

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

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

INAUGURAL - DISSERTATION

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

vorgelegt von

Luca-Yves Lehnig

aus Berlin

Göttingen 2016

Dekan :

Refrent :

Ko-Referent :

Promotor:

Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Prof. Dr. med. M. Koziolk

Prof. Dr. med. R. Wachter

Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung:

Dienstag, den 07. März 2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Analyse organoprotektiver Effekte durch eine Barorezeptorstimulationstherapie 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

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Arterielle Hypertonie (aHTN).....	1
1.2 Endorganschäden der aHTN.....	2
1.3 Therapie-refraktäre Hypertonie (TrHTN).....	6
1.4 Therapie der aHTN.....	7
1.5 Therapie der TrHTN.....	10
1.5.1 Medikamentöse Therapie der TrHTN.....	10
1.5.2 Invasiv-interventionelle Therapie der TrHTN.....	11
1.5.2.1 Die aktuelle Bewertung der renalen Denervierung.....	11
1.5.2.2 Barorezeptorstimulationstherapie (BAT).....	11
1.6 Historie.....	12
1.7 Ziel der Doktorarbeit.....	16
2. Material und Methoden.....	17
2.1 Verbrauchsmaterialien, Geräte und Software.....	17
2.1.1 Verbrauchsmaterialien.....	17
2.1.2 Geräte.....	18
2.1.3 Software und Datenbanken.....	19
2.2 Chemische und biologische Materialien.....	20
2.2.1 Chemikalien.....	20
2.2.2 Kits.....	22
2.2.3 Antikörper.....	22
2.3 Studiendesign.....	23
2.4 Patienten.....	24
2.4.1 Patientenrekrutierung.....	24
2.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
2.4.3 Komplikationen.....	26
2.5 Blutdruckmessungen.....	27
2.5.1 Blutdruck unter Praxisbedingungen (BuP).....	27
2.5.2 24-h Blutdruck-Messungen (ABPM).....	27
2.5.3 Definition von Therapie-Respondern.....	27

2.6	Pulswellenanalyse und Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mittels Applanationstonometrie	28
2.7	Routineanalysen und Probenverarbeitung	30
2.8	Endotheliale Progenitorzellen (EPC)	32
2.8.1	Analyse der EPC-Proliferationsfähigkeit	32
2.8.2	Analyse der EPC-Seneszenz	33
2.8.3	Analyse der EPC-Zellaktivität	35
2.9	Biomarker	37
2.10	Proteomanalyse	38
2.10.1	Proteinfällung, Proteinbestimmung und isoelektrische Fokussierung	38
2.10.2	Zweidimensionale Proteinauftrennung (2D-DIGE)	40
2.10.3	Digitalisierung und Analyse der 2D-DIGE-Gele	41
2.10.4	Proteinverdau, MALDI-TOF-MS-Identifikation	42
2.10.5	Datenbanksuche	42
2.10.6	Proteinidentifikation	43
2.11	Studiendatenbank	44
2.12	Auswertung und Statistik	45
3.	Ergebnisse	46
3.1	Patientenkollektiv	46
3.2	Klinische Ergebnisse	48
3.2.1	BuP, ABPM und Antihypertensiva	48
3.2.2	Patientencharakteristika, Symptome, Routineparameter	51
3.2.3	CKD-Stadien	52
3.2.4	Komplikationen	58
3.3	Vaskuläre Endpunkte	59
3.3.1	Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit	59
3.3.2	EPCs	61
3.3.3	Biomarker	61
3.4	Renale Endpunkte	62
3.4.1	Verlauf der Proteinurie	62
3.4.2	Verlauf der exkretorischen Nierenfunktionsparameter	65
3.4.3	Fraktionierte Na ⁺ -Ausscheidung, Renin-Aldosteron-Achse	66
3.4.4	Proteomanalyse	69

4. Diskussion	75
4.1 Blutdruckentwicklung	75
4.2 Responderrate und Medikation	76
4.3 Komplikationen	77
4.4 Renale Organoprotektion	78
4.4.1 Proteinausscheidung	78
4.4.2 Renale Funktionsparameter	80
4.4.3 Na ⁺ -Ausscheidung	83
4.5 Vasoprotektion	84
4.5.1 Gefäßsteife und zentrale Hämodynamik	84
4.5.2 Gefäßhomöostase	86
4.6 Identifizierung prognostischer Marker	88
4.6.1 Limitierung	89
4.6.2 Ausblick auf eine potentielle Nephroprotektion	89
4.7 Studiendesign und –einschränkung	92
4.8 Ausblick Forschung	93
5. Zusammenfassung	95
6. Literaturverzeichnis	97
7. Anhang: Veröffentlichungen	127

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsnr.	Titel	Seite
1.1	Wirkung ausgewählter pro- und antiangiogener Biomarker auf die Gefäßhomöostase.	5
1.2	Implantationsort und Wirkweise der BAT	12
2.1	Studiendesign	23
2.2	Pulswellenanalyse im Rahmen der Studie	29
2.3	Übersicht angewandter Methoden zur Charakterisierung der EPCs	32
2.4	Morphologische Charakterisierung einzelner EPC-Kolonien	33
2.5	Charakterisierung der EPC-Zellen mittels FACS-Messung	34
2.6	Quantitative Bestimmung der EPC-Zellen mittels Laserscanner	35
2.7	Visualisierung der EPC-Zellen mittels Laserscanner	36
2.8	Darstellung über die Verarbeitung der Urinproben und Erstellung der 2D-DIGE-Gele	39
2.9	Erstellung zweidimensionaler Gele	41
3.1	Verlauf systolischer und diastolischer Werte des BuP im Zeitverlauf	48
3.2	Einfluss der RD auf den syst. BuP und des Δ MAD sowie Δ syst. BP im zeitlichen Verlauf der ABPM	50
3.3	Absenkung der Proteinurie und Albuminurie im Rahmen der BAT	63
3.4	Veränderung der Proteinfractionen im Verlauf der BAT	63
3.5	Beziehung zwischen systolischer BuP-Absenkung und Reduktion der Albumin/Kreatinin-Ratio	64
3.6	Veränderung der Proteinurie im Vergleich zwischen den CKD-Stadien I/II und III/IV	64
3.7	Beziehung zwischen systolischer BuP-Absenkung und Veränderung der eGFR unter Anwendung der CKD-EPI Cystatin C-Formel	65
3.8	Geschätzte 24h-Na ⁺ -Exkretion (berechnet nach Kawasaki) hinsichtlich der Einnahme von MCRAs	67
3.9	Geschätzte 24h-Na ⁺ -Exkretion bei RD-Patienten mit und ohne der Einnahme von MCRAs zur Visit I und Visit II	67
3.10	Ergebnis der 2D-DIGE-Gele der NDM-Gruppe	69
3.11	Ergebnis der 2D-DIGE-Gele der D.m.-Gruppe	70
3.12	Veränderung der Spotvolumina der Spots 23 sowie 36 in % zur Visit II gegenüber Visit I	74

Tabellennr.	Überschrift	Seite
1.1	Einteilung des Blutdrucks nach Schweregrad	1
1.2	Endorganschäden der aHTN	2
1.3	Risikofaktoren	3
1.4	Ursachen sekundärer Hypertonieformen	7
1.5	Therapeutischer Zielblutdruck entsprechend aktuellen Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften	8
1.6	Therapieregime in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil	9
1.7	Chronologische Übersicht ausgewählter Studien zum Thema BAT	14
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.2	Formeln renaler Funktionsparameter	31
2.3	Erhobene Daten im Rahmen der Studie	44
3.1	Patientencharakteristika	47
3.2	Ergebnisse der BuP- und ABPM-Blutdruckmessungen und Responder	49
3.3	Medikamentenübersicht	50
3.4	Symptome	51
3.5	Routineparameter	52
3.6	Subgruppenanalyse von Patienten mit RD und ohne RD	54
3.7	Subgruppenanalyse von Patienten mit positiver Raucheranamnese und Nichtrauchern	55
3.8	Subgruppenanalyse von Patienten mit Diabetes mellitus und Nichtdiabetikern	56
3.9	Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit weiblichem und männlichem Geschlecht	57
3.10	Übersicht erhobener Komplikationen und Krankenhausaufenthalte im Verlauf der BAT	58
3.11	Ergebnisse der Pulswellenanalyse und – geschwindigkeit	60
3.12	Aortale Hämodynamik zweier Patienten nach initialem ON/OFF-Versuch nach 6 Monaten BAT	61
3.13	Serologische Biomarker	62
3.14	Ergebnisse renaler Funktionsparameter	68
3.15	Spotvolumina der erfassten 2D-DIGE-Gel-Spots im Verlauf der BAT in der D.m.-Gruppe	70
3.16	Massenspektrometrisch analysierte Proteine	72
3.17	Übersicht ausgewählter Proteine der Spots 23 und 36	74
4.1	Antiproteinurische Wirkung verschiedener Antihypertensiva	79
4.2	Übersicht renaler Funktionsparameter unter BAT versus RD in verschiedenen Studien	82

Abkürzungsverzeichnis

2D-DIGE	zweidimensionale differentielle Gelelektrophorese
6-MGT	6-Minuten-Geh-Test
AASK	African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ABPM	<i>ambulatory blood pressure monitoring</i> /ambulante Blutdruckmessung
ACE	<i>angiotensin-converting-enzyme</i>
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
aHTN	arterielle Hypertonie
AIPRI	ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study
Aix	Augmentationsindex
Aix@75	korrigierter Augmentationsindex auf 75/min
Ambic	Ammoniumbicarbonat
AMBP	α_1 -Mikroglobulin/Bikunin Precursor
Ang-1	Angiopoietin 1
Ang-2	Angiopoietin 2
ANOVA	<i>analysis of variance</i> /Varianzanalyse
AV	atrioventrikulär
BAT	Barorezeptor-aktivierungs-/stimulationstherapie
BMI	<i>body mass index</i> /Körper-Massen-Index
BP	<i>blood pressure</i> /Blutdruck
BuP	Blutdruck unter Praxisbedingungen (<i>office</i> -Blutdruck)
BSA	<i>bovines serum-albumin</i>
CAMs	<i>cell adhesion molecules</i> /zelluläre Adhäsionsmoleküle
CD	<i>cluster of differentiation</i> /Cluster der Differenzierung
CFU	<i>colony forming units</i> /Kolonie-bildende Einheiten
Chaps	3- [(3-Cholamidopropyl) dimethylammonio]-propan-sulfonat
CKD	<i>chronic kidney disease</i> /chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CVD	<i>cardiovascular disease</i> /kardiovaskuläre Erkrankungen
CVRx	<i>cardio vascular risks</i> /kardiovaskuläre Risiken
D. m.	Diabetes mellitus
DAPI	4,6-Diamidin-2-phenylindol
DBP	<i>diastolic blood pressure</i> /diastolischer Blutdruck
ddH ₂ O	destilliertes Wasser
DEBuT-HET	Device Based Therapy in Hypertension Extension Trial
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
DHL	Deutsche Hochdruckliga
DMF	Dimethylformamid
D.m.-NP	diabetische Nephropathie
DPTI	<i>diastolic pressure time index</i> /diastolischer Druck-Zeit Index
DTT	1,4 Dithiothreitol
ECs	<i>endothelial cells</i> /Endothelzellen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion

(e)GFR	<i>(estimated) glomerular filtration rate/ (geschätzte)</i>
	glomeruläre Filtrationsrate
eGFR-MDRD	<i>estimated glomerular filtration rate -modification of diet in renal disease</i>
EKG	Elektrokardiographie
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay/Enzymimmunoassay</i>
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
EOS	Endorganschäden
EPC	<i>endothelial progenitor cells/endotheliale Vorläuferzellen</i>
ER	endoplasmatisches Retikulum
ERP57	Protein disulfide-isomerase A3
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
ESRD	<i>end stage renal disease/terminales Nierenversagen</i>
EZM	extrazelluläre Matrix
FACS	<i>fluorescence activated cell sorting</i>
FITC	<i>fluorescein isothiocyanate</i>
Flk-1	<i>fetal liver kinase-1</i>
GRP78	<i>78 kDa glucose-regulated protein</i>
Hb	Hämoglobin
HBSS	Hank´s Balanced Salt Solution
HCl	Chlorwasserstoff
HOPE4HF	Health Outcomes Prospective Evaluation for Heart Failure with EF \geq 40%
HTN-NP	hypertensive Nephropathie
ICAD	Inhibitor der Caspase-aktivierten DNase
IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
Ig	Immunglobulin
IL-1b	Interleukin 1b
IL-6	Interleukin 6
IP	Inflexionspunkt
IPG	immobilisierte pH-Gradienten
IQR	<i>interquartile range/Interquartilsabstand</i>
JNC	Joint National Committee
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	<i>low-density-lipoprotein</i>
L-FABP	<i>liver-type fatty acid-binding protein</i>
MAD	mittlerer arterieller Druck
MALDI-TOF-MS	<i>matrix assisted laser desorption ionization-time of flight-mass spectrometry</i>
MBP	<i>mean blood pressure/mittlerer Blutdruck</i>
MCRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten
MDRD	<i>modification of diet in renal disease</i>
MMP-9	Matrix-Metallo-Proteinase 9
MMPs	Matrix-Metallo-Proteinasen
MNC`s	mononukleäre Zellen
MOLCI	<i>molecular & optical live cell imaging</i>
MOPS	3 (N-Morpholino) Propansulfonsäure
MS	<i>mass spectrometry/Massenspektrometrie</i>

MSDB	<i>mass spectrometry protein sequences</i> Datenbank
MW	Mittelwert
NCBI/nr	National Center for Biotechnology non-redundant
NDM	Nicht-Diabetiker
NIH	National Institutes of Health
NO	Stickstoffmonoxid
NTX	Nierentransplantation
O. G. T.	oraler Glukose Toleranztest
pAVK	periphere arterielle Verschluss Krankheit
PBS	<i>phosphate buffered saline</i>
PP	<i>pulse pressure</i> /Pulsdruck
PWV	<i>pulse wave velocity</i> /Pulswellengeschwindigkeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RD	renale Denervierung
REIN	<i>Ramipril in non-diabetic renal failure</i>
RENAAL	<i>reduction of end-points in NIDDM with the Angiotensin II antagonist Losartan</i>
RT	Raumtemperatur
RV	rechtsventrikulär
SBP	<i>systolic blood pressure</i> /systolischer Blutdruck
(s)CAM-1	<i>(soluble) cell adhesion molecules</i> /(lösliche) Zelladhäsionsmoleküle
SD	<i>standard deviation</i> /Standardabweichung
SDS	<i>sodium dodecyl sulphate</i>
SEVR	subendokardiale Variabilitätsratio
(s) ICAM-1	<i>(soluble) intercellular adhesion molecule-1</i> /(lösliches) interzelluläres Adhäsionsmolekül 1
Stabw.	Standardabweichung
SPTI	<i>systolic pressure time index</i> /systolischer Druck-Zeit-Index
(s)VCAM-1	<i>(soluble) vascular cell adhesion molecule</i> /lösliches vaskuläres Zelladhäsionsmolekül
syst.	Systolisch
(Δ)SV	Spotvolumen (-Veränderung)
TFA	Trifluoressigsäure
TGF- β_1	<i>transforming growth factor beta 1</i> /transformierender Wachstumsfaktor beta1
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor alfa
TrHTN	Therapie-refraktäre Hypertonie
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
UAKR	Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio
Ub52	<i>ubiquitin-60S ribosomal protein L40</i>
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> /vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGF-FLT-1	<i>vascular endothelial growth factor receptor -FMS like tyrosine kinase 1</i>
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist eine der häufigsten Erkrankungen. Als führender Risikofaktor ist sie mit einem Anteil von 7% an allen geschätzten krankheitsbedingten Todesfolgen und Behinderungen weltweit beteiligt (Lim et al. 2012). In Deutschland liegt ihre Prävalenz mit rund 55% über dem europäischen Durchschnitt (Wolf-Maier et al. 2003), wobei durch den demographischen Wandel ein Anstieg der Prävalenz mit abnehmender Mortalität durch verbesserte medizinische Versorgung zu erwarten ist (Vasan et al. 2002).

Bei etwa 50% der Hypertoniker ist der Bluthochdruck nicht diagnostiziert (Vasan et al. 2002) und bei mehr als der Hälfte aller bekannten Erkrankten nur mangelhaft eingestellt oder gar nicht therapiert (Wolf-Maier et al. 2003).

1.1 Arterielle Hypertonie (aHTN)

Laut gemeinsamer Kriterien der World Health Organization (WHO), European Society of Hypertension (ESH) und European Society of Cardiology (ESC) besteht eine aHTN, wenn die Blutdruckwerte unter Praxisbedingungen (BuP) dauerhaft über 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch liegen (Mancia et al. 2007; WHO 2013). Je nach Ausmaß der Grenzwertüberschreitung, erfolgt die Einteilung der aHTN in verschiedene Schweregrade (siehe Tabelle 1) (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V, Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention 2013; Mancia et al. 2013).

Tab. 1.1: Einteilung des Blutdrucks nach Schweregrad (nach Mancia et al. 2013, S.1286)

Gradeinteilung	systolisch	diastolisch
Normal	120-129 mmHg	und/oder 80-84 mmHg
Hochnormal	130-139 mmHg	und/oder 85-89 mmHg
Grad 1	140-159 mmHg	und/oder 90-99 mmHg
Grad 2	160-179 mmHg	und/oder 100-109 mmHg
Grad 3	> 180 mmHg	und/oder > 110 mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	≥140 mmHg	und < 90 mmHg

Um die Diagnose einer aHTN zu stellen, bedarf es mindestens dreier ambulanter Gelegenheits-Blutdruckmessungen, die innerhalb von zwei Tagen und zeitlich

voneinander getrennt durchzuführen sind. Neben diesem Verfahren zählt die 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM) inzwischen für Diagnostik und sichere Verlaufskontrolle zur präferierten Methode (Bakris et al. 2010).

1.2 Endorganschäden der aHTN

Die arterielle Hypertonie führt aufgrund ihrer systemischen Wirkung zu zahlreichen Endorganschäden (siehe Tabelle 1.2).

Tab. 1.2: Endorganschäden der aHTN (abgewandelt nach Schmieder 2010, S. 867)

Endorganschäden durch die aHTN	
Vaskulopathie <ul style="list-style-type: none"> • endotheliale Dysfunktion • Remodeling • generalisierte Atherosklerose • atherosklerotische Stenose • Aortenaneurysma 	Nephropathie <ul style="list-style-type: none"> • Albuminurie/Proteinurie • chronische Niereninsuffizienz • Nierenversagen
Herzerkrankung⁽¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> • linksventrikuläre Hypertrophie • Vorhofflimmern • koronare Mikroangiopathie • KHK, Myokardinfarkt • Herzinsuffizienz 	Zerebrovaskuläre Schädigung⁽²⁾ <ul style="list-style-type: none"> • akute hypertensive Enzephalopathie • Schlaganfall • intrazerebrale Blutung • vaskuläre Demenz • Retinopathie
Stoffwechsel⁽³⁾ <ul style="list-style-type: none"> • Insulinresistenz 	

⁽¹⁾Collins und MacMahon 1994; Verdecchia et al. 1990; ⁽²⁾Feigin et al. 2005; Finnerty 1972; Pache et al. 2002;

⁽³⁾Martell et al. 2003; KHK = koronare Herzerkrankung

Hinsichtlich renaler Veränderungen kommt es, abhängig von Dauer und Schwere der aHTN, renaler Vorschädigung sowie anderer Risikofaktoren (siehe Tabelle 1.3) zur benignen oder malignen Nephrosklerose (hypertensive Nephropathie) (Caetano et al. 2001). Hierbei bewirkt die renale Druckbelastung, durch die Aktivierung zellulärer Stresssignale, eine Hochregulation der extrazellulären Matrix-Produktion (Peng et al. 2007). Diese führt zu nicht-entzündlichen Umbauprozessen (Remodeling) in der gesamten Niere, welche durch Fibrosierung, Sklerosierung und Hyalinose gekennzeichnet sind. Als Frühzeichen einer hypertensiven Nephropathie gilt eine erhöhte Eiweißausscheidung (Mikroalbuminurie 30-300 mg/24 h oder ein Albumin/Kreatinin-Quotient bei Männern bzw. Frauen ≥ 22 mg/g und ≥ 31 mg/g Kreatinin) sowie Kreatininclearance < 60 ml/min, bedingt durch eine glomeruläre

Schrankenstörung (Schmieder 2010). Eine pathologische Albuminurie deutet hierbei nicht nur auf renale Umbauprozesse hin, sondern reflektiert Veränderungen des gesamten arteriellen Gefäßsystems. So stellt eine erhöhte Albuminurie sowohl einen Prädiktor für die Entstehung und das Voranschreiten einer Niereninsuffizienz als auch für kardiovaskuläre Komplikationen dar (Mann et al. 2001; Schmieder et al. 2006).

Tab. 1.3: Risikofaktoren

Kardiovaskuläre RF
<p>Nicht-beeinflussbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • familiäre Belastung <p>beeinflussbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nikotinkonsum • aHTN • Hypercholesterämie • Diabetes mellitus • Adipositas • Stress • Bewegungsmangel
Spezielle renale RF
<ul style="list-style-type: none"> • Ethnie • Proteinurie • verminderte Nierenfunktion • niedriger sozioökonomischer Status

RF = Risikofaktoren, aHTN = arterielle Hypertonie

Neben zahlreichen anderen Risikofaktoren (siehe Tabelle 1.3) nimmt die aHTN wesentlichen Anteil an der Schädigung und dem Fortschreiten vaskulärer Umbauprozesse. Die dabei wirkende Dauerbelastung auf die innerste Wandschicht des Gefäßsystems, das Endothel, ist dabei Ausgangspunkt kardiovaskulärer Erkrankungen und deren Komplikationen. In der Folge kommt es zur Endothelzellapoptose und zu feinsten Läsionen, in denen sich subendotheliale LDL (*low density lipoprotein*)-Plaques, als Ausgang einer Atherosklerose, bilden. Häufige Begleiterscheinungen der Atherosklerose sind chronisch unterschwellige Entzündungsprozesse der Gefäßwand, welche, durch Immunprozesse vermittelt, ein Fortschreiten der Organschäden fördern (Chae et al. 2001; Okazaki et al. 2014; Viridis und Schiffrin 2003). Wichtiger Trigger ist hierbei die Wirkung von O₂-Radikalen, die, durch Gefäßwandstress ausgelöst, eine Expression proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interleukin 6 (IL-6) induzieren (Acton et al.

2002; Cottone et al. 2007; Michell et al. 2011, Viridis et al. 2014). Durch eine Endothelzellaktivierung kommt es zur Expression zellulärer Adhäsionsmoleküle (CAMs) auf der Endotheloberfläche, die Voraussetzung zum „Rolling“, also der Anheftung sowie der Migration von Leukozyten und Monozyten am Endothel, sind (Riou et al. 2007; Shalia et al. 2009). Die daraus entstehenden Schaumzellen sind Grundlage atherosklerotischer Plaques.

Eine Schlüsselrolle zur Aufrechterhaltung des physiologischen Gefäßmilieus wird dem Enzym eNOS (endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase) zugeschrieben. Dieses produziert Stickstoffmonoxid (NO) in ortsständigen Endothelzellen (ECs), welches über vasoprotektive Mechanismen entscheidenden Einfluss auf die Gefäßhomöostase nimmt. Über Diffusion vermittelt, bewirkt es eine Relaxation glatter Gefäßwandmuskelzellen und nimmt über eine Vasodilatation bedeutenden Einfluss auf die Blutdruckregulation (Förstermann 1986; Rapoport et al. 1983). Des Weiteren hemmt es die Plättchenaggregation (Alheid et al. 1987; Busse et al. 1987), Adhäsion und Migration von Leukozyten am Gefäßlumen, welche initiale Trigger bei der Entstehung von atherosklerotischen Plaques sind (Kubes et al. 1991). Darüber hinaus verhindert NO die Oxidation von LDL-Cholesterinen in Fresszellen, die wesentliche Bausteine bei der Entwicklung von Atherosklerose (Bonetti et al. 2003) sind und zusätzlich auf glatte Muskelzellen antiproliferativ und daher einer Gefäßverengung entgegenwirken (Garg und Hassid 1989). Der Verlust oder die Fehlfunktion der eNOS (Mueller et al. 2005) hat folglich eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung von Gefäßkrankheiten und wird als endotheliale Dysfunktion bezeichnet (Zhang et al. 2013).

Infolge der o.g. Veränderungen und der abgeänderten Hämodynamik (Magid et al. 2003), der gesteigerten Entzündungsprozesse und Verletzungen sowie des oxidativen Stresses kommt es zu vaskulären und kardialen Umbauprozessen der extrazellulären Matrix (EZM), auch „Remodeling“ genannt (Intengan und Schiffrin 2001; Lehoux et al. 2004). Bedingt durch ein Ungleichgewicht gewebstabilisierender Faktoren, hin zu gewebssabbauenden Mediatoren, kann es im Verlauf zu pathologischen Veränderungen kommen (Galis et al. 1994). Protagonisten in diesem Geschehen sind die Matrix-Metallo-Proteinase (MMPs), welche durch den Abbau von Kollagenen und anderen Bestandteilen der EZM eine Veränderung ihrer Dichte, Zusammensetzung und Architektur bewirken.

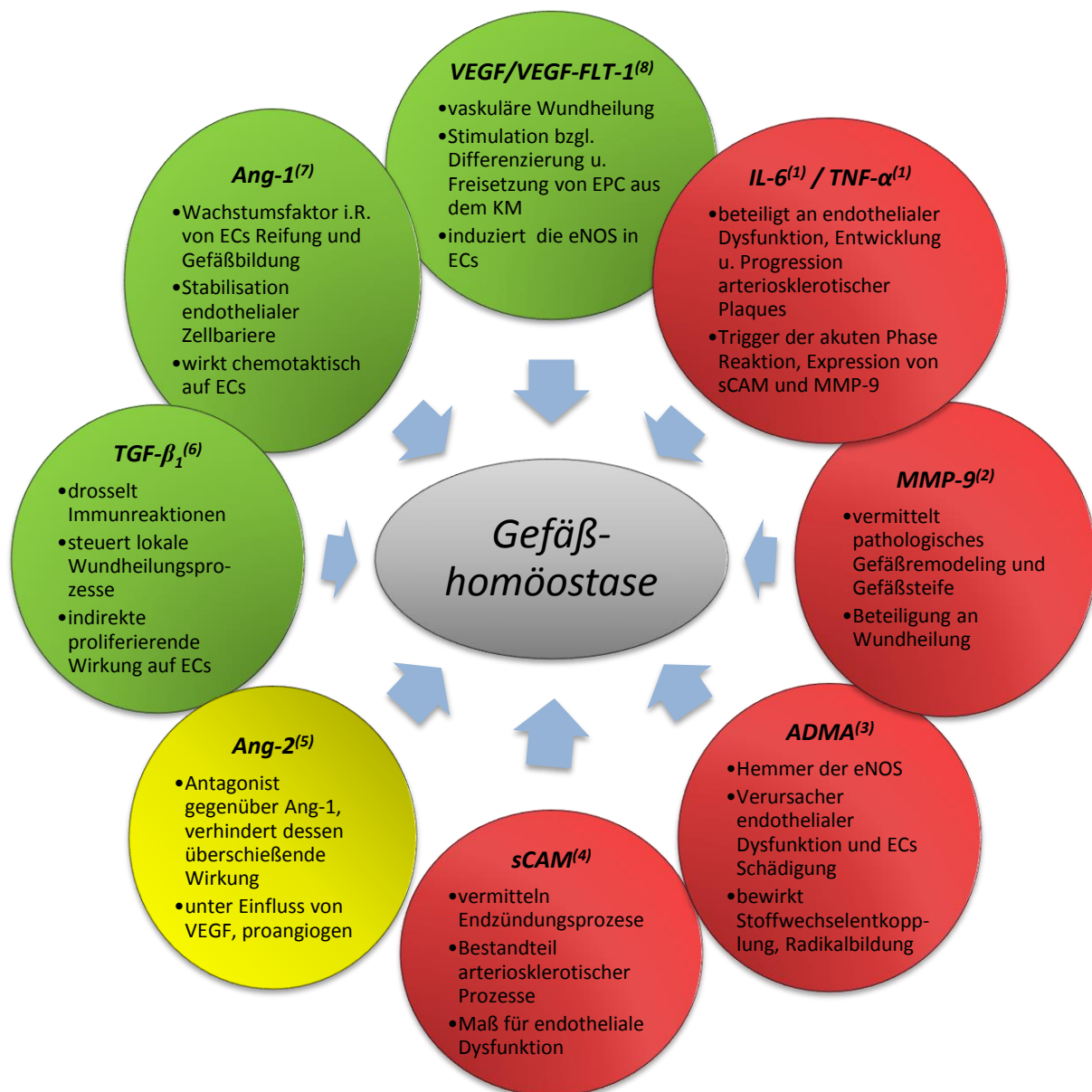


Abb. 1.1 Wirkung ausgewählter pro- und antiangiogener Biomarker auf die Gefäßhomöostase (rot) antiangiogen:⁽¹⁾IL-6/TNF-α = Interleukin 6/ Tumornekrosefaktor α (Harris et al. 1999; Romano et al. 1997; Schuett et al. 2009), ⁽²⁾MMP-9 = Matrix-Metallo-Proteinase 9 (Brown et al. 1995; Buisson et al. 1996; Dhingra et al. 2009; Galis und Khatri 2002; Kobayashi et al. 2014; Mohan et al. 2002), ⁽³⁾ADMA = asymmetrisches Dimethylarginin (Cooke 2005; Perticone et al. 2005; Schnabel et al. 2005), ⁽⁴⁾sCAM = soluble cell adhesion molecules (Acton et al. 2002; Cottone et al. 2007; Kjaergaard et al. 2013; Shalia et al. 2009); **(gelb) anti- und proangiogen** ⁽⁵⁾Ang-2 = Angiopoietin 2 (Lobov et al. 2002); **(grün) proangiogen:** ⁽⁶⁾TGF-β₁ = tissue growth factor β₁ (Roberts 1995; Wahl et al. 1987; Wahl et al. 1988), ⁽⁷⁾Ang-1 = Angiopoietin 1 (Suri et al. 1998; Thurston et al. 2000; Thurston 2002), ⁽⁸⁾VEGF/ VEGF-FLT-1 = vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor -FMS like tyrosine kinase 1 (Asahara et al. 1999; Bussolati et al. 2001; Gill et al. 2001); KM = Knochenmark; bzgl. = bezüglich; u. = und; i.R. = im Rahmen; EPCs = endotheliale Progenitorzellen; eNOS = endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase; ECs = Endothelzellen

Dem gegenüber stehen pro-angiogene vaskuläre Wachstumsfaktoren, wie Angiopoietin 1 (Ang-1) (Suri et al. 1998; Thurston et al. 2000), Angiopoietin 2 (Ang-2) (Lobov et al. 2002), tissue growth factor β₁ (TGF-β₁) (Roberts 1995; Wahl et al. 1987), vascular endothelial growth factor receptor-FMS like tyrosine kinase 1 (VEGF- FLT- 1) und vascular endothelial growth factor (VEGF) (Asahara et al. 1999; Bussolati et al.

2001; Gill et al. 2001), mit der Fähigkeit, vaskuläre Heilungsprozesse zu initiieren und zu steuern. Diese sollen einer fortschreitenden Gefäßschädigung entgegenwirken. Die wechselseitigen Wirkungen der verschiedenen Mediatoren sind in Abbildung 1.1 dargestellt.

Ein wichtiger Mechanismus zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Gefäßintegrität nutzt pluripotente, hämatopoetische, endotheliale Vorläuferzellen (EPCs, *endothelial progenitor cells*), welche durch lokale Mediatoren, wie z.B. VEGF aus dem Knochenmark, freigesetzt werden (Asahara et al. 1999). Im Blutsystem zirkulierend, haben sie die Eigenschaft, sich an das Gefäßlumen anlagern zu können und in ortständige Endothelzellen zu differenzieren (Bailey et al. 2004). Diese beteiligen sich an regenerativen Prozessen des Endothels, der Wiederherstellung ihrer Funktionalität und nehmen Einfluss auf Angiogenese sowie andere physiologische Gefäßprozesse (Asahara et al. 1997). Dank mikro- und makrovaskulärer Reparaturmechanismen tragen die EPCs daher zur Aufrechterhaltung des arteriellen Gefäßwandstoffwechsels – der vaskulären Homöostase – entscheidend bei (Khakoo und Finkel 2005).

1.3 Therapie-refraktäre Hypertonie (TrHTN)

Per definitionem liegt eine TrHTN dann vor, wenn die für die verschiedenen Patientengruppen definierten Zielblutdruckwerte – unter Verwendung einer antihypertensiven Dreifachmedikation – bei maximaler Dosierung und zusätzlichem Diuretikum nicht erreicht werden können (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V, Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention 2013).

Neben iatrogenen und patientenseitigen Ursachen müssen sekundäre Hypertonieformen ausgeschlossen werden (siehe Tab.1.4). Mit einem Anteil von etwa 4-19% aller Bluthochdruckkranken (Alderman et al. 1988; Calhoun et al. 2008; Leshem et al. 2002; Reincke et al. 2009) weisen Patienten mit TrHTN – im Vergleich zu Patienten mit kontrollierten Blutdrücken – ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf (Isaksson und Ostergren 1994) und büßen deutlich an Lebensqualität ein.

Tab. 1.4: Ursachen sekundärer Hypertonieformen (abgewandelt von Holzgreve H. et al. 1996, S. A2550)

Ursachen einer Therapie-refraktären Hypertonie	
<p><u>Der Patient als Ursache</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mangelnde Therapietreue • Einnahme entgegen der Verordnung • Abbruch der Behandlung • keine Gewichtsreduktion • hohe Kochsalzzufuhr • hoher Alkoholkonsum • <u>sekundäre Hypertonie-Formen</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nierenarterienstenose - Reno-parenchymatöse Erkrankungen - primärer Hyperaldosteronismus - Phäochromocytom - Hyperthyreose - Cushing-Syndrom - Schlafapnoesyndrom • Pseudorefraktärität <ul style="list-style-type: none"> - Weißkittelsyndrom 	<p><u>Iatrogen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inadäquate Therapie • Arzneimittelinteraktionen • mangelnde Informationen des Patienten

1.4 Therapie der aHTN

In Hinblick auf das breite Spektrum möglicher Endorganschäden und relevanter Langzeitfolgen ist die aHTN auch als Multiorganerkrankung zu verstehen. Wie wichtig dabei eine optimale Bluthochdrucktherapie ist (siehe Tabelle 1.5), veranschaulichten in den letzten Jahren zahlreiche Studien (Gueyffier et al. 1997). So konnte gezeigt werden, dass eine Minderung des arteriellen Bluthochdrucks von 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch zu einer Halbierung des kardiovaskulären Risikos führt (Collins et al. 1990; Lewington et al. 2002; Neal et al. 2000). Von prognostischer Relevanz ist 1. eine frühe Diagnosestellung und 2. eine konsequent eingeleitete Therapie in den individuellen Zielblutdruckbereich des Patienten (Collins und MacMahon 1994).

Wichtiger Baustein für eine erfolgreiche Bluthochdruckbehandlung ist die Einbeziehung des Patienten in das Therapieregime, vorzugsweise durch eine Veränderung von Lebensstil und Einschränkung beeinflussbarer Risikofaktoren (siehe Tabelle 1.3).

So bewirken die Regulation der Kochsalzzufuhr durch die Nahrungsmittelaufnahme, Gewichtsreduktion (Sacks et al. 2001; Vollmer et al. 2001), Einschränkung des Alkoholkonsums (Xin et al. 2001), Raucherentwöhnung und Ausdauertraining (Kelley

und Kelley 2000; Whelton et al. 2002) eine effektive Senkung des Bluthochdrucks im Bereich von 11 mmHg systolisch (Elmer et al. 2006). Ergänzend sollte eine optimale Stoffwechselführung mittels medikamentöser Maßnahmen bei Vorliegen von Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie (Cushman et al. 2002) und Hyperurikämie (Feig et al. 2006) forciert werden.

Tab. 1.5: Therapeutischer Zielblutdruck entsprechend aktuellen Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften

Zielblutdruck	Ohne Vorerkrankungen	Hochrisikopatienten
ESC/ESH⁽¹⁾ DHL⁽²⁾	<u>< 80 Jahre:</u> 140-150/<90 mmHg (wenn BP ≥ 160 mmHg) <140/90 mmHg (wenn Pat. leistungsfähig) <u>> 80 Jahre:</u> 140-150/<90 mmHg (wenn BP ≥ 160 mmHg)	Diabetes mellitus: <140/<85 mmHg CKD ± D.m.: <140/<85 bzw. <90 mmHg CKD + Prot.: ≥ 300mg/d:<130/ k.A. mmHg KHK: <140/<90 mmHg Z.n. TIA oder SA.: <140/<90 mmHg CVR (niedrig-erhöht): <140/<90 mmHg
JNC 8⁽³⁾	<u>< 60 Jahre:</u> <140/<90 mmHg <u>≥ 60 Jahre:</u> <150/<90 mmHg	<u>≥ 18 Jahre + D. m.:</u> <140/<90 mmHg <u>≥ 18 Jahre + CKD:</u> <140/<90 mmHg
ASH/ISH⁽⁴⁾	<u>Junge Erwachsene:</u> <140/90 mmHg <u>≥ 80 Jahre:</u> <150/<90 mmHg	D.m.: <140/90 mmHg KHK: <140/90 mmHg CKD: <140/90 mmHg CKD + Albuminurie: <130/80 mmHg
NICE⁽⁵⁾	<u>< 80 Jahre:</u> <140/90 mmHg <u>< 80 Jahre:</u> <135/85 mmHg (ABPM) <u>≥ 80 Jahre:</u> <150/90 mmHg <u>≥ 80 Jahre:</u> <145/85 mmHg (ABPM)	k. A.
KDIGO⁽⁶⁾	CKD ohne Diabetes mellitus Albuminurie <30 mg/24 h: ≤ 140/≤90 mmHg Albuminurie 30-300 mg/24 h: ≤ 130/≤80 mmHg Albuminurie >300 mg/24 h: ≤ 130/≤80 mmHg	CKD mit Diabetes mellitus / NTX* Albuminurie <30 mg/24 h: ≤ 140/≤90 mmHg Albuminurie >30 mg/24 h: ≤ 130/≤80 mmHg unabhängig von Albumin*: ≤ 130/≤80 mmHg

ESC = European Society of Hypertension, ESC = European Society of Cardiology, DHL = Deutsche Hochdruckliga, JNC = Joint National Committee, ASH = American Society of Hypertension, ISH = International Society of Hypertension, NICE = National Institute for Health and Care Excellence, KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes, BP = Blutdruck, Pat. = Patient, CKD = *chronic kidney disease*, ABPM = *ambulant blood pressure monitoring*, NTX = Nierentransplantation, k.A. = keine Angabe, KHK = koronare Herzerkrankung, D.m. = Diabetes mellitus, Z.n. = Zustand nach, CVR = kardiovaskuläre Risikofaktoren, TIA = transitorische ischämische Attacke, SA = Schlaganfall, Prot. = Proteinurie; ⁽¹⁾Mancia et al. 2013; ⁽²⁾Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V, Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention 2013; ⁽³⁾James et al. 2014; ⁽⁴⁾Weber et al. 2014; ⁽⁵⁾NICE 2011; ⁽⁶⁾Verbeke et al. 2014, KDIGO Blood Pressure Work Group 2012

Wird der Zielblutdruck (siehe Tabelle 1.5) durch Allgemeinmaßnahmen oder individuell erhöhtes Risikoprofil nicht erreicht, ist eine medikamentöse Bluthochdrucktherapie gemäß den Leitlinien indiziert (siehe Tabelle 1.6). Zur Anwendung kommt klassischerweise ein Diuretikum in Kombination mit einem Antihypertonikum der 1. Wahl. Als typische Kombinationspartner sind die ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, langwirksame Kalziumantagonisten und Betablocker zu nennen (Mancia et al. 2007). Wird ungeachtet der Ausdosierung der Zielblutdruck nicht

erreicht, sollte eine Dreifach-Kombination unter Hinzuziehung eines weiteren Antihypertonikums folgen.

Führt auch eine ausdosierte Dreifach-Kombination mit zusätzlichem Diuretikum zu keiner adäquaten Blutdrucksenkung, besteht per definitionem eine TrHTN.

Tab. 1.6: Therapieregime in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil (nach Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie, deutsch, 2013, S.24-25)

RF, asymptomatische Endorganschäden (EOS) oder Erkrankungen	Blutdruck (BP) in mmHg			
	hochnormal SBP 130-139 oder DBP 85-89	Grad 1 HTN SBP 140-159 oder DBP 90-99	Grad 2 HTN SBP 160-179 oder DBP 100-109	Grad 3 HTN SBP≥180 oder DBP≥110
keine anderen RF	keine BP- Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung über einige Monate anschließend BP- Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung über einige Wochen anschließend BP- Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung umgehend BP- Medikamente, Zielwert <140/90
1-2 RF	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung keine BP- Maßnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung über einige Wochen anschließend BP- Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung über einige Wochen anschließend BP- Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung umgehend BP- Medikamente, Zielwert <140/90
≥3 RF	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung keine BP- Maßnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung über einige Wochen anschließend BP- Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung BP-Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung umgehend BP- Medikamente, Zielwert <140/90
EOS, CKD St.3 oder Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung keine BP- Maßnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung BP-Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung BP-Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung umgehend BP- Medikamente, Zielwert <140/90
symptomatische CVD, CKD St. ≥4 oder Diabetes mit EOS/RF	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung keine BP- Maßnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung BP-Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung BP-Medikamente, Zielwert <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerung umgehend BP- Medikamente, Zielwert <140/90

RF = Risikofaktoren (männliches Geschlecht, Alter [Männer ≥ 55 Jahre; Frauen ≥ 65 Jahre]), Raucher, Dyslipidämie, Nüchtern-Glukose 5,6–6,9 mmol/l (102-125 mg/dl), pathologischer Glukosetoleranztest, Adipositas [BMI ≥ 30 kg/m²], abdominelle Adipositas (Taillenumfang: Männer ≥ 102 cm; Frauen ≥ 88 cm), positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen (Männer < 55 Jahre; Frauen < 65 Jahre), EOS = Endorganschäden, CVD = cardiovascular disease, CKD = chronic kidney disease, St. = Stadium, BP = blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, SBP = systolic blood pressure, HTN = Hypertonie

1.5 Therapie der TrHTN

Nicht selten bleibt jedoch eine TrHTN trotz bekannter Ursache und deren kausaler Behandlung inadäquat kontrolliert. Man nimmt an, dass Grundlage dafür renale und vaskuläre Chronifizierungsprozesse sowie gegenregulatorische Mechanismen sind (Dudenbostel et al. 2015). In ca. 90% der Fälle lässt sich die Ursache für eine TrHTN nicht feststellen. Es wird empfohlen, einen erfahrenen Hypertensiologen hinzuzuziehen, um gegebenenfalls die medikamentöse Einstellung zu optimieren (Bansal et al. 2003).

1.5.1 Medikamentöse Therapie der TrHTN

Medikamentös sollten zur bestehenden Kombinationstherapie entsprechende Reserveantihypertonika hinzugezogen werden (Egan et al. 2013). Ein gutes Ansprechen zeigten Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten, der α_1 -Rezeptor-Blocker Doxazosin sowie das kaliumsparende Diuretika Amilorid (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V, Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention 2013; Mancia et al. 2013, Williams et al. 2015).

Bleibt die medikamentöse Therapie trotz Reserveantihypertonika ineffektiv, können invasive Methoden zur Blutdrucksenkung in Betracht gezogen werden. Dies ist indiziert bei anhaltenden Blutdruckwerten von ≥ 160 mmHg systolisch und ≥ 110 mmHg diastolisch, die jedoch anhand von Langzeitblutdruckmessungen (ABPM) quantitativ bestätigt werden sollten (Empfehlungsgrad IC) (Mancia et al. 2013). Genaue, evidenz-basierte Daten zur Indikationsstellung liegen derzeit noch nicht vor. Da genaue Langzeitergebnisse über Wirksamkeit als auch Sicherheit invasiver Bluthochdrucktherapien noch nicht ausreichend vorliegen, sollte die Indikationsstellung, Operation und Nachsorge jener Patienten ausschließlich spezialisierten Bluthochdruckzentren vorbehalten sein, so die Empfehlung der ESH und ESC (Empfehlungsgrad IC) (siehe Mancia et al. 2013, S.1329).

Auffälliges Phänomen der essentiellen und TrHTN ist eine deutlich erhöhte Aktivität des efferenten Sympathikotonus im Vergleich zu gesunden Probanden. Aktuelle Studien bestätigten diese Beobachtung und zeigten die besondere Bedeutung des sympathisch-vegetativen Nervensystems bei der Entwicklung und dem

Fortschreiten von aHTN sowie ihrer Komplikationen (Grassi, 2010; Di Bona, 2013; Esler, 1989). Darüber hinaus weisen erste Belege daraufhin, dass eine erhöhte Sympathikusaktivität als Ursache für das Versagen medikamentöser Therapiekonzepte anzunehmen ist (Dudenbostel et al. 2015). Invasive Therapieoptionen bieten dabei die Möglichkeit, sympathiko-exzitative Effekte unter TrHTN zu modulieren.

