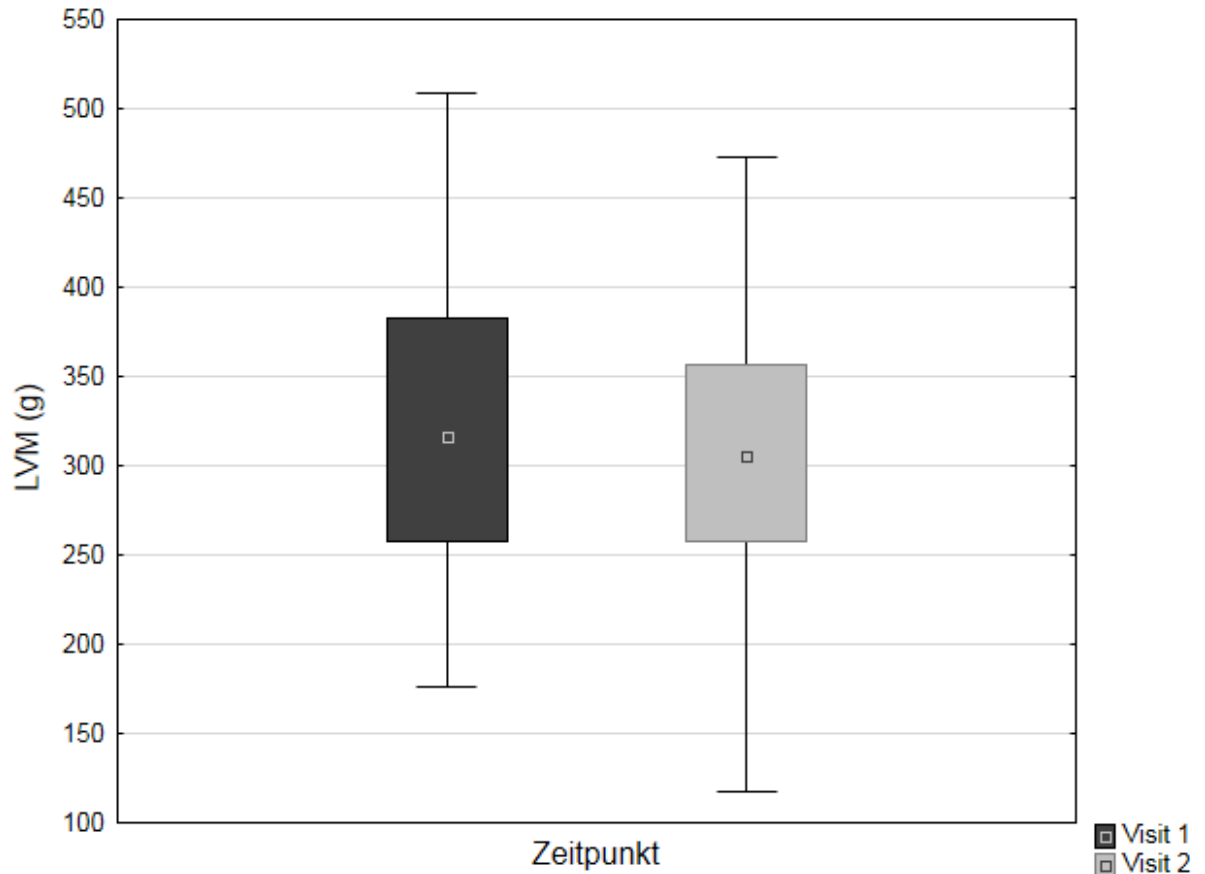


Abbildung 19: Linksventrikuläre Masse nach Devereux im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte; dunkel-grau ist die LVM zum Einschlusszeitpunkt dargestellt, hell-grau nach 6 Monaten Therapie.

Die Gesamtmasse verringerte sich um 3,2 % von $320 \pm 89,2$ g auf $309 \pm 80,8$ g ($p=0,53$).

Die Dilatation der Herzhöhlen schritt linksatrial in nicht signifikanten Maß voran ($LA_{es,apikal\ längs}$: +1,9 mm, $p=0,07$; $LA_{es,apikal\ quer}$: +1,3 mm, $p=0,18$). Der linke Ventrikel zeigte sich in der Zusammenschau der Werte als nahezu Größen unverändert (LVV_{ed} : +0,3 ml, $p=0,95$; LVV_{es} : +0,39 ml, $p=0,85$; $LV_{ed,apikal\ längs}$: -0,8 mm, $p=0,6$). Die Ejektionsfraktion wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten nahezu identisch gemessen ($P=0,74$).

Die weiteren Werte sind der nach folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 17: Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung- Dimensionen, Flächen und Ejektionsfraktion; die Zahl der erfassten Untersuchungen ist mit n=30 für die V1 bzw. n=28 für beide Visits zu Beginn der Tabelle angegeben. Weicht die Anzahl bei einzelnen Parametern ab, da die Schallbedingungen nicht ausreichende waren zur Bestimmung derselben, ist es in der linken Spalte vermerkt.

	Visit 1	Visit 2	Differenz	P-Wert
<u><i>n=30, V1</i></u>				
LVD es (mm), <i>n=29</i>	34,5±4,2			
LVD ed (mm), <i>n=29</i>	45,4±9,9			
LA es (mm)	44,6±6,0			
IVS ed (mm)	13,4±2,7			
PW ed (mm)	13,5±2,8			
PW es (mm), <i>n=26</i>	21,3±5,5			
LVM (g)	328,1±98,8			
LVV ed (ml), <i>n=24</i>	92,7±39,0			
LVV es (ml), <i>n=24</i>	37,5±17,3			
LVEF (%)	63,6±7,0			
<u><i>n=28, V1 und V2</i></u>				
Aorta (mm)	30,4±4,2	29,4±4,0	-1,0±3,2	0,12
LVD es (mm), <i>n=26</i>	31,4±5,9	30,8±5,0	-0,6±5,5	0,57
LVD ed (mm)	49,3 ±6,5	49,0±7,4	-0,3±8,0	0,81
LA es, längs (mm)	44,8±6,3	44,8±5,2	0 ±3,0	1
IVS ed (mm)	12,9±2,2	13,3±2,3	+0,4±1,7	0,18
PW ed (mm)	12,8±2,0	12,0±1,8	-0,8±1,8	0,03
PW es (mm), <i>n=23</i>	20,9±5,0	18,5±2,4	-2,4 ±4,8	0,02
LVM (g)	319,5±89,2	309,2±80,8	-10,3±86,8	0,53
LVMI (g/m ²)	79,8±20,9	77,9±20,7	-1,9±20,5	0,63

LVV ed (ml), <i>n</i> =23	98,5±32,0	98,8±28,9	+0,3±25,8	0,96
LVV es (ml), <i>n</i> =23	37,2±14,4	37,6±13,1	+0,4±10,1	0,85
LV				
-ed apikal längs (mm), <i>n</i> =22	78,2±11,1	77,4±9,6	-0,8±8,2	0,65
-ed apikal quer (mm), <i>n</i> =22	42,4±7,6	43,6±5,3	+1,3±7,2	0,42
LA				
-es apikal längs (mm), <i>n</i> =26	55,4±5,7	57,3±5,2	+1,9±5,2	0,07
-es apikal quer (mm), <i>n</i> =26	47,5±4,7	48,7±5,1	+1,3±4,7	0,18
LA A1				
-4 Kammerblick (cm ²), <i>n</i> =26	23,2±4,6	23,7±3,6	+0,5±3,8	0,53
LA A2				
-2 Kammerblick (cm ²), <i>n</i> =25	23,4±5,5	24,8±7,0	+1,4±7,1	0,33
LVEF (%),	62,8±7,0	62,3±6,8	-0,6±6,8	0,74

Die Bewertung der diastolischen Funktion kann nur schwer anhand einzelner Parameter, sondern muss viel mehr in ihrer Zusammenschau getroffen werden. Auffällig ist, dass nur wenige Parameter signifikant verändert sind.

Tabelle 18: Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung, Funktionsparameter und Einteilung der diastolischen Dysfunktion; die Zahl der erfassten Untersuchungen ist mit *n*=27 für beide Visits zu Beginn der Tabelle angegeben. Weicht die Anzahl bei einzelnen Parametern ab, da die Schallbedienungen nicht ausreichende waren zur Bestimmung derselben, ist dies in der linken Spalte vermerkt.

	Visit 1	Visit 2	Differenz	P-Wert
<u><i>n</i>=30, V1 und V2</u>				
E-Welle (cm/s), <i>n</i> =29	80,8±19,9			
A-Welle (cm/s), <i>n</i> =28	86,5±21,8			
E/E', <i>n</i> =26	13,1±3,5			
<u><i>n</i>=27, V1 und V2</u>				
E-Welle (cm/s)	80,4±19,6	85,5±22,6	+5,1±19,3	0,18
A-Welle (cm/s), <i>n</i> =26	83,8±18,8	81,7±23,4	-2,1±12,2	0,39
Dezelerationszeit (ms), <i>n</i> =25	255,0±72,2	223,8±33,9	-31,2±62,0	0,02
IVRT (ms), <i>n</i> =22	81,5±21,6	81,3±16,5	-0,2±21,0	0,96

A Dur (ms), <i>n</i> =22	174,3±35,0	191,8±43,8	+17,5±60,0	0,19
Gewebedoppler				
-lateraler Mitralanulus e' (cm/s), <i>n</i> =24	9,0±3,2	9,5±2,8	+0,5±2,1	0,24
-lateraler Mitralanulus a' (cm/s), <i>n</i> =23	11,0±3,4	10,6±3,3	-0,5±3,0	0,46
-medialer Mitralanulus e' (cm/s), <i>n</i> =25	6,5±1,8	6,4±1,3	-0,1±1,3	0,73
-medialer Mitralanulus a' (cm/s), <i>n</i> =26	8,8±2,5	8,7±2,0	-0,2±2,1	0,71
Pulmonal venöser Fluss				
- systolisch (cm/s), <i>n</i> =23	58,7±13,9	58,0±17,7	-0,70±11,5	0,79
- diastolisch (cm/s), <i>n</i> =23	50,6±18,1	53,5±18,2	+2,8±8,2	0,11
- atrialer Rückfluss (cm/s), <i>n</i> =19	31,5±6,2	33,3±7,1	+1,9±9,8	0,47
- PVA dur (ms), <i>n</i> =20	182,2±47,6	162,6±41,3	+19,6±57,1	0,14
E/E', <i>n</i> =24	12,5±2,9	13,5±4,0	+0,92±3,1	0,15
Grad der DD, <i>n</i> =25	1,2±0,5	1,5±0,6	+0,28	0,04

Die Tabelle zeigt, dass das E zu E' Verhältnis schon vor Therapiebeginn mit einem Wert von $12,5 \pm 2,9$ erhöht war (normal <10 s. 2.8). Das Maß für den linksventrikulären Füllungsdruck (E/E') erhöhte sich unter der Therapie um 7,3 % ($p=0,15$). Die diastolische Dysfunktion verschlechterte sich im Durchschnitt um 23,33 %. Ein Patient verbesserte sich, acht weitere Patienten verschlechterten sich jedoch hinsichtlich des Grades ihrer diastolischen Dysfunktion.

