

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

**Analyse organoprotektiver Effekte
durch eine renale Denervation
zur Behandlung der Therapie-refraktären
arteriellen Hypertonie**

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

vorgelegt von
Paul Schulze Brock
aus
Coesfeld
Göttingen 2018

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent:	Prof. Dr. med. M. R. Schroeter
Ko-Referent:	PD Dr. med. M. Wallbach
Drittreferent:	Prof. Dr. med. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 26.03.2019

Hiermit erkläre ich, Paul Schulze Brock, die Dissertation mit dem Titel
"Analyse organoprotektiver Effekte durch eine renale Denervation zur Behandlung
der Therapie-refraktären arteriellen Hypertonie" eigenständig angefertigt und keine
anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Arterielle Hypertonie.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiologie und Klassifikation	2
1.1.3 Pathophysiologie.....	2
1.1.4 Folgen des arteriellen Hypertonus	3
1.1.5 Leitliniengerechte Therapie.....	6
1.1.6 Therapie-refraktärer arterieller Hypertonus.....	6
1.1.7 Renale Denervation.....	10
1.1.8 Komplikationen der kathetergestützten renalen Denervierung.....	13
1.2 Ziel der Arbeit.....	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1 Studiendesign.....	16
2.2 Patientenselektion und präinterventionelle Diagnostik	16
2.3 Follow-up.....	17
2.4 Methoden der klinischen Datenerhebung	19
2.4.1 Anamnese.....	20
2.4.2 Fragebögen zu psychischem Befinden und Lebensqualität	22
2.4.3 Körperliche Untersuchung.....	25
2.4.4 6-Minuten-Gehtest.....	27
2.5 Labordiagnostik.....	28
2.6 Elektrokardiographie.....	29
2.7 Echokardiographie.....	30
2.8 Statistik.....	30
3. RD-Prozedur	31
3.1 Periinterventionelles Management.....	31
3.2 Medtronic-Katheter.....	31
3.3 Prozedur der renalen Denervation.....	32
3.4 Prozedurdaten.....	33
4. Ergebnisse.....	35
4.1 Demographische Eigenschaften des Göttinger Patientenkollektiv der RD.....	35
4.2 Sicherheit der Intervention anhand prozeduraler Ergebnisse	36
4.3 Follow-up nach 6 Monaten	37

4.3.1	Körperliche Konstitution	37
4.3.2	Entwicklung des Blutdruckes.....	38
4.3.3	Einfluss der RD auf das Herz.....	44
4.3.4	Einfluss der RD auf die Gefäße	60
4.3.5	Einfluss der RD auf die Lebensqualität	63
5.	Diskussion.....	67
5.1	Das Göttinger Patientenkollektiv im Vergleich mit anderen Studien zur RD.....	68
5.2	Bewertung der Blutdruckentwicklung.....	71
5.3	Langzeitentwicklung des Blutdruckes	79
5.4	Bewertung der Effekte auf das Herz	81
5.5	Bewertung der Effekte auf die Gefäße.....	86
5.6	Bewertung der Lebensqualität	88
5.7	Limitationen	89
5.8	Ausblick.....	90
6.	Zusammenfassung.....	91
7.	Literaturverzeichnis.....	93

Abkürzungsverzeichnis

ABPM	<i>ambulant blood pressure measure(ment)</i>
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
ALAT/GPT	Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AP	alkalische Phosphatase
ASAT/GOT	Asparagin-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
AT ₁ -Rezeptor	Angiotensin 1-Rezeptor
BL	Baseline
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BNP	humanes B-Typ-natriuretisches Peptid
BSA	<i>body surface area</i>
CK	Kreatininkinase
CK-MB	<i>Muscle-Brain type CK</i> , herzspezifische Kreatininkinase
CRP	C-reaktives Protein
CSNA	<i>Central Sympathetic Nervous System Integration</i>
cvRf	kardiovaskuläre(r) Risikofaktor(en)
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
eGFR	<i>estimated</i> GFR, geschätzte GFR
ES	Extrasystole(n)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society for Hypertension
FU	<i>follow-up</i> , Kontrolluntersuchung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate/ <i>glomerular filtration rate</i>
HbA1c	glykolisiertes Hämoglobin
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HF	Herzfrequenz
IL	Interleukin
IVS _{ED}	intraventrikuläre Septumdicke, enddiastolisch
K	Kalium
KHK	koronare Herzerkrankung
LA _{ES}	linkes Atrium, endsystolisch
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVD _{ED}	linksventrikulärer Durchmesser, enddiastolisch
LVM	linksventrikuläre Masse
LVMi	linksventrikulärer Massenindex
LVV _{ED}	linksventrikuläres Volumen, enddiastolisch
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
MAD	mittlerer arterieller Druck
Na	Natrium
NA	negative Affektivität
NAT	Nierenarterie
OBPM	<i>office blood pressure measure(ment)</i>
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBMC	<i>peripheral blood mononuclear cell</i>
PVI	Pulmonalvenenisolation
PW _{ED}	Hinterwanddicke, enddiastolisch
RAA-System	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RD	renale Denervierung/Denervation
RFA	Radiofrequenzablation
RR _{dia}	diastolischer Blutdruck nach Riva Rocci
RR _{sys}	systolischer Blutdruck nach Riva Rocci
RSNA	<i>renal sympathetic nerve activity</i>
SI	soziale Inhibition
SSAHT	<i>stepped care standardised antihypertensive treatment</i>
SV	Schlagvolumen
SVES	supraventrikuläre Extrasystolen
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TPR	totaler peripherer Widerstand
TRH	Therapie-refraktäre/r Hypertonie/Hypertonus
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

VAS	visuelle Analogskala
VHF	Vorhofflimmern
VES	ventrikuläre Extrasystolen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
γ -GT	gamma-Glutamyltransferase

1. Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist nach WHO-Definition eine Erkrankung, charakterisiert durch eine Blutsdrucksituation mit einem chronischen Ruheblutdruck unter Standardbedingungen von mehr als 140 mmHg systolisch und/ oder mehr als 90 mmHg diastolisch bzw. >130/80 mmHg in der 24 h-Langzeitblutdruckmessung. Die arterielle Hypertonie lässt sich in Abhängigkeit vom systolischen bzw. diastolischen Wert in verschiedene Grade einteilen. Einzelheiten liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Klassifikation des Blutdruckes

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

Tabelle 1. Klassifikation des Blutdruckes nach Höhe des systolischen bzw. diastolischen Wertes
Aus: Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie (ESC Pocket Guidelines) 2013

Von einer Therapie-refraktären Hypertonie (TRH) spricht man in der Literatur bei Nichterreichen von normotensiven Blutdruckwerten trotz ausreichend dosierter Medikation mit mindestens drei Antihypertensiva aus unterschiedlichen Gruppen (s.u.), unter Einschluss eines Diuretikums (Calhoun et al. 2008).

1.1.1 Epidemiologie

Unter den zehn häufigsten Todesursachen 2015 weltweit nehmen nach WHO-Angaben ischämische Herzerkrankungen und Schlaganfälle die Spitzenpositionen ein. Die hypertensiven Herzerkrankungen werden noch auf Platz 13 geführt. (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators 2016). Jedoch werden 50 % der ischämischen Herzerkrankungen und ungefähr zwei Drittel der Schlaganfälle als Folgen einer arteriellen Hypertonie angesehen. Deshalb stellt die arterielle Hypertonie den häufigsten kardiovaskulären Risikofaktor dar. Laut der 2013 veröffentlichten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) ist fast jeder dritte Erwachsene im Alter von 18-79

Jahren betroffen, Männer dabei mit 33,3 % etwas häufiger als Frauen, von denen 29,9 % an Bluthochdruck leiden. (Neuhauser et al. 2013). In der Altersgruppe der 70-79-Jährigen ist die Prävalenz mit knapp 75 % sogar deutlich höher.

1.1.2 Ätiologie und Klassifikation

Bei mehr als 90 % der Patienten mit arterieller Hypertonie ist die Ursache für den erhöhten Blutdruck unbekannt und wird als multifaktoriell angenommen. Man spricht dann von *essentieller* - oder *primärer Hypertonie*. Als allgemeine Risikofaktoren gelten u. a. Tabakabusus, erhöhter Alkoholkonsum, Adipositas, aber auch hohe psychische Belastung. Zudem gilt allgemein eine Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und metabolischem Syndrom.

Insbesondere die Gruppe der Patienten mit TRH leidet öfter an Diabetes mellitus und ausgeprägten Endorganschäden, ist in der Regel älter, hat einen höheren Body-Mass-Index und trägt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (de la Sierra et al. 2011).

In nur ungefähr 10 % der Fälle ist die Genese bzw. die zugrundeliegende Erkrankung der arteriellen Hypertonie hingegen bekannt. Die Hypertonie gilt dann als *sekundär*. Nach betroffenem System kann man eine renale von einer endokrinen Hypertonie unterscheiden. Eine renale Hypertonie kann durch Niereninsuffizienz, Nierenarterienstenose(n), Glomerulonephritiden, Nierentumoren, Schrumpfnieren, Zystennieren u. a. verursacht werden. Eine endokrine Hypertonie kann durch Hyperaldosteronismus (M. Conn), Hyperkortisolismus (M. Cushing), ein Phäochromozytom, eine Hyperthyreose und Akromegalie ausgelöst werden. Als häufigste Ursache des sekundären Hypertonus gilt das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom. Medikamentös oder schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, eine Aortenisthmusstenose sowie monogenetische Hypertonieformen zählen ebenfalls zu den sekundären Hypertonieformen (Herold 2016).

1.1.3 Pathophysiologie

In Anlehnung an das Ohm'sche Gesetz des Kreislaufes gilt $\Delta P = TPR \times SV \times HF$. Die Druckdifferenz (ΔP) ist das Produkt aus totalem peripherem Widerstand (TPR), Schlagvolmen (SV) und Herzfrequenz (HF). Für den Kreislauf des Blutes kann ΔP nahezu gleichgesetzt werden mit dem arteriellen Blutdruck. Vereinfacht gesagt steigt der Blutdruck, wenn der TPR, das SV und/oder die HF ansteigen/ansteigt.

Ein multifaktorielles Zusammenspiel ätiologischer Faktoren wie Genetik, Geschlecht, Alter, Konstitution, Gewicht, körperliche Aktivität, Ernährung, psychosoziale und kognitive Faktoren und verschiedener Pathomechanismen, wie bspw. die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und die gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems, führen zu einem erhöhten intravasalen Volumen (Middeke 2004), mit der Folge einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks.

Ein arterieller Hypertonus führt zu mikro- und makroangiopathischen Veränderungen bis hin zur Entstehung einer Arteriosklerose. Die Arteriosklerose kann u. a. an Organen wie Gehirn, Herz und Nieren eine eingeschränkte Durchblutung oder komplette Ischämie im jeweiligen Stromgebiet verursachen. Weitere Folgen des erhöhten Druckes sind eine gesteigerte Gefäßreagibilität und eine zunehmende Gefäßsteifigkeit, was abermals den peripheren Gefäßwiderstand erhöht und nach Art eines Circulus vitiosus zu einer Steigerung des Hypertonus führt (Brandes und Busse 2011).

1.1.4 Folgen des arteriellen Hypertonus

Eine insuffizient behandelte arterielle Hypertonie gilt als vornehmlicher Grund für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Apoplex (Manson et al. 1992; Straus et al. 2002). Laut einer internationalen Studie zu Hauptrisikofaktoren und Krankheitslast ist die arterielle Hypertonie Ursache für etwa ein Achtel aller Todesfälle weltweit (Ezzati et al. 2002). Die WHO beziffert für Deutschland den Anteil der Hypertonie an der Gesamtmortalität auf etwa ein Viertel (**s. Tabelle 2**) und damit doppelt so hoch wie der internationale Durchschnitt.

Tabelle 2:
Anteile der fünf Hauptrisikofaktoren an der Gesamtmortalität in Deutschland 2002

Risikofaktor	Anteil an der Gesamtmortalität (%)
arterielle Hypertonie	25,9
Tabak	18,3
hoher Cholesterinspiegel	15,1
hoher Body-Mass-Index (BMI)	9,9
körperliche Inaktivität	5,9

(WHO)

Arterieller Hypertonus gilt neben Rauchen, Dyslipidämie und Diabetes mellitus als Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Wilson et

al. konnten zeigen, dass mit steigendem Blutdruck das Risiko für das Auftreten eines koronaren Ereignisses steigt (Wilson et al. 1998).

Nach den physikalischen Gesetzen bedarf es bei einer Druckerhöhung einer Zunahme der Kraft und höhere Kraft führt zu einer Steigerung der Arbeit. Dementsprechend hat eine Zunahme des Blutdruckes eine Zunahme der Herzarbeit als Folge. Bei dauerhaft erhöhter Herzarbeit kommt es konsekutiv zu einer linksventrikulären Hypertrophie. Es entsteht das Krankheitsbild der hypertensiven Kardiomyopathie mit gesteigertem Risiko für Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt und schwerer Herzinsuffizienz durch Druckbelastung. Durch die anfängliche konzentrische Hypertrophie und der Vorhofdilatation ist das Risiko von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern weiter erhöht. Herzrhythmusstörungen begünstigen eine kardiale Thrombenbildung mit steigendem Risiko für Thrombembolien in u. a. Herz, Hirn, Nieren und Mesenterialgefäßen (Oduyayo et al. 2016).

Hypertonie führt außerdem zu einer Schädigung des Gefäßsystems. Sie ist der Hauptrisikofaktor für die Manifestation der Arteriosklerose, neben Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Lebensalter. Arteriosklerose wiederum ist, wie oben bereits erwähnt, der wichtigste pathophysiologische Mechanismus für die Entstehung der Makroangiopathie mit Folge von Durchblutungsstörungen und Ischämien. Des Weiteren können Aortenaneurysmata und Aortendissektionen Zeichen einer chronischen Druckschädigung sein.

Hypertoniefolgen manifestieren sich auch im zentralen Nervensystem. Der Schlaganfall resultiert als häufigste zerebrovaskuläre Folgeerkrankung des Hypertonus. Klinische Daten zeigen die Assoziation zwischen Apoplex und arterieller Hypertonie (Kjeldsen et al. 2013). Durch Druckbelastung steigt zudem das Risiko für intrazerebrale Blutungen und Enzephalopathien. In der Diskussion steht ferner der Zusammenhang von Hypertonie und Leistungsfähigkeit des Gehirns. Mikroangiopathische Veränderungen stehen im Verdacht für die vaskuläre Demenz verantwortlich zu sein. Verschiedene Studien konnten die Korrelation zwischen Blutdruck und Hirnleistung zeigen (Forette et al. 1998; Ruitenbergh et al. 2001; Elias et al. 2004; den Heijer et al. 2005). Die SHEP- als auch die SCOPE-Studie konnten diesbezüglich andererseits keinen Zusammenhang zwischen antihypertensiver Therapie und Demenzentwicklung feststellen (SHEP 1991; Lithell et al. 2003).

Ein weiteres, durch chronische Hypertonie in Mitleidenschaft gezogenes Organ ist die Niere. Nierenfunktionsstörungen können sowohl Ursache als auch Folge eines arteriellen Hypertonus sein. Mikroangiopathische Veränderungen verursachen eine ischämische Nephropathie. Chronische Druckbelastung führt zu einer hypertensiven Nephropathie. Diese zeigt sich zu Beginn häufig durch eine Mikroalbuminurie, definiert als Albumingehalt im Urin von 20-200 mg/ml. Im Verlauf kommt es zur Nephrosklerose mit Makroalbuminurie und zunehmender chronischen Niereninsuffizienz. Gerstein et al. demonstrierten, dass mit steigender Albuminurie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ansteigt (Gerstein et al. 2001). Bei längerem Verlauf einer Nephropathie besteht die Gefahr des Übergangs in eine terminale Niereninsuffizienz mit Einsatz von Nierenersatzverfahren im Endstadium.

Tabelle 3: Folgen des arteriellen Hypertonus


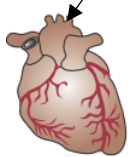


	arterieller Hypertonus			
				
initiale Manifestation	Proteinurie, Nephrosklerose	linksventrikuläre Hypertrophie	lakunäre Infarkte, Binswanger-Läsionen	Retinopathie
Langzeitschäden	chronische Niereninsuffizienz	KHK Angina Pectoris, sys/dia Dysfunktion, Vorhofflimmern, ventrikuläre Arrhythmien	vaskuläre Demenz, TIA	Gesichtsfeld-Ausfälle, Visusminderung
Endstadium	terminale Niereninsuffizienz	kongestive Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt Kardiomyopathie, Kammerflimmern	ischämischer Insult	Erblindung

Tabelle 3. Schematisiert sind die Auswirkungen des arteriellen Hypertonus auf Niere, Herz, zentrales Nervensystem und Auge im zeitlichen Verlauf, modifiziert nach (Messerli et al. 2007)

Potentiell, wenn auch heutzutage seltener, kann auch das Auge – im Sinne einer hypertensiven Retinopathie – durch langanhaltende Hypertonie geschädigt werden. Ausdruck einer Druckschädigung am Auge ist das Papillenödem.

1.1.5 Leitliniengerechte Therapie

Das Behandlungsschema der arteriellen Hypertonie besteht aus verschiedenen Stufen. Das Hauptziel der Therapie liegt in der Reduzierung des kardiovaskulären Risikos, zum einen durch Senkung des erhöhten Blutdruckes auf Werte unter mindestens <140/90 mmHg, zum anderen durch die Beseitigung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Die aktuellen Leitlinien der ESC und der Deutschen Hochdruckliga von 2013 empfehlen auch bei Patienten mit Diabetes mellitus einen systolischen Blutdruck-Zielwert von <140 mmHg und diastolisch <85 mmHg.

Zur Reduzierung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren werden die Empfehlungen ausgesprochen, das Rauchen zu beenden, den Alkoholkonsum zu reduzieren (bei Männern auf <30 g/Tag, bei Frauen auf <20 g/Tag), den Kochsalzkonsum auf ≤ 6 g/Tag zu beschränken, einen BMI von ≤ 25 kg/m² mit reduziertem Taillenumfang (bei Männern <102 cm, bei Frauen <88 cm) zu erreichen, sich regelmäßig mindestens 30 Minuten, z. B. bei moderatem dynamischen Training, zu bewegen und auf eine ausgewogene Ernährung zu achten (Mancia et al. 2013).

Die medikamentöse antihypertensive Therapie sollte aus einer frühzeitigen Kombinationstherapie in zunächst niedriger Dosis, die dann gesteigert werden kann, bestehen. Die 5 Medikamentengruppen der 1. Wahl sind nach dem **ABCD**-Schema **A**CE-Hemmer/**A**T₁-Rezeptor-Blocker, **B**eta-Blocker, **C**alziumantagonisten und Thiazid-**D**iuretika. Des Weiteren können verschieden Reservemedikamente, wie periphere α_1 -Blocker, zentrale Antisymphotonika und Vasodilatoren eingesetzt werden (Mancia et al. 2013).

Zudem sollten Kombinationspräparate seitens der behandelnden Ärzte verschrieben werden, da durch eine geringere Tablettenzahl die Adhärenz nachweislich zunimmt (Gupta et al. 2010).

1.1.6 Therapie-refraktärer arterieller Hypertonus

Therapie-refraktärer oder resistenter arterieller Hypertonus wird definiert als Bluthochdruck, der nicht adäquat, entsprechend den aktuellen Leitlinien, kontrolliert werden kann trotz gleichzeitiger Einnahme von mindestens drei Klassen Antihypertensiva, einschließlich eines Diuretikums, in ihrer jeweiligen Maximaldosis (Calhoun et al. 2008;

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. , Deutsche Hochdruckliga e.V. 2013).

Die Prävalenz des Therapie-refraktären Hypertonus variiert nach Ort und Studie zwischen 5 und 30 % in der Population der Hypertoniker. So leiden in den USA zwischen 5 und 50 % der Patienten mit arteriellem Hypertonus an TRH (Pimenta und Calhoun 2012). Weitere internationale Studien ergaben eine Prävalenz zwischen 5-15 % (Otero et al. 2008; Persell 2011; de la Sierra et al. 2011). In Deutschland ist etwa jeder vierte bis fünfte Hypertoniker betroffen (Löwel et al. 2006). Die Prävalenz des TRH darf jedoch nicht mit jener des einfachen, nicht kontrollierten Hypertonus verwechselt werden. Daher ist es notwendig eine strikte Definition zu verwenden und den Patienten mit suspekter Resistenz gegenüber der pharmakologischen Therapie in seiner Gesamtheit zu beurteilen um am Ende jegliche Faktoren auszuschließen, die sich mit der Diagnosestellung überschneiden könnten. Aus diesem Grund sieht der Diagnoseansatz des TRH drei Stadien vor:

- Das erste Stadium ist die Bestätigung der resistenten Hypertension durch Beurteilung und Beheben der Faktoren der Pseudo-Resistenz.
- Der zweite Schritt besteht aus der Identifizierung jener Faktoren, die zur Therapie-resistenz des Hypertonus beitragen und
- zum Schluss müssen alle möglichen Ursachen eines sekundären Hypertonus ausgeschlossen werden.

Die klinische Bedeutung der TRH gewinnt durch die Beobachtung, dass eben dieses Krankheitsbild zu einer schlechteren Prognose führen kann als jene des essentiellen Hypertonus, an Stellenwert. Vor allen Dingen, wenn man im Fall des essentiellen Hypertonus eine adäquate Blutdruckeinstellung durch eine strikte pharmakologische antihypertensive Therapie erreichen kann. Patienten mit TRH erreichen in der Tat eine höhere Prävalenz von subklinischen Organschäden. Hier zu nennen sind die linksventrikuläre Hypertrophie (Cuspidi et al. 2010), Intima-Verdickung und arteriosklerotische Veränderungen an den Karotiden (Spence 2000), hypertensive Retinopathie, Albuminurie und Schädigung der renalen Funktion (Salles et al. 2011).

Therapie-refraktäre Hypertonie ist ein komplexes Krankheitsbild und es ist noch nicht genau geklärt, warum sie bei einigen Patienten so schwer zu kontrollieren ist. Wahrscheinlich sind die zugrundeliegenden Faktoren multipel. Man spricht daher von einer

multifaktoriellen Genese mit Gesichtspunkten der individuellen genetischen Veranlagung, Umweltfaktoren, Begleiterkrankungen, Alter und Lebensweise.

Gerade die Veränderung der Lebensweise, als beeinflussbare Größe in der Genese des TRH, spielt in der Prävention und Basistherapie eine bedeutende Rolle. Ausreichende sportliche Aktivität, Reduzierung von Tabak- und Alkoholkonsum und ausgewogene und gesunde Ernährung sind daher besonders für Patienten mit TRH empfehlenswert. Aktuelle Studien konnten bspw. demonstrieren, dass besonders Kochsalz eine Rolle bei der endothelialen Dysfunktion, bei Albuminurie und beim Fortschreiten renaler Erkrankungen spielt. Im Gegensatz dazu schwächt die Zugabe von Kalium in der Ernährung diese Effekte ab und es zeigte sich, dass die Schlaganfallrate und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen unter kaliumreicher Ernährung abnahmen (Aaron und Sanders 2013).

Einige der kausalen Faktoren können auch die klinischen Begleitzustände der Patienten, wie z. B. Adipositas, betreffen (Jordan und Grassi 2010), bei der sich ein durch die Insulinresistenz vermittelter sympathomimetischer Effekt entwickelt mit der Konsequenz des klinischen Bildes der kompensierten Hyperinsulinämie, die wiederum einen direkten Effekt auf die tubulo-distalen Anteile der Niere und einen indirekten Effekt auf das sympathische Nervensystem ausübt. Beide Effekte führen zur Natriumretention mit Folge der Zunahme des Blutvolumens mit einer höheren Inzidenz von arterieller Hypertension. Außerdem kommt es zu einer nachweislichen Hyperaktivität des sympathischen Tonus und der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse und einer erhöhten Sensibilität des Barorezeptor-Reflexes. Eine weitere Pathologie, die eine Mitursache für den TRH sein kann, ist der Diabetes mellitus, oft Konsequenz der Insulin-Resistenz, bei dem ebenfalls der Tonus des sympathischen Nervensystems erhöht ist, eine übersteigerte Natrium-Retention vorliegt, ein höherer Grad an endothelialer Dysfunktion besteht und eine Steigerung der arteriellen Rigidität existiert. Langzeitdiabetiker zeigen regelmäßig eine eingeschränkte Nierenfunktion, und dieses repräsentiert einen anderen wichtigen prädiktiven Faktor der Therapie-refraktären Hypertonie. Die Insulin-Resistenz ist außerdem häufig mit Übergewicht verbunden. Beide Umstände tragen zu einer Veränderung in der Aktivität des sympathischen Nervensystems bei. Eine Schlüsselrolle scheint hierbei das Adipozytenhormon Leptin zu spielen. Mit ansteigendem Übergewicht steigt der Anteil des Fettgewebes und sorgt für einen Anstieg

der Leptinlevel. Mit steigenden Leveln setzt eine Resistenz gegen dieses Hormon ein, welches damit seine physiologische Funktion auf das Fettgewebe nicht mehr ausüben kann. Die Fähigkeit spezifische hypothalamische Kerne zu aktivieren besteht aber fort und führt so zu einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems mit Effekten auf Herz und Nieren (Carlyle et al. 2002).

Auch die chronische Einnahme von Vasopressoren und Substanzen, die die Natrium-Retention begünstigen, sind ein weiteres Element für die Vielzahl an Faktoren für eine Resistenz. Die genetische Prädisposition ist sicherlich einer der Aspekte von höherer Bedeutung für die Entwicklung der Erkrankung des TRH. Die arterielle Hypertension erweist sich als ein komplexes Erscheinungsbild – bedingt durch die Interaktion multipler Gene – an die sich verschiedene Umweltfaktoren binden. Die Identifikation genetischer Determinanten und Polymorphismen von Genen, die Proteine und Enzyme in der Regulierung des Blutdruckes verschlüsseln und in der Pathogenese von Organschäden eine Rolle spielen, könnte einen frühzeitigen Eingriff bei Patienten mit erhöhtem Risiko erlauben. Die Berücksichtigung dieses Aspektes ist essentiell, auch wenn es weiterer Vertiefungen aufgrund einer noch unklaren Ansicht der Genese jener Bedingung bedarf. Ein komplettes Verständnis der Ätiologie und der Progression dieser Krankheit kann potentiell neue Ideen für die Behandlung des TRH schaffen und folglich auch neue genetische Angriffspunkte (Lynch et al. 2013).

Die Präsenz von Formen des sekundären Hypertonus kann verantwortlich für eine unzureichende Blutdruckeinstellung sein trotz maximaler pharmakologischer Therapie. Pisoni et al. schätzen, dass ein ignoriertes sekundärer Hypertonus in über 20 % der Fälle des TRH vorliegt (Pisoni et al. 2009). Verschiedene Studien haben erwiesen, dass, neben der renalen Hypertension, zwei spezifische Formen des sekundären Hypertonus mit dem TRH in Verbindung gebracht werden können, Hyperaldosteronismus und das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (Pisoni et al. 2009).

Beim Hyperaldosteronismus kommt es zu einer Überproduktion von Aldosteron in der Nebennierenrinde mit konsekutiver Hypokaliämie. Unter Patienten mit Hypertension und unter jenen mit ausgeprägter Hypertension oder TRH kann man eine höhere Prävalenz von primärem Hyperaldosteronismus beobachten (Xanthakis und Vasan 2013). Oft geht ein TRH mit gesteigerten Plasma-/Urin-Aldosteronspiegeln und stetig erhöhtem intravasalen Volumen einher (Gaddam et al. 2008). Unter den Patienten mit

TRH hat eine medikamentöse Therapie auf Basis von Aldosteron-Antagonisten, wie bspw. Spironolacton, den Effekt der effizienten Blutdrucksenkung zeigen können (Xanthakis und Vasani 2013; Rosa et al. 2015). Diese Beobachtungen unterstreichen die hohe Bedeutung der Mineralkortikoide in der Pathogenese der Hypertension.

Des Weiteren gilt eine chronische Aktivierung des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese als gesichert (Sobotka et al. 2011).

Bei Patienten mit TRH stehen verschiedene interventionelle Therapieansätze zur Verfügung. Erste Erfolge konnten mit der renalen Denervation, die eben auf die Einwirkung des sympathischen Nervensystems abzielt, und der Barorezeptorstimulation erzielt werden.

1.1.7 Renale Denervation

Die Niere ist sowohl mit efferenten als auch mit afferenten Nervenfasern des sympathischen Nervensystems innerviert. Efferenzen und Afferenzen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der arteriellen Hypertension. Die präganglionären sympathischen Neurone entspringen dem Rückenmark auf Brust- und Lendenwirbelhöhe (Th10-Th12, L1 und L2). Aus diesen Neuronen entstehen Fasern, die über die Nervi splanchnici die postganglionären Neurone in den prävertebralen Ganglien erreichen. Das sympathische renale System besteht also aus einem engmaschigen Netz von efferenten postganglionären Fasern, eingebettet in die Tunica adventitia der Gefäße, die in die Nieren über die Nierenarterien eindringen. Diese Nervenfilamente folgen den Blutgefäßen und verästeln sich in zahlreiche Anastomosen, die sich allmählich dimensional, in den Rinden- und juxtamedullären Bereich eindringend, reduzieren und die renalen Tubuluszellen und den juxtamedullären Apparat erreichen (Ammar et al. 2013; Gulati und White 2013). Die efferenten Fasern sind in der Lage die Produktion von Noradrenalin und dem sogenannten „spill-over“ auf Ebene der Nervenendigungen zu erhöhen. Dieser Umstand begünstigt die Natrium- und Wasser-Retention durch Stimulation adrenerger α_1 -Rezeptoren, die wiederum auf Ebene der basolateralen Membran der tubulorenen Zellen die Natrium-Kalium-Pumpe aktivieren und damit die Rückresorption von Natrium fördern. Über die Efferenzen wird außerdem die Renin-Freisetzung aus den juxtaglomerulären Zellen über die Aktivierung adrenerger β_1 -Rezeptoren bestimmt und der renale Blutfluss über Vasokonstriktion der renalen

Arteriolen reduziert, vermittelt durch adrenerge α_{1A} -Rezeptoren (DiBona 2005) (Abbildung 1, renale sympathische Nervenaktivität). Der renale „spill-over“ des Noradrenalins ist bei Patienten mit Hypertonie etwa doppelt bis dreimal so hoch, sowohl bei mageren als auch bei adipösen Patienten, als bei Personen mit normotensivem Blutdruck (Gulati und White 2013).

Abbildung 1: renale sympathische Nervenaktivität (RSNA)

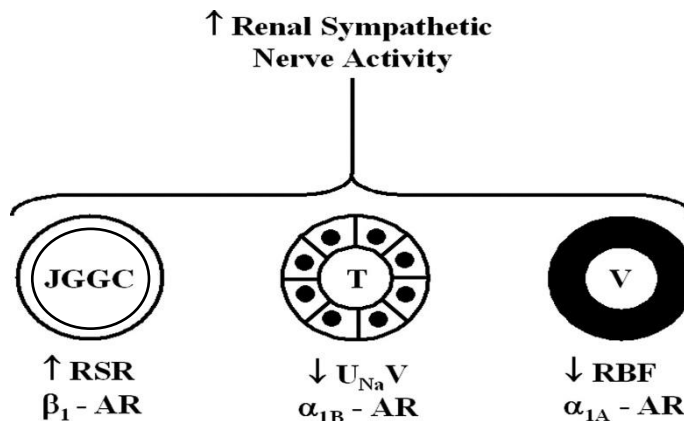


Abbildung 1. Einfluss der RSNA auf die Juxtaglomerulären Granularzellen (JGGC) mit steigender Reninsekretionsrate (RSR) β_1 -Rezeptor vermittelt, auf die Nierentubuli (T) mit sinkender Na-Exkretion im Urin (U_{NaV}) α_{1B} -Rezeptor vermittelt und auf die Nierenvenen (V) mit sinkendem renalem Blutfluss (RBF) α_{1A} -Rezeptor vermittelt.

modifiziert nach (DiBona 2005)

Die Nieren wiederum übertragen über afferente Fasern, bestehend aus einem ausgedehnten Nervengeflecht im Nierenbecken, Signale an das Zentrale Nervensystem (**Abbildung 2**, Aktivität des zentralen sympathischen Nervensystems). Diese Signale werden über zwei verschiedene Rezeptortypen übermittelt, einerseits Mechanorezeptoren, die auf hydrostatischen Druck reagieren, andererseits Chemosensoren, die durch Hypoxie und renale Ischämie aktiviert werden. Diese Afferenzen enden in Synapsen mit Neuronen des Rückenmarkes von wo die Signale an autonome Zentren des ZNS, besonders an den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, weitergeleitet werden. Informationen bzgl. der Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeiten und der Veränderung des renalen hydrostatischen Drucks werden so übermittelt. Auf diese Art und Weise spielen die afferenten Fasern des sympathischen Nervensystems eine wesentliche Rolle in der Regulierung des sympathischen Grundtonus. Ihre Aktivierung führt zu einem erhöhten Gefäßwiderstand und damit zu einem erhöhten arteriellen Blutdruck. Die Afferenzen kommunizieren darüber hinaus mit der kontralateralen Niere und erlauben so die Aufrechterhaltung der Wasser- und Natriumbilanz, trotz unilateraler Beschwerden in der Ausscheidung dieser Elektrolyte (Gulati und White 2013).