1.5.2 Invasiv-interventionelle Therapie der TrHTN

Als invasive Therapieverfahren der TrHTN in der Bluthochdruckbehandlung finden derzeit, der ESC/ESH-Leitlinie entsprechend, die Barorezeptorstimulationstherapie (BAT) und die renale Denervierung Anwendung.

1.5.2.1 Die aktuelle Bewertung der renalen Denervierung

Aufgrund aktueller Ergebnisse der SIMPLICITY HTN-3 Studie (Bhatt et al. 2014) wird die blutdrucksenkende Wirkung der renalen Denervierung bei TrHTN zunehmend mit Skepsis betrachtet. In diese prospektive, randomisierte Studie wurden 535 Patienten eingeschlossen. Dabei zeigte sich, dass der primäre Endpunkt, nämlich den ambulant gemessenen Blutdruck nach 6 Monaten zu senken, nicht erreicht wurde.

1.5.2.2 Barorezeptorstimulationstherapie (BAT)

Physiologische Grundlage für die Wirkweise der BAT ist ein neurovegetativer Regulationskreislauf, der Einfluss auf den systemischen Blutdruck nimmt (siehe Abb. 1.2). Die dabei vom Herzen ausgehende Pulswellenfortleitung bewirkt eine periphere Gefäßdehnung, welche Druckrezeptoren (Pressorezeptoren) in spezialisierten Arealen der Karotisgabel und des Aortenbogens aktiviert. Diese detektieren das Ausmaß der blutdruckabhängigen Gefäßerweiterung und leiten die entstandenen Reize in Form elektrischer Impulse über viszerosensible Fasern des Nervus glossopharyngeus an venterolaterale Anteile der Medulla oblongata weiter.

Der Hirnstamm ist Sitz sympathoexzitatorischer Neurone, die mit ihrer Grundaktivität das sympathische Steuerzentrum bilden. Kommt es zu einer Aktivierung von Pressorezeptoren (Barorezeptoren) in Aorta und Karotiden, führen synaptische Verschaltungen im medialen Nucleus tractus solitarii zu einer Hemmwirkung auf den

efferenten Sympathikotonus, mit der Konsequenz einer Blutdrucksenkung (Persson et al. 2005). Schon frühere Erkenntnisse deuteten darauf hin, dass eine Störung des Blutdrucks durch eine fehlende Sensitivität der Barorezeptoren bedingt sein könnte

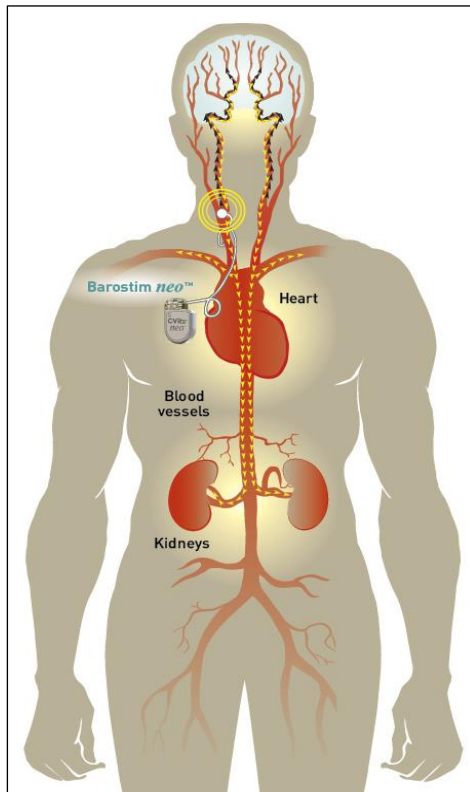


Abb. 1.2: Implantationsort und Wirkweise der BAT (freundlicherweise von der Firma CVRx Inc. zur Verfügung gestellt.)

Der Schrittmacher stimuliert die Barorezeptoren. Diese senden Signale in den Hirnstamm (schwarze Pfeile). Dadurch wird die Aktivität des Sympathikus reduziert und des Parasympathikus gesteigert (gelbe Pfeile). Es resultiert ein Absenken des Blutdrucks und der Herzfrequenz (zitiert nach Wallbach und Koziolok 2015a, S.2, Abbildung 1).

und im Zusammenhang mit dem Grad von vaskulärer Kalzifikation und Versteifung stehen könnten (Chesterton et al. 2005). Die BAT greift in diesen fein abgestimmten Reflexbogen ein, indem sie einen externen Elektrostimulus auf die Barorezeptoren, unabhängig vom intravasalen Gefäßstatus, appliziert.

1.6 Historie

Grundlegende Erkenntnisse über die Wirkungsweise der Druckrezeptoren am Karotissinus wurden in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts am Tiermodell gewonnen. Obwohl diese Befunde eindeutig waren und theoretische Annahmen der Hochdruckphysiologie belegten, konnte erst im Jahre 1966 der erste funktionierende BAT erfolgreich am Menschen von den Wissenschaftlern Bilgutay und Lillehei implantiert werden (Bilgutay und Lillehei 1966).

Ein Meilenstein für die klinische Routineanwendung war die im Jahr 2007 erfolgte Marktzulassung (CE-zertifiziert) des ersten voll-implantierbaren BAT-Schrittmachersystems (Rheos®, CVRx. Inc., Minneapolis, MN, USA) in Europa. Grundlage dafür schaffte die DEBuT-HET-Studie (Device Based Therapy in

Hypertension Extension Trial), welche die Sicherheit und Wirksamkeit des Verfahrens untersuchte und nach zwei Jahren Beobachtung eine signifikante Blutdrucksenkung nachwies.

Bisher einzig randomisierte und größte Studie zur BAT ist der Rheos® Pivotal Trial mit 322 eingeschlossenen Patienten. Die dabei beobachtete hochsignifikante Differenz ($p < 0,005$) des erreichten Zielblutdrucks von ≤ 140 mmHg systolisch nach 6 Monaten von 42 % in der Versuchsgruppe gegenüber 24 % der Kontrollgruppe, bestätigte die effektive Wirkung der BAT (siehe Tab. 1.7).

Nach 12 Monaten Untersuchungszeitraum und Aktivierung des BAT-Schrittmachers nach 6 Monaten in der Kontrollgruppe erreichten insgesamt 50 % der Patienten beider Kohorten Zielwerte von ≤ 140 mmHg systolisch (Bisognano et al. 2011b). Bei Blutdruckkontrollen zum 22. und 53. Monat nach Therapiebeginn, zeigten bereits 76 % aller Patienten im Langzeitverlauf einen bedeutenden Abfall mittlerer Blutdruckwerte um 35/16 mmHg systolisch/diastolisch (Bakris et al. 2012).

Der nachfolgende Barostim neo Trial untersuchte die Wirksamkeit eines neu eingeführten Zweitgenerations-BAT-Aggregats (Barostim neo™ system) unter einseitiger Karotisstimulation. Neben dem Nachweis eines signifikanten Blutdruckabfalls zeigte sich zusätzlich eine Senkung der Komplikationsrate (Hoppe et al. 2012).

Aktuelle Studien zeigten neben der blutdruck- und herzfrequenzsenkenden Wirkung der BAT (Wustmann et al. 2009) eine Verbesserung der geometrischen Herzkonfiguration (Bisognano et al. 2011a; de Leeuw et al. 2008) und einen Anstieg der körperlichen Leistungsfähigkeit (Kroon et al. 2010; Scheffers et al. 2010b).

Abgesehen von diesen protektiven Effekten sind weitere interessante Erkenntnisse unter einer BAT zu erwarten, insbesondere hinsichtlich renaler, vaskulärer und metabolischer Auswirkungen (Grassi et al. 2014). Bis dato ist deren Bestätigung jedoch noch nicht erfolgt. Grund zur Annahme gibt die durch eine BAT vermittelte, zentrale Sympathikus-Inhibition (Heusser 2010; Wustmann et al. 2009). Als essentielles Erregungs- und Aktivierungssystem beeinflusst die sympathische Innervation zahlreiche Organsysteme und deren Funktionen. Eine chronische Überaktivität ist verknüpft mit einem metabolischen Syndrom (Esler et al. 2006; Landsberg und Young 1978), gekennzeichnet durch eine Insulinresistenz, Übergewicht (Grassi et al. 2000) und einer aHTN (Di Bona 2013). Patienten mit chronisch progredienter Niereninsuffizienz (CKD) zeigen eine signifikante Aktivierung

Studie	Studientyp	randomisiert/ nicht-randomisiert	n	Ergebnisse
McCubbin et al. 1956	Tierversuch, kontrolliert	nicht-randomisiert	6	Während der elektrischen Stimulation an Karotiden von Hunden wird eine Sollwertverschiebung der elektr. Reizschwelle detektiert.
Warner 1958	Tierversuch	nicht-randomisiert	-	Die elektr. Stimulation variabler Frequenzen am Karotis Sinus führt zum sofortigen BP-Abfall bei Hunden.
Carlsten et al. 1958	Fallserie	nicht-randomisiert	5	Erste Barorezeptorstimulation am Menschen mit sofortigem BP-Abfall i.V. von Hals-OPs onkologischer Patienten.
Bilgutay und Lillehei 1966	Fallserie	nicht-randomisiert	2	Erste erfolgreiche Implantation eines BAT-Schrittmachers bei Patienten mit BP-Werten >200 mmHg systolisch und hypertensiven EOS. Der BP sank i.V. um >50 mmHg systolisch.
Lohmeier et al. 2004	Tierversuch, kontrolliert	nicht-randomisiert	6	Erfolgreiche Prüfung hinsichtlich anhaltender BP-Senkung unter fortwährender elektrischer Karotidenstimulation über 7 Tage am Hund.
2007 Marktzulassung des ersten Barorezeptorschrittmachers				
Heusser et al. 2010	DEBuT-HET Substudie, prospektiv	nicht-randomisiert	12	Die BAT zeigt eine zentrale Sympathikus-Inhibition hinsichtlich einer signifikanten Minderung der sympathischen Nervenaktivität in Muskeln ($r^2 = 0,42$; $p < 0,05$) u. Plasma-Reninkonzentration um $20 \pm 8 \%$ ($p < 0,05$).
Scheffers et al. 2010a	DEBuT-HET-Studie, prospektiv	nicht-randomisiert	45	Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit der BAT. Nach 2 Jahren BAT sank der mittlere BP um 33 ± 8 mmHg systolisch ($p = 0,001$) bzw. 22 ± 6 mmHg diastolisch ($p = 0,002$).
Kroon et al. 2010	Ergebnisse unterschiedl. Studien in der EU u. den USA	nicht-randomisiert	21	Verbesserung von funktioneller Kapazität und kardialen Funktion- und Strukturparametern nach 12 Mo. BAT: 6-MGT um $+37 \pm 60$ m ($p \leq 0,01$), LV-MI um -25 ± 18 g/m ² ($p < 0,001$), Schlagarbeit -31 ± 48 g/m ($p \leq 0,01$).
Bisognano et al. 2011a	DEBuT-HET Substudie, prospektiv	nicht-randomisiert	34	Nach einem Jahr BAT Verbesserung kardialer Struktur- und Funktionsparameter, wie Minderung der LV-Wanddicke, des LV-MI, der LV-Schlagarbeit ($p < 0,001$) sowie einer signifikanten Reduktion der mitralen A-Wellen.
Bisognano et al. 2011b Bakris et al. 2012	Rheos®Pivotal Trial, kontrolliert, doppelblind	randomisiert	322	Hochsignifikante Differenz bzgl. des erreichten Zielblutdruckes zw. Versuchs- und Kontrollgruppe ($p < 0,005$). Nach 22. und 53. Mo. bestand bei 75 % aller Patienten ein mittlerer BP-Abfall von 35/16 mmHg systolisch/diastolisch.
Hoppe et al. 2012	Barostim neo Trial, einarmig	nicht-randomisiert	30	Nachweis von Wirksamkeit bei einseitiger Karotidenstimulation durch 2. Generation-Aggregat bei BP-Senkung von $26 \pm 4,4$ mmHg systolisch ($p < 0,001$) nach 6 Monaten.

Tab. 1.7: Chronologische Übersicht ausgewählter Studien zum Thema BAT DEBuT-HET = Device Based Therapy in Hypertension Extension Trial, i.V. = im Verlauf, elektr. = elektrisch, BP = *blood pressure*, OPs = Operationen, EOS = Endorganschäden, BAT = Barorezeptorimplantationstherapie, Mo. = Monat, Pat. = Patient, 6-MGT = 6 Minuten-Geh-Test, LV-MI = linksventrikulärer Massen-Index, LV-Wanddicke = linksventrikuläre Wanddicke, EU = Europa, USA = United States of America; n = Stichprobengröße

der Sympathikusaktivität im Vergleich zu Kontrollpersonen mit erhaltener Nierenfunktion (Orth et al. 2001; Grassi et al. 2011a, De Beus et al. 2015).

Die Suche nach einer einzigen Ursache des Bluthochdrucks bei Patienten mit CKD ist oft erfolglos. Grund hierfür ist die Tatsache, dass die Hypertonie und die Niereninsuffizienz in einem reziproken Kausalverhältnis stehen. Dabei verstärkt eine aHTN die Progression einer Niereninsuffizienz und umgekehrt eine Niereninsuffizienz die aHTN. Nach neueren Untersuchungen besteht Grund zur Annahme, dass sich durch eine Senkung der renalen Perfusion und glomerulären Filtrationsrate (GFR), der Erhöhung der Reninsekretion sowie der renalen Salz- und Wasserretention die Progression einer Niereninsuffizienz bei bestehender TrHTN, vor dem Hintergrund einer adrenergen Hyperaktivität, abspielt (Grassi 2010).

Schließlich scheint eine anhaltende aHTN in Kausalbeziehung zur Proteinurie mit einer exkretorischen Funktionseinschränkung der Niere und einer Steigerung kardiovaskulärer Ereignisse zu stehen (Ruilope 2011).

1.7 Ziel der Doktorarbeit

Ziel dieser Dissertation ist es, Einflüsse der BAT auf die Nierenfunktion und der zentralen Hämodynamik des arteriellen Gefäßsystems zu detektieren. Als Arbeitshypothese wird angenommen, dass mit der BAT eine Organprotektion bei Therapie-refraktären Hypertonikern mit Niereninsuffizienz erzielt werden kann.

Folgende Parameter zur Beurteilung einer möglichen organprotektiven Wirkung der BAT wurden in die Studie einbezogen:

- Der Einfluss der BAT auf die Nierenfunktion bei Therapie-refraktären Hypertonikern, die eine chronische Niereninsuffizienz aufweisen, wurde bislang nicht untersucht. Es wurden Proteinurie, Filtrationsfähigkeit und Na⁺-Ausscheidung im Verlauf der Therapie beobachtet und verglichen. Zusätzlich erfolgten weitere Urinuntersuchungen mittels Proteomanalyse. Hierbei wurden Proteine und Peptide identifiziert und deren Menge und Muster im Therapieverlauf verglichen, um Rückschlüsse auf das kardio-reno-vaskuläre Risiko ziehen zu können.
- Da der überwiegende Teil der Bluthochdruckpatienten an einer Atherosklerose und zunehmenden Versteifung der Gefäße leidet, stellt sich die Frage, welchen Einfluss die BAT neben einer Blutdrucksenkung auf die Gefäßsteifigkeit hat. Mit Hilfe der SphygmoCor-Untersuchung wurden unabhängige Prädiktoren zur Erfassung kardiovaskulärer Schäden und Gefäßsteifigkeit erhoben, wie z.B. Pulswellengeschwindigkeit, zentraler aortaler Blutdruck und Augmentationsindex. Seit 2007 wird deren Ermittlung in den Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie empfohlen (Mancia et al., 2013).
- Zusammen mit der Analyse von etablierten pro- und antiangiogenen Biomarkern sowie endothelialer Progenitorzellen wurde in der vorliegenden Arbeit der Effekt der BAT auf gefäßregenerative Effekte untersucht.
- Ferner wurde der Zeitverlauf des BuP, 24-h Blutdruck, Ansprech- und Komplikationsrate unter der BAT untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Verbrauchsmaterialien, Geräte und Software

2.1.1 Verbrauchsmaterialien

Deckgläser		Karl Hecht KG, Sondheim, Germany
Einmalkanülen	0,9 x 70 mm	Braun, Melsungen, Germany
Einmalpipette	10 ml in 1/10 ml	Sarstedt, Nümbrecht, Germany
	25 ml in 2/10 ml	
	5 ml in 1/10 ml	
	2 ml in 1/100 ml	
EKG-Elektroden Ambu®Blue Sensor L		Ambu A/S, Ballerup, Danemark
Eppendorf Tubes	1,5 ml	Eppendorf AG, Hamburg, Germany
	2,0 ml	
Gelfärbeschalen		Carl Roth, Hamburg, Germany
Gentle Skin Handschuhe		Meditrade, Kiefersfelden, Germany
Glasröhrchen 5ml 75x12mm		Sarstedt, Nümbrecht, Germany
Halb-Mikroküvetten 10x4x45mm		Sarstedt, Nümbrecht, Germany
Kimtech-Science Wipes		Kimberly-Clark, Mainz, Germany
Leucosep-Röhrchen		Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany
Objektträger Thermo Scientific		Menzel, Braunschweig, Germany
Parafilm		Brand, Wertheim, Germany
Pasteurpipette Glas		BRAND, Wertheim, Germany
Pipettenspitze	1000 µl	Sarstedt, Nürnberg, Germany
	200 µl	
	10 µl	
Reaction Tubes 1,5 ml PP graduated		Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany
Reaktionsgefäße 0,6 ml Dnase-, Rnasefrei		Biozym Scientific, Hess. Oldendorf, Germany
Röhre 15 ml, 120 x 17 mm PP pyrogenfrei		Sarstedt, Nümbrecht, Germany
Röhre 50 ml, 114 x 28 mm PP pyrogenfrei		Sarstedt, Nümbrecht, Germany
Rührspatel		Sarstedt, Nümbrecht, Germany
Safety-Multifly-Set		Sarstedt, Nümbrecht, Germany
Serological Pipette 10 ml		Sarstedt, Nürnberg, Germany

S-Monovette 2,7 ml K3E (EDTA)	Sarstedt, Nümbrecht, Germany
S-Monovette 4,3 ml 9NC (Gerinnung)	Sarstedt, Nümbrecht, Germany
S-Monovette 4,7 ml LH (Li-Heparinat)	Sarstedt, Nümbrecht, Germany
S-Monovette 7,5 ml 2 Serum	Sarstedt, Nümbrecht, Germany
S-Monovette 9,0 ml LH (Li-Heparinat)	Sarstedt, Nümbrecht, Germany
Spritze Luer Lok™	Becton Dickson, Franklin Lakes, USA
Urin-Monovette 8,5 ml	Sarstedt, Nümbrecht, Germany
Zellkulturplatte 24 Vertiefungen	Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany
Zellkulturplatte, 6 Vertiefungen	Becton Dickson Company, Franklin Lakes, USA

2.1.2 Geräte

20x Objektiv Olympus IX 71	Olympus, Hamburg, Germany
3-Laser Scanner, Modell: FLA-5100	FUJIFILM, Kleve, Germany
Ambulanter Blutdruckmonitor, Modell: 90207	Space Labs Medical, Snoqualmie, USA
Analysenwaage	Sartorius, Göttingen, Germany
Blutdruckmessgerät, Modell: boso-medicus	Bosch+Sohn, Jungingen, Germany
Bunsenbrenner, Modell: gasprofi1	WLP-TEC , Arenshausen, Germany
Elektrophorese, Modell: Bio-Rad Criterion	Bio-Rad, München, Germany
Flow Cytometer, Modell: FacScan	Becton Dickinson, Heidelberg, Germany
Fluorescence Phase Contrast Microscope, Modell: Axiovert S100 TV	Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany
Fokussiergerät, Modell: Bio-Rad Protean IEF Cell	Bio-Rad Laboratories, München, Germany
iCys®Research Imaging Cytometer	ComputeCyte, Westwood, USA
Kühlschrank 5°C, Modell: Economy	Liebherr, Bulle, Schwitterland
Magnetrührer, Modell: IKAMAG ®RCT	IKA®-Werke, Staufen, Germany
Magnetstäbchen PTFE-beschichtet, Modell: IKAFLON ®	IKA®-Werke, Staufen, Germany
Megafuge, Modell: 1.OR	Heraeus, Hanau, Germany
Microzentrifuge, Modell: Sigma 1-15PK	Sartorius, Göttingen, Germany
Mikroskop, Modell: DIAVERT	Leica, Wetzlar, Germany
Multichannel Pipette	Eppendorf, Hamburg, Germany
Neubauer-Zählkammer	BRAND, Wertheim, Germany
Pipette- Eppendorf, Modell: Reference	Eppendorf, Hamburg, Germany
Pipette- pipetman, Modell: P 1000	Gilson, Middleton, USA
Pipette- pipetman, Modell: P 20	Gilson, Middleton, USA

Pipettierhilfe, Modell: Pipetus-Aku	Hirschmann, Eberstadt, Germany
Präzisionswaage	Sartorius, Göttingen, Germany
Schüttelwaage, Modell: GFL 3005	GFL, Burgwedel, Germany
Spannungswander, Modell: LKB Bromma 2301 Macrodrive 1 Power Supply	LKB-PRODUKTER, Bromma, Sweden
Spectrometer, Modell: TecanSpectra	Tecan, Männedorf, Switzerland
Spektrometer, Modell: Lambda 25 UV/Vis	Perkin Elmer, Waltham, USA
SphygmoCor Px Puls Wave Analysis System, Modell: SCOR-Px,	At Cor Medical Pty, Sydney, Australia
SphygmoCor Vx Pulse Wave Velocity System Modell: SCOR- Vx	At Cor Medical Pty, Sydney, Australia
Standzentrifuge, Modell: ROTIXA/A	Andreas Hettich, Tuttlingen, Germany
Sterilbank,	Telstar B.V., Woerden, Netherlands
Schüttelwaage	GFL, Burgwedel, Germany
Tiefkühlschrank -20°C, Modell: Comfort NoFrost	Liebherr, Bulle, Switzerland
Tiefkühlschrank -80°C, Modell: Sanyo VIP- Series -86	Panasonic, Wood Dale, USA
Ultrahochzentrifuge, Modell: Sigma 3K30	SIGMA, Osterode am Harz, Germany
Vortexer	Bohemia, New York, USA
Wärmebad	GFL, Burgwedel, Germany
Wärmeschrank, Modell: Sanyo CO ² Incubator	Panasonic, Wood Dale, USA
Zentrifuge, Modell: 5415 D	Eppendorf, Hamburg, Germany
Zentrifuge, Modell: Allegra™X-12R	Beckman Coulter, Krefeld, Germany

2.1.3 Software und Datenbanken

Cell^D	Olympus, Athen, Greece
Citavi 5	Citavi, Wädenswil, Switzerland
Delta2D-Software, Version 4.3	DECODON, Greifswald, Germany
Fluorescence Phase Contrast Microscope Software®, Modell: Axiovert S100 TV	Olympus, Hamburg, Germany
iCys™ Cytometric Analysis Software	ComputeCyte, Westwood, USA
Mascot Software Vision 2.4.1	Matrix Science, London, UK
Mass Spectrometry Protein Sequences (MSDB) Datenbank	Imperial College School of Medicine, London, UK
Microsoft Excel 2010	Microsoft, Unterschleißheim, Germany

National Center for Biotechnology non-redundant (NCBI nr) Datenbank	NCBI, Bethesda, USA
Scaffold 4, Proteom-Software	Proteome Software, Inc., Portland, USA
SphygmoCor®Software Vision 8	At Cor Medical Pty, Sydney Australia
Statistica 12	StatSoft, Berikon, Switzerland
Swiss-Prot	Swiss Institute of Bioinformatics, Lausanne, Switzerland

2.2 Chemische und biologische Materialien

2.2.1 Chemikalien

1,4 Dithiothreitol (DTT)		Carl Roth, Karlsruhe, Germany
2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB)		Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany
3 (N-Morpholino) Propansulfonsäure (MOPS) running buffer		Bio-Rad, Hercules, USA
4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI)		MoBiTec, Göttingen, Germany
Aceton		Carl Roth, Karlsruhe, Germany
Acetonitril		Carl Roth, Karlsruhe, Germany
Ammoniumbicarbonat (Ambic)		Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany
BD Perm/Wash,	65 ml	BD Bioscience, San Jose, USA
BD Cytotfix/ Cytopen	65 ml	BD Bioscience, San Jose, USA
Biocoll Separating Solution		BIOCHROM, Berlin, Germany
Bio-Lyte 3/10 Ampholyte		Bio-Rad, Hercules, USA
Bromphenolblau,		Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany
Bovine Serum Albumin (BSA)		Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany
CFU-Hill- Basal Medium		STEMCELL Technologies SARL, Grenoble, France
CFU-Hill- Medium Supplements 20ml		STEMCELL Technologies SARL, Grenoble, France
Chaps (3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethylammonio]-propan-sulfonat)		Merck, Darmstadt, Germany
Chloroform		Merck, Darmstadt, Germany
Chlorwasserstoff (HCL)		Carl Roth, Karlsruhe, Germany
Criterion XT Precast Gel 12 % BIS-Tris IPG+1 Well comp		Bio-Rad, Hercules, USA
Dextrose O. G. T., oraler Glukose-Toleranztest,		Roche, Grenach-Wyhlen, Germany

Destilliertes Wasser (dd H ² O)	Laboreinheit Dihazi, Göttingen, Germany
Dimethylformamid (DMF)	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Essigsäure	Carl Roth, Karlsruhe, Germany
Fibronektin 0,1 %.(human)	Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany
Flamingo Farbstoff (Orale flureszent gel stain)	Bio-Rad, Hercules, USA
Formaldehydlösung min.37 %, säurefrei	Merck, Darmstadt, Germany
Glycerol	Carl Roth, Karlsruhe, Germany
Hautantiseptikum, kodan (farblos)	Schülke & Mayr, Norderstedt, Germany
Hank`s Balanced Salt Solution (HBSS)	Lonza, Verviers, Belgium
Iodacetamid	Sigma-Aldrich, St.Luis, USA
Kalziumchlorid	Merck, Darmstadt, Germany
Markerprotein (Bio-Rad procision plus protein kaleidoskop standarts),	Bio-Rad, Hercules, USA
Methanol >99 %	Carl Roth, Karlsruhe, Germany
Mineralöl	Bio-Rad, Hercules, USA
PBS pH 7,4 ; Phosphate Buffered Saline	GIBCO, New York, USA
Protein Assay (Farbstoffkonzentrat)	Bio-Rad, München, Germany
Ready Strip IPG Strips 11 cm, pH 4-7	Bio-Rad, Hercules, USA
Sodium dodecyl sulphate (SDS), ultra-pure	Carl Roth, Karlsruhe, Germany
Trifluoressigsäure (TFA)	Merck, Darmstadt, Germany
Triphenylmethanfarbstoff (Coomassie-Brillant-Blau)	Carl Roth, Karlsruhe, Germany
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (TRIS)	Carl Roth, Karlsruhe, Germany
Triton-x-100	Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany
Trypsin	Promega, Madison, USA
Urea	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA

2.2.2 Kits

ADMA Enzymimmunoassay	DLD Diagnostika, Hamburg, Germany
FITC Active Caspase-3 Apoptosis Kit	BD Bioscience, San Jose, USA
Refraction-2D™ Labeling Kit	NH DyeAGNOSTICS, Halle, Germany
Quantikine Human sICAM Immunoassay	R&D Systems, Minneapolis, USA
Quantikine Human sVCAM/CD106 Immunoassay	R&D Systems, Minneapolis, USA
Quantikine Human TGF-β1 Immunoassay	R&D Systems, Minneapolis, USA
Quantikine Human sVEGF R1/Flt-1 Immunoassay	R&D Systems, Minneapolis, USA
Quantikine Human Angiopoietin 1 Immunoassay	R&D Systems, Minneapolis, USA
Quantikine Human Angiopoietin 2 Immunoassay	R&D Systems, Minneapolis, USA
Quantikine Human VEGF Immunoassay	R&D Systems, Minneapolis, USA
Quantikine Human MMP-9 Immunoassay	R&D Systems, Minneapolis, USA

2.2.3 Antikörper

Name	Spezies	Herkunft
Primäre Antikörper		
FITC labeled Anti-Active Caspase-3 Antibody	Rabbit	BD Bioscience, San Jose, USA
Anti-3/eNOS/NOS TypIII	Mouse	BD Bioscience, San Jose, USA
Sekundäre Antikörper		
Anti-mouse IgG-NL637	Donkey	R&D Systems, Minneapolis, USA

2.3 Studiendesign

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, monozentrische, prospektive, klinisch-experimentelle Beobachtungsstudie, welche von der Ethikkommission Göttingen geprüft, unter der Antragsnummer 19/9/11 registriert sowie in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki genehmigt wurde.

Die Studie teilte sich in zwei zeitlich getrennte Untersuchungsabschnitte, bezeichnet als Studienvisiten I (Visit I) und II (Visit II). Studienvisite I umfasste klinisch-experimentelle Patientenuntersuchungen, welche der operativen Implantation des BAT-Schrittmachers ein bis zwei Tage vorausgingen. Der zweite Untersuchungsabschnitt erfolgte nach 6 Monaten \pm 14 Tage aktiver BAT und umfasste Verlaufs- und Routineuntersuchungen (siehe Abbildung 2.1). Die Ergebnisse und gewonnenen Patientenproben wurden analysiert und verglichen.

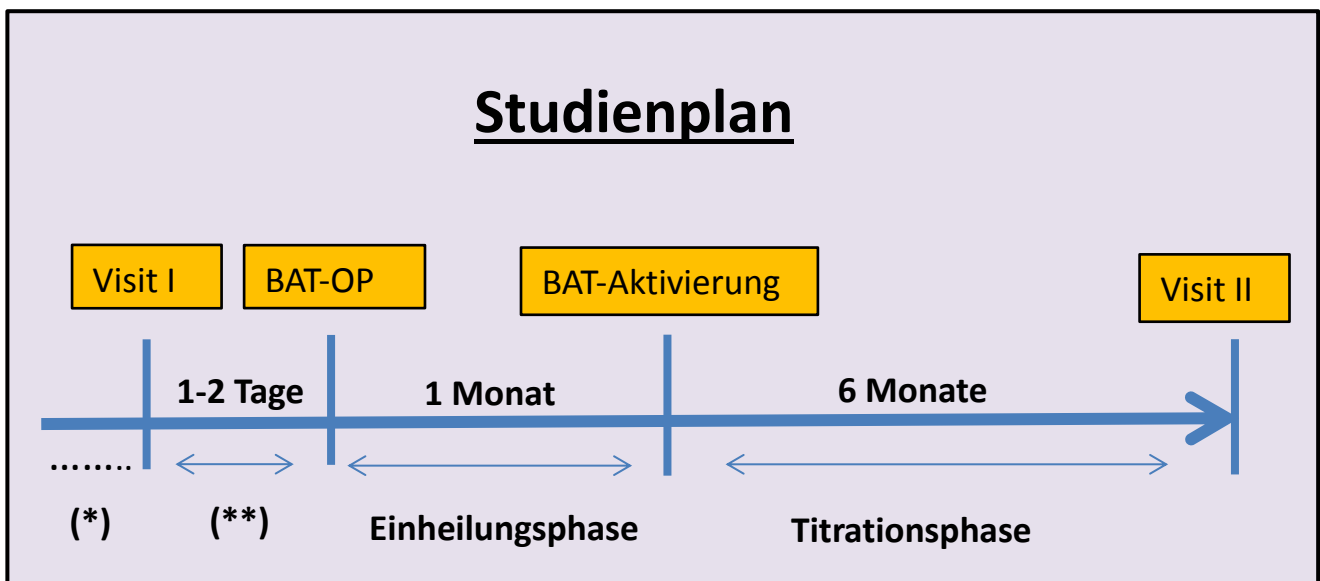


Abb. 2.1: Studiendesign *Screeningphase und Indikationsstellung, ** Phase des Studieneinschlusses/ -ausschlusses

Die Erhebung klinischer Daten sowie die Durchführung spezieller klinisch-experimenteller Untersuchungen wurde im Verlauf der Studienvisiten I und II stets von denselben Untersuchern durchgeführt.

Die operative Patientenversorgung fand durch die Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Göttingen statt. Abgesehen von einer perioperativen Erprobung des BAT-Schrittmachers und der Testung auf Ansprechen in Form eines Blutdruckabfalls, blieb das Aggregat post-operativ zunächst ausgestellt.

Nach einer einmonatigen Einheilungsphase wurde der BAT-Schrittmacher aktiviert, dessen Funktion in den nächsten sechs Monaten gesteigert und auf die medikamentöse Therapie abgestimmt (siehe Titrationsphase in Abb.2.1). In dieser Zeit stellten sich die Patienten in Ein- bis Zweimonatsabständen bzw. nach Bedarf in der BAT-Ambulanz der Uniklinik vor. Bei jedem Patientenkontakt wurden Medikation und BAT-Wirkung geprüft und angepasst sowie Vitalparameter und Blutdruck erhoben.

Die Studie entstand in Zusammenarbeit der Abteilungen für Nephrologie und Rheumatologie, Kardiologie und Pneumologie sowie Psychosomatik und Psychiatrie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG).

Jede dieser Abteilungen vergab eine wissenschaftliche Fragestellung zur Erlangung des Dokortitels an einen Studenten. Ausgehend von der gleichen Studienkohorte, gingen die Doktoranden unabhängig und eigenständig voneinander ihrem Thema nach. Eine gemeinsame Tätigkeit erfolgte lediglich bei der Erfassung von klinischen Daten und Routineparametern, die in die jeweiligen Dissertationen einfließen. Eine präzise Darstellung und Erklärung der einzelnen Doktoranden über den Umfang der Zusammenarbeit ist im Anhang beigefügt. Betreut von Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen (Klinik für psychosomatische Medizin und Psychotherapie), befasste sich die Doktorandin Pia Kohlbecker mit Aspekten des psychischen Befindens und der Lebensqualität unter Einwirkung der BAT. Die Doktorandin Charlotte Schroer, betreut von Prof. Dr. med. Rolf Wachter (Klinik für Kardiologie und Pneumologie), widmete sich den Effekten der BAT auf kardiale Endpunkte.

Die vorliegende Arbeit zur „Analyse organoprotektiver Effekte durch eine Barorezeptorstimulationstherapie zur Behandlung der Therapie-refraktären arteriellen Hypertonie“ entstand unter der Obhut von Prof. Dr. med. Michael Koziol und Dr. med. Manuel Wallbach (beide Klinik für Nephrologie und Rheumatologie).

2.4 Patienten

2.4.1 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten und Indikationsstellung zur BAT erfolgte in den Kliniken Nephrologie und Rheumatologie sowie Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen.

Gemäß der ESC/EHC-Leitlinien, wurden bei der Studienaufnahme die Erfüllung der Diagnosekriterien einer TrHTN geprüft (Mancia et al. 2013) und Patienten mit einer Niereninsuffizienz (CKD) nach den Kriterien der KDIGO definiert (Verbeke et al. 2014). Es erfolgte außerdem der Ausschluss sekundärer Hypertonieformen und die Kontrolle eines Bluthochdrucks ≥ 140 mmHg systolisch bei mindestens drei zeitlich versetzten Messungen, der Einnahme von ≥ 3 Medikamenten inkl. einem Diuretikum oder einer bestehenden Medikamentenunverträglichkeit sowie einer Bluthochdruckbehandlung von ≥ 1 Jahr. Der Prüfarzt klärte die Patienten in einem Gespräch über Ablauf und Risiken der Studie auf.

2.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Tab. 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Therapie-refraktärer arterieller Hypertonus • Indikation zur BAT • unveränderte Medikation für ≥ 3 Monate • ≥ 18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • < 18 Jahre • Kinderwunsch • Schwangerschaft und Stillzeit • unbehandelte sekundäre Hypertonie • Suchterkrankung <p>akute kardiovaskuläre Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karotisstenosen $\geq 70\%$ • instabile Angina • Schlaganfall • TIA in den letzten sechs Monaten
<ul style="list-style-type: none"> • Einwilligungsfähigkeit • schriftliche Einwilligung 	<ul style="list-style-type: none"> • Umstände, die eine Durchführung oder Interpretation der Messgrößen stören • Teilnahme an anderen Studien innerhalb der letzten vier Wochen

TIA = transischämische Attacke

2.4.3 Komplikationen

Die Überwachung hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen durch die BAT erfolgte mindestens viermalig im ersten Jahr nach Implantation in persönlichen Interviews und unter Anwendung eines standardisierten Protokolls. In Abhängigkeit von der klinischen Beeinträchtigung wurden die Nebenwirkungen (*adverse events*) drei Schweregraden zugeordnet (I° = .transiente Beschwerden, keine Intervention notwendig; II° = ärztliche Intervention notwendig; III° = lebensbedrohliche Komplikationen).

2.5 Blutdruckmessungen

2.5.1 Blutdruck unter Praxisbedingungen (BuP)

Bei jeder Studienvisite wurden zu Beginn der Untersuchungen mindestens drei Blutdruckmessungen unter standardisierten Bedingungen (sitzende Position, drei bis fünf Minuten Ruhe, gleiche Tageszeit) im Mindestabstand von zwei Minuten mit dem Blutdruckmessgerät Modell bosso-medicus (Bosch+Sohn GmbH UCO.KG, Jungingen, Deutschland) durchgeführt (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V., Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention 2013). Es wurden die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie die Herzfrequenz ermittelt. Die Messungen erfolgten am rechten Oberarm im Sitzen auf Herzhöhe mit entsprechender Standardmanschette (12-13 cm breit und 35 cm lang; bei Armumfängen >32 cm Verwendung angepasster Manschetten). Der gemittelte Wert der Messungen wurde für die statistischen Auswertungen verwendet. Bei Messwertabweichungen von >15 mmHg erfolgten nach einer drei- bis fünfminütigen Ruhephase erneut Messwiederholungen.

2.5.2 24-h Blutdruck-Messungen (ABPM)

Die Langzeitblutdruckmessung (ABPM) erfolgte gemäß der empfohlenen Durchführung für Studien (Lüders et al. 2013) mit dem Gerät Space Labs Medical, Modell 90207 (Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, USA). In der Zeit von 6:00 Uhr bis 22:00 Uhr erfolgten Messungen im zeitlichen Messabstand von 15 Minuten, der nächtliche Abstand von 22:00 Uhr bis 6:00 Uhr im Abstand von 30 Minuten. Die computergestützte Auswertung zeigte die Mittelwerte von systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckwerten, die Herzfrequenz über 24 Stunden im Tages- und Nachtverlauf sowie den maximalen und minimalen Messwert von systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrücken. Eine gültige Blutdruckaufzeichnung lag vor, wenn mindestens 80 % gültige Messungen erfolgten.

2.5.3 Definition von Therapie-Respondern

Ein Ansprechen der Therapie wurde definiert, wenn der systolische Blutdruck nach sechs Monaten BAT bei der BuP um ≥ 10 mmHg und/oder bei dem ABPM ≥ 5 mmHg sank. Ebenso galt das Erreichen des Zielblutdrucks von ≤ 140 mmHg bzw. ≤ 130 mmHg

systemisch bei Patienten mit Diabetes oder Niereninsuffizienz als ein Ansprechen der Therapie.

2.6 Pulswellenanalyse und Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mittels Applanationstonometrie

Die Messungen wurden unter Verwendung eines SphygmoCor Gerätes (Version 7.0; Atcor Medical, Sydney, Australia) unter standardisierten Bedingungen durchgeführt (annähernd gleiche Zeit, auf dem Rücken liegend, nach zehnmütiger Ruhepause, temperatur-kontrollierter Raum, Medikamenteneinnahme zwei Stunden vor der Untersuchung, Karenz von Tee, Kaffee und Rauchen für sechs Stunden sowie Alkohol von 24 Stunden).

Die Messungen wurden von einem geschulten Untersucher vorgenommen, um intraindividuelle Schwankungen zu minimieren. Der Mittelwert von jeweils zwei durchgeführten Messungen wurde für weitere statistische Zwecke verwendet.

Die Qualität der Messungen wurde durch evaluierte Variablen und visuell akzeptable Pulswellenaufzeichnungen, deren Schwankungen von Pulsgröße und -länge sowie Diastole $\leq 5\%$ und einer mittleren Pulsgröße von mindestens 80 mV sein sollten, von der SphygmoCor Software zu einem Qualitätsindex (%), berechnet. Im Falle der PWV Messung wurde die Zeitdifferenz zwischen EKG-Signal und Aufzeichnungsstelle mit einer Standardabweichung (SD) von $\leq 10\%$ des Mittelwertes gewertet. Der Qualitätsindex wurde in Form eines Operator Indexes von der Software dargestellt und Messungen mit einem Mindestwert von 80 % akzeptiert.

Anhand der im Vorfeld ermittelten mittleren systolischen und diastolischen BuP- Messungen wurde der mittlere Blutdruck (MBP) mit Hilfe der Formel $MBP = DBP + 0,4 \times [SBP - DBP]$ berechnet und zur PWV Analyse verwendet. Zusätzlich erfolgte die Aufzeichnung der radialen Druckkurve über zehn Sekunden bei gleichbleibenden Bedingungen mit Hilfe des SphygmoCor Gerätes. Die SphygmoCor Software berechnete daraufhin den durchschnittlichen radialarteriellen Druckwellenverlauf und ermittelte – unter Anwendung einer validierten allgemeinen Umwandlungsformel – die entsprechende zentral arterielle Druckwellenkurve. Der zentrale Kurvenverlauf des Pulsdrucks (PP) wurde anhand der Aufzeichnungen der radialen Druckkurve erhoben, die ihrerseits durch den BuP kalibriert wurde. Vom

aortalen Druckkurvenverlauf ausgehend, wurden im Verlauf dann weitere Analysen abgeleitet.

Der erste Druckwellenanstieg wurde als Inflexionspunkt-Gipfel (IP) (ausgehende Druckwelle) definiert und die Druckdifferenz zwischen IP und dem maximalen Druckanstieg (Augmentationsdruck (AP)) als reflektierte Druckwelle während der Systole identifiziert (siehe Abb. 2.2). Der Augmentationsindex (Alx) wurde durch das Verhältnis von Augmentation und zentralem PP berechnet ($Alx = \text{Augmentationsdruck} / \text{PP} \times 100$). Um den Einfluss der Herzfrequenz auf den Alx zu senken, wurde der Alx von der SphygmoCor Software auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute korrigiert ($Alx@75$). Darüber hinaus kalkulierte die SphygmoCor Software die Integrale der systolischen und diastolischen Druckzeiten (SPTI/DPTI). Hierbei steht das SPTI in Beziehung zur Herzarbeit und zum kardialen Sauerstoffverbrauch, wohingegen das DPTI ein Maß für die koronare Perfusionszeit

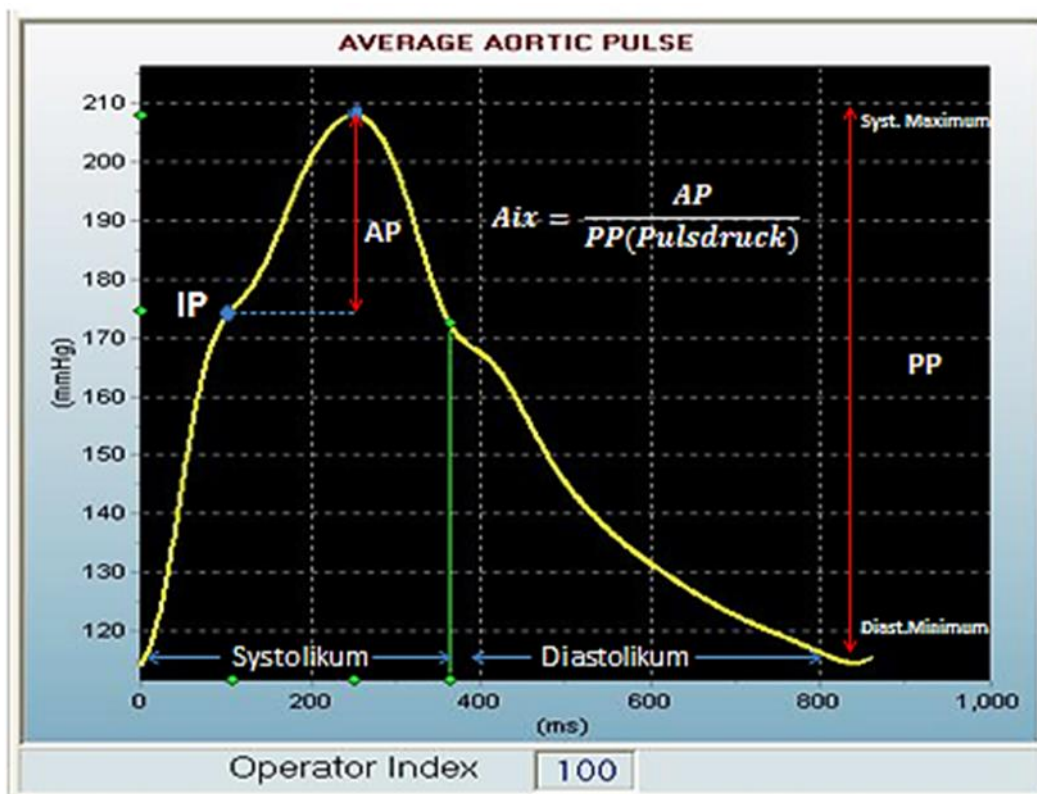


Abb. 2.2: Pulswellenanalyse im Rahmen der Studie (Patient 012, 29.10.2012) IP = Inflexionspunkt, wird mittels Pulswellenanalyse berechnet und gibt an wann sich die reflektierte Pulswelle in der ascendierenden Aorta wieder einfindet; PP = Pulsdruck, ist die Druckdifferenz zwischen systolischem Maximum und diastolischem Minimum; AP = Augmentationsdruck, gibt die systolische Druckerhöhung an; Aix = Augmentationsindex, setzt AP mit PP ins Verhältnis

und den Perfusionsdruck ist. Das Verhältnis kardialer Energieversorgung und dessen Bedarf ($SEVR = DPTI/SPTI$) spiegeln sich in der subendokardialen Variabilitätsratio (SEVR) wider. Die Pulswellengeschwindigkeit wurde aus dem Quotienten von

Pulslaufzeit und Distanz berechnet, wobei die Pulswellendistanz aus der Differenz zwischen Femoralarterie und Jugulum sowie Jugulum und Trigonum caroticum entstand. Die Bestimmung der PWV resultierte aus fortlaufend simultaner Aufzeichnung einer EKG-Ableitung nach Einthoven (II° Konfiguration) und des arteriellen Druckwellenverlaufes an rechter Femoralarterie und Karotide durch das SphygmoCor Gerät. Um intraindividuelle Abweichungen zu minimieren, erfolgten bei beiden Visits Doppelmessungen, deren Durchschnittswerte für die weitere statistische Analyse verwendet wurden. Bei Abweichungen von ≥ 2 m/s wurden zur Bestimmung des Mittelwertes weitere Messwiederholungen durchgeführt. Mit Hilfe von Regressionsgleichungen wurden die PWV-Referenzwerte entsprechender Alterskategorien (PWV voraussichtlich) unter Einbeziehung des MBP berechnet.