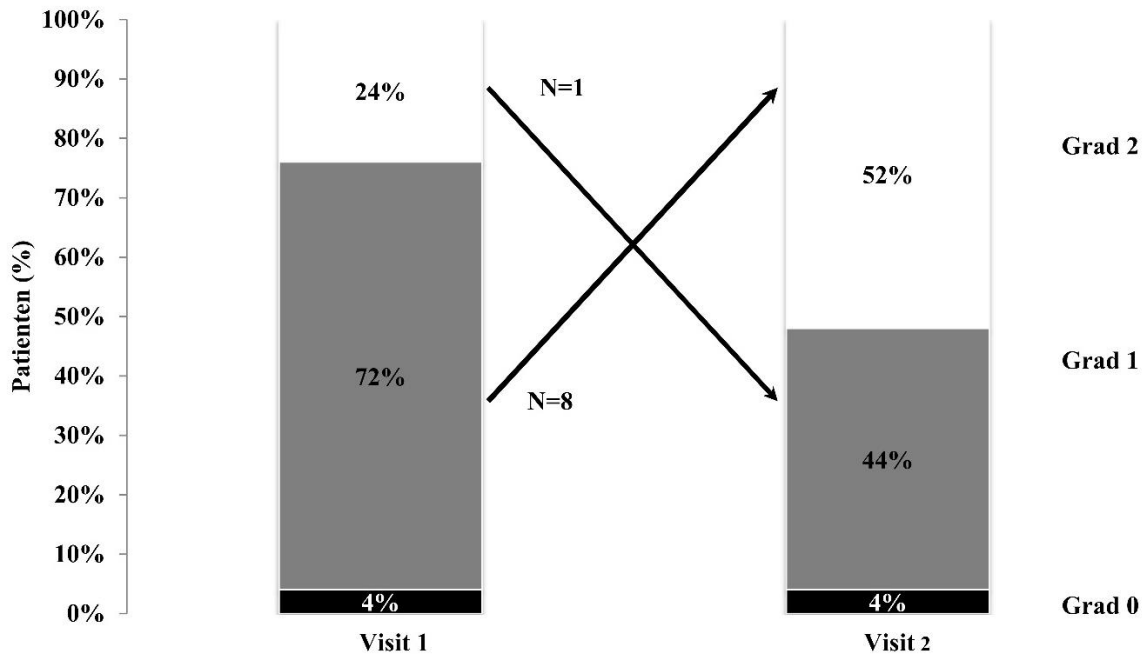


Abbildung 20: Veränderungen des Grades der diastolischen Dysfunktion in Prozent (y-Achse); auf der x-Achse werden beide Visiten einander gegenüber gestellt. Die Grade sind farblich unterschiedlich aufgetragen: Schwarz = Grad 0, Grau = Grad 1, Weiß = Grad 2; höhere Grade wurden nicht erreicht.

3.10 BNP

Die nicht normal verteilten BNP-Werte waren in der vergleichenden Analyse mit einem P-Wert von 0,46 nicht signifikant verändert. Die absolute Veränderung betrug $7,00 \pm 121,2$ ng/l von eingangs $147,3 \pm 250,5$ ng/l auf $154,3 \pm 204,0$ ng/l nach 6 Monaten.

3.11 Glukose-Metabolismus

Von den 33 eingeschlossenen Patienten konnten 30 bezüglich ihres Glukose-Metabolismus untersucht werden. Zu den zwei unter 3.2. beschriebenen Drop Outs kam ein weiterer aufgrund nicht erhobener Daten.

Von den verbliebenen 30 Patienten wurden sieben (n=23) wegen eines IDDM nicht in die Analyse des Nüchternblutzuckers einbezogen oder der Zuckerbelastung unterzogen; drei weitere Patienten führten den oGTT aufgrund eines oral therapierten Diabetes mellitus nicht durch (n=20). Zwei Patienten verweigerten den oGTT.

Tabelle 19: Ergebnisse der Analyse zum Glukose-Metabolismus für n=30 im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte; die Einteilung erfolgt nach den in 2.6.2 beschriebenen Kategorien, die die Nüchternglukose und Glukosetoleranz verwenden.

	Visit 1	Visit 2	P-Wert
OGTT			0,22
Normal	4 (13%)	9 (30%)	
IFG oder IGT	14 (47%)	9 (30%)	
Diabetes mellitus	12 (40%)	12 (40%)	

17 von 23 Patienten (74 %) zeigten nach 6 Monaten erniedrigte Nüchtern glukosewerte. Folglich erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit normaler Glukosetoleranz: Von ehemals vier (13 %) auf neun (30 %). Nach sechs Monaten Therapie war der Wert damit signifikant reduziert um $-7 \pm 9,2$ mg/dl ($p < 0,01$). Per Definition wiesen 14 (60,87 %) Patienten eine gestörte Nüchtern glukose zum Zeitpunkt der Implantation auf; nach sechs Monaten fielen nur noch zehn Patienten (43,5 %) in diese Gruppe.

Unter der Zuckerbelastung zeigten sechs von 18 untersuchten Patienten (33,3 %) eine gestörte Glukosetoleranz (≥ 140 mg/dl) und 2 (11 %) Patienten eine diabetische Stoffwechsellage (≥ 200 mg/dL). Sechs Monaten nach der BAT Einstellung verbesserten sich elf von 18 Patienten (64 %) im oGTT. Im Mittel veränderten sich die Glukosewerte zwei Stunden nach oGTT jedoch lediglich um $0,9$ mg/dL von $136,44 \pm 60,8$ mg/dl auf $135,6 \pm 58,1$ mg/dl und waren damit nicht signifikant beeinflusst ($p=0,94$).

Die nüchtern erfassten Werte für Insulin und C-Peptid wurden durch die Therapie nicht beeinflusst ($+0,24 \pm 7,9$ IU/ml, $P=0,88$; $+0,20 \pm 1,40$ ng/ml, $P=0,50$). Ebenso verhielten sich die Ergebnisse der Insulinresistenz und der Beta-Zell-Funktion der HOMA Berechnung (HOMA-IR $-0,28$, $P=0,48$; HOMA- β $+27,31$, $P=0,20$).

Die Höhe des glykolysierten Hämoglobins (HbA1c) wurde von 23 Patienten -exklusive der an einem IDDM erkrankten- erfasst. Es lag vor der Implantation bei $5,8 \pm 0,8$ und bei der Follow Up Visit sechs Monate später ebenso bei $5,8 \pm 0,6$; eine Signifikanz wurde nicht erreicht ($p=0,85$).

Tabelle 20: Ergebnisse des oGTT und der Zucker Metabolismus Analyse; die Analyse wurde nur bei Patienten durchgeführt, die nicht an einem Insulin-pflichtigen Diabetes mellitus litten ($n=23$). Die Zuckerbelastung wurde nur bei denjenigen Probanden durchgeführt, die einverstanden ($n=2$) und nicht an Diabetes ($n=7$ (IDDM) –3 (NIDDM)) vorerkrankt waren.

$n=23$	Visit 1	Visit 2	Differenz	P-Wert
Nüchtern glukose (mg/dl)	$110,5 \pm 24,1$	$103,4 \pm 24,5$	$-7,04$	$<0,01$
Glukose 120min post Belastung, $n=18$	$136,4 \pm 60,8$	$135,6 \pm 58,1$	$-0,89$	$0,94$
Nüchtern insulin (μ IU/ml)	$12,1 \pm 7,3$	$11,8 \pm 6,3$	$-0,24$	$0,88$
Nüchtern C-Peptid (ng/ml)	$4,2 \pm 1,6$	$4,0 \pm 1,9$	$-0,20$	$0,50$
HbA1c (%),	$5,8 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,6$	$-0,01$	$0,85$
HOMA-IR,	$3,3 \pm 1,9$	$3,0 \pm 1,6$	$-0,28$	$0,48$
HOMA- β %,	$102,7 \pm 65,0$	$130,7 \pm 90,2$	$+27,31$	$0,20$

4 Diskussion

4.1 Vergleich des Patientenkollektivs mit anderen Studien zur Barorezeptorstimulation

Drei große Studien haben den Einfluss der BAT auf den Blutdruck untersucht: die DEBuT-HT, das Rheos Pivotal Trial und das Barostim Neo Trial (Scheffers et al. 2010; Bisognano et al. 2011c; Hoppe et al. 2012). Die DEBuT-HT (Device Based Therapy in Hypertension Trial) war konzipiert als Phase II Machbarkeitsstudie und schloss 45 Patienten ein, die aufgrund eines unkontrollierten aHTN mit einer bilateralen Karotiselektrode versorgt wurden. Das randomisiert kontrollierte Rheos Pivotal Trial folgte im Anschluss als Phase III Studie; von den 181 eingeschlossenen und mit einem bilateralen Stimulator behandelten Patienten wurden jedoch 77 % nur unilateral stimuliert (Sica et al. 2011). Das Barostim-Neo Trial prüfte an einem 30 Patienten umfassenden Kollektivs mittels des auch in der vorliegenden Studie angewendeten Barostim Neo TM System den Erfolg der einseitigen Stimulation in einem nicht kontrollierten Kollektiv.