Abbildung 2: Aktivität des zentralen sympathischen Nervensystems

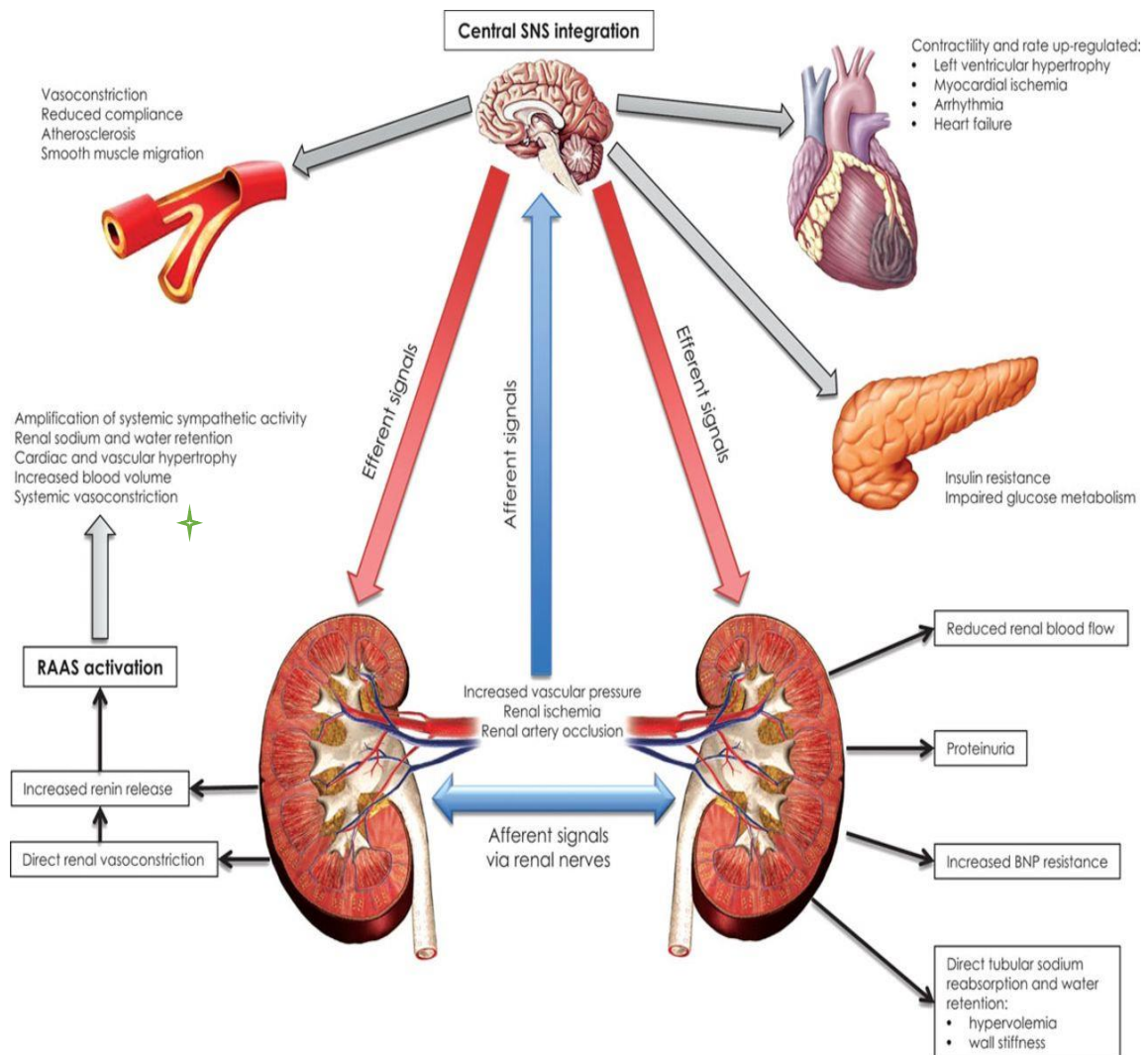


Abbildung 2. Schematisiert ist der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf Niere, Herz, Gefäßsystem und Zuckerstoffwechsel, modifiziert nach (Myat et al. 2013)

Aufgrund eben jener wesentlichen Rolle des renalen sympathischen Nervensystems in der Pathogenese des arteriellen Hypertonus wird die Unterbrechung der sympathischen Nervenfasern als ein Therapieansatz angesehen. Schon in den 1940er Jahren waren Sympathektomie und Splanchniektomie bei Patienten mit schwerem oder malignem arteriellem Hypertonus die einzig verfügbaren erfolgreichen Therapien, die den damaligen Ärzten zur Verfügung standen. Das Ziel der Ärzte waren Ganglien, von denen die Nervenfasern ausgingen, die die Nieren innervierten.

Die Ergebnisse jener Interventionen ergaben eine signifikante Reduzierung des arteriellen Blutdruckes, obwohl diese chirurgische Methode der semi-totalen und nicht selektiven Denervierung von schweren Nebenwirkungen, wie orthostische Hypotension und schweren Komorbiditäten, begleitet wurde. Diese Therapie wurde daher mit der

Einführung der effizienteren und nebenwirkungsärmeren antihypertensiven Pharmaka verlassen. Diese Erfahrungen jedoch haben die wesentliche Rolle des sympathischen Nervensystems in der Einstellung des arteriellen Blutdrucks bestätigt und die Basis gelegt für die Entwicklung modernerer Therapien, die selektiv auf den sympathischen Grundtonus wirken und minimalinvasiv angewendet werden können, wie die renale Denervation sympathischer Nervenfasern (RD) (Mahfoud et al. 2013).

Die ESH-Leitlinien schreiben verschiedene Voraussetzungen vor, ehe interventionelle Verfahren als Therapieoptionen in Frage kommen (s. u.) (Mancia et al. 2013).

zu erfüllende Kriterien für interventionelle Therapieverfahren bei TRH

- signifikant erhöhter Praxisblutdruck ≥ 160 mmHg systolisch bzw. ≥ 110 mmHg diastolisch (in mehreren, nach Leitlinienkriterien durchgeführten Messungen) oder
- ABPM 24 h-Mittel $RR_{sys} > 130$ mmHg, Tagesmittel > 135 mmHg
- Einnahme von ≥ 3 Klassen Antihypertensiva, darunter 1 Diuretikum (echte Therapieresistenz bei Therapietreue)
- Ausschluss sekundärer Hypertonieursachen
- speziell vor renaler Denervation
 - normale bis leicht reduzierte Nierenfunktion (GFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²)
 - kein vorheriger Eingriff an den Nierenarterien, Ausschluss einer signifikanten Stenose oder sonstigen Abnormalitäten der Nierenarterien

1.1.8 Komplikationen der kathetergestützten renalen Denervierung

Die renale Denervierung gilt insgesamt als sicher (Krum et al. 2009), dennoch sind Komplikationen nicht vollständig auszuschließen. Zu den sehr seltenen Risiken, aber gleichzeitig den folgenschwersten, zählt eine Schädigung der Nierenarterie im Sinne einer Gefäßwandverletzung, einer Nierenarteriendissektion, oder einer Perforation durch den eingeführten Katheter oder die Ablationssonde und einer Nierenarterienstenose durch die Energieabgabe selbst. Des Weiteren ist theoretisch eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich. Zudem besteht durch die Ablation theoretisch das Risiko einer postprozeduralen Hypotension, wie sie besonders in den Fällen der operativen Sympathektomie in der Vergangenheit aufgetreten ist. Jener Nebeneffekt scheint mit

katheterbasierter RD jedoch nicht einzutreten (Lenski et al. 2013). Zu den weiteren Risiken, wie bei allen vaskulären Punktionen, zählen Hämatome bzw. Pseudoaneurysmata an der Punktionsstelle, Parästhesien, Infektionen, Nachblutungen, Wundheilungsstörungen und Punktionsaneurysmata.

In den Symplicity-Studien, in die insgesamt 209 Patienten eingeschlossen und mit einer renalen sympathischen Denervierung behandelt wurden kam es in 201 Fällen zu keiner größeren Komplikation (96 %) (Krum et al. 2009). An schwerwiegenden Komplikationen wird über einen Fall von Nierenarteriendisektion (0,48 %) und zwei Fälle von fortschreitender Nierenarterienstenose (0,96 %) berichtet. An weiteren Komplikationen traten drei Pseudoaneurysmen (1,44 %) an der Femoralarterie auf.

Veröffentlichte Daten von 998 eingeschlossenen Patienten in das Global-Symplicity-Register (Stand 03/2014) veranschaulichen ähnliche Ergebnisse bzgl. der Sicherheit der Intervention. Von 997 Patienten konnten sechs Monate nach der Prozedur klinische Daten erhoben werden. In 29 Fällen (2,91 %) war es zu kardiovaskulären Komplikationen gekommen: Sieben Patienten erlitten einen Schlaganfall (0,7 %), vier Patienten mussten aufgrund neu aufgetretener Herzinsuffizienz (0,7 %), sechs Patienten wegen Herzrhythmusstörungen im Sinne von Vorhofflimmerns (0,6 %) erneut stationär behandelt werden. Bei fünf Patienten kam es zu einer hypertensiven Krise bzw. einem hypertensiven Notfall (0,5 %) und sieben Patienten erlitten innerhalb von sechs Monaten nach renaler Denervation einen Myokardinfarkt (0,7 %) (Böhm et al. 2015).

In insgesamt 6 Fällen (0,6 %) lagen nach 6 Monaten renale Komplikationen vor: Zwei Patienten litten an einer neu aufgetretenen terminalen Niereninsuffizienz (0,2 %), bei drei Patienten kam es zu einem Serum Kreatinin Anstieg von >50 % (0,3 %) und bei einem Patienten entwickelte sich eine neue Nierenarterienstenose >70 % (0,1 %). Alle Patienten überlebten die kathetergestützte Intervention (Böhm et al. 2015).

In den Metaanalysen von Fadl et al. und Qi et al. von randomisierten, kontrollierten Studien zur RD wird der Eingriff ebenfalls als sicher beschrieben (Fadl Elmula et al. 2015; Qi et al. 2016). So kommt es zu keiner signifikanten Veränderung zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe hinsichtlich möglicher vaskulärer und renaler Komplikationen im Verlauf. Mit der RD assoziierte Komplikationen, wie bspw. Pseudoaneurysmata an der Punktionsstelle, vorübergehende Bradykardie oder Blutdruckabfälle während der Prozedur waren insgesamt selten und nicht von klinischer Relevanz.

1.2 Ziel der Arbeit

Ziele dieser Studie sind zum einen die Effekte der renalen Denervierung auf die Blutdruckentwicklung und die Entwicklung von Nebenwirkungen zu erfassen und zum anderen die organoprotektiven Einflüsse einer renalen Denervation zur Behandlung der Therapie-refraktären arteriellen Hypertonie auf die kardiovaskuläre Schädigung im Zeitverlauf nicht-invasiv zu bestimmen. Weiterhin sollen Faktoren für ein mögliches Nicht-Ansprechen auf die Therapie ("Non-Responder") identifiziert werden. Als primäre Zielgröße gilt die Entwicklung des arteriellen Blutdruckes. Die Marker der endothelialen Dysfunktion und kardialen Schädigung sowie psychisches Befinden und Lebensqualität sind sekundäre Zielgrößen.

Untersucht wurde dafür die Göttinger Kohorte der renalen Denervation von 24 konsekutiven Patienten, die im Zeitraum von September 2012 bis November 2014 in der Universitätsmedizin Göttingen nach Indikationsstellung behandelt wurden und im Zuge von Kontrolluntersuchungen nach 3 (± 1) und 6 (± 1) Monaten postinterventionell vorstellig wurden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, monozentrische, explorative, nicht konfirmatorische, prospektive Beobachtungsstudie der Klinik für Kardiologie und Pneumologie, in Kooperation mit der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) von insgesamt 12 Patienten, die zwischen August 2013 und November 2014 im Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen mittels renaler Denervation sympathischer Nervenfasern behandelt wurden. Der Ethikantrag wurde seitens der Göttinger Ethikkommission bewilligt und alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Aufnahme in das Great-Symlicity-Register, zur Studienteilnahme sowie zur Durchführung der renalen Denervation. Darüber hinaus wurden vorliegende Daten von 12 Patienten aus dem Great-Symlicity-Register, die zwischen September 2012 bis Juni 2013 im Göttinger Herzzentrum/Klinik für Kardiologie der Universität ebenfalls eine renale Denervation bekommen hatten, berücksichtigt.

2.2 Patientenselektion und präinterventionelle Diagnostik

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte über die Hochdrucksprechstunde der UMG sowie zu etwas geringem Anteil über die Klinik für Kardiologie und Pneumologie der UMG, soweit dort im stationären Verlauf der Patienten eine Therapie-refraktäre Hypertonie diagnostiziert wurde. Vor Therapiebeginn wurden bei allen Patienten mit TRH sekundäre Hypertonieformen sicher ausgeschlossen.

Die Patienten, für die eine renale Denervierung in Frage kam, wurden prä- und postinterventionell einer strukturierten, standardisierten Diagnostik unterzogen. Nach Erhebung einer speziellen Anamnese mit Fokus auf Symptomen der Hypertonie, kardialen Begleiterkrankungen, aktuellem Gesundheitsempfinden und aktueller Medikamenteneinnahme und einer körperlichen Untersuchung wurden ein 12-Kanal-Ruhe-EKG sowie ein 24 h-Langzeit-EKG geschrieben. Des Weiteren wurden eine transthorakale Echokardiographie (TTE) und eine Duplex-Sonographie der Nierenarterien durchgeführt. Eine 24 h-LZ-Blutdruckmessung wurde angelegt und Blut und Urin für eine Labordiagnostik nach Studienprotokoll abgenommen. Weiterhin fand vor dem Eingriff ein standardisierter 6-Minuten-Gehtest statt.

Einschlusskriterien waren ein bisher Therapie-refraktärer Hypertonus, einwilligungsfähige, älter als 18 Jahre alte Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten und bei denen die Indikation zur renalen Denervation bestand.

Hingegen wurde die Studienteilnahme abgelehnt bei einem Alter <18 Jahren, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinderwunsch, unbehandelter sekundärer Hypertonie, Begleiterkrankungen, die eine Nachverfolgung über einen Zeitraum von mehr als drei Jahren nicht erwarten ließen, einer Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung (mit Ausnahme der Teilnahme am deutschlandweiten Great-Symlicity-Register) innerhalb von 4 Wochen bzw. innerhalb von 4 Halbwertszeiten eines zu untersuchenden Medikaments sowie einer Suchterkrankung.

Prozedurassoziierte Parameter, wie Zeit im Herzkatheterlabor, Länge des Eingriffes, Durchleuchtungszeit und -dosis und Kontrastmittelmenge wurden erhoben. Außerdem wurden für jede Nierenarterie die Anzahl der Ablationspunkte, Dauer/Ablationspunkt, max. Temperatur/Ablationspunkt, Impedanz/Ablationspunkt und Impedanzabfall/Ablationspunkt dokumentiert.

Die postinterventionellen Untersuchungen kurz vor der Entlassung der Patienten bestanden aus einem 12-Kanal-Ruhe-EKG und 24 h-Langzeit-EKG, einer 24 h-Langzeitblutdruckmessung sowie dem standardisierten 6-Minuten-Gehtest.

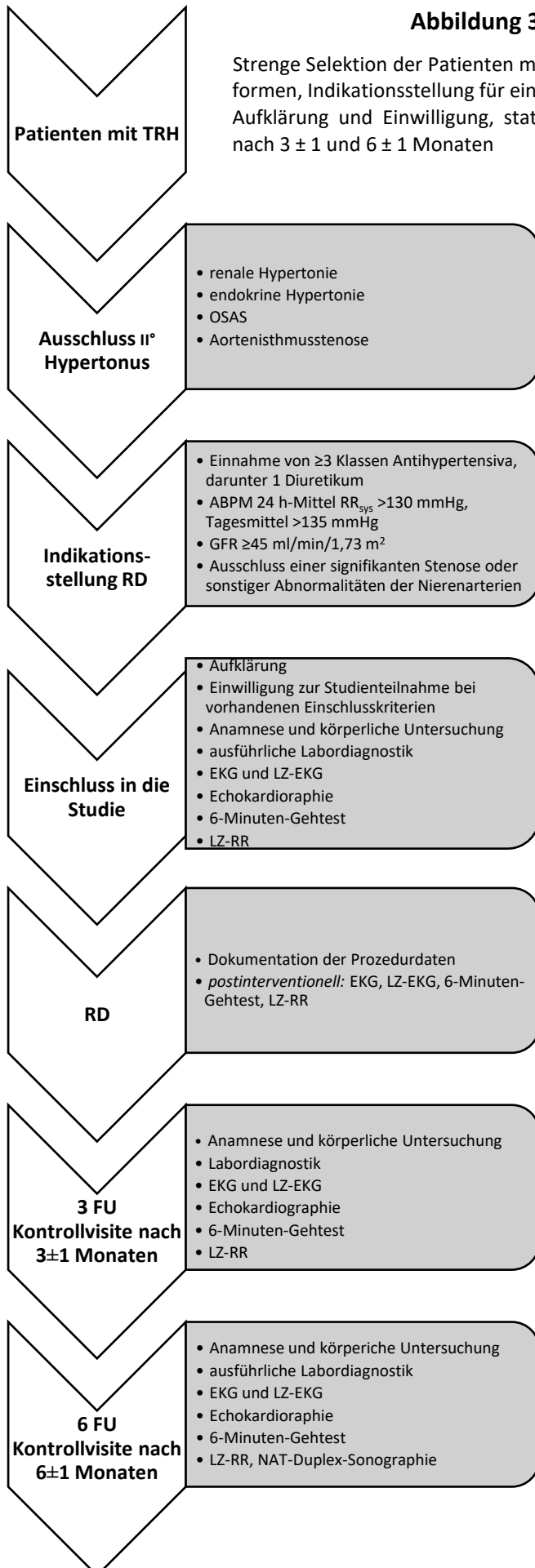
2.3 Follow-up

Alle Patienten, sowohl Studien- als auch Registerpatienten, wurden nach 3 ± 1 und 6 ± 1 Monaten zu follow-up-Untersuchungen in die nephrologische Hochdruckambulanz der Universitätsmedizin Göttingen einbestellt.

Die follow-up-Untersuchungen der Studienpatienten bestanden neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung aus der Erhebung kardialer und nephrologischer Parameter. Einzelheiten zeigt unten folgende **Abbildung 3**.

Die Kontrolluntersuchungen der Registerpatienten hingegen bestanden aus einer kurzen Anamnese nach aktueller antihypertensiver Medikation, Wohlempfinden, Re-Hospitalisierung und neuen kardialen Diagnosen. Zudem wurde eine Labordiagnostik durchgeführt, der Office-Blutdruck gemessen, ein EKG geschrieben und eine Echokardiographie durchgeführt. Parallel zur Studienteilnahme wurden alle Patienten in das deutschlandweite Great-Symlicity-Register aufgenommen und die Angaben zu aktu-

Abbildung 3: schematischer Aufbau der Studie



eller antihypertensiver Medikation, Wohlempfinden, Re-Hospitalisierung und neuen kardialen Diagnosen übernommen und die Daten bzgl. Labordiagnostik, Office-Blutdruck, EKG und Echokardiographie auch im Register dokumentiert. Diesem Register wurden die Ergebnisse der OBP-Messungen nach 12 (\pm 1) Monaten entnommen.

2.4 Methoden der klinischen Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in Kooperation der Kliniken für Kardiologie und Pneumologie sowie Nephrologie und Rheumatologie der UMG. Die kardiovaskulären Endpunkte sind Teil der vorliegenden Arbeit, wohingegen die nephrologischen Endpunkte exklusiv in der Dissertationsarbeit von Martina Bonss Berücksichtigung finden.

An dieser Stelle sollen gemeinsam und getrennt erhobene Parameter detailliert dargestellt werden.

Gemeinsam erhobene Parameter

Zu den gemeinsam erhobenen und ausgewerteten Parametern zählen die Anamnese und die klinische körperliche Untersuchung der Patienten sowie die Messungen des arteriellen Blutdrucks als Einzelmessung und als 24 h-Langzeitmessung. Auch die Standardlaborparameter des kleinen Blutbildes und der Gerinnung sowie die Blutparameter AP, γ GT, GOT, GPT, CRP, Na, K, Calcium gesamt, TSH und Kreatininkinase wurden im Rahmen der allgemeinen Untersuchung bestimmt.

Der Ausschluss des Vorliegens einer sekundären Hypertonieform u. a. mittels Duplex-Sonographie der NAT, Bestimmung des Renin-Aldosteron-Quotienten sowie Schlafapnoe-Screenings wurden ebenfalls in Kooperation beider Kliniken durchgeführt.

Kardiovaskuläre Parameter

In dieser Arbeit werden die kardiovaskulären Parameter beschrieben und ausgewertet. Analysiert wurden die Laborparameter BNP, TNF α , IL-6, Aldosteron, Renin und Leptin, die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtestes, die echokardiographischen- und elektrokardiographischen Resultate sowie das subjektive Gesundheits- und Wohlempfinden der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline und im Vergleich zur Kontrollvisite nach 6 \pm 1 Monaten.

Nephrologische Parameter

Die nephrologischen Endpunkte sind exklusiv in die Dissertationsarbeit von Frau Martina Bonss eingegangen. Mittels der Parameter eGFR, Kreatinin, Cystatin C sowie der Analytik des Urins auf die Proteine Albumin, Immunglobulin G, alpha-1-Mikroglobulin sowie Natrium und Kreatinin wurde die Nierenfunktion eingeschätzt. Experimentelle Methoden wie die Isolation der PBMCs und die Untersuchung zirkulierender endothelialer Progenitorzellen bezüglich Quantität, Proliferationspotential und Funktionalität mittels FACS-Analyse, Zellkultur und Laserscanning-Zytometrie dienten der Beurteilung des renovaskulären Risikos und des endogenen Regenerationspotentials.

Nachfolgend werden die einzelnen Methoden der klinischen Datenerhebung aufgeführt und näher erläutert.

2.4.1 Anamnese

In der Anamnese wurden Fragen zur Person, zu Symptomen und Zeichen der Hypertonie, zu kardiovaskulären Risikofaktoren und -Interventionen, zu kardialen Diagnosen, zu aktuellen Nebendiagnosen und zur Medikamenteneinnahme gestellt.

Die soziodemographischen Angaben betrafen Fragen zu Geschlecht, Alter und ethnischer Zugehörigkeit. Bei ethnischer Zugehörigkeit wurde zwischen Kauasiern im Sinne von heller Hautfarbe und anderen Bevölkerungsgruppen unterschieden.

Zu Symptomen und Zeichen der Hypertonie wurden die Studienpatienten nach Kopfschmerzen im Zuge erhöhter Blutdruckwerte gefragt. Des Weiteren wurde gefragt, ob ein Gefühl des Schwindels bestehe, ob die Patienten kurzatmig seien, ob sie unter Sehstörungen und Übelkeit litten, ob sie bei sich eine vermehrte rote Gesichtsfarbe festgestellt hätten und ob es zu vermehrtem Nasenbluten gekommen sei. Nasenbluten wurde dabei definiert als ein mehr als dreimaliges Bluten aus der Nase ohne vorheriges erkennbares Trauma in den vorangegangenen drei Monaten. Außerdem wurden sie nach innerer Unruhe im Sinne von Rastlosigkeit, Unausgeglichenheit und gesteigerten Antriebes sowie nach Müdigkeit und Leistungsschwäche gefragt.

Zudem wurde eruiert, ob die Patienten an Dyspnoe litten. Die Frage nach Dyspnoe wurde dabei weiter spezifiziert. Belastungsdyspnoe wurde bei Unfähigkeit, Treppen mehr als zwei Etagen aufgrund von Kurzatmigkeit zu steigen als vorliegend angenom-

men. Ruhedyspnoe wurde als vorhanden angesehen, wenn ohne erkennbare körperliche Belastung, bspw. im Sitzen bereits Kurzatmigkeit vorlag. Orthopnoe galt als zu bejahen, wenn, um Kurzatmigkeit und Atemnot zu vermeiden, der Oberkörper im Vergleich zur Horizontalen um mindestens 30° im Liegen erhöht werden musste. Nykturie wurde bei allen Studienpatienten quantitativ erfasst, als positiv wurden allerdings nur regelmäßige, drei- oder mehrmalige nächtliche Toilettengängen angesehen.

Für die Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren wurden die Studienpatienten nach Vorliegen von klinisch gesichertem Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Hyperlipidämie, positiver Familienanamnese im Sinne eines Myokardinfarktes Verwandter ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr, Tabakkonsum und bekanntem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom gefragt. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom, soweit nicht bereits ausgeschlossen, wurde als nicht vorliegend gewertet, wenn die Fragen nach nächtlichem Schnarchen, Tagesmüdigkeit und Erwachen mit trockenem Mund jeweils verneint wurden.

Zudem wurden die Studienpatienten gefragt, ob bisher kardiovaskuläre Interventionen bei ihnen durchgeführt worden waren. Als kardiovaskuläre Interventionen sind eine koronare Revaskularisation, bspw. eine perkutane transluminale Koronarangioplastie, eine periphere Revaskularisation, z. B. der Karotiden, eine Bypass-OP, sonstige Gefäß-Operationen (Thrombektomie Karotiden, Bypass-OP bei PAVK u. a.), Herzklappen-OP, und Schrittmacher- oder Defibrillator-Implantation gemeint. Ebenso wurde gezielt nach stattgefundener Reanimation und Defibrillation gefragt.

Die Frage nach kardialen Diagnosen bezogen sich auf das Vorliegen einer KHK, eines stattgehabten Myokardinfarktes, einer primären Herzklappenerkrankung, angeborener Herzfehler und Vorhofflimmerns, wobei hier bei Bejahung näher zwischen paroxysmaler, persistierender und permanenter Form unterschieden wurde.

Um aktuelle Nebendiagnosen zu erfassen, wurde nach PAVK mit charakteristischem Symptom der Claudicatio intermittens gefragt. Bei Bejahung erfolgte die Einteilung nach der Fontaine-Klassifikation in Stadium I-IV. Als weitere aktuelle Nebendiagnosen galten zerebrovaskuläre Erkrankungen, bei Vorliegen mit Ätiologie und Diagnose, stattgehabte Synkope, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Depression und Malignom.

Die aktuelle Blutdruckmedikation wurde anhand des Medikamentenplans der Patienten aufgenommen. Zusammen mit den Studienpatienten wurden die Vollständigkeit und Aktualität der Dosis und Einnahmezeit überprüft und nach der regelmäßigen Einnahme gefragt.

Erhobene Wirkstoffgruppen waren ACE-Hemmer, Angiotensin 1-Rezeptor-Antagonist, β -Blocker, Thiaziddiuretikum, Schleifendiuretikum, Aldosteronantagonist, sonstige Diuretika, α -Blocker, Nitrat, Calcium-Antagonist, α_2 -Rezeptor-Agonist, Renininhibitor und direkter Vasodilatator. Zur Vergleichbarkeit wurde von jedem eingenommenen Medikament für jeden Patienten die Tagesdosis ins Verhältnis zur täglichen Maximaldosis gesetzt und die Quotienten addiert. Bei 13 Wirkstoffgruppen, von denen 11 miteinander kombiniert werden können (eine kombinierte Blockade des RAA-Systems ist nicht zu empfehlen (ONTARGET Investigators et al. 2008; Harel et al. 2012)) ergibt sich so eine maximal erreichbare Summe von 11. Der Anteil der eingenommenen Medikamentendosis an der täglichen Maximaldosis wird anschließend in Prozent angegeben.

2.4.2 Fragebögen zu psychischem Befinden und Lebensqualität

SF-12-Fragebogen

Der Shortform 12 (SF-12) Gesundheitsfragebogen ist eine gekürzte, vom SF-36-Fragebogen abgeleitete Variante, anhand dessen der allgemeine Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Befragten anhand von 12 Items ermittelt werden kann. Die 12 Items decken die folgenden 8 Dimensionen vom SF-36-Fragebogen ab:

1. Körperliche Funktionsfähigkeit, 2 Items
2. Körperliche Rollenfunktion, 2 Items
3. Schmerzen, 1 Item
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, 1 Item
5. Vitalität, 1 Item
6. Soziale Funktionsfähigkeit, 1 Item
7. Emotionale Rollenfunktion, 2 Items
8. Psychisches Wohlbefinden, 2 Items

Nummer 1-4 repräsentieren das körperliche-, Nummer 5-8 das psychosoziale Wohlbefinden. Die Fragen zur körperlichen- und emotionalen Rollenfunktion sehen eine einfach binäre Antwortmöglichkeit, die übrigen acht Fragen drei bis sechsstufige Antwortkategorien vor.

Die Auswertung der Antworten ist im Handbuch von Bullinger genau beschrieben (Bullinger und Kirchberger 1998). Für beide Arten des Wohlbefindens wird eine Summenskala gebildet. Die Skalenwerte können jeweils Werte von 0-100 annehmen. Ein höherer Wert steht dabei für eine bessere körperliche bzw. psychische Verfassung des Patienten.

Aufgrund seiner Kürze – der Patient braucht i.d.R. wenige Minuten zur Beantwortung der Fragen – gilt er als patientenfreundlicher und ökonomischer als der SF-36. Der SF-12 ist in mehrere Sprachen übersetzt, eine Normierung für 10 Länder liegt vor, er findet starke internationale Verbreitung und ist testtheoretisch gut gesichert (Bullinger 2000). Der Fragebogen wurde vor dem Eingriff der renalen Denervation sowie bei den follow-up-Terminen nach 3 ± 1 und 6 ± 1 Monaten ausgehändigt.

EQ-5D-Fragebogen (EuroQuol, 5 Dimensionen)

Der 1987 entwickelte EQ-5D-Fragebogen dient ebenfalls der Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität und besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil wird der Gesundheitszustand anhand der 5 Dimensionen Beweglichkeit und Mobilität, Fähigkeit der Selbstversorgung, alltägliche Fähigkeiten (Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen und körperliche Beschwerden sowie Angst und Niedergeschlagenheit beschrieben (Balestroni und Bertolotti 2012). Hier wurde die Version EQ-5D-3L verwendet, bei der bei jeder Dimension eine der drei Antwortstufen „keine Probleme“, „einige Probleme“ oder „extreme Probleme“ anzukreuzen war. Bei fünf Fragen ergeben sich so 243 verschiedene Gesundheitszustände. Mit Hilfe standardisierter Berechnungen ist es möglich die jeweiligen Antworten der fünf Fragen in einen Index umzurechnen. Der Gesundheitszustand der Befragten wird in einer eindimensionalen Zahl von 0 (sehr schlecht) bis 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand) dargestellt. Anhand von länderspezifischen Präferenzwerten wird der Gesundheitszustand unterschiedlich gewichtet. Im zweiten Teil (EQ-VAS) sollten die Patienten auf einer vertikalen visuellen Analogskala angeben, wie sie sich gesundheitlich auf einer Skala von 0-100 fühlten,

wobei 0 dem schlimmsten sich vorzustellenden und 100 dem besten sich vorzustellenden gesundheitlichen Zustand entsprach. Höhere Werte repräsentieren besseres subjektives Wohlbefinden.

Zur Baseline sowie bei den follow-up Terminen nach 3 ± 1 und 6 ± 1 Monaten kam der Fragebogen zum Einsatz.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Der HADS-Fragebogen dient der Selbsteinschätzung von depressiven- und Angstsymptomen. Ziel des Fragebogens ist die Differenzierung der „Gruppen mit unterschiedlichen Ausprägungen von Angst und Depression“ bzw. die Evaluierung von emotionalen Veränderungen im Therapieverlauf (Herrmann 1997; Elsner v. der Malsburg 2006). Er kann in wenigen Minuten ausgefüllt werden. Die deutsche Version (HADS-D) wurde 1991 veröffentlicht (Leibing et al. 1998) und enthält 14 Items zu Gemütszuständen mit jeweils vierstufiger Antwortmöglichkeit: Sieben Items beziehen sich auf Angstsymptome, die weiteren sieben auf Symptome der Depression. Aus den gegebenen Antworten wird jeweils für die Angstsкала und die Depressionsskala eine Summe gebildet. Die Maximale Summe beträgt je Skala 28. Höhere Summen bedeuten schwerere Symptomatik, wobei der Cut-off des „auffälligen“ Befundes für die Angstsкала bei einem Wert >10 , für die Depressivitätsskala bei einem Wert >8 liegen sollte (Herrmann-Lingen 2005). Eine weitere Auswertung in Perzentilen und T-Werten ist möglich.

Symptome der Angst und Depression wurden vor dem Eingriff sowie bei den follow-up-Terminen nach 3 ± 1 und 6 ± 1 Monaten evaluiert.