2.7 Routineanalysen und Probenverarbeitung

Probengewinnung

Bei mindestens sechs Stunden nüchtern gewesenen Patienten wurde stets im gleichen Zeitraum Blut entnommen. Die Blutentnahme erfolgte während Studienvisite I und Studienvisite II, also morgens zwischen 7:00 und 10:00 Uhr.

Insgesamt wurden je Visite jeweils 70 ml Blut intravenös an der Armbeuge entnommen und 50 ml Mittelstrahlurin gewonnen. Der überwiegende Teil, 55 ml Blut und 5 ml Urin, waren für die Bestimmungen im Routinelabor vorgesehen. Der verbliebene Anteil des Patientenmaterials war für anschließende experimentelle Untersuchungen bestimmt.

Zur Pseudonymisierung wurde jedem Studienteilnehmer ein Nummerncode zugeordnet welcher auf den entsprechenden Protokollen und Patientenproben versehen wurde. Eine separate Patientenidentifikationsliste wurde im Rahmen der ambulanten Nachsorge geführt.

Routineanalysen

Die Bestimmungen von Routinemarkern (siehe Tabelle 3.4) erfolgten anhand validierter Tests in den zertifizierten UMG-Laboren. Aus den gewonnenen Werten wurden nach den in Tabelle 2.2 aufgelisteten validierten Formeln die glomeruläre Filtrationsrate sowie die 24-Stunden-Na⁺-Exkretion berechnet.

Probenverarbeitung und Lagerung

10-15 ml Serum wurden bei 2000 U/min für zehn Minuten zentrifugiert, anschließend aliquotiert und bei -20 °C zur späteren ELISA-Bestimmung von vaskulären Biomarkern eingefroren. Der Mittelstrahlurin wurde bei 3000 U/min, 4 °C für zehn Minuten zentrifugiert, dekantiert, aliquotiert und bei -80 °C für die Proteom-Analyse eingefroren. Zusätzliche Urinproben wurden an das Zentrallabor zur Bestimmung der Proteinurie versandt. Sämtliche aliquotierten Patientenproben wurden innerhalb weniger Stunden verarbeitet, mit anonymisiert codierten Etiketten und einer Identifikationsnummer versehen sowie mit einem Platz im Probenarchiv gekennzeichnet.

Tab. 2.2: Formeln renaler Funktionsparameter

	Formel
GFR nach MDRD⁽¹⁾	$GFR = 175 \times Scr^{-1,154} \times Alter^{0,203} \times 1.212$ (falls schwarze Hautfarbe) $\times 0.742$ (falls weiblich)
GFR nach CKD-EPI (Kreatinin)⁽²⁾	$GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Alter} \times 1.018$ [falls weiblich] $\times 1.159$ [falls schwarze Hautfarbe] *
GFR nach CKD-EPI (Cystatin)⁽³⁾	$GFR = 133 \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{Alter}$ [x 0.932 falls weiblich]**
GFR nach CKD-EPI (Kreatinin-Cystatin)⁽³⁾	$GFR = 135 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\beta \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.996^{Alter}$ [x 0.969 falls weiblich] [x 1.08 falls schwarz]
geschätzte Na⁺- Ausscheidung	$Na^+ = (Urin-Na^+ \times Plasma-Kreatinin) / (Plasma-Na^+ \times Urin-Kreatinin)$
24h-renale Na⁺- Exkretion⁽⁴⁾	$24h Na^+ = 16,3 \sqrt{(Urin - Na^+ / Urin - Kreatinin)} \times$ geschätzte 24h Kreatinin – Exkretion
24h- renale Kreatinin-Exkretion⁽⁵⁾	$24h \text{ Kreatinin}^{(I)} = -12,63 \times A + 15,12 \times G + 7,39 \times KG - 79,90$ $24h \text{ Kreatinin}^{(II)} = -4,72 \times A + 8,58 \times G + 5,09 \times KG - 74,50$

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; MDRD = *modification of diet in renal disease*; Scr = standardisiertes Serum-Kreatinin; κ = 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer; α = -0,329 für Frauen und -0,411 für Männer; *min deutet auf das Minimum des Scr/ κ oder 1; max deutet auf das Maximum des Scr/ κ ; **Scys = standardisiertes Serum-Cystatin C; min deutet auf Minimum von Scr/ κ oder 1; max deutet auf Maximum von Scys/ κ oder 1; β = -0.248 für Frauen und -0,207 für Männer; A = Alter, G = Gewicht, KG = Körpergröße; (I) = für Männer; (II) = für Frauen; ⁽¹⁾(Levey et al. 2007); ⁽²⁾(Levey et al. 2009); ⁽³⁾(Inker et al. 2012); ⁽⁴⁾(Kawasaki et al. 1993); ⁽⁵⁾(Kawasaki et al. 1991)

2.8 Endotheliale Progenitorzellen (EPCs)

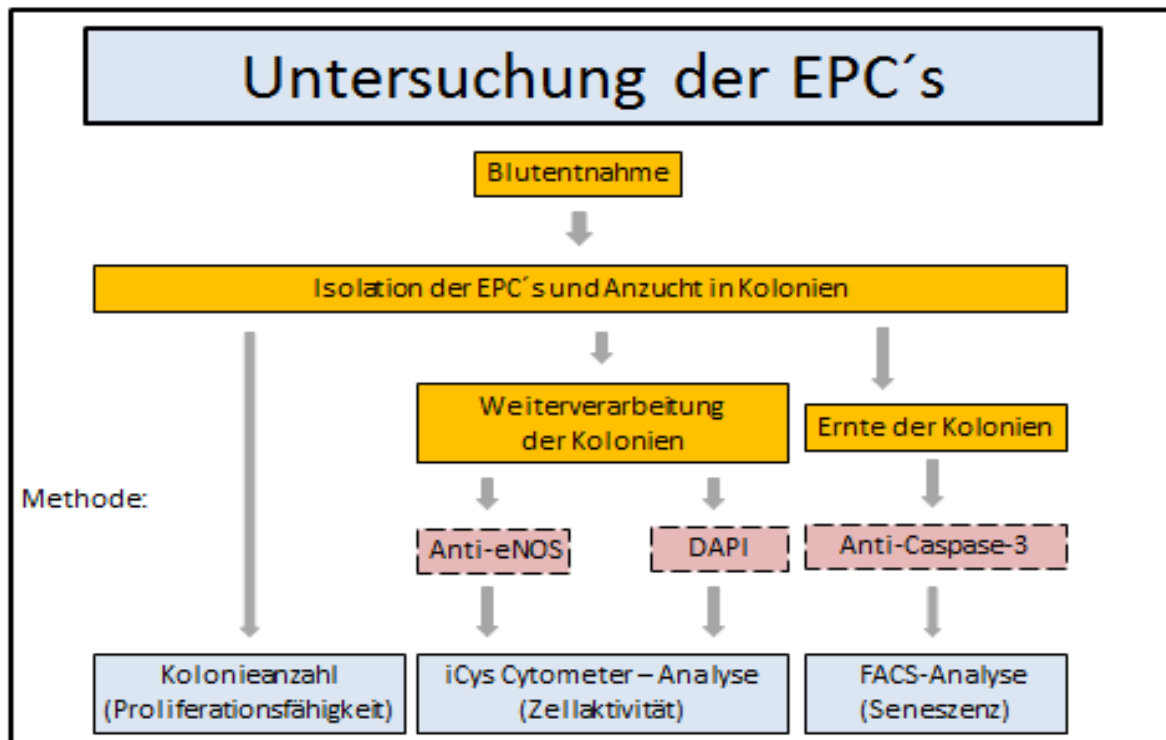


Abb. 2.3: Übersicht angewandter Methoden zur Charakterisierung der EPCs: eNOS = endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase; DAPI = 4,6-Diamidin-2-phenylindol; FACS = *fluorescence activated cell sorting*

2.8.1 Analyse der EPC-Proliferationsfähigkeit

Die Anzucht von EPCs wurde im Labor von Prof. Dr. med. Daniel Patschan, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, durchgeführt. Zunächst wurden 9 ml Blut bei 4 °C mit 1400 U/min für 10 min zentrifugiert, dem Dichtegradienten entsprechend in Biocoll-Separations-Medium (BIOCHROM, Berlin, Germany) aufgetrennt und anschließend 5×10^6 mononukleäre Zellen (MNC's)/2 ml Stammzellmedium (STEMCELL Technologies SARL, Grenoble, France)/Well auf eine mit humanem Fibronectin (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) beschichtete 6 Well-Platte (Becton Dickson Company, Franklin Lakes, USA) gebettet. Es folgte eine 48-stündige Inkubation bei 37 °C, 5 % CO₂-Gehalt und ≥ 95 % Luftfeuchte im Wärmeschrank (Panasonic, Wood Dale, USA). Danach wurden die nicht-adhärenenten Zellen in ihrem Medium in eine Fibronectin beschichtete 24 Well-Platte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) umgebettet und nach drei Tagen Inkubation die gewachsenen EPCs-Kolonien gezählt (Durchlichtmikroskop; Leica, Wetzlar, Deutschland). Als Kolonie galt eine Ansammlung von mindestens 20 zentral gelegenen rundlichen Zellen, die von

wenigstens drei lanzettförmigen EPC-Zellen in der Peripherie umgeben sein sollten (siehe Abbildungen 2.4 A bis C).

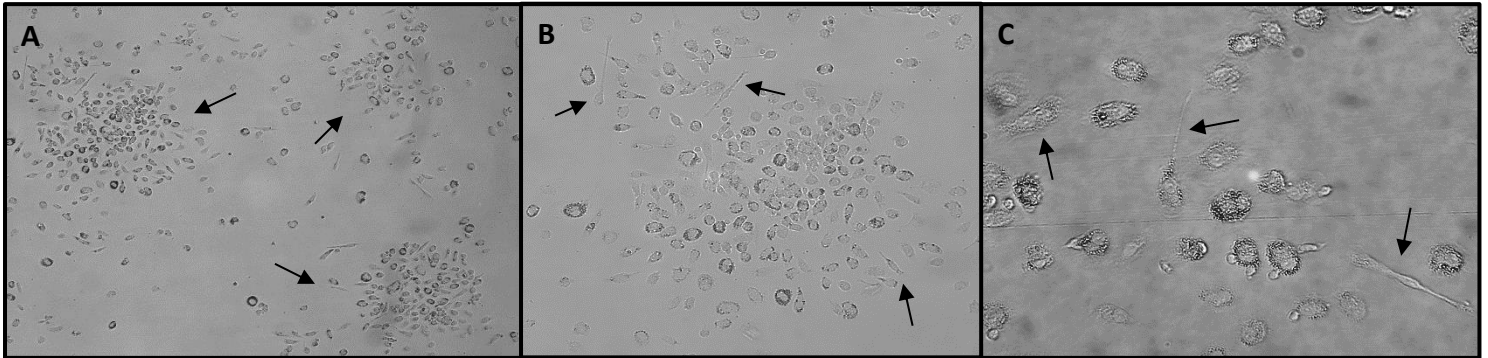


Abb. 2.4 A bis C : Morphologische Charakterisierung einzelner EPC-Kolonien (Probenmaterial: Patient 010 zur Visit II am 08.05.2013). Mikroskopische Darstellung mittels Konfokalmikroskop (Gerät: Axiovert S100 TV, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany; Software: Cell[^]D, Olympus, Athen, Greece); A = 100 fache Vergrößerung, der Bildausschnitt zeigt auf einer Zellkulturplatte drei Ansammlungen von Zellen (siehe Pfeile) welche die Kriterien einer EPC-Kolonie erfüllen (Ansammlung von mindestens 20 zentral gelegenen rundlichen Zellen und wenigstens drei lanzettförmigen EPC-Zellen in der Peripherie); B = 200 fache Vergrößerung eines Bildausschnittes der EPC-Kolonie von A (siehe Pfeil oben links); C = 400 fache Vergrößerung, lanzettförmige EPC-Zellen einer Kolonie außerhalb der Bildabschnitte A und B

Für weitere Untersuchungen zur Zellaktivität wurden die EPC-Kolonien mit Formaldehyd (Merck, Darmstadt, Germany) behandelt, PBS gewaschen und lichtgeschützt bei 4 °C bis 5 °C gekühlt gelagert. Die Verarbeitung erfolgte unter Verwendung des *colony-forming-unit* (CFU) Assays (Hill Liquid Medium Kits, STEMCELL Technologies, Grenoble, France) nach Herstellerangaben sowie nach einem abgewandelten Protokoll von Thum et al. 2007.

2.8.2 Analyse der EPC-Seneszenz

Die gewachsenen EPC-Kolonien wurden zunächst mit PBS kalt gewaschen und geerntet, sodann die Zellzahl/ml EPC-PBS-Lösung ermittelt, bei 1400 U/min für zehn Minuten bei Raumtemperatur (RT) zentrifugiert und anschließend jeweils 1×10^6 Zellen in zwei Messröhrchen überführt. Anhand eines abgewandelten Arbeitsprotokolls des Herstellers, erfolgte die weitere Verarbeitung sowie Färbung der EPCs unter Verwendung des FITC Active Caspase-3 Apoptosis Kits (BD Bioscience, San Jose, USA). Als Verdünnung wurde für die EPC-Färbung ein Verhältnis von 100 μ l Waschpuffer (BD Perm/Wash, BD Bioscience, San Jose, USA) zu 20 μ l Anti-Caspase-3 gewählt. Bei dem Antikörper handelt es sich um einen FITC-gekoppelten Rabbit-Antikörper, welcher gegen aktivierte Caspase-3 Antigene gerichtet ist. Zur Quantifizierung Caspase-3 positiver EPCs wurde die Antikörperlösung gegen eine EPCs Negativ-Kontrolle mittels FACS- (*fluorescence*

activated cell sorting) Gerät (Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany), bestehend aus einem 488 nm Argon Laser, gemessen und mit dem Software-Programm Cell Quest (Becton Dickinson, San Jose, CA) analysiert (siehe Abb. 2.5). Während der FACS-Messungen wurden die vom Gerätehersteller empfohlenen Einstellungen und Hinweise befolgt und durch eine langjährig erfahrene Medizinisch-Technische Angestellte (MTA) durchgeführt.

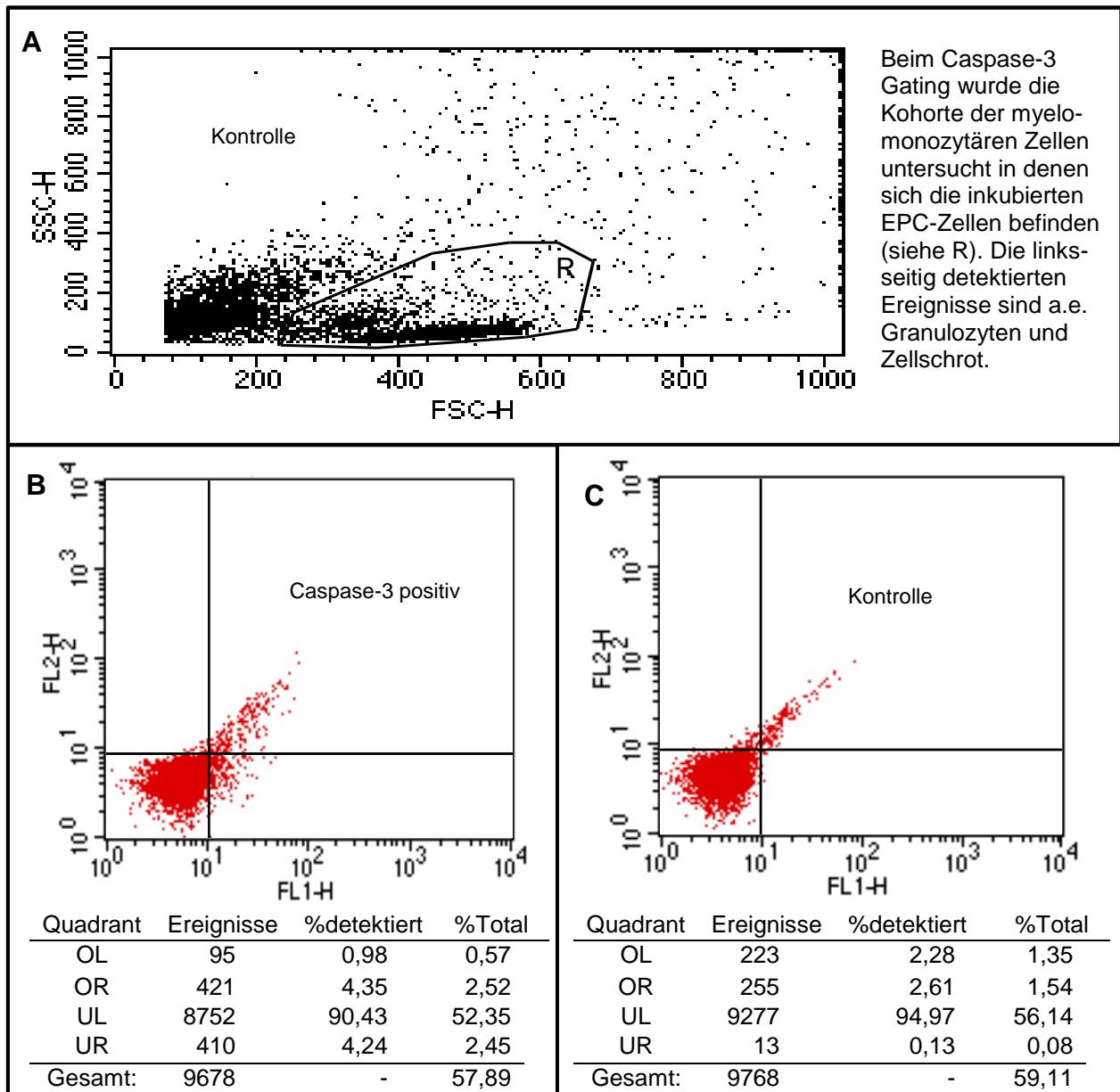


Abb.: 2.5 Charakterisierung der EPC-Zellen mittels FACS-Messung (Patient 032 am 30.04.2014): Jeder Datenpunkt entspricht einer erfassten Zelle. **Abbildung A** = lineare Darstellung der natürlichen Zelleigenschaften innerhalb der Kontrolle in Ampere (totale Ereignisse Kontrolle: 16525, für Caspase-3 positive Probe nicht dargestellt: 16719); SSC = *side-scattered light* (Seitenstreulicht) ist proportional zur Granularität bzw. internen Komplexität; FSC = *forward-scattered light* (Vorwärtsstreulicht) ist proportional zur Zelloberfläche bzw. -größe; H = definiert die Erfassung der maximalen Höhe des Spannungsimpulses pro Zelle; **Abbildung B und C** = logarithmische Darstellung fluoreszierender Zelleigenschaften innerhalb der Caspase-3 positiven Probe versus Kontrolle in Volt; FL1-H = FITC-Active Caspase-3 Färbung; Lokalisation des Quadrantenkreuzes: 10/8; OL = oben links, OR = oben rechts, UL = unten links, UR = unten rechts, R = *rectangle* (Karree)

2.8.3 Analyse der EPC-Zellaktivität

Das Medium wurde aus den Kulturplatten abgesaugt, die EPC-Kolonien mit PBS-gewaschen und in einer zehnmütigen Behandlung mit 0,1 % Triton-X-100 (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) permeabilisiert (siehe Patschan et al. 2009, S.182). Um unspezifische Bindungen zu blocken, folgte die Waschung mit 0,1 prozentiger sterilen PBS-BSA Lösung (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) für weitere zehn Minuten.

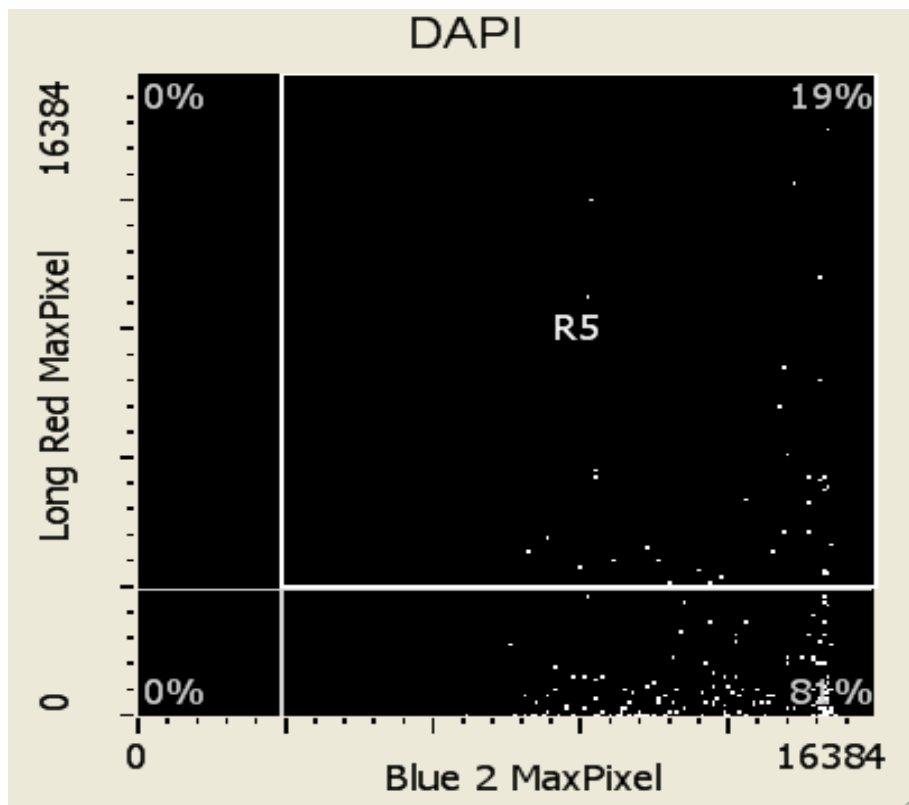


Abb. 2.6: Quantitative Bestimmung der EPC-Zellen mittels Laserscanner: Die x- und y-Achse geben die detektierten Pixelpunkte an (MaxPixel), wobei 16384 Pixel einen 14-Bit-Sättigungsgrad entsprechen. Pixelwerte die größer 16384 sind wurden als 16384 Pixelwerte gewertet. Das *scatter* R5 zeigt DAPI/eNOS doppelpositive EPCs an. y-Achse: Long Red = eNOS positive Zellen; x-Achse: Blue = DAPI positive Zellen

Daraufhin erfolgte die Behandlung der EPC-Kolonien für 24 Stunden bei 4 C° mit dem primären Maus Antikörper Anti-eNOS/NOS Type III (BD Bioscience, San Jose, USA) im Verhältnis 1:100 in PBS-Lösung. Nach erneuter Zellwaschung wurde die Zellkultur lichtgeschützt für eine Stunde mit dem sekundären Antikörper Northern Lights Anti-mouse IgG-NL637 (R&D Systems, Minneapolis, USA) im Verhältnis 1:500 PBS-Lösung gefärbt.

Die Kernfärbung wurde mittels Vitalkernfarbstoff DAPI (MoBiTec, Göttingen, Germany) für zehn Minuten im Verhältnis 1:1000 in H₂O vorgenommen. Anschließend erfolgte die quantitative Bestimmung der Fluoreszenz und die Visualisierung der Proben

(siehe Abb. 2.6 und 2.7) mit Hilfe der Software CompuColor™ des hochauflösenden Laserscanners iCys®Research Imaging Cytometer (ComputeCyte, Westwood, USA) mit einem 20 x Objektiv (Olympus IX 71, Hamburg, Germany) [für DAPI 405 nm (violett) UV-Diode mit 30 mWatt, für Northern Lights Anti-mouse IgG-NL637 633 nm (rot) Helium Neon mit 5 mWatt]. Die erhobenen Daten wurden automatisch von der iCys™Cytometric Analysis Software (ComputeCyte, Westwood, USA) verarbeitet und ausgewertet.

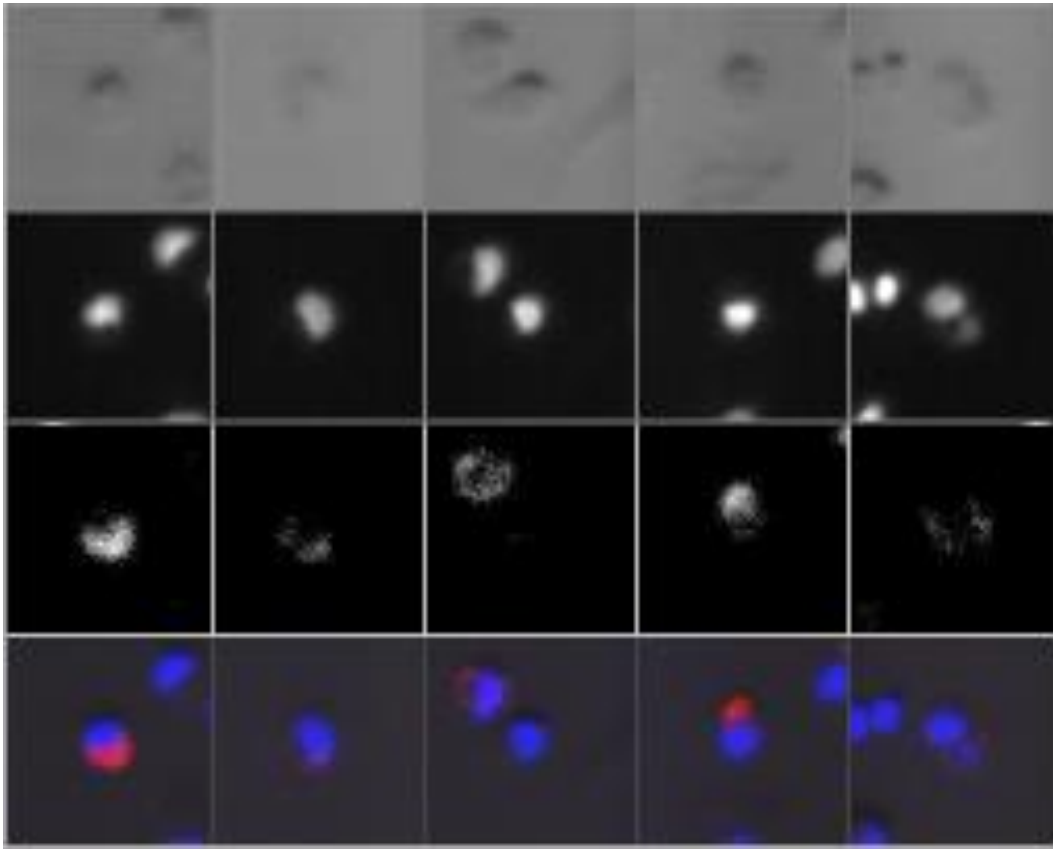


Abb. 2.7: Visualisierung der EPC-Zellen mittels Laserscanner (die in einer Spalte befindlichen Aufnahmen entsprechen jeweils einem Ausschnitt auf der Kulturplatte; eine Reihe stellt unterschiedliche Ausschnitte auf der Kulturplatte dar, die durch dieselbe Methode analysiert wurde): obere Reihe: mikroskopische Aufnahme nativer EPCs; zweite Reihe von oben: Fluoreszenz DAPI positiver EPCs bei 405 nm; dritte Reihe von oben: Fluoreszenz eNOS positiver EPCs bei 633 nm; untere Reihe: Darstellung doppelpositiver EPCs (eNOS = rot, DAPI = blau)

2.9 Biomarker

Serumwerte der Biomarker sICAM, sVCAM, TGF- β_1 , sVEGF R1/FLT-1, Ang-1, Ang-2, MMP-9 und VEGF wurden mit Hilfe von standardisierten ELISAs (*enzyme linked immunosorbent assays*) der Firma R&D Systems (Minneapolis, USA) quantitativ ermittelt. Die Angabe vom Hersteller über Sensitivität (untere Nachweisgrenze) und des gemittelten Inter-Assay-Variationskoeffizienten sind für sICAM 0,049 ng/ml und 5,5 %, sVCAM 0,17 ng/ml und 7 %, TGF- β_1 1,7 pg/ml und 8,26 %, sVEGF R1/FLT-1 1,5 pg/ml und 7,4 %, VEGF 5,0 pg/ml und 7,33 %, Ang-1 1,36 pg/ml und 5,8 %, Ang-2 1,2 pg/ml und 8,97 % sowie für MMP-9 0,156 ng/ml und 7,53 %.

ADMA wurde durch ein ELISA der Firma DLD Diagnostika (Hamburg, Germany) mit einer Sensitivität von 0,05 $\mu\text{mol/l}$ und einem mittlerem Inter-Assay-Variationskoeffizient von 9,45 % bestimmt.

Sämtliche Messungen erfolgten in Doppelbestimmung, und der Durchschnitt beider Assays wurde ermittelt.

Die Biomarker TNF- α , IL-6 und CRP wurden unter Verwendung validierter Messmethoden im nephrologischen Routinelabor der UMG-Labore bestimmt.

2.10 Proteomanalyse

2.10.1 Proteinfällung, Proteinbestimmung und isoelektrische Fokussierung

Im Verlauf der sechsmonatigen BAT wurden Patienten mit einem signifikanten Abfall der Proteinurie identifiziert und anschließend in folgende Gruppen unterteilt: 1. TrHTN mit hypertensiver Nephropathie (HTN-NP), 2. TrHTN mit diabetischer Nephropathie (D.m.-NP). Je Gruppe wurden sechs Patienten mit ausreichend zur Verfügung stehendem Urin und ausreichender Proteinmenge ausgewählt. Ferner wurde der jeweilige Urinanteil mit einem Proteingehalt von 150 µg berechnet und gemeinsam zu einer Gesamtproteinmenge von 900 µg gepoolt (siehe Abb. 2.8). Zur Befreiung der Urinproben von interagierenden Substanzen erfolgten die Fällung der Proteine mit Aceton (Carl Roth, Karlsruhe, Germany) im Verhältnis 1:3 und diverse Trocknungsvorgänge sowie Wasch- und Proteolyseschritte zur Aufbereitung für die weitere Proteinbestimmung (Dihazi et al. 2008). Hierbei bediente man sich der photometrischen Methode nach Bradford, bei welcher der Farbstoff Coomassie-Brillant-Blau [Triphenylmethanfarbstoff (Carl Roth, Karlsruhe, Germany)] Komplexe der zu untersuchenden Proteine bildet und durch Deprotonierung sowie Stabilisierung einen Farbumschlag bewirkt, sodass sich dessen Absorptionsmaximum von 470 nm auf 595 nm verschiebt (Bradford 1976). Mit Hilfe einer Kalibrierkurve konnte aus der erfassten Absorptionsänderung die Konzentration der aufbereiteten Proteinlösung bestimmt werden. Um eine optimale Markierung der Urinproteine mit Fluoreszenzfarbstoffen zu gewährleisten, wurden diese in einer Pufferlösung mit 60 mM Tris [(Trishydroxymethyl-aminomethan) Carl Roth, Karlsruhe, Germany] und einem pH-Wert von 8,5 gelöst.

Insgesamt wurden acht 2D-DIGE-Gele in Doppelbestimmung angefertigt, wobei jeweils die Gruppe der gepoolten D.m.-NP sowie HTN-NP im Zeitverlauf der Visits I und II ein zu untersuchendes Paar ergab. Nach der kovalenten Bindung der Fluoreszenzmarker G-Dyes (NH DyeAGNOSTICS GmbH, Halle, Germany) an Lysinresten der aufbereiteten Urinproteine (50 µg) wurden alle drei Proben der jeweiligen Gruppe in einem Gel untersucht (G-Dye100 für internen Standard, G-Dye200 für D.m.-NP/HTN-NP zur Visit I, G-Dye300 für D.m.-NP/HTN-NP zur Visit II) (siehe Abb. 2.8). Um Unterschiede in der Bindungsaffinität von Fluoreszenzfarbstoffen sowie Proteinen zu erkennen, Variabilitäten zwischen verschiedenen 2D-DIGE-Gelen

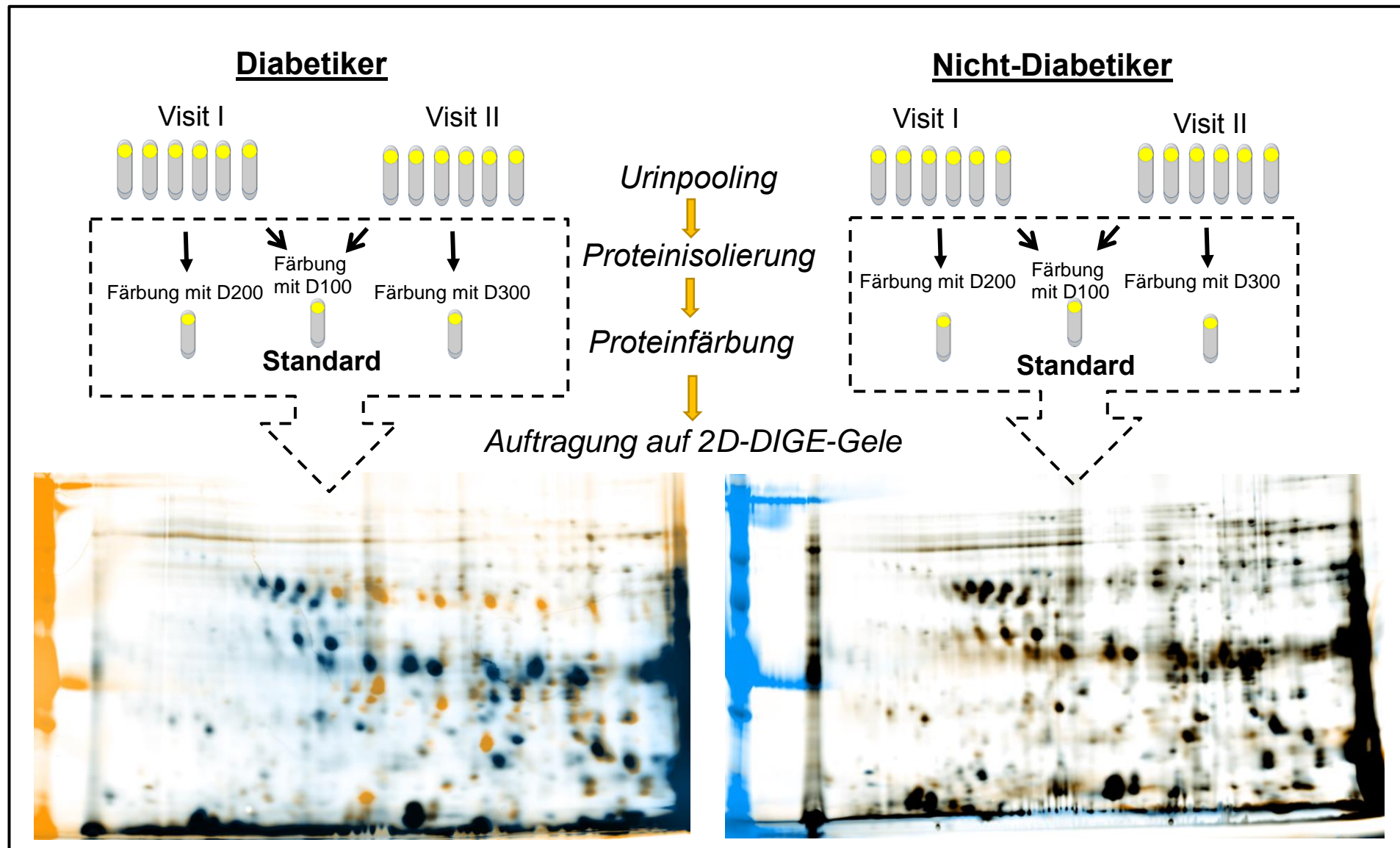


Abb. 2.8: Darstellung über die Verarbeitung der Urinproben und Erstellung der 2D-DIGE-Gele; **Diabetiker:** mit diabetischer Nephropathie, einer Therapie-refraktären Hypertonie und Proteinurie, blau = Proteinspots der Urine zur Visit I, gelb = Proteinspots der Urine zur Visit II, schwarz = überlagerte Proteinspots der Visit I und II **Nicht-Diabetiker:** mit hypertensiver Nephropathie, einer Therapie-refraktären Hypertonie und Proteinurie, blau = Proteinspots der Urine zur Visit I, gelb = Proteinspots der Urine zur Visit II, schwarz = überlagerte Proteinspots der Visit I und II

zu überbrücken und die Daten statistisch quantifizieren zu können, erfolgte die zusätzliche Anfertigung von Gelen mit vertauschter Proteinmarkierung (G-Dye100 für internen Standard, G-Dye300 für D.m.-NP/HTN-NP zur Visit I, G-Dye200 für D.m.-NP/HTN-NP zur Visit II), wie bereits im Vorfeld beschrieben (Pesic et al. 2011). Zuvor wurden die aminreaktiven Cyaninfarbstoffe (CyDye) jeweils in dehydriertem N-Dimethylformamid (DMF, Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) zu einer Stammlösung von 1000 pmol/µl gelöst und das Volumen von 1,5 µl DMF ergänzt, sodass entsprechend Herstellerprotokoll (NH DyeAGNOSTICS GmbH, Halle, Germany) mindestens 400 pmol CyDye, 50 µg Protein markierte. Die Markierungsreaktion wurde im Dunkeln bei 4 °C durchgeführt, nach 10 Minuten mit 10 nmol Lysinpuffer gestoppt, in Puffer (30 mM Tris-HCl pH 8.5, 9.5 M Urea, 2% CHAPS, 130 mM DTT and 2 % *ampholytes* pl 4-7) gelöst und die entsprechenden Proteinproben (G-Dye100, G-Dye300, G-Dye200) vereint.

Das markierte Proteingemisch wurde anschließend mit Rehydrationspuffer um ein Gesamtvolumen von 185 µl ergänzt, auf einen 11 cm IPG pH-Streifen der Skala 4-7 (Bio-Rad Laboratories, CA, USA) aufgetragen und bei Spannungen von 200 V bis 8000 V über 24 Stunden bei RT isoelektrisch fokussiert (siehe Abb. 9a).

2.10.2 Zweidimensionale Proteinauftrennung (2D-DIGE)

Zur Stabilisierung und Reduktion neuentstandener Disulfidbrücken sowie Proteinadsorption folgte im Anschluss an die eindimensionale Proteinaufteilung die Inkubation des IPG-Streifens in SDS [(Sodium Dodecyl Sulfat) Carl Roth, Karlsruhe, Germany] mit DTT- [(1,4Dithiothreitol) Carl Roth, Karlsruhe, Germany] und Iodacetamid- (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) Equilibrierpuffer für jeweils 20 Minuten bei RT. Ferner wurden die Proteine mit 0,25 % Bromophenolblau (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) gefärbt. Die in Elektrophoreseboxen (Bio-Rad, München, Germany) befindlichen Gelkassetten (Bio-Rad, Hercules, USA) wurden mit einem Markerprotein (Bio-Rad Precision Plus Protein Kaleidoskop Standard, Bio-Rad, Hercules, USA) und einem IPG-pH Streifen (Bio-Rad, Hercules, USA) bestückt. Die darin enthaltenen Proteine wurden bei einer Spannung von 200 V etwa 40 Minuten nach ihrem spezifischen Molekulargewicht zweidimensional aufgetrennt (2D-DIGE = two dimensional differential in gel electrophoresis) (siehe Abb. 9b-c).

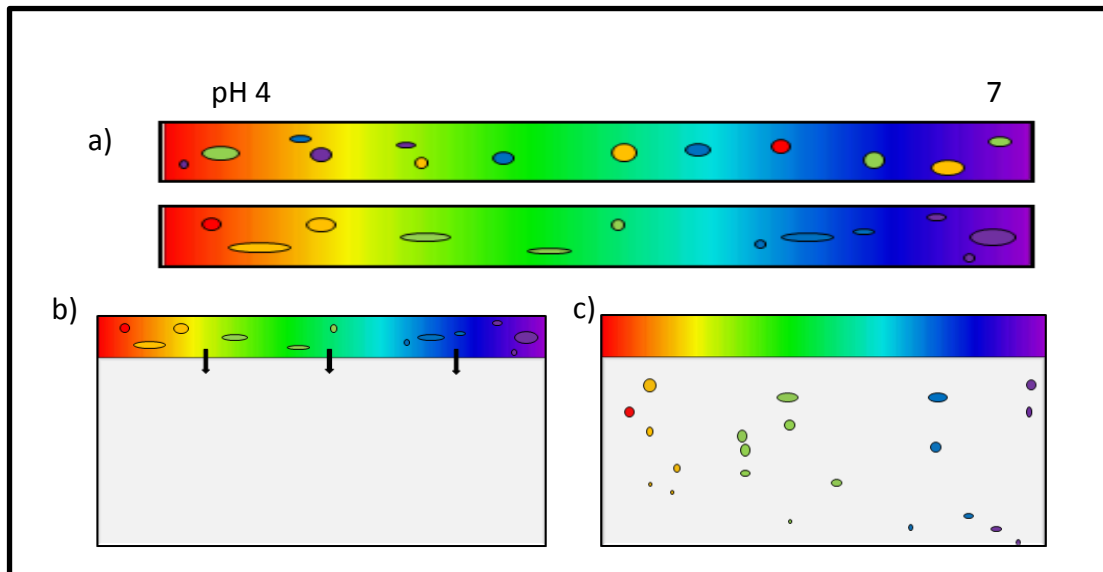


Abb. 2.9 a bis c: Erstellung zweidimensionaler Gele: a) isoelektrische Fokussierung der Proteine entsprechend ihrer Ladung in der 1. Dimension; b und c) zweidimensionale Proteinaufteilung entsprechend dem spezifischen Molekulargewicht

2.10.3 Digitalisierung und Analyse der 2D-DIGE-Gele

Die Fluoreszenzdarstellung der Gele erfolgte unter Verwendung des FLA-5100 Laser-Scanners (FUJIFILM Electronic Imaging Europe GmbH, Kleve, Germany) mit Wellenlängen von 473 nm (für G-Dye100) und einem 510LP Filter, 532 nm (für G-Dye200) und einem 575LP Filter sowie 635 nm (für G-Dye300) und einem 665LP Filter bei einer Spannung von 600 V. Die Bilddateien wurden in einem 16-bit TIFF-Format akquiriert. Im Anschluss daran wurden die Gele in einer Lösung aus Methanol (Carl Roth, Karlsruhe, Germany) und Essigsäure (Carl Roth, Karlsruhe, Germany) für mindestens 60 Minuten fixiert.

Die digitalisierten Gel-Darstellungen wurden mittels der Delta 2D-Software Vision 4.3 (DECODON, Greifswald, Germany) automatisch analysiert, aufeinander abgestimmt und übereinandergelegt, sodass Proteinspots der Visits I und II in einer Darstellung detektiert, eingegrenzt und deren Spotvolumen (entspricht der Pixelintensität über der Spotfläche, siehe auch Appel et al. 1997) bestimmt werden konnten. Abweichungen zwischen den Gelen wurden über das errechnete Spotvolumen der Visit I (D.m.-NP/HTN-NP) und II (D.m.-NP/HTN-NP) sowie des internen Standards durch die Ermittlung eines Volumenstandards korrigiert. Um signifikante Veränderungen der Proteinspots zu detektieren wurde der t-Test mit einem Signifikanzniveau von $<0,01$ durchgeführt. Proteinspots, die im Vergleich zwischen Visit I und II verschwanden,

sichtbar wurden oder in ihren Spotvolumen starke Veränderungen zeigten, wurden für die weitere Identifikation markiert.