Im Vergleich der Studien fällt auf, dass das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv älter als die Kollektive der vorausgegangenen Studien war (BAT 61 ± 10 Jahre, DEBuT-HT 54 ± 9 Jahre, Rheos Pivotal Trials 54 ± 11 Jahre, Barostim Neo 57 ± 12 Jahre). Während in Rheos Pivotal und DEBuT-HT 64 % bzw. 58 % der Patienten männlich waren, war das Geschlechterverhältnis in dieser Studie genauso wie bei Barostim-Neo ausgeglichen (49 % bzw. 47,7 %). In Hinblick auf die Schwere der Hypertonie zeigten die Patienten der vorausgegangenen Studien jedoch höhere Blutdruckwerte (Office-RR_{sys}: Vorliegende Studie 164 ± 27 mmHg, DEBuT-HT 179 ± 29 mmHg, Rheos Pivotal 169 ± 26 mmHg, Barostim Neo 172 ± 20 mmHg), allerdings lag unsere Studie mit bis $6,6 \pm 1,6$ Medikamenten hinsichtlich der Medikamentenmenge vor Therapiebeginn deutlich über denen der Vergleichsstudien (DEBuT-HT: 5; Barostim Neo: 6,1). Der BMI der Patienten differierte in den Studien nur wenig (Vorliegende Studie: 32 kg/m^2 , DEBuT-HT: 32 kg/m^2 , Pivotal Trial: 33 kg/m^2 , Barostim Neo: 30 kg/m^2).

Auffällig ist auch, dass die Patienten in dieser Studie deutlich häufiger an chronischen Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz (16 % (diese Studie) bzw. 7 % (Rheos Pivotal), 3 % (Barostim Neo)), Niereninsuffizienz (48 % (diese Studie) bzw. 10 % (Barostim Neo)) oder Diabetes mellitus (36 % (diese Studie) bzw. 31% (DEBuT-HT und Rheos Pivotal), 23 % Barostim Neo) und vergleichbar häufig zum Rheos Pivotal Trial an einer KHK litten (36 % bzw. 38 %). Auch waren die Patienten häufiger aufgrund ihrer Hypertonie bereits mit additiven Verfahren therapiert und hatten sich einer renalen Denervierung unterzogen (36 % (diese Studie) bzw. 20 % (Barostim Neo)). Zusammenfassend ist daher fest zu halten, dass das Studienkollektiv der BAT Studie älter und schwerer internistisch erkrankt war als die Vergleichskollektive.

4.2 Bewertung der Blutdruckabsenkung

Die vorliegende Studie zeigte nach 6 Monaten Therapie signifikante Absenkungen des systolischen Office-Blutdrucks (RR_{sys} -15 ± 26 mmHg, $p=0,003$) und numerische Reduktion in der diastolischen Messung, die aber das Signifikanzniveau verpasste (RR_{diast} $-5,5 \pm 13,2$ mmHg,

$p=0,11$). Ebenso wie die hier diskutierte Studie als Observationsstudie konzipiert, konnte das Barostim Neo Trial nach 6 Monaten Therapie mit einem Zweitgenerationsgerät bei einem vergleichbar großen Kollektiv ($n=29$) eine Reduktion des systolischen Office-Blutdrucks um 26 ± 4 mmHg ($p < 0,001$) (RR_{diast} nicht publiziert) zeigen (Hoppe et al. 2012). Mit einem Gerät der ersten Generation berichteten Scheffers et al. 2010 von 26 Patienten der DEBuT-HT, deren systolischer Blutdruck nach einem Jahr 30 ± 6 mmHg ($p < 0,001$) (RR_{diast} : 20 ± 4 , $p < 0,001$) unter dem eingangs gemessenen Wert lag (Scheffers et al. 2010). Sechs-Monatsdaten sind für diese Observationsstudie nicht publiziert worden. Eine mögliche Erklärung für die etwas geringere Absenkung des systolischen Blutdrucks in unserer Studie könnte sein, dass eine Reduktion der antihypertensiven Therapie erlaubt war und auch durchgeführt wurde (signifikant weniger antihypertensive Medikamente nach sechs Monaten), was in den anderen beiden Studien nicht zulässig war.

Die bestmögliche Beurteilung des Effektes der Barorezeptorstimulation erfolgt durch randomisierte, adäquat verblindete und kontrollierte Studien. Eine solche Studie liegt aktuell nur für das Erstgenerationsgerät in Form des Rheos Pivotal Trials vor. 170 Patienten wurden mit einem Barorezeptorstimulator versorgt, wobei das Gerät nur bei 2/3 der Patienten aktiviert wurde. Die Patienten wussten nicht, ob das Gerät bei Ihnen angestellt war oder nicht. Nach sechs Monaten Therapie zeigte sich eine Reduktion des Office-RRs im Vergleich zu Vorimplantationsmessungen von 26 ± 30 mmHg systolisch (kein p -Wert angegeben, RR_{diast} nicht publiziert) (Bisognano et al. 2011a), allerdings wurde der co-primäre Endpunkt der akuten Effizienz, der definiert war als Reduktion des systolischen Blutdruckwertes ≥ 10 mmHg nach sechs Monaten, nur von 54 % der Patienten in der Device-on Gruppe im Vergleich zu 46 % in der Placebogruppe erreicht. Dieser Unterschied war statistisch gesehen nicht signifikant und verpasste den vordefinierten Endpunkt einer mindestens um 20 % verbesserten akuten Effizienz unter Barorezeptorstimulation.

Diese Ergebnisse zeigen, dass neben der durch die BAT bedingten Blutdrucksenkung auch andere Effekte (z. B. verbesserte Compliance/Adhärenz der Patienten) berücksichtigt werden müssen. Trotz nur bedingter Vergleichbarkeit der Studien (keine Medikamentenreduktion, keine Kontrollgruppe) konnte unsere Studie nach sechs Monaten zeigen, dass 58 % der Patienten in der Office-Messung eine Reduktion um ≥ 10 mmHg erreichten. Analysen des zentralen arteriellen Druck der BAT Studienpatienten zeigten schon 6 Monaten nach Therapiebeginn eine hoch signifikante Blutdruck Reduktion ($p < 0,01$) und bieten damit weitere Evidenz für den Therapieerfolg (Wallbach et al. 2014).

Die im Durchschnitt aller Patienten geringere Absenkung ist jedoch nicht nur mit der großzügigen Medikamentenreduktion zu erklären, die den reinen Effekt der Therapie kaschiert; auch die höhere Prävalenz von Komorbiditäten unterscheidet diese Studie hinsichtlich der zu erwartenden Effekte von den Vorgängerstudien. Es ist davon auszugehen, dass die durch die BAT angesprochenen Regulationsmechanismen des Körpers, um einem zu hohen Blutdruck zu begegnen, entweder erst verzögert reagieren oder pathologisch verändert sind. So ist denkbar, dass zwar der verminderte Bluthochdruck die Gefäßwände weniger schadet; maligne Effekte durch hohe Blutfette, Rauchen oder eine diabetische Stoffwechsellage, die ebenfalls zu einer verminderten Elastizität der Gefäßwand beitragen, könnten die Effekte der BAT zum Teil kaschieren (George et al. 2014; Zhang et al. 2014).

In Betracht zu ziehen ist weiter, dass die erreichte Absenkung des Blutdrucks um 26,0 mmHg systolisch und 12,4 mmHg diastolisch in der ambulanten Messung des Barostim-Neo Trials aufgrund eines statistischen Effekts, der „Regression to the mean“ bzw. der Regression zur Mitte, entstehen konnten. Dieser Effekt beschreibt, dass Messwerte in einer Gruppe mit extremer Merkmalsausprägung allein durch das häufige Wiederholen der Messung sich einem normaleren Mittel angleichen (Zwingmann und Wirtz 2005). Dadurch, dass das Barostim-Neo Trial anders als die BAT Studie einen Cut Off Wert in der ambulanten Messung von systolisch > 140 mmHg definierte, wurden nicht nur diejenigen Patienten erfasst die im Mittel einen Wert > 140mmHg aufweisen, sondern auch jene die in einer hypertensiven Phase gemessen wurden, aber im Mittel unter dem definierten Wert lagen. In der folgenden Visit 6 Monate später ist die Wahrscheinlichkeit, dass zusätzlich zu dem durch BRS bedingten Effekt eine Regression der Messwerte zu ihrer stochastischen Mitte das Ergebnis verbessert, hoch. Dieser Effekt ist regelmäßig bei Studien mit Einschluss RR Cut-Off Werten zu erwarten, folglich trifft er also nicht auf unserer Studie zu, und erklärt die kleineren Reduktionen in den Blutdruckwerten.

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos ist eine Abschätzung des Blutdruckes mittels einer Langzeit-RR-Messung über 24 Stunden einer Office-Blutdruckmessung überlegen (Niiranen et al. 2014). Die Langzeit-RR-Messung in unserer Studie zeigte Absenkungen des systolischen Blutdruckes um 4 ± 18 mmHg, des mittleren um $3,1 \pm 14,2$ mmHg sowie des diastolischen um $2,5 \pm 12,5$ mmHg, die allerdings jeweils das Signifikanzniveau nicht erreichten (p-Werte von 0,24, 0,25 bzw. 0,29). Vergleichbare Langzeit-Blutdruckmessungen liegen nur von der DEBuT-HT vor. Diese zeigten systolische RR Reduktionen von 6 ± 3 mmHg ($p=0,1$) nach 3 Monaten ($n=26$) und 13 ± 3 mmHg ($p < 0,001$) nach 1 Jahr ($n=15$). Das Rheos Pivotal Trial verwendete für die Office-Messung eine sechsfach Messmethode (BpTRU), die eine hohe Korrelation mit den Tagesmessungen der 24 Stunden Langzeit Analysen aufweist ($r=0,57$), laut der Autoren jedoch nicht ausreichend ist, um das Erreichen von Blutdruckzielen nachzuweisen (Beckett und Godwin 2005).

Die Werte zeigen deutlich, dass die in der Office-Messung beobachteten Veränderungen des Blutdrucks nicht denen der Langzeit-Messung entsprechen. Mehrere Gründe kommen für diese Unterschiede in Frage: Die DEBuT-HT zeigte, dass die Langzeit-Blutdruckmessung sich erst verzögert den signifikant verbesserten Office-RR-Ergebnissen anpasste (Aufgeführt negative RR Veränderungen in mmHg, syst./diast.: 6/4 nach 3 Monaten, 13/8 nach 1 Jahr, 24/13 nach 2 Jahren Langzeit-Messung; 21/12 nach 3 Monaten, 30/20 nach 1 Jahr, 33/22 nach 2 Jahren Office-RR-Messung).