ENRICHD Social Support Instrument (ESSI)

Der ESSI-Fragebogen ist ein in der ENRICHD-Studie entworfenes Instrument (ENRICHD-Study 2000) zur Selbsteinschätzung des sozialen Umfeldes, bestehend aus fünf Fragen mit je fünf zeitigen Antwortlevel. Die Addition der individuellen Items ergibt einen Score von maximal 25 Punkten, wobei ein höherer Score eine höhere soziale Unterstützung anzeigt. Zum Zeitpunkt der Baseline sowie bei den follow-up-Terminen nach 3 ± 1 und 6 ± 1 Monaten wurde so die Unterstützung der Patienten durch das soziale Umfeld versucht zu erfassen.

Type-D-Scale (DS-14)

Der Fragebogen DS-14 ist vom belgischen Psychologen und Arzt Johan Denollet entwickelt worden. Zweck des Testes ist herauszufinden, ob der Patient eine Typ-D-Persönlichkeit besitzt (Denollet 2005). Die Typ-D-Persönlichkeit, wobei das D als Akronym für das englische Wort „distress“ steht, ist charakterisiert durch ein höheres Maß an negativer Affektivität und sozialer Inhibition. Jemand mit Typ-D Persönlichkeit präsentiert Züge einer besonders negativ eingestellten, gestressten, ängstlichen, nervösen und unglücklichen Person, die Schwierigkeiten in der Beziehung mit anderen Personen und in sozialen Interaktionen hat. Des Weiteren ist diese Art von Persönlichkeit mit einer gewissen Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Schwierigkeiten in der Rehabilitation assoziiert (Denollet et al. 1996).

Der Test besteht aus 14 Fragen, sieben Fragen beziehen sich auf die Subskala *negative Affektivität (NA)*, die weiteren sieben betreffen die Subskala *soziale Inhibition (SI)*. Jede Frage wird auf einer Likert-Skala von null bis vier Punkten mit den dazugehörigen Antworten *trifft überhaupt nicht zu*, *trifft eher nicht zu*, *unentschieden*, *trifft eher zu* und *trifft voll und ganz zu* bewertet. Es ergibt sich eine maximale Punktzahl von 28 für jede Subskala. Eine Punktzahl ≥ 10 auf je beiden Subskalen führt zur Klassifikation in die Typ-D Persönlichkeit (Denollet 2005). Eine Typ-D-Persönlichkeit ist keine psychische Krankheit, sondern eine Charakteristik des Patienten, die, wie bereits erwähnt, den guten Verlauf einer Rehabilitation negativ beeinflussen und das Risiko für eine neue Episode von Beschwerden durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen kann.

Der Fragebogen wurde vom Zeitpunkt der Baseline und bei den follow-up-Terminen nach 3 ± 1 und 6 ± 1 Monaten eingesetzt.

2.4.3 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung der Patienten erfolgte zur stationären Aufnahme für die Intervention sowie zu den Kontrollen nach 3 ± 1 und 6 ± 1 Monaten.

Körpergröße

Die Bestimmung der Körpergröße in cm erfolgte im aufrechten Stand mit Fersen- und Rückenkontakt zu einer geraden Wand, ohne Schuhe, mittels eines geeigneten Messgeräts.

Körpergewicht

Das Körpergewicht in kg wurde auf einer Personenwaage der Firma SECA M bestimmt. Dazu wurden die Patienten gebeten vor dem Steigen auf die Waage alle Gegenstände aus den Hosentaschen zu entfernen. Da die Patienten bekleidet bleiben durften, wurden für die Kleidung zwei Kilogramm vom angezeigten Wert auf der Waage abgezogen.

Aus den ermittelten Werten von Körpergröße und -gewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI) nach der Formel $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$ errechnet.

Bauchumfang

Die Umfangsmessung in cm, gerundet auf einen Zentimeter genau, erfolgte bei entkleidetem Abdomen mittels eines elastischen Maßbandes.

Der Bauchumfang wurde auf Höhe direkt unterhalb der 12. Rippe, über den Bauchnabel ziehend, gemessen.

Klinische Untersuchung

Das Hauptaugenmerk in der klinischen Untersuchung lag auf Detektion von Ruhedyspnoe und peripherer Ödeme sowie Auskultation beider Lungenflügel zum Ausschluss pulmonaler Rasselgeräusche. Zeigten sich Auffälligkeiten, schloss sich eine detailliertere Untersuchung von Herz, Lunge und Abdomen mit Erhebung des Pulsstatus an.

Blutdruckmessung

Der Office-Blutdruck wurde bei den Patienten nach mindestens fünfminütiger Ruhe mittels eines automatischen oszillometrischen Blutdruckmessgeräts (Blood pressure monitor MTS, Medisana®) leitliniengerecht im Sitzen gemessen. Aus drei nacheinander gemessenen Werten wurde für den systolischen- und diastolischen Wert jeweils der Mittelwert gebildet.

Eine Langzeitblutdruckmessung erfolgte vor der Intervention durch die nephrologische Ambulanz. Zu den follow-up-Termin wurden die Patienten gebeten Ergebnisse einer aktuellen, durch den Hausarzt erfolgten, Langzeitblutdruckmessung mitzubringen. War dieses nicht möglich, erfolgte die Messung durch Geräte der nephrologischen

Ambulanz, und die Patienten sandten das Gerät nach 24 h eigenständig an die Ambulanz zurück. Aus den diastolischen- und systolischen Blutdruckwerten wurde der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) nach der Formel $\text{MAD} = \text{RR}_{\text{dia}} + 1/3 * (\text{RR}_{\text{sys}} - \text{RR}_{\text{dia}})$ berechnet.

Anhand der ermittelten Werte konnte der Therapieerfolg 6 Monate nach der durchgeführten renalen Denervation festgestellt werden. In Anlehnung an die Definition der Symplicity Studien wurden als Responder die Patienten definiert, bei denen sich der Blutdruck in der Office-Messung um ≥ -10 mmHg und /oder in der Langzeitmessung um ≥ -5 mmHg reduziert hatte. Dementsprechend wurden diejenigen Patienten als Non-Responder bezeichnet, bei denen es zu keiner derartigen Veränderung des Blutdruckes kam (Mahfoud et al. 2013).

Die OBPM und ABPM erfolgten zum Zeitpunkt der Baseline sowie zu den Kontrolluntersuchungen nach drei und sechs Monaten. Die OBPM wurde zur Kontrollvisite nach einem Jahr für das Great-Symplicity-Register wiederholt, und die Werte finden hier ebenfalls Berücksichtigung.

2.4.4 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein Parameter um die Leistungsfähigkeit der Patienten im anaeroben Bereich abschätzen zu können. Zielgröße des Testes ist die von den Patienten in 6 Minuten auf ebenem Terrain zurückgelegte Strecke in Metern, wobei die Patienten nach Bedarf pausieren oder den Test auch jederzeit abbrechen dürfen, grundsätzlich aber nach ihrem aktuellen Gesundheitszustand so zügig und weit gehen sollen wie möglich, ohne zu rennen (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002). Teststrecke war ein langer, breiter Flur im Klinikum. Waren die Patienten bereit, erfolgte ein Countdown von 5 runter zu 1 und daraufhin begann gleichzeitig mit dem ersten Schritt die Zeitmessung. Um die Patienten während des Gehens nicht zu beeinflussen, platzierte sich die zeitnehmende Person auf Mitte des Flures und gab in regelmäßigen Abständen die noch verbliebende Zeit durch. Vor Testbeginn und nach Testende wurden Blutdruck und Herzfrequenz im Sitzen mit angewinkeltem, entspanntem Arm bestimmt. Der Test wurde vor und kurz nach der renalen Denervation, vor Entlassung sowie bei den follow-up-Terminen nach 3 ± 1 und 6 ± 1 Monaten durchgeführt.

2.5 Labordiagnostik

Die ausführliche Blutuntersuchung zur Baseline sowie zum follow-up-Termin nach 6 ± 1 Monaten bestand in der Bestimmung eines kleinen Blutbildes (Hämoglobin, Erythrozyten-, Leukozyten, Thrombozytenkonzentration, Hämatokrit) des Kreatinins, der Harnsäure, der Elektrolyte Natrium und Kalium, der Lipidämie (Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyceride), der Leberwerte (ALAT bzw. GPT, ASAT bzw. GOT, AP und γ -GT), des Albumins, des Thyreoidea-stimulierenden Hormon (TSH), des Brain-natriuretischen Peptids (BNP), der Enzymkonzentrationen der Kreatinkinase (CK) und der herzspezifischen Kreatinkinase (CK-MB), der Aldosteronkonzentration, der Plasmareninaktivität, der Zytokine TNF- α und Interleukin 6, des Cystatin C sowie der Blutzuckerparameter Glukose und HbA1c.

Wie oben bereits erwähnt, steigt bei hypertensiver Kardiomyopathie das Risiko für eine schwere Herzinsuffizienz durch die chronische Druckbelastung. Sind Vor- und/oder Nachlast des Herzens erhöht, bildet sich in den Myozythen das Hormon BNP auf den ausgeprägten Dehnungsreiz (Daut 2011). Erhöhte Serumspiegel sind daraufhin messbar. Das BNP ist damit ein valider Marker für die linksventrikuläre Pumpfunktion (Moe 2005; Maisel et al. 2008).

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt eine Schlüsselrolle in der Regulierung des Blutdruckes. Oben wurde bereits die Korrelation zwischen Hyperaldosteronismus und TRH beschrieben. Die Bestimmung von Aldosteron im Blut dient daher zum einen der Detektion des Hyperaldosteronismus, zum anderen wird Aldosteron eine Rolle beim Hypertonus-assoziierten metabolischen Syndrom zugesprochen (Schrier et al. 2010) und kann als Verlaufsparemeter gelten. In diesem Zusammenhang wurde ebenfalls die Plasmareninaktivität als weiterer Akteur des RAA-Systems bestimmt.

Die endotheliale Dysfunktion ist charakterisiert durch ein Überwiegen vasodestruktiver zu Ungunsten vasoprotektiver Mechanismen. Sie kann durch eine Reihe von Surrogatparametern bestimmt werden, die mit dem Ausmaß und Progress vaskulärer Schäden korrelieren. Zu den vasodestruktiven Faktoren zählen u. a. die Expressionshöhe des Renins, Aldosterons, TNF- α und IL-6. Zur Kontrolle der Endothelfunktion im Verlauf diente die Bestimmung dieser endothelialen Schädigungsmarker. Erhöhte Leptinwerte bei Adipositas scheinen mit einer erhöhten sympathischen Aktivität und dadurch induzierter arterieller Hypertension in Verbindung zu stehen. Die

Effekte der RD auf die Adipokine und ihre Rezeptoren sind durch Messungen im Serum analysiert worden. Außerdem beeinflusst Leptin pro- und antiangiogene Mediatoren und scheint im Gefäßsystem einerseits proatherosklerotisch und andererseits auch proangiogenetisch zu wirken (Schroeter et al. 2008; Schroeter et al. 2012).

2.6 Elektrokardiographie

Von jedem Patienten wurde ein 12 Kanal-EKG abgeleitet. Das EKG wurde auf dem Modell CS-200 der Firma Schiller mit 50mm Papiervorschub geschrieben. Zur Aufzeichnung befanden sich die Patienten mit freiem Oberkörper auf einer Liege liegend. In der Auswertung wurden zuerst Herzfrequenz und Rhythmus bestimmt. Mögliche Rhythmusformen waren Sinus-Rhythmus, Vorhofflimmern oder anderer Rhythmus. Danach wurde geschaut, ob ein Schrittmacher-Rhythmus vorlag und die Überleitungszeiten der PQ-Strecke, des QRS-Komplexes und die QT-Zeit wurden ausgemessen. Anhand der ermittelten Daten wurde das EKG auf AV-Block, falls vorliegend in die Grad-Einteilung I-II, und Blockbildung im Sinne eines Linksschenkel-, eines Rechtsschenkel-, eines linksanterioren Hemi- oder linksposterioren Hemiblocks untersucht. Das eventuelle Vorliegen von Auffälligkeiten – wie komplettem R-Verlust, pathologischen Q-Zacken und/oder diskordanter T-Negativierung – wurde dokumentiert. Zuletzt wurde das EKG auf pathologischen Sokolow- und Lewis-Index geprüft. Der Sokolow-Index (SI) als Zeichen der Linksherzhypertrophie wurde nach folgender Formel berechnet: $SI = \max(R_{V5}, R_{V6}) + \max(S_{V1}, S_{V2})$ und galt als pathologisch bei einer Summe $>3,5\text{mV}$. Analog dazu wurde der Lewis-Index (LI) wie folgt berechnet:

$LI = R_I + S_{III} - S_I - R_{III}$ und galt seinerseits als pathologisch bei einer Summe $>1,6\text{mV}$.

Anhand der 24 h-Langzeit-Elektrokardiographie wurden Herzfrequenz, Rhythmustyp (Sinus-Rhythmus, Vorhofflimmern, anderer Rhythmus), Schrittmacherrhythmus, maximale Anzahl von SVES/h und VES/h und maximale Anzahl von SVES/24 h und VES/24 h bestimmt und untersucht.

2.7 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen der Baseline- und follow-up-Untersuchungen erfolgten leitliniengerecht mit Geräten der Firma GE (Fairfield, Connecticut), Typ Vivid E9, und Philips (Philips Medizin Systeme Hamburg), Typ Sonos 5500.

Bei den jeweiligen Untersuchungen wurden der Durchmesser der herznahen Aorta, des linken Ventrikels (LVD_{ED}) und des linken Vorhofes (LA_{ES}), die intraventrikuläre Septum- (IVS_{ED}) und die Hinterwanddicke (PW_{ED}), die diastolische Funktion (E/e') sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt. Aus den ermittelten Werten wurden nach der von der Europäischen Gesellschaft für kardiovaskuläre Bildgebung empfohlenen Methode die linksventrikuläre Masse und der linksventrikuläre Massenindex nach folgenden Formeln errechnet (Lang et al. 2015):

$$LVM (g) = 0,8 \times (1,04 g/cm^3 \times (LVD_{ED} + PW_{ED} + IVS_{ED})^3 - (LVD_{ED})^3) + 0,6 g$$

$$LVMI (g/m^2) = LVM/BSA \text{ mit BSA Bestimmung nach Mosteller (Mosteller 1987)}$$

Außerdem wurde nach dem Vorliegen von Wandbewegungsstörungen, einer Dilatation des rechten Ventrikels, eines Perikardergusses und einer gestauten Vena cava geschaut sowie der Herzklappenstatus aller vier Herzklappen erhoben.

2.8 Statistik

Zur Eingabe und Verwaltung der erhobenen Daten wurde Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet. Die statistische Auswertung der Daten wurde durch Mitarbeiter des interdisziplinären Zentrums für Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universitätsmedizin Göttingen unterstützt. Für die Auswertung wurde das Statistikprogramm *Graph Pad Prism Version 5.0* (GraphPad Software, San Diego, USA) benutzt. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (σ) sowie Median (M) angegeben. Die Daten der Baseline-Untersuchung sind als absolute Werte berücksichtigt worden. Um Veränderungen deutlicher sichtbar zu machen, sind die Werte der follow-up-Untersuchung nach 6 ± 1 Monaten als Differenz (Δ) dargestellt. Referenzwert war dabei der jeweilige Messwert zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme vor Intervention (Baseline). Für normalverteilte Daten nach dem D'Agostino & Pearson omnibus normality tests wurde der p-Wert (p) des Einstichproben-t-Tests, verwendet. Für nicht normalverteilte Daten wurde der Wilcoxon-Mann-White-Test angewendet. Signifikanz wurde jeweils bei einem p-Wert von $<0,05$ angenommen.

3. RD-Prozedur

3.1 Periinterventionelles Management

Die renale Denervation erfolgte im Zuge eines stationären Aufenthalts im Zentrum Innere Medizin, in Kooperation zwischen der kardiologischen- und nephrologischen Abteilung, des Universitätsklinikums Göttingen. Die Patienten wurden einen Tag vor der geplanten Intervention stationär aufgenommen und verschiedene kardiologische Voruntersuchungen (NAT-Sonographie, OSAS-Screening, ausführliche Labordiagnostik, EKG und 24 h-LZ-EKG, Echokardiographie, 24 h-LZ-Blutdruckmessung, 6-Minuten-Gehtest) durchgeführt. Diese Untersuchungen zielten darauf ab, soweit noch nicht abschließend ambulant geklärt, die Diagnose Therapie-refraktärer arterieller Hypertonus endgültig zu sichern, mögliche Kontraindikationen für den interventionellen Eingriff zu detektieren und den Status vor dem Eingriff zu bestimmen um ihn mit den Ergebnissen der follow-up-Untersuchungen vergleichen zu können.

Die Prozedur am ersten postinterventionellen Tag bestand in der erneuten Kontrolle der Herzaktivität mittels EKG und 24 h-LZ-EKG, des Blutdruckes mit Hilfe einer 24 h-LZ-Blutdruckmessung und der Belastbarkeit durch den 6-Minuten-Gehtest. Zudem wurde zur Labordiagnostik ein kleines Blutbild abgenommen und die Nierenretentionsparameter bestimmt.

I. d. R. konnten die Patienten im Laufe des ersten postinterventionellen Tages wieder in die ambulante Nachsorge entlassen werden.

3.2 Medtronic-Katheter

Das Medtronic Symplicity™-System für die renale Denervation ist aus zwei Bestandteilen aufgebaut, dem Behandlungskatheter, einem kleinen, vom Anwender steuerbaren Katheter und einem Generator, der der automatischen Abgabe von Radiofrequenz-Energie nach einem speziellen Algorithmus dient. Beide Bestandteile sind mit einem Kabel miteinander verbunden.

Es gibt verschiedene Katheterarten, zum einen den neueren, in aktuellen Studien geprüften *Symplicity Spyral Katheter*, mit gleichzeitiger Energiefreisetzung an bis zu vier Elektroden sowie zum anderen den *Symplicity Flex Katheter* mit nur einer Elektrode an der Katheterspitze. In dieser Studie wurde der *6F Symplicity Flex Katheter* verwendet.

Abbildung 4: Medtronic Katheter-System



Abbildung 4. Behandlungskatheter für die individuelle Steuerung und Generator zur automatischen Energieabgabe

<http://www.medtronicrdn.com/intl/patients/about-the-procedure/index.htm>

Analog dazu gibt es verschiedene Arten von Generatoren, die sich in der Handhabung, nicht jedoch im Wirkungsprinzip unterscheiden.

3.3 Prozedur der renalen Denervation

Die Intervention erfolgte im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Göttingen durch den Kardiologen Prof. Dr. Schroeter. Seine Vertretung in Abwesenheit übernahm Prof. Dr. Schillinger.

Ein Führungskatheter wurde nach Punktion der Arteria femoralis und Schleusenanlage jeweils bis zu den distalen Segmenten der Arteria renalis unter radiologischer Kontrolle vorgeschoben und die Arterie zur abschließenden Indikationsstellung zur RDN mit Kontrastmittel dargestellt. Bei weiterhin gegebener Indikation wurde der spezielle Ablationskatheter unter Durchleuchtung bis in die proximalen Anteile der intrarenalen

Abbildung 5: Durchführung einer renale Denervation mit dem Symplicity Ablationskatheter



Abbildung 5. Dargestellt ist das Setzen eines Ablationspunktes in der rechten Nierenarterie, in Blau gezeichnet der Ablationskatheter, die weißen dünnen Linien als die in der Adventitia verlaufenden sympathischen Nervenfasern und die weißen Halbkreise als Ausdruck der Radiofrequenz-Energie
<http://www.medtronicrdn.com/intl/patients/symplicity-rdn-system/index.htm>

Gefäße der jeweiligen Nierenarterie eingebracht. Zur schmerzadaptierten Analgesierung wurde bei Bedarf ein Morphin-Derivat, bspw. Sufentanil, und ein Narkotikum, wie Midazolam oder Propofol, verabreicht. Durch fokale Erwärmung durch Radiofrequenz-Energie auf 50 ° - 70 °C wurde jeweils ein Ablationspunkt gesetzt, während das Gefäß durch den hohen Blutfluss intraluminal gekühlt wurde. Die Erwärmung der Gefäßwand sorgte für die Verödung der in der Adventitia verlaufenden sympathischen Nervenfasern. So wurden unter Rückzug nach proximal bis zur Aorta abdominalis i.d.R. auf jeder Seite vier bis sechs spiral angeordnete, mindestens 5mm voneinander entfernte Ablationspunkte gesetzt.

Um Vasospasmen zu vermeiden, ist intraprozedural über den Katheter Heparin und Nitroglycerin verabreicht worden. Abschließend erfolgte die erneute Darstellung der Nierenarterien mit Kontrastmittel zum Ausschluss postinterventioneller Schäden an den Gefäßen. Katheter und Schleuse wurden gezogen, die Punktionsstelle mit einem Kollagen-Anker-System verschlossen und ein Druckverband angelegt. Der Druck konnte b. B. mit einem Sandsack verstärkt werden. Es herrschte Bettruhe für mindestens sechs Stunden nach Prozedur. Danach war ein Aufstehen erlaubt, sofern keine Hinweise für ein Aneurysma spurium vorlagen.

3.4 Prozedurdaten

Die 24 mit einer renalen Denervation behandelten Patienten verbrachten im Durchschnitt $66,13 \pm 13,02$ Minuten ($M=61,5$) im Herzkatheterlabor, wobei die Intervention durchschnittlich $38,74 \pm 7,51$ Minuten ($M=38,0$) dauerte. Die Durchleuchtungszeit betrug im Mittel $9,55 \pm 3,01$ Minuten ($M=9,42$) und die Patienten waren einer Strahlendosis von $37,45 \pm 18,32$ Gy ($M=32,8$) im Schnitt ausgesetzt. Dabei fanden durchschnittlich $97,71 \pm 40,22$ ml ($M=95,0$) ionisches Kontrastmittel Anwendung. In der linken Nierenarterie wurden im Mittel $5,21 \pm 1,62$ Ablationspunkte ($M=5,0$) gesetzt, wobei pro Ablationspunkt eine im Durchschnitt maximale Temperatur von $58,61 \pm 7,41$ °C ($M=59,0$) über eine Dauer von durchschnittlich $115,0 \pm 20,29$ Sekunden ($M=120,0$) angewendet wurde. Die mittlere Impedanz pro Ablationspunkt betrug $294,2 \pm 34,1$ Ω ($M=292,0$). Dabei kam es zu einem Impedanzabfall von im Mittel $15,5 \pm 5,65$ % ($M=15,0$).

In der rechten Nierenarterie wurde im Mittel $5,08 \pm 1,72$ (M=5,0) mal ablatiert, mit einer pro Ablationspunkt mittleren Dauer von $118,0 \pm 11,83$ Sekunden (M=120,0) und durchschnittlichen maximalen Temperatur von $57,75 \pm 7,74$ °C (M=56,0). Die Impedanz pro Ablationspunkt betrug im Mittel $289,8 \pm 29,84$ (M=282,0) und es kam zu einem Impedanzabfall pro Ablationspunkt von $17,98 \pm 10,63$ % (M=16,0).

Tabelle 4: Prozedurdaten

(n=24)	\bar{x}	σ	M
Dauer im Herzkatheterlabor (min)	66,13	13,02	61,5
Dauer der Intervention (min)	38,74	7,51	38
Durchleuchtungszeit (min)	9,55	3,01	9,42
Strahlendosis (Gy)	37,45	18,32	32,8
Menge an Kontrastmittel (ml)	97,71	40,22	95
<u>linke Nierenarterie</u>			
Anzahl Ablationspunkte	5,21	1,62	5
max Temperatur (°C)/ Ablationspkt	58,61	7,41	59
Ablationsdauer (s)/ Ablationspkt.	115	20,29	120
Impedanz (Ω)/Ablationspkt.	294,2	34,1	292
Impedanzabfall (%)/ Ablationspkt.	15,5	5,65	15
<u>rechte Nierenarterie</u>			
Anzahl Ablationspunkte	5,08	1,72	5
max Temperatur (°C)/ Ablationspkt	57,75	7,74	56
Ablationsdauer (s)/ Ablationspkt.	118	11,83	120
Impedanz (Ω)/Ablationspkt.	289,8	29,84	282
Impedanzabfall (%)/ Ablationspkt.	17,98	10,63	16

Tabelle 4. Darstellung der Prozedurdaten, allgemeine Angaben sowie Daten zur Ablation der linken und rechten Nierenarterie

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Eigenschaften des Göttinger Patientenkollektiv der RD

Insgesamt 24 Patienten mit TRH wurden mittels RD behandelt. Alle Patienten waren kaukasischer Herkunft. Die Kohorte wies ein Durchschnittsalter von $59,88 \pm 13,04$ Jahren ($M=61,5$) auf. Der Anteil weiblicher Patienten lag bei 58,33 % ($n=14$), derjenige der männlichen Patienten bei 41,66 % ($n=10$). Kardiovaskulärer Risikofaktoren traten bei den Patienten wie folgt auf: Die Patienten hatten einen BMI von durchschnittlich $30,72 \pm 5,21 \text{ kg/m}^2$ ($M=29,97$), 50 % ($n=12$) litten bei einem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ an Adipositas, 12,5 % ($n=3$) wurden wegen eines Diabetes mellitus medikamentös behandelt, davon waren 2 Patienten Typ-I-Diabetiker, 1 Patient Typ-II-Diabetiker, bei 58,33 % ($n=14$) waren eine Hyperlipidämie feststellbar bzw. wurden aus diesem Grund mit Lipidsenken therapiert, bei 12,5 % ($n=3$) war ein regelmäßiger Tabakkonsum zu anamnestizieren, bei 12,5 % ($n=3$) lag eine positive Familienanamnese vor, 12,5 % ($n=3$) konnten keine sichere Angabe diesbezüglich machen. Bei 41,67 % ($n=10$) waren eine Hyperurikämie diagnostiziert, ein Viertel der Patienten ($n=6$) wurde bereits aufgrund eines bekannten obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms behandelt, alle Patienten litten unter TRH. Neben der arteriellen Hypertonie präsentierten die Patienten im Mittel weitere $1,42 \pm 1,38$ ($M=1,42$) kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Zum Zeitpunkt der Baseline waren 29,17 % ($n=7$) bereits an einer KHK erkrankt, ein Viertel der Patienten ($n=6$) hatte in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlitten, bei 26,67 % ($n=4$) war eine primäre Herzklappenerkrankung diagnostiziert, einen angeborenen- oder erworbenen Herzfehler hatten 4,17 % ($n=1$). Von Herzrhythmusstörungen im Sinne eines Vorhofflimmerns waren 12,5 % ($n=3$) betroffen, davon einmal paroxysmales- und zweimal persistierendes Vorhofflimmern. An aktuellen Nebendiagnosen konnten bei 8,33 % ($n=2$) eine PAVK (einmal Fontaine-Stadium I, einmal Fontaine-Stadium IIa), bei 4,17 % ($n=1$) eine cerebrovaskuläre Erkrankung mit unbekannter Genese und Ätiologie und bei 20,83 % ($n=5$) eine stattgehabte Synkope eruiert werden. An einer COPD litten 4,17 % ($n=1$), und eine gesicherte Depression lag bei einem Achtel ($n=3$) der Patienten vor. Niemand war in der Vergangenheit an einem Malignom erkrankt.

Bei einem Viertel (n=6) der Patienten war zum Zeitpunkt der Baseline bereits eine koronare-, bei 8,33 % (n=2) eine periphere Revaskularisation durchgeführt worden. 8,33 % (n=2) wurden bereits am Herzen im Sinne einer Bypass-OP operiert. 4,17 % (n=1) tragen einen DDD-Schrittmacher.

Tabelle 5: demographische Eigenschaften des Patientenkollektivs

BL			
(n=24)	\bar{x}	σ	M
Alter (Jahren)	59,88	13,04	61,5
BMI (kg/m ²)	30,72	5,21	29,97
cvRf neben aHTN	1,42	1,38	1,42
	n	$\%$	
Anteil Frauen	14	58,33	
koronare Herzerkrankung	7	29,17	
Vorhofflimmern	3	12,5	
Diabetes mellitus	3	12,5	
Hyperlipidämie	14	58,33	
Hyperurikämie	10	41,67	
obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)	6	25,0	
positive Familienanamnese	3	12,5	
positive Raucheranamnese	3	12,5	

Tabelle 5. Übersicht über die demographischen Eigenschaften der untersuchten Patienten mit Durchschnittsalter, durchschnittlichem BMI und durchschnittlichen cvRf im oberen Bereich. Im unteren Bereich die Aufschlüsselung nach Anzahl und Prozent von Anteil an Frauen, Begleiterkrankungen, positiver Familien- und positiver Raucheranamnese.

4.2 Sicherheit der Intervention anhand prozeduraler Ergebnisse

Der Eingriff verlief bei allen 24 Patienten ohne relevante Komplikationen. Alle Patienten überlebten die Prozedur. Während der Intervention kam es weder zum Gebrauch von Herzunterstützungssystemen noch zu Gefäßwandverletzungen, Gefäßperforationen oder Nierenarteriendissektionen. Lediglich bei einem Patienten bildete sich ein Aneurysma spurium aus (4,17 %), welches konservativ behandelt werden konnte. Die Ausbildung war am ehesten dadurch bedingt, dass die vorgeschriebene Bettruhe von sechs Stunden nicht eingehalten wurde.

Nach sechs Monaten waren alle 24 Patienten noch am Leben (100 %). Weder kam es

zu einem Fall von renalen Komplikationen (0 %) im Sinne einer terminalen Niereninsuffizienz oder eines Serum Kreatinin Anstiegs von >50 %, noch konnte eine relevante Nierenarterienstenose detektiert werden. In drei Fällen (12,5 %) traten kardiovaskuläre Ereignissen auf; ein Patient erlitt einen Myokardinfarkt (4,17 %) und zwei Patienten hatten aufgrund von einer hypertensiven Krise erneut stationär behandelt werden müssen (8,33 %).

4.3 Follow-up nach 6 Monaten

Bei allen 24 mit einer RD behandelten Patienten lag die Intervention zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung 6 ± 1 Monate zurück. Von den 12 Studienpatienten haben alle ihren Termin zur Kontrolle wahrnehmen können, sechs von 12 Registerpatienten hingegen sind zu ihrem Kontrolltermin nicht erschienen. In diesen Fällen konnten die Patienten nur telefonisch kontaktiert und nach Wohlempfinden, Re-Hospitalisierung und neuen kardialen Diagnosen sowie aktuellen Blutdruckwerten gefragt werden.

In die folgenden Ergebnisanalysen sind nur Daten derer Patienten eingeflossen, die sowohl zur Baseline als auch zum Kontrolltermin untersucht werden konnten (gepaarte Analysen).

4.3.1 Körperliche Konstitution

Die Patienten zeigen durchschnittlich einen ausgeprägten Ernährungszustand. Das Körpergewicht liegt im Mittel bei $87,28 \pm 17,05$ kg (M=85,5) mit einem Durchschnitts-BMI von $30,72 \pm 5,21$ kg/m² (M=29,97). Die Adipositas-Rate (BMI >30 kg/m²) liegt bei 50 % (12 von 24 Patienten). Des Weiteren präsentieren die Patienten einen Bauchumfang von im Schnitt $111,0 \pm 19,55$ cm (M=106).

Tabelle 6: körperliche Konstitution des Patientenkollektivs

(n=24)	\bar{x}	BL	
		\bar{s}	\bar{M}
Körpergewicht (kg)	87,28	17,05	85,5
Bauchumfang (cm)	111,0	19,55	106
BMI (kg/m ²)	30,72	5,21	29,97
Adipositas (BMI >30 kg/m ²) (n[%])	12 [50]		

Tabelle 6. Körpergewicht, Bauchumfang und BMI der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Baseline, die unterste Zeile zeigt die Anzahl bzw. Rate an adipösen Patienten.

4.3.2 Entwicklung des Blutdruckes

Office-Blutdruck

In der Ruhe-Blutdruckmessung zum Zeitpunkt der Baseline liegt der systolische Blutdruck im Mittel bei $147,0 \pm 24,1$ mmHg ($M=142,0$), der Mittelwert des diastolischen Blutdruckes beträgt $83,5 \pm 13,8$ mmHg ($M=83,8$); zum Zeitpunkt des 6- Monats-follow-up zeigt sich eine Abnahme des systolischen Wertes um durchschnittlich $-5,26 \pm 22,5$ mmHg ($M= -3,5$) mit einem p-Wert von 0,263 sowie eine Verringerung des diastolischen Wertes um $-0,11 \pm 10,8$ mmHg ($M=-0,5$). Der p-Wert liegt bei 0,96.

Tabelle 7: Entwicklung der Office-Blutdruckwerte

(n=24)	BL		6 FU				
	\varnothing	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
RR _{sys} (mmHg)	147	24,1	142	-5,26	22,5	-3,5	0,263
RR _{dia} (mmHg)	83,5	13,8	83,8	-0,11	10,8	-0,5	0,96

Tabelle 7. Blutdruckwerte in der OBP-Messung zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten, getrennt nach systolischem und diastolischem Wert

24 h-Langzeitblutdruck

Zur Baseline liegt der Mittelwert des systolischen Blutdrucks über 24 h bei $146,0 \pm 10,5$ mmHg ($M=146,0$), der diastolische Blutdruck über 24 h beträgt im Mittel $81,0 \pm 10,0$ ($M=78,5$). Der errechnete MAD ergibt $102,7 \pm 9,68$ mmHg ($M=101,5$). Nach 6 ± 1 Monaten hat der systolische Blutdruck durchschnittlich um $-6,42 \pm 17,3$ mmHg ($M=-5,0$) ($p=0,225$) abgenommen, der diastolische Blutdruck hat sich dabei um $-3,92 \pm 6,64$ mmHg ($M=-4,0$) ($p=0,065$) verringert. Der MAD reduziert sich um $-4,75 \pm 9,89$ mmHg ($M=-4,67$) ($p=0,125$).