2.10.4 Proteinverdau, MALDI-TOF-MS-Identifikation

Nach Fixierung und Färbung der Gele mit Coomassieblau wurden die zu untersuchenden Proteinspots ausgeschnitten, entfärbt und mit Trypsin (Promega, Madison, USA) bei 37 °C über 24 Stunden verdaut (Dihazi et al. 2008). Die Peptidfragmente wurden anschließend aus den Gel-Spots herausgelöst, getrocknet und mit einer Matrix aus α -Cyano-4-hydroxycinnamidsäure auf einer Zielplatte aus Edelstahl kristallisiert. Der Massen-Ladungs-Quotient trypsinverdauter Peptide wurde nach gängigen externen und internen Kalibrierungsstandards am Voyager DE-STR MALDI-TOF (*matrix assisted laser desorption ionization-time of flight*, Applied Biosystems, Darmstadt, Germany) Massenspektrometer (MS) festgesetzt (Dihazi et al. 2008).

2.10.5 Datenbanksuche

Die detektierten Peptidmassen, lieferten einen massenspezifischen Fingerabdruck entsprechender Proteine in Form von Tandem-Massenspektren. Zur Identifikation, Charakterisierung und Quantifizierung von Proteinen erfolgte mit Hilfe der Mascot Software (Matrix Science, London, UK, Vision 2.4.1) eine Datenbanksuche in der *mass spectrometry protein sequences* Datenbank (MSDB) bzw. der National Center for Biotechnology non-redundant (NCBI nr) Datenbank. Die Ergebnisse wurden anschließend mit der SwissProt Datenbank (für Homo sapiens, 20338 Einträge und Enzymverdauung mit Trypsin) abgeglichen. Während der Datenanalyse erfolgte keine Entpackung oder Deisotopisierung. Als Programm wurde eine Mascot Software gewählt welche eine Fragment-Ionen-Massentoleranz von 0,050 Da und Ionentoleranz von 20 PPM nutzte. Der Cysteinbestandteil Carbamidomethyl wurde in der Mascot Software als spezifische Modifikation festgesetzt. Durch Desaminierung entstandene Aminogruppen der Aminosäuren Asparagin und Glutamin sowie Oxidationsprodukte von Methionin wurden in Mascot als variable Modifikationen festgelegt.

2.10.6 Proteinidentifikation

Für die Validierung detektierter Peptide und der Proteinidentifikation wurde die Software Scaffold verwendet (Version: Scaffold_4.4.1.1, Proteom Software Inc., Portland, USA). Die Identifikation eines Peptids wurde akzeptiert, wenn eine Wahrscheinlichkeit >95 % durch den Peptid-Vorhersage-Algorithmus (Keller et al. 2002) unter Anwendung der Scaffold-delta-Massenkorrektur vorlag. Ein Protein galt erst ab einer Wahrscheinlichkeit von >99 % und mindestens 2 erkannten Peptiden als identifiziert. Dabei wurde für die Zuordnung von Proteinwahrscheinlichkeiten der Protein-Vorhersage-Algorithmus (Nesvizhskii et al. 2003) verwendet. Konnten Proteine aufgrund ähnlicher Peptide anhand der MS/MS-Analysen nicht unterschieden werden, wurden diese aus Gründen des Platzmangels gemeinsam gruppiert. Im Falle von Proteinen mit gemeinsamen signifikanten Peptidnachweisen wurden diese in Cluster zusammengefasst. Allen identifizierten Proteinen wurde zusätzlich eine entsprechende GO-Bezeichnung der NCBI (Ashburner et al. 2000) zugeordnet.

2.11 Studiendatenbank

Inhalte der Datenbank enthalten Mess- und Untersuchungsergebnisse der Studienvisiten I und II, um diese gegenüberstellen zu können und eine statistische Auswertung zu ermöglichen.

Tab. 2.3: Erhobene Daten im Rahmen der Studie

Patientenbezogene Daten	Alter
	Geschlecht
	Größe
	Körpergewicht
	Körpermassenindex (BMI)
	Tailienumfang
	Hüftumfang
	Vitalparameter
	Bluthochdruck-assoziierte Symptome
Klinische Daten <ul style="list-style-type: none"> • Risikofaktoren • Endorganschäden • Therapie der Endorganschäden • Andere Begleiterkrankungen 	Rauchen
	Diabetes mellitus
	Hyperlipidämie
	Schlafapnoesyndrom
	Hyperurikämie
	Niereninsuffizienz
	Herz: KHK, Linksherzhypertrophie, Herzinsuffizienz, VHF, Herzinfarkt
	Gefäße: Aorteninsuffizienz, pAVK, Aortenaneurysma, TIA, Apoplex
	Retinopathie
	Nierenersatzverfahren
	Stents, Bypass, Revaskularisation, Herzkatheteruntersuchungen
	Malignom
	Depression
	COPD
	1° bis 3°
	Antihypertensiva
	Lipidsenker
	Antidiabetika
	Diuretika
Gerinnungshemmer	
koronare Medikamente	
Laborwerte	Kleines Blutbild * / Gerinnung *
	Klinische Chemie *
	Nephrologisches Labor **
	Biomarker ***

BMI = *body-mass-index*; VHF = Vorhofflimmern; KHK = koronare Herzkrankheit; TIA = transitorische ischämische Attacke; COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; * siehe Tabelle 3.5, ** siehe Tabelle 3.14, *** siehe Tabellen 3.13 sowie 3.14

2.12 Auswertung und Statistik

Die Statistiksoftware Statistica 12 und Microsoft Excel 2010 werteten die Daten aus. Vor Therapiebeginn (Visit I) wurden diese mit der BAT (Visit II) und Kontrollgruppe verglichen. Entweder wurde dabei ein unabhängiger Einstichproben-t-Test oder Chi-Quadrat-Test zur Ermittlung der Mittelwerte und Verteilungen benutzt.

Abhängig vom Verlauf, wurden die zu untersuchenden Variablen mittels eines Zweistichproben-t-Tests oder Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests analysiert. Um die Daten auf ihre Normalverteilung hin zu prüfen, wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Eine Untersuchung auf mögliche Störfaktoren erfolgte mit Hilfe der Varianzanalyse (ANOVA). Der Chi-Quadrat-Test diente bei der statistischen Auswertung zum Vergleich von Kategorien. Die Ergebnisse wurden als mittlere \pm Standardabweichung (SD) oder als medianer Interquartilsabstand (IQR) für entsprechende Werte der Visits I und II angegeben. Über den Pearsons-Korrelationskoeffizienten wurden Beziehungen von zwei linearen Variablen beschrieben, wobei Extremwerte in einigen Fällen von den Berechnungen ausgeschlossen wurden. Der Grenzwert für eine statistische Signifikanz wurde auf $p < 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von insgesamt 33 aufgenommenen Studienteilnehmern wurden im Verlauf zwei Patienten ausgeschlossen: Ein Patient verstarb aufgrund einer Pneumonie und ein weiterer Patient verpasste die Nachfolgeuntersuchungen.

Bei der anschließenden Auswertung (n = 31) wurden des Weiteren drei Patienten von der Analyse der SphygmoCor-Messung ausgeschlossen: Zwei Patienten zeigten ein Vorhofflimmern, ein Patient hatte einen Qualitätsindex < 80 %, und ein Patient musste wegen unzureichend vorliegender Urinproben von der Urinanalytik ausgeschlossen werden.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei $60,74 \pm 10,49$ Jahren, der mittlere *body mass index* (BMI) bei $32,23 \pm 6,89$ kg/m². 28 Patienten (90 %) hatten Übergewicht mit einem BMI > 25 kg/m², wovon 17 (55 %) an Adipositas (BMI > 30 kg/m²) litten.

Von den 31 Patienten (davon 45 % männlich und 55 % weiblich) hatten 90 % eine chronische Niereninsuffizienz (CKD). Bei der Betrachtung des Nephropathie (NP)-Typs konnten bei 58 % der Patienten eine hypertensive NP, bei 26 % eine diabetische/hypertensive NP und bei 6,5 % eine IgA-Nephritis unterschieden werden (siehe Tab. 3.1). Ein Patient war Nierentransplantatempfänger und zwei Patienten waren dialysepflichtig. Als weiterer kardio-vaskulärer Risikofaktor war bei 32 % der Patienten ein Diabetes mellitus vorhanden, der seit mindestens zwölf Monaten vorlag. Bei 77 % der Patienten kam eine Hyperlipoproteinämie vor, 71 % hatten eine positive Raucheranamnese und 35 % ein Schlafapnoesyndrom. Bei 32 % der Patienten lag außerdem eine KHK sowie bei 16 % ein Herzinfarkt vor (siehe Tab. 3.1).

Die Einteilung des Grades der Niereninsuffizienz erfolgte anhand der errechneten GFR unter Anwendung der CKD-EPI Cystatin C-Formel. Hierbei fanden sich ein Niereninsuffizienz-Stadium ≥ 3 bei 17 Patienten, darunter zwei Patienten mit dialysepflichtigem ESRD-Stadium 5D und ein Nierentransplantatempfänger im Stadium 4T.

Bei zwölf Patienten wurde mindestens neun Monate im Vorfeld der BAT-Therapie eine renale Denervierung durchgeführt, die jedoch nicht zur erwünschten Blutdruckkontrolle

Tab. 3.1: Patientencharakteristika

n = 31	Baseline
Ethnie (kaukasisch)	31 (100 %)
Geschlecht: männlich weiblich	14 (45 %) 17 (55 %)
Alter, Jahre	60,74 ± 10,49
Körpergröße, m	1,67 ± 0,086
Hüftumfang, cm	109,74 ± 16,21
Taillenumfang, cm	107,03 ± 15,68
Taille-Hüft Ratio: männlich weiblich	1,1 ± 0,97 0,9 ± 0,73
Gewicht, kg	90,14 ± 20,61
BMI, kg/m ²	32,23 ± 6,89
Normalgewicht	3 (10 %)
Übergewicht (BMI >25 bis <30)	11 (35 %)
Fettleibigkeit (BMI > 30)	17 (55 %)
Relevante Begleiterkrankungen:	
Diabetes mellitus	10 (32 %)
orale Antidiabetika	3 (10 %)
insulinabhängig	8 (26 %)
Hyperlipoproteinämie	24 (77 %)
Herzinsuffizienz	5 (16 %)
koronare Herzerkrankung	10 (32 %)
Z.n. Herzinfarkt	5 (16 %)
Schlafapnoesyndrom	11 (35 %)
CKD	
I	3 (9,7 %)
II	11 (35 %)
III	10 (32 %)
IV	5 (16 %)
V	2 (6,5 %)
Typ der Nephropathie	
• hypertensive Nephropathie	18 (58 %)
• diabetisch/hypertensive Nephropathie	8 (26 %)
• IgA-Nephritis	2 (6,5 %)
Nierentransplantation	1 (3 %)
dialysepflichtige Patienten	2 (6,5 %)
Raucheranamnese	22 (71 %)
Z.n. renaler Denervierung	12 (39 %)
koronare Revaskularisation	4 (13 %)
periphere Revaskularisation	1 (3 %)
Bypass-Operation	2 (6,5 %)
RV-Schrittmacher	1 (3 %)
zerebrovaskuläre Erkrankung	2 (6,5 %)
AV-Block I°	2 (6,5 %)

Daten dargestellt als MW ± Stabw. oder n (%); BMI = *body-mass-index*, Z.n. = Zustand nach, CKD = chronic kidney disease, IgA = Immunglobulin der Gruppe A; RV = rechtsventrikulär; AV = atrioventrikulär; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; die Einteilung der CKD-Stadien erfolgte anhand der CKD-EPI Cystatin C-Formel

fürte. Weitere Interventionen waren koronare und periphere Revaskularisationen, Bypass-Operationen, eine Resynchronisationstherapie mittels RV-Schrittmacher und zerebrovaskuläre Erkrankungen (siehe Tab. 3.1). Die Routineparameter der Gerinnung, Blutzellen, Elektrolyten sowie Leber- und Entzündungswerte waren zum Studieneinschluss unauffällig (siehe Tab. 3.5). Die Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 3.1. zusammengefasst.

3.2 Klinische Ergebnisse

3.2.1 BuP, ABPM und Antihypertensiva

Nach sechs Monaten BAT sank der periphere systolische, diastolische und MAD des BuP signifikant ($p < 0,01$) (siehe Abb. 3.1 und Tab. 3.2). Der mittlere Abfall der systolischen 24h-Langzeitblutdruckmessungen (ABPM) lag bei $-3,9 \text{ mmHg} \pm 17,7$ ($p = 0,24$). Wegen Fehlmessungen der ABPM-Geräte im Verlauf der Studienvisiten, mussten zwei Patienten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden.

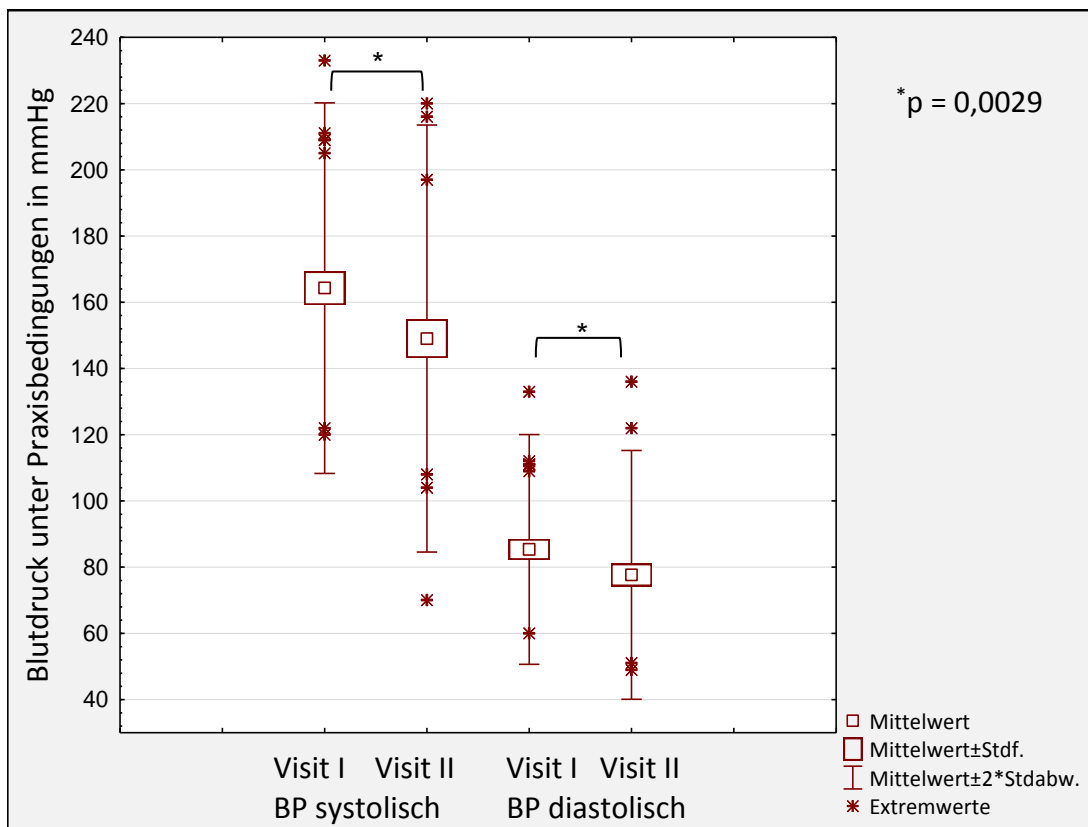


Abb. 3.1: Verlauf systolischer und diastolischer Werte des BuP im Zeitverlauf; BP = Blutdruck, Std. = Standardfehler, Stdabw. = Standardabweichung

Tab. 3.2: Ergebnisse der BuP- und ABPM-Blutdruckmessungen und Responder

	Baseline	Monat 6	P
BuP, n = 31			
systolisch, mmHg	164,3 ± 27,98	149,0 ± 32,2	0,0029
diastolisch, mmHg	85,4 ± 17,4	77,7 ± 18,8	0,0029
MAD, mmHg	116,9 ± 19,9	106,2 ± 22,9	0,0017
Herzfrequenz (/min)	71,7 ± 12,3	68,7 ± 10,7	0,15
ABPM, n = 29			
Gesamt (mmHg)			
MAD	102,7 ± 13,2	100,7 ± 20,96	0,49
systolisch	144,6 ± 17,0	140,7 ± 26,3	0,24
diastolisch	79,3 ± 13,1	76,8 ± 18,2	0,29
Herzfrequenz (/min)	70,2 ± 9,98	69,1 ± 11,3	0,54
systolisch max.	182,6 ± 21,4	183,5 ± 36,2	0,89
systolisch min.	107,4 ± 17,9	100,5 ± 23,1	0,09
diastolisch max.	110,9 ± 19,9	107,1 ± 29,7	0,43
diastolisch min.	54,07 ± 10,8	52,1 ± 13,4	0,45
MAD max.	133,9 ± 15,4	130,7 ± 27,5	0,53
MAD min	74,2 ± 9,7	69,6 ± 14,8	0,17
Pulsdruck	61,8 ± 12,6	60,5 ± 14	0,41
Nachtverlauf (mmHg)			
MAD	97,0 ± 13,4	93,7 ± 19,3	0,2
systolisch	138,3 ± 17,3	132,3 ± 24,2	0,057
diastolisch	73,8 ± 12,9	71,1 ± 16,3	0,19
Herzfrequenz (/min)	65,8 ± 8,3	64,6 ± 9,6	0,34
Dipper	16 (55,2 %)	12 (41,4 %)	0,26
Non-Dipper	13 (44,8 %)	17 (58,6 %)	0,26
Inverted Dipper	1 (3,5 %)	4 (13,8 %)	0,22
Tagesverlauf (mmHg)			
MAD	106,3 ± 13,6	103,5 ± 22,4	0,4
systolisch	148,3 ± 17,7	143,9 ± 28,4	0,26
diastolisch	82,4 ± 13,3	79,6 ± 18,9	0,25
Herzfrequenz (/min)	71,8 ± 10,3	71,5 ± 13,0	0,91
Responder		19/31 (61 %)	

Daten dargestellt als MW ± Stabw. sowie absoluter bzw. prozentualer Anteil, n (%); MAD = mittlerer arterieller Druck, min. = Minimum, max. = Maximum

Hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung und Standardabweichungen (SD) systolischer ABPMs zeigten Poweranalysen einer Stichprobengröße von 63 Patienten mit einer Stärke von 80 % und $\alpha = 0.05$ eine statistische Signifikanz zwischen Baseline- und Sechsmonatsdaten.

Bei der ANOVA zwischen möglichen Störvariablen (RD, D.m., Geschlecht und Raucher) und dem Blutdruck zeigte sich, dass eine RD Einfluss auf systolische Werte des BuP ($p = 0,049$) zur Visit I sowie auf den zeitlichen Verlauf der mittleren arteriellen und systolischen Blutdruckmessungen in der ABPM nimmt ($p = 0,03$ bzw. $p = 0,04$) (siehe Abb. 3.2) Die Variablen D.m., Geschlecht und Raucher waren im zeitlichen Verlauf gegenüber den BuP-Blutdruckwerten unabhängig und in der ABPM unauffällig.

Eine genaue Darstellung der einzelnen Subgruppenanalysen zeigen die Tabellen 3.6 bis 3.9.

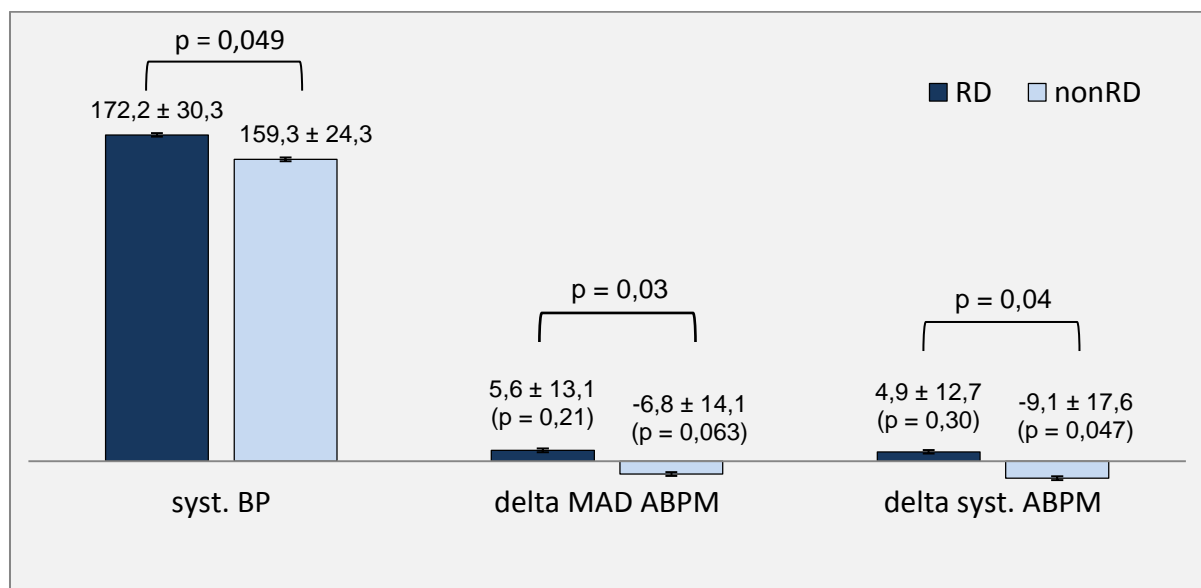


Abb. 3.2: Einfluss der RD auf den syst. BuP und des Δ MAD sowie Δ syst. BP im zeitlichen Verlauf der ABPM; Daten dargestellt als MW \pm Stabw, RD = renale Denervierung, BP = blood pressure, MAD = mittlerer arterieller Druck, ABPM = ambulatory blood pressure measurement, Δ (delta) = Veränderung

Die durchschnittliche Anzahl verschriebener antihypertensiver Medikamente fiel von $6,5 \pm 1,6$ auf $6,1 \pm 1,7$ ($p = 0,09$) ab. Die Menge und/oder Dosis antihypertensiver Arzneien konnte bei 21 von 31 Patienten (68 %) reduziert werden (siehe Tab. 3.3). Analog zur Einteilung nach RD in Responder und Nicht-Responder [i.e. Responder mit einer systolischen BuP-Senkung von ≥ 10 mmHg und/oder ≥ 5 mmHg

Tab. 3.3: Medikamentenübersicht

n = 31	Baseline	Monat 6	p
Anzahl der Antihypertensiva	6,5 \pm 1,6	6,1 \pm 1,7	0,09
Aufteilung nach Klassen:			
ACE-Hemmer	14 (45 %)	14 (45 %)	
AT ₁ -Blocker	18 (58 %)	17 (54 %)	
Aldosteronrezeptorantagonisten	7 (23 %)	6 (19 %)	
Renininhibitoren	7 (23 %)	6 (19 %)	
Beta-Blocker	24 (77 %)	24 (77 %)	
Kalzium-Kanalblocker	23 (74 %)	23 (74 %)	
Schleifendiuretika	17 (54 %)	19 (61 %)	
Thiaziddiuretika	25 (80 %)	23 (74 %)	
Alpha-1-Rezeptorblocker	22 (71 %)	19 (61 %)	
Alpha-2-adrenerge Agonisten	28 (90 %)	20 (64 %)	
Direkte Vasodilatoren	14 (45 %)	15 (48 %)	
Beenden oder Dosisreduktion von mind. einer Antihypertensivaklasse:		21/31 (68 %)	

Daten dargestellt als MW \pm Stabw. oder absoluten bzw. prozentualen Anteil, n (%);

ACE = angiotensin-converting-enzyme, AT₁ = Angiotensin₁

in der ABPM (Mahfoud et al. 2013)], wurden zwölf Patienten (39 %) als Nicht-Responder der BAT klassifiziert. Die Ansprechrate lag bei 61 % bezüglich des Abfalls systolischer BuP-Werte (siehe Tab. 3.2). Die Veränderungen in den ABPM-Messungen erreichten nicht das Signifikanzniveau.

3.2.2 Patientencharakteristika, Symptome, Routineparameter

Die Einteilung in entsprechende BMI-Stadien verbesserte sich bei vier Patienten bzw. führte bei einem Patienten zur Verschlechterung. Zu den Symptomen – die ≥ 50 % der Patienten bei der Visit I angaben – zählten eine innere Unruhe (52 %), Tagesmüdigkeit und Leistungsschwäche (52 %), eine auffallend rote Gesichtsfarbe (52 %) und eine Nykturie (65 %). Eine signifikante Veränderung zeigte sich im Verlauf der BAT hinsichtlich der Müdigkeit bzw. Leistungsschwäche und der empfundenen inneren Unruhe ($p < 0,05$) (siehe Tab. 3.4).

Tab. 3.4: Symptome

n = 31	Baseline 31	6 Monate BAT 31	p
Belastungsdyspnoe	14 (45 %)	15 (48 %)	0,69
Ruhedyspnoe	0 (0 %)	3 (10 %)	0,11
Orthopnoe	7 (23 %)	9 (29 %)	0,58
Periphere Ödeme	9 (29 %)	8 (26 %)	0,74
Pulmonale Rasselgeräusche	1 (3 %)	3 (10 %)	0,18
Kopfschmerzen	14 (45 %)	9 (29 %)	0,18
Innere Unruhe	16 (52 %)	9 (29 %)	0,038
Schwindelgefühl	14 (45 %)	11 (35 %)	0,37
Müdigkeit/Leistungsschwäche	16 (52 %)	21 (68 %)	0,043
Nasenbluten	3 (10 %)	1 (3 %)	0,18
Kurzatmigkeit	10 (32 %)	7 (23 %)	0,31
rote Gesichtsfarbe	16 (52 %)	13 (42 %)	0,31
Sehstörungen	10 (32 %)	10 (32 %)	1,00
Übelkeit	5 (16 %)	4 (13 %)	0,69
Nykturie	20 (65 %)	24 (77 %)	0,21
1 x nachts	6	11	0,18
2 x nachts	11	8	0,31
3 x nachts	2	3	0,69
4 x nachts	1	2	0,6

Die Daten geben den absoluten und prozentualen Anteil an, n (%).

Die Routineparameter stellten sich, bis auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ($p < 0,001$) und alkalische Phosphatase (AP) ($p < 0,05$), im Vergleich zum prä-interventionellen Status im gesamten Beobachtungszeitraum unverändert stabil dar (siehe Tab. 3.5).

Tab. 3.5: Routineparameter

	Baseline	Monat 6	P
n = 31			
Gerinnung			
Quick (%)	103,8 ± 19,8	98,8 ± 25,2	0,21
aPTT (sec)	27,7 ± 4,9	30,7 ± 5,8	0,00028
Blutbild			
Hb (g/dl)	13,6 ± 1,4	13,6 ± 1,5	0,92
Hk (%)	40,7 ± 4,3	40,9 ± 4,5	0,7
Erythrozyten (10 ⁶ /µl)	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,6	0,86
MCV (fl)	88,8 ± 6,1	89,6 ± 6,2	0,08
MCH (pg)	29,7 ± 2,3	29,9 ± 2,5	0,39
MCHC (g/dl)	33,5 ± 1,0	33,3 ± 0,9	0,34
Thrombozyten (10 ³ /µl)	233,4 ± 67,4	230,7 ± 70,7	0,65
Leukozyten (10 ³ /µl)	7,6 ± 2,7	7,1 ± 2,3	0,13
Elektrolyte			
Natrium (mmol/l)	140,9 ± 2,5	140,8 ± 2,3	0,86
Kalium (mmol/l)	4,0 ± 0,6	4,1 ± 0,6	0,28
Calcium (mmol/l)	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	0,60
Leberwerte			
AST (U/l)	27,0 ± 5,3	27,1 ± 7,0	0,96
ALT (U/l)	27,4 ± 10,2	27,7 ± 13,0	0,89
AP (U/l)	75,9 ± 18,2	81,3 ± 21,0	0,0156
GGT (U/l)	46,7 ± 30,5	46,6 ± 34,3	0,98
Entzündungswerte			
CRP (mg/l)	3,8 ± 3,9	5,5 ± 5,4	0,09

Daten dargestellt als MW ± Stabw.; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Hb = Hämoglobin, Hk = Hämatokrit, MCV = *mean corpuscular volume*, MCH = *mean cellular hemoglobin*, MCHC = *mean corpuscular hemoglobin concentration*, AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase, AP = alkalische Phosphatase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, CRP = C-reaktives Protein

3.2.3 CKD-Stadien

Im Verlauf der sechsmonatigen BAT kam es in jeweils fünf Fällen zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der eGFR-abhängigen CKD-Stadien-Einteilung. Bei der Betrachtung der Variablen Geschlecht, RD/keine RD und D.m./kein D.m. auf die CKD-Stadien-Einteilung bei der Visit I und Visit II, zeigte sich im Kruskal-Wallis-ANOVA-Test kein signifikanter Unterschied (Geschlecht: CKD-Stadien zur Visit I $p = 0,63$; CKD-Stadien zur Visit II $p = 0,24$ | RD: CKD-Stadien zur Visit I $p = 0,48$; CKD-Stadien zur Visit II $p = 0,69$ | D.m.: CKD-Stadien zur Visit I $p = 0,96$; CKD-Stadien zur Visit II $p = 0,33$). Ein signifikanter Einfluss dieser Variablen auf eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des CKD-Stadiums im Verlauf der sechsmonatigen BAT konnte nur für die Variable D.m. ($p = 0,04$) gefunden werden (für Geschlecht: $p = 0,211$; für RD: $p = 0,058$). Eine genauere Untersuchung deckte bei vier von neun Diabetikern gegenüber einem von zwanzig Nichtdiabetikern eine Verschlechterung ihres CKD-

Stadiums auf. Eine daraufhin durchgeführte Korrelation der Variable D.m. gegenüber dem CKD-Stadium I bis IV zur Visit I und II zeigte, dass Diabetiker im Verlauf der Therapie zu einer Änderung ihres CKD-Stadiums neigen (für D.m. $r = 0,63$; für kein D.m., $r = 0,76$). Bei einer geringen Stichprobengröße und einem $p < 0,05$ wurde im Vergleich zwischen der CKD-Stadien-Verschlechterung beider Gruppen (D.m. versus kein D.m.) im Fisher-Test ein signifikanter Unterschied knapp verfehlt ($p = 0,0586$).

Tab. 3.6: Subgruppenanalyse von Patienten mit RD und ohne RD

	mit RD			ohne RD			Gesamt		
	Visit I	Visit II	P	Visit I	Visit II	P	Visit I	Visit II	P
Na⁺ Urin-Exkretion	n = 12			n = 18			n = 30		
24-h Na ⁺ -Exkretion (mmol/Tag)	108,5 (22-199)	144,5 (25-365)	0,023	102,3 (35-259)	115,8 (48-213)	0,52	112,0 ± 61,2	134,1 ± 66,9	0,049
fraktionierte Na ⁺ -Exkretion (%)	0,8 (0,04-2)	1,5 (0,46-5,5)	0,011	0,88 (0,14-5,7)	0,9 (0,2-4,9)	0,87	0,8 (0,4-1,6)	1,1 (0,6-1,96)	0,029
Proteinurie	n = 12			n = 18			n = 30		
Protein (mg/l)	198,3 (22-16892)	53,4 (24-5332)	0,24	325,0 (6-4475)	136,2 (6-652)	0,015	225,0 (68-818)	106,8 (36-335)	0,007
Albumin (mg/l)	51,9 (10-7540)	11,7 (5-4010)	0,21	80,1 (10-4380)	31,4 (10-449)	0,008	69,8 (11-435)	19,2 (10-171)	0,0047
Protein/Kreatinin (mg/g Kreatinin)	119,6 (64-17610)	218,3 (48-9472)	0,64	345,0 (17-2828)	157,9 (34-722)	0,012	300,5 (17-17611)	179,8(34-9472)	0,13
Albumin/Kreatinin (mg/g Kreatinin)	47,3 (8-7860)	48,7 (20-7123)	0,94	119,7 (11-2768)	46,8 (9-520)	0,025	56,4 (8-7860)	46,8 (8-7124)	0,074
BuP	n = 12			n = 19			n = 31		
systolisch (mmHg)	172,2 ± 31,6	165,1 ± 35,1	0,36	159,3 ± 25,0	138,9 ± 26,4	0,0028	164,3 ± 27,9	149,0 ± 32,2	0,0029
diastolisch (mmHg)	86,5 ± 21,0	81,9 ± 24,7	0,22	84,6 ± 15,2	74,9 ± 14,0	0,0065	85,4 ± 17,4	77,7 ± 18,8	0,0029
MAD (mmHg)	111,3 (96-162)	106,1 (84-170)	0,27	109,6(87-150)	104,2 (57-124)	0,0048	116,9 ± 19,9	106,2 ± 22,9	0,0017
Herzfrequenz (/min)	68,7 ± 10,7	71,9 ± 11,9	0,25	73,6 ± 13,1	66,6 ± 9,6	0,016	71,7 ± 12,3	68,7 ± 10,7	0,15
ABPM	n = 11			n = 18			n = 29		
MAD (mmHg)	104,7 ± 16,3	110,5 ± 23,7	0,21	101,4 ± 11,2	94,6 ± 17,1	0,063	102,7 ± 13,2	100,7 ± 20,9	0,49
systolisch (mmHg)	149,6 ± 21,1	154,1 ± 27,1	0,30	141,6 ± 13,4	132,5 ± 21,3	0,047	144,6 ± 17,0	140,7 ± 26,3	0,24
diastolisch (mmHg)	80,4 ± 14,4	83,2 ± 19,5	0,34	78,5 ± 12,5	72,9 ± 16,7	0,089	79,3 ± 13,1	76,8 ± 18,2	0,29
Herzfrequenz (/min)	69,9 ± 10,8	70,8 ± 12,2	0,82	70,3 ± 9,8	68,1 ± 11,1	0,28	70,2 ± 9,98	69,1 ± 11,3	0,54
Pulswellenanalyse	n = 12			n = 16			n = 28		
aortal systolisch (mmHg)	157,1 ± 26,0	142,2 ± 29,6	0,06	144,7 ± 28,9	126,2 ± 20,9	0,003	150,0 ± 27,9	133,1 ± 25,8	0,0005
aortal diastolisch (mmHg)	80,1 (62-142)	72,5 (62-142)	0,34	84,3 ± 17,1	73,8 ± 13,1	0,029	85,5 ± 19,9	77,3 ± 18,8	0,016
aortal MAD (mmHg)	115,6 ± 24,2	107,1 ± 26,6	0,15	108,9 ± 20,8	94,9 ± 15,1	0,0089	111,8 ± 22,2	100,1 ± 21,3	0,0027
Augmentationindex (%)	32,0 ± 10,9	26,6 ± 7,2	0,057	29,3 ± 12,4	28,3 ± 8,4	0,68	30,5 ± 11,6	27,6 ± 10,5	0,1
Augmentationsindex bei HF ₇₅ (%)	27,1 ± 8,1	23,8 ± 9,2	0,18	24,9 ± 9,2	22,7 ± 7,4	0,18	25,9 ± 8,7	23,2 ± 8,1	0,05
Augmentationsdruck (mmHg)	22,9 ± 11,3	16,1 ± 5,9	0,04	19,2 ± 12,2	15,6 ± 7,9	0,067	20,8 ± 11,7	15,8 ± 7,1	0,0053
Pulsdruck Amplifikation (%)	123,1 ± 13,2	129,1 ± 10,6	0,11	127,3 ± 19,6	125,9 ± 11,8	0,73	125,5 ± 17,0	127,3 ± 11,2	0,51
aortaler Pulsdruck (mmHg)	69,8 ± 18,7	60,1 ± 16,5	0,095	60,7 ± 20,1	52,4 ± 15,3	0,005	64,6 ± 19,7	55,7 ± 16,1	0,0023
end-systolischer Druck (mmHg)	136,1 ± 23,7	122,2 ± 26,7	0,037	125,9 ± 26,5	109,8 ± 19,7	0,0071	130,3 ± 25,4	115,1 ± 23,3	0,0005
systolic pressure time integral (mmHg)	2961 ± 728	2847 ± 890	0,62	2734,8 ± 598	2287,3 ± 417	0,0033	2831,7 ± 654	2527,3 ± 706	0,0199
diastolic pressure time integral (mmHg)	3795 (3018-6077)	3275 (2891-5704)	0,015	3806,7 ± 769	3403,0 ± 638	0,0334	3884,2 ± 806	3478,2 ± 709	0,0016
Pulswellengeschwindigkeit	n = 11			n = 15			n = 26		
PWV _{cf} (m/s)	10,5 ± 2,9	9,6 ± 2,5	0,24	10,5 ± 2,9	8,6 ± 2,3	0,00006	10,5 ± 2,9	9,0 ± 2,4	0,0001
PWV _{cf-predicted} (m/s)	11,6 ± 2,1	10,2 ± 2,2	0,033	10,1 ± 1,5	9,4 ± 2,0	0,069	10,75 ± 1,9	9,8 ± 2,1	0,004

* Daten dargestellt als MW ± Stabw. oder Median (IQA); RD = renale Denervierung, MAD = mittlerer arterieller Druck, HF = Herzfrequenz, PWV = Pulswellengeschwindigkeit, cf = carotidofemoral, n = Fallzahl, BuP = Blutdruck unter Praxisbedingungen

Tab. 3.7: Subgruppenanalyse von Patienten mit positiver Raucheranamnese und Nichtrauchern (Beschriftung und Erläuterung entspricht Tab. 3.6*)

	Raucher			Nicht-Raucher			Gesamt		
	Visit I	Visit II	P	Visit I	Visit II	P	Visit I	Visit II	P
Na⁺ Urin-Exkretion	n = 22			n = 8			n = 30		
24-h Na ⁺ -Exkretion (mmol/Tag)	107(22-259)	141(25-365)	0,019	90(61-225)	105(48-193)	0,28	112,0 ± 61,2	134,1 ± 66,9	0,049
fraktionierte Na ⁺ -Exkretion (%)	0,8(0,04-5,8)	1,4(0,5-5,5)	0,088	0,8(0,2-1,6)	0,7(0,2-4,7)	0,48	0,8 (0,4-1,6)	1,1 (0,6-1,96)	0,029
Proteinurie	n = 22			n = 8			n = 30		
Protein (mg/l)	225(6-16892)	144(6-5332)	0,0078	181(22-4475)	69(12-582)	0,67	225 (68-818)	106,8 (36-335)	0,007
Albumin (mg/l)	80(10-7540)	45(7-4010)	0,015	40(10-4380)	12(5-366)	0,12	69,8 (11-435)	19,2 (10-171)	0,0047
Protein/Kreatinin (mg/g Kreatinin)	352(17-17611)	204(34-9472)	0,32	182(50-2828)	126(48-249)	0,21	300,5 (17-17611)	179,8 (34-9472)	0,13
Albumin/Kreatinin (mg/g Kreatinin)	162(8-7861)	60(9-7124)	0,35	50(14-2768)	35(10-135)	0,035	56,4 (8-7860)	46,8 (8-7124)	0,074
BuP	n = 22			n = 9			n = 31		
systolisch (mmHg)	163,7 ± 28,9	148,4 ± 35,1	0,02	165,6 ± 27,1	150,6 ± 25,6	0,056	164,3 ± 27,9	149,0 ± 32,2	0,0029
diastolisch (mmHg)	86,8 ± 18,7	79,2 ± 20,2	0,02	81,9 ± 13,9	73,9 ± 15,1	0,067	85,4 ± 17,4	77,7 ± 18,8	0,0029
MAD (mmHg)	117,6 ± 21,0	106,9 ± 24,8	0,015	115,4 ± 18	104,6 ± 18,7	0,047	116,9 ± 19,9	106,2 ± 22,9	0,0017
Herzfrequenz (/min)	69,0 ± 10,5	68,5 ± 9,7	0,83	78,4 ± 14,3	69,0 ± 13,7	0,06	71,7 ± 12,3	68,7 ± 10,7	0,15
ABPM	n = 20			n = 9			n = 29		
MAD (mmHg)	103,7 ± 14,3	102,2 ± 22,9	0,69	100,5 ± 10,6	97,2 ± 16,3	0,53	102,7 ± 13,2	100,7 ± 20,9	0,49
systolisch (mmHg)	144,0 ± 19,3	141,3 ± 28,6	0,46	145,9 ± 11,4	139,5 ± 22,0	0,38	144,6 ± 17,0	140,7 ± 26,3	0,24
diastolisch (mmHg)	81,4 ± 13,4	78,7 ± 19,9	0,36	74,6 ± 11,5	72,6 ± 13,8	0,63	79,3 ± 13,1	76,8 ± 18,2	0,29
Herzfrequenz (/min)	69,9 ± 9,9	69,0 ± 10,1	0,69	70,9 ± 10,8	69,2 ± 14,3	0,64	70,2 ± 9,98	69,1 ± 11,3	0,54
Pulswellenanalyse	n = 19			n = 9			n = 28		
aortal systolisch (mmHg)	151,6 ± 31,2	133,3 ± 26,9	0,0019	146,8 ± 20,6	132,5 ± 24,9	0,12	150,0 ± 27,9	133,1 ± 25,8	0,0005
aortal diastolisch (mmHg)	88,2 ± 21,5	79,5 ± 19,3	0,019	79,8 ± 15,7	72,6 ± 17,7	0,35	85,5 ± 19,9	77,3 ± 18,8	0,016
aortal MAD (mmHg)	113,9 ± 24,7	101,7 ± 21,8	0,005	107,3 ± 15,9	96,7 ± 20,9	0,21	111,8 ± 22,2	100,1 ± 21,3	0,0027
Augmentationindex (%)	33,1 ± 9,7	27,7 ± 8,3	0,0013	24,9 ± 14,0	27,4 ± 7,1	0,54	30,5 ± 11,6	27,6 ± 10,5	0,1
Augmentationsindex bei HF ₇₅ (%)	27,4 ± 8,8	22,9 ± 8,7	0,008	22,7 ± 8,0	23,9 ± 7,0	0,56	25,9 ± 8,7	23,2 ± 8,1	0,05
Augmentationdruck (mmHg)	21,9 ± 10,9	15,2 ± 6,9	0,002	18,6 ± 13,6	17,1 ± 7,5	0,64	20,8 ± 11,7	15,8 ± 7,1	0,0053
Pulsdruck Amplifikation (%)	122,2 ± 12,4	127,7 ± 11,7	0,025	132,4 ± 23,6	126,4 ± 10,7	0,39	125,5 ± 17,0	127,3 ± 11,2	0,51
aortaler Pulsdruck (mmHg)	63,2 ± 20,6	53,8 ± 16,7	0,013	67,6 ± 18,3	59,8 ± 14,7	0,1	64,6 ± 19,7	55,7 ± 16,1	0,0023
end-systolischer Druck (mmHg)	133,1 ± 27,7	116,9 ± 23,6	0,0015	124,3 ± 19,9	111,2 ± 23,5	0,14	130,3 ± 25,4	115,1 ± 23,3	0,0005
systolic pressure time integral (mmHg)	2824,9 ± 747,8	2492,8 ± 733,1	0,021	2846,1 ± 428,9	2600,1 ± 683	0,39	2831,7 ± 654	2527,3 ± 706	0,0199
diastolic pressure time integral (mmHg)	4025,4 ± 837,1	3609,9 ± 709,3	0,0036	3586,0 ± 684,2	3200,2 ± 661	0,18	3884,2 ± 806	3478,2 ± 709	0,0016
Pulswellengeschwindigkeit	n = 18			n = 8			n = 26		
PWV _{cf} (m/s)	10,3 ± 3,1	8,8 ± 2,5	0,0038	10,8 ± 2,6	9,4 ± 2,3	0,0076	10,5 ± 2,9	9,0 ± 2,4	0,0001
PWV _{cf-predicted} (m/s)	10,9 ± 1,9	9,5 ± 1,6	0,0009	10,5 ± 1,7	10,4 ± 3,0	0,81	10,75 ± 1,9	9,8 ± 2,1	0,004

Tab. 3.8: Subgruppenanalyse von Patienten mit Diabetes mellitus und Nichtdiabetikern (Beschriftung und Erläuterung entspricht Tab. 3.6*)