Für die renale Denervation beschrieben Howard et al. 2014 ähnliche Unterschiede beider Methoden zur Einschätzung des Blutdrucks in nicht randomisierten Studien (Howard et al. 2013). Sie begründeten ihre Beobachtung dadurch, dass die Patienten durch das Wissen eine Therapie empfangen zu haben, beeinflusst sind, da in verblindeten und Plazebo kontrollierten Studien derlei Unterschiede nicht auftraten. Weiter vermuteten sie einen Observer Bias, die zu Nachmessungen bei denjenigen Patienten führt, die anscheinend fehlerhaft hohe Werte zeigen. Dieser Effekt trifft auf unsere Studie nicht zu, da die Office-Messung aus einer Mehrfachmessung bestand, deren Endergebnis sich aus allen Teilmessungen zusammensetzte. Die Autoren beschreiben weiterhin die Möglichkeit, dass der *White Coat Effect* oder Weißkitteleffekt, der eine Blutdrucksteigerung bei Messungen durch medizinisches Personal beschreibt, dort vermittelt wird, wo die Therapie der renalen Denervation ansetzt: sympathische

Nervenfasern an den Nierenarterien. Dies würde den Verlust des auf 10 bis 21 mmHg bezifferten Effekts (Mancia et al. 1995; Parati et al. 1998) erklären und könnte auch auf die BAT Patienten zutreffen, deren Sympathotonus ebenfalls herabgesetzt ist. Ein weiterer Grund ist wahrscheinlich, die Praxisnormotonie bzw. maskierte Normotonie (Lüders et al. 2005), die in einer randomisierten Studien von Schrader et al. im Jahr 2000 belegt und auf 9 % beziffert wurde (Schrader et al. 2000). Die Autoren schlagen vor, dass die psychische wie physische Belastung im Alltag höher als während des Arztbesuchs ist und die Office-Messung somit niedriger ausfallen können als die Langzeit Analysen (Pickering et al. 2002; Stork et al. 1992). Zusammenfassend kann man daher davon ausgehen, dass die Ergebnisse der Office-Blutdruckmessung den Effekt aus vielerlei Gründen überschätzen und die Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessung eher der „wahren“ Blutdrucksenkung entsprechen.

Angesichts des Komorbiditäten Profils der Patienten stellt sich das in der vorliegenden Studie praktizierte langsame und weniger aggressive Absenken des Blutdrucks als notwendige Sicherheitsmaßnahme und weniger als Schwäche der Therapie dar. Wie in 1.2. dargestellt, ist ein J-Kurven förmiger Verlauf der Morbidität bei zu starker Absenkung des Blutdrucks zu erwarten. Das dargestellte, häufig kardiovaskulär vorerkrankte Patientenkollektiv gehört zur Risikogruppe dieses Effektes und muss daher schonender eingestellt werden. Diese vorsichtige Absenkung des Blutdruckes hat mit großer Wahrscheinlichkeit auch dazu beigetragen, dass die Effekte der Therapie nach 6 Monaten geringer ausgeprägt waren als in anderen Studien.

Auffallend bei der Betrachtung der Blutdruck Daten ist die große Heterogenität bezüglich des Ausmaßes der RR Veränderungen. Allein unter den Respondern finden sich systolische Office-RR-Veränderungen von -77 mmHg bis zu +9 mmHg. Die Response Heterogenität der Therapie wurde schon von anderen Autoren adressiert (Heusser et al. 2010). Die in 3.5 analysierten Merkmale der Subgruppe boten jedoch keine zufrieden stellenden Antworten bezüglich der Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern.

Eine nicht außer Acht zu lassende Erklärung für die geringe RR Absenkung bei einigen Patienten ist mangelnde Therapieadhärenz. Durch die große Menge der verschriebenen Medikamente bei der Therapie-refraktären Hypertonie ist zu erwarten, dass nicht alle verschriebenen Medikamente in der richtige Frequenz und Dosis eingenommen werden (Murphy und Coster 1997). Jung et al. zeigten 2013 durch Analysen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bei Patienten mit Therapie-resistenter Hypertonie eine vollständige Therapie Adhärenz von lediglich 47 % (Jung et al. 2013). 85 % der nicht adhärennten Patienten nahmen weniger als 50 % der verschriebenen Medikamente. Ähnliche Analysen scheinen eine sinnvolle Ergänzung des Studienprotokolls kommender Patienten zu sein, nicht nur, um den Effekt der Barorezeptorschrittmachertherapie besser zu evaluieren, sondern auch, um die Therapie insbesondere solchen Patienten zugänglich zu machen, die nach Standards der medikamentösen Therapie wirklich austherapiert sind.

Als Alternativverfahren bei Therapie-refraktärer Hypertonie ist die renale Denervation diskutiert worden. Die Therapie zeigte in nicht randomisierten Studien Office-RR-Reduktionen nach 3 Monaten um 31 mmHg systolisch und 9 mmHg diastolisch (Ukena et al. 2011), allerdings keinen signifikanten Effekt in einer verblindeten Studie (s. 1.2.3.2) (Bhatt et al. 2014). Dies verdeutlicht, dass neben Observationsstudien adäquat verblindete Studien für den Wirksamkeitsnachweis jeglicher Therapie für dieses Patientenkollektiv notwendig sind.

4.3 Bewertung der leistungsspezifischen Veränderungen

Daten zum Einfluss der BAT auf Leistungsparameter in der Spiroergometrie lagen bis zu dieser Studie nicht vor. Vergleichsdaten sind aus dem oben beschriebenen Simplicity HTN 2 Trial zur renalen Denervation publiziert worden.

Unsere Studie konnte zeigen, dass die Blutdruckwerte in der Spiroergometrie sechs Monate nach Therapiebeginn zumeist erniedrigt waren ($RR_{\text{sys, max. Belastung}}: -4,3 \pm 22,8$ mmHg, $p=0,39$), die anaerobe Schwelle nahezu unverändert ($+1 \pm 4,2$ ml/min/kg, $p=0,44$) sowie die Herzfrequenz stabil war und zwar vor, während und nach der Belastung. Die erreichte Wattzahl veränderte sich nicht ($-0,7 \pm 15,1$ Watt, $p=0,84$), ebenso wie die Peak VO_2 und das Spitzenatemminutenvolumen ($-0,4 \pm 7,3$, $p=0,66$ bzw. $-0,7 \pm 10,7$, $p=0,78$). Das Simplicity HTN 2 Trial zeigte an einem 46 Probanden starken Kollektiv drei Monate nach erfolgter renaler Denervation eine verbesserte Leistung um 5 ± 13 Watt; ($p=0,03$). Der systolische Spitzenblutdruckwert war um 21 ± 20 mmHg ($p < 0,001$) vermindert, die Messwerte der Atemeffizienz (VE/VCO_2 Slope: $+0,7 \pm 7$, $p=0,5$), der maximale VO_2 ($+0 \pm 2$ ml/min/kg, $p=0,5$) und auch der VO_2 an der anaeroben Schwelle ($+1 \pm 2$ ml/min/kg, $p=0,05$) waren jedoch nicht signifikant verbessert (Ukena et al. 2011). Im Vergleich der Ergebnisse zeigte die Simplicity 2 Studie damit eine stärkere Blutdruckreduktion und eine höhere Leistung in Watt als in der vorliegenden Studie, konnte aber ebenso keine respiratorischen Verbesserungen nachweisen.

Deutlich wird jedoch auch, dass unter der Therapie mit einem Barorezeptorstimulator die chronotrope Belastungsantwort erhalten bleibt und dass die Belastungsblutdruckwerte in der Tendenz sinken bei erhaltener Belastungsstufe. Dies wirft die Frage auf, ob die Senkung des Blutdrucks ohne Änderung des Trainingsverhaltens auch eine Steigerung der körperlichen Fitness bewirken kann. In der Literatur finden sich bisher nur Studien, die die Wirkung einzelner Antihypertensiva auf die körperliche Belastbarkeit untersuchen. Hieraus geht hervor, dass selektive wie nicht selektive Beta-Blocker die maximale Sauerstoffaufnahme hemmen, die Bereitstellung von Energieträgern durch die Behinderung der Lipolyse und Glykogenolyse erschweren und bezüglich der Trainingsperformance die Ausdauer schwächen und die anaerobe Schwelle erniedrigen (Chick et al. 1988; Agre et al. 1986). Der nicht selektive Beta-Blocker Propranolol senkt ohne Training die maximale Sauerstoffaufnahme; mittels Training konnte dieser Effekt zwar behoben werden, aber keine Verbesserung erzielt werden (Stewart et al. 1990). Calciumantagonisten scheinen diese Effekte nicht auszulösen (Duffey et al. 1984) ebenso wenig wie ACE Hemmer (Leon et al. 1986). In einer Studie mit 422 Patienten von denen 387 unter Bluthochdruck litten, prüften Edelmann et al. 2013, die Wirkung des Aldosteronantagonist Spironolacton auf die spiroergometrische Leistungsfähigkeit von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz. Die randomisierte, Placebo kontrollierte Studie konnte keine Verbesserung der Peak VO_2 oder der VO_2 an der anaeroben Schwelle zeigen. Auch die Dauer der Belastung veränderte sich nicht signifikant (Edelmann et al. 2013b; Edelmann et al. 2013a). Für Alpha-2-Rezeptor-Agonisten hingegen wurde gezeigt, dass die Belastungsdauer während der Fahrradbelastung sich signifikant verkürzte und die VO_2 max um 3,9 % nach 12 Wochen Therapie absank (Agre et al. 1986). Alpha-2-Rezeptor-Agonisten senken den Sympathikotonus; Beta-Blocker hemmen eben jene Rezeptoren, die der Sympathikus mittels Adrenalin und Noradrenalin anspricht. Festzuhalten bleibt daher, dass Blutdruck senkende Therapien zu unterschiedlichen Effekten führen und dass insbesondere Modulatoren

des Sympathikotonus die Belastbarkeit negativ beeinflussen können. Eine Modulation des vegetativen Nervensystems durch BAT scheint daher im Gegensatz zur medikamentösen Therapie die Belastbarkeit nicht negativ zu beeinflussen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die BAT nicht nur den Sympathikus, sondern auch den Parasympathikus anspricht und damit das Gleichgewicht beider Systeme nicht negativ beeinflusst wird.