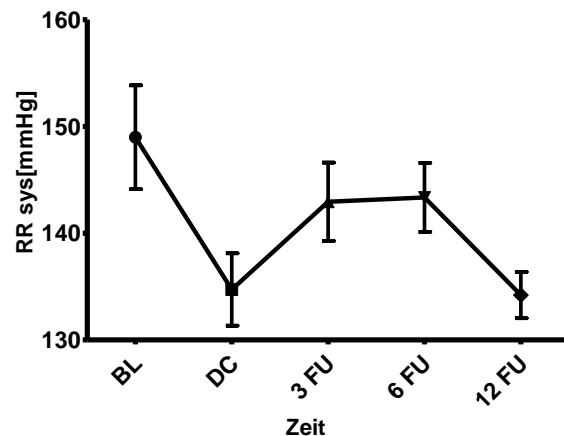
Tabelle 8: Entwicklung der ambulanten Blutdruckwerte

(n=12)	BL		6 FU				
	\varnothing	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
RR _{sys} (mmHg)	146	10,5	146	-6,42	17,3	-5,0	0,225
RR _{dia} (mmHg)	81	10	78,5	-3,92	6,64	-4	0,0657
MAD (mmHg)	102,7	9,68	101,5	-4,75	9,89	-4,67	0,125

Tabelle 8. Blutdruckwerte in der ABP-Messung zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten, getrennt nach systolischem und diastolischem Wert, sowie mittlerem arteriellen Druck

Blutdruck Langzeitentwicklung

Der blutdrucksenkende Effekt bleibt 12 Monate nach RD bestehen. Die stärkste Reduzierung lässt sich direkt nach der Intervention zum Zeitpunkt der Entlassung sowie ein Jahr nach Ablation erkennen ($\Delta = -14,26 \pm 21,46$ mmHg bzw. $-14,78 \pm 25,5$ mmHg). Die Veränderungen erreichen mit einem p-Wert von 0,0025 bzw. 0,0109 jeweils das Signifikanzniveau. Ein blutdrucksenkender Effekt ist am häufigsten direkt zum



Graphik 1. Zeitlicher Verlauf des Office Blutdruckes (in mmHg) vom Zeitpunkt der Baseline über Discharge zu den Kontrollvisits nur gepaarte Daten berücksichtigt (n=23), BL=Baseline, DC=Discharge, FU=follow-up-Untersuchung, Punkte als Mittelwert + Standardfehler (SEM) dargestellt

Tabelle 9: Langzeitentwicklung des Office-Blutdrucks

<u>Office-Blutdruck</u> (n=23)	BL	Discharge	3 FU	6 FU	12 FU
\bar{x}	147	-13,04	-6,11	-5,26	-14,78
σ	24,1	21,8	23,1	22,5	25,5
\underline{M}	142	-7,5	-5	-3,5	-8
\underline{p}		0,0025	0,232	0,252	0,0109
Patienten mit $RR_{sys} \searrow$ (n[%])		18 [78]	15 [65]	13 [57]	16 [70]

Tabelle 9. Blutdruckwerte in der OBP-Messung zum Zeitpunkt der Baseline, des Discharges und zu den Kontrollvisiten; die unterste Zeile zeigt die Patienten, bei denen eine Senkung des systolischen Blutdruckes eingetreten ist, als absolute Zahl und in Prozent ausgedrückt

Zeitpunkt der Entlassung zu beobachten. Nach RD ist der Blutdruck bei 18 Patienten (78 %) gesunken. Die Anzahl nimmt im zeitlichen Verlauf ab, steigt zum 12 FU wieder an und liegt dann bei 16 Patienten (70 %).

Responder

Auf Grundlage der 24 h-Langzeitblutdruckmessungen erfüllen sieben Patienten zum Zeitpunkt der sechsmonatigen Kontrolluntersuchung das Kriterium einer Senkung des systolischen Blutdruckes um ≥ 5 mmHg. Dieses entspricht einer Responderrate von 58 %.

Betrachtet man hingegen die Entwicklung des systolischen Blutdruckes in den Office-

Blutdruckmessungen, ist es bei zehn Patienten zu einer Abnahme des systolischen Wertes um ≥ -10 mmHg nach 6 ± 1 Monaten gekommen. Der Anteil an Respondern liegt hier bei 42 %.

Kombiniert man beide Messergebnisreihen miteinander und misst der ABP-Messung, wenn vorliegend, gegenüber der OBP-Messung größere Bedeutung bei, dann ergibt sich eine Rate an Respondern von 54 % 6 ± 1 Monate nach Ablation.

Tabelle 10: Responder, Intermediate und Non-Responder

	<u>OBPM 6FU</u>	<u>ABPM 6FU</u>	<u>Insgesamt 6FU</u>	<u>OBPM 12FU</u>
	n=24	n=12	n=24	n=23
→ Responder (n[%])	10 [42]	7 [58]	13 [54]	10 [43]
→ Intermediate (n[%])	3 [13]	0 [0]	2 [8]	6 [26]
→ Non-Responder (n[%])	11 [46]	5 [42]	9 [38]	7 [30]

Tabelle 10. Übersicht über Responder, Intermediate und Non-Responder, je nach zugrundeliegender Messmethode (OBP-Messung, ABP-Messung; Insgesamt als Kombination aus beiden Messmethoden mit ABP-Messung (wenn vorliegend) als entscheidendes Kriterium) zum Zeitpunkt der Kontrollvisite nach 6 Monaten sowie nach OBP-Messung 12 Monate nach RD.

Responder sind definiert als Patienten mit einer Blutdrucksenkung von $RR_{sys} \geq 5$ mmHg in der ABP-Messung bzw. ≥ 10 mmHg in der OBP-Messung.

Als Intermediate sind Patienten definiert, bei denen es zu einer Absenkung des systolischen Blutdruckes im Verlauf von 6 ± 1 Monaten gekommen ist, die jedoch das Kriterium des Responders nicht erfüllen. Non-Responder sind definiert als die Patienten, bei denen keine Blutdruckreduzierung einsetzt hat.

Zum Zeitpunkt des 12-Monats-follow-up liegen nur Daten für die OBPM vor. Die Anzahl an Respondern bleibt im Vergleich zum Zeitpunkt der Kontrollvisite nach 6 ± 1 Monaten konstant, hingegen kommt es bei drei weiteren Patienten zu einem Rückgang des systolischen Blutdrucks, sodass nur noch sieben Patienten als Non-Responder gelten.

In der Subgruppenanalyse der Responder und Non-Responder ergeben sich keine klaren Unterschiede in den Merkmalen. Anhand der Übersicht kann man sehen, dass die Patienten, die nicht auf die RD ansprachen tendenziell älter waren, häufiger an einer Herzerkrankung litten und durchschnittlich mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren mitbrachten.

Tabelle 11: Vergleich Responder vs. Non-Responder

	Responder (n=13)	Non-Responder (n=9)
Alter (Jahre)	58 ± 14,25	64 ± 11,99
Geschlecht, Frauen (%)	62	67
BMI (kg/m ²)	30,25 ± 4,56	30,94 ± 6,59
KHK (%)	23	44
cvRf neben aHTN	1,31 ± 1,65	1,67 ± 1,0
Diabetes mellitus Typ 2(%)	15	9
positive Raucheranamnese (%)	23	0
Antihypertensiva, % maximale Tagesdosis	4,08 ± 1,08 37,13 ± 9,83	4,20 ± 1,45 38,17 ± 13,16

Tabelle 11. Gegenüberstellung der 13 Responder und 9 Non-Responder u. a. hinsichtlich Alter, Nebenerkrankungen und cvRf

Medikation

Vor der interventionellen Therapie nehmen alle Patienten im Mittel $5,21 \pm 1,10$ Medikamente ($M=5,0$) ein und $37,37 \pm 10,54$ % der maximalen Tagesdosis an allen Antihypertensiva ($M=39,28$) sind ihnen verschrieben worden. Zum Zeitpunkt des Kontrolltermins nach 6 ± 1 Monaten hat sich die durchschnittliche Anzahl an Antihypertensiva um $-0,17 \pm 1,09$ ($M=0,0$) ($p=0,462$) verringert. Der Anteil der eingenommenen Medikamentendosis an der täglichen Maximaldosis hat sich um $-3,41 \pm 8,19$ Prozentpunkte ($M=-3,76$) auf $33,96$ % reduziert. Dies entspricht einem p-Wert von $0,0533$.

Tabelle 12: Entwicklung der Medikation unter allen Patienten

(n=24)	BL		6 FU				
	\bar{x}	σ	\bar{M}	Δ	σ	\bar{M}	p
Antihypertensiva	5,21	1,1	5	-0,17	1,09	0,0	0,462
% max. Tagesdosis	37,37	10,54	39,29	-3,41	8,19	-3,76	0,0533

Tabelle 12. Anzahl der Antihypertensiva und Prozent der maximalen Tagesdosis der verschriebenen Antihypertensiva zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten

Unter den 13 Respondern zeigen sich gleiche Ergebnisse. Zum Zeitpunkt der Baseline werden im Durchschnitt $5,0 \pm 1,15$ Antihypertensiva ($M=5,0$) mit einem Anteil von

37,13 ± 9,83 % (M=39,77) an der maximalen Tagesdosis eingenommen. Nach 6 ± 1 Monaten nach RD hat die Anzahl an eingenommenen Antihypertensiva um durchschnittlich -0,385 ± 1,33 Medikamente (M=0) abgenommen (p=0,316). Zu einer signifikanten Veränderung kommt es beim Anteil der maximalen Tagesdosis an allen Antihypertensiva. Dieser nimmt im Mittel um -5,6 ± 8,71 Prozentpunkte (M=-7,95) ab. Das entspricht einem p-Wert von 0,0389.

Tabelle 13: Entwicklung der Medikation unter den Respondern

(n=13)	BL		6 FU				
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
Antihypertensiva	5	1,15	5	-0,385	1,33	0	0,316
% max. Tagesdosis	37,13	9,83	39,77	-5,6	8,71	-7,95	0,0389

Tabelle 13. Anzahl der Antihypertensiva und Prozent der maximalen Tagesdosis der verschriebenen Antihypertensiva zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten nur die Responder betrachtend

Symptome der Hypertonie

In sieben von neun Punkten (77,78 %) ist es zu einer Besserung der Begleitsymptome einer Hypertonie bei den 12 Studienpatienten gekommen. Die deutlichste Verbesserung nach 6 ± 1 Monaten betrifft das Nasenbluten. Von anfangs vier (33,33 %) betroffenen Patienten beschreibt jetzt niemand mehr (-100 %) vermehrtes Bluten aus der Nase. Deutliche Verbesserungen treten auch bei den Episoden von Sehstörungen und Übelkeit auf. Liegt zum Zeitpunkt der Baseline die Anzahl an Patienten mit Episoden von Übelkeit noch bei vier (33,33 %), so ist es nach 6 ± 1 Monaten nur noch ein Patient (-75 %). Während nach 6 ± 1 Monaten zwei Patienten (16,67 %) Begebenheiten von Sehstörungen beschreiben, so sind es vor der RD noch fünf Patienten (41,67 %) gewesen. Dieses entspricht einem Rückgang von -60,0 %. Um -50 % reduziert sich der Anteil an Patienten mit gerötetem Gesicht von zu Beginn zwei (16,67 %) auf einen (8,33 %) nach 6 ± 1 Monaten.

Moderate Veränderungen treten bezüglich Kurzatmigkeit, Schwindel und Müdigkeit auf. Von anfänglich sieben Patienten (58,33 %) mit Kurzatmigkeit leiden nach 6 ± 1 Monaten noch fünf Patienten (41,67 %) (-28,57 %) daran. Zum Zeitpunkt der Baseline berichten sechs Patienten (50,0 %) über Schwindelepisoden. Nach 6 ± 1 Monaten

geben noch fünf Patienten (41,67 %) an, dass ihnen vermehrt schwindelig sei (-16,67 %). Über Müdigkeit klagen zu Beginn acht Patienten (75 %), noch sieben (58,33 %) sind es nach 6 ± 1 Monaten (-12,5 %).

Von anfänglich fünf Patienten (41,67 %) mit innerer Unruhe beschreiben auch nach 6 ± 1 Monaten noch fünf Patienten (41,67 %) diese Symptomatik (± 0,0 %).

Zu einem Anstieg kommt es bei der Anzahl an Patienten mit vermehrtem Kopfschmerz. Zur Baseline geben vier Patienten (33,33 %) an, häufiger Kopfschmerzen zu haben, nach 6 ± 1 Monaten sind sechs Patienten (50,0 %) betroffen. Dieses entspricht einer Zunahme von 50 %.

Tabelle 14: Entwicklung der Symptome der Hypertonie unter allen Patienten

(n=12)	BL		6 FU		Δ	$\Delta\%$
	\underline{n}	$\underline{\%}$	\underline{n}	$\underline{\%}$		
Nasenbluten	4	33,33	0	0	-4	-100
Übelkeit	4	33,33	1	8,33	-3	-75
Sehstörungen	5	41,67	2	16,67	-3	-60
rote Gesichtsfarbe	2	16,67	1	8,33	-1	-50
Kurzatmigkeit	7	58,33	5	41,67	-2	-28,57
Schwindel	6	50	5	41,67	-1	-16,67
Müdigkeit	8	75	7	58,33	-1	-12,5
innere Unruhe	5	41,67	5	41,67	0	0
Kopfschmerzen	4	33,33	6	50	2	50

Tabelle 14. Anzahl und Prozent aller untersuchten Patienten mit entsprechenden Symptomen der Hypertonie vor und 6 Monate nach RD sowie die entsprechende Differenz im Verlauf als absolute Zahl und in Prozent ausgedrückt

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich, wenn man nur die sieben Responder betrachtet. Hier zeigen sich Verbesserungen in sechs von neun Punkten (66,67 %) der Begleitsymptomatik. Keine Veränderungen betreffen drei Symptomatiken (33,33 %), zu einer Zunahme der Anzahl von Patienten bei einer der neun Begleitsymptomatiken kommt es in keinem Fall. Wie oben bei allen Patienten gesehen, betrifft die deutlichste Verbesserung auch bei den Respondern die Symptomatik des Nasenblutens und der Übelkeit. Für beide Symptome gilt ein Rückgang von -100 %. Vor RD berichten jeweils drei Patienten (je 42,86 %) über Episoden von Nasenbluten bzw. Übelkeit. 6 ± 1 Monate

nach der Intervention sind die Symptome bei allen Patienten verschwunden. Deutliche Verbesserungen treten auch bei Kurzatmigkeit und Begebenheiten von Sehstörungen ein. Von anfänglich drei Patienten (42,86 %) berichtet nach 6 ± 1 Monaten noch ein Patient (14,29 %) von auftretenden Sehstörungen (-66,67 %), kurzatmig fühlen sich vor RD fünf Patienten (71,43 %), zum Zeitpunkt des follow-up sind es zwei (28,57 %) Dieses entspricht einer Verringerung um -60 %. Um -50 % reduziert sich der Anteil an Patienten mit gerötetem Gesicht von zu Beginn zwei (28,57 %) auf einen (14,29 %) nach 6 ± 1 Monaten. Die Anzahl an Patienten mit häufigen Kopfschmerzen reduziert sich um ein Drittel von drei zum Zeitpunkt der Baseline auf zwei zum 6FU.

Tabelle 15: Entwicklung der Symptome der Hypertonie unter den Respondern

(n=7)	BL		6 FU		Δ	$\Delta\%$
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>		
Nasenbluten	3	42,86	0	0	-3	-100
Übelkeit	3	42,86	0	0	-3	-100
Sehstörungen	3	42,86	1	14,29	-2	-66,7
Kurzatmigkeit	5	71,43	2	28,57	-3	-60
rote Gesichtsfarbe	2	28,57	1	14,29	-1	-50
Kopfschmerzen	3	42,86	2	28,57	-1	-33,33
Schwindel	3	42,86	3	42,86	0	0
Müdigkeit	4	57,14	4	57,14	0	0
innere Unruhe	3	42,86	3	42,86	0	0

Tabelle 15. Anzahl und Prozent der Responder mit entsprechenden Symptomen der Hypertonie vor und 6 Monate nach RD sowie die entsprechende Differenz als absolute Zahl und in Prozent angegeben

Keine Veränderungen betrifft die Anzahl an Patienten mit Schwindelepisoden (42,86 % der Patienten betroffen), Gefühl der inneren Unruhe (42,86 %) und/oder Müdigkeit (57,14 %) nach 6 ± 1 Monaten im Vergleich zum Zeitpunkt der Baseline.

4.3.3 Einfluss der RD auf das Herz

Begleitsymptomatik

Die Symptome einer Herzinsuffizienz sind nach 6 ± 1 Monaten im Vergleich zum Zeitpunkt der Baseline kaum verschwunden. Bei fünf von sechs (83,33 %) Symptomatikern ist es zu keiner Verbesserung gekommen. Von anfänglich zwei der

zwölf Studienpatienten (16,67 %) müssen nach 6 ± 1 Monaten drei Patienten (25,0 %) vermehrt nachts Wasser lassen im Sinne einer Nykturie. Das entspricht einer Zunahme um 50,0 %. Periphere Ödeme nehmen nach 6 ± 1 Monaten um 40,0 % von zu Beginn fünf (41,67 %) zur Baseline auf dann sieben Patienten (58,33 %) zu. Die Anzahl an Patienten mit Belastungsdyspnoe (zu beiden Zeitpunkten zehn Patienten = 83,33 %) und Orthopnoe (zu beiden Terminen sechs Patienten = 50,0 %) ist stabil geblieben.

Tabelle 16: Entwicklung der Begleitsymptomatik unter allen Patienten

(n=12)	BL		6 FU		Δ	$\Delta\%$
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>		
Nykturie	2	16,67	3	25	1	50
periphere Ödeme	5	41,67	7	58,33	2	40
Belastungsdyspnoe	10	83,33	10	83,33	0	0
Orthopnoe	6	50	6	50	0	0
pulm. Rasselgeräusche	0	0	0	0	0	0
Ruhedyspnoe	5	41,67	0	0	-5	-100

Tabelle 16. Übersicht über die Begleitsymptomatiken der 12 Studienpatienten in Anzahl und Prozent vor und 6 Monate nach RD sowie die entsprechende Differenz im Verlauf als absolute Zahl und in Prozent ausgedrückt

Einen auffälligen Auskultationsbefund im Sinne von pulmonalen Rasselgeräuschen hatte kein Patient, weder zum Zeitpunkt der Baseline noch 6 ± 1 Monate später. Eine deutliche Verbesserung tritt ein was das Symptom der Ruhedyspnoe anbelangt. Leiden vor der RD noch fünf Patienten (41,67 %) an Kurzatmigkeit ohne erkennbare körperliche Belastung, so betrifft es 6 ± 1 Monate nach Intervention niemanden mehr (-100 %).

Auch unter dem Patientenkollektiv der sieben Responder tritt insgesamt keine deutliche Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik ein. Bei fünf von sechs Symptomen (83,33 %) ist keine Verbesserung erkennbar. Die Anzahl an Patienten mit Nykturie steigt um 100 % von einem Patienten (14,29 %) auf zwei (28,57 %) an. Periphere Ödeme sind bei drei Patienten (42,86 %) zum Zeitpunkt der Baseline und bei fünf Patienten (71,43 %) nach 6 ± 1 Monaten nach RD erkennbar. Das entspricht einer Zunahme von 66,67 %. Die Anzahl an Patienten mit Belastungsdyspnoe (85,71 %), Orthopnoe (57,14 %) und/oder pulmonalen Rasselgeräuschen (0 %) bleibt zu beiden

Zeitpunkten konstant. Eine deutliche Verbesserung hingegen betrifft die Anzahl der Patienten, die unter Kurzatmigkeit in Ruhe klagen. Vor RD sind es vier Patienten (57,14 %) mit jener Symptomatik, zum Zeitpunkt der Kontrollvisite nach 6 ± 1 Monaten beschreibt kein Patient mehr anhaltende Ruhedyspnoe (-100 %).

Tabelle 17: Entwicklung der Begleitsymptomatik unter den Respondern

(n=7)	BL		6 FU		Δ	$\Delta\%$
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>		
Nykturie	1	14,29	2	28,57	1	100
periphere Ödeme	3	42,86	5	71,43	2	66,7
Belastungsdyspnoe	6	85,71	6	85,71	0	0
Orthopnoe	4	57,14	4	57,14	0	0
pulm. Rasselgeräusche	0	0	0	0	0	0
Ruhedyspnoe	4	57,14	0	0	-4	-100

Tabelle 17. Übersicht über die Begleitsymptomatiken der 7 Responder unter den 12 Studienpatienten in Anzahl und Prozent vor und 6 Monate nach RD sowie die entsprechende Differenz im Verlauf als absolute Zahl und in Prozent ausgedrückt

EKG

Von den 18 Patienten, die ihren Kontrolltermin nach 6 ± 1 Monaten wahrgenommen haben, konnte bei einem Patienten aus persönlichen Zeitgründen kein EKG geschrieben werden, sodass 17 gepaarte Datensätze vorliegen.

Anders als im LZ-EKG (s.u.) verändert sich die HF im Standard-EKG nach 6 ± 1 Monaten etwas. Vor Intervention liegt sie bei durchschnittlich $72,47 \pm 18,94$ Schlägen/Minute (M=68,0). Zum Zeitpunkt der Kontrollvisite hat sie um im Mittel $-5,53 \pm 10,33$ Schläge/Minute (M=-1,0) abgenommen ($p=0,0876$, nicht normalverteilt).

Auch bei den Überleitungszeiten kann man geringe Veränderungen feststellen. Die PQ-Zeit nimmt 6 ± 1 Monate nach Intervention um durchschnittlich $-1,63 \pm 17,25$ ms (M=-1,0) ab ($p=0,722$, nicht normalverteilt). Vor Intervention beträgt der Mittelwert $168,0 \pm 18,33$ ms (M=172,0). Die QRS-Dauer bleibt im Median unverändert, durchschnittlich steigt sie aber um $6,53 \pm 20,65$ ms ($p=0,551$), von $104,1 \pm 20,27$ ms (M=100,0) vor RD ausgehend. Die QT-Zeit verlängert sich 6 ± 1 Monate nach Intervention um im Mittel $13,29 \pm 34,79$ ms (M=22,0), der Mittelwert zum Zeitpunkt der Baseline liegt bei $393,5 \pm 35,79$ ms (M=35,79). Das entspricht einem p-Wert von 0,135.

Tabelle 18: Entwicklung der EKG-Parameter unter allen Patienten

	BL		6 FU				
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	$\underline{\sigma}$	\underline{M}	\underline{p}
(n=17)							
Herzfrequenz (1/min)	72,47	18,94	68,0	-5,53	10,33	-1	0,0876
PQ-Zeit (ms)	168	18,33	172,0	-1,63	17,25	-1,0	0,722
QRS-Dauer (ms)	104,1	20,27	100	6,53	20,65	0,0	0,551
QT-Zeit (ms)	393,5	35,79	400	13,29	34,79	22,0	0,135
	\underline{n}	$\underline{\%}$	\underline{n}	$\underline{\%}$	$\underline{\Delta}$	$\underline{\Delta\%}$	
Schenkelblöcke	3	17,65	5	29,41	2	66,7	
patholog.	1	5,88	1	5,88	0	0	
Sokolow-Index							
patholog. Lewis-Index	3	17,65	2	11,76	-1	-33,3	

Tabelle 18. Übersicht über die EKG-Parameter Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Dauer und QT-Zeit aller untersuchten Patienten vor und 6 Monate nach RD im oberen Abschnitt der Tabelle, im unteren Abschnitt die Parameter Schenkelblöcke, pathologischer Sokolow- und Lewis-Index in Anzahl und Prozent vor und 6 Monate nach RD sowie die entsprechende Differenz im Verlauf als absolute Zahl und in Prozent ausgedrückt

6 ± 1 Monate nach RD sind bei acht von 17 Patienten im EKG Schenkelblöcke anhand der QRS-Breite zu erkennen (47,06 %), vor RD ist dies bei vier Patienten der Fall (23,53 %). Die Schenkelblöcke äußern sich jedoch nur in verlängerten Überleitungszeiten, eine klinische Konsequenz ergibt sich daraus bei keinem Patienten. Mit abnehmendem Blutdruck nehmen auch die Linksherzhypertrophie-Zeichen, im Sinne eines pathologischen Sokolow- und/oder Lewis-Indexes etwas ab. Ein pathologischer Sokolow-Index liegt vor und nach Intervention bei jeweils einem Patienten vor (5,88 %). Ein pathologischer Lewis-Index kann vor RD bei drei Patienten (17,65 %), nach RD bei zwei Patienten (11,76 %) beobachtet werden. Das entspricht einer Abnahme um -33,33 %.

Von den 13 Respondern ist bei 10 Patienten ein EKG zum Zeitpunkt vor und nach RD vorliegend.

Wie unter dem gesamten Patientenkollektiv sinkt auch unter den Respondern die HF, hier jedoch im signifikanten Bereich. Liegt die Frequenz vor RD im Mittel bei 79,10 ± 18,61 Schlägen/Minute (M=73,50) so fällt sie 6 ± 1 Monate nach RD um durchschnittlich -11,0 ± 10,31 Schläge/Minute ab (M=-10,5). Der p-Wert beträgt

0,0039. Die PQ-Zeit nimmt im Verlauf um im Schnitt $-1,33 \pm 23,39$ ms ($M=0,0$) ab und liegt damit in der Größenordnung wie unter der gesamten Kohorte.

Tabelle 19: Entwicklung der EKG-Parameter unter den Respondern

(n=10)	BL		6 FU				
	\emptyset	σ	<u>M</u>	<u>Δ</u>	σ	<u>M</u>	<u>p</u>
Herzfrequenz (1/min)	79,1	18,61	73,5	-11	10,31	-10,5	0,0039
PQ-Zeit (ms)	162,2	20,5	162	-1,33	23,39	0	0,933
QRS-Dauer (ms)	103,3	22,61	100	7,7	21,95	0	0,553
QT-Zeit (ms)	383,4	37,15	388	24	30,36	29	0,0339
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>Δ</u>	<u>Δ%</u>	
Schenkelblöcke	2	20	5	50	3	150	
patholog.	1	10	1	10	0	0	
Sokolow-Index							
patholog. Lewis-Index	2	20	2	20	0	0	

Tabelle 19. Übersicht über die EKG-Parameter Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Dauer und OT-Zeit vor und 6 Monate nach RD im oberen Abschnitt der Tabelle, im unteren Abschnitt Übersicht über die Parameter Schenkelblöcke, pathologischer Sokolow- und Lewis-Index vor und 6 Monate nach RD sowie die entsprechende Differenz im Verlauf als absolute Zahl und in Prozent ausgedrückt; es wurden jeweils nur die Responder berücksichtigt

Der Ausgangswert mit $162,2 \pm 20,50$ ms ($M=162,0$) vor RD liegt unter den Respondern im Vergleich etwas niedriger. Eine weitere Gemeinsamkeit zwischen Respondern und dem gesamten Patientenkollektiv besteht in der Zunahme der QT-Zeit. 6 ± 1 Monate nach Intervention ist die Überleitungszeit um $24,0 \pm 30,36$ ms ($M=29,0$) signifikant gestiegen. Das entspricht einem p-Wert von 0,0339. Der Mittelwert zum Zeitpunkt der Baseline beträgt $383,4 \pm 37,15$ ms ($M=388,0$).

Unter den Respondern kommt es formell ebenfalls zu einer Zunahme an Schenkelblöcken, doch auch hier ohne klinische bzw. therapeutische Konsequenz. Vor RD ist im EKG bei zwei Patienten ein Schenkelblock anhand verlängerter QRS-Zeiten zu detektieren (20 %), 6 ± 1 Monate nach RD steigt die Zahl auf fünf (50 %). Die Links-herzhypertrophie-Zeichen, im Sinne eines pathologischen Sokolow- bzw. Lewis-Indexes hingegen blieben bei jeweils 10 % ($n=1$) bzw. 20 % ($n=2$) zu beiden Zeitpunkten stabil.

LZ-EKG

Ein LZ-EKG ist bei allen Studienpatienten aufgezeichnet worden. Zum Zeitpunkt der Baseline konnte bei einem Patienten die Aufzeichnung aufgrund eines technischen Defekts des Gerätes nicht ausgelesen werden, sodass nur 11 gepaarte Datensätze vorliegen.

Betrachtet man die Herzfrequenz, ergeben sich keine großartigen Veränderungen. Die mittlere HF beträgt vor der Intervention im Schnitt $69,0 \pm 13,8$ Schläge pro Minute ($M=66,0$), nach 6 ± 1 Monaten ist es zu einem durchschnittlichen Anstieg von $2,82 \pm 8,17$ Schlägen pro Minute ($M=4,0$) gekommen ($p=0,279$).

Tabelle 20: Entwicklung der LZ-EKG-Parameter unter allen Patienten

	BL			6 FU			
(n=11)	\emptyset	σ	<u>M</u>	Δ	σ	<u>M</u>	<u>p</u>
mittlere Herzfrequenz (1/min)	69,0	13,8	66	2,82	8,17	4	0,279
maximale HF (1/min)	100	18,7	89	6,27	5,66	5,0	0,0043
minimale HF (1/min)	54,6	7,16	54	-0,55	7,7	0	0,944
<u>SVES (n=3)</u>	\emptyset	σ	<u>M</u>	Δ	σ	<u>M</u>	<u>p</u>
/h	344	159	421	-308	133	-384	0,25
/h (%)	100			-91	5	-91	0,25
/24 h	2799	2094	3915	-2675	1997	-3743	0,25
/24 h (%)	100			-96	1	-96	0,25
<u>VES (n=3)</u>							
/h	279	330	87	-211	327	-84	0,313
/h (%)	100			-92	5	-91	0,25
/24 h	2527	3241	449	-2196	3361	-204	0,313
/24 h (%)	100			-84	21	-96	0,25
<u>- Couplets</u>							
/h	36	44,6	17	-35	44,51	-15	0,25
/24 h	166,7	174,5	145	-161	170,9	-136	0,25
<u>- Triplets</u>							
/h	3,67	4,73	2	-2	2,65	-1	0,5
/24 h	18,33	26,73	6	-15	21,79	-5	0,5

Tabelle 20. Übersicht über die LZ-EKG-Parameter mittlere-, maximale- und minimale Herzfrequenz sowie die genauere zeitliche Betrachtung der supraventrikulären- (SVES) und ventrikulären Extrasystolen (VES) zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten aller untersuchten Patienten

Ein Anstieg ist auch bei der maximalen HF zu beobachten, hier allerdings im signifikanten Bereich. Liegt die maximale HF zum Zeitpunkt der Baseline im Mittel noch bei $100,0 \pm 18,7$ Schlägen pro Minute ($M=89,0$), so ist sie 6 ± 1 Monate nach RD im Schnitt um $6,27 \pm 5,66$ ($M=5,0$) Schläge pro Minute angestiegen. Dies entspricht einem p-Wert von 0,0043. Die minimale HF bleibt dagegen stabil. Der Mittelwert beträgt anfangs $54,6 \pm 7,16$ Schläge pro Minute ($M=54,0$), nach 6 ± 1 Monaten ist es zu einem mittleren Abfall von $-0,55 \pm 7,70$ Schlägen pro Minute gekommen ($M=0,0$). Der p-Wert der nicht normalverteilten Daten liegt bei 0,944.

Insgesamt drei Patienten (27 %) zeigen eine deutlich erhöhte Anzahl an Extrasystolen, sowohl supraventrikulären als auch ventrikulären Ursprungs. 6 ± 1 Monate nach RD kann die Anzahl der Extrasystolen bei allen drei Patienten gesenkt werden. Die Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen pro Stunde reduziert sich um durchschnittlich -308 ± 133 ($M=-384$), diejenige derer pro 24 Stunden um mittlere -2675 ± 1997 ($M=-3743$). In Prozent ausgedrückt nimmt die Anzahl pro Stunde um -91 ± 5 % ($M=-91$) und die Anzahl pro 24 Stunden um -96 ± 1 % ($M=-96$) ab.

Auf ventrikulärer Ebene reduzieren sich nicht nur die Menge an Extrasystolen, sondern auch die Anzahl in deren Ausprägung. Pro Stunde gesehen geht im Durchschnitt die Zahl an Extrasystolen um -211 ± 327 ($M=-84$) bzw. -92 ± 5 % ($M=-91$) zurück, die Couplets nehmen um $-35 \pm 44,51$ ($M=-15$) ab und der Rückgang der Triplets beträgt $-2 \pm 2,65$ ($M=-1$). Über einen Zeitraum von 24 Stunden kommt es zu einer mittleren Abnahme der VES von -2196 ± 3361 ($M=-204$) bzw. -84 ± 21 % ($M=-96$), die Anzahl an Couplets reduziert sich um $-161 \pm 170,9$ ($M=-136$) und die Triplets können um $-15 \pm 21,79$ ($M=-5$) gesenkt werden. Mit einer Anzahl von drei Werten pro Rubrik ist eine Aussage zur Signifikanz schwer zu treffen.