	<u>D.m.</u>			<u>NDM</u>			<u>Gesamt</u>		
	Visit I	Visit II	P	Visit I	Visit II	P	Visit I	Visit II	P
Na⁺ Urin-Exkretion	n = 9			n = 21			n = 30		
24-h Na ⁺ -Exkretion (mmol/Tag)	130 (22-225)	106 (25-365)	0,44	94 (35-259)	133 (48-213)	0,053	112,0 ± 61,2	134,1 ± 66,9	0,049
fraktionierte Na ⁺ -Exkretion (%)	1,1 (0,03-2,0)	0,7 (0,3-5,5)	0,5	1,3±1,4	1,8±1,5	0,058	0,8 (0,4-1,6)	1,1 (0,6-1,96)	0,029
Na Exkretion/CKD-Kreatinin*	2,2 (0,3-6,3)	2,1 (0,5-13,9)	0,68	1,5 (0,5-8,3)	1,8 (0,8-7,8)	0,046	1,8 (0,9-3,1)	2,0 (1,4-3,9)	0,079
Proteinurie	n = 9			n = 21			n = 30		
Protein (mg/l)	457 (132-16892)	364 (24-5332)	0,066	118 (6-4475)	68 (6-870)	0,09	225 (68-818)	106,8 (36-335)	0,007
Albumin (mg/l)	341 (10-7540)	244 (7-4010)	0,16	41 (10-4380)	16 (5-727)	0,006	69,8 (11-435)	19,2 (10-171)	0,0047
Protein/Kreatinin (mg/g Kreatinin)	598 (81-17611)	214 (48-9472)	0,14	122 (17-2828)	136 (34-4073)	0,6	300,5 (17-17611)	179,8 (34-9472)	0,13
Albumin/Kreatinin (mg/g Kreatinin)	446 (8-7861)	135 (9-7124)	0,21	52 (12-2768)	54 (10-3406)	0,22	56,4 (8-7860)	46,8 (8-7124)	0,074
BuP	n = 10			n = 21			n = 31		
systolisch (mmHg)	159,0 ± 26,3	154,6 ± 35,2	0,61	166,8 ± 29	146,4 ± 31,3	0,001	164,3 ± 27,9	149,0 ± 32,2	0,0029
diastolisch (mmHg)	78,5 ± 13,3	77,1 ± 17,9	0,69	88,6 ± 18,4	77,9 ± 19,6	0,0017	85,4 ± 17,4	77,7 ± 18,8	0,0029
MAD (mmHg)	110,7 ± 17,0	108,1 ± 23,7	0,59	119,9 ± 20,9	105,3 ± 23,1	0,001	116,9 ± 19,9	106,2 ± 22,9	0,0017
Herzfrequenz (/min)	71,9 ± 15,5	70,6 ± 9,7	0,72	71,7 ± 10,8	67,7 ± 11,3	0,16	71,7 ± 12,3	68,7 ± 10,7	0,15
ABPM	n = 8			n = 21			n = 29		
MAD (mmHg)	104,6 ± 15,3	104,9 ± 26,4	0,97	101,9 ± 12,5	99,0 ± 19,0	0,33	102,7 ± 13,2	100,7 ± 20,9	0,49
systolisch (mmHg)	151,1 ± 20,3	147,5 ± 35,7	0,696	142,2 ± 15,5	138,1 ± 22,4	0,23	144,6 ± 17,0	140,7 ± 26,3	0,24
diastolisch (mmHg)	78,3 ± 13,3	77,0 ± 19,8	0,80	79,6 ± 13,3	76,7 ± 18,0	0,28	79,3 ± 13,1	76,8 ± 18,2	0,29
Herzfrequenz (/min)	71,3 ± 10,7	70,6 ± 9,1	0,86	69,7 ± 9,9	68,4 ± 12,3	0,55	70,2 ± 9,98	69,1 ± 11,3	0,54
Pulswellenanalyse	n = 10			n = 18			n = 28		
aortal systolisch (mmHg)	150,7 ± 27,6	135,4 ± 28,8	0,057	149,7 ± 28,8	131,8 ± 24,8	0,0046	150,0 ± 27,9	133,1 ± 25,8	0,0005
aortal diastolisch (mmHg)	79,0 ± 16,1	74,9 ± 13,9	0,17	89,1 ± 21,3	78,6 ± 21,2	0,039	85,5 ± 19,9	77,3 ± 18,8	0,016
aortal MAD (mmHg)	107,2 ± 20,8	99,9 ± 20,7	0,12	114,4 ± 23,1	100,3 ± 22,1	0,011	111,8 ± 22,2	100,1 ± 21,3	0,0027
Augmentationindex (%)	30,9 ± 8,1	26,6 ± 7,1	0,07	30,2 ± 13,4	28,1 ± 8,3	0,39	30,5 ± 11,6	27,6 ± 10,5	0,1
Augmentationsindex bei HF ₇₅ (%)	24,9 ± 5,4	23,2 ± 6,5	0,27	26,4 ± 10,2	23,2 ± 9,0	0,11	25,9 ± 8,7	23,2 ± 8,1	0,05
Augmentationdruck (mmHg)	22,6 ± 8,9	16,4 ± 7,2	0,03	19,9 ± 13,2	15,5 ± 7,2	0,067	20,8 ± 11,7	15,8 ± 7,1	0,0053
Pulsdruck Amplifikation (%)	122,9 ± 12,1	128,9 ± 9,2	0,097	126,9 ± 19,4	126,5 ± 12,3	0,89	125,5 ± 17,0	127,3 ± 11,2	0,51
aortaler Pulsdruck (mmHg)	71,7 ± 15,2	60,3 ± 17,7	0,06	60,7 ± 21,1	53,2 ± 14,9	0,02	64,6 ± 19,7	55,7 ± 16,1	0,0023
end-systolischer Druck (mmHg)	127,4 ± 22,9	114,6 ± 23,4	0,049	131,9 ± 27,2	115,4 ± 23,9	0,005	130,3 ± 25,4	115,1 ± 23,3	0,0005
systolic pressure time integral (mmHg)	2768 ± 782	2676 ± 766	0,59	2867 ± 593	2444 ± 679	0,019	2831,7 ± 654	2527,3 ± 706	0,0199
diastolic pressure time integral (mmHg)	3679 ± 602	3314 ± 494	0,019	3998 ± 895	3569 ± 803	0,021	3884,2 ± 806	3478,2 ± 709	0,0016
Pulswellengeschwindigkeit	n = 8			n = 18			n = 26		
PWV _{cf} (m/s)	9,8 ± 2,6	8,9 ± 1,9	0,34	10,8 ± 3,1	9,0 ± 2,7	0,000026	10,5 ± 2,9	9,0 ± 2,4	0,0001
PWV _{cf-predicted} (m/s)	10,6 ± 1,8	10,0 ± 1,8	0,12	10,8 ± 1,9	9,7 ± 2,3	0,015	10,8 ± 1,9	9,8 ± 2,1	0,004

Tab. 3.9: Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit weiblichem und männlichem Geschlecht (Beschriftung und Erläuterung entspricht Tab. 3.6*)

	weiblich			männlich			Gesamt		
	Visit I	Visit II	P	Visit I	Visit II	P	Visit I	Visit II	P
Na⁺ Urin-Exkretion	n = 16			n = 14			n = 30		
24-h Na ⁺ -Exkretion (mmol/Tag)	106,2 ± 56,1	147,1 ± 74,9	0,013	118,6 ± 68,1	119,3 ± 55,3	0,966	112,0 ± 61,2	134,1 ± 66,9	0,049
fraktionierte Na ⁺ -Exkretion (%)	0,75(0,04-5,8)	1,16(0,23-5,1)	0,056	1,1(0,18-4,18)	1,13(0,25-5,51)	0,59	0,8 (0,4-1,6)	1,1 (0,6-1,96)	0,029
Na Exkretion/CKD-Kreatinin*	1,45(0,25-5,7)	1,6(0,78-5,8)	0,044	2,6(0,5-8,3)	2,2(0,5-13,9)	0,68	1,8 (0,9-3,1)	2,0 (1,4-3,9)	0,079
Proteinurie	n = 16			n = 14			n = 30		
Protein (mg/l)	106(6-4475)	63,5(6-869)	0,21	425(6-16892)	203(24-5332)	0,022	225 (68-818)	106,8 (36-335)	0,007
Albumin (mg/l)	17(10-4380)	13(5-727)	0,12	341(10-7540)	171(10-4010)	0,023	69,8 (11-435)	19,2 (10-171)	0,0047
Protein/Kreatinin (mg/g Kreatinin)	120(26-2827)	148(34-4073)	0,78	479(17-17611)	257(48-9472)	0,073	300,5 (17-17611)	179,8 (34-9472)	0,13
Albumin/Kreatinin (mg/g Kreatinin)	46(8-2768)	45(10-3406)	0,41	253(11-7860)	135(9-7124)	0,1	56,4 (8-7860)	46,8 (8-7124)	0,074
BuP	n = 17			n = 14			n = 31		
systolisch (mmHg)	165,8 ± 30,4	148,2 ± 34,6	0,015	162,4 ± 25,7	150,0 ± 30,4	0,1	164,3 ± 27,9	149,0 ± 32,2	0,0029
diastolisch (mmHg)	86,5 ± 19,6	75,8 ± 20,7	0,005	84,0 ± 14,8	79,9 ± 16,6	0,24	85,4 ± 17,4	77,7 ± 18,8	0,0029
MAD (mmHg)	118,2 ± 22,2	104,8 ± 24,7	0,007	115,3 ± 17,6	107,9 ± 21,3	0,12	116,9 ± 19,9	106,2 ± 22,9	0,0017
Herzfrequenz (/min)	73,5 ± 12,9	68,6 ± 11,9	0,22	69,6 ± 11,5	68,7 ± 9,5	0,78	71,7 ± 12,3	68,7 ± 10,7	0,15
ABPM	n = 17			n = 12			n = 29		
MAD (mmHg)	100,1 ± 12,5	98,5 ± 20,7	0,64	106,4 ± 13,7	103,8 ± 21,9	0,63	102,7 ± 13,2	100,7 ± 20,9	0,49
systolisch (mmHg)	141,6 ± 16,2	137,1 ± 24,3	0,31	148,9 ± 18,0	145,8 ± 29,3	0,56	144,6 ± 17,0	140,7 ± 26,3	0,24
diastolisch (mmHg)	76,7 ± 13,9	74,6 ± 19,7	0,48	82,9 ± 11,4	79,8 ± 16,2	0,45	79,3 ± 13,1	76,8 ± 18,2	0,29
Herzfrequenz (/min)	72,5 ± 11,8	69,4 ± 13,0	0,30	67,1 ± 5,9	68,6 ± 9,2	0,36	70,2 ± 9,98	69,1 ± 11,3	0,54
Pulswellenanalyse	n = 17			n = 11			n = 28		
aortal systolisch (mmHg)	149,6 ± 27,2	135,2 ± 23,7	0,033	150,7 ± 30,2	129,8 ± 29,7	0,0026	150,0 ± 27,9	133,1 ± 25,8	0,0005
aortal diastolisch (mmHg)	85,5 ± 22,9	77,6 ± 21,1	0,14	85,6 ± 15,1	76,8 ± 15,5	0,0114	85,5 ± 19,9	77,3 ± 18,8	0,016
aortal MAD (mmHg)	112,3 ± 23,7	101,3 ± 21,5	0,060	111,2 ± 20,7	98,3 ± 21,8	0,0056	111,8 ± 22,2	100,1 ± 21,3	0,0027
Augmentationindex (%)	29,7 ± 13,7	28,8 ± 7,4	0,68	31,6 ± 7,9	25,8 ± 8,4	0,021	30,5 ± 11,6	27,6 ± 10,5	0,1
Augmentationsindex bei HF ₇₅ (%)	26,0 ± 10,2	24,8 ± 7,2	0,44	25,6 ± 6,2	20,8 ± 9,0	0,045	25,9 ± 8,7	23,2 ± 8,1	0,05
Augmentationdruck (mmHg)	20,4 ± 13,1	16,9 ± 6,8	0,169	21,5 ± 9,9	14,1 ± 7,4	0,0028	20,8 ± 11,7	15,8 ± 7,1	0,0053
Pulsdruck Amplifikation (%)	127,9 ± 19,5	125,5 ± 10,9	0,52	121,7 ± 12,1	130,1 ± 11,6	0,03	125,5 ± 17,0	127,3 ± 11,2	0,51
aortaler Pulsdruck (mmHg)	64,4 ± 21,2	57,5 ± 16,7	0,073	65,0 ± 18,1	52,9 ± 15,3	0,011	64,6 ± 19,7	55,7 ± 16,1	0,0023
end-systolischer Druck (mmHg)	130,5 ± 26,6	177,3 ± 22,4	0,03	129,9 ± 24,8	111,7 ± 25,3	0,002	130,3 ± 25,4	115,1 ± 23,3	0,0005
systolic pressure time integral (mmHg)	2870,5 ± 619,2	2585,1 ± 670,1	0,129	2771,9 ± 730,8	2437,9 ± 784,0	0,061	2831,7 ± 654	2527,3 ± 706	0,0199
diastolic pressure time integral (mmHg)	3864,3 ± 919,7	3491,0 ± 761,9	0,05	3914,9 ± 631,4	3458,4 ± 654,1	0,0023	3884,2 ± 806	3478,2 ± 709	0,0016
Pulswellengeschwindigkeit	n = 16			n = 10			n = 26		
PWV _{cf} (m/s)	10,4 ± 3,3	9,1 ± 2,9	0,007	10,5 ± 2,3	8,8 ± 1,5	0,011	10,5 ± 2,9	9,0 ± 2,4	0,0001
PWV _{cf-predicted} (m/s)	10,5 ± 2,0	9,4 ± 2,3	0,04	11,1 ± 1,6	10,3 ± 1,6	0,018	10,75 ± 1,9	9,8 ± 2,1	0,004

3.2.4 Komplikationen

Tabelle 3.10 zeigt eine Übersicht der beobachteten Komplikationen im Verlauf der sechsmonatigen BAT, aufgeteilt in Schweregrade zwischen *adverse events* I° bis *adverse events* III°. Bei 77 % der Patienten traten lokale Missempfindungen als häufigste Beschwerdeform in Erscheinung. Diese wurden entweder als Zahnschmerzen, elektrisierende Wahrnehmung oder ziehender Schmerz, welcher vom Operationsgebiet bis nach submandibulär ausstrahlte, beschrieben. Nach Erstaktivierung des BAT-Schrittmachers und nach dessen Aktivitätsadaption, die im Anschluss an die einmonatige Einheilungsphase vorgenommen wurde, zeigten sich neben Missempfindungen auch pulsatile Muskelkontraktionen im Kopf-Halsbereich (48 %), Heiserkeit (39 %), Dysphagie (26 %) oder Hypotension (19 %).

Tab. 3.10: Übersicht erhobener Komplikationen und Krankenhausaufenthalte im Verlauf der BAT

n = 31	Patienten mit Beschwerden i.R. der BAT	Pat., frei von Beschwerden innerhalb < 6 Monate	Beschwerden > 6 Monate anhaltend
<i>adverse events</i> I°			
Missempfindungen	24 (77 %)	18 (75 %)	6 (25 %)
Taubheit	8 (23 %)	8 (100 %)	-
Muskelkontraktionen	15 (48 %)	13 (87 %)	2 (13 %)
Heiserkeit	12 (39 %)	10 (83 %)	2 (17 %)
Dysphagie	8 (26 %)	7 (88 %)	1 (12 %)
Rekurrenzparese	1 (3 %)	-	1 (100 %)
Wundheilungsstörungen	10 (32 %)	9 (90 %)	1 (10 %)
Hämatome	4 (13 %)	4 (100 %)	-
Hypotension	6 (19 %)	5 (83 %)	1 (17%)
BP-Schwankungen	6 (19 %)	-	-
Schwindel	9 (29 %)	-	-
<i>adverse events</i> II°			
hypertensive Krise	2 (6 %)	-	-
Synkopen	2 (6 %)	-	-
VHF bzw. Vorhofflattern	2 (6 %)	-	-
AV-Block I bis III	1 (3 %)	-	-
<i>adverse events</i> III°			
Apoplex	1 (3 %)	-	-
VZV-Reaktivierung	2 (6 %)	-	-
Patienten mit Krankenhausaufenthalten i.V. der Studie	11(35 %)	-	-
-Krankenhausaufenthalte, (gesamt)	23	-	-
-Blutdruck/BAT- assoziiert	7(30 %)	-	-

Die Daten geben den absoluten und prozentualen Anteil an, n (%); BP = *blood pressure*, VZV = Varizella-Zoster-Virus, VHF = Vorhofflimmern, i.V. = im Verlauf, Pat. = Patient

Nach Anpassung der BAT-Schrittmacheraktivität verschwanden die vorgenannten Beschwerden in über 80 % der Fälle innerhalb von sechs Monaten. Perioperativ kam es bei einer Patientin zum Apoplex mit hemifacialer Parese und unter aktivierter BAT zur Trigemini neuralgie, was eine vorübergehende Abschaltung des Gerätes erforderte. In einem weiteren Fall trat eine einseitige Rekurrenzparese auf. Parallel zum Studienverlauf mussten sich elf der Patienten (35 %) einer stationären Behandlung unterziehen (Cholezystektomie, Magen-CA, Pneumonie, Pneumothorax [drei Monate postoperativ, nicht mit BAT assoziiert], psychosomatische Therapie, Septumplastik, Ablatio retinae, Myokardinfarkt), wovon 30 % der stationären Aufnahmen durch Blutdruckentgleisungen und einer Verschlechterung oder neu aufgetretenen Niereninsuffizienz bedingt waren. Während der BAT kam es bei jeweils zwei Patienten zu einer Reaktivierung der Varizella-Zoster-Infektion (VZV), einem neu aufgetretenen Vorhofflimmern oder -flattern und bei einem weiteren Patienten zu einem AV-Block I.

3.3 Vaskuläre Endpunkte

3.3.1 Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit

Alle analysierten Pulswellenmessungen ($n = 28$) erfüllten die zuvor beschriebenen Qualitätsstandards (Tomlinson 2012). So lag der mittlere Qualitätsindex bei 94 ± 6 % und der Intraklassen-Korrelationskoeffizient für die PWV Messungen bei 9,8 %.

Die BAT senkte nach sechs Monaten Aktivierung den zentral aortalen systolischen Blutdruck von $150,0 \pm 27,9$ auf $133,1 \pm 25,8$ mmHg ($p < 0,01$), den zentral aortalen diastolischen Blutdruck von $85,5 \pm 19,9$ auf $77,3 \pm 18,8$ mmHg ($p = 0,016$) sowie den zentralen Pulsdruck von $64,6 \pm 19,7$ auf $55,7 \pm 16,1$ mmHg ($p < 0,01$) signifikant. Darüber hinaus fielen der zentrale Augmentationsdruck von $20,8 \pm 11,7$ auf $15,8 \pm 7,1$ und der end-systolische Druck von $130,3 \pm 25,4$ mmHg auf $115,1 \pm 23,3$ mmHg ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$) ab. Der Augmentationsindex (Alx) blieb unverändert, wohingegen der frequenzkorrigierte Alx@75 von $25,9 \pm 8,7$ auf $23,2 \pm 8,1$ % ($p = 0,05006$) sank. Der SPTI verminderte sich von $2831,7 \pm 653,7$ auf $2527,3 \pm 706,5$ ($p < 0,05$) und der DPTI von $3884,2 \pm 805,96$ auf $3478,2 \pm 709,1$ mmHg ($p < 0,01$) signifikant, wohingegen die SEVR und Ejektionsdauer konstant blieben (siehe Tab. 3.11).

Die Erhebung der PWV erfolgte an 26 Patienten, da bei zwei Patienten Signale der tonometrisch carotido-femoralarteriellen (cf) Messung konstitutionell nur eingeschränkt möglich waren. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der PWV_{cf} von $10,5 \pm 2,9$ auf $9,0 \pm 2,4$ m/s ($p < 0,001$) sowie der $PWV_{cf-predicted}$ von $10,75 \pm 1,9$ auf $9,8 \pm 2,1$ m/s ($p < 0,05$). Die Differenz aus PWV_{cf} minus $PWV_{cf-predicted}$ ($p = 0,24$) erfüllte nach sechsmonatiger BAT nicht das Signifikanzniveau.

Tab. 3.11: Ergebnisse der Pulswellenanalyse und -geschwindigkeit

n = 28	Baseline	6 Monate	p
peripher systolisch (mmHg)	163,3 ± 27,5	146,8 ± 27,8	0,0017
peripher diastolisch (mmHg)	84,1 ± 19,7	76,2 ± 18,5	0,017
peripher MAD (mmHg)	112,1 ± 22,1	99,8 ± 20,97	0,0015
aortal systolisch (mmHg)	150,0 ± 27,9	133,1 ± 25,8	0,0005
aortal diastolisch (mmHg)	85,5 ± 19,9	77,3 ± 18,8	0,016
aortal MAD (mmHg)	111,8 ± 22,2	100,1 ± 21,3	0,0027
Herzfrequenz (Schläge/min)	65,5 ± 11,1	65,9 ± 10,5	0,8
Augmentationindex (%)	30,5 ± 11,6	27,6 ± 10,5	0,1
Augmentationsindex bei HF ₇₅ (%)	25,9 ± 8,7	23,2 ± 8,1	0,05006
Augmentationsdruck (mmHg)	20,8 ± 11,7	15,8 ± 7,1	0,0053
Pulsdruck Amplifikation (%)	125,5 ± 17,0	127,3 ± 11,2	0,51
aortaler Pulsdruck (mmHg)	64,6 ± 19,7	55,7 ± 16,1	0,0023
end-systolischer Druck (mmHg)	130,3 ± 25,4	115,1 ± 23,3	0,00047
systolic pressure time integral (mmHg)	2831,7 ± 653,7	2527,3 ± 706,5	0,0199
diastolic pressure time integral (mmHg)	3884,2 ± 805,96	3478,2 ± 709,1	0,0016
Ejection duration (ms)	330,6 ± 32,0	326,5 ± 28,1	0,5
Ejection duration (%)	35,7 ± 3,9	35,6 ± 4,1	0,9
SEVR (%)	140,9 ± 25,7	143,4 ± 31,1	0,6
PWV_{cf} (m/s)	10,5 ± 2,9	9,0 ± 2,4	0,00013
$PWV_{cf-predicted}$ (m/s)	10,75 ± 1,9	9,8 ± 2,1	0,004
$PWV_{cf} - PWV_{cf-predicted}$ (m/s)	-0,28 ± 2,9	-0,75 ± 2,8	0,24

Daten dargestellt als MW ± Stabw.; MAD = mittlerer arterieller Druck, HF = Herzfrequenz, SEVR = *subendocardial viability ratio*, PWV = *puls wave velocity*, cf = carotido-femoralarteriell

Es wurde eine ANOVA-Analyse durchgeführt, um festzustellen, ob eine im Voraus erfolgte RD, ein bestehender D.m., das Geschlecht sowie das Stadium einer bestehenden chronischen Nierenerkrankung (CKD) oder Proteinurie Einfluss auf die Effekte der BAT haben.

Es zeigten sich bei den zu untersuchenden Variablen keine Unterschiede. Im Fall der positiven Raucheranamnese konnte in der ANOVA-Analyse ein signifikanter Einfluss auf die Zielvariablen $Alx@75$ ($p = 0,037$) und der Pulsdruckamplifikation ($p = 0,047$)

festgestellt werden. Eine genaue Betrachtung jeweiliger Subgruppen findet sich in den Tabellen 3.6 bis 3.9.

Um die Ergebnisse auf Störfaktoren zu testen (z.B. Regression zur Mitte oder non-Adhärenz), wurden nach sechs Monaten bei zwei Patienten Messungen mit angestelltem/ausgestelltem Aggregat durchgeführt. Dabei zeigten sich akut und reversibel feststellbare Effekte hinsichtlich untersuchter Variablen (siehe Tab. 3.12).

Tab. 3.12: Aortale Hämodynamik zweier Patienten nach initialem ON/OFF-Versuch nach 6 Monaten BAT

BAT	Patient 1		Patient 2	
	ON	OFF	ON	OFF
aortal systolisch (mmHg)	127	143	129	131
aortal diastolisch (mmHg)	89	95	92	93
aortal MAD (mmHg)	104	114	105	108
Augmentationsindex (%)	31	41	17	24
Augmentationsindex bei @75 (%)	30	39	12	17
Augmentationsdruck (mmHg)	12	19	6	9
aortaler Pulsdruck (mmHg)	38	48	37	38
SEVR (%)	139	130	155	152
PWV _{cf} (m/s)	9,0	9,6	7,6	8,1

MAD = mittlerer arterieller Druck, SEVR = *subendothelial variability ratio*, PWV_{cf} = Pulswellengeschwindigkeit carotidofemoral, BAT = Barorezeptorstimulationstherapie

3.3.2 EPCs

Nach sechsmonatiger BAT zeigte sich bei der Anzahl gezählter EPCs-Kolonien keine Veränderungen ($47,54 \pm 57,73$ vs. $32,75 \pm 60,5$ colonies/Well ($p = 0,125$)) [$n = 30$]. Des Weiteren blieben Caspase-3 positive ($n = 19$) als auch eNOS ($n = 11$) positive EPCs unverändert $4,7 \pm 2,8$ vs. $6,8 \pm 5,8$ % ($p = 0,19$), $29,7 \pm 26,7$ vs. $27,9 \pm 31,3$ % ($p = 0,86$). Aufgrund bakterieller Verunreinigung wurden Proben von einem Patienten von der EPCs-Inkubation ausgeschlossen. Die weitere Analytik des Aktivitätsmarkers eNOS und Apoptosemarkers Caspase-3 konnte aufgrund der Kolonienzahlen nur bei elf bzw. 19 von 31 Patienten durchgeführt werden.

3.3.3 Biomarker

Die vaskulären Biomarker wiesen nach sechs Monaten BAT keine Unterschiede auf. Neben serologischer Routineanalysen der Biomarker IL-6 und TNF- α wurden im Rahmen der zur Verfügung stehenden Mittel weitere serologische Untersuchungen auf 20 Patienten beschränkt. In diese Betrachtung flossen Proben von 13

Studienteilnehmern mit einem Abfall der Proteinurie sowie sieben Studienteilnehmer ohne Rückgang der Proteinurie ein (siehe Tab. 3.13).

Mittels Varianzanalyse wurde der Einfluss der Proteinurieveränderung gegenüber dem Verhalten der Biomarker im zeitlichen Verlauf der BAT betrachtet. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Effekte [VEGF: $p = 0,73$, VEGF-FLT-1: $p = 0,85$, Ang-2: $p = 0,58$, sICAM: $p = 0,53$, sVCAM: $p = 0,6$, TGF- β_1 : $p = 0,69$, ADMA: $p = 0,85$, TNF- α $p = 0,42$, IL-6 $p = 0,54$ und MMP-9: $p = 0,82$].

Tab. 3.13: Serologische Biomarker

Biomarker	Visit I	Visit II	Tendenz	p
n = 20				
VEGF (pg/ml)	311.4 \pm 176.6	376.3 \pm 198.1	↑	$p=0.14$
VEGF-FLT-1 (pg/ml)	99.5 \pm 43.7	98.5 \pm 26.9	→	$p=0.9$
Ang-2 (pg/ml)	7459.5 \pm 5172.1	7676.5 \pm 3818.6	→	$p=0.71$
sICAM (ng/ml)	162.2 \pm 44.0	167.9 \pm 38.0	→	$p=0.59$
sVCAM (ng/ml)	879.1 \pm 386.35	943.1 \pm 343.3	→	$p=0.26$
TGF- β_1 (pg/ml)	37538.1 \pm 18808.7	30490.5 \pm 9340.1	↓	$p=0.10$
ADMA (μ mol/l)	0.99 \pm 0.3	1.0 \pm 0.34	→	$p=0.93$
MMP-9 (ng/ml)	489.2 \pm 194.1	562.6 \pm 230.2	↑	$p=0.06$
n=31				
IL-6 (pg/l)	4.3 \pm 3.4	7.7 \pm 15.4	→	$p=0.26$
TNF- α (pg/l)	11.3 \pm 4.6	13.6 \pm 10.6	→	$p=0.22$

Daten dargestellt als MW \pm Stabw.; VEGF = *vascular endothelial growth factor*, VEGF-FLT-1 = *vascular endothelial growth factor receptor FMS like tyrosine kinase 1*, Ang-2 = *Angiopoitin 2*, sICAM = *soluble intercellular adhesion molecule 1*, sVCAM = *soluble vascular cell adhesion molecule*, TGF- β_1 = *transformierender Wachstumsfaktor beta 1*, ADMA = *asymmetrisches Dimethylarginin*, MMP-9 = *Matrix-Metallo-Proteinase 9*, ↑ = ansteigend, ↓ = abfallend, → = gleichbleibend

3.4 Renale Endpunkte

3.4.1 Verlauf der Proteinurie

Zur Aufnahmeuntersuchung fand sich bei 21 von 29 Patienten (72,5 %) eine Albuminurie. Nach sechs Monaten BAT sank die Albuminurie um einen Median von -36 % (-77,4 - 0,0 %) ($p = 0,0047$) und die Gesamt-Proteinurie um einen Median von -38,96 % (-79,1 - 27,4 %) ($p = 0,007$). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3.14 und Abbildung 3.3 dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit Mikroalbuminurie veränderte sich von 13 auf 14, die mit Makroalbuminurie von 8 auf 6 ($p = 0,42$) (siehe Abb. 3.4). Der systolische BuP-Abfall und die Reduktion der Albuminurie zeigten eine signifikante positive Korrelation von $r = 0,44$ und $p = 0,017$ (siehe Abb. 3.5). Baseline-Proteinurie und systolischer BuP zeigten bei 31 Patienten keine

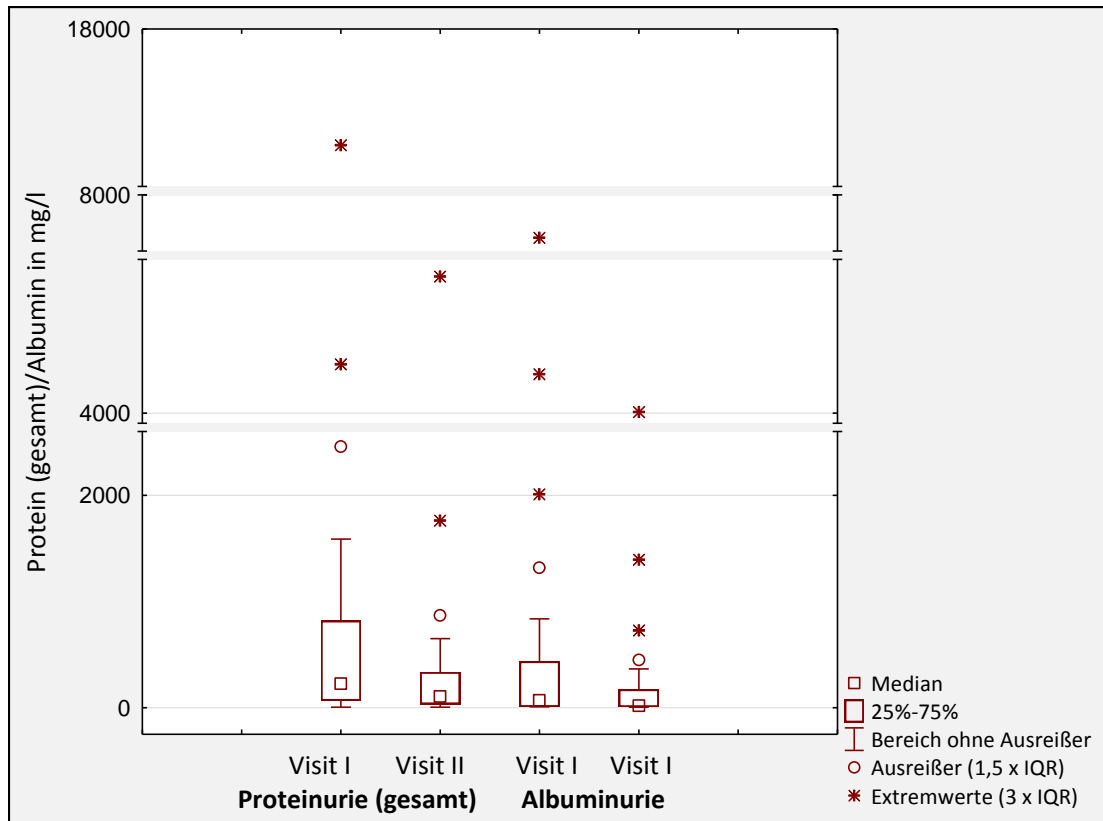


Abb. 3.3: Absenkung der Proteinurie und Albuminurie im Rahmen der BAT: Darstellung der Daten als Boxplot sowie Skalenunterbrechung der y-Achse. IQR = *interquartile range*,

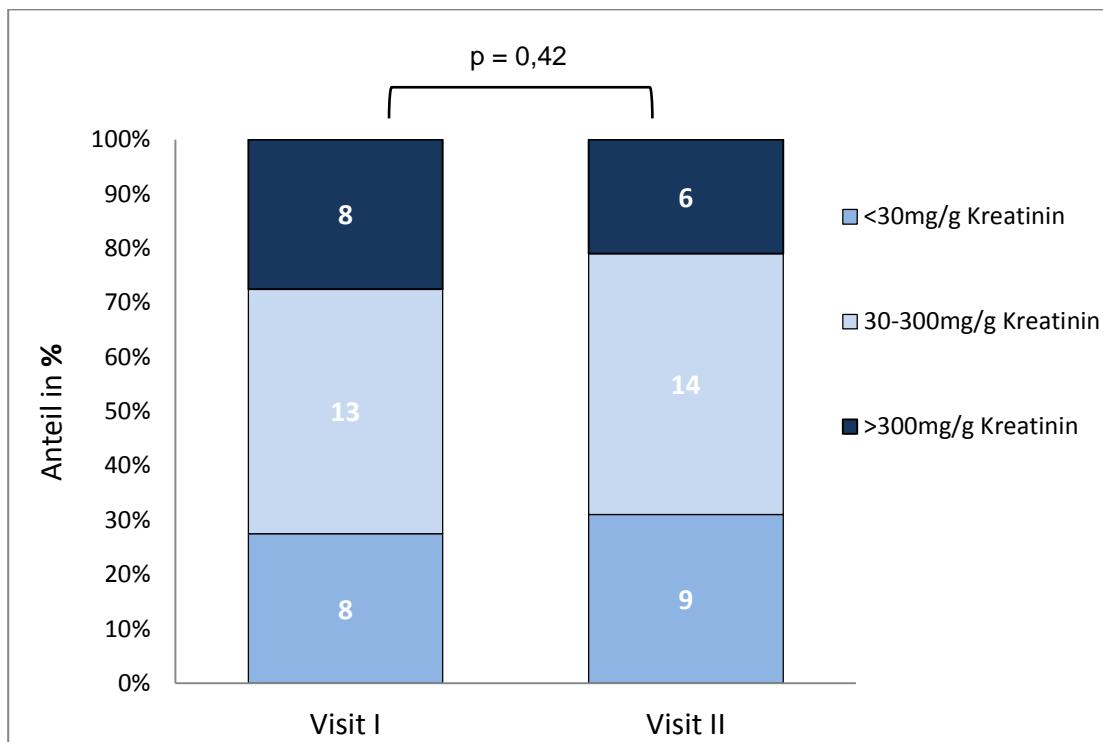


Abb. 3.4: Veränderung der Proteinfractionen im Verlauf der BAT. Darstellung als gestapelte Säulen mit Angabe des absoluten und prozentualen Anteils der Patienten.

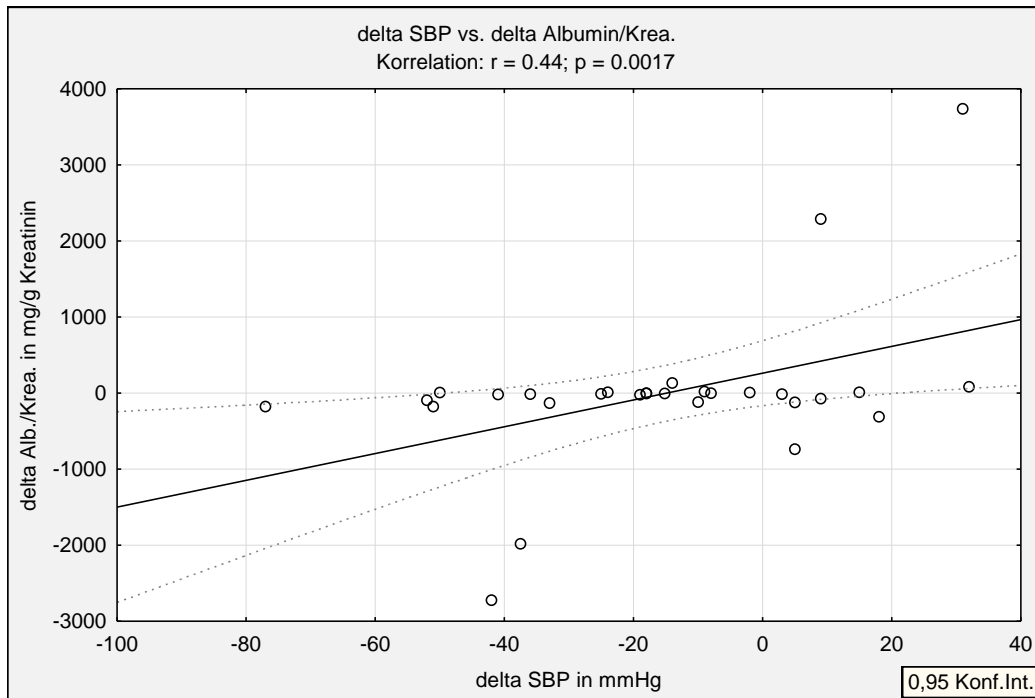


Abb. 3.5: Beziehung zwischen systolischer BuP-Absenkung und Reduktion der Albumin/Kreatinin-Ratio. Darstellung als Korrelation mit Regressionsbändern und Konfidenzniveau von 0,95. SPB = *systolic blood pressure*; Krea. = Kreatinin; Alb. = Albumin

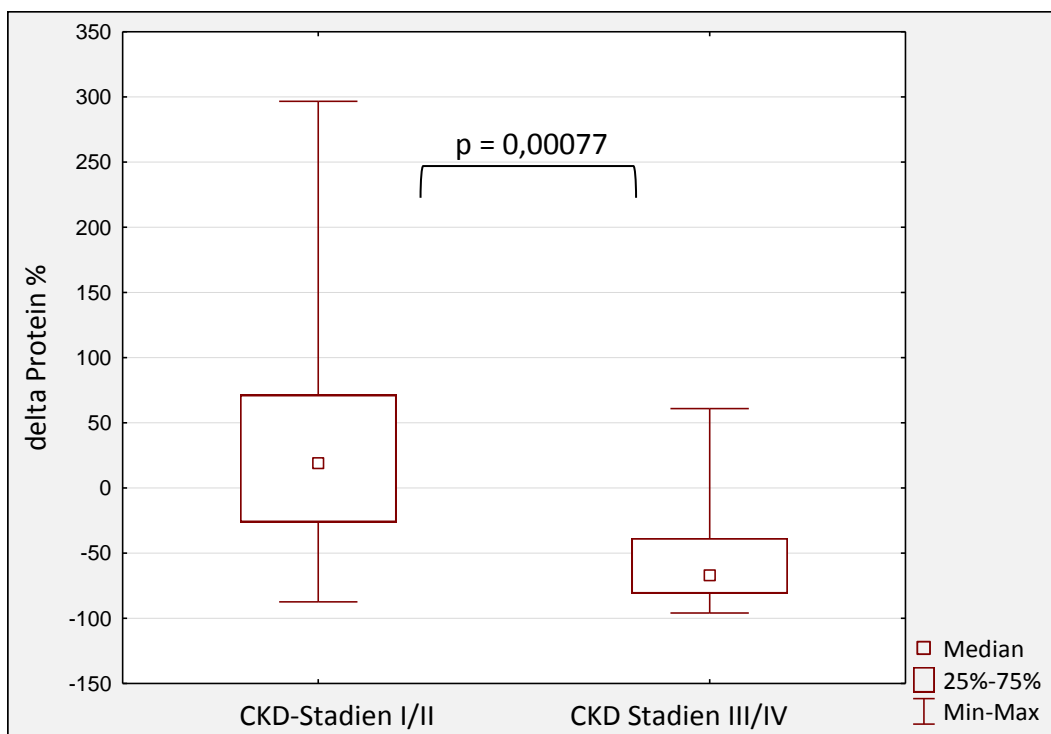


Abb. 3.6: Veränderung der Proteinurie im Vergleich zwischen den CKD-Stadien I/II und III/IV. Darstellung der Daten als Boxplot (statistische Methode: Mann-Whitney U-Test). CKD = *chronic kidney disease*

signifikante Korrelation ($r = 0,12$; $p = 0,54$). Eine Veränderung der Proteinurie (Δ Proteinurie in %) war vom jeweiligen CKD-Stadium abhängig [CKD I und CKD II:

10,9 % (-574,4 - 173,4), n = 14; CKD III und CKD IV: -67,7% (-95,9 - 60,9), n = 15] und zeigte im Vergleich zwischen den Stadien I/II gegenüber III/IV einen signifikanten Unterschied von $p = 0,00077$ (siehe Abb. 3.6.).

Das Stadium CKD V wurde von der Analyse ausgeschlossen. Im Hinblick auf den Nierenfunktionsparameter Serum-Cystatin C zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,43$) [CKD I und CKD II: $0,2 \pm 13,0\%$, n = 14; CKD III und CKD IV: $-5,5 \pm 23,7\%$, n = 15].

3.4.2 Verlauf der exkretorischen Nierenfunktionsmarker

Das Serum-Kreatinin ($p = 0,89$) und die Ergebnisse der eGFR, errechnet mittels eGFR-MDRD-Formel bzw. der CKD-EPI-Kreatinin-Formel, zeigten in den Nachfolgeuntersuchungen keinen Unterschied im Vergleich zur Baseline ($p = 0,92$ bzw. $0,74$), ebenso wie für das Cystatin C ($p = 0,67$) und die Filtrationsrate, berechnet mit der CKD-EPI-Kreatinin-Cystatin C-Formel ($p = 0,33$). Eine nicht signifikante Verbesserung der Nierenfunktion zeigte sich unter Anwendung der CKD-EPI-Cystatin C-Gleichung ($p = 0,09$). Die Korrelation zwischen einer Veränderung der eGFR (unter Anwendung der CKD-EPI-Cystatin C-Gleichung) gegenüber dem Verlauf des systolischen BuP, zeigte eine negative signifikante Korrelation ($r = -0,37$, $p = 0,048$) (siehe Abb. 3.7).

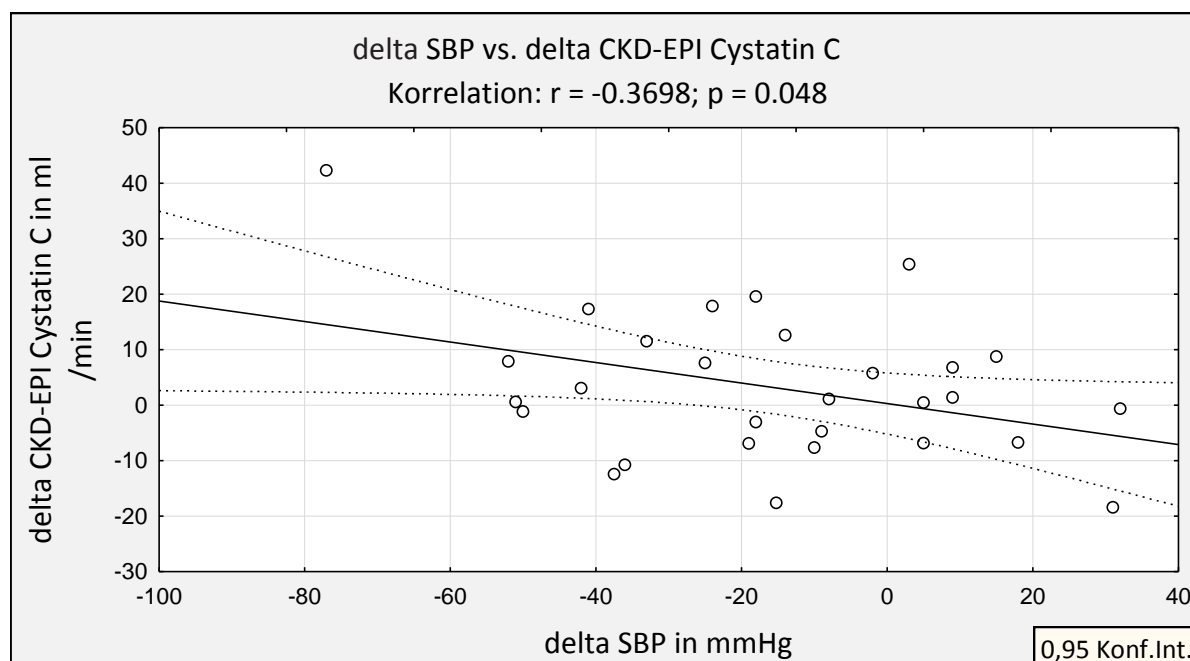


Abb. 3.7: Beziehung zwischen systolischer BuP-Absenkung und Veränderung der eGFR unter Anwendung der CKD-EPI Cystatin C-Formel. Darstellung als Korrelation mit Regressionsbändern und Konfidenzniveau von 0,95. SBP = *systolic blood pressure*; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

3.4.3 Fraktionierte Na⁺-Ausscheidung, Renin-Aldosteron-Achse

Renin, Aldosteron und der Renin/Aldosteron-Quotient blieben nach sechs Monaten BAT-Behandlung unverändert ($p = 0,67$; $0,59$ und $0,65$). Jedoch zeigte sich bei der mit der Kawasaki-Formel berechneten fraktionierten Na⁺-Exkretion ein signifikanter Anstieg ($p = 0,029$). Ebenso stellte sich die geschätzte 24h-Na⁺-Exkretion mit signifikantem Anstieg ($p = 0,049$) dar. Bei der Anpassung von 24-stündiger Na⁺-Exkretion an die CKD-Kreatinin-Formel, zeigte sich eine Zunahme von 1,8 (0,99 - 3,07) auf 2,0 (1,4 - 3,9) mmol/Tag/ml/min ($p = 0,079$). Die Ergebnisse der ANOVA-Analyse waren hinsichtlich des Einflusses der kategorialen Variablen RD, Geschlecht, D.m. und Raucher gegenüber der fraktionierten Na⁺-Exkretion und geschätzten 24h-Na⁺-Exkretion unauffällig. Die Daten sind in den Tabellen 3.14 und 3.6 bis 3.9 zusammengefasst.