Der 6-Minuten-Gehtest wurde ebenfalls im Rahmen der DEBuT-HT Studie mit 14 Patienten und im Rahmen des Rheos System Trials mit 21 Patienten durchgeführt. Im Rheos Trial zeigten die Patienten schon nach drei Monaten einer Verbesserung um 22 m Gehstrecke. In dieser Studie konnte nach sechs Monaten lediglich eine Gehstreckenverbesserung um 12 m gezeigt werden (statistisch nicht signifikant). Nach 12 Monaten zeigten DEBuT-HT und Rheos System Trials Verbesserungen um 48 m bzw. 37 m. Diese Daten stehen für unsere Studie noch aus. In einem Kollektiv von sechs Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz konnte eine Verbesserung der Gehstrecke von 53 m ($p < 0,05$) nach sieben Monaten BAT gezeigt werden (Halbach et al. 2013). Aufgrund der geringen Zahl der Probanden in den untersuchten Kollektiven und der nicht einheitlichen Untersuchungszeitpunkte können aus diesen Zahlen nur Trends abgeleitet werden.

4.4 Bewertung der elektrokardiographischen und echomorphologischen Ergebnisse

Das EKG zeigte eine Frequenzverlangsamung, die knapp das Signifikanzlevel verpasste ($-6,3 \pm 11,6$ bpm, $p=0,06$) und eine signifikante Verbreiterung des QRS Komplex ($+8,7 \pm 21,8$ ms, $p=0,04$) bei einer verlängerten QTc-Zeit ($+8,4 \pm 24,5$ ms, $p=0,07$). Obwohl keine Veränderung der PQ-Zeit beobachtet werden konnte ($+0,7 \pm 20,5$, $p=0,86$), traten im Beobachtungszeitraum zwei neue AV-Blockierungen auf: Durch die Erhöhung des Vago- und Herabsetzen des Sympathotonus scheint es zu negativen dromotropen Effekten im Reizleitungssystem zu kommen. Die Gefahr höhergradiger AV-Blockierungen muss zukünftig bei der Indikationsstellung bedacht und durch regelmäßige, engmaschige EKG Ableitungen kontrolliert werden.

Unter BAT kam es in einem Fall zum Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) mit symptomatischen Pausen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass dieses VHF bradykard durch BAT getriggert war; beispielsweise konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass Herzfrequenz senkende Medikamente wie Ivabradin das Auftreten von VHF triggern können (Martin et al. 2014). Eine weiterer häufiger Grund für VHF ist die atriale Dilatation: Die LIFE Studie zeigte, dass die Vorhofdilatation sowohl zur Genese als auch zur Erhaltung des Vorhofflimmerns beiträgt (Wachtell et al. 2008). Die vorausgegangenen Studien zur BAT sahen die Möglichkeit des Rückganges der atrialen Dilatation, was die Hoffnung eines negativen Effektes auf die Inzidenz jener Erkrankung durch die Barorezeptorstimulation schürte. Diese Studie konnte nach sechs Monaten zunächst nur ein Sistieren der atrialen Dilatation zeigen (LA A1: $+0,5 \pm 3,8$ cm², $p=0,53$; LA A2: $+1,4 \pm 7,1$ cm², $p=0,33$). Der Befund eines neu aufgetretenen VHF ist daher kritisch zu hinterfragen: Enttäuscht die Therapie die Hoffnungen einer geringeren Inzidenz des VHF oder ist das VHF als Folge einer schon lange vorbestehenden Vorhof-Dilatation zu sehen? Der betroffene Patient zeigte in der 2. Visite einen im Vergleich zur Voruntersuchung eher verkleinerten Vorhof (LA A1: $-1,4$ cm²; LA A2: $-5,2$ cm²). Des Weiteren ist fraglich, ob die zusätzlichen aufgetretenen symptomatischen Pausen

unabhängig von der BAT zu sehen sind oder durch die negativ dromotropen Effekte der -durch die Stimulation provozierten- vegetativen Veränderungen zu erklären sind.

Die Echokardiographie zeigte heterogene Effekte der BRS auf das Herz: Die beobachteten Veränderungen waren nicht immer gleich gerichtet; so konnte ein Rückgang der kardialen Hypertrophie gezeigt werden, jedoch auch eine Verschlechterung der diastolischen Funktion; gleichzeitig war der E/E' Wert nicht signifikant verändert ($p=0,15$). Bluthochdruck gilt als Risikofaktor für linksventrikuläre Hypertrophie (Cuspidi et al. 2002; Sega et al. 2001); die Größe des linksventrikulären Massenindex korreliert positiv mit derjenigen des Bluthochdrucks. Sowohl linksventrikuläre Hypertrophie selbst als auch die aHTN sowie KHK werden weiter als unabhängige Hauptrisikofaktoren für das Entstehen einer diastolischen Dysfunktion (Fischer et al. 2003) gewertet, die schließlich zu einer diastolischen Herzinsuffizienz führen kann (s.1.1.3).

Die Erhöhung des Grades der diastolischen Dysfunktion trotz der Reduktion des Blutdrucks sowie der linksventrikulären Hypertrophie zeigt die Schwierigkeit, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten. Eine weitere Verbesserung beider Risikofaktoren ist Ziel der BAT. Da jedoch ein vermehrtes Auftreten der DD nicht nur bei Hypertonikern (Zanchetti et al. 2007; Almontaser et al. 2007), sondern auch bei Diabetikern (Wachter et al. 2007) beobachtet werden konnte, wirft dies die Frage auf, ob um das Fortschreiten der kardialen Dysfunktion zu verhindern, die weiteren Risikofaktoren wie Diabetes einem strengeren Monitoring unterworfen werden müssen. Das in der BAT Studie untersuchte Patientenkollektiv war in 36,36 % der Fälle an Diabetes erkrankt; der HbA1c als Indikator der Blutzuckerwerte der vergangenen 3 Monate wurde während des Beobachtungszeitraumes nicht erfasst und so ist nicht klar, ob eine angemessene antidiabetische Therapie durchgeführt wurde. Weiterhin ist nicht klar, in wie weit die Veränderungen ein Fortschreiten der Grunderkrankung geschuldet sind, dies müssen randomisiert kontrollierte Studien zeigen.

Der zweite signifikante Funktionsparameter, die Dezelerationszeit, war reduziert. Eine verlängerte Dezelerationszeit (> 240 ms), ebenso wie ein erhöhtes E zu E' Verhältnis, ist hinweisend auf eine Relaxationsstörung des Ventrikels. Da jedoch im 2. Stadium eine Pseudonormalisierung des transmitralen Flussprofils stattfindet, die auch eine Verkürzung der Dezelerationszeit zufolge hat, ist dieser Parameter singular nicht verwertbar. Acht Patienten präsentierten jedoch einen Übergang von Stadium eins der diastolischen Dysfunktion auf Stadium zwei; folglich ist die Verkürzung der Dezelerationszeit wahrscheinlich als Pseudonormalisierung eines eigentlich höheren pulmonalkapillären und linksatrialen Drücken ausgesetzten Herzens zu sehen.

Bisognano et al. untersuchten ebenfalls Patienten, die aufgrund eines Hypertonus mit einem Barorezeptorschrittmacher versorgt worden war, bezüglich echomorphologischer Veränderungen. Sie fanden in ihrer zur BAT Studie vergleichbar großen Kohorte ($n=34$ nach 3 Monaten, $n=21$ nach 12 Monaten), die eine Subgruppe der Proof of Principle DEBuT-HT Studie entsprang, signifikante Verbesserungen der linksatrialen sowie linksventrikulären Strukturen (Signifikante Veränderungen in absoluten Zahlen 12 Monate nach Baseline: LA $-2,4$ mm, IVS -1 mm, PW -1 mm, LV_{ed} $-1,6$ mm, LV_{es} $-2,4$ mm, LVM $-52,8$ g, LVMI $-24,6$ g/m²). Bezüglich der kardialen Funktion zeigten sie ebenso Verbesserungen (Signifikante Veränderungen in absoluten Zahlen, 12 Monate nach Baseline: LVEF $+2$ %, mitrale A-Welle $-0,11$ cm/s) (Bisognano et al. 2011a). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Arbeitsgruppe in einer 46

Patienten starken Kohorte ebenfalls 12 Monate post BAT Aktivierung (Bisognano et al. 2011b). Diese Kohorte war Teil der Pivotal Phase III Studie. Die in beiden Studien beschriebenen Werte waren in der vorliegenden Studie nur in Teilen reproduzierbar. So konnte auch die BAT Studie eine Verlangsamung in der A-Welle zeigen, die Ejektionsfraktion blieb aber unverändert ($p=0,85$).

Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass der Beobachtungszeitraum mit weniger als sechs Monaten unter optimaler Einstellung sehr kurz ist. Außerdem gibt es Device Unterschiede: Wie in 4.1 beschrieben arbeiteten beide Vergleichsstudien mit beidseitigen Karotiselektroden. Weiter muss erneut die Schwere der Vorerkrankungen des BAT Studien Kollektives bedacht werden. Die American Society of Echocardiography gibt in ihren Leitlinien zur Evaluation der links ventrikulären diastolischen Funktion Standardwerte an (Nagueh et al. 2009). Demnach war das untersuchte Kollektiv vor Therapiebeginn echokardiographisch deutlich auffällig mit einem beinahe zweifachen E/E' Verhältnis schon vor Therapiebeginn (Norm: E-Welle 73 ± 19 cm/s, A-Welle 69 ± 17 cm/s, E' 12 ± 4 cm/s, E/E' $6,7 \pm 2,2$). Die E-Welle war 7,41 cm/s somit schneller, die A-Welle sogar 14,77 cm/s. E' wurde in der Baseline Untersuchung 5,53 cm/s langsamer als der Standardwert gemessen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse muss beachtet werden, dass durch die kleine Größe der Kohorte, statistische Effekte zum Tragen kommen: Durch die geringe Anzahl von Patienten werden extreme Ergebnisse weniger Patienten überrepräsentiert, gute Ergebnisse vieler Patienten verschwinden durch die schlechten Ergebnisse einiger in der Statistik. Deshalb müssen die vorliegenden Ergebnisse an größeren Kollektiven überprüft werden.