Aus oben genanntem Grund konnte eine LZ-EKG Messung nicht aufgezeichnet werden, sodass von den sieben Respondern sechs gepaarte Daten vorliegen. Unter den Respondern bleibt die minimale und mittlere HF nahezu unverändert, wohingegen die mittlere HF unter dem gesamten Patientenkollektiv noch tendenziell angestiegen ist. Die maximale HF hingegen nimmt durchschnittlich um $6,83 \pm 9,97$ Schläge pro Minute

(M=8,5) nach 6 ± 1 Monaten zu (p=0,125). Unter den Respondern befindet sich ein Patient mit erhöhter Anzahl an supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen, dessen Werte sich 6 ± 1 Monate nach RD deutlich reduzierten.

Tabelle 21: Entwicklung der LZ-EKG-Parameter unter den Respondern

	BL		6 FU				
	\emptyset	σ	<u>M</u>	<u>Δ</u>	σ	<u>M</u>	<u>p</u>
(n=6)							
mittlere Herzfrequenz (1/min)	71,8	17	65	-0,83	9	0	0,916
maximale HF (1/min)	101	15,6	95	6,83	6,97	8,5	0,125
minimale HF (1/min)	57,2	7,94	54	-3,33	9,09	-1,5	0,599
<u>SVES (n=1)</u>	\emptyset	σ	<u>M</u>	<u>Δ</u>	σ	<u>M</u>	<u>p</u>
/h	451			-386			
/h (%)	100			-86			
/24 h	3915			-3743			
/24 h (%)	100			-96			
<u>VES (n=1)</u>							
/h	769			-666			
/h (%)	100			-87			
/24 h	4742			-4553			
/24 h (%)	100			-60			
<u>- Couplets</u>							
/h	87			-86			
/24 h	351			-343			
<u>- Triplets</u>							
/h	9			-5			
/24 h	49			-40			

Tabelle 21. Übersicht über die LZ-EKG-Parameter mittlere-, maximale- und minimale Herzfrequenz sowie die genauere zeitliche Betrachtung der supraventrikulären- (SVES) und ventrikulären Extrasystolen (VES) zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten, es wurden jeweils nur die Responder berücksichtigt

Echokardiographie

Aus klinikinternen organisatorischen Gründen musste eine renale Denervation kurzfristig zeitlich vorverlegt werden, sodass vor Intervention keine echokardiographische Untersuchung mehr möglich war. Bei allen anderen 11 Studienpatienten liegen Daten sowohl zur Baseline als auch zum Kontrolltermin nach 6 ± 1 Monaten vor. Von den

weiteren 12 Patienten haben bloß sechs ihren Kontrolltermin wahrgenommen, sodass insgesamt nur 17 gepaarte Analysen berücksichtigt werden können. Die diastolische Dysfunktion mittels E/é ist im Gepaarten bei 11 Patienten bestimmt worden. Bei unterschiedlichen Referenzwerten (Lang et al. 2015; Zamorano et al. 2015) sind die Echokardiographiedaten geschlechtergetrennt analysiert worden. Bei allen Studienpatienten konnte der BNP-Gehalt im Blut bestimmt werden (n=12).

Bei den weiblichen Patienten ist im Vergleich zur Baseline eine Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie zu erkennen. Vor Intervention ist die linke Herzkammer mit einer errechneten LVM von durchschnittlich $194,3 \pm 54,37$ g (M=201,3) mäßig hypertrophiert. Die interventrikuläre Septumdicke misst durchschnittlich $13,0 \pm 2,49$ mm (M=12,5), die Hinterwand hat eine mittlere Dicke von $12,3 \pm 2,36$ mm (M=12), und der linke Ventrikel ist im Durchschnitt $41,9 \pm 5,22$ mm (M=41,0) breit. Das entspricht einer mäßigen Septum- und einer leichtgradigen Hinterwand-Hypertrophie bei normwertiger Größe des linken Ventrikels am Ende der Diastole. Auf die Körperoberfläche bezogen ergibt sich ein LVMI von im Mittel $113 \pm 37,76$ g/m² (M=110,9). Insgesamt sind acht Patientinnen von einer LVH betroffen, sechs davon im mäßigen oder schweren Stadium. 6 ± 1 Monate nach RD hat sich die LVM um mittlere $-17,52 \pm 37,15$ g (M=-13,53) reduziert (p=0,17), und die linke Herzkammer ist nur noch leichtgradig hypertrophiert. Es ist zu einer signifikanten Abnahme von im Mittel $-1,3 \pm 1,77$ mm (M=-1,0) der interventrikulären Septumdicke gekommen. Das entspricht einem p-Wert von 0,045. Außerdem ist die Hinterwanddicke um im Durchschnitt $-0,9 \pm 1,79$ mm (M=-1,0) zurückgegangen (p=0,147) und die Größe des linken Ventrikels liegt trotz Verbreiterung um mittlere $1,1 \pm 5,97$ mm (M=2,0) noch im Normbereich. Die Abnahme des LVMI betrug durchschnittlich $-12,42 \pm 21,04$ g/m² (M=-9,95) (p=0,095). Bei insgesamt sieben von zehn Patientinnen (70 %) ist ein Rückgang der LVH zu verzeichnen. Noch sechs Patientinnen leiden an einer LVH. Das entspricht einem Rückgang von -20 %. Um -33,33 % (von sechs auf vier) sinkt die Anzahl der Patientinnen mit moderater oder schwerer Form.

Das durchschnittliche LVV_{ED} bleibt zu beiden Zeitpunkten im Normbereich, die Auswurfleistung des Herzens ist zu beiden Zeitpunkten gut. Die LVEF beträgt zur Baseline im Mittel $59,4 \pm 3,81$ % (M=59,5) und zwei Patientinnen zeigen lediglich eine

leichtgradig geminderte Auswurfleistung. Im zeitlichen Verlauf legt der Wert nach 6 ± 1 Monaten um im Durchschnitt $1,8 \pm 5,35$ Prozentpunkte zu ($p=0,315$) und die LVEF nur noch einer Patientin liegt im leicht abnormen Bereich. Analog zur Reduzierung der linksventrikulären Hypertrophie geht auch die Dilatation des linken Vorhofes zurück. Bei einem durchschnittlichen endsystolischen, quer gemessenen Wert von $40 \pm 7,67$ mm ($M=38,5$) ist der Vorhof leichtgradig dilatiert. In jeweils zwei Fällen liegt eine mäßige bzw. schwergradige Dilatation vor (jeweils 2/10 Patienten). 6 ± 1 Monate nach RD nimmt der Durchmesser um im Mittel $-2,3 \pm 5,68$ mm ($M=-0,5$) ab ($p=0,232$), es liegt jetzt keine Dilatation mehr vor und von vorher vier Patienten mit mäßiger oder schwergradiger Dilatation zeigt jetzt nur noch ein Patient eine mäßiggradige Erweiterung des linken Vorhofes. Die Weite der Aorta auf Klappenebene befindet sich sowohl zur Baseline als auch 6 ± 1 Monate später im Normbereich.

Im Vergleich zum Zeitpunkt vor Intervention ist unter den männlichen Patienten eine Zunahme der linksventrikulären Hypertrophie nach 6 ± 1 Monaten zu erkennen. Bei einer durchschnittlichen LVM von $235,9 \pm 114,3$ g ($M=194,1$) besteht eine leichtgradige Hypertrophie der linken Herzkammer. Im zeitlichen Verlauf steigert sich die LVM um mittlere $38,44 \pm 66,94$ g ($M=38,04$) und bei einem Wert von im Schnitt $274,3 \pm 74,86$ g ($M=258,1$) liegt die Kammerhypertrophie nun im mäßig abnormen Bereich ($p=0,219$). Zur Hypertrophie trägt die Vergrößerung des linken Ventrikels bei, auch wenn er zu beiden Zeitpunkten noch im Normbereich liegt. Die Dicke des interventrikulären Septums und der Hinterwand bleiben nahezu stabil. Die Septumdicke liegt vor RD im Mittel bei $13,57 \pm 2,15$ mm ($M=13,0$) und ist leichtgradig hypertrophiert. 6 ± 1 Monate nach RD kommt es zu einer leichten Abnahme um durchschnittlich $-0,29 \pm 1,89$ mm ($p=0,41$). Die Hinterwand ist bei einer enddiastolischen Dicke von mittleren $12,29 \pm 3,59$ mm ($M=12,0$) vor Intervention leicht hypertrophiert, nimmt zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach 6 ± 1 Monaten um im Mittel $0,14 \pm 3,44$ mm zu ($p=0,498$). Betrachtet man den Median, so bleiben IVS und PW stabil in der Dicke ($M=0,0$ jeweils) In Bezug auf die Körperoberfläche liegt zu beiden Zeitpunkten keine Hypertrophie vor. Bei einem von sieben Patienten (14 %) kommt es zum Rückgang der LVH.

Das $LVEF_{ED}$ liegt vor RD knapp im leichten abnormen Bereich und beträgt im Mittel

158,6 ± 84,86 ml (M=130,0). 6 ± 1 Monate nach der Intervention ist es bei weiter Streuung der Messdaten zu einer Zunahme um im Durchschnitt 11,86 ± 69,18 ml (M=11,0) gekommen (p=0,469) und das LVV_{ED} liegt damit im leicht abnormen Bereich. Auch unter den männlichen Patienten ist die Auswurfleistung des Herzens gut und kann im Verlauf ebenso wie bei den Patientinnen gesteigert werden. Die LVEF liegt vor RD bei im Mittel 56 ± 10,52 % (M=60,0) und zwei Patienten zeigen mit einem Wert von <45 % eine mäßig abnorme Ejektionsfraktion. 6 ± 1 Monate nach Intervention nimmt die LVEF um mindestens mittlere 3,71 ± 11,43 Prozentpunkte zu (p=0,563) und die Werte aller Patienten liegen jetzt im Normbereich. Trotz Zunahme der linksventrikulären Hypertrophie bleibt der linke Vorhof auch 6 ± 1 Monate nach RD nur leichtgradig dilatiert, auch wenn der Durchmesser um durchschnittlich 5,14 ± 10,1 mm (M=3,0) zugenommen hat (p=0,176).

Auch keine signifikanten Veränderungen betreffen den Aortendurchmesser auf Klappebene. Der Durchmesser der Aorta, anfänglich im Mittel 28,9 ± 3,88 mm (M=28,0) weit, nimmt nach 6 ± 1 Monaten durchschnittlich um 1,06 ± 3,29 mm (M=0,0) zu (p=0,203) und liegt damit zu beiden Zeitpunkten im Normbereich.

Das Verhältnis E/é gilt als Maß für den linksventrikulären Füllungsdruck. Hier kommt es nach 6 ± 1 Monaten bei den Patientinnen und Patienten zu einer geringfügigen Verbesserung der Ratio. Bei den Patientinnen nimmt der Wert um durchschnittlich -0,6 ± 3,91 (M=-0,01) ab (p=1,0) bei einem ursprünglichen Mittelwert vor Intervention von 7,88 ± 3,63 (M=6,35). Bei den Patienten reduziert sich die Ratio um mittlere -1,31 ± 4,8 (M=-0,19) (p=0,625) bei einem Ausgangswert von 9,98 ± 3,97 (M=8,85).

Mit Abnahme der Herzarbeit ist auch der BNP-Spiegel im Blut nach 6 ± 1 Monaten gesunken. Die durchschnittliche Abnahme beträgt -17,63 ± 68,52 mg/dl (M=-7,70) (p=0,424, nicht normalverteilt). Der Mittelwert liegt vor Intervention bei 102,9 ± 109,0 mg/dl (M=58,50).

Tabelle 22: Entwicklung der Echokardiographie-Parameter unter allen Patienten

	BL		6 FU				
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
E/é n=11	8,83	3,76	7,69	-0,92	4,12	-0,19	0,474
LVEF (%) n=17	58	7,25	60	2,59	8,12	1	0,208
	\underline{n}	$\underline{\%}$		\underline{n}	$\underline{\%}$	$\underline{\Delta}$	$\underline{\Delta\%}$
- leicht eingeschränkt	2	11,76		1	5,88	-1	-50
- mäßig eingeschränkt	2	11,76		0	0	-2	-100
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
LVM (g) ♀ (n=10)	194,3	54,37	201,3	-17,52	37,15	-13,53	0,170
	\underline{n}	$\underline{\%}$		\underline{n}	$\underline{\%}$	$\underline{\Delta}$	$\underline{\Delta\%}$
- mild	2	20		2	20	0	0
- moderat	3	30		2	20	-1	-33,3
- schwer	3	30		2	20	-1	-33,3
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
LVM (g) ♂ (n=7)	235,9	114,3	94,1	67,48	97,11	38,29	0,156
	\underline{n}	$\underline{\%}$		\underline{n}	$\underline{\%}$	$\underline{\Delta}$	$\underline{\Delta\%}$
- mild	1	14,29		2	28,58	1	100
- moderat	0	0		1	14,29	1	14,29
- schwer	1	14,29		3	42,86	2	200

Tabelle 22. Übersicht über die Echokardiographie-Parameter diastolische Dysfunktion mittels E/é, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und linksventrikuläre Masse (LVM), wobei die LVM nach Geschlecht getrennt aufgeführt ist, zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten; die jeweiligen Schweregrade der LVEF und LVM sind weiter aufgeschlüsselt und in Anzahl und Prozent vor und 6 Monate nach RD angegeben sowie die entsprechende Differenz im Verlauf als absolute Zahl und in Prozent ausgedrückt; Werte aller untersuchten Patienten

Tabelle 23: Entwicklung des BNP-Wertes unter allen Patienten

(n=12)	BL		6 FU				
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
BNP (ng/l)	102,9	109	58,5	-17,63	68,52	-7,7	0,424

Tabelle 23. Übersicht über die Entwicklung des BNP-Wertes aller untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten

Von den sieben Respondern unter allen 12 Studienpatienten liegen für jeden Patienten BNP Werte zu beiden Zeitpunkten vor.

Im Vergleich zu allen weiblichen Patienten ergeben sich gleiche Ergebnisse bei den weiblichen Respondern, zu denen 7 gepaarte Datensätze vorliegen. Auch unter ihnen

nimmt die linksventrikuläre Hypertrophie ab und ist 6 ± 1 Monate nach Intervention nur noch leichtgradig ausgeprägt. Analog dazu sinkt der LVMI und liegt im Bereich der leichten Hypertrophie. Der Wert des LVV_{ED} nimmt zu und ist, aus dem Normbereich kommend, 6 ± 1 Monate später leicht abnorm. Die Leistung des linken Herzens ist zu beiden Zeitpunkten gut und von anfänglich zwei Patientinnen präsentiert nach RD nur noch eine Person eine mit $<55\%$ leicht abnorme EF. Wie unter allen Patientinnen, nimmt auch unter den Responderinnen mit Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie die Größe des linken Vorhofes ab und befindet sich zum Zeitpunkt der Kontrollvisite wieder im Normbereich.

Zu den männlichen Respondern liegen vier gepaarte Datensätze vor. Im Vergleich zu allen männlichen Patienten ist die linksventrikuläre Hypertrophie deutlich ausgeprägter und zu beiden Zeitpunkten liegen die Werte für die LVM im schwer abnormen Bereich mit Zunahme des Wertes nach 6 ± 1 Monaten. Maßgeblich trägt die Zunahme des linksventrikulären Durchmessers zu dieser Tatsache bei, wobei die Werte vor und 6 ± 1 Monate nach Intervention noch im Normbereich liegen. Die interventrikuläre Septumdicke bleibt im Verlauf mäßiggradig hypertrophiert und die Dicke der Hinterwand nimmt im zeitlichen Verlauf tendenziell ab. Nach 6 ± 1 Monaten liegt sie mit einem Durchschnittswert von $13,75 \pm 1,71$ ($M=13,5$) am Übergang zwischen leichtgradigem und mäßiggradigem hypertrophierten Bereich. Von zuvor einem Patienten mit schwergradiger Septumhypertrophie liegt 6 ± 1 Monate nach Intervention der Wert bei keinem Patienten mehr im schwer abnormen Bereich. Gleiches gilt für die Hinterwand. Auch hier präsentierte vor Intervention ein Patient eine schwergradige Hypertrophie. 6 ± 1 Monate nach RD war die Hinterwand bei ihm noch mäßiggradig hypertrophiert. Trotz Zunahme des LVD_{ED} nahm das durchschnittliche LVV_{ED} ab und befindet sich 6 ± 1 Monate später nur noch im leicht abnormen Bereich. Eine deutliche Besserung betrifft die Auswurfleistung des linken Herzens. Vor Intervention liegt die durchschnittliche LVEF mit $49,75 \pm 9,67\%$ ($M=49,0$) noch im leicht abnormen Bereich und zwei Patienten präsentieren eine mäßig eingeschränkte Auswurfleistung. Im zeitlichen Verlauf ist es 6 ± 1 Monate nach Intervention zu einer Steigerung der LVEF um durchschnittlich $10 \pm 10,52$ Prozentpunkte ($M=13,0$) gekommen und die Werte aller vier Patienten befinden sich im Normbereich.

Tabelle 24: Entwicklung der Echokardiographie-Parameter unter den Respondern

	BL		6 FU				
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
E/é n=6	8,91	3,94	7,57	-0,8	3,91	-0,17	0,844
LVEF (%) n=11	55,45	7,74	58	5	8,2	6	0,071
	\underline{n}	$\underline{\%}$		\underline{n}	$\underline{\%}$	$\underline{\Delta}$	$\underline{\Delta\%}$
- leicht eingeschränkt	2	18,18		1	9,09	-1	-50
- mäßig eingeschränkt	2	18,18		0	0	-2	-100
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
LVM (g) ♀ (n=7)	198,4	63,02	205	-16,03	41,05	-11,26	0,375
	\underline{n}	$\underline{\%}$		\underline{n}	$\underline{\%}$	$\underline{\Delta}$	$\underline{\Delta\%}$
- mild	0	0		2	28,57	2	28,57
- moderat	3	42,86		2	28,57	-1	-33,3
- schwer	2	28,57		1	14,29	-1	-50
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
LVM (g) ♂ (n=4)	282,4	138,5	223,1	35,68	91,74	38,16	0,625
	\underline{n}	$\underline{\%}$		\underline{n}	$\underline{\%}$	$\underline{\Delta}$	$\underline{\Delta\%}$
- mild	1	25		1	25	0	0
- moderat	0	0		1	25	1	25
- schwer	1	25		2	50	1	100

Tabelle 24. Übersicht über die Echokardiographie-Parameter diastolische Dysfunktion mittels E/é, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und linksventrikuläre Masse (LVM), wobei die LVM nach Geschlecht getrennt aufgeführt ist, zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten; die jeweiligen Schweregrade der LVEF und LVM sind weiter aufgeschlüsselt und in Anzahl und Prozent vor und 6 Monate nach RD angegeben sowie die entsprechende Differenz im Verlauf als absolute Zahl und in Prozent ausgedrückt; es wurden jeweils nur die Responder berücksichtigt

Der linke Vorhof dilatiert sich im Vergleich zur Baseline 6 ± 1 Monate später leicht um $1,5 \pm 3,87$ mm ($M=2,5$), bleibt aber nur leichtgradig erweitert. Die Weite der Aorta auf Klappenebenen nimmt tendenziell ab ($\Delta=-2,0 \pm 0,82$ mm) und ist zu beiden Zeitpunkten nicht pathologisch erweitert.

Wie unter dem gesamten Patientenkollektiv sinkt der BNP Gehalt auch unter den Responderinnen und Respondern. Nach 6 ± 1 Monaten nimmt der Wert um durchschnittlich $-42,1 \pm 74,45$ mg/dl ($M=-32,2$) ab bei einem Ausgangswert von im Mittel $144,5 \pm 124,1$ mg/dl ($M=93,8$). Der p-Wert liegt bei 0,219.

Tabelle 25: Entwicklung der BNP-Werte unter den Respondern

(n=7)	BL		6 FU				
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	$\underline{\sigma}$	\underline{M}	\underline{p}
BNP (ng/l)	144,5	124,1	93,8	-42,1	74,45	-32,2	0,219

Tabelle 25. Übersicht über die Entwicklung des BNP-Wertes zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten nur die Responder betrachtend

6-Minuten-Gehtest

Von den 12 Studienpatienten konnten drei Patienten den 6-Minuten-Gehtest nicht absolvieren. Eine Person war an den Rollator gebunden, zwei weitere Patienten lehnten den Test aufgrund orthopädischer Beschwerden ab, sodass nur neun Datensätze berücksichtigt werden können.

Analysierte Parameter waren die zurückgelegte Wegstrecke in Metern, das Verhältnis von zurückgelegter Strecke zu Sollstrecke und der systolische Blutdruck nach Beendigung des Gehtestes. Die Sollstrecke galt als grobe Orientierung und wurde unter Berücksichtigung von Geschlecht, Körpergröße, Alter und Körpergewicht berechnet (σ : Sollstrecke = $(7,57 \times \text{Körpergröße in cm}) - (5,02 \times \text{Lebensalter in Jahren}) - (1,76 \times \text{Körpergewicht in kg}) - 309 \text{ m}$; ♀ : Sollstrecke = $(2,11 \times \text{Körpergröße in cm}) - (5,78 \times \text{Lebensalter in Jahren}) - (2,29 \times \text{Körpergewicht in kg}) + 667 \text{ m}$) (Enright und Sherrill 1998).

Insgesamt hat sich die Leistungsfähigkeit der Patienten im aeroben Bereich leicht, wenn auch nicht signifikant, verbessert. Zu einer Verlängerung der Wegstrecke und Steigerung des Verhältnisses von Strecke zu Sollleistung kommt es bei jeweils sieben Patienten (78 %). Vor der Intervention legen die Patienten im Schnitt $372 \pm 115 \text{ m}$ ($M=392$) zurück und haben einen systolischen Blutdruck nach Bewegung von durchschnittlich $151 \pm 18,8 \text{ mmHg}$ ($M=150$). Die Sollleistung liegt bei $71,39 \pm 22,89 \%$ ($M=71,57$). 6 \pm 1 Monate nach der Intervention nimmt die zurückgelegte Strecke um $24 \pm 71,71 \text{ m}$ ($M=41$) zu ($p=0,164$) und das Verhältnis von Wegstrecke zu Sollleistung steigt um $6,79 \pm 15,18$ Prozentpunkte ($M=4,22$) ($p=0,217$). Der systolische Blutdruck nach Bewegung bleibt mit einer mittleren Erhöhung um $0,037 \pm 17,1 \text{ mmHg}$ ($M= -0,67$) dagegen stabil ($p=0,995$). Insgesamt zwei Patienten mussten aufgrund von Erschöpfung den Test vorzeitig abbrechen.

Berücksichtigt man nur die Daten der Patienten, die die sechs Minuten bis zum Ende gelaufen sind, ergibt sich eine deutliche Leistungssteigerung. Eine Zunahme der Gehstrecke und des Solleleistungsquotienten tritt bei jeweils sechs Patienten (86 %) ein. Die zurückgelegte Strecke verlängert sich signifikant um mittlere $44,14 \pm 41,06$ m ($M=41,0$), das Verhältnis von Ist und Soll Gehstrecke nimmt signifikant im Schnitt um $6,79 \pm 15,18$ Prozentpunkte ($M=4,22$) zu. Das entspricht einem p-Wert von jeweils 0,031. Der Blutdruck kann mit einer durchschnittlichen Differenz von $-2,81 \pm 18,43$ mmHg ($M=-7,33$) etwas gesenkt werden.

Tabelle 26: Entwicklung von Gehstrecke und syst. Blutdruck im 6-Minuten-Gehtest unter allen Patienten

	BL			6 FU			
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
(n=9)							
Gehstrecke (m)	372,2	114,8	392	24,0	71,71	41,0	0,164
Gehstrecke Ist/Soll (%)	71,39	22,89	71,57	6,79	15,18	4,22	0,217
RR _{sys} post (mmHg)	151,3	18,79	150,3	0,037	17,09	-0,66	0,995
<u>nur Patienten, die den Test beendet haben</u>							
(n=7)							
Gehstrecke (m)	371,3	130,0	392,0	44,14	41,06	41,0	0,031
Gehstrecke Ist/Soll (%)	74,67	25,33	79,64	10,26	13,16	4,22	0,031
RR _{sys} post (mmHg)	153,8	20,80	157,3	-2,81	18,43	-7,33	0,469

Tabelle 26. Übersicht über Gehstrecke und systolischen Blutdruck im 6-Minuten-Gehtest; im oberen Abschnitt alle 9 Patienten, die den Test absolviert haben, im unteren Abschnitt die Werte der 7 Patienten, die den Test beendet haben; jeweils zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten

Von den sieben Respondern unter den Studienpatienten liegen aus oben genannten Gründen zu fünf Patienten gepaarte Datensätze vor.

Wie beim gesamten Patientenkollektiv kommt es auch unter den Respondern zu einer tendenziellen Verbesserung der Leistungsfähigkeit unter anaerober Schwelle. Vier Patienten (80 %) können eine Steigerung der Gehstrecke bzw. des Verhältnisses von Ist- zu Soll-Strecke erreichen. Alle fünf Responder können den Test regelgerecht beenden. Die in sechs Minuten zurückgelegte Strecke nimmt nach 6 ± 1 Monaten im Vergleich zum Zeitpunkt der Baseline um durchschnittliche $44,4 \pm 45,1$ m ($M=41,0$) zu, in Relation zur Sollstrecke bedeutet das einen Anstieg um mittlere $9,59 \pm 15,1$ Prozentpunkte

(M=2,45). Im Gegensatz zum gesamten Kollektiv kann der Signifikanzbereich mit einem p-Wert von 0,125 nicht erreicht werden. Der systolische Blutdruck bei Testende nimmt um mittlere $-4,8 \pm 22,1$ mmHg (M=-16) ($p=0,625$) ab.

Tabelle 27: Entwicklung von Gehstrecke und syst. Blutdruck im 6-Minuten-Gehtest unter den Respondern

(n=5)	BL		6 FU				
	\emptyset	σ	\underline{M}	$\underline{\Delta}$	σ	\underline{M}	\underline{p}
Gehstrecke (m)	321,4	118,1	384,0	44,4	45,1	41,0	0,125
Gehstrecke Ist/Soll (%)	65,25	21,77	71,57	9,59	15,10	2,45	0,125
RR _{sys} post (mmHg)	155,9	25,03	162,3	-4,8	22,1	-16,0	0,625

Tabelle 27. Übersicht über Gehstrecke und systolischen Blutdruck im 6-Minuten-Gehtest der Responder zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten

4.3.4 Einfluss der RD auf die Gefäße

Bei allen 12 Studienpatienten konnte anhand eines ELISAs der Leptingehalt im Blut bestimmt werden (n=12), eine Blutprobe ist nicht ordnungsgemäß im Labor angekommen, sodass ein IL-6 Gehalt nicht bestimmt werden konnte (n=11). Dieses betraf ebenso die Bestimmung des TNF α , einmal ist der TNF α -Wert zudem versehentlich nicht bestimmt worden (n=10), der Aldosteron- und Reningehalt im Blut ist dagegen nur bei neun der 12 Patienten in gepaarter Form vorliegend (jeweils n=9).

Betrachtet man die Parameter der endothelialen Dysfunktion im Verlauf, kann man eine globale, nicht signifikante Erhöhung von drei Parametern feststellen, wohingegen die Hormone des RAA-Systems abnehmen. Der Leptingehalt im Blut steigt von anfänglich im Schnitt $228,2 \pm 164,5$ pg/ml (M=166,7) um durchschnittlich $35,25 \pm 106,5$ pg/ml an (M=6,271) ($p=0,276$). Der IL-6 Wert erhöht sich um mittlere $2,72 \pm 8,97$ pg/ml (M=1,60) 6 \pm 1 Monaten nach Intervention ($p=0,338$) von zu Beginn im Schnitt $4,25 \pm 4,17$ pg/ml (M=2,90). Die Konzentration von TNF α nimmt um im Mittel $1,75 \pm 7,82$ pg/ml (M=0,25) zu ($p=0,646$, nicht normalverteilt), nachdem der Mittelwert vor Intervention $9,78 \pm 2,69$ pg/ml (M=9,80) beträgt. Der Aldosterongehalt sinkt im Verlauf von im Mittel $163,1 \pm 127,0$ pg/ml (M= 122,0) zum Zeitpunkt der Baseline um mittlere $-57,89 \pm 91,86$ pg/ml (M=-28,0) ($p=0,0953$) nach 6 \pm 1 Monaten. Eine signifikante Verringerung ist beim Reningehalt feststellbar. Zum Zeitpunkt des

Kontrolltermins hat sich der Wert um $-70,48 \pm 146,5 \mu\text{U/ml}$ ($M=-2,80$) verringert. Das entspricht einem p-Wert bei nicht Normalverteilung von 0,0039. Der Mittelwert vor Intervention liegt bei $85,29 \pm 163,8 \mu\text{U/ml}$ ($M=12,60$).

Tabelle 28: Entwicklung der Laborparameter TNF α , IL-6, Aldosteron, Renin und Leptin unter allen Patienten

		BL		6 FU				
		\bar{x}	σ	\bar{M}	Δ	σ	\bar{M}	p
TNF α (n=10)	pg/ml	9,78	2,69	9,8	1,75	7,82	0,25	0,646
IL-6 (n=11)	pg/ml	4,25	4,17	2,9	2,72	8,97	1,6	0,338
Aldosteron (n=9)	pg/ml	163,1	127,0	122,0	-57,89	91,86	-28,0	0,095
Renin (n=9)	$\mu\text{U/ml}$	85,29	163,8	12,6	-70,48	146,5	-2,8	0,0039
Leptin (n=12)	pg/ml	228,2	164,5	166,7	35,25	106,5	6,27	0,276

Tabelle 28. Übersicht über die Laborparameter TNF α , IL-6, Aldosteron, Renin und Leptin zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten; Werte aller untersuchten Patienten

Aus oben genannten Gründen sind von den sieben Respondern nur sechs gepaarte Datensätze zu TNF α und IL-6 vorliegend, der Leptingehalt im Blut konnte dagegen bei allen sieben Respondern unter den Studienpatienten bestimmt werden. Für Aldosteron und Renin sind zu beiden Zeitpunkten je fünf gepaarte Werte vorhanden. Im Gegensatz zum gesamten Patientenkollektiv nimmt die Konzentration von TNF α im Blut unter den Respondern nach 6 ± 1 Monaten im Vergleich zur Baseline tendenziell ab. Vor RD beträgt der Mittelwert $10,53 \pm 2,69 \text{ pg/ml}$ ($M=10,95$), nach 6 ± 1 Monaten ist die Konzentration um durchschnittlich $-1,68 \pm 4,8 \text{ pg/ml}$ ($M=-1,9$) zurückgegangen ($p=0,688$). Die Parameter IL-6 und Leptin im Blut hingegen steigen, wie unter allen Patienten auch, im Verlauf an. Der IL-6 Wert nimmt um durchschnittlich $1,45 \pm 9,03 \text{ pg/ml}$ ($M=2,25$) zu ($p=0,71$), der Mittelwert zum Zeitpunkt der Baseline liegt bei $5,15 \pm 5,58 \text{ pg/ml}$ ($M=3,15$). Der Gehalt an Leptin im Blut ändert sich von zum Zeitpunkt der Baseline im Schnitt $236,0 \pm 172,8$ ($M=177,8$) um mittlere $69,52 \pm 109,6 \text{ pg/ml}$ ($M=3,041$) 6 ± 1 Monate nach Intervention ($p=0,219$). Wie bei dem gesamten Patientenkollektiv nehmen auch unter den Respondern die

Werte der Hormone des RAA-Systems ab, ohne jedoch eine Signifikanz zu zeigen. Der Hormonspiegel von Aldosteron und Renin nimmt um durchschnittlich $-62,2 \pm 99,42$ pg/ml (M=-28,0) beim Aldosteron ($p=0,0625$) und um mittlere $-118,6 \pm 190,3$ μ U/ml (M=-3,4) beim Renin ($p=0,0625$) ab. Die Mittelwerte vor Intervention liegen für Aldosteron bei $167,8 \pm 142,7$ mg/dl (M=101,0) und für Renin bei $135,1 \pm 215,5$ μ U/ml (M=215,5).

Tabelle 29: Entwicklung der Laborparameter TNF α , IL-6, Aldosteron, Renin und Leptin unter den Respondern

		BL		6 FU				
		\bar{x}	σ	\bar{M}	Δ	σ	\bar{M}	p
TNF α (n=6)	pg/ml	10,53	2,69	10,95	-1,68	4,8	-1,9	0,688
IL-6 (n=6)	pg/ml	5,15	5,58	3,15	1,45	9,03	2,25	0,71
Aldosteron (n=5)	pg/ml	167,8	142,7	101	-62,2	99,42	-28,0	0,0625
Renin (n=5)	μ U/ml	135,1	215,5	6,4	-118,6	190,3	-3,4	0,0625
Leptin (n=7)	pg/ml	236	172,8	177,1	69,52	109,6	3,041	0,219

Tabelle 29. Übersicht über die Laborparameter TNF α , IL-6, Aldosteron, Renin und Leptin zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten; nur Responder berücksichtigt

4.3.5 Einfluss der RD auf die Lebensqualität

Alle 12 Studienpatienten als auch die weiteren 12 Patienten machten Angaben bei der EQ-VAS des EQ-5D Fragebogens (n=24). Die restlichen Fragebögen wurden nur von zehn Patienten zu beiden Zeitpunkten beantwortet (n=10).