Da sowohl Diuretika als auch Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MCRA) Einfluss auf die Na⁺-Exkretion während der BAT nehmen können, wurden weitere statistische Analysen durchgeführt. Eine kontinuierliche Einnahme von Diuretika erfolgte bei allen eingeschlossenen Studienpatienten wobei während der BAT bei 2 Patienten eine Dosiserhöhung und 4 Patienten eine Dosiserniedrigung vorgenommen wurden. Patienten mit konstanter Dosis ($n = 24$, Patient mit fehlender Urinprobe nicht betrachtet) zeigten einen nicht signifikanten Anstieg der geschätzten 24h-Na⁺-Exkretion von $121,9 \pm 63,1$ auf $137,8 \pm 72,1$ mmol/Tag ($p = 0,19$). Beim Vergleich der 24h-Na⁺-Exkretion im BAT-Verlauf zwischen Patienten mit konstanter, erhöhter und gesunkener Diuretikadosis, zeigten sich im Kruskal-Wallis-ANOVA-Test keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,34$). Zusätzlich nahmen während der BAT 6 von 31 Patienten zusätzlich einen MCRA ein. Es zeigte sich zur Visit I kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne MCRA ($p = 0,65$) (siehe Abb. 3.8). Auch der Verlauf hinsichtlich der 24h-Na⁺-Exkretion stellte sich innerhalb und zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant dar (siehe Abb. 3.8).

Die Subgruppenanalyse für Patienten mit vorheriger RD zeigte für die renale Na⁺-Exkretion einen signifikanten Anstieg (siehe Tab. 3.6). Bei RD-Patienten mit MCRA zeigte die geschätzte 24h-Na⁺-Exkretion zur Visit I einen signifikanten Unterschied von $p < 0,05$ gegenüber RD-Patienten ohne MCRA. Im Verlauf der sechsmonatigen BAT war der Anstieg der geschätzte 24h-Na⁺-Exkretion im Vergleich nicht signifikant ($p = 0,68$) (siehe Abb.3.9).

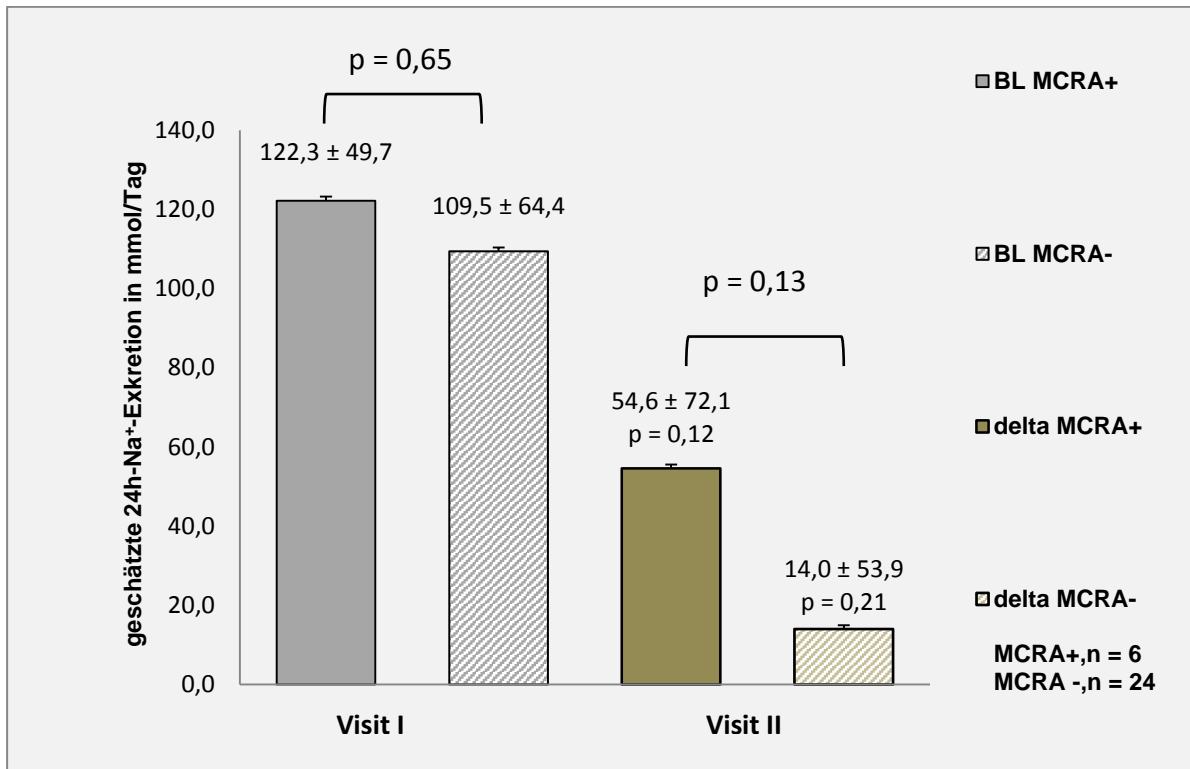


Abb. 3.8: Geschätzte 24h-Na⁺-Exkretion (berechnet nach Kawasaki) hinsichtlich der Einnahme von MCRA: BL= Baseline-Daten zur Visit I, MCRA= Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten; delta = Veränderung innerhalb der Subgruppe zwischen Visit I und Visit II; +/- = mit /ohne.

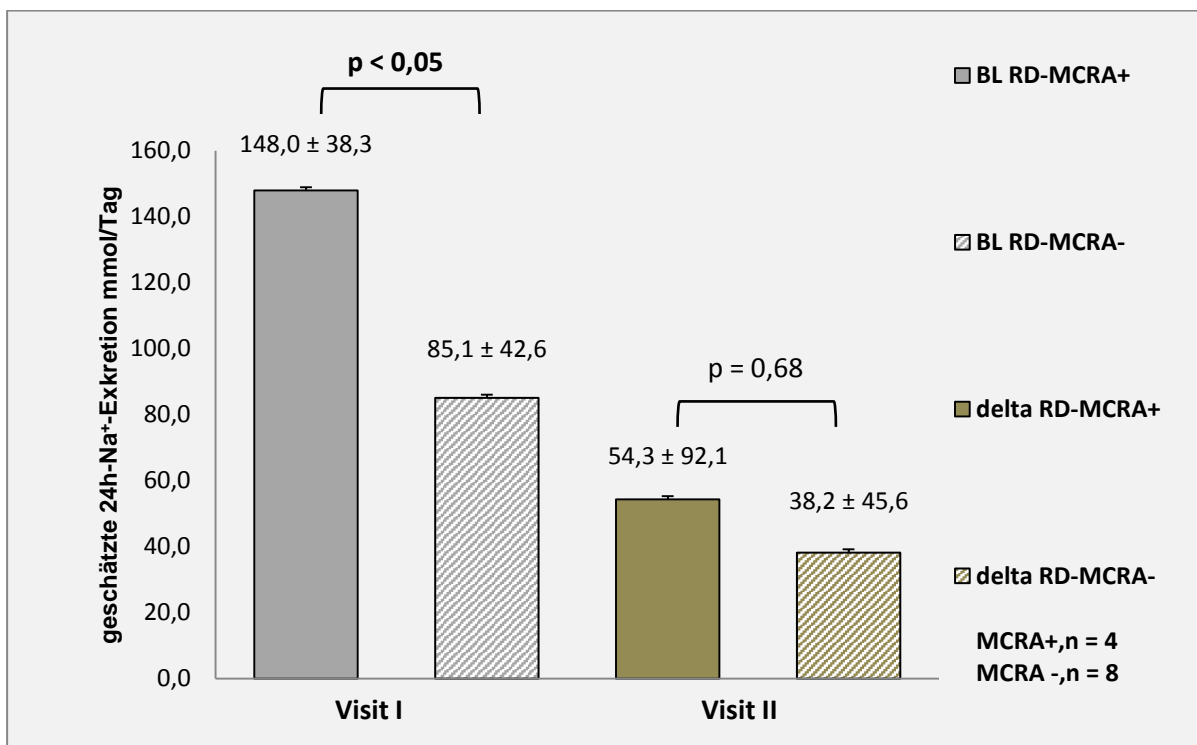


Abb. 3.9: Geschätzte 24h-Na⁺-Exkretion bei RD-Patienten mit und ohne der Einnahme von MCRA zur Visit I und Visit II: RD = renale Denervierung, MCRA = Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten, BL = Baseline-Daten zur Visit I; delta = Veränderung innerhalb der Subgruppe zwischen Visit I und Visit II; +/- = mit /ohne

Tab. 3.14: Ergebnisse renaler Funktionsparameter

	Baseline	6 Monte	p
Proteinurie, n = 30			
Proteinurie, mg/l	224,8 (68,0-818,0)	106,8 (36,0-335,0)	0,007
Albuminurie, mg/l	69,8 (11,0-435,0)	19,2 (10,0-171,0)	0,0047
α_1 -Mikroglobulinurie, mg/l	9,5 (6,0-22,5)	7,7 (6,0-15,3)	0,01
Keine Albuminurie, < 30 mg/g Kreatinin	8 (27,5%)	9 (31%)	} 0,42
Mikroalbuminurie, 30 - 300 mg/g Kreatinin	13 (45%)	14 (48%)	
Makroalbuminurie, > 300 mg/g Kreatinin	8 (27,5%)	6 (21%)	
Protein/Kreatinin, mg/g Kreatinin	300,5 (17-17611)	179,8 (34-9472)	0,13
Albumin/Kreatinin, mg/g Kreatinin	56,4 (8-7860)	46,8 (8-7124)	0,074
Renin-Aldosteron-Achse, n = 31			
Aldosteron, pg/ml	98,0 (82-174)	110,0 (77,0-199,0)	0,59
Renin, μ U/ml	32,8 (10,1-107,2)	25,7 (8,9-123,3)	0,67
Aldosteron-Renin-Quotient	5,4 (1,3-13,8)	6,8 (1,8-20,6)	0,65
Exkretorische Nierenfunktion, n = 31			
Serum-Kreatinin, mg/dl	1,7 \pm 1,6	1,7 \pm 1,6	0,89
Urin-Kreatinin, mg/dl (n = 30)	97,5 \pm 63,0	72,2 \pm 61,4	0,047
eGFR-MDRD, ml/min	61,7 \pm 30,5	61,6 \pm 31,5	0,92
Cystatin C, mg/l	1,7 \pm 1,2	1,7 \pm 1,3	0,67
CKD-EPI-Kreatinin-Formel, ml/min	60,9 \pm 30,1	60,4 \pm 30,7	0,74
CKD-EPI-Cystatin C-Formel, ml/min	54,2 \pm 27,6	58,4 \pm 28,8	0,09
CKD-EPI-Kreatinin-Cystatin C-Formel, ml/min	56,7 \pm 27,9	58,3 \pm 30,0	0,33
Na⁺-Urin-Exkretion, n = 30			
24h-Na ⁺ -Exkretion, mmol/Tag	112,0 \pm 61,2	134,1 \pm 66,9	0,049
Na ⁺ -Exkretion/CKD-Cystatin C-Gleichung, mmol/Tag/ml/min	2,6 \pm 1,8	3,1 \pm 2,6	0,17
Na ⁺ -Exkretion /CKD-Kreatinin-Gleichung, mmol/Tag/ml/min.	1,8 (0,99-3,07)	2,0 (1,4-3,9)	0,079
fraktionierte Na ⁺ -Exkretion, %	0,8 (0,4-1,6)	1,1 (0,6-1,96)	0,029

Daten dargestellt als MW \pm Stabw. oder Median (IQA); eGFR-MDRD = *estimating glomerular filtration rate-modification of diet in renal disease*, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD = *chronic kidney disease*; n = Stichprobenröße

3.4.4 Proteomanalyse

Im Vergleich der Proteinspotmuster von Visit I gegenüber Visit II zeigte sich im 2D-DIGE-Gel der Nicht-Diabetiker-Gruppe (NDM-Gruppe) keine statistisch signifikante Spotvolumen-Veränderung (ΔSV), sodass von einer weiteren MS-Untersuchung einzelner Spots abgesehen wurde (siehe Abb. 3.10).



Abb. 3.10: Ergebnis der 2D-DIGE-Gele der NDM-Gruppe: blau = Visit I; orange = Visit II, schwarz = Visit I und II

Im Gegensatz dazu wurden in der 2D-DIGE-Gel Untersuchung der Diabetiker-Gruppe (D.m.-Gruppe) etwa 90 Spots detektiert, wovon 38 näher analysiert wurden und dabei 19 Proteinspots eine signifikante ΔSV (Spotvolumen-Veränderung) im Verlauf des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums (bei 12 Spots eine Abnahme des SV bzw. bei 7 Spots eine Zunahme des SV) aufwiesen (siehe Abb. 3.11 und Tab. 3.15).

Bei der anschließenden Analyse mittels MOLDI-TOF-MS wurden insgesamt 1121 einzigartige Spektren und 1030 einzigartige Peptide detektiert, welche 186 verschiedenen Proteinen zugeordnet werden konnten (siehe Tab. 3.16). Davon konnten 105 Proteine ausschließlich in den Spots 23 und 36 nachgewiesen werden. Bei einer Verringerung des Spotvolumens (x -fache von ΔSV) von -1,82 für Spot 23 bzw. -2,71 für Spot 36 fanden sich neben zahlreichen Proteinen des Zytoskeletts und – metabolismus auch die ER-Stressmarker *heat shock protein 90-beta* und *alpha*,

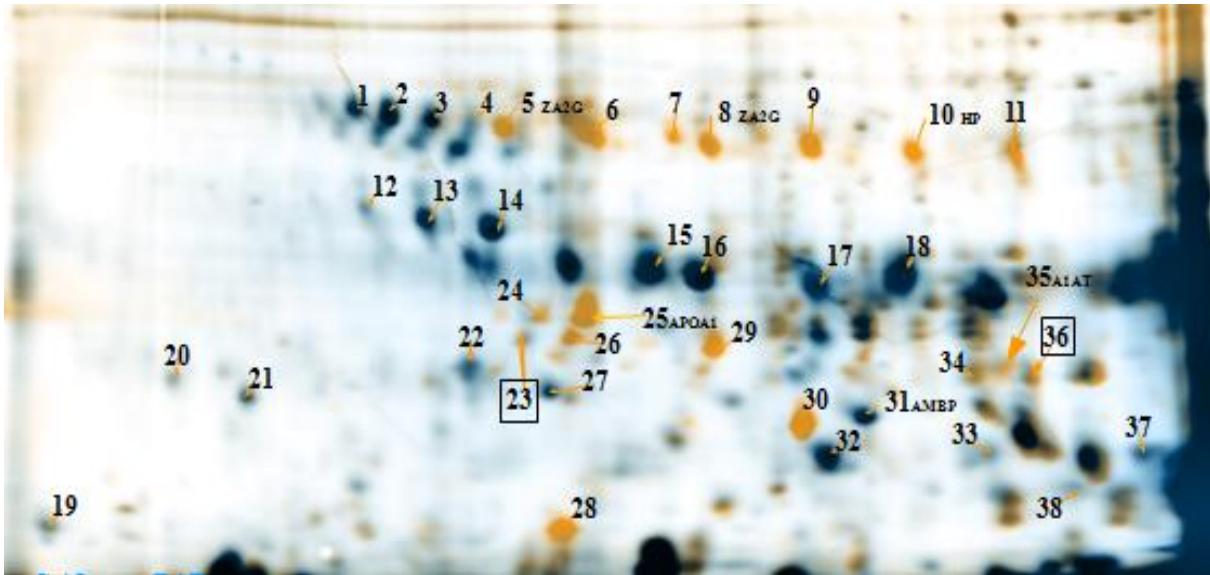


Abb. 3.11: Ergebnis der 2D-DIGE-Gele der D.m.-Gruppe: gelb = Visit I, blau = Visit II; APOA1 = Apolipoprotein A-I, HP = Haptoglobin, A1AT = α_1 -Antitrypsin, AMBP = α_1 -Mikroglobulin/Bikunin Precursor, ZA2G = Zink- α_2 -Glycoprotein

Tab. 3.15: Spotvolumina der erfassten 2D-DIGE-Gel-Spots im Verlauf der BAT in der D.m.-Gruppe

Spot Nr.	Protein	$\bar{\phi}$ Visit 1 (norm. SV)	$\bar{\phi}$ Visit 2 (norm. SV)	P	x-fache Δ SV
1	-	1,27	2,93	< 0,0001	+2,31
5	ZA2G	4,77	1,41	0,0002	-3,38
8	ZA2G	3,44	0,31	< 0,0001	-11,28
10	HP	2,90	0,11	< 0,0001	-26,89
17	-	2,81	6,03	< 0,0001	+2,14
18	-	3,29	10,0	< 0,0001	+3,04
19	-	0,5	2,01	0,0102	+4,05
21	-	0,17	1,71	0,0005	+9,82
22	-	0,55	2,37	0,0008	+4,32
23	-	1,02	0,56	< 0,0001	-1,82
24	-	2,46	1,0	< 0,0001	-2,46
25	APOA1	6,88	1,6	0,0001	-4,31
26	-	1,45	0,24	0,0001	-5,91
28	-	5,37	0,69	< 0,0001	-7,79
29	-	4,22	0,71	< 0,0001	-5,91
30	-	5,39	0,76	< 0,0001	-7,09
31	AMBP	1,99	3,79	0,0009	+1,90
35	A1AT	2,72	0,73	< 0,0001	-3,75
36	-	2,37	0,88	0,0001	-2,71

Die Spalte „Protein“ führt lediglich die analysierten Proteine auf, welche mit einem Anteil von $\geq 40\%$ der totalen Spektren detektiert wurden. Nr. = Nummer, norm. SV = normiertes Spotvolumen, Δ = Durchschnitt, $\bar{\phi}$ = Mittelwert, ZA2G = Zink- α_2 -Glycoprotein, Δ SV = Spotvolumenveränderung, APOA1 = Apolipoprotein A-I, HP = Haptoglobin, A1AT = α_1 -Antitrypsin, AMBP = α_1 -Mikroglobulin/Bikunin Precursor

heat shock cognate 71 kDa protein, 78 kDa glucose-regulated protein (GRP78), protein disulfide isomerase A 3 (ERP57) sowie ubiquitin-60S ribosomal protein L40

(*UbA-52*) (siehe Tab. 3.15, 3.17 und Abb. 3.12). Des Weiteren konnten die renalen Proteine Alpha-Enolase, Triose-Phosphate-Isomerase, Lactat-Dehydrogenase, die im Zusammenhang mit osmotischem Stress auf Epithelzellen der aufsteigenden Henleschleife stehen, sowie das intrazelluläre Transportprotein *fatty acid binding protein* nachgewiesen werden (siehe Tab. 3.17).

Da sich in nahezu allen analysierten Spots mehrere Proteine wiederfanden und in unterschiedlichen Spots detektiert werden konnten, war eine paarweise „Protein-Spot“-Zuordnung selten möglich (siehe Tab. 3.15). Eine Ausnahme stellten die Proteinspots 8 ($\Delta SV = -11,28$) und 5 ($\Delta SV = -3,38$) dar, in denen überwiegend das Protein Zinc-alpha-2-glycoprotein detektiert wurde sowie das Protein Alpha-1-antitrypsin in Spot 35 ($\Delta SV = -3,75$), Apolipoprotein A-I in Spot 25 ($\Delta SV = -4,31$), Haptoglobin in Spot 10 ($\Delta SV = -26,89$) und Protein AMBP in Spot 31 ($\Delta SV = 0,53$), deren Anteil der analysierten totalen Spektren bei $\geq 40\%$ lag.

Zu den Biomarkern, die eine geringe Anzahl analysierter totaler Spektren sowohl in Spots mit einer ΔSV -Zunahme als auch Abnahme vorwiesen, gehörten das Serotransferrin, Cueroluplasmin, Semenogelin-1 und 2, Apolipoprotein A-IV, Prostaglandin-H2 D-Isomerase, Vitamin-D binding Protein und Uromodulin. Die Marker alpha1-Antichymotrypsin und Afamin ließen sich ausschließlich in den Spots 22 und 21 nachweisen (siehe Tab. 3.16).

Da es sich hierbei lediglich um eine Discovery Methode handelt, sind zur Quantifizierung und Validierung der detektierten Biomarker weitere Untersuchungen in bereits geplanten Projekten vorgesehen.

Tab. 3.16: Massenspektrometrisch analysierte Proteine

SwissPro /Acc. Nr.	Proteinname	Spot Nr.	MG (kDa)	Total Spectrum Treffer	Totale einzigartige Peptid Treffer	pI	Funktion
P15924	Desmoplakin	1, 19, 23, 24, 26, 28, 30, 36	332	70	66	6,44	Zytoskelett
P02647	Apolipoprotein A-I ²	22-26, 28-31	31	44	30	5,27	Stoffwechsel
P00738	Haptoglobin ^{2, 8}	1, 10, 15, 17, 18, 28, 30, 31	45	32	21	6,13	Transport
P31947	Cluster of 14-3-3 Protein Sigma	23, 36	28	30	28	4,68	Signaltransduktion
P02787	Serotransferrin ²	10, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 29-31, 35, 36	77	24	24	6,7	Transport
P29508	Serpin B3	23, 36	45	24	22	6,35	Zellmetabolismus
P02760	Protein AMBP ^{1, 2, 9}	17-19, 21-26, 28-31, 35	39	23	14	6,13	Stoffwechsel
P01009	Alpha-1-antitrypsin ²	1, 10, 17-19, 21, 23-25, 29, 30, 35, 36	46,7	22	18	5,37	Immunabwehr
P25311	Zinc-alpha-2-glycoprotein ^{1, 2}	1, 5, 8, 10, 23-25, 30, 31, 35, 36	34	19	17	5,58	Immunabwehr
P68371	Tubulin beta 4B ⁶	23, 36	50	17	14	4,79	Zytoskeltett
P04279	Semenogelin-1	1, 10, 17, 18, 22-26, 28-31, 35, 36	52	14	12	9,26	Stoffwechsel
P14923	Junction plakoglobin	1, 19, 23, 26, 36	82	14	12	5,75	Zytoskelett
P41222	Prostaglandin-H2 D-Isomerase ²	17-19, 21-26, 29-31, 35	21	13	5	8,37	Stoffwechsel
P02774	Vitamin-D binding Protein ²	22, 23, 25, 26, 29	53	13	12	5,22	Transport
P07339	Cathepsin	23, 25, 26, 36	45	13	10	5,6	Zellmetabolismus
P07355	Annexin A2 ⁶	23, 36	39	12	12	7,56	Zytoskeltett
P07900	Heat shock protein 90-alpha ⁶	23, 36	85	11	11	4,94	Zellmetabolismus
P08238	Heat shock protein 90-beta ⁶	23, 36	83	11	11	4,96	Zellmetabolismus
P07911	Uromodulin ^{7, 8}	1, 19, 21, 22, 24-26, 30, 31	70	11	9	4,96	Signaltransduktion
P04792	Heat shock protein beta-1	23, 36	23	10	9	5,98	Zellmetabolismus
P11142	Heat shock cognate 71 kDa protein	23, 36	71	10	9	5,37	Zellmetabolismus
P98160	Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core	29, 30, 31	469	9	9	6,03	Stoffwechsel
P01024	Complement C3	1, 17, 23, 29, 36	178	9	9	6,0	Immunabwehr
P06733	Alpha-Enolase ⁶	23, 36	47	9	9	6,99	Zellmetabolismus
P04406	Glyceraldehyd-3-Phosphat Dehydrogenase ⁶	1, 23, 36	36	9	9	8,58	Zellmetabolismus
P68366	Tubulin alpha 4A ⁶	23, 36	50	9	8	4,93	Zytoskeltett
P06727	Apolipoprotein A-IV ²	10, 17, 35	45	8	8	5,18	Stoffwechsel

P11021	78 kDa glucose-regulated protein ^{5,6,10}	23, 36	72	8	8	5,01	Zellmetabolismus
P06396	Gelsolin	23, 25, 36	86	8	8	5,72	Zytoskelett
Q02383	Semenogelin-2	10, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 29, 35	65	6	6	9,04	Stoffwechsel
P68104	Elongationsfaktor 1alpha	23, 36	50	6	6	9,1	Zellmetabolismus
P00450	Cueroluplasmin ²	1, 10, 22, 26, 30	122	5	5	5,41	Transport
P06702	Protein S100A9	23, 36	13	5	5	5,71	Zellmetabolismus
P13639	Elongationsfaktor 2	23, 36	95	5	5	6,42	Zellmetabolismus
P31944	Caspase 14	23, 36	28	5	5	9,13	Signaltransduktion
P60174	Triose-Phosphate Isomerase	23, 36	31	5	4	5,65	Zellmetabolismus
P19320	Vascular cell adhesion protein 1	24	81	4	4	5,11	Signaltransduktion
P29373	Cellular retinoic acid-binding protein 2	23, 36	16	4	4	5,38	Transport
P62987	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40 (Uba-52) ⁴	1, 23, 36	15	4	4	10,32	Signaltransduktion
P00338	Lactat-Dehydrogenase ⁶	23, 36	37	4	4	8,46	Stoffwechsel
P04083	Annexin A1 ⁶	23, 36	39	4	4	6,64	Zytoskeltett
P22352	Glutathione peroxidase 3	29	26	3	3	7,85	Stoffwechsel
P30101	Protein disulfide-isomerase A3 (ERP57) ⁶	36	57	3	3	5,61	Zellmetabolismus
Q01469	Fatty acid binding protein ³	23, 36	15	3	3	6,82	Transport
P02790	Hemopexin ²	18, 35	52	3	3	6,43	Transport
P10599	Thioredoxin	23, 36	12	3	3	4,82	Zellmetabolismus
P09211	Glutathione S-Transferase ⁶	36	23	3	3	5,44	Transport
P30101	Protein Disulfid-Isomerase A3	36	57	3	3	5,61	Zellmetabolismus
P00747	Plasminogen	35	91	2	2	7,08	Stoffwechsel
P05109	Protein S100A8	23, 36	11	2	2	6,5	Zellmetabolismus
P07384	Calpain-1	36	82	2	2	5,49	Zellmetabolismus
P02766	Transthyretin	28	16	2	2	5,31	Stoffwechsel
P01011	Alpha1-Antichymotrypsin ²	22	48	2	2	5,32	Immunabwehr
P43652	Afamin ²	21	69	2	2	5,58	Transport
P20073	Annexin A7	36	53	2	2	5,52	Zytoskeltett
P67936	Tropomyosin alpha-4	23, 36	29	2	2	4,67	Zytoskeltett

Insgesamt konnten 205 Proteine detektiert werden wovon 19 ermittelte Proteine a.e. durch Probenverunreinigungen zu erklären sind. Von den verbleibenden Proteinen wurden 56 Proteine zur näheren Analyse hinsichtlich ihrem Verteilungsmuster und deren totalen Spektrum-Treffer ausgewertet. Die kategoriale Zuordnung der Proteinfunktion erfolgte orientierend anhand der Angaben von UniProt und gibt keine Gewähr auf Vollständigkeit; Nr. = Nummer; MG = Molekulargewicht; pI = isoelektrischer Punkt; AMBP = α_1 -Mikroglobulin/Bikunin Precursor; Acc. = Access; ⁽¹⁾Jain et al. 2005; ⁽²⁾Rao et al. 2007; ⁽³⁾Kamijo et al. 2002, Araki et al. 2013; ⁽⁴⁾Dihazi et al. 2007; ⁽⁵⁾Hasty and Harrison 2012; ⁽⁶⁾Dihazi et al. 2005; ⁽⁷⁾Mischak et al. 2004; ⁽⁸⁾Bhensdadia et al. 2013; ⁽⁹⁾Pešić et al. 2011, Yokota et al. 2007, Hong et al. 2003; ⁽¹⁰⁾Inagi 2011

Tab. 3.17: Übersicht ausgewählter Proteine der Spots 23 und 36

Swiss Prot/Access Nr.	Proteinname	Totale Spektrum-Treffer		
		Spot 23	Spot 36	Gesamt
P29508	Serpin B3	9	34	43
P68371	Tubulin beta 4B	11	14	25
P08238	Heat shock protein 90-beta	9	11	20
P07355	Annexin A2	9	10	19
P07900	Heat shock protein 90-alpha	10	9	19
P04792	Heat shock protein beta-1	7	9	16
P11142	Heat shock cognate 71 kDa protein	6	9	15
P11021	78 kDa glucose-regulated protein (GRP78)	4	10	14
P06733	Alpha-Enolase	2	10	12
P68366	Tubulin alpha 4A	5	7	12
P68104	Elongationsfaktor 1alpha	3	7	10
P06702	Protein S100A9	3	7	10
P60174	Triose-Phosphate-Isomerase	2	5	7
P13639	Elongationsfaktor 2	4	3	7
P31944	Caspase 14	1	5	6
P04083	Annexin A1	2	4	6
P00338	Lactat-Dehydrogenase	2	4	6
P62987	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40 (UbA-52)	3	3	6
Q01469	Fatty acid binding protein	2	3	5
P05109	Protein S100A8	2	2	4
P09211	Glutathione S-Transferase	-	3	3
P10599	Thioredoxin	2	1	3
P67936	Tropomyosin alpha-4	2	1	3
P20073	Annexin A7	-	2	2
P30101	Protein disulfide-isomerase A3 (ERP57)	-	2	2

Nr. = Nummer

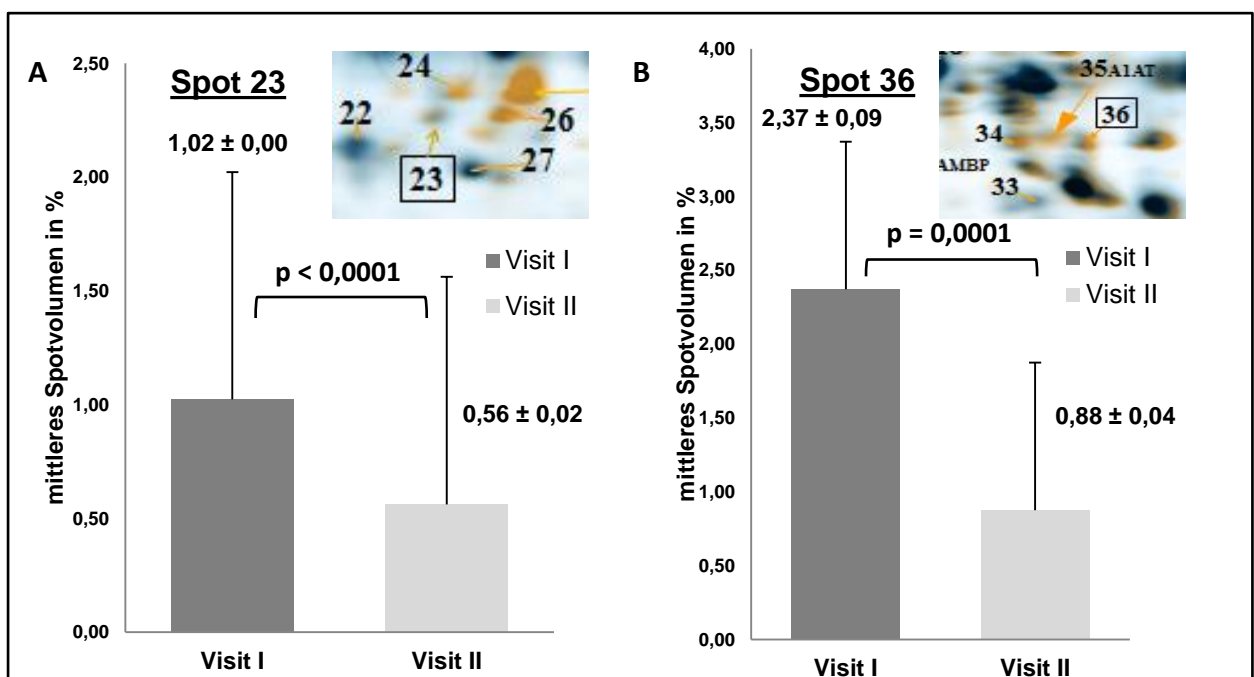


Abb. 3.12: Veränderung der Spotvolumina der Spots 23 (A) sowie 36 (B) in % zur Visit II gegenüber Visit I.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie bestätigt die Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen zur Blutdrucksenkung durch die BAT und zeigt erstmals, welche Effekte die BAT auf die renale Funktion, zentrale Hämodynamik, die Gefäßsteife und Gefäßhomöostase nimmt.

4.1 Blutdruckentwicklung

In unserer Studie zeigte die BAT nach sechs Monaten eine durchschnittliche Senkung systolischer Blutdruckwerte um $-15,2 \pm 26$ mmHg in der BuP-Messung. Dagegen unterscheiden sich die Ergebnisse aktueller Studien mit einer Reduktion des BuP von -16 ± 3 mmHg systolisch im Rheos Pivotel Trial und -26 ± 4 mmHg systolisch im Barostim neo Trial (Hoppe et al. 2012; Bisognano et al. 2011b). Bei der Betrachtung der Therapieresponder befinden sich unsere Daten mit $-25,2 \pm 22,7$ mmHg systolisch ($p = <0,05$) jedoch im Bereich veröffentlichter Studienergebnisse.

Die Ergebnisse unserer ABPM-Messungen dokumentierten nach sechs Monaten BAT eine nicht signifikante BP-Reduktion von $-3,9 \pm 26$ mmHg ($p = 0,24$). Im Hinblick auf bereits veröffentlichte Beobachtungen ist die Bewertung unserer Daten jedoch nur eingeschränkt möglich. Zum einen ist die von uns betrachtete Patientenkohorte sehr klein – was die nicht signifikanten Ergebnisse begründen könnte – und zum anderen ergaben sich bei der Erfassung der ABPM-Daten methodische Unterschiede.

Im Falle des kleinen Patientenkollektivs zeigte sich in der anschließenden Poweranalyse bei einer Stichprobengröße von 63 Patienten ein signifikanter Abfall der ABPM-Werte. Als Konsequenz wurden daher weitere BAT-Patienten im Rahmen eines Amendement-Antrages für die Studie rekrutiert. In einer Kohortenstärke von 51 Patienten zeigte sich in der ABPM-Messung eine signifikante Reduktion der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte ($p < 0,01$) (Wallbach et al. 2016).

Eine unterschiedliche Methode zur Erfassung der Blutdruckwerte wurde neben einigen offenen Studien auch bei der bisher einzig randomisiert kontrollierten Doppelblindstudie ($n = 322$) durchgeführt. Anstelle von ABPM-Messungen erfolgte eine 6-fach-Messung des BuP im Abstand von jeweils einer Minute. Veröffentlichte Daten schreiben dem ermitteltem Mittelwert dieser Messreihe eine signifikante Korrelation gegenüber ABPM-Werten sowie die Reduktion falsch hoher

Blutdruckwerte infolge des Weißkittelsyndroms zu (Beckett et al. 2005). Trotz dieser scheinbaren Beziehung unterstreichen die Autoren deutlich, dass eine Beurteilung der Daten im Vergleich zum 24h-Langzeit-Profil bei dieser Methode nur eingeschränkt möglich sei und in zukünftigen Untersuchungen die ABPM durchgeführt werden sollte (Hoppe et al. 2012; Bisognano et al. 2011b, Doumas et al. 2012).

Im Rahmen der DEBuT-HT-Studie erfolgte erstmals eine Erfassung des 24-Stunden-Blutdruckprofils nach drei (n = 26), zwölf (n = 15) und 24 Monaten (n = 8) (Scheffers et al. 2010a). Hier präsentierten sich die Patienten nach drei Monaten BAT mit einer signifikanten Reduktion des BuP von -21 ± 4 mmHg systolisch ($p < 0,001$), wohingegen die ABPM-Messungen, ähnlich unserer Studie, lediglich einen nicht-signifikanten Blutdruckabfall ($p = 0,1$) andeuteten. Erst nach einem Jahr BAT zeigte sich in der Nachfolgeuntersuchung eine systolische Blutdruckreduktion von -13 ± 3 ($p < 0,001$) im ABPM.

4.2 Responderrate und Medikation

Die durchschnittliche Responderrate bei einer systolischen Blutdruckreduktion liegt in offenen Studien zwischen 75 % bis 85 % unter einer BAT (Wachter et al. 2015). Die in unserer Studie ermittelte Responderrate ist jedoch deutlich niedriger. Eine Ursache hierfür könnte das selektierte Patientenkollektiv sein, welches zu 90 % eine CKD aufweist. Innerhalb dieser Hochrisikogruppe ist bereits durch andere CKD-Studien das schlechtere Ansprechen einer anihypertensiven Therapie bei TrHTN bekannt (Calhoun et al. 2008). In unserer Patientenkohorte spiegelt sich dies in einer durchschnittlichen Medikation von 6,5 Antihypertensiva zur Visit I wider, die damit deutlich über dem Durchschnitt von etwa 5,5 anderer Studien liegt (Bisognano et al. 2011b, Scheffers et al. 2010a, Hoppe et al. 2012). Auch wenn sich die Medikation zur Visit II nicht signifikant ändert ($p = 0,09$), kommt es fast ausschließlich in der Substanzklasse der α_2 -Agonisten zu einer medikamentösen Reduktion (von 90 % auf 64 %). Dieser Sachverhalt deutet auf eine falsche Annahme bzgl. eines nicht signifikanten Unterschiedes in der Medikation im Sinne eines Fehlers 2. Art hin, welcher sich aus der kleinen Fallzahl ergibt und durch eine Anhebung der Stichprobe geprüft werden sollte. Das Absetzen zentral wirksamer Sympatholytika als auch die Dosisreduktion anderer Antihypertensivaklassen (bei 68 % der Patienten) könnte ein indirekter Hinweis auf eine effektive BAT-Wirkung sein, auch wenn das Einsparen von

Medikamenten und möglicher Nebenwirkungen kein primäres Therapieziel ist. Ebenfalls unklar ist die Therapieadhärenz. Stichprobenartige massenspektrometrische Untersuchungen bei Non-Respondern zeigten eine eingeschränkte Adhärenz. Dieser Aspekt wird in weitergehenden Analysen noch untersucht.

4.3 Komplikationen

Komplikationen, die vornehmlich mit der operativen Versorgung am Anfang einer BAT-Therapie assoziiert sind und zu beträchtlichen Einschränkungen führen können, standen in vergangenen Studien zur Sicherheit der BAT im Vordergrund. Hierbei traten im Verlauf der DEBuT-HET-Studie bei acht von 42 Patienten interventionell bedingte Komplikationen auf [angioneurotisches Ödem (n = 1), Aggregat-Explantation aufgrund von Wundinfekten (n = 3), Schlaganfall (n = 1), Zungenparese (n = 1), Lungenödem (n = 1), Aggregat in Tasche verrutscht (n = 1)] (19%) (Scheffers et al. 2010a). Hoppe et al. verzeichneten im Rahmen des Barostim neo Trials bei drei von 30 Patienten einen komplizierten Wundinfekt, ein Hämatom der Aggregattasche sowie die Notwendigkeit einer Reposition des Aggregats aufgrund dislokationsbedingter Beschwerden (10%). In einem Fall bestanden nach Aktivierung des BAT-Schrittmachers intermittierende Schmerzen der Generatortasche (3,3 %) welche, als Aggregat-assoziierte Nebenwirkungen gewertet wurden (Hoppe et al. 2012).

Entsprechende interventionelle Komplikationen innerhalb unserer Kohorte fanden sich bei drei von 31 Patienten in Form eines Apoplex, einer komplizierten Wundheilungsstörung und einer Rekurrenzparese (9,7 %). Insgesamt ist die Nebenwirkungsrate unserer Studie deutlich höher, wobei wir im Vergleich zu den oben genannten Studien auch geringfügige Nebenwirkungen einer kontinuierlichen BAT-Aktivierung untersuchten. Diese wurden in bisherigen Studien nicht erfasst. Für viele Patienten stellen diese minimalen Beschwerden eine nicht unerhebliche Belastung im Alltag dar. Hierzu zählen die im Rahmen dieser Studie erfassten Parameter wie Missempfindungen, Muskelkontraktionen, Heiserkeit, Dysphagie, Hörminderung und Schwindel, welche oft ein engmaschiges Monitoring erfordern und über die regelmäßigen BAT-Anpassungen hinausgehen. In Anbetracht dessen sollten Patienten vor Therapiebeginn nicht nur über das Risiko schwerwiegender BAT assoziierter Komplikationen, sondern auch über scheinbar unbedeutende Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Im Rahmen der Studie konnten wir zeigen, dass

geringfügige Beschwerden im Verlauf von sechs Monaten überwiegend sistierten. Einschließlich operativ- und blutdruckbedingter Komplikationen des Grades I konnte nach sechs Monaten BAT in > 88 % der Fälle eine Beschwerdefreiheit erreicht werden. Dies entspricht den Angaben von 87 % bis 97 % vorangegangener BAT- und Schrittmacherimplantationsstudien (Hoppe et al. 2012, Udo et al. 2012 [FOLLOWPACE Study]). Die Häufigkeiten von Komplikationen des Schweregrades III lagen in unserer Studie unter denen veröffentlichter chirurgischer Eingriffe am Hals (Ferguson et al. 1999; Dziewanowski 2005). Die vorliegende Studie bestätigt daher, dass die BAT ein sicheres und patientenseitig tolerables Verfahren zur Behandlung der TrHTN ist.

4.4 Renale Organoprotektion

4.4.1 Proteinausscheidung

Hypertoniker mit einer bestehenden CKD sind für eine Resistenz gegenüber einer konventionellen antihypertensiven Therapie prädisponiert. Der Anteil für einen unkontrollierten Blutdruck liegt bei einer bestehenden Mikroalbuminurie bei 80 % (Fraser et al. 2013). Die Anwendung von mindestens vier oder mehr Antihypertensiva ist häufig und unterstreicht, dass eine optimale Blutdruckeinstellung in dieser Patientengruppe oft sehr problematisch ist (Egan et al. 2013). Publierte Daten verdeutlichen, dass das Ausmaß der Proteinurie und dessen therapiebedingte Reduktion einen Prädiktor für das renale Outcome darstellen (Cravedi et al. 2012; Lea et al. 2005). Eine Senkung der Proteinurie um bis zu 20 % - 50 % reduziert das Risiko, ein dialysepflichtiges Nierenversagen (ESRD) zu erleiden, um ca. 50 % - 75 % (Lea et al. 2005). Leider wird eine adäquate antihypertensive Therapie bei Vorliegen einer CKD zusätzlich erschwert, da zahlreiche Medikamente als auch interventionelle Verfahren, wie die RD, bei CKD-Patienten kontraindiziert sein können. So zählen Patienten mit einer CKD und einer TrHTN zur Hochrisikogruppe, kardiovaskuläre Ereignisse und/oder ein dialysepflichtiges Nierenversagen zu entwickeln. Diese Studie zeigt, dass die BAT in dieser Hochrisikogruppe nicht nur ein sicheres Verfahren ist, sondern neben einer signifikanten Blutdrucksenkung auch zu einer Reduktion der Proteinurie führt.

Eine drastische Senkung der Proteinurie ist insbesondere für ACE-Hemmer und AT1-Blocker bekannt und konnte eindrücklich bei hyper- wie auch normotensiven Patienten

mit einer bestehenden Nephropathie oder vorliegenden Mikroalbuminurie nachgewiesen werden (siehe Tab. 4.1). Darüber hinaus konnten Studien zur Wirksamkeit von Renin-Angiotensin-Hemmern neben der Nephroprotektion eine Senkung zentraler und peripherer adrenerger Effekte zeigen (Xie et al. 2011; Grassi et al. 2011b). In ähnlichem Maße wurde für zentral wirksame Antihypertensiva sowohl eine Sympathikoinhibition als auch ein Rückgang der Albuminurie bei HTN-Patienten nachgewiesen (Vongpatanasin et al. 2011; Krespi et al. 1998). Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass eine Hemmung des Sympathikus nephroprotektive Wirkungen vermitteln könnte. Wissend um den sympathikoinhibierenden Stimulus der BAT, untersuchten wir unsere Kohorte auf ähnliche Effekte.