Zuletzt ist es für die Bewertung der echokardiographischen Daten ein Untersucher Bias auszuschließen: Die Auswertung der echokardiographischen Untersuchung fand in standardisierten Messverfahren statt, um eine hohe Qualität der Untersuchungen zu gewährleisten. Allerdings konnten nicht alle Untersuchungen durch denselben Arzt erfolgen, wodurch Untersucher-abhängige Messunterschieden nicht vollständig auszuschließen sind. Der Bedarf für eine groß angelegte multizentrische randomisierte Studie durch zertifizierte Untersucher, um sicher die kardialen Effekte des aktuell bei Neuimplantationen verwandten Barostim neoTM Stimulators zu erfassen, besteht weiter fort.

4.5 Bewertung der metabolischen Veränderungen

Im Gegensatz zu vielen in der antihypertensiven Therapie eingesetzten Medikamente konnte BAT die Nüchtern glukosewerte signifikant verbessern und verschlechterte weder den BMI noch die Hyperglykämie und Hyperinsulinämie. Dies ist insbesondere daher wichtig, da sowohl eine gestörte Nüchtern glukose als auch ein pathologische Glukosetoleranz ein 1,5-faches Risiko für kardiovaskuläre bedingte Mortalität birgt. Die Beziehung zwischen dem Glukoselevel und dem kardiovaskulären Risiko setzt sich sogar unterhalb des Grenzwertes von 126 mg/dl, der den Diabetes definiert, fort (Coutinho et al. 1999; Barr et al. 2007). Die Barorezeptorstimulation stellt damit eine sinnvolle Therapie für Patienten mit Therapie-resistenter Hypertonie und einem gestörten Glukosemetabolismus dar, da sie als metabolisch günstig einzustufen ist im Gegensatz zu Beta-Blockern und Diuretika.

Der Zusammenhang zwischen Veränderungen des Sympathikotonus und dessen Einfluss auf metabolische Prozesse im menschlichen Körper war bislang Ziel pharmakologischer

Forschung. Für Moxonidin, einem zentralen Alpha-2-Rezeptoragonisten mit indirekter sympatholytischer Wirkung, ist eine Verbesserung des Glukose-Metabolismus beschrieben (Chazova et al. 2006). Die vorliegenden Ergebnisse konnten jedoch bezüglich des Glukose-Metabolismus keine signifikanten Verbesserungen nach 6 Monaten beweisen. Der HbA1c blieb im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte nahezu identisch ($P=0,85$). Dies entspricht den aktuellen Untersuchungen zu Akuteffekten der Barorezeptorstimulation bezüglich Insulin Sensibilität und Glukose Verteilung, die ebenfalls keine Verbesserung aufzeigen konnten (May et al. 2014). Eine mögliche Erklärung des pharmakologisch bewiesenen Zusammenhangs zwischen sympathischer Überaktivität und Insulinresistenz wäre, dass hier eine Wechselwirkung ohne eindeutige Zuordnung von Kausalität und Wirkung stattfindet. So schlugen Lohmeier et al. vor, dass Hyperinsulinämie das sympathische Nervensystem stärker aktiviert als eine verstärkte sympathische Aktivität Insulinresistenz verursacht (Lohmeier et al. 2007).

Mahfoud et al. fanden in einem renal denervierten Kollektiv mit signifikanter Blutdruckabsenkung eine Verbesserung der Nüchternglukose und Glukosetoleranz, der Insulin- sowie der C-Peptidlevel und des HOMA Indexes (Mahfoud et al. 2011). Die wirft die Frage auf, ob der Effekt des Sympathikus auf die Stoffwechsellage insgesamt geringer ausfällt als der Effekt der eigentlichen Blutdrucksenkung unabhängig ihrer Kausalität; der Verbesserung der Nüchternglukose also nicht neural sondern durch direkte Wirkung am Endothel vermittelt wird.

4.6 Bewertung des Gesundheitsempfindens der Patienten sowie der Nebenwirkungen

Dem *Global Self Assessment* Test war zu entnehmen, dass die Patienten ihr gesundheitliches Wohlbefinden sechs Monate nach Therapiebeginn als unverändert einschätzten ($p=0,6$). Obwohl die numerisch größten Veränderungen in der Reduktion von Symptomen erfasst wurden (Innere Unruhe $-22,6\%$, $p=0,02$; Kopfschmerz $-16,1\%$, $p=0,13$), konnten die Patienten subjektiv keine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes erkennen. Als häufigster negativer Effekt wurde die Müdigkeit genannt ($+16,1\%$, $p=0,02$); dass es durch die Absenkung des RR hierzu kommt, ist aus der medikamentösen Therapie bekannt (Ko et al. 2002). Da die Patienten es jedoch als unangenehmen Nebeneffekt der Therapie werten, muss weiterhin bei der Aufklärung der Patienten dieser Sachverhalt erläutert werden.

Weitere Verschlechterungen gaben die Patienten bezüglich ihrer Dyspnoe an; diese Effekte waren jedoch nicht signifikant. In der Auskultation präsentierten zwei BAT Patienten pulmonale Rasselgeräusche, die vor der Therapie nicht auskultierbar waren. Mit Absinken des intravasalen Drucks wäre aus pathophysiologischer Sicht eher mit einem Rückgang der Dyspnoe sowie der pulmonalen Ödeme zu rechnen. Ein Drop Out innerhalb dieser Studie erfolgte aufgrund einer schweren Pneumonie, die eine Frist gerechte Untersuchung nicht möglich machte. Die DEBuHT Studie berichtete in ihrem Kollektiv von einer Hospitalisierung aufgrund eines schweren Lungenödems. Um Parallelen aufzuzeigen, sind diese vereinzelt Ereignisse nicht ausreichend; dennoch gilt es die pulmonalen Effekte der Therapie genauer zu beobachten. Daher werden aktuell die Hospitalisierungspflichtigen Erkrankungen des BAT Patientenkollektivs ausgewertet und in der Dissertationsarbeit von Luca-Yves Lehnig diskutiert.

4.7 Limitationen

Die größte Limitation dieser Studie ist ihre geringe Fallzahl, dies kann dazu führen, dass ein Fehler 2. Art in der Analyse auftritt, die Nullhypothese also irrtümlich beibehalten wird, da ein

unerwünschter Effekt in einer kleinen Kohorte überrepräsentiert ist. Konkret resultiert die geringe Fallzahl aus der derzeitigen Verfügbarkeit der Methode sowie ethischen Gesichtspunkten. Jene verbieten u.a. die Anwendung der Therapie für Hochrisiko Patienten sowie eine großzügigere Indikationsstellung für dieses invasive Verfahren.

Eine weitere Limitation ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Die hier erhobenen Befunde sollten daher in einer adäquat verblindeten randomisierten kontrollierten Studie reproduziert werden.

Aufgrund der Möglichkeit zur Medikamentenadaptation durch den behandelnden Arzt ist nicht eindeutig möglich, den Effekt der BAT von dem der medikamentösen Therapie zu trennen.

Schließlich könnte die enge Patientenbindung durch die regelmäßige Vorstellung zur BAT Adjustierung das Gesundheitsverhalten der Patienten positiv beeinflusst haben, z.B. durch verstärkte körperliche Aktivität oder Ernährungsumstellung. Ein Hawthorne Effekt ist folglich nicht auszuschließen, der besagt, dass Teilnehmer einer Studie ihr gewohntes Verhalten ändern, weil sie wissen, dass sie beobachtet werden.

4.8 Ausblick

Es bedarf weiterer Folgeuntersuchungen um zu ermitteln, ob die Absenkung des Sympathikotonus durch die strukturelle Verbesserung des Herzens sowie die verbesserte Gefäßdynamik kompensiert werden kann und damit schlussendlich die Patienten sowohl unter maximaler als auch unter submaximaler Belastung bessere Leistungen erbringen können.

In Anbetracht der sehr heterogenen Effekte muss mit wachsender Einschlusszahl die Subgruppenanalyse Responder vs Non-Responder bzw. Intermediate Responder weiter verfolgt werden, um zukünftig diejenigen Patienten besser identifizieren zu können, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von der der Therapie profitieren werden und auch nur für diese Patienten die Therapie zugänglich zu machen.

Das Rheos Pivotal Trial erlaubt eine optimistische Erwartungshaltung der demnächst anfallenden 12 und 24 Monats Follow Up Daten. Sie erreichte den primären Endpunkt der erhaltenden Effizienz („Sustained Efficacy“), die definiert wurde als Reduktion des systolischen Blutdrucks um mindestens 10 mmHg nach 12 Monaten, wobei zusätzlich 50 % des nach sechs Monaten erreichten Reduktionswertes erhalten bleiben müssen. Dies lässt für unsere Studienpopulation weitere RR Reduktion oder zumindest den Erhalt der erreichten Absenkung erwarten. Da der Barorezeptorschrittmacher innerhalb der ersten sechs Monate erst stufenweise auf sein optimales Stimulationsmaß angepasst wird, liegt ein -im Verhältnis zu den über Jahren erworbenen Schäden- kurzer Zeitraum vor, in dem die die Therapie optimal wirken kann. Die 12 und 24 Monatsergebnisse lassen daher Ergebnisse erwarten, die eindeutiger den Einfluss der Barorezeptorstimulationstherapie und kardioprotektive Effekte zeigen. Bei der Bewertung der Ergebnisse muss weiter beachtet werden, dass ein Ausbleiben von weiteren funktionellen Verschlechterung ein Therapieerfolg für dieses Risikokollektiv ist. Dieser Erfolg kann jedoch ohne Vergleichskohorte numerisch nicht beschrieben werden.

5 Zusammenfassung

Die Therapie-refraktäre Hypertonie ist definiert als eine unzureichende Blutdruckkontrolle trotz Therapie mit drei Antihypertensiva, wobei eines dieser Medikamente ein Diuretikum sein muss. Für diese Patientengruppe besteht der Bedarf nicht pharmakologischer Therapieoptionen. Eines dieser Verfahren, die elektrische Stimulation des Barorezeptors, hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen, nachdem es in einer doppelt-verblindeten, Plazebo-kontrollierten Studie eine signifikante Verbesserung des Blutdrucks gezeigt hatte.

Ziel der vorliegenden Studie war es, bei Patienten, die die oben beschriebene Therapie erhalten hatten, neben Veränderungen des Blutdrucks auch Veränderungen an den Endorganen (z.B. Herz, Niere), Veränderungen der kardiopulmonale Belastbarkeit, des Gesundheitsbefindens und des Glukosestoffwechsels zu untersuchen.