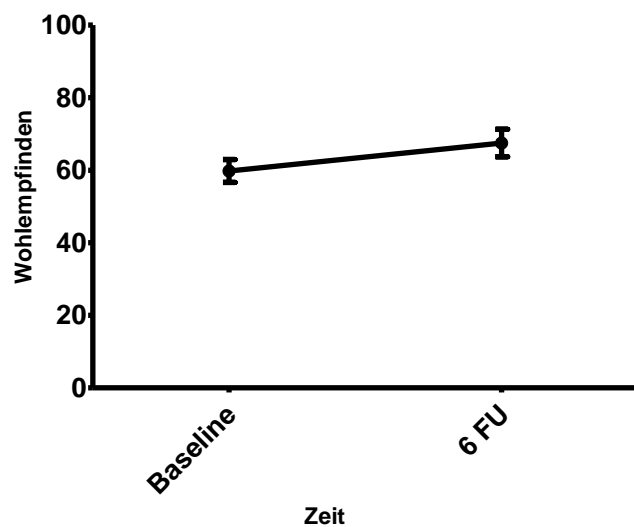
Zum Zeitpunkt der Baseline liegt die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D Fragebogens, des gesamten Patientenkollektivs bei einem Score von durchschnittlich $0,790 \pm 0,222$ (M=0,873). 6 ± 1 Monate nach RD hat sich der Wert um im Mittel $0,0145 \pm 0,0113$ Punkte (M=0,0) verbessert (p=0,625). Betrachtet man das subjektive Wohlbefinden anhand

der VAS des EQ-5D, so ist es zu einer signifikanten Verbesserung gekommen. Auf einer Skala von 0-100 fühlen sich die Patienten 6 ± 1 Monate nach RD um durchschnittlich $7,71 \pm 13,5$ Punkte (M=10,0) besser bei einem Ausgangswert vor RD von $59,8 \pm 15,5$ Punkten (M=60,0). Das

entspricht einem p-Wert von 0,0103. Das tendenziell bessere Wohlbefinden nach 6 ± 1 Monaten spiegelt sich auch in der

Analyse des SF-12-Fragebogens wider. Vor RD liegt das körperliche Wohlbefinden bei einem durchschnittlichen Punktwert von $43,39 \pm 5,14$ (M=43,19). Zum Zeitpunkt der Kontrollvisite kommt es zu einer mittleren Abnahme um $-0,8 \pm 5,55$ Punkte, jedoch zu einer medianen Zunahme um 1,34 Punkte (p=0,66). Das psychische Wohlbefinden steigt von $48,85 \pm 7,43$ Punkten (M=50,83) zur Baseline um im Schnitt $1,15 \pm 7,20$ (M=1,0) Punkte 6 ± 1 Monate nach RD (p=0,626).

Betrachtet man den HADS-Fragebogen, dann liegt der durchschnittliche Score auf der Angstskala vor Therapie bei $5,5 \pm 6,22$ (M=3,0). Bei zwei Patienten liegt der Score bei einem Wert >10, und sie erfüllen somit das Kriterium als „auffällig“ i. S. v. erhöhten Angstsymptomen. Auf der Depressivitätsskala liegt der Mittelwert vor Therapie bei



Graphik 2: EQ-5D VAS, Entwicklung des Wohlbefindens auf einer Skala von 0-100 vom Zeitpunkt der Baseline zur Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten

5,3 ± 5,56 Punkten (M=3,0). Zwei Patienten präsentieren einen Score >8 und gelten damit hinsichtlich der Depression als „auffällig“. Auf beiden Skalen kommt es zu einer Abnahme der Punktwerte. Auf der Angstskala fällt der Score 6 ± 1 Monate nach RD um durchschnittlich -1,2 ± 3,62 Punkte (M=-2,0) (p=0,321), auf der Depressivitätsskala um mittlere -0,9 ± 3,57 Punkte (M=0,0) (p=0,446, nicht normalverteilt). Das Kriterium als „auffällig“ zu gelten erfüllt hinsichtlich der Angstsymptomatiken noch ein Patient (Abnahme um -50 %), hinsichtlich der Depression niemand mehr (Abnahme um -100 %).

Die Auswertung des ESSI-Fragebogens zeigt eine hohe Unterstützung durch das soziale Umfeld. Vor RD liegt der Durchschnittswert bei 23,60 ± 1,58 (M=24,0) bei einem maximal zu erreichenden Score von 25. Nach 6 ± 1 Monaten ist es zu einer durchschnittlichen Abnahme um -1,5 ± 3,27 Punkte gekommen (p=0,17), im Median ist der Score hingegen unverändert geblieben.

Tabelle 30: Entwicklung der Parameter bzgl. der Fragebögen EQ-5D, SF-12, HADS, ESSI und DS-14 unter allen Patienten

	BL		6 FU				
	\bar{x}	σ	\bar{M}	Δ	σ	\bar{M}	p
EQ-5D (n=24)	0,79	0,222	0,873	0,0145	0,113	0	0,625
- VAS	59,79	15,50	60	7,71	13,51	10	0,0103
SF-12 (n=10)							
- körperlich	43,39	5,14	43,19	-0,80	5,55	1,34	0,660
- psychisch	48,85	7,43	50,83	1,15	7,20	1,0	0,626
HADS (n=10)							
- Angst	5,5	6,22	3,0	-1,2	3,62	-2,0	0,321
- Depression	5,3	5,56	3,0	-0,9	3,57	0	0,446
ESSI (n=10)	23,60	1,58	24,0	-1,5	3,27	0	0,170
DS-14 (n=10)							
- NA	8,6	8,1	7,0	0,7	4,22	1,5	0,612
- SI	7,0	5,68	7,5	0,4	2,84	-0,5	0,666

Tabelle 30. Übersicht über die Fragebögen EQ-5D, SF-12, HADS, ESSI und DS-14 zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten; Angaben aller befragten Patienten

Als letzter Fragebogen wurde der DS-14 von den Patienten beantwortet. Der Mittelwert bzgl. der negativen Affektivität (NA) liegt relativ hoch und beträgt vor Therapie 8,6 ± 8,1 Punkte (M=7,0), jener der sozialen Inhibition (SI) 7,0 ± 5,68 (M=7,5). Bei zwei Patienten liegt die Punktzahl ≥10 auf beiden Subskalen und sie sind damit durch eine

Typ-D-Persönlichkeit charakterisiert. 6 ± 1 Monate nach RD kommt es auf beiden Subskalen zu einem leichten Anstieg der Punktwerte. Der Wert auf der NA-Skala steigt um durchschnittlich $0,7 \pm 4,22$ Punkte ($M=1,50$) ($p=0,612$), auf der SI-Skala erhöht sich der Wert um mittlere $0,4 \pm 2,84$ Punkte ($M=-0,5$) ($p=0,666$). Von anfangs zwei Patienten sind 6 ± 1 Monate nach Therapie drei Patienten durch eine Typ-D-Persönlichkeit charakterisiert (Zunahme um 50 %).

Von allen 13 Respondern liegen gepaarte Daten bzgl. des EQ-5D Fragebogens vor. Fünf von sieben Respondern unter den Studienpatienten haben zu beiden Zeitpunkten Angaben bei den übrigen vier Fragebögen gemacht.

Im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv zeigen sich bei alleiniger Betrachtung der Responder gleiche Ergebnisse. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt bei einem Score von durchschnittlich $0,752 \pm 0,262$ Punkten ($M=0,771$) und damit etwas niedriger als unter dem gesamten Patientenkollektiv. Dafür steigt der Wert nach 6 ± 1 Monaten um durchschnittlich $0,0379 \pm 0,151$ Punkte ($M=0,0$) etwas stärker an ($p=0,384$). Das subjektive Wohlbefinden ist zum Zeitpunkt der Baseline bei einem Mittelwert von $58,46 \pm 18,19$ Punkten ($M=60,0$) ähnlich hoch und steigt signifikant 6 ± 1 Monate nach RD um durchschnittlich $9,23 \pm 15,12$ Punkte ($M=10,0$) an. Das entspricht einem p-Wert von 0,048. Analog dazu nimmt auch das körperliche und psychische Wohlbefinden nach 6 ± 1 Monaten, gemessen mit dem SF-12, zu. Das körperliche Wohlbefinden sinkt um durchschnittlich $-0,52 \pm 6,55$ Punkte, steigt aber im Median um 2,1 Punkte ($p=0,625$). Auf der Summenskala des psychischen Wohlbefindens kommt es zu einer Zunahme um durchschnittlich $5,17 \pm 6,20$ Punkte ($M=5,51$) ($p=0,188$) und damit etwas stärker, als wenn man das gesamte Patientenkollektiv betrachtet. Die Mittelwerte vor RD liegen auf der körperlichen Summenskala bei $44,38 \pm 7,05$ ($M=42,63$) und auf jener psychischen bei $45,72 \pm 9,45$ Punkten ($M=49,08$) und damit auf fast gleichem Niveau im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv.

Obwohl die Summenscores beim HADS-Fragebogen auf beiden Subskalen tendenziell höher liegen bei den Respondern im Vergleich zum Gesamtkollektiv sind wie unter allen Patienten jeweils zwei Responder „auffällig“ bzgl. Angst- und Depressivitätssymptomatik. Der durchschnittliche Score zum Zeitpunkt der Baseline auf der Subskala der Angst liegt bei $7,6 \pm 8,56$ ($M=3,0$), auf der Subskala der Depressivität bei

7,4 ± 7,16 Punkten (M=4,0). Im Verlauf kommt es auch unter dem Kollektiv der Respondern zu einer Abnahme der Werte. Der Wert auf der Angstskaala reduziert sich 6 ± 1 Monate nach RD um mittlere -2,6 ± 3,91 Punkte (M=-2,0) (p=0,25), die Differenz auf der Depressivitätsskala beträgt durchschnittlich -3,0 ± 3,94 Punkte (M=-1,0) und zeigt damit etwas höhere Abnahmen im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

Die Unterstützung durch das soziale Umfeld zeigt in der Auswertung des ESSI-Fragebogens vor Therapiebeginn und im Verlauf nahezu gleiche Werte unter Respondern und allen Patienten. Der Mittelwert beträgt 24,0 ± 1,41 Punkte (M=25) zu Beginn und sinkt 6 ± 1 Monate nach RD leicht um durchschnittlich -0,2 ± 0,84 (M=0,0) Punkte.

Tabelle 31: Entwicklung der Parameter bzgl. der Fragebögen EQ-5D, SF-12, HADS, ESSI und DS-14 unter den Respondern

<u>Fragebögen</u>	BL		6 FU				
	<u>ø</u>	<u>σ</u>	<u>M</u>	<u>Δ</u>	<u>σ</u>	<u>M</u>	<u>p</u>
EQ-5D (n=13)	0,752	0,262	0,771	0,0379	0,151	0	0,384
- VAS	58,46	18,19	60	9,23	15,12	10	0,048
SF-12 (n=5)							
- körperlich	44,38	7,05	42,63	-0,52	6,55	2,1	0,625
- psychisch	45,72	9,45	49,08	5,17	6,20	5,51	0,188
HADS (n=5)							
- Angst	7,6	8,56	3,0	-2,6	3,91	-2,0	0,25
- Depression	7,4	7,16	4,0	-3,0	3,94	-1,0	0,25
ESSI (n=5)	24,0	1,41	25	-0,2	0,84	0	0,773
DS-14 (n=5)							
- NA	10,6	10,53	8,0	-1,2	3,70	0	0,625
- SI	7,2	6,38	7,0	1,0	3,74	-1	0,78

Tabelle 31. Übersicht über die Fragebögen EQ-5D, SF-12, HADS, ESSI und DS-14 zum Zeitpunkt der Baseline und zur Kontrollvisite nach 6 Monaten; nur Responder berücksichtigt

Wie schon beim HADS-Fragebogen zeigen sich auch auf den Subskalen des DS-14 Fragebogens tendenziell höherer Ausgangswerte unter den Respondern im Vergleich zu allen Patienten. Der Mittelwert auf der NA-Subskala liegt vor Therapiebeginn bei 10,6 ± 10,53 (M=8,0), auf der SI-Subskala bei 7,2 ± 6,38 Punkten (M=7,0). Auch hier erfüllen zwei Patienten das Kriterium der Typ-D-Persönlichkeit. Trotz durchschnittlicher Abnahme des Summenscores auf der NA-Skala um -1,2 ± 3,70 (M=0) (p=0,625) und um mediane -1,0 Punkte (p=0,787) auf der SI-Skala sind 6 ± 1 Monate nach RD drei Patienten durch eine Typ-D-Persönlichkeit charakterisiert (Zunahme um 50%).

5. Diskussion

Mit Beginn der Studie im Sommer 2013 habe ich mein Augenmerk auf den Einfluss einer renalen Denervation als Behandlung der Therapie-refraktären arteriellen Hypertension auf Blutdruck, Herz, Gefäße und Lebensqualität gelegt. Das Ziel dieser Arbeit war, anhand einer prospektiven, explorativen, nicht konfirmatorischen Beobachtungsstudie die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch die bereits in der Klinik integrierte Behandlung der Therapie-resistenten arteriellen Hypertonie mittels renaler Denervation zu überprüfen und nachzuverfolgen und mit Hilfe nicht-invasiver Untersuchungsmethoden weitere organoprotektive Effekte der RD zu beschreiben und der Klinik zugänglich zu machen.

Die Senkung des arteriellen Blutdruckes als primärer Endpunkt wurde erreicht. Bei insgesamt 62 % der Patienten reduzierte sich der Blutdruck nach RD.

Mit Abnahme des Blutdruckes konnte auch der Anteil der Tagesdosis an der Maximaldosis in der antihypertensiven Medikation gesenkt werden.

Des Weiteren zeigten die Ergebnisse dieser Studie einen positiven Effekt auf das Herz. Mit Rückgang der Blutdruckwerte kam es zur Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie und einer verbesserten ventrikulären Funktion 6 ± 1 Monate nach Intervention. Dieses wirkte sich positiv auf die physische Leistungsfähigkeit aus. Es kam im zeitlichen Verlauf zu einem signifikanten Anstieg der Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest. In der Elektrokardiographie ergaben sich Hinweise für einen negativ chrono- und dromotropen Effekt der RD. Gleichzeitig reduzierte sich die Anzahl registrierter supraventrikulärer und ventrikulärer Extrasystolen.

Mit Senkung des Sympathotonus scheint es auch zu einem Rückgang der Hormone des RAA-Systems zu kommen, was sich wiederum positiv auf das Gefäßsystem auswirken könnte. Die Laborergebnisse belegen einen signifikanten Rückgang der Reninkonzentration im Blut.

Zum ersten Mal wurden auch die Lebensqualität und das subjektive Wohlbefinden als Teilaspekte des Therapieerfolges einer RFA analysiert. In sieben von neun Begleitsymptomen (78 %) der Hypertonie konnte eine Verbesserung verzeichnet werden, und das subjektive Wohlbefinden stieg 6 ± 1 Monate nach RD signifikant an.

5.1 Das Göttinger Patientenkollektiv im Vergleich mit anderen Studien zur RD

In mehreren Studien ist der Einfluss der RD auf die Blutdruckentwicklung genauer untersucht worden. Von diesen Studien sind insgesamt sieben als randomisierte, kontrollierte Studien konzipiert worden: Die Symplicity HTN-2-Studie (Symplicity HTN-2 Investigators et al. 2010), die SYMPLICITY HTN-3-Studie (Bhatt et al. 2014), die Osloer RD-Studie (Fadl Elmula et al. 2014), die PRAGUE-15-Studie (Rosa et al. 2015), die DENERHTN-Studie (Azizi et al. 2015), die Symplicity Flex-Studie (Desch et al. 2015) und die asiatische SYMPLICITY HTN-Japan-Studie (Kario et al. 2015).

Die 2010 veröffentlichte HTN-2-Studie war die erste multizentrische, prospektive, randomisierte Studie, die mit Einschluss von 106 Patienten den Nachweis der Effektivität und Sicherheit der RD zur Senkung des Blutdruckes bei Patienten mit TRH als Ziel hatte. Um die RD auch in den Vereinigten Staaten als valide Therapieoption einführen zu können, wurde 2011 die großangelegte prospektive, verblindete, randomisierte, kontrollierte HTN-3-Studie gestartet. Hohe Erwartungen wurden in diese Studie gesetzt die RD als etablierte Methode in der Behandlung des TRH bestätigen zu können. Insgesamt 535 Patienten wurden eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 der RD (n=364) oder einer Scheinprozedur (n=171) unterzogen. Im Frühjahr 2014 wurden die Ergebnisse publiziert.

Nach Veröffentlichung der Ergebnisse der HTN-2-Studie setzten sich norwegische Wissenschaftler das Ziel zum ersten Mal den blutdrucksenkenden Effekt der RD mit dem einer angepassten Pharmakotherapie unter Patienten mit TRH zu vergleichen. Sie riefen im Sommer 2011 die Osloer RD-Studie ins Leben, in die 19 Patienten eingeschlossen wurden und im Verhältnis 1:1 entweder der RD-Gruppe (n=9) oder der Gruppe der angepassten Pharmakotherapie (n=10) zugeordnet wurden. Ihre Ergebnisse wurden im Frühjahr 2014 veröffentlicht.

Die 2011 begonnene und im Frühjahr 2015 veröffentlichte tschechische PRAGUE-15-Studie evaluierte die Wirksamkeit der RD im Vergleich zu einer intensivierten Pharmakotherapie mit Hinzunahme des Mineralkortikoidrezeptorantagonisten Spironolacton. In dieser prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie wurden dazu insgesamt 106 Patienten mit TRH mit einer RD (n=52) oder einer intensivierten Pharmakotherapie (n=54) behandelt.

Auch die erste prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie mit ausschließlich asiatischen Patienten, die SYMPLICITY HTN-Japan-Studie, hatte als Ziel den Vergleich zwischen einer RD und einer standardisierten Pharmakotherapie bei Patienten mit TRH. 41 Patienten wurden im Zeitraum von Juli 2012 bis Januar 2014 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder mit einer RD (n=22) oder in der Kontrollgruppe (n=19) weiter mit ihrer etablierten antihypertensiven Medikation behandelt.

Ähnlich zu den drei zuletzt genannten Studien, jedoch mit höchst standardisiertem Therapieregime, verglich auch die französische DENERHTN-Studie die Effizienz einer RD mit derjenigen einer Pharmakotherapie. In der 2015 veröffentlichten prospektiven, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden 106 Patienten mit TRH in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe (n=53) wurde mit einer RD und zusätzlich einer standardisierten, stufenweisen Pharmakotherapie (SSAHT) behandelt, die zweite (n=53) nur mit der SSAHT. Als Ausgangsmedikation erhielten beide Gruppen die drei Antihypertensiva Indapamid, Amlodipin und Ramipril.

Nach der HTN-3-Studie war die im Sommer 2015 veröffentlichte Symplicity Flex-Studie die einzige Studie, bei der eine Gruppe einer Scheinprozedur unterzogen wurde. Die deutschen Wissenschaftler untersuchten in dieser randomisierten, kontrollierten Studie den Effekt einer RD bei Patienten mit mild ausgeprägter ($RR < 150/95$ mmHg) TRH. 71 Patienten wurden dazu eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer RD (n=35) oder einer Scheinprozedur (n=36) unterzogen.

Im Vergleich der Studien kann man feststellen, dass das Alter der behandelten Patienten in allen Studien ähnlich war (RD-Gö 59 ± 13 Jahre, HTN-2 58 ± 12 Jahre, HTN-3 58 ± 10 Jahre, Oslo RD 57 ± 11 Jahre, PRAGUE-15 56 ± 12 Jahre, DENERHTN 55 ± 11 Jahre, SYMPLICITY HTN-Japan 60 ± 12 Jahren). Allein bei der Symplicity Flex-Studie wies das Patientenkollektiv mit 65 ± 7 Jahren einen höheren Altersdurchschnitt im Vergleich zu den anderen Studien auf. Betrachtet man das Geschlechterverhältnis sticht die Tatsache hervor, dass in der vorliegenden Studie weniger Männer mit einer RD behandelt wurden (42 %), während der Anteil an männlichen Patienten in den anderen Studien deutlich höher lag (HTN-2 65 %, HTN-3 59 %, Oslo RD 78 %, PRAGUE-15 77 %, DENERHTN 64 %, Symplicity Flex 77 %, SYMPLICITY HTN-Japan 68 %).

Die körperliche Konstitution, gemessen am BMI, war in den verglichenen Studien ähnlich und unterschied sich – mit zwei Ausnahmen (HTN-3 $34 \pm 7 \text{ kg/m}^2$, SYMPLICITY HTN-Japan $27 \pm 6 \text{ kg/m}^2$) – nur wenig (RD-Gö $30 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, HTN-2 $31 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, Oslo RD $29 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, PRAGUE-15 $31 \pm 4 \text{ kg/m}^2$, DENERHTN $31 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, Symplicity Flex $32 \pm 4 \text{ kg/m}^2$). Was die Begleiterkrankungen Diabetes mellitus und KHK betrifft, war auffällig, dass in unserer Studie der Anteil an Patienten mit Diabetes deutlich niedriger lag (12,5 %) im Vergleich zu den anderen Studien (HTN-2 40 %, HTN-3 47 %, Oslo RD 22 %, PRAGUE-15 22 %, DENERHTN 17 %, Symplicity Flex 54 %, SYMPLICITY HTN-Japan 36 %). In der Symplicity Flex-Studie litten 3 von 5 Patienten an einer KHK. In unserer Studie (29 %), der HTN-3-Studie (28 %) und der DENERHTN-Studie (30 %) war knapp jeder dritte bis vierte Patient von einer KHK betroffen. Der Anteil der Patienten mit KHK in der HTN-2- (19 %), der Oslo RD- (11 %) und der PRAGUE-15-Studie (6 %) hingegen war diesbezüglich deutlich geringer. In der SYMPLICITY HTN-Japan-Studie sind hinsichtlich KHK keine näheren Angaben gemacht worden.

In Hinblick auf den Schweregrad der Hypertonie kann man sagen, dass die Patienten der anderen Studien in den Office-Blutdruckmessungen deutlich höhere Ausgangswerte, sowohl systolisch als auch diastolisch, präsentierten (Office-RR_{sys}: RD Gö $147 \pm 24 \text{ mmHg}$, HTN-2 $178 \pm 18 \text{ mmHg}$, HTN-3 $180 \pm \text{N/D mmHg}$, Oslo RD $156 \pm 13 \text{ mmHg}$, PRAGUE-15 $159 \pm 19 \text{ mmHg}$, DENERHTN $160 \pm 22 \text{ mmHg}$, SYMPLICITY HTN-Japan $181 \pm 18 \text{ mmHg}$, Symplicity Flex N/D; Office RR_{dia}: RD Gö $84 \pm 14 \text{ mmHg}$, HTN-2 $97 \pm 16 \text{ mmHg}$, HTN-3 $97 \pm \text{N/D mmHg}$, Oslo RD $91 \pm 15 \text{ mmHg}$, PRAGUE-15 $92 \pm 14 \text{ mmHg}$, DENERHTN $93 \pm 15 \text{ mmHg}$, SYMPLICITY HTN-JAPAN $92 \pm \text{N/D mmHg}$, Symplicity Flex N/D). Gleiches gilt, mit Ausnahme der Symplicity Flex-Studie (aufgrund der Patientenselektion RR < 150/95 mmHg), auch für die Ausgangswerte der ABPM (Ambulant-RR_{sys}: RD Gö $146 \pm 11 \text{ mmHg}$, HTN-3 $159 \pm 13 \text{ mmHg}$, PRAGUE-15 $149 \pm 12 \text{ mmHg}$, DENERHTN $152 \pm 16 \text{ mmHg}$, SYMPLICITY HTN-Japan $165 \pm 18 \text{ mmHg}$, Oslo RD (daytime) $152 \pm 10 \text{ mmHg}$, HTN-2 N/D; Ambulant-RR_{dia}: RD Gö $81 \pm 10 \text{ mmHg}$, HTN-3 $88 \pm 14 \text{ mmHg}$, PRAGUE-15 $86 \pm 10 \text{ mmHg}$, DENERHTN $90 \pm 15 \text{ mmHg}$, Oslo RD (daytime) $93 \pm 8 \text{ mmHg}$, HTN-2 N/D, SYMPLICITY HTN-Japan N/D). Die durchschnittliche Anzahl an Antihypertensiva hingegen lag in unserer Studie ($5,2 \pm 1,4$) im vergleichbaren Rahmen mit den meisten anderen verglichenen Studien (HTN-2 $5,2 \pm 1,5$, HTN-3

5,1 ± 1,4, Oslo RD 5,1 ± 1,6, PRAGUE-15 5,1 ± 1,2). Lediglich in der Symplicity Flex-Studie und der SYMPLICITY HTN-Japan Studie lag die durchschnittliche Anzahl an Antihypertensiva bei 4,4 ± 1,3 bzw. 4,9 ± 1,5 und damit niedriger als in unserer Studie. Aus Studienprotokollgründen betraf das auch die DENERHTN-Studie, in der eine standardisierte antihypertensive Ausgangsmedikation von drei Medikamenten festgelegt war.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Patientenkollektiv unserer RD-Studie einen geringeren Männeranteil, eine geringere Anzahl von Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus und eine weniger schwer ausgeprägte Hypertonie als die Vergleichskollektive hatte. Dafür waren die Blutdruckwerte in der OBPM und ABPM nahezu kongruent und präsentierten keine deutliche Differenz wie in den Vergleichsstudien.

5.2 Bewertung der Blutdruckentwicklung

Wie bereits oben im Abschnitt *renale Denervation* genauer beschrieben, sind die Nieren sowohl durch efferente als auch afferente Fasern des sympathischen Nervensystems innerviert und tragen so u. a. über Na⁺-Retention, Aktivierung der RAA-Kaskade und Vasokonstriktion entscheidend zur Blutdruckregulierung bei und spielen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des TRH. Der Therapieansatz der RD besteht darin, die Kommunikation über diese Fasern zu unterdrücken und somit den arteriellen Blutdruck zu senken.

Unsere Studie zeigte nach sechs Monaten eine numerische, wenn auch nicht signifikante Absenkung des Blutdruckes sowohl in der OBPM als auch in der ABPM. Bei insgesamt 15 von 24 Patienten (62,5 %) kam es zu einer Blutdruckreduzierung, 13 von 24 Patienten (54 %) erfüllten das Kriterium eines Responders.

Eine Reduzierung des Blutdruckes konnte auch die HTN-2-Studie belegen (Symplicity HTN-2 Investigators et al. 2010). Nach sechs Monaten nahm der Blutdruck bei der Prozedurgruppe in der OBPM signifikant um systolisch -32 ± 23 mmHg und diastolisch -12 ± 11 mmHg ab (p<0,0001 jeweils). Die Kontrollgruppe hingegen präsentierte nahezu keine Blutdruckveränderung im Vergleich zur Baseline, sodass auch der Unterschied zwischen beiden Gruppen nach sechs Monaten mit 33/11 mmHg das Sig-

nifikanzniveau ($p < 0,0001$) erreichte. Auch die Autoren der französischen DENERHTN-Studie sprechen von einem positiven Effekt der RD auf die Blutdruckentwicklung (Azizi et al. 2015). Die Patienten mit zusätzlich zur SSAHT durchgeführter RD hatten sechs Monate nach Intervention einen um $-15,8$ mmHg niedrigeren systolischen Blutdruck in der Tages-ABPM im Vergleich zum Zeitpunkt vor Intervention. Bei der Patientengruppe, die nur mit der SSAHT behandelt wurde, lag die systolische Blutdruckdifferenz im zeitlichen Vergleich bei $-9,9$ mmHg, was einer signifikanten Gruppendifferenz ($p = 0,0329$) von $-5,9$ mmHg entsprach.

Zu einer Blutdrucksenkung kommt es auch bei den Studienteilnehmern der PRAGUE-15-Studie (Rosa et al. 2015). Bei jeweils signifikanter Reduzierung des systolischen Blutdruckes um $-8,6$ mmHg (ABPM) und $-12,4$ mmHg (OBPM) in der RD-Gruppe und um $-8,1$ mmHg (ABPM) und $-14,3$ mmHg (OBPM) in der Gruppe mit intensivierter Pharmakotherapie erreicht die Differenz zwischen den Gruppen jedoch nicht das Signifikanzniveau und eine RD ist nach diesen Ergebnissen der intensivierten Pharmakotherapie mit Hinzunahme von Spironolacton nicht überlegen. Ähnlich zu der HTN-2-Studie untersuchten die Wissenschaftler auch in der asiatischen SYMPPLICITY HTN-Japan-Studie den blutdrucksenkenden Effekt einer RD im Vergleich zu alleiniger Fortführung der antihypertensiven Pharmakotherapie (Kario et al. 2015).

Wie in der HTN-2-Studie kam es auch hier zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdruckes um $-16,6 \pm 18,5$ mmHg in der OBPM und um $-7,5 \pm 11,98$ mmHg in der ABPM bei den Patienten, die mit einer RD behandelt wurden. Die Studie konnte jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Blutdrucksenkung nach sechs Monaten zwischen beiden Gruppen zeigen. Gleiches gilt für die Symplicity Flex-Studie, die die Wirksamkeit einer RD bei Patienten mit mild ausgeprägter TRH untersuchte. Eine Abnahme des systolischen Blutdruckes in der ABPM um -7 mmHg wird beschrieben, eine signifikante Reduzierung des systolischen Blutdruckes in der ABPM nach sechs Monaten als primärer Endpunkt zwischen den beiden Studiengruppen aber nicht erreicht. In der Per-Protocol-Analyse hingegen zeigte sich doch eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdruckes ($p = 0,042$) um $-8,3$ mmHg in der RD-Gruppe im Vergleich zu $-3,5$ mmHg in der mit der Scheinprozedur behandelten Gruppe.

Die einzige der sieben randomisierten, kontrollierten Studie, die zwar einen blutdrucksenkenden Effekt bei der mit RD behandelten Patientengruppe (OBPM_{sys} -8 ± 15 mmHg; ABPM_{sys} -10 ± 12 mmHg) beschrieb, der Effekt sich aber wesentlich deutlicher in der Kontrollgruppe ausprägte, war die skandinavische RD-Studie (Fadh Elmula et al. 2014). Systolischer und diastolischer Blutdruck waren in der mit angepasster Pharmakotherapie behandelten Gruppe signifikant ($p=0,002$ bzw. $0,004$) niedriger und absolute systolische Blutdruckveränderungen waren in dieser Gruppe ebenfalls stärker ausgeprägt.

Allgemein lässt sich der Effekt der RD am besten anhand einer randomisierten, kontrollierten, verblindeten Studie beurteilen. Neben der Symplicity Flex-Studie, die allerdings nur ein kleines Patientenkollektiv ($n=19$) mit milder TRH untersucht hat, treffen diese Eigenschaften auf die HTN-3-Studie (Bhatt et al. 2014) zu. Diese Studie ist die bis dato größte Untersuchung über die Wirkung einer RD. Die Autoren konnten den blutdruckreduzierenden Effekt einer RD beschreiben, der sich sowohl in der OBPM (RR_{sys} -14 ± 24 mmHg) als auch in der ABPM (RR_{sys} -7 ± 15 mmHg) zeigte. Der primäre Endpunkt einer Differenz >5 mmHg zwischen beiden Gruppen in der OBPM und der sekundäre Endpunkt einer Differenz >2 mmHg in der ABPM wurden zu Verwunderung vieler jedoch jeweils nicht erreicht und eine signifikante Überlegenheit der RD im Vergleich zur Scheinprozedur konnte daher nicht gefunden werden. Spätere post hoc Analysen ergaben erst signifikante Blutdruckunterschiede in einigen Untergruppen.

Die erste Studie, die die Blutdruckentwicklung nach RD mittels ABPM untersucht hat, war die Untersuchung von Mahfoud und Kollegen an 346 Patienten aus neun Hochdruckzentren in Deutschland und einem in Österreich, die mit einer RD behandelt worden waren (Mahfoud et al. 2013). Die Autoren der Beobachtungsstudie berichteten über einen signifikanten Abfall des Blutdrucks in der ABPM von systolisch -12 mmHg und diastolisch -7 mmHg ein Jahr nach Intervention. Das Global SYMPPLICITY Register hat bis dato die meisten Patientenergebnisse im sechsmonatigen Verlauf von Patienten, die mit einer RD behandelt wurden, gesammelt (Böhm et al. 2015). Die Daten von 1000 Patienten sprachen für eine positive Blutdruckentwicklung nach RD mit Abnahme des systolischen Blutdrucks in der OBPM um knapp -12 mmHg und in der ABPM um fast -7 mmHg.