Tab. 4.1: Antiproteinurische Wirkung verschiedener Antihypertensiva

Antihypertensivaklasse	Antiproteinurische Wirkung	Studien
ACE-Hemmer	<u>stark</u> antiproteinurisch (bis zu 55 %) antiproliferativ/renoprotektiv	AIPRI-Studie¹ REIN-Studie² Bohlen et al. 1994 Jafar et al. 2001
AT-II-Rezeptor-Antagonisten	<u>stark</u> antiproteinurisch (bis zu 35 %) antiproliferativ/renoprotektiv	RENAAL-Studie³ IDNT-Studie⁴
Calciumantagonisten	<u>mittelmäßig bis stark</u> antiproteinurisch (bis zu 50 %)	Maki et al. 1995 Bakris et al. 1992 Mosconi et al. 1996 Nosadini et al. 2002
Betablocker	<u>schwach</u> antiproteinurisch (unverändert bis 10 %)	UKPDS-Studie⁵ Apperloo et al. 1991 Bjorck et al. 1990
α₁-Blocker	<u>schwach</u> antiproteinurisch (unter 10 %)	Rosenberg et al. 1991
Diuretika	<u>schwach bis stark</u> antiproteinurisch - Kalium sparende Diuretika zw. 20 und 55 % - Thiazid-ähnliche Diuretika bis 30 % renoprotektiv	Wolf und Risler, 2004 Roush et al. 2014 Saklayen et al. 2008 Netchessova et al. 2014 Nielsen et al. 2012
Sympathikolytika	Antiproteinurisch (bis 20 %)	Krespi P. et al. 1998

⁽¹⁾Maschio et al. 1996; ⁽²⁾GISEN Group 1997; ⁽³⁾Brenner et al. 2001; ⁽⁴⁾Lewis et al. 2001; ⁽⁵⁾UK Prospective Diabetes Study Group 1998;

Hierbei fand sich eine signifikante mediane Reduktion der Proteinurie um -38,96 % (- 79,1 - 27,4 %; p = 0,007), welche in der Subgruppenanalyse vorwiegend die CKD-Stadien III und IV betraf. Eine vergleichbare Absenkrate beobachtete man im Rahmen

von Studien zur Wirksamkeit von ACE-Hemmern. Interessanterweise zeigte sich in Analogie zu unseren Daten ein verstärkter Abfall der Proteinurie unter ACE-Hemmern, bei initial erhöhter Sympathikusaktivität in fortgeschrittenen CKD-Stadien (Hou et al. 2006; Rosenkranz 2004). Dieses legt den Schluss nahe, dass die BAT neben einer Sympathikoinhibition antiproteinurisch wirksam sein könnte. Bislang unklar bleibt, ob dies über blutdruckabhängige und/oder auch -unabhängige Mechanismen vermittelt wird. Eine Untersuchung der Proteinurie im Rahmen anderer BAT-Studien erfolgte bisher nur im randomisiert-kontrollierten Rheos Pivotal Trial, deren Albuminverlauf im Urin unverändert blieb (Alnima et al. 2013). Diese Studie unterschied sich von unserer Untersuchung dahingehend, dass die renalen Funktionsparameter zur Baseline deutlich besser waren und ein geringeres kardiovaskuläres Risikoprofil im Patientenkollektiv bestand (eGFR 92 ± 20 ml/min für BAT-Aktivierung nach einem Monat und 91 ± 22 ml/min für BAT-Aktivierung nach sechs Monaten vs. $61,7 \pm 31$ ml/min und $61,6 \pm 31,5$ ml/min; Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) 1,8 mg/mmol für BAT-Aktivierung nach einem Monat und 3,2 mg/mmol für BAT-Aktivierung nach sechs Monaten vs. 6,37 mg/mmol und 5,28 mg/mmol). Im Vergleich zu unseren Daten, zeigten RD-Studien bei CKD-Patienten mit TrHTN widersprüchliche Daten mit einem signifikanten Abfall in einer, jedoch unveränderten, renalen Eiweißausscheidung in der anderen Studie (Hering et al. 2012; Kiuchi et al. 2013) (siehe Tabelle 4.2). Ein Nachteil dieser Studien ist deren kleine Fallzahl und das Fehlen einer randomisierten Kontrollgruppe. Ausnahme ist die Symplicity HTN-2 Studie zur Wirksamkeit der RD, die gleichzeitig renale Parameter erfasste. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich hier ein nicht signifikanter Abfall der ACR im Urin, wobei die Patienten zu Studienbeginn eine mittlere ACR von 128 ± 363 mg/g, eine eGFR von 77 ± 19 ml/min und Cystatin C-Werte von $0,9 \pm 0,2$ mg/l hatten (Symplicity HTN-2 Investigators 2010). Eine head-to-head Studie mit einem Vergleich von BAT und RD liegt bis dato nicht vor. Solange bleibt es schwierig, Schlussfolgerungen hinsichtlich möglicher Unterschiede bzw. Parallelen bei der renalen Wirkung beider Verfahren zu ziehen.

4.4.2 Renale Funktionsparameter

In bereits publizierten Daten zur renalen Funktion unter BAT konnten wir anhand einer Kontrollgruppe von 21 rein medikamentös behandelten Patienten mit TrHTN gegenüber 23 BAT-Patienten eine jährliche GFR-Reduktion von 2,95 ml/min und einer

ESRD-Rate von 1,1% mit Hilfe der AASK-Studie schätzen (Lea et al 2005). In Abhängigkeit von der GFR-Berechnung zeigte sich bei Anwendung der MDRD-Formel ein signifikanter Abfall der GFR von - 8,3 ml/min ($p < 0,01$) in einer konservativ behandelten Kontrollgruppe. Dahingegen blieb in der BAT-Gruppe die GFR mit - 0,05 ml/min ($p = 0,82$) annähernd unverändert. Bei Anwendung der CKD-EPI-Cystatin C-Formel lag sogar eine signifikante Verbesserung der GFR um + 6,8 ml/min ($p = 0,02$) vor (Wallbach et al. 2014).

Unabhängig von der angewandten GFR-Formel, blieb die exkretorische Nierenfunktion bei der hier untersuchten Kohorte von 31 Patienten unverändert, indes eine nicht signifikante Verbesserung bei Anwendung der CKD-EPI-Cystatin C-Formel von $54,2 \pm 27,6$ ml/min auf $58,4 \pm 28,8$ ml/min ($p = 0,09$) zu sehen ist. Dabei scheint die Nierenfunktion durch die CKD-EPI-Cystatin C-Formel mit höherer Präzision beschrieben zu sein (Inker et al. 2012).

Wir konnten feststellen, dass die ermittelte Zunahme der eGFR, unter Annahme der CKD-EPI-Cystatin C-Gleichung, invers zur systolischen Blutdrucksenkung signifikant korreliert ($r = - 0,37$, $p = 0,048$). Dieser Sachverhalt steht im Widerspruch zu den Daten des Rheos Pivotal Trial, welcher nach sechs und elf Monaten eine Absenkung der GFR von - 5 bzw. - 11 ml/min zeigte. Interessanterweise beschränkte sich dieser Filtrationsverlust lediglich auf Patienten mit einer anfänglichen GFR von > 60 ml/min, wohingegen die GFR bei Patienten mit einer anfänglichen GFR < 60 ml/min im Therapieverlauf stabil blieb (Bisognano et al. 2011b). Die eGFR in unserer Studie lag zu Beginn bei $61,7 \pm 30,5$ ml/min (MDRD-Formel), wobei 54,5 % ein CKD-Stadium ≥ 3 hatten. Ähnlich stellt sich ein unveränderter Verlauf bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min und CKD bei einer TrHTN nach RD dar. Auch hier blieb die GFR im Therapieverlauf bei CKD-Studien mit RD konstant (Hering et al. 2012; Kiuchi et al. 2013). In randomisierten RD-Studien zeigte sich bei der GFR kein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe (Symplicity HTN-2 Investigators 2010; Bhatt et al. 2014). Da eine genauere Unterteilung der Verläufe nach CKD-Subgruppen in diesen Studien überwiegend fehlt, sind genaue Schlussfolgerungen gegenwärtig schwer möglich.

Bei der Anwendung der BAT im Rahmen der Herzinsuffizienz zeigten aktuell Gronda et al. 2014 eine Zunahme der eGFR nach drei und sechs Monaten um 2,1 ml/min bzw. 5,7 ml/min. Die eGFR der Patienten dieser Studie lag zu Beginn bei $65,1 \pm 27,7$ ml/min.

Tab.4.2: Übersicht renaler Funktionsparameter unter BAT versus RD in verschiedenen Studien

BAT-Studien	Studientyp	+/-randomisiert	GFR	Renaler Eiweißverlust	n	Ergebnisse
Alnima et al. 2013	Rheos®Pivotal Trial, kontrolliert, doppelblind	randomisiert,	↓/→	→	236	Die Proteinurie blieb unverändert. Die eGFR sank von 92 ± 20 auf 87 ± 22 ml/min signifikant ($p = 0,004$), wobei bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min, diese über zwölf Mo. konstant blieb ($p = >0,05$).
Wallbach et al. 2014	Pilotstudie, kontrolliert, prospektiv über 6 Monate, CKD II-V	nicht randomisiert	→	↓	23	Die Proteinurie und Albuminurie sanken signifikant (-29 % bzw. -21 %), wobei sich ein stärkerer Abfall in den CKD-Stadien III/IV > I/II abzeichnete. Die eGFR (64 ± 28 ml/min) blieb in der BAT-Gruppe konstant ($p = 0,82$), in der Kontrollgruppe fiel diese signifikant ab ($p < 0,01$).
RD-Studien						
Krum et al. 2009	Symplicity HTN- 1, prospektiv	nicht randomisiert	↑	-	25	Die eGFR stieg von 79 ± 21 auf 83 ± 25 ml/min nach sechs Monaten an (6 Pat. hatten einen Anstieg um 20 %, 1 Pat. einen Abfall um 20 %).
Krum et al. 2014			↓	-	153	Das S-Kreatinin stieg von $83,8 \pm 20,1$ auf $92,0 \pm 32,5$ μ mol/l ($p = 0,05$) an. Die eGFR fiel von $83,6 \pm 19,7$ auf $73,3 \pm 28,0$ ml/min ($p = 0,05$) nach 36 Monaten ab.
Symplicity HTN-2 Investigators 2010	Symplicity HTN- 2, kontrolliert, prospektiv	randomisiert	→	(↓)	49	Die eGFR, S-Kreatinin und Cystatin C blieben in Pat. mit RD und Kontrollgruppe nach sechs Mo. unverändert. Die Änderung der Albumin/ Kreatinin-Ratio in Patienten mit RD betrug - 3 mg/g (-1089 - 76) und 1 mg/g (-538 - 227) in der Kontrollgruppe ($p = 0,26$).
Mahfoud et al. 2012	kontrolliert, prospektiv, eGFR >45 ml/min	nicht randomisiert	→	→	88	Cystatin C-GFR und Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio blieben in RD- und Kontrollgruppe nach sechs Mo. unverändert ($p = 0,16$ und $p = 0,47$ bzw. $p = 0,21$ und $p = 0,57$).
Hering et al. 2012	prospektiv, CKD III/IV	nicht randomisiert,	→	→	8	Die eGFR änderte sich von $31,2 \pm 8,9$ auf $29,04 \pm 7,3$ ml/min nach sechs Mo. nicht signifikant ($p = 0,22$). Ebenso verhielten sich die UAKR und 24h-Proteinurie (592 ± 955 mg/g vs. 355 ± 276 mg/g, $p = 0,21$ bzw. $1,41 \pm 0,52$ g vs. $0,81 \pm 0,76$ g, $p = 0,24$). Die 24h-Na ⁺ -Ausscheidung stieg nach drei Mo. von $169,3 \pm 56,7$ mmol auf $187,3 \pm 59,4$ mmol an und sank nach sechs Mo. auf $152,0 \pm 86,9$ mmol ($p = 0,77$) ab.
Kiuchi et al. 2013	prospektiv, CKD II bis IV	nicht randomisiert	↑/→	↓	24	Es zeigte sich nach sechs Mo. eine signifikante Reduktion des S-Kreatinins und der UAKR bei signifikantem Anstieg der eGFR ($p = 0,001$). Die GFR blieb bei Pat. mit einer eGFR < 45 ml/min unverändert. Eine Reduktion der UAKR zeichnete sich vorwiegend bei Pat. mit einer eGFR > 45 ml/min ab.
Zhang et al. 2014	kontrolliert, prospektiv, eGFR > 45 ml/min	nicht randomisiert	→	↓	39	Cystatin C-GFR und S-Kreatinin veränderten sich über zwölf Mo. nicht signifikant. Die Proteinurie sank signifikant nach sechs und zwölf Mo. um $-14,9 \pm 6,4$ bzw. $-16,9 \pm 5,8$ mg/dl i. V. zur Baseline und Kontrollgruppe ($p < 0,01$).
Bhatt et al. 2014	Symplicity HTN- 3 kontrolliert, prospektiv, Scheinprozedur	randomisiert	→	-	535	Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zw. RD, Kontrollgruppe sowie der Subgruppe mit einer GFR < 60ml/min hinsichtlich der Parameter eGFR, Cystatin C und S-Kreatinin.

GFR = glomeruläre Filtrationsrate, u. = und, BAT = Barorezeptorstimulationstherapie, CKD = chronic kidney disease, S = Serum, RD = renale Denervierung, Mo. = Monat, UAKR = Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio, HTN = Hypertonie, Pat. = Patient, i. V. = im Vergleich

Neben einer verbesserten Ejektionsfraktion sollte ebenso eine effektive Sympathikusinhibition als Ursache der GFR-Zunahme durch die BAT diskutiert werden. Die Betrachtung kardialer und renaler Verlaufsparemeter könnte im Fall der randomisierten BAT-Herzinsuffizienzstudie Barostim HOPE4HF-Studie womöglich weitere Anhalte über die Wirkung der BAT auf die Nierenfunktion geben, deren Endergebnisse bei Fertigstellung der Dissertation noch nicht vollständig vorlagen (Abraham et al. 2015). Die Auswirkungen einer interventionellen Sympathikoinhibition durch die BAT oder RD sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

4.4.3 Na⁺-Ausscheidung

Unabhängig von der antihypertensiven Medikation (Mineralokortikoide oder Diuretika) veränderte sich die Na⁺-Ausscheidung signifikant (24h-Na⁺-Exkretion, $p = 0,049$; fraktionierte Na⁺-Exkretion, $p = 0,029$). Dieser Trend wurde im Rahmen einer weitergehenden Analyse nach Amendment-Antrag bei 42 Patienten bestätigt. Zusätzlich zeigte sich hier eine signifikante Verbesserung der um die Na⁺-Exkretion adaptierten Cystatin C-Gleichung (Wallbach et al. 2015b). Ähnliche Ergebnisse wurden für die renale Denervierung gefunden. Pöss et al. konnten sowohl einen signifikanten Anstieg der 24h-Na⁺-Exkretion ($p = 0,003$) als auch der fraktionierten Na⁺-Ausscheidung ($p = 0,0001$) finden. Die Steigerung der renalen Na⁺-Ausscheidung war nach sechs Monaten unabhängig von der antihypertensiven Medikation sowie der Nierenfunktion. Die Parameter der Renin-Aldosteron-Achse blieben hierbei, ähnlich unseren Ergebnissen, zwischen Visit I und Visit II ohne signifikante Veränderung, wobei sich die eGFR leicht verschlechterte ($p = 0,062$) (Pöss et al. 2015). Wir konnten zeigen, dass es hinsichtlich der Na⁺-Ausscheidung bei Visit I und Visit II keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MCRAs) gibt. Die signifikante Veränderung der Na⁺-Ausscheidung kann durch die Einnahme von Diuretika und MCRAs nicht erklärt werden, da die Medikation weitestgehend konstant blieb. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Modulation der Sympathikusaktivität Einfluss auf die Na⁺-Exkretion nimmt (Di Bona et al. 2005). In der Subgruppenanalyse beschränkt sich die signifikante Absenkung der Na⁺-Retention ausschließlich auf die Patientengruppe mit einer vorherigen RD. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikante Änderung der Na⁺-Exkretion durch die RD und nicht

durch die BAT verursacht sein könnte. Aufgrund erheblicher Unterschiede in der Kohortengröße (Pöss et al. 2015: 137 Patienten vs. zwölf Patienten) bleiben definitive Erkenntnisse abzuwarten. Wichtige Einschränkungen ergeben sich daraus, dass wir weder eine Na⁺-Bestimmung im 24h-Sammelurin noch eine tägliche Kontrolle der Salzzufuhr durchführten. Das Serumnatrium blieb bei unseren Patienten im Zeitverlauf stabil. Eine Mobilisierung von Natrium aus dem dritten Raum muss deshalb diskutiert werden. Grund zu dieser Annahme geben aktuelle MRT-Untersuchungen zur Salzhomöostase, die eine Akkumulation von Natriumionen in sogenannten Gewebespeichern nachweisen konnten. Nach neuesten Erkenntnissen sind diese eng mit einer bestehenden Hypertonie verknüpft (Hofmeister et al. 2015, Linz et al. 2015). Kopp et al. zeigten, dass im Vergleich zu normotensiven Kontrollpersonen eine nicht signifikante Erhöhung von Natriumionen bei weiblichen Patientinnen (n = 10) mit einer TrHTN in der Haut bzw. männlichen Patienten (n = 23) in der Muskulatur besteht (Kopp et al. 2013). In zukünftigen Studien sollte daher die Untersuchung des Salzhaushaltes auf die renale Na⁺-Exkretion unter einer BAT mit/ohne RD ergänzt werden, auch wenn die geschätzte 24h-Na⁺-Exkretion anhand eines repräsentativen Patientenkollektivs von Hypertonikern validiert wurde.

4.5 Vasoprotektion

4.5.1 Gefäßsteife und zentrale Hämodynamik

Die arterielle Gefäßsteife ist ein wichtiger Marker zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos. Sie wird mit einer systolischen Hypertonie assoziiert. Der zentrale Blutdruck ist dabei von den peripheren BuP-Werten unabhängig und zeigt eine nähere Korrelation zu Endorganschäden (Palatini et al. 2011). Darüber hinaus korrelieren zentraler Blut- und Pulsdruck mit dem Ausmaß der arteriellen Atherosklerose, der karotiden Intima-Media-Dicke, der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion und linksventrikulären Hypertrophie (Palatini et al. 2011). Für verschiedene Antihypertensivaklassen konnte eine zentrale Blutdruckreduktion im Bereich von neutral bis zu -20 mmHg gezeigt werden, die u.a. zum differierenden klinischen Outcome unter der jeweiligen Medikation beitragen könnte (Williams et al. 2006). In der vorliegenden Studie sanken unter einer BAT der zentrale systolische, diastolische und mittlere Blutdruck signifikant um $-16,9 \pm 22,1$ mmHg; $-8,3 \pm 16,7$ mmHg bzw. $-11,7 \pm 18,4$ mmHg und der aortale Pulsdruck um $-8,9 \pm 13,7$ mmHg.

Bei der Erhebung hämodynamischer Parameter wurde von der Durchführung einer direkten Messung abgesehen, da aktuelle Erkenntnisse eine Übereinstimmung zwischen errechneten und direkt erfassten Werten des zentral-aortalen systolischen Blutdrucks und Pulsdrucks mit Schwankungen von < 1 mmHg zeigen (Pauca et al. 2001).

Die PWV gilt bei der Messung der arteriellen Gefäßsteife als der Goldstandard. So ist bei einem 60-jährigen Mann ein Anstieg der PWV um 1 m/s mit einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse um 7% assoziiert (Ben-Shlomo et al. 2014). Der Alx spiegelt eine komplexe Messung der Wellenreflektion wider und ist Ausdruck der arteriellen Gefäßsteife. Hinsichtlich der Angaben des Grenzwertes der PWV von 9,6 m/s, basierend auf der ESC/ESH-Leitlinie, zeigen die Patienten unserer Studie bei der Visit I eine deutliche Erhöhung der Ausgangswerte von $10,5 \pm 2,9$ m/s. Unter der BAT erfolgte dabei ein signifikanter Abfall des Ausgangswertes auf $9,0 \pm 2,4$ ($p = 0,00013$). Die PWV ist eine Variable, die zum einem vom Blutdruck zum anderem von der arteriellen Gefäßelastizität beeinflusst wird. Letztere ist abhängig von den strukturellen Eigenschaften der arteriellen Gefäßwand und dem vaskulären Gefäßwandmuskeltonus (Quinn et al. 2012). Der Aktivität des Sympathikus kommt dabei eine unabhängige Einflussgröße auf die PWV zu (Palatini et al. 2011). Hinsichtlich der Abhängigkeit der PWV vom Blutdruck präsentierte sich eine Reduktion der PWV um $-1,5 \pm 1,6$ m/s parallel zu einer Blutdruck- und AIX@75-senkung in der untersuchten Kohorte. Bei der Betrachtung der voraussichtlichen $PWV_{cf-predicted}$, welche um den MBP und das Alter korrigiert wird, zeigte sich bei der Visit I gegenüber der ermittelten PWV kein Unterschied, wohingegen in den Messungen zur Visit II die ermittelte PWV deutlich unter der $PWV_{cf-predicted}$ lag. Dieser Umstand lässt vermuten, dass innerhalb der sechs Monate BAT vaskuläre Umbauprozesse stattgefunden haben könnten. Daher wurden im Rahmen der Studie funktionelle und strukturelle Faktoren hinsichtlich eines vaskulären Remodelings untersucht (siehe Kapitel 4.5.2). Ungeachtet der zahlreichen Antihypertensiva und deren Wirkung scheint bei Betrachtung von aortalem Blutdruck, Pulsdruck, Augmentationsdruck und AIX@75 die BAT einen Zusatznutzen auf die zentrale Hämodynamik zu haben. Diese Schlussfolgerung trifft auch auf die Patienten zu, die sich im Vorfeld der BAT einer RD unterzogen. Auch diese zeigten einen Abfall des zentralen systolischen Blutdrucks, der sich bisher noch nicht signifikant darstellte ($p = 0,06$). Verlaufsdaten nach zwölf Monaten und eine Fallzahlerhöhung werden zeigen, ob sich dieser Trend bestätigt.

Dessen ungeachtet legen die bisherigen Daten nahe, dass die BAT vasoprotektive Effekte durch eine Verbesserung der zentralen Hämodynamik vermittelt. Deren Prüfung und prognostischer Nutzen in Bezug auf eine kardiovaskuläre Risikoreduktion steht im Langzeitverlauf jedoch noch aus.

4.5.2 Gefäßhomöostase

Studien zum Verhalten von zirkulierenden EPCs wiesen nach, dass – neben anderen chronischen Stressoren – die aHTN zu deren Abnahme führt, weshalb wir keine quantitative Bestimmung CD133/Flk-1 doppelpositiver EPCs durchführten (De Groot et al. 2004; Huang et al. 2010; Vasa et al. 2001). Daher können bezüglich des Migrationsverhaltens der zirkulierenden EPCs in unserer Studie keine Rückschlüsse gezogen werden. Vielmehr wurden wichtige Marker betreffs ihrer Proliferationsfähigkeit, Zellaktivität und Seneszenz untersucht. Der Apoptosemarker Caspase-3 und Aktivitätsmarker eNOS sowie das Proliferationspotential blieben hierbei in unserer Kohorte jedoch unverändert. Interessanterweise zeigte sich bei vaskulären Traumata – bedingt durch Verbrennungen, kardialen Ischämien oder akuten Nierenversagen – ein akuter signifikanter Anstieg zirkulierender EPCs (Gill et al. 2001; Patschan et al. 2011; Takahashi et al. 1999).

Im Vergleich zu akuten Gefäßtraumata, liegen vaskulären Umbauprozessen langfristige Veränderungen zu Grunde, die sich über viele Jahre erstrecken können. Auch wenn eine Blutdruck- und Sympathikus-senkende Wirkung der BAT nach dessen Aktivierung sehr plötzlich auftritt, scheint sie dennoch keinen prompten Einfluss auf das EPC-System zu nehmen. Trotz einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks besteht daher Grund zur Annahme, dass fortbestehende Risikofaktoren einen anhaltend inhibierenden Einfluss auf die EPC-Zellen genommen haben könnten. So sind neben Diabetes mellitus, Hypertriglyzerämie und Atherosklerose die CKD und der Einfluss des fortgesetzten Nikotinkonsums bei der untersuchten Kohorte hervorzuheben. Diese Risikovariablen zeichnen sich durch erhöhte Stressfaktoren wie ADMA, oxidiertes LDL und Urämetoxine aus (Cooke 2005; Sobczak et al. 2009; Vallance et al. 1992, Ito et al. 1999, De Groot et al. 2004). Diese werden als Ursache in Bezug auf die Senkung des endothelialen Proliferationspotential und Hemmung der eNOS diskutiert (Patschan et al. 2009; Palade et al. 2003, Böger et al. 2005; Stuhlinger et al. 2003).

In der vorliegenden Studie wurde unter anderem der Biomarker ADMA gemessen. Dieser spielt eine bedeutende Rolle im Outcome, unter Intensivtherapie und kardiovaskulärer Endpunkte (Nijveldt et al. 2003; Schnabel et al. 2005). Im Hinblick auf die aHTN zeigt sich ein graduirter Anstieg des ADMA-Spiegels mit positiver Korrelation zu systolischen Blutdruckwerten. Die Einleitung einer anti-hypertensiven oder anti-diabetischen Therapie zeigte in Studien einen signifikanten ADMA-Abfall (Asagami et al. 2002; Delles et al. 2002; Ito et al. 2001). Die ADMA-Spiegel unserer Kohorte blieben im Vergleich dazu während des gesamten Beobachtungszeitraums unter einer BAT gleichbleibend ($p = 0,93$) über dem Normbereich erhöht, wohingegen Grassi et al. bei renal denervierten CKD-Patienten ($n = 14$) eine signifikante Senkung nachwies (Grassi et al. 2015). In Anbetracht dessen könnte der unverändert hohe ADMA-Spiegel in unserer Studie u.a. ein Ausdruck fortbestehender Risikofaktoren sein oder ein signifikanter Unterschied ist aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraumes nicht fassbar.

Andere vaskuläre Biomarker, wie VEGF, Ang-1, TGF- β_1 , MMP-9, IL-6, CRP, sVCAM und sICAM, zeigen bei hypertonen Patienten ebenfalls eine erhebliche Erhöhung ihrer Blutspiegel (Su et al. 2012; Dhingra et al. 2009; Mahmud und Feely 2005; Tadzic et al. 2013; Derhaschnig et al. 2002; Nadar et al. 2004; Madej et al. 2005). In den meisten Studien wurde auch hier ein signifikanter Abfall, nach Einleitung einer medikamentösen antihypertensiven Therapie, beobachtet. Im Falle von proangiogener Faktoren, wie VEGF, Ang-1, TGF- β_1 , wird auf vaskuläre und hämodynamische Veränderungen geschlossen, bei MMP-9 auf ein kardiovaskuläres Remodeling und sVCAM sowie sICAM einer Deaktivierung des Endothels, (Nadar et al. 2004; Esmatjes et al. 2001; Miyazaki und Takai, 2002; Kostov et al. 2014; Tadzic et al. 2013). So werden sVCAM, IL-6 und CRP als unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität erachtet (Harris et al. 1999; Cottone et al. 2007). Darüber hinaus wird der Fibrogenese- und Wachstumsfaktor TGF- β_1 als Progressparameter einer bestehenden hypertensiven Nephropathie betrachtet (Abbate et al. 2002; Scaglione et al. 2002). Die medikamentöse Gabe von Aliskiren zeigte im Mausmodell eine signifikante Senkung der TGF- β_1 -Titer (Gross et al. 2011), wohingegen diese während der BAT lediglich von $37538,1 \pm 18808,7$ pg/ml auf $30490,5 \pm 9340,1$ pg/ml ($p = 0,10$) sanken.

Was die Vasoprotektion angeht, spielen die Biomarker VEGF und Ang-1 eine besondere Rolle. Als Survival- Faktoren bewirken erhöhte Serum-Titer eine Inhibition der Endothelzellapoptose und deuten indirekt auf die Anwesenheit vaskulärer Stressoren hin (Gerber et al. 1998; Kwak et al. 1999).

Die in unserer Studie untersuchten pro- und anti-angiogenen Biomarker blieben im Verlauf der Therapie unverändert. Gleichzeitig ließen die Veränderungen der Faktoren VEGF ($p = 0,14$), TGF- β_1 ($p = 0,10$) und MMP-9 ($p = 0,06$) nicht-signifikante Tendenzen erkennen. Womöglich waren aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 20$) die Ergebnisse unterpowert, sodass diese Untersuchung mit Hilfe eines größeren Patientenkollektivs ausgeweitet werden sollte. Eine weitere Einschränkung könnte sich aus dem kurzen Untersuchungszeitraum von sechs Monaten ergeben. Für vaskuläre Umbauprozesse sind längere Zeitabstände anzunehmen. Auch ein durch die Methode relativ hoher, Inter-Assay-Variationskoeffizient von bis zu $> 9 \%$, kann besonders an der Grenze zur statistischen Signifikanz einen erheblichen Schwankungsbereich darstellen. Dieser beeinflusst möglicherweise die Ergebnisse. Um das Verhalten der Biomarker zu erfassen, sind bereits eine Fallzahlerhöhung sowie eine Verlängerung der Beobachtungsdauer geplant.

4.6 Identifizierung prognostischer Marker

Die Mikroalbuminurie als früher Marker einer renalen Schädigung ist etablierter Bestandteil der klinischen Diagnostik, hat jedoch eine nur geringe Spezifität. Durch den Einsatz von RAAS-Blockern verlaufen bis zu 20% der diabetischen Nephropathien ohne die Entwicklung einer Mikroalbuminurie ab (Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators 2000; Ravid et al. 1998; Gross et al. 2005). Somit ist auch die Sensitivität eingeschränkt. Über die Bestimmung der Mikroalbuminurie hinaus, ermöglicht die Proteomanalyse die Suche nach neuen Biomarkern bzw. Mustern von Biomarkern. Wegen eines Anteils von über 30% nicht renaler Proteine am Urinproteom, erlaubt die Urin-proteomische Untersuchung teilweise Rückschlüsse auf Biomarker des systemischen Kreislaufes. Durch die Identifizierung von Surrogatparametern ergeben sich aufgrund dieser Analyse Hinweise auf die Senkung des kardiovaskulären Profils sowie einer möglichen Nephroprotektion.

4.6.1 Limitierung

Bei der Detektion von Markerproteinen handelt es sich ausschließlich um Surrogatparameter, die, für sich allein betrachtet, lediglich unsichere Rückschlüsse über eine mögliche Nephroprotektion zulassen. Daher sind Aussagen über die Wirksamkeit der BAT auf Grundlage des Proteoms limitiert. Im Gegensatz dazu ist die Erfassung harter Endpunkte (terminales Nierenversagen, Tod oder NTX) stets zu präferieren, welche jedoch im Hinblick auf unser gewähltes Studiendesign nicht möglich gewesen ist. Im Rahmen dieser Studie ist infolgedessen die Wertung detektierter Biomarker am ehesten im Kontext weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse vorzunehmen. Das Auffinden bereits bekannter Markerproteine und die Betrachtung ihrer Dynamik lassen jedoch erste Schlussfolgerungen bzgl. protektiver Tendenzen zu. Wegen fehlender Validierungsuntersuchungen (Bestätigungsmethoden: Western-Blot; Dot-Blot) ist deren Bewertung bis jetzt allerdings nur eingeschränkt möglich. Weitergehende in-vitro und in-vivo Bestätigungstests müssen zeigen, ob den detektierten Markerproteinen eine Relevanz in der organoprotektiven Wirkung unter einer BAT zukommt. Des Weiteren ist die Proteomanalyse durch eine begrenzte Reproduzierbarkeit, der Unvollständigkeit des analysierten Proteoms und der fehlenden Möglichkeit, Proteine absolut zu quantifizieren, charakterisiert (Blüggel 2002). Daher setzten wir die Proteomanalyse als Discovery-Methode ein. Diese Anwendung ist ein bewährtes Verfahren, welches ohne zwingenden Validierungsschritt am Anfang einer gezielten Stufenanalytik steht (Aksu 2003). Mit dem Wissen der o.g. Einschränkungen sichert die für unsere Fragestellung angewandte Methode ein effizientes und verhältnismäßig kostensparendes Vorgehen, um ein Spektrum von bis zu 10.000 Proteinen hinsichtlich dem Verhalten renaler sowie systemischer Parameter zu untersuchen.

4.6.2 Ausblick auf eine potentielle Nephroprotektion

In unseren Analysen konnten wir diverse Stressproteine isolieren, deren Dynamik sich unter einer BAT in ähnlicher Weise wie in Studien zur medikamentösen Wirkung von Antihypertensiva hinsichtlich einer möglichen Nephroprotektion verhielt. Trotz ihres überwiegenden Bestandteils in der Vormedikation deutet die BAT daher auf eine zusätzliche nephroprotektive Wirkung hin.

Zu den pathogenetisch relevanten, identifizierten Biomarkern, die sich in ihrer Menge zu verringern scheinen, zählen die Stressproteine des endoplasmatischen Retikulums (ER) *78 kDa glucose-regulated protein (GRP78)*, *protein disulfide-isomerase A3 (ERP57)* und *ubiquitin-60S ribosomal protein L40 (UbA-52)* sowie das intrazelluläre Transportprotein *liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)*.

GRP78 gehört zur Gruppe der Hitzeschockproteine des ER, das als Chaperon die Faltung neu synthetisierter Proteine schützt und deren transzellulären Transport vermittelt. Im Fall einer Akkumulation ungefalteter ER-Polypeptide wird dessen eigene Synthese reaktiv gesteigert. Als wichtigster Induktor gilt Angiotensin II, welcher sowohl mit einer aHTN als auch und mit einer pathologischen Erhöhung der Sympathikusaktivität assoziiert ist (Hasty et al. 2012). Die Anwendung von ACE-Hemmern bei an Diabetes mellitus erkrankten Ratten zeigte eine Minderung der tubulären ER-Stress vermittelten Apoptose, bei einer signifikanten Suppression der GRP78 Expression (Sun et al. 2009; Inagi 2011).

Ebenfalls im Verlauf unserer BAT-Studie reduziert stellte sich das intrazelluläre Fettsäure-Transportprotein L-FABP dar. Überwiegend in Hepatozyten und im proximalen Tubulus der Niere vorkommend, zählt dieses als früher Marker der renalen Prognose und des kardiovaskulären Risikos bei Typ II Diabetikern (Araki et al. 2013; Maatman et. al. 1991). Zusammen mit GRP78, ist L-FABP bei einer diabetischen Nephropathie erhöht (Yao 2015, Nielsen et al. 2009). Eine Zunahme des L-FABP im Urin steht im Verdacht, Ausdruck eines gesteigerten Influxes freier Fettsäuren im proximalen Tubulus zu sein, was eine tubulointerstitielle Schädigung induziert bzw. aggraviert. Im Gegensatz dazu bleiben tubulointerstitielle Schäden in L-FABP Knockout-Mäusen unter einer RAAS-Aktivierung nahezu aus (Ichikawa et al. 2014). Sowohl Patienten mit einer diabetischen Nephropathie als auch Hypertoniker mit einer CKD zeigten unter Einnahme von ACE-Hemmern, AT1-Blockern oder Kalziumantagonisten einen signifikanten Abfall erhöhter L-FABP Titer (Kamijo-Ikemori et al. 2011, Kamijo-Ikemori et al. 2013; Nakamura et al. 2008; Nakamura et al. 2011). Eine Senkung war mit nephroprotektiven Effekten hinsichtlich einer Minderung der Proteinurie bzw. Albuminurie assoziiert.

Therapie-refraktäre aHTN-Patienten mit einer diabetischen Nephropathie stellten sich nach sechs Monaten BAT in der Proteomanalyse mit einer signifikanten Verminderung von GRP78 und L-FABP dar. Wie dies zu interpretieren ist, kann anhand der

vorliegenden Untersuchungen nicht sicher beantwortet werden. Weitergehende tierexperimentelle Studien sind hierzu geplant.

Ein weiterer diagnostischer Marker der diabetischen Nephropathie ist das Ubiquitin-Fusionsprotein 52 (UbA-52), welches Bestandteil der 60S-Untereinheit im Ribosom ist und vornehmlich durch oxidativen Stress hochreguliert wird (Brownlee et al. 2001; Dihazi et al. 2007). Im Tiermodell der Forschergruppe Sun et al. stellte sich UbA-52 besonders in renalen Tubuluszellen stark erhöht dar und verhielt sich proportional zum Blutglukosespiegel (Sun et al. 2002). Erstmals konnten wir zeigen, dass UbA-52 unter einer sympathikoinhibierenden BAT bei Patienten mit Therapie-refraktärer Hypertonie und einer diabetischen Nephropathie signifikant absank. Die Annahme, dass eine verminderte UbA-52 Expression eine BAT-vermittelte Sympathikushemmung widerspiegelt oder eine Senkung der oxidativen Stressbelastung mit nephroprotektiver Wirkung auf die Tubuluszellen bewirkt, scheint plausibel, bedarf jedoch des tierexperimentellen Beweises.

Als Ausdruck eines frühen renalen Krankheitsbeginns werden erhöhte Marker der Isomerase ERP57 angesehen. Diese ist an der Bildung von Disulfidbrücken bei der Faltung von Proteinen im ER beteiligt und hat entscheidenden Einfluss an der Akkumulation von zellulärer Matrix und dem Fortschreiten einer Nierenfibrose (Dihazi et al. 2013). Im Mausmodell verhält sich ERP57 mit weiteren ER-Stressproteinen proportional zur renalen Fibroseprogredienz. Ähnlich anderen detektierten Biomarkern, müssen weitere experimentelle BAT-Studien zeigen, ob ein Abfall des Fibrosemarkers ERP57 mit einer Regredienz der renalen Fibrose assoziiert ist. Letztlich kann dieser Aspekt durch die vorliegende Dissertation nicht beantwortet werden. Dazu bedarf es einer Analyse von Nierengewebe und ist somit aus ethischen Gründen nur in einem Tiermodell zu untersuchen. Auf funktioneller Ebene blieb in der Beobachtungszeit die anhand der Literatur zu erwartende Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion aus. Dies erlaubt jedoch keinen sicheren Rückschluss auf strukturelle Veränderungen der Niere. Bohle et al. zeigten jedoch eine enge Korrelation des Grades der tubulointerstitiellen Fibrose zur exkretorischen Nierenfunktion (Bohle et al. 1987 und 1977).

Zu weiteren isolierten Biomarkern gehören der Serin-Proteaseinhibitor alpha 1 Antitrypsin, dessen Serumwerte bei Patienten mit einer diabetischen NP erhöht sind (Inoue et al. 1989) sowie das Hämoglobin-bindende Transportprotein Haptoglobin, welches in seiner Eigenschaft als Antioxidans sowohl einen renalen Verlust von

Eisenionen verhindert als auch nephroprotektiv wirkt (Lim et al. 2000) und dessen Urinkonzentration im Vorfeld einer Makroalbuminurie mit einer Minderung der eGFR korreliert (Bhensdadia et al. 2013). Des Weiteren fanden wir den Lipid mobilisierenden Faktor ZA2G (Rao et al. 2007, Jain et al. 2005), welcher als Co-Faktor von Apolipoprotein A-I für den zellulären Cholesterinabtransport fungiert und bereits bei Kindern als Risikofaktor für ein metabolisches Syndrom bekannt ist (Retnakaran et al. 2006). Ferner das anti-inflammatorische Protein AMBP, dessen nachgewiesene Untergruppe alpha 1-Mikroglobulin im Urin mit einer Dysfunktion der proximalen Tubuli assoziiert ist (Rao et al. 2007).

Über die biologische Bedeutung letztgenannter sowie weiterer im Rahmen der BAT analysierter Biomarker kann auf Grundlage vorliegender Ergebnisse noch keine genaue Aussage gemacht werden. Insbesondere das breite Spektrum der analysierten Biomarker gibt einen Ausblick, in welcher vielfältiger Weise die BAT Einfluss auf Stoffwechsel, Metabolismus und Pathophysiologie ausüben könnte. Sie wirft damit aber auch viele neue Fragen auf.

4.7 Studiendesign und -einschränkung

Die Studie hat einige potentielle Einschränkungen. Da es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie handelt, wurden Untersucher und Patienten nicht verblindet. Bei einer Verblindung können Ergebnisse, wie etwa bei der Blutdruck-Messung, signifikant variieren, wie kürzlich bei der Simplicity HTN 3 Studie gezeigt wurde (Bhatt et al. 2014). Ursache hierfür können beispielsweise eine verbesserte Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme oder andere Phänomene, wie eine Regression zur Mitte, sein. Im Fall der Pulswellenanalyse und PWV-Bestimmung, wurde der Effekt des BAT-Schrittmachers auf die zentrale Hämodynamik durch dessen kurzzeitige Inaktivierung überprüft. Die plötzliche Veränderung hämodynamischer Parameter ließ sich nur durch eine pausierende Barorezeptorstimulation erklären. Studien, die in einem doppelt verblindeten Design genau diese Aspekte untersuchen, könnten diese Fragestellungen klären.

Eine Zwischenauswertung des Patientenkollektivs von 23 Patienten zeigte gegenüber einer Kontrollgruppe nach sechs Monaten BAT bereits einen signifikanten Abfall im BuP und der renalen Eiweißausscheidung (Wallbach et al. 2014). Hinsichtlich der Natriurese war nur eine tendenzielle Zunahme erkennbar, wobei in der vorliegenden

Kohorte von 31 Patienten die 24h-Natrium-Exkretion signifikant anstieg (Wallbach et al. 2015c). In die Kontrollgruppe wurden Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, jedoch eine BAT-Therapie ablehnten, nicht randomisiert und verblindet eingeschlossen. Zusätzlich wirkt die kleine Patientenzahl der Zwischenanalyse einschränkend, da Unterschiede zwischen Patientenkollektiv und Kontrollgruppe nicht signifikant erscheinen können. Eine zusätzliche Anpassung der Kontrollgruppe und deren Vergleich zur vorliegenden Patientenkohorte war jedoch nicht Gegenstand dieser Dissertation. Ein Grund bestand in der Herausforderung, die Kontrollgruppe zu vergrößern, da bei vergleichbaren Patienten mit langjähriger TrHTN ebenfalls eine Indikation zur BAT bestand und ein alleiniges konservatives Therapieregime nicht weiter zu vertreten war. Im Vorfeld der Studiendurchführung entschieden wir uns außerdem, aufgrund eines erheblichen Aufwandes und notwendigen multizentrischen Designs, gegen die Durchführung einer prospektiven, doppel-blinden, randomisierten Interventionsstudie. Ein solches Studiendesign erbrachte bereits im Rheos Pivotal Trial eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks um -8 mmHg durch die BAT (Bisognano et al. 2011b), sodass unter Einbeziehung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses das angewandte Studienformat vertretbar scheint. Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende Pilotstudie durchgeführt, obgleich bei fehlender Kontrollgruppe potentielle Störfaktoren verborgen bleiben.

4.8 Ausblick Forschung

Ziel weiterführender Forschungen sollte daher die Bestätigung erfasster protektiver BAT-Effekte auf die zentrale Hämodynamik und renale Funktion mittels klinisch-experimenteller, randomisiert- kontrollierter Studien sein. Erste Schritte zur Planung eines multizentrischen Studiendesigns wurden bereits unternommen.

Darüber hinaus gilt es, die auf Grundlage von Surrogatparametern formulierten Vermutungen hinsichtlich eines Einflusses der BAT bzgl. vaskulärer und renaler pathogener Prozesse, nachzuweisen. Hierfür sollen Korrelate in zukünftigen tierexperimentellen Projekten mit weiterführenden histologischen sowie molekularen Untersuchungen gesucht werden. Sollte sich in Zukunft eine Protektion gegenüber einem erhöhten Sympathikotonus bestätigen, könnte die BAT neben der Anwendung bei TrHTN eine hilfreiche Therapieoption bei Patienten mit einer CKD und erhöhtem Sympathikotonus trotz kontrolliertem Blutdrucks sein. Hierfür spricht die Bedeutung

eines erhöhten Sympathikotonus, welcher eigenständig zur Erhöhung des CVRx und zum Fortschreiten renaler Erkrankungen führt

5. Zusammenfassung

Herz-Kreislaufkrankungen sind für 50 % der Todesursachen verantwortlich. Dabei stellt die aHTN den Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dar und zeigt eine Prävalenz von fast 40 % in der europäischen Bevölkerung. Bei mehr als 50% der Hypertoniker liegt jedoch eine unkontrollierte aHTN oder sogar eine TrHTN vor.

Die BAT stellt ein neues interventionelles Verfahren zur Behandlung von Patienten mit TrHTN dar. Durch chronische elektrische Stimulation von Barorezeptoren am Karotissinus kommt es bei diesem Therapieverfahren über afferente Nervenfasern zu einer Modulation des vegetativen Nervensystems. Es resultiert eine Hemmung des sympathischen bei Aktivierung des parasympathischen Nervensystems.

Die blutdrucksenkenden Effekte der BAT konnten bereits im Vorfeld in einer großen doppel-blinden Studie (Rheos Pivotal Trial) nachgewiesen werden. Ob sich durch die Inhibition des sympathischen Nervensystems mittels BAT organoprotektive Effekte auf Niere und Gefäße ergeben war bisher nicht bekannt und ist Gegenstand der vorliegenden Doktorarbeit.

Mögliche Nebeneffekte dieser invasiven Therapie wurden ebenfalls bisher nur ungenügend untersucht.

Im Rahmen einer Observationsstudie wurden 31 Patienten vor und 6 Monate nach BAT-Aktivierung untersucht. Während eine signifikante Reduktion des BuP nach 6 Monaten Therapie erreicht werden konnte, zeigte sich bei den 31 Patienten in der ABPM-Messung zwar ein Trend hin zur Reduktion, jedoch wurde zum Zeitpunkt dieser Auswertung keine statistische Signifikanz erreicht. Parallel mit der Blutdruckreduktion konnte eine signifikante Abnahme der Proteinurie und Albuminurie sowie eine Zunahme der Natriurese bei den Patienten mit TrHTN gesehen werden. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Verbesserung der zentralen Hämodynamik mit Reduktion der zentralen Blutdrücke sowie der Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentationsindex. In proteomischen Analysen des Urins mittels 2D-Gelelektrophorese und Massenspektroskopie zeigte sich eine signifikante Abnahme von ER-Stressproteinen (ERP57; GRP78). Auf die Proliferationsfähigkeit von endothelialen Progenitorzellen sowie pro-angiogenen Markern im Blut hat die BAT im Untersuchungszeitraum dagegen keine Auswirkung.