33 Patienten (49 % männlich, mittleres Alter 61 Jahre, mittlerer BMI 32 kg/m², 36 % Diabetiker) wurden vor der Implantation eines Barorezeptorstimulators und sechs Monate danach untersucht. Es zeigte sich nach sechs Monaten Therapie eine Verringerung des systolischen Blutdrucks um $15,2 \pm 26,1$ mmHg ($p=0,003$). Der diastolische Druck verringerte sich tendenziell, aber nicht signifikant ($-5,5 \pm 13,2$ mmHg ($p=0,11$)). Die Herzfrequenz verminderte sich um $3,1 \pm 11,8$ Schläge pro Minute, verpasste damit aber das Signifikanzniveau ($p=0,15$). Gleichzeitig erfolgte eine Reduktion der Antihypertensiva um 0,4 Medikamente ($p=0,045$).

Die Patienten schätzten ihr Gesundheitsbefinden dem *Global Self Assessment* Test zufolge als unter der Therapie nicht verändert ein ($p=0,61$). Sie gaben allerdings signifikant seltener Beschwerden im Sinne einer Inneren Unruhe an ($p=0,02$); jedoch klagten sie häufiger über Müdigkeit ($p=0,02$).

In der Spiroergometrie zeigten die Patienten nach sechs Monaten eine stabile Sauerstoffaufnahme, eine unveränderte peak VO₂ und eine unveränderte Leistung bei reduzierten Blutdruckwerten. Hinweise für eine Veränderung der Herzfrequenz unter Belastung zeigten sich nicht. Die zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest veränderte sich ebenfalls nicht. Im Echo war ein Rückgang der Dimensionen der posterioren linksventrikulären Wand (PW_{es}: $-2,4 \pm 4,8$ mm, $p=0,02$) erkennbar, die gesamte linksventrikuläre Masse war nicht signifikant verändert. Die Parameter der systolischen echokardiographischen Herzfunktion waren nicht verändert; unter Therapie verschlechterte sich die diastolische Funktion ($p=0,04$). In der EKG-Analyse zeigte sich die PQ-Zeit konstant, die QRS-Breite nahm um 9 ms zu ($p=0,04$), die QTc-Zeit war unter Therapie unverändert. Der BNP-Wert zeigte keine Veränderungen ($p=0,46$). Die Analysen des Glukosemetabolismus ergaben reduzierte Werte der Nüchternglukose ($P < 0,01$); der Glukosewert zwei Stunden nach der Zuckerbelastung war nach sechs Monaten Therapie ($p=0,94$) unverändert.

Diese Ergebnisse sollten in einem nächsten Schritt im Rahmen einer adäquat verblindeten randomisierten Studie reproduziert werden.

6 Literaturverzeichnis

- Agre JC, Leon AS, Hunninghake DB, McNally MC, Bell C (1986): The Effects of Methyldopa and Propranolol on the Response to Dynamic and Static Exercise During Treatment of Mild Exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 6, 214–230
- Alexander RW (1995): Hypertension and the Pathogenesis of Atherosclerosis: Oxidative Stress and the Mediation of Arterial Inflammatory Response: A New Perspective. *Hypertension* 25, 155–161
- Almuntaser I, Brown A, Murphy R, Crean P, King G, Mahmud A, Feely J (2007): Comparison of Echocardiographic Measures of Left Ventricular Diastolic Function in Early Hypertension. *Am J Cardiol* 100, 1771–1775
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB (1991): An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 83, 356–362
- Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM et al. (2007): Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glukose Toleranz: The Australian Diabtetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 116, 151–157
- Beckett L, Godwin M (2005): The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 5, 18
- Benesch L, Bjarnason-Wehrens B, Cordes C, Franz I, Grunze M, Gysan D, Hoberg E, Hoffmann K, Klein G, Miche E et al. (2003): Umsetzungsempfehlung der Leitlinie Arterielle Hypertonie für die kardiologische Rehabilitation. *Herzmedizin* 20, 209–222
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M et al. (2014): A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 370, 1393–1401
- Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, Lovett EG, deLeeuw P (2011a): Improved Cardiac Structure and Function With Chronic Treatment Using an Implantable Device in Resistant Hypertension. *J AM Coll Cardiol* 57, 1787–1788
- Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Sanchez LA, Sica DA (2011b): Baroreflex Hypertension Therapy improves Cardiac Structure and Function in Resistant Hypertension: Results from the Pivotal Trial of the Rheos System. *J AM Coll Cardiol* 57, E491
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw, P. W., Sica DA (2011c): Baroreflex Activation Therapy Lowers Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *J AM Coll Cardiol* 58, 765–773
- Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre, K. M., Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM et al. (1993): Prediction of Mortality and Morbidity With a 6-Minute Walk test in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *JAMA* 270, 1702–1707

- Borg G: Borg's perceived exertion and pain scales. Human Kinetics, Champaign Il.1998.
- Boron WF, Boulpaep EL: Medical physiology: A cellular and molecular approach. Updated Second Edition, Updated second edition; Saunders Elsevier, Philadelphia 2012
- Boutouyrie P (2010): Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Eur Heart J 31, 2338–2350
- Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Böhm M, Hoppe UC (2012): Effects of Renal Sympathetic Denervation on Arterial Stiffness and Central Hemodynamics in Patients With Resistant Hypertension. J AM Coll Cardiol 60, 1956–1965
- Britton KA, Gaziano JM, Djousse L (2009): Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. Eur J Heart Fail 11, 1129–1134
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D et al. (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. Hypertension 51, 1403–1419
- Chapleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM (1989): Pulsatile activation of baroreceptors causes central facilitation of baroreflex. Am J Physiol Heart Circ Physiol 256, H1735-H1741
- Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E (2006): Moxonidin improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. Diabetet Obes Metab 8, 456–465
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR et al. (2003): ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. J AM Coll Cardiol 42, 954–970
- Chick TW, Halperin AK, Gacek M (1988): The effect of antihypertensive medications on exercise performance: a review. Med Sci Sports Exerc 20, 447–454
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT et al. (2003): The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 289, 2560–2572
- Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S (1999): The Relationship Between Glucose and Incident Cardiovascular Events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. Diabetes Care 22, 233–240
- Crawford DW, Blankenhorn DH (1991): Arterial wall oxygenation, oxyradicals, and atherosclerosis. Atherosclerosis 89, 97–108
- Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S (2001): Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. Am Heart J 142, 698–703

- Devereux RB, Reichek N (1977): Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 55, 613–618
- DiBona GF, Kopp UC (1997): Neural Control of Renal Function. *Physiol Rev* 79, 75–197
- Duffey DJ, Horwitz LD, Brammell HL (1984): Nifedipine and the conditioning response. *Am J Cardiol* 53, 908–911
- Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss 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). *Eur J Heart Fail* 12, 874–882
- Edelmann F, Gelbrich G, Duvinage A, Stahrenberg R, Behrens A, Prettin C, Kraigher-Krainer E, Schmidt AG, Düngen H, Kamke W et al. (2013a): Differential interaction of clinical characteristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction-Results of the Aldo-DHF trial. *Int J Cardiol* 169, 408–417
- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M et al. (2013b): Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA* 309, 781–791
- Evans JG, Rose G (1971): Hypertension. *Hypertension* 27, 37–42
- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P (2004): The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000: A Rising Tide. *Hypertension* 44, 398–404
- Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Döring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H (2003): Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 24, 320–328
- Fisher JP, Paton JFR (2012): The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens* 26, 463–475
- Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R et al. (2001): Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 104, 1694–1740
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL (1998): New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J AM Coll Cardiol* 32, 865–875
- Gasse C, Hense H, Stieber J, Döring A, Liese AD, Keil U (2001): Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control

- of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. *J Hum Hypertens* 15, 27–36
- George B, Bantwal G, Ayyar V, Mathew V (2014): Occurrence of Increased Arterial Stiffness in a Cohort of Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus When Compared to Normoglycemic Controls. *J Diabetes Sci Technol* 2, 138–144
- Grassi G (2010): Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 23, 1042–1060
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley S, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132, 919–923
- Hajjar I, Kotchen TA (2003): Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 290, 199–206
- Halbach M, Hicketier T, Madershahian N, Brandt MC, Velden R, Lovett E, Hoppe UC, Müller-Ehmsen J (2013): Baroreflex Activation Therapy improves NTproBNP and six-minute walk distance in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 61, E744
- Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, Peters T, Sweep FC, Haller H, Pichlmaier AM et al. (2010): Carotid Baroreceptor Stimulation, Sympathetic Activity, Baroreflex Function, and Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Hypertension* 55, 619–626
- Hoppe UC, Brandt M, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H (2012): Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens* 6, 270–276
- Howard JP, Nowbar AN, Francis DP (2013): Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4121 patients with focus on trial design: the CONVERGE report. *Heart* 99, 1579–1587
- Hsu C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C (2005): Elevated Blood Pressure and Risk of End-Stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease. *Arch Intern Med* 165, 923–928
- Janhsen K, Strube H, Starker A: Hypertonie (Gesundheitsberichterstattung des Bundes H. 43); Robert Koch-Inst., Berlin 2008
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L et al. (2004): Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet* 363, 2022–2031
- Judd E, Calhoun DA (2014): Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 28, 463–468

- Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW (2013): Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 31, 766–774
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J (2005): Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet* 365, 217–223
- Kirchheim HR (1976): Systemic Arterial Baroreceptor Reflexes. *Physiol Rev* 56, 100–176
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM (2002): β -Blocker Therapy and Symptoms of Depression, Fatigue, and Sexual Dysfunction. *JAMA* 288, 351–357
- Kroon AA, Bisognano JD, Bach DS, Kaufmann CL, de Leeuw, P. W. (2010): Baroreflex Activation Therapy Improves Functional Capacity and Reduces Left Ventricular Mass Index: Results from European and United States Trials of the Rheos System. *J Hypertens* 28, 16,94
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S et al. (2009): Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof of principle cohort study. *The Lancet* 373, 1275–1281
- Law MR, Morris JK, Wald NJ (2009): Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338, b1665
- Leitlinien 2013 für das Management der arteriellen Hypertonie: ESC Pocket Guidelines. o.O. 2013
- Leon AS, McNally C, Casal D, Grimm R, Crow R, Bell C, Hunningshake DB (1986): Enalapril Alone and in Combination With Hydrochlorothiazide in the Treatment of Hypertension; Effect on Treadmill Exercise Performance. *J Cardiopulm Rehabil* 6, 251–256
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2002): Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet* 360, 1903–1913
- Liao K, Yu L, He B, Huang B, Yang K, Saren G, Wang S, Zhou X, Jiang H (2014): Carotid Baroreceptor Stimulation Prevents Arrhythmias Induced by Acute Myocardial Infarction through Autonomic Modulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 64, 431–437
- Lohmeier TE, Dwyer TM, Irwin ED, Rossing MA, Kieval RS (2007): Prolonged Activation of the Baroreflex Abolishes Obesity-Induced Hypertension. *Hypertension* 49, 1307–1314
- Lüders S, Franz IW, Hilgers KF, Homuth V, Mengden T, Tholl U, Eckert S, Sanner B (2005): Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring. *Dtsch med Wochenschr* 130, 2664–2668