So groß die Spanne in der Veränderung der berichteten Blutdruckwerten ist, so vielfältig sind auch mögliche Erklärungsversuche für die verschiedenen ausgeprägten Blutdruckveränderungen. Dass die Blutdruckdifferenz nach sechs Monaten in unserer Studie im Vergleich zu den anderen Studien in der OBPM geringer ausgefallen ist, lässt sich sicherlich damit erklären, dass unser Patientenkollektiv schon zum Zeitpunkt der Baseline mit 147/84 mmHg (SD 24/14) im Vergleich einen deutlich niedrigeren Ausgangswert hatte. Der Ausgangswert scheint eine Rolle in der Ausprägung der Blutdrucksenkung zu spielen (Ukena et al. 2013b). Des Weiteren wurde in den anderen Studien ein Cut-Off-Wert in der OBPM für die Behandlung einer RD festgelegt. Der Wert lag abhängig von der Studie bei >140 mmHg bzw. >160 mmHg für den systolischen Blutdruck. Das hat zur Folge, dass in diesen Fällen der statistische Effekt der Regression zum Mittelwert mit höherer Wahrscheinlichkeit auftritt. Der Effekt beschreibt, dass Messwerte mit extremer Merkmalsausprägung sich allein durch häufigeres Wiederholen der Messung dem Mittelwert annähern (Kleist 2006). Anders als in unserer Studie werden also in den Messungen nicht nur die Werte berücksichtigt, die tatsächlich im Mittel einen Wert von >140 mmHg bzw. >160 mmHg annehmen, sondern auch fälschlicherweise Extremwerte, die im Mittel jedoch unterhalb des Cut-Offs lägen. Im zeitlichen Verlauf nach sechs Monaten besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass, neben dem blutdrucksenkenden Effekt einer RD, die Regression zur Mitte die Differenz in den Blutdruckmessungen erhöht und damit das Ergebnis verbessert. Eine Regression zur Mitte trifft für unsere Studie aus diesem Grunde nicht zu und könnte Grund sein für die im Vergleich geringere Verringerung des Blutdruckes.

Anders als unsere Studie, zeigten die Vergleichsstudien eine große Diskrepanz in den Werten zwischen OBPM und ABPM. Laut Howard und Kollegen liegt eine Abweichung allgemein zum einen im Studiendesign begründet, da in verblindeten Studien dieser Effekt nicht auftrat, und zum anderen am sogenannten Weißkittelfekt (Howard et al. 2013). Der Effekt beschreibt, dass viele Patienten beim Anblick des Arztes aufgeregter werden, das sympathische Nervensystem also verstärkt aktiviert wird und so der Blutdruck für den Moment der Messung einen höheren Wert annimmt. Nach Angaben von Experten der deutschen Hochdruckliga tritt dieser Effekt seltener auf, wenn die Messung nicht seitens der Ärzte ausgeführt wird (Weißkittel-Effekt erhöht den

Blutdruck - Aktiv gegen Bluthochdruck). Hier liegt eine mögliche Erklärung, warum die Diskrepanz zwischen den Blutdruckwerten in der OBPM und der ABPM in unserem Patientenkollektiv nicht vorliegt, da die Messung nicht von den Studienärzten, sondern von den Doktoranden ausgeführt wurde. Des Weiteren wurde der Blutdruck im Sitzen nach 10 Minuten Ruhe gemessen und ein Mittelwert aus drei Messungen ermittelt, auch um zu verhindern, dass fälschliche Extremwerte berücksichtigt worden wären (s.o. Regression zur Mitte).

Der Goldstandard in der Blutdruckmessung ist jedoch die ABPM. Europäische und amerikanische Experten empfehlen, gerade in klinischen Studien, den ausschließlichen Einsatz der ABPM, sowohl zur Detektierung möglicher Patienten mit TRH als auch zur Evaluierung des Therapieerfolges (Mahfoud et al. 2015; White et al. 2015).

Die ABPM, im Vergleich zur OBPM, ermittelt die Messwerte über eine zeitlich längere Spanne, die den Schweregrad einer möglichen TRH anhand eines Tagesprofils damit besser abbilden, hat eine bessere Vergleichbarkeit und kann das kardiovaskuläre Risiko besser abschätzen (Hansen et al. 2007; Kikuya et al. 2007; O'Brien et al. 2013; Niiranen et al. 2014). Außerdem können so Unterformen des TRH, wie bspw. die Weißkittelhypertonie oder pseudoresistenter Hypertonus besser detektiert werden. Die ABPM Ergebnisse unserer Studie sind mit einer Differenz von -6/-4 mmHg (SD 17/7) im Vergleich ebenfalls am geringsten ausgefallen und konnten das Signifikanzniveau nicht erreichen. Dieses ließe sich wie bei der OBPM mit dem im Vergleich zu den anderen Studien – mit Ausnahme der Symplicity Flex, die jedoch auch nur Patienten mit RR<150/95 mmHg eingeschlossen hatte – erneut niedrigeren Ausgangswert von 146/11 mmHg (SD 11/10) erklären. Die Tatsache, dass das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, obwohl die Blutdruckabnahme nach sechs Monaten im Bereich von Studien lag, die über eine signifikante Blutdrucksenkung berichteten [DENERTHTN (-6/-10 mmHg), HTN-3 (-7/-4 mmHg), Symplicity Flex (-7/-3 mmHg)] ist möglicherweise dem Umstand geschuldet, dass wir nur zu 12 Patienten eine zweizeitige ABPM vorliegen hatten und damit im Vergleich eine geringere Fallzahl analysieren konnten.

Eine wichtige Rolle in der Blutdrucksenkung spielt die Therapieadhärenz. Abweichungen in der Einnahme der verschriebenen Medikation führen zu Abweichungen von der bezweckten Wirkung. Murphy und Coster beschrieben die Korrelation von steigender Medikamentenanzahl und abnehmender korrekter

Einnahme in Häufigkeit und Dosis (Murphy und Coster 1997). Dieses Problem betrifft besonders Patienten mit TRH, die nicht selten fünf und mehr Antihypertensiva, zusätzlich zu weiteren Arzneimitteln einnehmen. Jung und Kollegen konnten dieses Phänomen anhand von Urinanalysen bei Patienten mit TRH quantifizieren (Jung et al. 2013). Die Analysen ergaben bei den Patienten mit TRH eine Non-Compliance-Rate von mehr als 50 %, d.h. mehr als die Hälfte der Patienten nahmen ihre antihypertensiven Medikamente nicht in vorgesehener Frequenz und Dosis ein. Von diesen Patienten wiederum nahmen 30 % gar keine Medikamente ein und immerhin 57,5 % nahmen nur die Hälfte oder weniger der empfohlenen Antihypertensiva zu sich. Unter den erwähnten Studien stachen diesbezüglich die Osloer RD- und die PRAGUE-15-Studie durch ihr strenges Screening nach TRH hervor, indem die Medikamenteneinnahme unter Zeugen stattfand (Oslo RD) oder im Plasma nachgewiesen wurde (PRAGUE-15). Nicht verwunderlich ist daher, dass gerade die PRAGUE-15-Studie mit die höchste Rate an Respondern (52 %) vorweisen konnte. Auch die DENERHTN-Studie tat sich damit hervor die Patienten für eine mögliche RD sehr gut ausgewählt zu haben. Zum einen wurden nur Patienten berücksichtigt, die in Hochdruckzentren behandelt wurden, die von der Europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck mit exzellent beurteilt worden waren, zum anderen hatte man u. a. versucht die regelmäßige Medikamenteneinnahme mittels des Moritzki Medication Adherence Score (MMAS)-8 zu evaluieren. Knapp drei Viertel der Patienten in der RD-Gruppe erreichten den Maximalwert von 8, was sich auch in der vergleichbar hohen Responderrate von 53 % widerspiegelte. Gerade die Bestimmung von Medikamentenspiegeln im Plasma oder Urin ist ein aufwendiges und kostspieliges Verfahren und in unserer Studie daher nicht durchgeführt worden. Wir konnten uns lediglich auf die Angaben der Patienten verlassen was die aktuelle Medikation und deren Einnahme betraf. Auch wenn in der Studie von Jung et al. der Anteil der Patienten, die angeben ihre Medikamente regelmäßig eingenommen zu haben, es dann nachweislich aber nicht getan haben, bei einem hohen Wert von 87,5 % lag (Jung et al. 2013), sehe ich für unser Patientenkollektiv die Rate deutlich niedriger. Dafür sprechen zum einen der niedrige Ausgangswert in der OBPM und ABPM, zum anderen die ähnlichen Blutdruckveränderungen mit den drei oben genannten Studien, gepaart mit einer ähnlichen Responderrate, die in unserer Studie bei knapp 54 % lag. Nichtsdestotrotz

könnten auch in unserer Studie die Ergebnisse durch mangelnde Therapieadhärenz beeinflusst worden sein. Deshalb sollte in meinen Augen die Analyse der Therapieadhärenz in zukünftigen Studien berücksichtigt werden, gerade um noch sicherer zu sein, dass nur diejenigen Patienten letztendlich einer RD zugeführt werden, die als medikamentös austherapiert gelten und damit das Kriterium für eine TRH erfüllen. Gleichzeitig kann dann so der Effekt der RD besser beurteilt werden.

Wie die genauere Analyse der Ergebnisse der HTN-3-Studie zeigte, sind die Blutdruckveränderungen auch vom Patientenkollektiv selbst abhängig (Kandzari et al. 2015). So sprachen Nicht-Afro-Amerikaner und jüngere Patienten signifikant besser auf die RD an als die Kontrollgruppe. Schon Johnson et al. zeigten, dass ethnische Unterschiede in der Antwort auf kardiovaskuläre Medikamente bestehen und bspw. Afro-Amerikaner und übergewichtige Personen im Vergleich zu anderen ethnischen Zugehörigen und Normalgewichtigen einen unterschiedlichen Grad an Aktivierung des sympathischen Nervensystems haben (Johnson 2008). Diese mögliche Störgröße traf auf unser Patientenkollektiv nicht zu, da es sich ethnologisch sehr homogen zeigte und nur Patienten kaukasischer Herkunft behandelt wurden.

Auch anatomische Gegebenheiten und Variationen könnten erklären, warum die Responderrate zwischen den verschiedenen Studien schwankte und damit auch unterschiedliche Ausprägungen in der Blutdruckveränderung auftraten. Von zusätzlichen Nierenarterien, oder deren Ästen, kann ebenfalls eine sympathische Nervenaktivität ausgehen und deren Nicht-Erreichen und -Ablation während der Intervention könnte die Intervention unvollständig machen (Id et al. 2013; Hering et al. 2016). Rimoldi et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass von 934 Patienten, die mit einer RD behandelt wurden, bei lediglich 52 % geeignete anatomische Voraussetzungen für eine RD vorlagen (Rimoldi et al. 2014). Hieran anknüpfend trägt sicherlich auch die Prozedur selbst und deren Ausführung zum Therapieerfolg entscheidend bei und könnte so die verschiedenen Blutdruckveränderungen erklären. Bestärkt wird diese These durch die Analyse von Untergruppen der HTN-3-Patienten. Kandzari und Kollegen beschrieben, dass der Blutdruckunterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant zunahm, je mehr Ablationspunkte gesetzt wurden (Kandzari et al. 2015). Außerdem war eine vollständige, d.h. eine Ablation in allen vier Quadranten der Nierenarterie, mit einer signifikant höheren Blutdrucksenkung in der ABPM im Vergleich zur Scheinprozedur ver-

bunden.

NAT-Stenosen können Ursache eines sekundären Hypertonus sein. Mittels NAT-Doppler wurden in unserer Studie solche anatomischen Gegebenheiten bereits im Screening der Patienten im Zuge der Indikationsstellung für eine RD ausgeschlossen. Zum weiteren Ausschluss anatomischer Anomalien erfolgte routinemäßig vor RD eine Angiographie der Nierenarterien. Ein zusätzliches Qualitätskriterium in der Behandlung unserer Studienpatienten liegt in der Tatsache, dass mit durchschnittlich 5,21 Ablationspunkten links und 5,08 Ablationspunkten rechts eine vollständige Ablation in allen vier Quadranten zumindest einseitig bei allen 24 Patienten durchgeführt wurde. Seitengetrennt betrachtet erfolgte in 83,33 % der Fälle links und in 91,67 % der Fälle rechts eine vollständige Ablation.

Eine weitere Erklärung für die Inhomogenität der Blutdruckveränderungen ist sicherlich auch in den verschiedenen Studiendesigns zu suchen: Sind Veränderungen der antihypertensiven Medikation, wie in unserer Studie, erlaubt? Wird der Effekt einer RD gegenüber demjenigen einer Scheinprozedur oder einer angepassten Pharmakotherapie verglichen? Wird die Erfüllung des primären Endpunktes anhand der OBPM oder der ABPM geprüft? Verschiedene Designs machen es daher schwierig einen klaren Vergleich zwischen den Studien zu ziehen. Ziel zukünftiger Studien wird es daher sein das Verfahren weiter zu standardisieren, die Begleitumstände zu definieren und Eigenschaften von Respondern zu detektieren um die Therapie zukünftig gezielter, und damit effizienter einsetzen zu können.

Ein weiterer zu diskutierender Parameter in der Evaluierung des Therapieerfolges ist die Veränderung in Anzahl und Dosis der Antihypertensiva. Auf der einen Seite verhindern stabile Medikamentenpläne i. S. v. einer Nichtzulassung der Veränderung der antihypertensiven medikamentösen Therapie, dass diesbezüglich ein Konfundierungseffekt auftritt. Der mögliche blutdrucksenkende Effekt kann also besser der RD zugeordnet werden. Mit Ausnahme der DENERHTN-Studie, in der eine Änderung der Medikation Teil der SSAHT war, erlaubten die Studienprotokolle der anderen Studien keine Veränderung der antihypertensiven Pharmakotherapie, sofern nicht dringliche medizinische Gründe dafürsprachen.

Auf der anderen Seite sollten Medikamente mit ihrem Nebenwirkungsprofil nur eingesetzt werden, wenn eine Indikation dafür besteht. Gerade im Falle einer

Blutdruckabnahme darf die antihypertensive Medikation angepasst und reduziert werden. Der blutdrucksenkende Effekt ist auch in diesem Fall der RD zuzuordnen, er wird möglicherweise aber geringer ausfallen. Vor diesem Hintergrund ist eine Reduzierung der antihypertensiven Pharmakotherapie ein zu begutachtender Parameter in der Bewertung des Therapieerfolges der RD.

Unser Studienprotokoll erlaubte eine Veränderung der Medikation und sie wurde auch durchgeführt. Sechs Monate nach Intervention nahm der Anteil der Tagesdosis an der Maximaldosis um $-3,41 \pm 8,19$ Prozentpunkte ab und verpasste das Signifikanzniveau nur knapp ($p=0,0533$). Diese Tatsache könnte ein weiterer Grund dafür sein, dass in unserer Studie der Blutdruck im Vergleich zu den anderen Studien mit beibehaltener Medikation nicht signifikant gesenkt werden konnte. Es ist also davon auszugehen, dass die Differenz in den anderen Studien tendenziell eher überschätzt und in der vorliegenden Studie eher unterschätzt worden ist.

5.3 Langzeitentwicklung des Blutdruckes

Die Blutdrucksenkung scheint auch 12 Monate nach RD anzuhalten. Für unser Patientenkollektiv sind OBPM von 23 Patienten vorliegend. Die Messungen zeigten einen signifikanten Rückgang des systolischen Blutdruckes von durchschnittlich $-14,78 \pm 25,48$ mmHg ($M=-8$), der damit im Vergleich zum 6 FU ($\Delta=-5,62 \pm 22,90$ mmHg, $M=-5$) fast dreimal so stark abnahm. Der p-Wert betrug 0,0109. Nach wie vor zehn Patienten erfüllten das Kriterium eines Responders, ein blutdrucksenkender Effekt trat aber jetzt bei 16 Patienten ein (6 FU: 13 Patienten). Das entspricht einer Zunahme von 23 %. Auffallend in der Betrachtung der Blutdruckentwicklung ist eine starke Abnahme des systolischen Blutdrucks in der OBPM kurz nach Intervention. Im zeitlichen Verlauf steigt der Blutdruck wieder leicht an, bevor es nach 12 Monaten wieder zu einem deutlichen Absinken kommt und ähnliche Werte erreicht werden, wie zum Zeitpunkt der Entlassung. Dieser Trend im Zeitfenster zwischen Baseline und 6FU lässt sich in der ABPM bestätigen, auch wenn weniger gepaarten Daten zur ABPM vorliegen und damit eine direkte Konfrontation der Ergebnisse erschweren.

Die deutliche Reduzierung des Blutdruckes zum Zeitpunkt der Entlassung ließe sich damit erklären, dass die Blutdruckmessungen noch unter stationären Bedingungen stattfanden. Die Patienten waren dementsprechend nicht körperlich aktiv, wie sie es

im normalen Alltagsleben sind. Möglicherweise könnte zudem eine höhere Medikamentenadhärenz eine Rolle gespielt haben. Eine weitere Blutdrucksenkung nach 12 Monaten zeigt zum einen, dass der Erfolg der Intervention von längerer Dauer ist, zum anderen, dass der Effekt sich über die ersten sechs Monate hinaus noch verstärken und eine Beurteilung, ob es zu einer adäquaten Blutdruckabnahme gekommen ist, eventuell noch nicht abschließend getroffen werden kann.

1-Jahres Ergebnisse liegen auch für die Symplicity Studien HTN-2 und HTN-3, für die PRAGUE-15-Studie sowie für das Global SYMPLICITY Register vor. Alle Autoren berichten von einem anhaltenden Rückgang des Blutdruckes. Die Forscher der HTN-2-Studie beschrieben einen Rückgang des systolischen Blutdrucks 12 Monate nach RD von mittleren $-28,1$ mmHg, der damit in der Größenordnung zur Kontrollvisite nach sechs Monaten lag ($-31,7$ mmHg) (Esler et al. 2012). Der systolische Blutdruck nahm in der HTN-3-Studie im Vergleich zur Baseline in der OBPM signifikant um durchschnittlich $-18,9 \pm 25,4$ mmHg ab ($p=0,025$), in der ABPM konnte die Signifikanz hingegen nicht bestätigt werden (Bakris et al. 2015). Der blutdrucksenkende Effekt bleibt auch im Patientenkollektiv der PRAGUE-15-Studie bestehen und das sowohl für die mit RD behandelte Gruppe ($\Delta=-6,4$ mmHg) als auch für die Patientengruppe, die mit der Pharmakotherapie behandelt wurde ($\Delta=-8,2$ mmHg) (Rosa et al. 2016). Ein signifikanter Unterschied jedoch zwischen beiden Gruppen bestand auch 12 Monate nach Intervention nicht. Das Signifikanzniveau hingegen wurde in den Blutdruckmessungen der Patienten des Global SYMPLICITY Registers erreicht. In der OBPM kam es zu einem durchschnittlichen Rückgang von $-12,7$ mmHg, in der ABPM um $-7,3$ mmHg (p jeweils $<0,001$).

5.4 Bewertung der Effekte auf das Herz

Wie oben im Abschnitt *Folgen des arteriellen Hypertonus* bereits detaillierter beschrieben, ist eine linksventrikuläre Hypertrophie eine kompensatorische Antwort der Herzmuskelzellen auf die durch den erhöhten arteriellen Blutdruck bedingte vermehrte mechanische Arbeit. Neben der linken Kammer kann sich konsekutiv auch der linke Vorhof dilatieren, was als indirektes Zeichen für hohe Füllungsdrücke steht. Eine Vorhofdilatation wiederum begünstigt das Auftreten von Herzrhythmusstörungen. Eine verminderte Herzleistung schlägt sich außerdem in der physischen Leistungsfähigkeit nieder. Wie die obigen Ergebnisse zeigen, hat die RD auf diese Folgen zum Teil einen positiven Effekt.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass es 6 ± 1 Monate nach RD zu einem Rückgang der LVH gekommen war. Gemessen an der LVM konnte ein Rückgang der LVH bei mindestens 70 % der Frauen (7/10) und 14 % der Männer (1/7) nachgewiesen werden. Unter den weiblichen Patienten nahm die interventrikuläre Septumdicke signifikant ($-1,3 \pm 1,77\text{mm}$, $p=0,045$) und die Hinterwandstärke der linken Herzkammer numerisch ($-0,9 \pm 1,79\text{mm}$, $p=0,147$) ab. Analog zum Rückgang der LVH nahm auch der Querdurchmesser des linken Vorhofes ab. Die Reduzierung des atrialen Durchmessers war ebenfalls bei den Patientinnen deutlicher ausgeprägt. Die Vorhofgröße lag 6 ± 1 Monate nach RD wieder im Normbereich, während bei den männlichen Patienten der Vorhof zu beiden Zeitpunkten leichtgradig dilatiert war. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass sich, alle Patienten betrachtet, die ventrikuläre Funktion verbesserte. Neben einem Rückgang des Füllungsdruckes ($\Delta E/\acute{e} = -0,92 \pm 4,12$, $p=0,474$) konnte eine verbesserte Auswurfleistung der linken Herzkammer beobachtet werden. Es kam zu einer numerischen Steigerung der LVEF um mindestens $2,59 \pm 8,12$ Prozentpunkte ($p=0,208$) und die Anzahl an Patienten mit eingeschränkter (<55 %) EF nahm von vier Patienten zur Baseline auf einen Patienten 6 ± 1 Monate nach Intervention ab. Das gleicht einer Verbesserung in den Normbereich bei 75%.

Unsere Ergebnisse konnten auch in anderen Studien demonstriert werden. So untersuchten Brandt et al. an einem 46 Patienten starken Kollektiv mit TRH den Effekt einer RD auf die LVH und die systolische und diastolische Funktion (Brandt et al. 2012). Ihre Untersuchungen ergaben eine signifikante Senkung des LVMI von durchschnittlich

112,4 ± 33,9 g/m² auf 94,9 ± 29,8 g/m² (p=0,004) 6 ± 1 Monate nach RD. Zudem kam es zu einer Reduzierung des Füllungsdruckes und einer Verbesserung der Auswurfleistung des linken Ventrikels. Beide Veränderungen erreichten jeweils das Signifikanzniveau (p<0,001 jeweils). Mit Rückgang der LVH reduzierte sich signifikant auch der linksatriale Durchmesser von 45, ± 6,1 mm auf 42,5 ± 6,0 mm (p<0,001). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Arbeitsgruppe um Tsioufis et al. in ihrer zur unserer Studie vergleichbar großen Kohorte von 18 Patienten mit TRH (Tsioufis et al. 2015). Auch hier konnte ein Rückgang der LVH nach RD mit Abnahme des linksatrialen Durchmessers und eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion, jeweils im signifikanten Bereich, gezeigt werden (signifikante Veränderungen sechs Monate nach RD: LVMI sinkt von 140,0 ± 17,0 auf 126,7 ± 19,2 g/m², Durchmesser LA nimmt von 42,4 ± 4,3 auf 40,6 ± 3,6 mm ab, E/é geht von 14,8 ± 6,1 auf 12,0 ± 3,2 zurück, p<0,05 jeweils). Ebenfalls eine signifikante Verbesserung der LVH – unabhängig von der Blutdruckentwicklung – ist den Ergebnissen von Schirmer et al. zu entnehmen (Schirmer et al. 2014). In einem Kollektiv von 66 Patienten mit TRH veränderte sich die LVH gemessen am Quotienten aus LVM und Körpergröße von 61,5 ± 2,0 g/m^{2,7} auf 53,4 ± 1,5 g/m^{2,7} (p<0,001) sechs Monate nach RD.

Im Vergleich zu unserer Studie ist auffällig, dass die Patienten dieser drei Studien einen im Durchschnitt höheren Ausgangsblutdruck aufweisen (Brandt et al.: 181/96 mmHg SD 18/10, Tsioufis et al.: 182/97 mmHg SD 19/18, Schirmer et al.: 173/93 mmHg SD 3/2) und die LVH damit schon weiter fortgeschritten ist. Die ausgeprägtere LVH lässt sich konkret an dem LVMI ablesen, der im Vergleich zum Wert bei unseren Patienten (LVMI = 106,5 ± 43,97 g/m²) in den anderen Studien deutlich höher liegt. Außerdem präsentierten in den vergleichenden Studien mehr Patienten eine am Verhältnis LVM/Körpergröße gemessene LVH (Brandt et al.: 63 %, Tsioufis et al.: 100 %, Schirmer et al.: 83 %). Die LVM bezogen auf die Körpergröße ist bei unseren Patienten nicht bestimmt worden, betrachtet man jedoch das Verhältnis von LVM zur Körperoberfläche als Kriterium für eine LVH, so sind in unserer RD-Studie nur 41 % aller Patienten von einer LVH betroffen. In der leichteren Ausprägung der LVH könnte der Grund dafür liegen, dass wir in unseren Untersuchungen nur einen numerischen Rückgang der LVH sehen konnten und das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde.

Verstärkt wird diese These durch die Studie von Ripp et al. zu den Effekten der RD auf das Herz (Ripp et al. 2015). Laut ihren Ergebnissen gelten dickere Wandstärken des linken Ventrikels und damit eine im Schweregrad fortgeschrittene LVH als Prädiktoren für einen Rückgang der LVM nach RFA. Wendet man ihre proklamierten Grenzwerte auf unser Patientenkollektiv an, kann man sehen, dass es bei allen Patientinnen und Patienten, deren Hinterwandstärke und Dicke des interventrikulären Septums zum Zeitpunkt der Baseline 13,5 mm und 15 mm übersteigt, zu einem Rückgang der LVM gekommen ist.

Bei der Betrachtung der echokardiographischen Daten ist ein Untersucher Bias zu verhindern. Zur Gewährleistung einer hohen Qualität der Messungen wandten wir standardisierte Messverfahren an. Trotz Bemühen alle Untersuchungen durch denselben Arzt durchzuführen konnte dies in einigen wenigen Fällen aber nicht gewährleistet werden. Anwender-abhängige Unterschiede in der Erhebung der echokardiographischen Daten sind daher nicht komplett auszuschließen. Um dieses Problem in zukünftigen Studien zu beheben, sollten die Untersuchungen durch zertifizierte Untersucher erfolgen oder ein weniger untersucherabhängiges Verfahren mit höherer Reproduzierbarkeit, wie bspw. eine kardiale Magnetresonanztomographie, angewandt werden.

Eine Gruppe von deutschen und australischen Ärzten berücksichtigte diesen Umstand und untersuchte den Effekt einer RD auf die linksventrikuläre Funktion und Größe anhand MRT Daten (Mahfoud et al. 2014). In ihrer verblindeten, multizentrischen Studie mit 72 Patienten konnten sie ebenfalls einen signifikanten Rückgang des LVMI und eine Verbesserung der LVEF zeigen.

Die Abnahme der Herzarbeit konnten wir auch laborchemisch bestätigen. 6 ± 1 Monate nach RD sank der BNP-Gehalt im Blut um durchschnittlich $-17,63 \pm 68,52$ ng/l ($p=0,424$). Außerdem nahm die Anzahl an Patienten mit pathologisch erhöhten Werten von drei (25 %) vor Therapiebeginn auf zwei (16,67 %) zum Zeitpunkt der Kontrollvisite ab. Auch Brandt et al. konnten einen Rückgang des Hormonpeptids in ihrem Patientenkollektiv von 46 Personen mit TRH sechs Monate nach Behandlung mit RD beschreiben (Brandt et al. 2012). Der NT-proBNP-Spiegel sank im zeitlichen Verlauf von 760 ± 1451 ng/l auf 492 ± 1078 ng/l, verpasste aber ebenfalls das Signifikanzniveau. Eine RD scheint sich also auch positiv auf den Herzinsuffizienzmarker BNP auszuwirken.

Als Folge der verbesserten systolischen Funktion könnte die RD die physische Leistungsfähigkeit positiv beeinflussen. Die zusätzliche Auswertung des 6-Minuten-Gehtestes und der 24 h LZ-EKG Daten unserer Patienten bestärken diese Vermutung. Bei einer relativ kleinen Anzahl von Untersuchungsdaten ergeben sich diesbezüglich immerhin Tendenzen. Sieben Patienten (78 %) konnten ihre in sechs Minuten zurückgelegte Wegstrecke 6 ± 1 Monate nach RD steigern. Die Gehstrecke nahm um durchschnittlich $24 \pm 71,71$ Meter zu; auf die Solleistung bezogen ergab sich eine Steigerung im Schnitt um fast 7 %. Unter den Patienten, die den Gehtest vollständig absolvierten, liegen die Werte noch höher. Mindestens sechs Patienten (86 %) legten eine im Vergleich zur Baseline verlängerte Strecke zurück. Mit einer medianen Streckenverlängerung um 41 Meter wurde das Signifikanzniveau erreicht ($p=0,031$). Das Verhältnis von Ist- zu Soll-Strecke steigerte sich ebenfalls signifikant um 4,22 Prozentpunkte ($p=0,031$). Eine Zunahme der Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest konnten auch Davies et al. an sieben Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach Behandlung mit RD zeigen (Davies et al. 2013). Sechs Monate nach Behandlung war die Gehstrecke signifikant erhöht ($\Delta=27.1 \pm 9.7$ m, $p=0.03$) und jeder der sieben Patienten konnte seine Gehstrecke verlängern.

Die LZ-EKG Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten zudem eine Zunahme der mittleren sowie der maximalen Herzfrequenz. Die maximale Herzfrequenz legte um im Mittel $6,27 \pm 5,66$ Schläge/Minute ($M=5,0$) zu und erreichte das Signifikanzniveau ($p=0,0043$). Die mittlere Herzfrequenz steigerte sich durchschnittlich um $2,82 \pm 8,17$ Schläge pro Minute ($M=4,0$, $p=0,279$). Die Steigerung der Herzfrequenz in Kombination mit zugenommener Gehstrecke lassen die Interpretation zu, dass sich die Patienten nach Behandlung mit der RD dank verbesserter Leistungsfähigkeit mehr körperlich bewegen können. Ein weiterer positiver Effekt auf die Leistungsfähigkeit entsteht durch die Abnahme der Ruhedyspnoe. Vor RD klagten mindestens fünf Patienten (45 %) über Kurzatmigkeit ohne erkennbare körperliche Belastung, 6 ± 1 Monate nach Intervention war das Symptom bei allen Patienten verschwunden.

Da die Echokardiographie als die sensitivere Methode gilt (Prakash et al. 2009) konnte eine LVH anhand des EKGs nur bei etwa der Hälfte der wirklich betroffenen Patienten detektiert werden. Vor RD waren der Sokolow- und Lewis-Index bei zwei bzw. drei Patienten mit $>3,5$ mV bzw. $\geq 1,6$ mV pathologisch erhöht. Weiter war im EKG eine

Verlangsamung der Herzfrequenz ($-5,53 \pm 10,33$ Schläge/Minute) feststellbar, die das Signifikanzniveau nur knapp verfehlte ($p=0,0876$). Inwieweit es zu negativer Chronotropie nach RD kommt, bleibt umstritten und wird in weiteren Studien genauer untersucht werden müssen. Wie wir konnten auch andere Studien keinen signifikanten Rückgang der HF beschreiben (Bhatt et al. 2014; Azizi et al. 2015), Ergebnisse anderer Studien belegen hingegen eine signifikante Abnahme der HF (Ukena et al. 2013a; Schirmer et al. 2015). Die Herabsetzung der sympathischen Aktivität des Nervensystems scheint außerdem eine negative Dromotropie als Folge zu haben. Ukena und Kollegen konnten zeigen, dass es sechs Monate nach RD zu einer signifikanten Verlängerung der PQ-Zeit ($10,3 \pm 2,5$ ms, $p<0,001$) kam (Ukena et al. 2013a). Der negative dromotrope Effekt konnte in unserer Studie nur teilweise bestätigt werden. Die Breite des QRS-Komplexes nahm numerisch um durchschnittlich $6,53 \pm 20,65$ ms zu, die PQ-Zeit jedoch blieb mit einer Differenz von $-1,63 \pm 17,25$ ms nahezu unverändert ($p=0,722$).

Über den möglichen negativen dromotropen und chronotropen Effekt könnte die RD auch Herzrhythmusstörungen positiv beeinflussen. Eine Arbeitsgruppe um den russischen Elektrophysiologen Pokushalov konnte in einer kleinen Kohorte von 27 Patienten zum ersten Mal beim Menschen den Nachweis erbringen, dass zwölf Monate nach kombinierter Behandlung mit RD und Pulmonalvenenisolation (PVI) das Wiederauftreten von Vorhofflimmern signifikant reduziert war. In der Behandlungsgruppe waren 69 % (neun von 13) der Patienten nach 12 Monaten frei von VHF, während in der Kontrollgruppe, die nur mit einer PVI behandelt wurde, dieser Effekt nur bei 29 % der Patienten auftrat ($p=0,033$). Die Ergebnisse unserer Studie bekräftigen den möglichen positiven Effekt der RD auf Herzrhythmusstörungen. Anhand der 24 h LZ-EKG Untersuchung waren bei drei Patienten (27 %) eine erhöhte Anzahl von supraventrikulären Extrasystolen zu sehen. Bei allen drei Patienten kam es 6 \pm 1 Monate nach RD zu einer Reduzierung der ES. Die Anzahl von SVES/h und SVES/24 h nahmen um durchschnittlich -91 ± 5 % und -96 ± 1 % ab. Diese drei Patienten präsentierten außerdem mehrere Episoden ventrikulärer Extrasystolen mit Couplets und Triplets. Bei allen reduzierte sich die Anzahl der ES um im Mittel -92 ± 5 % und -84 ± 21 % der VES/h und VES/24 h. Bei nur kleiner Patientenanzahl lässt sich

zumindest ein Trend für einen positiven Effekt der RD auf Herzrhythmusstörungen sehen. In welchem Maße die Ergebnisse aus Tiermodellen (Linz et al. 2013; Zhao et al. 2013) auch auf den Menschen übertragbar sind, bleibt Forschungsziel weiterer Studien mit höheren Patientenzahlen.