- MacMahon S (1990): Blood pressure, stroke, and coronary heart disease *1Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet* 335, 765–774
- Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA et al. (2011): Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Circulation* 123, 1940–1946
- Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T et al. (2013): Ambulatory Blood Pressure Changes After Renal Sympathetic Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *Circulation* 128, 132–140
- Mancia G, Sega R, Bravi C, Vito G de, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A (1995): Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 13, 1377–1390
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer G de, Dominiczak A et al. (2013): 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34, 2159–2219
- Martin R, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD (2014): Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 100, 1506–1510
- Matthews DR, Hosker AS, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985): Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412–419
- May M, Ahrens J, Menne J, Haller H, Beige J, Eckert S, Jordan J, Engeli S (2014): Limited Acute Influences of Electrical Baroreceptor Activation on Insulin Sensitivity and Glucose Delivery: A Randomized, Double-Blind, Crossover Clinical Study. *Diabetes* 63, 2833–2837
- Medical research council working party (1985): MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 291, 97–104
- Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA (2007): Cardiovascular Features of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Versus Nonfailing Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy in the Urban Baltimore Community. *J AM Coll Cardiol* 49, 198–207
- Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, Morrison H, Li W, Wang X, Di C et al. (2014): Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure. *N Engl J Med* 371, 601–611
- Moser M, Setaro JF (2006): Resistant or Difficult-to-Control Hypertension. *N Engl J Med* 335, 385–392

- Murphy J, Coster G (1997): Issues in Patients Compliance. *Drugs* 54, 797–800
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A (2009): Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 22, 107–133
- Niiranen TJ, Maki J, Puukka P, Karanko H, Jula AM (2014): Office, Home, and Ambulatory Blood Pressures as Predictors of Cardiovascular Risk. *Hypertension* 64, 281–286
- Parati G, Omboni S, Staessen J, Thijs L, Fagard R, Ulian L, Mancia G (1998): Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the `white-coat` effect. *J Hypertens* 16, 23–29
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, Keulenaer G de, Leite-Moreira AF et al. (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539–2550
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JI, Garcia-Barreto D, Keltai M et al. (2003): A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 290, 2805–2816
- Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE (2002): Masked Hypertension. *Hypertension* 40, 795–796
- Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR (2001): Association Between Smoking and Blood Pressure: Evidence From the Health Survey for England. *Hypertension* 37, 187–193
- PROGRESS Collaborative Group (2001): Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet* 358, 1033–1041
- Prugger C, Heuschmann PU, Keil U (2006): Epidemiologie der Hypertonie in Deutschland und weltweit. *Herz* 31, 287–293
- Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S et al. (2010): Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. *J AM Coll Cardiol* 56, 1254–1258
- Schrader J, Lüders S, Herbold M, Schrandt G (2000): Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR Study): a randomised, prospective long-term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens* 14, 435–440

- Seller H, Illert M (1969): The Localization of the First Synapse in the Carotid Sinus Baroreceptor Reflex Pathway and its Alteration of the Afferent Input. *Pflugers Arch* 306, 1–19
- Sica D, Bisognano J, Nadim M, Sanchez L, Bakris G (2011): Individualized Programming Demonstrates Feasibility of Unilateral Approach to Delivery of Baroreflex Activation Therapy. *J Clin Hypertens* 13, A10
- Simplicity HTN-2 Investigators (2010): Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet* 376, 1903–1909
- Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Böhm M, Krum H (2011): Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 100, 1049–1057
- Stewart G (1979): Lowering Blood Pressure. *The Lancet* 8139, 422
- Stewart KJ, Effron MB, Valenti SA, Kelemen MH (1990): Effects of diltiazem or propranolol during exercise training of hypertensive men. *Med Sci Sports Exerc* 22, 171–177
- Stork J, Schrader J, Labrot B, Mann H, Nöring R (1992): Arbeitsassoziierter Blutdruckanstieg und Hypertonieprävalenz - eine Querschnittsuntersuchung. *Zbl Arbeitsmed* 42, 468–472
- The ACCORD Study Group (2010): Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 362, 1575–1585
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2003): Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 26, 3160–3167
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000): Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High Risk Patients. *The New England Journal of Medicine* 342, 145–153
- Todd ME (1992): Hypertensive structural changes in blood vessels: Do endothelial cells hold the key? *Can J Physiol Pharmacol* 312, 536–551
- Topol EJ, Traill TA, M.R.C.P., Fortuin MD (1985): Hypertensive Hypertrophic Cardiomyopathy of the Elderly. *N Engl J Med* 312, 277–283
- Trepel M: *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 5. Aufl; Urban & Fischer in Elsevier, München 2012
- Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Barth C, Lenski M, Kindermann M, Brandt MC, Hoppe UC, Krum H, Esler M et al. (2011): Cardiorespiratory Response to Exercise After Renal Sympathetic Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 58, 1176–1182
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D (2001): Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 345, 1291–1297

- Wachtell K, Devereux RB, Lyle PA, Okin PM, Gerds E (2008): The left atrium, atrial fibrillation, and the risk of stroke in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2, 507–513
- Wallbach M, Lehnig L, Schroer C, Helms H, Lüders S, Patschan D, Patschan S, Müller GA, Wachter R, Koziolok MJ (2014): Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 32, 1–6
- Wallbach M, Lehnig L, Helms H, Schroer C, Müller GA, Wachter R, Koziolok MJ (2015): Long-term effects of baroreflex activation therapy on glucose metabolism. *Acta Diabetol* 52, 829–835
- Whitworth JA (2005): Blood pressure and control of cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 1, 257–260
- World Health Organization: Reducing risks, promoting healthy life: The world health report 2002 (The world health report 2002); World Health Organization, Genève 2002
- Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, Mohaupt M, Kroon AA, de Leeuw, P. W., Schmidli J, Allemann Y, Delacretaz E (2009): Effects of Chronic Baroreceptor Stimulation on the Autonomic Cardiovascular Regulation in Patients With Drug-Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension* 54, 530–536
- Zanchetti A, Cuspidi C, Comarella L, Rosei A, Ambrosioni E, Chiariello M, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Salvetti A et al. (2007): Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study. *J Hypertens* 25, 2158–2167
- Zhang P, Guo R, Li Z, Xiao D, Ma L, Huang P, Wang C (2014): Effect of smoking on common carotid artery wall elasticity evaluated by echo tracking technique. *Ultrasound Med Biol* 40, 643–649
- Zwingmann C, Wirtz M (2005): Regression zur Mitte. *Rehabilitation* 44, 244–251

7 Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit sind bereits in folgende Publikation eingegangen:

Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Hasenfuss G, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ (2014): Impact of Baroreflex Activation Therapy on Renal Function- A Pilot Study. *Am J Nephrol* 40, 371-38

Wallbach M, Lehnig L, Schroer C, Helms H, Lüders S, Patschan D, Patschan S, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ (2014): Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 32, 1–6

Wallbach M, Lehnig L, Helms H, Schroer C, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ (2015): Long-term effects of baroreflex activation therapy on glucose metabolism. *Acta Diabetol* 52, 829–835

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Professor Rolf Wachter für die Betreuung in allen Phasen dieser Dissertation. Außerdem danke ich Herrn Professor Michael Koziolk sowohl für die freundliche Kooperation mit der Nephrologie, als auch für sein Interesse und die Unterstützung am Fortschritt dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Luca Yves Lehnig für die kollegiale, hilfsbereite und nette Zusammenarbeit während der Datenerhebung und –auswertung, sowie bei den Study Nurses Christine Biegler und Anja Eckermann für ihren Einsatz für diese Studie.

Weiter möchte ich mich bei Mark Weber-Krüger für die Unterstützung bei der Datenerhebung bedanken und bei Dr. Manuel Wallbach, der als Ansprechpartner bei Fragen zur Studie und ihrer Auswertung half.

Schließlich bedanke ich mich bei dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V., das meine Doktorarbeit durch ein Stipendium unterstützt hat.

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 02.01.1989 in Kiel als drittes Kind meiner Eltern Heinrich-Hermann und Ulrike Caroline Schroer.

Zwischen 1995 und 1999 besuchte ich die Reventlouschule in Kiel und anschließend das altsprachliche Gymnasium Kieler Gelehrtenschule. 2005/2006 verbrachte ich ein Schuljahr am Clifton College, Bristol, England. 2008 erlangte ich in Kiel das Abitur.

Nach neunmonatigem Auslandsaufenthalt in Australien begann ich im Sommersemester 2009 das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen. 2011 bestand ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im Frühjahr 2014 den Zweiten Abschnitt. Im November 2014 begann ich mein Praktisches Jahr im Fach Chirurgie am Tygerberg Hospital, Stellenbosch University, Western Cape, Südafrika. Das 2. Tertial absolvierte ich in der Anästhesiologie. Die erste Tertialhälfte verbrachte ich am Kantonspital Lachen, Kanton Schwyz, Schweiz; die zweite Tertialhälfte absolvierte ich in der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Das Praktische Jahr schloss ich nach dem dritten Tertial an der Universitätsmedizin Göttingen im Fachbereich der Inneren Medizin im Oktober 2015 ab. Im November desselben Jahres erlangte ich mit Bestehen des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung meine Approbation.

Während meines Studiums war ich von 2012 bis 2013 als Tutorin für Innere Medizin im Skills Lab der Universitätsmedizin Göttingen, genannt STÄPS, tätig und leitete in den letzten Semestern den Fachbereich Innere Medizin innerhalb des STÄPS.

Die Arbeit an der hier vorliegenden Doktorarbeit begann ich im Sommer 2012. Von Mai 2014 bis Oktober 2014 wurde die Promotion durch ein Stipendium des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung unterstützt.