5.5 Bewertung der Effekte auf die Gefäße

Eine Inflammation der Gefäßwand spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese und dem Fortschreiten von Arteriosklerose, kardiovaskulären Erkrankungen und arteriellem Bluthochdruck (Ridker et al. 1997; Schiffrin 2005). Erhöhter Blutdruck provoziert eine proinflammatorische Gefäßantwort und trägt so zur Entwicklung von Arteriosklerose und Endorganschäden bei. Über erhöhte renale Aktivität adrenerger β 1-Rezeptoren steigt zudem die Konzentration der endothelialen Schädigungsmarker Renin und Aldosteron (DiBona 2005).

Der Einfluss von einer RD auf die Expressionshöhe von Renin und Aldosteron ist bis dato in einigen Studien untersucht worden (Voskuil et al. 2011; Ahmed et al. 2012; Ezzahti et al. 2014; Ewen et al. 2015). Wir konnten in Einklang mit den qualitativen Ergebnissen von DiBona zum ersten Mal die signifikante Abnahme des Reningehaltes im Plasma nachweisen ($\Delta = -70,48 \pm 146,5 \mu\text{U/ml}$, $p=0,0039$). Bei zwei der oben genannten Studien (Ahmed et al. und Ewen et al.) war immerhin ein numerischer, wenn auch nicht signifikanter, Rückgang des Renins feststellbar. Aufgrund von unterschiedlichen Kontrollzeitpunkten, Einheiten und teilweise nicht genauer angegebenen Werten ist eine genauere Konfrontation der Ergebnisse untereinander nicht möglich.

Mit Senkung des Reningehaltes im Plasma nahm in unserer Studie auch die Aldosteronkonzentration im Blut nach 6 ± 1 Monaten ab ($\Delta = -57,89 \pm 91,86 \text{ pg/ml}$), verpasste aber das Signifikanzniveau ($p=0,0953$). Voskuil et al. und Ahmed et al. wiesen einen signifikanten Rückgang der Aldosteronkonzentration schon nach einem bzw. drei Monaten an einem Patientenkollektiv von 11 bzw. 5 Patienten nach, wohingegen Ewen et al. einen Anstieg des Aldosteronwertes trotz Rückgang des Renins 6 Monate nach RD beschrieben. Ihr Studienkollektiv umfasste 30 Patienten. Da die Zahl der Probanden sich in den Studien teilweise deutlich unterscheiden, und sich die Werte auf verschiedene Untersuchungszeitpunkte beziehen, sind aus diesen Ergebnissen

lediglich Tendenzen abzuleiten. Des Weiteren ist die Rolle der Medikation unklar, da bspw. direkte Renin-Antagonisten, Mineralkortikoidrezeptorantagonisten und ACE-Hemmer die Ausscheidung von Renin und Aldosteron beeinflussen könnten (Pöss et al. 2015). Zumindest für unsere Studie spielt dieser Punkt eine geringere Rolle, da die Anzahl der Antihypertensiva im Verlauf gesenkt werden konnte und so der Rückgang von Renin und Aldosteron im Plasma eher auf die Effekte der RD und weniger auf die Medikation zurückzuführen sind.

Im Gegensatz zu zwei anderen Studien (Dörr et al. 2015; Lang et al. 2016) konnten wir keinen Rückgang der endothelialen Entzündungsparameter beobachten. In jene Studien wurden mit 60 bzw. 64 deutlich mehr Patienten eingeschlossen als in unsere. Außerdem lag der Ausgangswert in beiden Studien mit 4,04 bzw. 5,36 pg/ml über dem Wert in dieser Studie, was darauf schließen lässt, dass die Endothelschädigung in den anderen Patientenkollektiven im Vergleich zu unserem schon ausgeprägter war. Der IL-6 Wert zum Zeitpunkt der Baseline lag in unserem Kollektiv bei neun von elf Patienten (82 %) noch im Bereich <5 pg/ml und damit deutlich unter dem oberen Grenzwert von 15 pg/ml. Trotz tendenzieller Zunahme 6 ± 1 Monate nach Intervention blieb der Wert bei neun Patienten (82 %) im Normbereich.

Endotheliale Vorläuferzellen (*endothelial progenitor cells* – EPCs) sind von entscheidender pathophysiologischer Bedeutung für reparative Prozesse in kleinen und großen Blutgefäßen. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen besteht eine inverse Korrelation zwischen dem kumulativen kardiovaskulären Risiko und der Anzahl von im Blut zirkulierenden EPCs. Die EPCs wiederum werden durch das Adipokin Leptin positiv beeinflusst (Schroeter et al. 2008; Schroeter et al. 2012). Diesem aus dem Fettgewebe stammenden Adipozytenhormon, das im ZNS die Nahrungsaufnahme reguliert, wird durch Stimulation der endothelialen NO-Ausschüttung ebenfalls ein gefäßerweiternder Effekt zugesprochen (Endemann und Krämer 2006). Auf der anderen Seite stehen erhöhte Leptinwerte bei Adipositas im Verdacht die sympathische Aktivität zu erhöhen und dadurch arterielle Hypertension zu induzieren (Shek et al. 1998; Aizawa-Abe et al. 2000; Carlyle et al. 2002). Leptin scheint im Gefäßsystem also einer-seits endothelvermittelt pro-angiogenetisch und vasorelaxierend, und andererseits pro-atherosklerotisch zu wirken. Bei endothelialer Dysfunktion und damit gestörter NO-Synthese oder bei chronischer Hyperleptinämie scheint der Einfluss auf die

sympathische Aktivität zu überwiegen und damit zu erhöhtem Blutdruck beizutragen (Montani et al. 2002; Bravo et al. 2006).

Unsere Resultate zeigten bereits zum Zeitpunkt der Baseline einen mit durchschnittlich $228,2 \pm 164,5$ pg/ml deutlich erhöhten Ausgangswert und sprechen für eine chronische Hyperleptinämie in unserem Patientenkollektiv. Dieser Wert stand außerdem in Einklang mit dem erhöhten BMI der Patienten von mittleren $31,16 \pm 4,18$ kg/m². 6 ± 1 Monate nach RD kam es zu einem tendenziellen Anstieg des Leptins ($\Delta=35,25 \pm 106,5$ pg/ml, M=6,27). Diese Tatsache bestärkt die Untersuchungen von Eikelis et al., dass es nicht zu einer regulatorischen Rückkopplungshemmung der Leptinfreisetzung durch das sympathische Nervensystem kommt (Eikelis et al. 2003). Vor diesem Hintergrund ließe sich der Anstieg des Leptins mit dem gleichzeitigen Anstieg des BMI 6 ± 1 Monate nach Intervention erklären. Eine weitere Hypothese betrifft den Zusammenhang zwischen Leptin und endothelialen Progenitorzellen. Genauere Aussagen lassen sich evtl. nach Auswertung der nephrologischen Parameter treffen. Es lässt sich aber schon jetzt sagen, dass die RD keinen direkten Effekt auf das Leptin zu haben scheint. Diese Erkenntnis bestätigt die Untersuchungen von Eikelis et al., die in einem Patientenkollektiv von 57 Patienten mit TRH den Effekt der RD auf das Adipokin-Profil analysiert haben (Eikelis et al. 2017). Drei Monate nach Intervention waren keine signifikanten Unterschiede im Plasma bzgl. des Leptingehalts feststellbar. Hingegen waren im Vergleich zur Baseline jeweils signifikant die Adipokinspiegel hinsichtlich des Adiponectins erhöht und die NEFA Bildung erniedrigt. Um eine genauere Aussage hinsichtlich des Adipokin-Profiles nach RD treffen zu können müssten in zukünftigen Studien mehr Parameter als nur das Leptin bestimmt und analysiert werden.

5.6 Bewertung der Lebensqualität

Die Einschätzung des Erfolges einer Therapie kann man unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachten. Eine Möglichkeit ist den Therapieerfolg anhand der definierten Ziele zu bewerten. Diese Ziele werden anhand objektiver klinischer Parameter definiert und sind oben bereits analysiert und diskutiert worden.

Bei der Beurteilung des Therapieerfolges kann man neben objektiven aber auch subjektive Parameter in Betracht ziehen. In einem bedeutenden Lexikon der Psychologie wird empfohlen, für die Bewertung des Therapieerfolges zusätzlich

Symptome und Beschwerden bzw. deren Rückgang zu berücksichtigen (Dorsch 2016). Der Erfolg wird also auch auf der Ebene des Patienten und seines Empfindens analysiert und bewertet. Die Empfehlung lässt sich auf Patienten anderer Fachrichtungen übertragen.

In unserem Patientenkollektiv kam es bei sieben von neun Begleitsymptomen der Hypertonie (78 %) im zeitlichen Verlauf zu einer Besserung der Symptome. Auch wenn es schwierig ist, bspw. Episoden von Übelkeit allein einem erhöhten Blutdruck zuzuschreiben, so sind vermehrtes Nasenbluten, rote Gesichtsfarbe fernab von Sonnenlichtexposition und Sehstörungen schon spezieller mit einer Hypertonie assoziiert und so kann deren Rückgang – in breiter Zusammenschau aller Symptome – als ein Zeichen des Therapieerfolges gewertet werden.

Mit Rückgang der Symptome verbesserte sich auch das subjektive Wohlbefinden der Patienten. Die Auswertung der Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität EQ-5D und SF-12 zeigte eine Verbesserung der Lebensqualität 6 ± 1 Monate nach RD. Die direkte Frage nach dem Wohlbefinden auf der VAS wurde zum Zeitpunkt der Kontrollvisite nach 6 Monaten sogar mit durchschnittlich 7,71 ± 13,51 (M=10) Punkten mehr bewertet und erreichte bei einem p-Wert von 0,0103 das Signifikanzniveau.

Nach meinem besten Wissen untersuchten wir zum ersten Mal die gesundheitsbezogene Lebensqualität und schlossen auch subjektive Parameter mit in die multimodale Begutachtung der Effekte einer RD ein. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Patienten auch subjektiv von einer RD als Therapie bei TRH profitieren könnten. Verbessertes Wohlbefinden kann darüber hinaus zu gesteigerter Motivation, einem wesentlichen Faktor für einen Therapieerfolg, der Patienten führen.

5.7 Limitationen

Die Hauptlimitation der vorliegenden Studie liegt in der geringen Fallzahl. Mit der Publikation der Ergebnisse der Symlicity HTN-3-Studie haben wir die Rekrutierung neuer Patienten unterbrochen. Die vorliegenden Ergebnisse sind daher als eine Art Zwischenfazit zu sehen. Mit geringer Fallzahl erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Fehlers 2. Art, d.h., dass die Nullhypothese irrtümlich beibehalten wird, obwohl die Alternativhypothese korrekt ist.

Ein nicht erwünschter Effekt wird in einer kleineren Fallzahl höher repräsentiert, als das in einem größeren Kollektiv der Fall wäre.

Eine weitere Limitation stellt das Fehlen einer Kontrollgruppe dar. In einer adäquat verblindeten und randomisierten kontrollierten Studie müssten die hier erhobenen Daten reproduziert werden. Ob die Kontrollgruppe einer Scheinprozedur ausgesetzt werden muss, wie es in der Symplicity HTN-3-Studie der Fall war, bleibt umstritten, da die Patienten einem vermeidbaren Risiko ausgesetzt werden (Mahfoud et al. 2015).

Zuletzt ist ein Hawthorne-Effekt nicht sicher auszuschließen. Laut dieser Theorie ändern Patienten ihr gewohntes Verhalten, da sie wissen, an einer Studie teilzunehmen und dementsprechend beobachtet werden. Durch die enge und persönliche Patientenbetreuung kann es sein, dass die Patienten ihr Gesundheitsverhalten positiv verändert haben.

5.8 Ausblick

Unsere Ergebnisse geben Hinweise auf einen positiven Effekt der RD auf das Herz-Kreislauf-System. Um die RD als Standardtherapie bei TRH im klinischen Alltag zu etablieren, bedarf es aber nach wie vor weiterer Studien. Diese sollten nach standardisierten Methoden erfolgen und eine hohe Zahl an Patienten einschließen. Neben der Bestätigung der positiven Wirkung auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten gilt es, die Subgruppenanalyse der Responder und Non-Responder der renalen Denervierungstherapie weiter zu vertiefen. Außerdem müssen weiter valide Prädiktoren für einen Therapieerfolg eruiert werden, um letztendlich diejenigen Patienten mit einer Denervation zu behandeln, die auch davon profitieren werden.

6. Zusammenfassung

Therapie-refraktäre Hypertonie ist definiert als das Nichterreichen von normotensiven Blutdruckwerten trotz adäquat dosierter Medikation mit mindestens drei Antihypertensiva aus unterschiedlichen Gruppen, von denen eines ein Diuretikum sein muss. Nach Schätzungen leiden weltweit 5-30 % aller Patienten mit Bluthochdruck an Therapie-refraktärer Hypertonie (TRH) und deren Folgen. Eine in die Klinik integrierte mögliche Behandlung der TRH stellt die kathetergestützte Ablation der sympathischen Nervenfasern mittels renaler Denervation (RD) dar.

Das Ziel dieser Arbeit war anhand einer prospektiven, explorativen, nicht-konfirmatorischen Beobachtungsstudie die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch die RD zu überprüfen und nachzuverfolgen. Ferner sollten mit Hilfe zahlreicher nicht-invasiver Untersuchungsmethoden und Analysen weitere organoprotektive Effekte der RD beschrieben und ein möglicher klinischer Nutzen belegt werden.

Insgesamt 24 Patienten (Frauenanteil von 58 %, Durchschnittsalter 60 Jahre, durchschnittlicher BMI von 31 kg/m², Rate an Diabetikern von 12,5 %) wurden vor Intervention systematisch nach definiertem Studienprotokoll untersucht und analysiert, nachdem eine sekundäre Hypertonie ausgeschlossen wurde. Es folgte eine Nachbeobachtungsphase und nach spätestens sechs Monaten erneute Kontrolluntersuchungen.

Die Senkung des arteriellen Blutdruckes als ein primärer Endpunkt wurde tendenziell erreicht. Systolisch nahm der Blutdruck nach 6 ± 1 Monaten um durchschnittlich -5,26 ± 22,5 mmHg (OBPM) bzw. -6,42 ± 17,3 mmHg (ABPM) ab. Bei insgesamt 62 % der Patienten reduzierte sich der Blutdruck zum Zeitpunkt der sechsmonatigen Kontrollvisite nach RD. Gleichzeitig konnte der Anteil der Tagesdosis an der Maximaldosis der antihypertensiven Medikation signifikant gesenkt werden. RD-Prozedur-bedingte Nebenwirkungen traten nicht auf und bestätigen damit die Sicherheit der Intervention. Mit Rückgang der Blutdruckwerte kam es kardial zur Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie und einer verbesserten ventrikulären Funktion (LVEF) 6 ± 1 Monate nach Intervention. Die LVEF konnte gesteigert werden (Anstieg um durchschnittlich 2,59 ± 8,12 Prozentpunkte). Keiner der Patienten (-100 %) erfüllte mehr die Kriterien einer mäßig eingeschränkten LVEF, und gleichzeitig reduzierte sich die Rate an Patienten mit leicht eingeschränkter LVEF um -50 %. Die verbesserte linksventrikuläre

Funktion wirkte sich möglicherweise positiv auf die physische Leistungsfähigkeit aus. Es kam im zeitlichen Verlauf zu einem signifikanten Anstieg der Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest ($p=0,031$). Elektrokardiographisch ergaben sich Hinweise auf einen negativ chronotropen Effekt der RD (Herzfrequenz $\Delta=-5,53 \pm 10,33$ Schläge/min, $p=0,088$). Zusätzlich reduzierte sich die Anzahl der registrierten supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen in der Langzeit-EKG-Messung.

Die Laborergebnisse des Blutserums belegen einen signifikanten Rückgang ($p=0,004$) der Reninkonzentration und einen numerischen Rückgang des Herzinsuffizienzmarkers BNP.

Erstmals wurden auch die Lebensqualität und das subjektive Wohlbefinden als Teilaspekte des Therapieerfolges einer RD systematisch analysiert. In sieben von neun Begleitsymptomen (78 %) der Hypertonie konnte eine Verbesserung verzeichnet werden. Ebenso stieg das subjektive Wohlbefinden 6 ± 1 Monate nach RD signifikant ($p=0,0103$).

Die Ergebnisse dieser Studie belegen prinzipiell einen blutdrucksenkenden Effekt der RD. Zudem konnten weitere tendenziell oder signifikant positive Effekte auf das Herz-Kreislauf-System und das subjektive Wohlbefinden nach RD nachgewiesen werden. Trotz dieser Ergebnisse bedarf es aber weiterer standardisierter Studien mit einer hohen Patientenzahl und ggf. zusätzlichen Scheininterventionsgruppen, um die RD als gesicherte Therapieoption bei TRH weiter zu etablieren.

7. Literaturverzeichnis

- Aaron KJ, Sanders PW (2013): Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc* 88, 987–995
- Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, Reddy VY (2012): Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 5, 758–765
- Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, Matsuoka N, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, et al. (2000): Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 105, 1243–1252
- Ammar S, Ladich E, Steigerwald K, Deisenhofer I, Joner M (2013): Pathophysiology of renal denervation procedures: from renal nerve anatomy to procedural parameters. *EuroIntervention* 9 Suppl R, R89-95
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002): ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 111–117
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Véhier C, Courand P-Y, Lantelme P, et al. (2015): Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 385, 1957–1965
- Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D’Agostino R, Kandzari DE, Katzen BT, Leon MB, Mauri L, et al. (2015): 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 65, 1314–1321
- Balestroni G, Bertolotti G (2012): [EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. *Monaldi Arch Chest Dis* 78, 155–159
- 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
- Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, Ruilope L, Schlaich MP, Schmieder RE, Whitbourn R, et al. (2015): First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 65, 766–774
- Brandes R, Busse R: Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 31. Auflage; Springer-Verlag, Stuttgart 2011
- Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC (2012): Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 59, 901–909
- Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E (2006): Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag* 2, 163–169
- Bullinger M (2000): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43, 190–197

- Bullinger M, Kirchberger I: SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handanweisung. Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen 1998
- 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
- Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE (2002): Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 39, 496–501
- Daut J: Herzmechanik. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 31. Auflage; Springer-Verlag, Stuttgart 2011
- Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, Hamady M, Hughes AD, Sever PS, Sobotka PA, Francis DP (2013): First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 162, 189–192
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM (2011): Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 57, 898–902
- den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, van Dijk EJ, Vermeer SE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB (2005): Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 64, 263–267
- Denollet J (2005): DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med* 67, 89–97
- Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL (1996): Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 347, 417–421
- Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonnabend M, Petzold M, Müller U, Schuler G, Eitel I, et al. (2015): Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 65, 1202–1208
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., Deutsche Hochdruckliga e.V. (Hrsg.): *Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie*. (ESC pocket guidelines); Börm Bruckmeier, Grünwald 2013
- DiBona GF (2005): Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289, R633-641
- Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Mahfoud F, Ewen S, Gaede L, Troidl C, Hoffmann J, Busch N, Laux G, et al. (2015): Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. *Clin Res Cardiol* 104, 175–184
- Dorsch (2016): *Dorsch – Lexikon der Psychologie*. s.v. Therapieerfolg, Stabilität.
<https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/therapieerfolg-1/>; Zugriff am 16.11.2016
<https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/stabilitaet/>; Zugriff am 16.11.2016
<https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/therapieerfolg-stabilitaet/>; Zugriff am 16.11.2016

- Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M (2003): Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 41, 1072–1079
- Eikelis N, Hering D, Marusic P, Duval J, Hammond LJ, Walton AS, Lambert EA, Esler MD, Lambert GW, Schlaich MP (2017): The Effect of Renal Denervation on Plasma Adipokine Profile in Patients with Treatment Resistant Hypertension. *Front Physiol* 8, 369
- Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM (2004): Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension* 44, 631–636
- Elsner v. der Malsburg M-L: Untersuchung zur Einsetzbarkeit und Effektivität eines strukturierten Übungsprogramms in der Rehabilitation bei Brustkrebspatientinnen mit Fatigue. Cuvillier Verlag, Göttingen 2006
- Endemann D, Krämer B: Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie. In: Straub RH (Hrsg.): Lehrbuch Der Klinischen Pathophysiologie Komplexer Chronischer Erkrankungen. Band 2: Spezielle Pathophysiologie; Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 2006
- ENRICHD-Study (2000): Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD): study design and methods. The ENRICHD investigators. *Am Heart J* 139, 1–9
- Enright PL, Sherrill DL (1998): Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 1384–1387
- Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA, Symplicity HTN-2 Investigators (2012): Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 126, 2976–2982
- Ewen S, Cremers B, Meyer MR, Donazzan L, Kindermann I, Ukena C, Helfer AG, Maurer HH, Laufs U, Grassi G, et al. (2015): Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance. *J Hypertens* 33, 2519–2525
- Ezzahti M, Moelker A, Friesema ECH, van der Linde NAJ, Krestin GP, van den Meiracker AH (2014): Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens* 32, 135–141
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group (2002): Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 360, 1347–1360
- Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, Gjønnæss E, Hjørnholm U, Kjaer VN, Rostrup M, et al. (2014): Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 63, 991–999
- Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang W-Y, Thijs L, Lu Y-C, Larstorp AC, Persu A, Sapoval M, Rosa J, Widimský P, et al. (2015): Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 24, 263–274
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, et al. (1998): Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352, 1347–1351

- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA (2008): Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 168, 1159–1164
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators (2016): Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388, 1459–1544
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, et al. (2001): Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286, 421–426
- Gulati V, White WB (2013): Novel Approaches for the Treatment of the Patient with Resistant Hypertension: Renal Nerve Ablation. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 7
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR (2010): Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 55, 399–407
- Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Jeppesen J, et al. (2007): Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 25, 1554–1564
- Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, Beyene J, Shah PS (2012): The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 344, e42
- Hering D, Marusic P, Walton AS, Duval J, Lee R, Sata Y, Krum H, Lambert E, Peter K, Head G, et al. (2016): Renal artery anatomy affects the blood pressure response to renal denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 202, 388–393
- Herold G: Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Herold, Köln 2016
- Herrmann C (1997): Screening for major depression in a group of diabetic patients. *Psychosom Med* 59, 559–560
- Herrmann-Lingen C: Hospital anxiety and depression scale: HADS-D ; deutsche Version ; ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin ; Testdokumentation und Handanweisung. Huber, Bern 2005
- Howard JP, Nowbar AN, Francis DP (2013): Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4,121 patients with focus on trial design: the CONVERGE report. *Heart* 99, 1579–1587
- Id D, Kaltenbach B, Bertog SC, Hornung M, Hofmann I, Vaskelyte L, Sievert H (2013): Does the presence of accessory renal arteries affect the efficacy of renal denervation? *JACC Cardiovasc Interv* 6, 1085–1091
- Johnson JA (2008): Ethnic differences in cardiovascular drug response: potential contribution of pharmacogenetics. *Circulation* 118, 1383–1393

- Jordan J, Grassi G (2010): Belly fat and resistant hypertension. *J Hypertens* 28, 1131–1133
- 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
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, Flack JM, Katzen BT, Lea J, Lee DP, et al. (2015): Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 36, 219–227
- Kario K, Ogawa H, Okumura K, Okura T, Saito S, Ueno T, Haskin R, Negoita M, Shimada K, SYMPLICITY HTN-Japan Investigators (2015): SYMPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients -. *Circ J* 79, 1222–1229
- Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, et al. (2007): Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Blood Press Monit* 12, 393–395
- Kjeldsen SE, Os I, Mahfoud F (2013): Treatment resistant hypertension and renal sympathetic denervation: drug adherence and the consolidation of blood pressure lowering effects. *EuroIntervention* 9 Suppl R, R7-9
- Kleist P (2006): Vier Effekte, Phänomene und Paradoxe in der Medizin. *Schweiz Med Forum* 6, 1023-1027.
- 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. *Lancet* 373, 1275–1281
- Lang D, Nahler A, Lambert T, Grund M, Kammler J, Kellermair J, Blessberger H, Kypta A, Steinwender C, Auer J (2016): Anti-Inflammatory Effects and Prediction of Blood Pressure Response by Baseline Inflammatory State in Catheter-Based Renal Denervation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 18, 1173–1179
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. (2015): Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 1-39.e14
- Leibing E, Schünemann I, Herrmann C, Rüger U (1998): [Psychiatric disorder or coronary heart disease? Psychological test data and ICD-10 diagnoses in patients undergoing coronary angiography]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 48, 30–36
- Lenski M, Mahfoud F, Razouk A, Ukena C, Lenski D, Barth C, Linz D, Laufs U, Kindermann I, Böhm M (2013): Orthostatic function after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 169, 418–424
- Linz D, Wirth K, Ukena C, Mahfoud F, Pöss J, Linz B, Böhm M, Neuberger H-R (2013): Renal denervation suppresses ventricular arrhythmias during acute ventricular ischemia in pigs. *Heart Rhythm* 10, 1525–1530
- Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Völzke H (2006): Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 131, 2586–2591

- Lynch AI, Irvin MR, Davis BR, Ford CE, Eckfeldt JH, Arnett DK (2013): Genetic and Adverse Health Outcome Associations with Treatment Resistant Hypertension in GenHAT. *Int J Hypertens* 2013, 578578
- 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
- Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel J-H, Fries P, Dreysse S, Wellnhofer E, Schneider G, et al. (2014): Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* 35, 2224-2231b
- Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, Pathak A, Durand Zaleski I, Ewen S, Tsioufis K, Andersson B, Blankestijn PJ, Burnier M, et al. (2015): Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J* 36, 2219–2227
- Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, et al. (2008): State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 10, 824–839
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, 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). *J Hypertens* 31, 1281–1357
- Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH (1992): The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 326, 1406–1416
- Messerli FH, Williams B, Ritz E (2007): Essential hypertension. *Lancet* 370, 591–603
- Middeke M: Arterielle Hypertonie: Empfohlen von der Deutschen Hochdruckliga / Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004
- Moe GW (2005): BNP in the diagnosis and risk stratification of heart failure. *Heart Fail Monit* 4, 116–122
- Montani J-P, Antic V, Yang Z, Dulloo A (2002): Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 Suppl 2, S28-38
- Mosteller RD (1987): Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317, 1098
- Murphy J, Coster G (1997): Issues in patient compliance. *Drugs* 54, 797–800
- Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Thackray S, Cleland JGF, Bhatt DL, Williams B, Gersh BJ (2013): Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension: a contemporary synopsis and future implications. *Circ Cardiovasc Interv* 6, 184–197
- Neuhauser H, Thamm M, Ellert U (2013): Blutdruck in Deutschland 2008–2011 – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 795–801

- Niiranen TJ, Mäki J, Puukka P, Karanko H, Jula AM (2014): Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. *Hypertension* 64, 281–286
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, et al. (2013): European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 31, 1731–1768
- Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA (2016): Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 354, i4482
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C (2008): Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358, 1547–1559
- Pimenta E, Calhoun DA (2012): Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* 125, 1594–1596
- Pisoni R, Ahmed MI, Calhoun DA (2009): Characterization and treatment of resistant hypertension. *Curr Cardiol Rep* 11, 407–413
- Pöss J, Ewen S, Schmieder RE, Muhler S, Vonend O, Ott C, Linz D, Geisel J, Rump LC, Schlaich M, et al. (2015): Effects of renal sympathetic denervation on urinary sodium excretion in patients with resistant hypertension. *Clin Res Cardiol* 104, 672–678
- Prakash O, Karki P, Sharma SK (2009): Left ventricular hypertrophy in hypertension: correlation between electrocardiography and echocardiography. *Kathmandu Univ Med J* 7, 97–103
- Qi X-Y, Cheng B, Li Y-L, Wang Y-F (2016): Renal denervation, adjusted drugs, or combined therapy for resistant hypertension: A meta-regression. *Medicine (Baltimore)* 95, e3939
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH (1997): Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336, 973–979
- Rimoldi SF, Scheidegger N, Scherrer U, Farese S, Rexhaj E, Moschovitis A, Windecker S, Meier B, Allemann Y (2014): Anatomical eligibility of the renal vasculature for catheter-based renal denervation in hypertensive patients. *JACC Cardiovasc Interv* 7, 187–192
- Ripp TM, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ryabova TR, Zlobina MV, Baev AE, Anfinogenova Y, Popov SV (2015): Predictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 17, 90
- Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, Bednář F, Zelinka T, Holaj R, Štrauch B, et al. (2015): Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 65, 407–413
- Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M, Branny M, Toušek P, Petrák O, Čurila K, et al. (2016): Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension* 67, 397–403

- Ruitenbergh A, Skoog I, Ott A, Aevansson O, Witteman JC, Lernfelt B, van Harskamp F, Hofman A, Breteler MM (2001): Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12, 33–39
- Salles GF, Cardoso CRL, Fiszman R, Muxfeldt ES (2011): Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis* 216, 199–204
- Schiffrin EL (2005): Vascular endothelin in hypertension. *Vascul Pharmacol* 43, 19–29
- Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil J-C, Ukena C, Linz D, Kindermann M, Laufs U, Mahfoud F, Böhm M (2014): Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol* 63, 1916–1923
- Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil J-C, Lavall D, Ukena C, Linz D, Mahfoud F, Böhm M (2015): Atrial Remodeling Following Catheter-Based Renal Denervation Occurs in a Blood Pressure- and Heart Rate-Independent Manner. *JACC Cardiovasc Interv* 8, 972–980
- Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E (2010): Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 1132–1140
- Schroeter MR, Leifheit M, Sudholt P, Heida N-M, Dellas C, Rohm I, Alves F, Zientkowska M, Rafail S, Puls M, et al. (2008): Leptin enhances the recruitment of endothelial progenitor cells into neointimal lesions after vascular injury by promoting integrin-mediated adhesion. *Circ Res* 103, 536–544
- Schroeter MR, Stein S, Heida N-M, Leifheit-Nestler M, Cheng I-F, Gogiraju R, Christiansen H, Maier LS, Shah AM, Hasenfuss G, et al. (2012): Leptin promotes the mobilization of vascular progenitor cells and neovascularization by NOX2-mediated activation of MMP9. *Cardiovasc Res* 93, 170–180
- Shek EW, Brands MW, Hall JE (1998): Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 31, 409–414
- 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
- Spence JD (2000): Management of resistant hypertension in patients with carotid stenosis: high prevalence of renovascular hypertension. *Cerebrovasc Dis* 10, 249–254
- Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA (2002): New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 288, 1388–1395
- Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M (2010): Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 376, 1903–1909
- Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis K, Tsiachris D, Thomopoulos C, Kasiakogias A, Kordalis A, Kefala A, Koutra E, Lau EO-Y, et al. (2015): Effects of multielectrode renal denervation on cardiac and neurohumoral adaptations in resistant hypertension with cardiac hypertrophy: an EnligHTN I substudy. *J Hypertens* 33, 346–353

- Ukena C, Mahfoud F, Spies A, Kindermann I, Linz D, Cremers B, Laufs U, Neuberger H-R, Böhm M (2013a): Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 167, 2846–2851
- Ukena C, Cremers B, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F (2013b): Response and non-response to renal denervation: who is the ideal candidate? *EuroIntervention* 9 Suppl R, R54-57
- Voskuil M, Verloop WL, Blankestijn PJ, Agostoni P, Stella PR, Doevendans PA (2011): Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension; the first Dutch experience. *Neth Heart J* 19, 319–323
- White WB, Galis ZS, Henegar J, Kandzari DE, Victor R, Sica D, Townsend RR, Turner JR, Virmani R, Mauri L (2015): Renal denervation therapy for hypertension: pathways for moving development forward. *J Am Soc Hypertens* 9, 341–350
- WHO The European Health Report 2005: public health action for healthier children and populations. o. Verl., o.O. 2005
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB (1998): Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97, 1837–1847
- Xanthakis V, Vasan RS (2013): Aldosterone and the risk of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 15, 102–107
- Zamorano JL, Bax J, Knuuti J, Sechtem U, Lancellotti P, Badano L: *The ESC Textbook of Cardiovascular Imaging*. OUP Oxford 2015
- Zhao Q, Yu S, Huang H, Tang Y, Xiao J, Dai Z, Wang X, Huang C (2013): Effects of renal sympathetic denervation on the development of atrial fibrillation substrates in dogs with pacing-induced heart failure. *Int J Cardiol* 168, 1672–1673
- Weißkittel-Effekt erhöht den Blutdruck - Aktiv gegen Bluthochdruck. <https://www.hochdruckliga.de/pressemeldung/items/280.html>; Zugriff am 17.10.2016