Die vorliegende Untersuchung hat potentielle Limitationen, die dazu führen, dass die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden sollten. Hierbei ist neben der kleinen Fallzahl das offene Studiendesign zu nennen.

Die erhobenen Daten tragen zu einem Konzept bei, bei dem die Hemmung des überaktiven sympathischen Nervensystems bei Patienten mit TrHTN neben blutdrucksenkenden Effekten auch Nephroprotektion und Verbesserung der zentralen Hämodynamik erzielen könnte. Hierdurch könnte die BAT zu einer Reduktion von kardiovaskulärem Risiko beitragen. Die vorliegenden Daten könnten Grundlage für weitere große randomisierte, Schein-kontrollierte Studien sein, die die BAT untersuchen und unsere Ergebnisse verifizieren könnten.

6. Literaturverzeichnis

- Abbate M, Zoja C, Morigi M, Rottoli D, Angioletti S, Tomasoni S, Zanchi C, Longaretti L, Donadelli R, Remuzzi G (2002):** Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 161, 2179–2193
- Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE et al. (2015):** Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 3, 487–496
- Acton ST, Wethmar K, Ley K (2002):** Automatic tracking of rolling leukocytes in vivo. *Microvasc Res* 63, 139-148
- Aksu S:** Identifizierung und Charakterisierung von Brustdrüsengewebeproteinen der Maus und Etablierung einer neuen Kalibrierungsmethode für zweidimensionale Gele. Naturwiss. Diss. Berlin 2003
- Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL (1988):** Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 11, II 71-75
- Alheid U, Frolich JC, Forstermann U (1987):** Endothelium-derived relaxing factor from cultured human endothelial cells inhibits aggregation of human platelets. *Thromb Res* 47, 561-571
- Alnima T, DeLeeuw PW, Tan FES, Kroon AA (2013):** Renal responses to long-term carotid baroreflex activation therapy in patients with drug-resistant hypertension. *Hypertension* 61, 1334–1339
- Appel RD, Vargas JR, Palagi PM, Walther D, Hochstrasser DF (1997):** Melanie II-- a third-generation software package for analysis of two- dimensional electrophoresis images: II. Algorithms. *Electrophoresis* 18, 2735-2748

-
- Apperloo AJ, De Zeeuw D, Sluiter HE, De Jong PE (1991):** Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non-diabetic renal disease. *BMJ* 303, 821–824
- Araki S, Haneda M, Koya D, Sugaya T, Isshiki K, Kume S, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H (2013):** Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 36, 1248–1253
- Asagami T, Abbasi F, Stuelinger M, Lamendola C, McLaughlin T, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS (2002):** Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 51, 843–846
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM (1997):** Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275, 964-967
- Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Chen D, Iwaguro H, Inai Y, Silver M, Isner JM (1999):** VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 18, 3964-3972
- Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, et al. (2000):** Gene ontology: tool for the unification of biology. *Nat Genet* 25, 25-29
- Bailey AS, Jiang S, Afentoulis M, Baumann CI, Schroeder DA, Olson SB, Wong MH, Fleming WH (2004):** Transplanted adult hematopoietic stems cells differentiate into functional endothelial cells. *Blood* 103, 13-19
- Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R (1992):** Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 41, 912–919
- Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, Arterburn S, Sager P, Weber M (2010):** Divergent results using clinic and ambulatory blood

pressures: Report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 56, 824-830

Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD (2012): Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: Results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 6, 152-158

Bansal N, Tandler BE, White WB, Mansoor GA (2003): Blood pressure control in the hypertension clinic. *Am J Hypertens* 16, 878-880

Beckett L, Godwin M (2005): The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 5, 18

Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen C, Cruickshank JK et al. (2014): Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 63, 636–646

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. *New Engl J Med* 370, 1393–1401

Bhensdadia NM, Hunt KJ, Lopes-Virella MF, Michael Tucker J, Mataria MR, Alge JL, Neely BA, Janech MG, Arthur JM (2013): Urine haptoglobin levels predict early renal functional decline in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 83, 1136–1143

Bilgutay AM, Lillehei CW (1966): Surgical treatment of hypertension with reference to baropacing. *Am J Cardiol* 17, 663-667

Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, Lovett EG, De Leeuw P (2011a): Improved cardiac structure and function with chronic treatment using an implantable device in resistant hypertension: Results from European and United States trials of the Rheos system. *J Am Coll Cardiol* 57, 1787-1788

-
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA (2011b):** Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 58, 765-773
- Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Nyberg G, Aurell M (1990):** Contrasting effects of enalapril and metoprolol on proteinuria in diabetic nephropathy. *BMJ* 300, 904–907
- Blüggel M (2002):** Bioinformatik für die Proteomanalyse. *BIOspektrum* 8, 486–488
- Böger RH, Cooke JP, Vallance P (2005):** ADMA: An emerging cardiovascular risk factor. *Vasc Med* 10 Suppl 1, S1-2
- Bohle A, Grund KE, Mackensen S, Tolon M (1977):** Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. *Virchows Archiv A* 373, 15–22
- Bohle A, Mackensen-Haen S, Gise H von (1987):** Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am J Nephrol* 7, 421–433
- Bohlen L, De Courten M, Weidmann P (1994):** Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 7, 84S-92S
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A (2003):** Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 23, 168-175
- Bradford MM (1976):** A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing. The principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72, 248-254
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S (2001):** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345, 861–869

-
- Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM (1995):** Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation* 91, 2125-2131
- Brownlee M (2001):** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414, 813–820
- Buisson AC, Zahm JM, Polette M, Pierrot D, Bellon G, Puchelle E, Birembaut P, Tournier JM (1996):** Gelatinase B is involved in the in vitro wound repair of human respiratory epithelium. *J Cell Physiol* 166, 413-426
- Busse R, Luckhoff A, Bassenge E (1987):** Endothelium-derived relaxant factor inhibits platelet activation. *N-S Arch Pharmacol* 336, 566-571
- Bussolati B, Dunk C, Grohman M, Kontos CD, Mason J, Ahmed A (2001):** Vascular endothelial growth factor receptor-1 modulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis via nitric oxide. *Am J Pathol* 159, 993-1008
- Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN (2001):** Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 38, 171-176
- 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. *Circulation* 117, e510-26
- Carlsten A, Folkow B, Grimby G, Hamberger CA, Thulesius O (1958):** Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. *Acta Physiol Scand* 44, 138–145
- Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM (2001):** Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 38, 399-403
- Chesterton LJ, Sigrist MK, Bennett T, Taal MW, McIntyre CW (2005):** Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant* 20, 1140-1147

-
- Collins R, MacMahon S (1994):** Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Brit Med Bull* 50, 272-298
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH (1990):** Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335, 827-838
- Cooke JP (2005):** ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med* 10 Suppl 1, S11-17
- Cottone S, Mulè G, Nardi E, Vadalà A, Lorito MC, Guarneri M, Arsena R, Palermo A, Cerasola G (2007):** C-reactive protein and intercellular adhesion molecule-1 are stronger predictors of oxidant stress than blood pressure in established hypertension. *J Hypertens* 25, 423–428
- Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G (2012):** Proteinuria should be used as a surrogate in CKD. *Nat Rev Nephrol* 8, 301–306
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, et al. (2002):** Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 4, 393-404
- De Beus, Bots ML, van Zuilen AD, Wetzels JFM, Blankestijn PJ (2015):** Prevalence of Apparent Therapy-Resistant Hypertension and Its Effect on Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension* 66, 998–1005
- De Groot K, Bahlmann FH, Sowa J, Koenig J, Menne J, Haller H, Fliser D (2004):** Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int* 66, 641–646
- De Leeuw PW, Bisognano JD, Bach DS, Lovett EG (2008):** Device-Based Reduction in Blood Pressure is Associated with Increased Diameter of the Left Ventricular Outflow Tract: Results from European and United States Trials of the Rheos(R) Hypertension System. Abstract 4426 unter http://circ.ahajournals.org/content/118/Suppl_18/S_887.3 [Zugriff Juli 2016] *Circulation* 118, S887

-
- Delles C, Schneider MP, John S, Gekle M, Schmieder RE (2002):** Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetrical N (G), N (G)-dimethylarginine in human essential hypertension. *Am J Hypertens* 15, 590–593
- Derhaschnig U, Shehata M, Herkner H, Bur A, Woisetschlager C, Laggner AN, Hirschl MM (2002):** Increased levels of transforming growth factor-beta1 in essential hypertension. *Am J Hypertens* 15, 207–211
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislau fforschung e.V., Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention:** ESC Pocket Guidelines, Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. Börm Bruckmeier Verlag, Grünwald 2013
- Dhingra R, Pencina MJ, Schrader P, Wang TJ, Levy D, Pencina K, Siwik DA, Colucci WS, Benjamin EJ, Vasan RS (2009):** Relations of matrix remodeling biomarkers to blood pressure progression and incidence of hypertension in the community. *Circulation* 119, 1101-1107
- Di Bona GF (2005):** Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol.* 289, R633-641
- Di Bona GF (2013):** Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 61, 556-560
- Dihazi H, Asif AR, Agarwal NK, Doncheva Y, Müller GA (2005):** Proteomic analysis of cellular response to osmotic stress in thick ascending limb of Henle's loop (TALH) cells. *Mol Cell Proteomics* 4, 1445–1458
- Dihazi H, Müller GA, Lindner S, Meyer M, Asif AR, Oellerich M, Strutz F (2007):** Characterization of diabetic nephropathy by urinary proteomic analysis: Identification of a processed ubiquitin form as a differentially excreted protein in diabetic nephropathy patients. *Clin Chem* 53, 1636–1645
- Dihazi H, Koziolk MJ, Sollner T, Kahler E, Klingel R, Neuhoff R, Strutz F, Mueller GA (2008):** Protein adsorption during LDL-apheresis: Proteomic analysis. *Nephrol Dial Transplant* 23, 2925-2935

- Dihazi H, Dihazi GH, Bibi A, Eltoweissy M, Mueller CA, Asif AR, Rubel D, Vasko R, Mueller GA (2013):** Secretion of ERP57 is important for extracellular matrix accumulation and progression of renal fibrosis, and is an early sign of disease onset. *J Cell Sci* 126, 3649–3663
- Doumas M, Anyfanti P, Bakris G (2012):** Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *J Hypertens* 30, 874–876
- Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA (2015):** Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension* 66, 126–133
- Dziewanowski M:** Langzeitergebnisse nach Carotisrekonstruktion im Defektstadium der cerebrovaskulären Verschlusskrankheit. Med. Diss. Düsseldorf 2005
- Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, Calhoun DA (2013):** Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 62, 691–697
- Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, et al. (2006):** Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 144, 485-495
- Esler M, Lambert G, Jennings G (1989):** Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens* 11 Suppl 1, 75-89
- Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E (2006):** Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension* 48, 787-796
- Esmatjes E, Flores L, Inigo P, Lario S, Ruilope LM, Campistol JM (2001):** Effect of losartan on TGF-beta1 and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 16 Suppl 1, 90–93

-
- Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, Mazzali M, Johnson RJ (2006):** Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 8, 111-115
- Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C (2005):** Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci* 229-230, 151-155
- Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC et al. (1999):** The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical Results in 1415 Patients. *Stroke* 30, 1751–1758
- Finnerty FA, Jr. (1972):** Hypertensive encephalopathy *Am J Med* 52, 672-678
- Förstermann U (1986):** Die Bedeutung der Endothelzellen für die Regulation des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur—Bildung eines endothelialen, relaxierenden Faktors. *Z Kardiol* 75, 577-583
- Fraser SDS, Roderick PJ, McIntyre NJ, Harris S, McIntyre CW, Fluck RJ, Taal MW (2013):** Suboptimal blood pressure control in chronic kidney disease stage 3: baseline data from a cohort study in primary care. *BMC Fam Pract* 14, 88
- Galis ZS, Khatri JJ (2002):** Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 90, 251-262
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P (1994):** Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 94, 2493-2503
- Garg UC, Hassid A (1989):** Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83, 1774-1777
- Gerber HP, Dixit V, Ferrara N (1998):** Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 273, 13313–13316

-
- Gill M, Dias S, Hattori K, Rivera ML, Hicklin D, Witte L, Girardi L, Yurt R, Himel H, Rafii S (2001):** Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2(+)AC133(+) endothelial precursor cells. *Circ Res* 88, 167–174
- GISEN Group (1997):** Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349, 1857–1863
- Grassi G (2010):** Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am j Hypertens* 23, 1052-1060
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G (2000):** Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 36, 538-542
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiani S, Dell'Oro R, Mancia G (2011a):** Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 57, 846-851
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Mancia G (2011b):** Sympathetic mechanisms, organ damage, and antihypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep* 13, 303–308
- Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Cesana F, Giannattasio C, Mancia G (2014):** Similarities and differences between renal sympathetic denervation and carotid baroreceptor stimulation. *Curr Vasc Pharmacol* 12, 63-68
- Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Spaziani D, Scalise F, Auguadro C, Pizzini P, Tripepi G, D'Arrigo G, Mallamaci F et al. (2015):** Asymmetric and symmetric dimethylarginine and sympathetic nerve traffic after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Clin J Am Soc Nephro*, 2015 Jul 2. pii: CJN.01220215. [Epub ahead of print]
- Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, Lovett EG, Mancia G, Grassi G (2014):** Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* 16, 977–983

-
- Gross JL, Azevedo MJ de, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T (2005):** Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 28, 164–176
- Gross O, Girgert R, Rubel D, Temme J, Theissen S, Müller G (2011):** Renal protective effects of aliskiren beyond its antihypertensive property in a mouse model of progressive fibrosis. *Am J Hypertens* 24, 355–361
- Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, et al. (1997):** Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 126, 761-767
- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R (1999):** Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 106, 506-512
- Hasty AH, Harrison DG (2012):** Endoplasmic reticulum stress and hypertension - a new paradigm? *J Clin Invest* 122, 3859–3861
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators (2000):** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355, 253–259
- Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, Sobotka PA, Böhm M, Cremers B, Esler MD et al. (2012):** Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 23, 1250–1257
- Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, Peters T, Sweep F, Haller H, Pichlmaier AM, Luft FC, Jordan J (2010):** Carotid Baroreceptor Stimulation, Sympathetic Activity, Baroreflex Function, and Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Hypertension* 55, 619-626
- Hofmeister LH, Perisic S, Titze J (2015):** Tissue sodium storage: evidence for kidney-like extrarenal countercurrent systems? *Pflugers Arch* 467, 551–558

-
- Holzgreve H (1996):** Die therapieresistente Hypertonie. Deutsches Ärzteblatt 93, A-2548-2552
- Hong C, Hughes K, Chia K, Ng V, Ling S (2003):** Urinary alpha1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. Diabetes Care 26, 338–342
- Hoppe UC, Brandt M, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H (2012):** Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: Results from the Barostim neo trial. J Am Soc Hypertens 6, 270–276
- Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, Jiang JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR et al. (2006):** Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. N Engl J Med 354, 131–140
- Huang P, Huang S, Chen Y, Lin C, Chiang K, Chen J, Tsai H, Lin F, Chen J, Lin S (2010):** Increased circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles and decreased circulating endothelial progenitor cell levels in hypertensive patients with microalbuminuria. J Hypertens 28, 1655–1665
- Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Shibagaki Y, Yasuda T, Katayama K (2014):** Renoprotective effect of renal liver-type fatty acid binding protein and angiotensin II type 1a receptor loss in renal injury caused by RAS activation. Am J Physiol Renal Physiol 306 (6),F655-663
- Inagi R:** Endoplasmic Reticulum: The Master Regulator of Stress Responses in Glomerular Diseases; In: An Update on Glomerulopathies - Etiology and Pathogenesis, edited by Prabhakar S. 247-267: InTech 2011, Rijka, Croatia
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, van Lente F, Zhang YL et al. (2012):** Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 367, 20–29
- Inoue W (1989):** Immunopathological analysis of acute phase reactant (APR) proteins in glomeruli from patients with diabetic nephropathy. Nihon Jinzo Gakkai Shi 31, 211–219

-
- Intengan HD, Schiffrin EL (2001):** Vascular remodeling in hypertension: Roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 38, 581-587
- Isaksson H, Ostergren J (1994):** Prognosis in therapy-resistant hypertension. *J Intern Med* 236, 643-649
- Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP (1999):** Novel mechanism for endothelial dysfunction: Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 99, 3092–3095
- Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A (2001):** Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn Circ J* 65, 775–778
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P et al. (2001):** Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135, 73–87
- Jain S, Rajput A, Kumar Y, Uppuluri N, Arvind AS, Tatu U (2005):** Proteomic analysis of urinary protein markers for accurate prediction of diabetic kidney disorder. *J Assoc Physicians India* 53, 513–520
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O et al. (2014):** 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA-J Am Med Assoc* 311, 507–520
- Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hase H, Kaneko T, Hirata Y, Goto A, Fujita T, Omata M (2002):** Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int* 62, 1628–163
- Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kawata T, Ota A, Tatsunami S, Kaise R, Ishimitsu T, Tanaka Y, Kimura K (2011):** Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 34, 691-696

-
- Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Matsui K, Yokoyama T, Yasuda T, Hirata K, Kimura K (2013):** Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta* 424, 104–108
- Kawasaki T, Uezono K, Itoh K, Ueno M (1991):** [Prediction of 24-hour urinary creatinine excretion from age, body weight and height of an individual and its application]. *Nihon Kosshu Eisei Zasshi* 38, 567-574
- Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H (1993):** A simple method for estimating 24h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol P* 20, 7-14
- KDIGO Blood Pressure Work Group (2012):** KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney int supplements* 2, 337-414
- Keller A, Nesvizhskii AI, Kolker E, Aebersold R (2002):** Empirical statistical model to estimate the accuracy of peptide identifications made by MS/MS and database search. *Anal Chem* 74, 5383-5392
- Kelley GA, Kelley KS (2000):** Progressive resistance exercise and resting blood pressure : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 35, 838-843
- Khakoo AY, Finkel T (2005):** Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med* 56, 79-101
- Kiuchi MG, Maia GLM, De Queiroz Carreira, Maria Angela Magalhães, Kiuchi T, Chen S, Andrea BR, Graciano ML, Lugon JR (2013):** Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Eur Heart J* 34, 2114–2121
- Kjaergaard AG, Dige A, Krog J, Tonnesen E, Wogensen L (2013):** Soluble adhesion molecules correlate with surface expression in an In vitro model of endothelial activation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 113, 273-279
- Kobayashi T, Kim H, Liu X, Sugiura H, Kohyama T, Fang Q, Wen FQ, Abe S, Wang X, Atkinson JJ, et al. (2014):** Matrix metalloproteinase-9 activates TGF-beta

- and stimulates fibroblast contraction of collagen gels. *Am J Physiol* **306**, L1006-1015
- Kopp C, Linz P, Dahlmann A, Hammon M, Jantsch J, Müller DN, Schmieder RE, Cavallaro A, Eckardt K, Uder M et al. (2013):** 23Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* **61**, 635–640
- Kostov K, Dimitrova A, Grigoryan A, Tisheva S, Ruseva A, Atanasova M, Gospodinov C, Blazhev A (2014):** Changes in the serum levels of endothelin-1, matrix metalloproteinases-2, -9 and C-reactive protein in patients with mild and severe degree of arterial hypertension. *Compt Rend Acad Bulg Sci* **67**, 427-434
- Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, Triposkiadis P, Tsoukala C, Kyriaki D, Votteas V, Kyriakidis M (1998):** Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* **12**, 463–467
- Kroon A, Bisognano J, Bach D, Kaufman C, de Leeuw P (2010):** Baroreflex activation therapy[®] improves functional capacity and reduces left ventricular mass index: results from european and united states trials of the rheos[®]system: Abstract unter http://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2010/06001/Baroreflex_Activation_Therapy_Improves_Functional.779.aspx [Zugriff Juli 2016] *J Hypertens* **28**, p e278
- 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
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD (2014):** Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: Final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* **383**, 622–629
- Kubes P, Suzuki M, Granger DN (1991):** Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *P Natl Acad Sci USA* **88**, 4651-4655

-
- Kwak HJ, So JN, Lee SJ, Kim I, Koh GY (1999):** Angiotensin-1 is an apoptosis survival factor for endothelial cells. *FEBS Lett* 448, 249–253
- Landsberg L, Young JB (1978):** Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. *New Engl J Med* 298, 1295-1301
- Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL (2005):** The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: Results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 165, 947–953
- Lehoux S, Lemarie CA, Esposito B, Lijnen HR, Tedgui A (2004):** Pressure-induced matrix metalloproteinase-9 contributes to early hypertensive remodeling. *Circulation* 109, 1041-1047
- Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie;** Börm Bruckmeier, Grünwald 2013; <http://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck-behandlung-leitlinien.html> [Zugriff Juli 2016] (siehe auch: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V.)
- Leshem S, Cohen-Lulav H, Di-Castro N, Tabenkin H, Steinmetz D (2002):** [The frequency and causes of resistant hypertension in primary care practices in the community as compared to those in the district advisory clinic for hypertension] *Harefuah* 141, 673-676, 764
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F (2007):** Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 53, 766-772
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, et al. (2009):** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150, 604-612
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2002):** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360, 1903-1913

-
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I (2001):** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New Engl J Med* 345, 851–860
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, et al. (2012):** A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2224-2260
- Lim YK, Jenner A, Ali AB, Wang Y, Hsu SI, Chong SM, Baumman H, Halliwell B, Lim SK (2000):** Haptoglobin reduces renal oxidative DNA and tissue damage during phenylhydrazine-induced hemolysis. *Kidney Int* 58, 1033–1044
- Linz P, Santoro D, Renz W, Rieger J, Ruehle A, Ruff J, Deimling M, Rakova N, Muller DN, Luft FC et al. (2015):** Skin sodium measured with ²³Na MRI at 7.0 T. *NMR In Biomed* 28, 54–62
- Lobov IB, Brooks PC, Lang RA (2002):** Angiopietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 11205-11210
- Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS (2004):** Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 43, 306–311
- Lüders S, Dechend R, Eckert S, Mengden T, Nürnberger J, Tholl U, Sanner B (2013):** 24-h-Langzeitblutdruckmessung (ABDM). *Der Kardiologe* 7, 194-208
- Maatman RG, Van Kuppevelt TH, Veerkamp JH (1991):** Two types of fatty acid-binding protein in human kidney: Isolation, characterization and localization. *Biochem J* 273, 759–766
- Madej A, Okopień B, Kowalski J, Haberka M, Herman ZS (2005):** Plasma concentrations of adhesion molecules and chemokines in patients with essential hypertension. *Pharmacol Rep* 57, 878–881

-
- Magid R, Murphy TJ, Galis ZS (2003):** Expression of matrix metalloproteinase-9 in endothelial cells is differentially regulated by shear stress. Role of c-Myc. *J Biol Chem* 278, 32994-32999
- Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmieder R, Rump LC, Kindermann I et al. (2012):** Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 60, 419–424
- Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE (2013):** Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Vasc Surg* 58, 1424
- Mahmud A, Feely J (2005):** Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 46, 1118–1122
- Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL (1995):** Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155, 1073–1080
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, et al. (2007):** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28, 1462-1536
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm 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
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S (2001):** Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Arch Intern Med* 134, 629-636

-
- Martell N, Rodriguez-Cerrillo M, Grobbee DE, Lopez-Eady MD, Fernandez-Pinilla C, Avila M, Fernandez-Cruz A, Luque M (2003):** High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Press* 12, 149-154
- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P (1996):** Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in progressive renal insufficiency study group. *New Engl J Med* 334, 939–945
- McCubbin JW, Green JH, Page IH (1956):** Baroreceptor function in chronic renal hypertension. *Circ Res* 4, 205–210
- Michell DL, Andrews KL, Woollard KJ, Chin-Dusting JP (2011):** Imaging leukocyte adhesion to the vascular endothelium at high intraluminal pressure. *Journal of visualized experiments* 23, 54
- Mischak H, Kaiser T, Walden M, Hillmann M, Wittke S, Herrmann A, Knueppel S, Haller H, FLISER D (2004):** Proteomic analysis for the assessment of diabetic renal damage in humans. *Clin Sci* 107, 485–495
- Miyazaki M, Takai S (2002):** Anti-atherosclerotic efficacy of olmesartan. *J Human Hypertens* 16 Suppl 2, S7-12
- Mohan R, Chintala SK, Jung JC, Villar WV, McCabe F, Russo LA, Lee Y, McCarthy BE, Wollenberg KR, Jester JV, et al. (2002):** Matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) coordinates and effects epithelial regeneration. *J Biol Chem* 277, 2065-2072
- Mosconi L, Ruggenenti P, Perna A, Mecca G, Remuzzi G (1996):** Nitrendipine and enalapril improve albuminuria and glomerular filtration rate in non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int* 55 Suppl, S91-3
- Mueller CF, Laude K, McNally JS, Harrison DG (2005):** ATVB in focus: redox mechanisms in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 274-278

-
- Nadar SK, Blann AD, Lip GYH (2004):** Plasma and platelet-derived vascular endothelial growth factor and angiotensin-1 in hypertension: effects of antihypertensive therapy. *J Intern Med* 256, 331–337
- Nakamura T, Inoue T, Sugaya T, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y, Node K (2008):** Renoprotective effect of telmisartan in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens* 30, 662–672
- Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Koide H, Ueda Y, Takeuchi M, Yamagishi S (2011):** Calcium channel blocker inhibition of AGE and RAGE axis limits renal injury in nondiabetic patients with stage I or II chronic kidney disease. *Clin Cardiol* 34, 372–377
- Neal B, MacMahon S, Chapman N (2000):** Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 356, 1955-1964
- Nesvizhskii AI, Keller A, Kolker E, Aebersold R (2003):** A statistical model for identifying proteins by tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 75, 4646-4658
- Netchessova TA, Shepelkevich AP, Gorbat TV (2014):** Efficacy of single-pill perindopril/indapamide in patients with hypertension and type 2 diabetes. *High blood pressure & cardiovascular prevention the official journal of the Italian Society of Hypertension* 21, 63–69
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (2011):** Hypertension in adults: diagnosis and management, clinical guidelines; published: 24 August 2011, Manchester, UK, p. 1-38, siehe auch <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127> [Zugriff Juli 2016]
- Nielsen SE, Sugaya T, Tarnow L, Lajer M, Schjoedt KJ, Astrup AS, Baba T, Parving H, Rossing P (2009):** Tubular and glomerular injury in diabetes and the impact of ACE inhibition. *Diabetes Care* 32, 1684–1688
- Nielsen SE, Persson F, Frandsen E, Sugaya T, Hess G, Zdunek D, Shjoedt KJ, Parving H, Rossing P (2012):** Spironolactone diminishes urinary albumin

excretion in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: a randomized placebo-controlled crossover study. *Diabetic Med* 29, e184-90

Nijveldt RJ, Teerlink T, Van der Hoven B, Siroen MPC, Kuik DJ, Rauwerda JA, Van Leeuwen (2003): Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 22, 23–30

Nosadini R, Tonolo G (2002): Cardiovascular and renal protection in type 2 diabetes mellitus: the role of calcium channel blockers. *J Am Soc Nephrol* 13 Suppl 3, S216-23

Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, Yagita Y, Mochizuki H, Kitagawa K (2014): Association of Interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis. A 9-year follow-up study. *Stroke* 45, 2924-2929

Orth SR, Amann K, Strojek K, Ritz E (2001): Sympathetic overactivity and arterial hypertension in renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 16 Suppl 1, 67-69

Pache M, Kube T, Wolf S, Kutschbach P (2002): Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *J Hum Hypertens* 16, 405-410

Palade F, Alexa ID, Azoicai D, Panaghiu L, Ungureanu G (2003): Oxidative stress in atherosclerosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 107, 502–511

Palatini P, Casiglia E, Gąsowski J, Głuszek J, Jankowski P, Narkiewicz K, Saladini F, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, van Bortel L et al. (2011): Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 7, 725–739

Patschan D, Patschan S, Henze E, Wessels JT, Koziol MJ, Müller GA (2009): LDL lipid apheresis rapidly increases peripheral endothelial progenitor cell competence. *J Clin Apheresis* 24, 180–185

Patschan D, Patschan S, Müller GA (2011): Endothelial progenitor cells in acute ischemic kidney injury: strategies for increasing the cells' renoprotective competence. *Int J Nephrol* 2011, 828369

-
- Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND (2001):** Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 38, 932–937
- Peng F, Wu D, Ingram AJ, Zhang B, Gao B, Krepinsky JC (2007):** RhoA activation in mesangial cells by mechanical strain depends on caveolae and caveolin-1 interaction. *J Am Soc Nephrol* 18, 189-198
- Persson PB: Neurovegetative Regulation;**in: Physiologie, Kapitel 24; hrsg. v. Klinke R, Pape H, Kurtz A, Silbernagel S, Baumann R, Brenner B, Gay R, Rothenburger A; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005,6. Auflage, 810-811
- Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH, Tripepi G, Sesti G, Zoccali C (2005):** Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 46, 518-523
- Pesic I, Stefanovic V, Muller GA, Muller CA, Cukuranovic R, Jahn O, Bojanic V, Koziolk M, Dihazi H (2011):** Identification and validation of six proteins as marker for endemic nephropathy. *J Proteomics* 74, 1994-2007
- 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
- Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR (2012):** Arterial stiffness. *JRSM Cardiovasc Dis* 1, 1-8
- Rao PV, Lu X, Standley M, Pattee P, Neelima G, Girishesh G, Dakshinamurthy KV, Roberts CT, JR, Nagalla SR (2007):** Proteomic identification of urinary biomarkers of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 30, 629–637
- Rapoport RM, Draznin MB, Murad F (1983):** Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature* 306, 174-176
- Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R (1998):** Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive,

- normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 128, 982–988
- Reincke M, Lehnert H, Kolloch RE (2009):** Therapierefraktäre und sekundäre arterielle Hypertonie. Siehe auch <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00108-008-2276-8> [Zugriff Juli 2016] *Internist* 50, 5-6
- Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG (2006):** Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 148, 176–182
- Riou S, Mees B, Esposito B, Merval R, Vilar J, Stengel D, Ninio E, van Haperen R, de Crom R, Tedgui A, et al. (2007):** High pressure promotes monocyte adhesion to the vascular wall. *Circ Res* 100, 1226-1233
- Roberts AB (1995):** Transforming growth factor-beta: activity and efficacy in animal models of wound healing. *Wound Repair Regen* 3, 408-418
- Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, Faggioni R, Luini W, Van Hinsbergh V, Sozzani S, et al. (1997):** Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 6, 315-325
- Rosenberg ME, Hostetter TH (1991):** Comparative effects of antihypertensives on proteinuria: Angiotensin-converting enzyme inhibitor versus alpha 1-antagonist. *Am J Kidney Dis* 18, 472–482
- Rosenkranz A (2004):** Sympathikus-Überaktivität aus dem Blickwinkel der Nephrologie. *J Hyperton, Sonderheft* 2, 16-19
- Roush GC, Kaur R, Ernst ME (2014):** Diuretics: A review and update. *J Cardiovasc Pharm T* 19, 5–13
- Ruilope LM, Bakris, G. L. (2011):** Renal function and target organ damage in hypertension. *Eur Heart J* 32, 1599-1604
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG, et al. (2001):** Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop

Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *New Engl J Med* 344, 3-10

Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J (2008): Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Invest Med* 56, 714–719

Scaglione R, Argano C, Parrinello G, Colomba D, Di Chiara T, Ferrante A, Di Garbo V, Avellone G, Licata G (2002): Relationship between transforming growth factor beta1 and progression of hypertensive renal disease. *J Hum Hypertens* 16, 641–645

Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJM, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S et al. (2010a): Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 56, 1254–1258

Scheffers I, Schmidli J, Kroon A, Toiridoir J, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft F, et al. (2010b): Functional safety in resistant hypertensive patients with baroreflex activation therapy. Abstract unter https://www.researchgate.net/publication/240088771_FUNCTIONAL_SAFETY_IN_RESISTANT_HYPERTENSIVE_PATIENTS_WITH_BAROREFLEX_ACTIVATION_THERAPY_PP33298 [Zugriff Juli 2016] *J Hypertens* 28, e-Suppl. A, PP.33.298

Schmieder RE (2010): Hypertoniebedingte Endorganschäden. *Dtsch Arztebl Int* 107, 866–873

Schmieder RE, Schrader J, Zidek W, Tebbe U, Bramlage P, Paar WD, Bohm M (2006): Subklinische Albuminurie, Mikroalbuminurie und Proteinurie - akzeptierte kardiovaskuläre Risikomarker?. *Deut Med Wochenschr* 131, 2665-2671

Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Jachmann N, Post F, Peetz D, Bickel C, et al. (2005): Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with

- coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 97, e53-59
- Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B (2009):** How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemostasis* 102, 215-222
- Shalia KK, Mashru MR, Vasvani JB, Mokal RA, Mithbawkar SM, Thakur PK (2009):** Circulating levels of cell adhesion molecules in hypertension. *Indian J Clin Biochem* 24, 388-397
- Sobczak A, Goniewicz ML, Szoltysek-Boldys I (2009):** ADMA and SDMA levels in healthy men exposed to tobacco smoke. *Atherosclerosis* 205, 357–359
- Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE, Schmolzer I, Upson BM, Kapoor O, Szuba A, Malinow MR, Wascher TC, Pachinger O et al. (2003):** Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 108, 933–938
- Su W, Gao F, Lu J, Wu W, Zhou G, Lu S (2012):** Levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 mRNAs in patients with primary hypertension or hypertension-induced atherosclerosis. *J Int Med Res* 40, 986–994
- Sun HL, Sun L, Li YY, Shao MM, Cheng XY, Ge N, Lu JD, Li SM (2009):** ACE-inhibitor suppresses the apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress in renal tubular in experimental diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117, 336–344
- Sun L, Pan X, Wada J, Haas CS, Wuthrich RP, Danesh FR, Chugh SS, Kanwar YS (2002):** Isolation and functional analysis of mouse UbA52 gene and its relevance to diabetic nephropathy. *J Biol Chem* 277, 29953–29962
- Suri C, McClain J, Thurston G, McDonald DM, Zhou H, Oldmixon EH, Sato TN, Yancopoulos GD (1998):** Increased vascularization in mice overexpressing angiopoietin-1. *Science* 282, 468-471
- Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M (2010):** Renal sympathetic denervation in patients

with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 376, 1903–1909

Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic I (2013): The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kidney Blood Press Res* 37, 103–115

Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T (1999): Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 5, 434–438

Thum T, Hoerber S, Froese S, Klink I, Stichtenoth DO, Galuppo P, Jakob M, Tsikas D, Anker SD, Poole-Wilson PA et al. (2007): Age-dependent impairment of endothelial progenitor cells is corrected by growth-hormone-mediated increase of insulin-like growth-factor-1. *Circ Res* 100 Suppl., 434–443

Thurston G (2002): Complementary actions of VEGF and angiopoietin-1 on blood vessel growth and leakage. *J Anat* 200, 575-580

Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, Glazer N, Holash J, McDonald DM, Yancopoulos GD (2000): Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med* 6, 460-463

Tomlinson LA (2012): Methods for assessing arterial stiffness: Technical considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21, 655–660

Udo EO, Zuithoff NPA, van Hemel NM, Cock CC de, Hendriks T, Doevendans PA, Moons KGM (2012): Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: The FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm* 9, 728–735

UK Prospective Diabetes Study Group (1998): Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317, 713–720

-
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S (1992):** Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339, 572–575
- Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S (2001):** Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 89, E1-7
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D (2002):** Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA-J Am Med Assoc* 287, 1003-1010
- Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P, Wiecek A, Fouque D, Van Biesen W (2014):** A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transpl* 29, 490-496
- Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Porcellati C (1990):** Risk Stratification of Left-Ventricular Hypertrophy in Systemic Hypertension Using Noninvasive Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *Am J Cardiol* 66, 583-590
- Virdis A, Schiffrin EL (2003):** Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hy* 12, 181-187
- Virdis A, Dell'Agnello U, Taddei S (2014):** Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturitas* 78, 179–183
- Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, Conlin PR, Svetkey LP, Erlinger TP, Moore TJ, et al. (2001):** Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 135, 1019-1028

-
- Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG (2011):** Central sympatholytic drugs. *J Clin Hypertens* 13, 658–661
- Wachter R, Menne J (2015):** Interventionelle Strategien zur Behandlung der Hypertonie. *Der Internist* 56, 240–247
- Wahl SM, Hunt DA, Wakefield LM, McCartney-Francis N, Wahl LM, Roberts AB, Sporn MB (1987):** Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proc Natl Acad Sci USA* 84, 5788-5792
- Wahl SM, Hunt DA, Wong HL, Dougherty S, McCartney-Francis N, Wahl LM, Ellingsworth L, Schmidt JA, Hall G, Roberts AB, et al. (1988):** Transforming growth factor-beta is a potent immunosuppressive agent that inhibits IL-1-dependent lymphocyte proliferation. *J Immunol* 140, 3026-3032
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Helms HJ, Hasenfuß G, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ (2014):** Impact of baroreflex activation therapy on renal function – a pilot study. *Am J Nephrol* 40, 371-380
- Wallbach M., Koziolk M. (2015a):** Nephroprotektion durch Barorezeptoraktivierungstherapie. *Medicom: Nephro-News/Forum für Nephrologie und Hypertensiologie*, 2/15, 27-31
- Wallbach M, Lehnig LY, Müller GA, Wachter R, Lüders S, Koziolk MJ (2015b):** Effects of Baroreflex activation therapy on urinary sodium excretion. 39. Wissenschaftlicher Jahreskongress „Hypertonie Saarbrücken 2015“ (19.11.2015 – 21.11.2015); Abstract unter <http://reg.mcon-mannheim.de/onlineprogramm-mmv/render.aspx?kongressID=87&t=a&n=42662&speech=GER> [Zugriff Juli 2016]
- Wallbach M, Lehnig LY, Schierke K, Dihazi H, Müller GA, Koziolk MJ (2015c):** Nephroprotective Effects of Baroreflex Activation Therapy. „Autorenreferate – Symposium Junge Niere“, Göttingen 2015 (19.06.2015 - 20.06.2015); Abstract unter <http://www.dustri.com/nc/de/deutschsprachige-zeitschriften/mag/nieren-und-hochdruckkrankheiten/vol/jahrgang-44/issue/mai-17.html> [Zugriff Juli 2016] *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 44, 236-240

-
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Lüders S, Böhning E, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ (2016):** Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension. *Hypertension* 67, 701-709
- Warner HR (1958):** The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog. *Circ Res* 6, 35–40
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, Carter BL, Materson BJ, Ram CVS et al. (2014):** Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* 16, 14–26
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J (2002):** Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 136, 493-503
- WHO (2013):** A global brief on Hypertension - Silent killer, global public health crisis. World Health Organization, Geneva, Switzerland; Document number: WHO/DCO/WHD/2013.2
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J et al. (2015):** Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 386, 2059–2068
- Wolf S, Rislér T (2004):** Are all antihypertensive drugs renoprotective? *Herz* 29, 248–254
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, et al. (2003):** Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA-J Am Med Assoc* 289, 2363-2369
- Wustmann K, Kucera J, Scheffers I, Mohaupt M, Kroon A, Leeuw P, Schmidli J, Allemann Y, Delacrétaç E (2009):** Effects of chronic baroreceptor stimulation

on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension* 54, 530-536

Xie D, Hou FF, Fu BL, Zhang X, Liang M (2011): High level of proteinuria during treatment with renin-angiotensin inhibitors is a strong predictor of renal outcome in nondiabetic kidney disease. *J Clin Pharmacol* 51, 1025–1034

Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK (2001): Effects of alcohol reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 38, 1112-1117

Yao F, Li Z, Ehara T, Yang L, Wang D, Feng L, Zhang Y, Wang K, Shi Y, Duan H et al. (2015): Fatty Acid-Binding Protein 4 mediates apoptosis via endoplasmic reticulum stress in mesangial cells of diabetic nephropathy. *Mol Cell Endocrinol* 411, 232–242

Yokota H, Hiramoto M, Okada H, Kanno Y, Yuri M, Morita S, Naitou M, Ichikawa A, Katoh M, Suzuki H (2007): Absence of increased alpha1-microglobulin in IgA nephropathy proteinuria. *Mol Cell Proteomics* 6, 738–744

Zhang M, Wang G, Wang A, Tong W, Zhang Y (2013): Association of hypertension with coexistence of abnormal metabolism and inflammation and endothelial dysfunction. *Blood Press* 22, 151-157

Zhang Z, Yang K, Jiang F, Zeng L, Jiang W, Wang X (2014): The effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal function and renal artery structure in patients with resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 16, 599–605

7. Anhang: Veröffentlichungen

Teile der Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Originalarbeiten:

Wallbach M, Lehning LY, Schroer C, Helms HJ, Hasenfuß G, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ (2014): Impact of baroreflex activation therapy on renal function – a pilot study. Am J Nephrol 40, 371-380

Impact factor: 2,646

Wallbach M, Lehning LY, Schroer C, Helms HJ, Müller GA, Lüders S, Patschan S, Patschan D, Wachter R, Koziolk MJ (2015): Effects of Baroreflex Activation Therapy on Arterial Stiffness and Central Hemodynamics in Patients with Resistant Hypertension. Hypertension 33, 181-6

Impact factor: 4,720

Wallbach M, Lehning LY, Schroer C, Helms HJ, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ (2015): Long-term effects of Baroreflex Activation Therapy on Glucose Metabolism. Acta Diabetologica 52, 829-35

Impact factor: 2,339

Wallbach M, Lehning LY, Schroer C, Lüders S, Böhning E, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ (2016): Effects of Baroreflex Activation Therapy on ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 67, 701-709

Impact factor: 6,499

Abstracts/Poster:

Wallbach M, Lehning L-Y, Schroer C, Patschan D, Patschan S, Helms HJ, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Impact of baroreceptor activation therapy on central hemodynamics. 5. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, Oktober 2013

Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Dihazi H, Helms HJ, Müller G A, Wachter R, Koziolk MJ: Impact of baroreceptor activation therapy on renal function. 5. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, Oktober 2013

Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Patschan D, Patschan S, Helms HJ, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Einfluss der Barorezeptoraktivierungstherapie auf die zentrale Hämodynamik. 37. Wissenschaftlicher Jahreskongress Hypertonie, Münster, Dezember 2013

Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Dihazi H, Helms HJ, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Auswirkungen der Barorezeptoraktivierungstherapie auf die renale Funktion. 37. Wissenschaftlicher Jahreskongress Hypertonie, Münster, Dezember 2013

Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Patschan D, Patschan S, Helms HJ, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Impact of baroreceptor activation therapy on central hemodynamics. 120. Kongress der Dt. Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 26.-29. April 2014

Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Dihazi H, Helms HJ, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Impact of baroreceptor activation therapy on renal function. 120. Kongress der Dt. Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 26.-29. April 2014

Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Patschan D, Patschan S, Helms HJ, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Impact of baroreflex activation therapy on endothelial progenitor cells. 6. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, September 2014

Wallbach M, Kämpfer D, Lehnig L-Y, Wachter R, Müller GA, Koziolk MJ: Baroreflex activation therapy in patients with resistant hypertension who prior underwent renal denervation. 6. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, September 2014

Wallbach M, Lehnig L-Y, Helms HJ, Schroer C, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Long-term effects of Baroreflex Activation Therapy on Glucose Metabolism. 38. Wissenschaftlicher Jahreskongress Hypertonie, Berlin, Dezember 2014

Wallbach M, Lehning L-Y, Schroer C, Hasenfuß G, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Impact of Baroreflex Activation Therapy on Renal Function. 38. Wissenschaftlicher Jahreskongress Hypertonie, Berlin, Dezember 2014

Schroer C, Lehning L-Y, Wallbach M, Koziolk M, Wachter R: Effects of baroreceptor therapy on cardiac structure and exercise performance. 81. Jahrestagung der DGK, Mannheim, April 2015

Wallbach M, Lehning L-Y, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Effects of Baroreflex activation therapy on urinary sodium excretion in patients with resistant hypertension. 7. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, September 2015

Wallbach M, Böhning E, Lehning L-Y, Schroer C, Müller GA, Wachter R, Lüders S, Koziolk MJ: Analysis of safety profile in patients undergoing Baroreflex Activation Therapy. 7. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, September 2015

Wallbach M, Schierke K, Dihazi H, Lehning L-Y, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Urinary Proteomics in patients undergoing Baroreflex Activation Therapy. 7. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, September 2015

Wallbach M, Lehning L-Y, Schroer C, Lüders S, Böhning E, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Effects of Baroreflex Activation Therapy on ambulatory blood pressure monitoring. 39. Wissenschaftlicher Jahreskongress Hypertonie, Saarbrücken, Dezember 2015

Wallbach M, Lehning L-Y, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Effects of Baroreflex activation therapy on urinary sodium excretion. 39. Wissenschaftlicher Jahreskongress Hypertonie, Saarbrücken, Dezember 2015

Danksagung

Großer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Michael Koziolk, und meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Manuel Wallbach, für die Vergabe des spannenden und faszinierenden Themas.

Ich danke ihnen sehr für ihre umfassende Betreuung während der gesamten Studienphase, ihre vielen Anregungen, ihre Hinweise und Ratschläge zum Verfassen und Erstellen der Abbildungen und Präsentationen und letztlich ihre Unterstützung beim Schreiben der Doktorarbeit. Konkret danke ich ihnen auch für die freundschaftliche Zusammenarbeit und ihre Wertschätzung, welche großen Anteil daran hatten, die notwendige wissenschaftliche Neugierde zu wecken und Beharrlichkeit aufzubringen, dem Thema meiner Dissertation im hinreichenden Umfang nachzugehen.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Anton Müller danken, in dessen Klinik für Nephrologie und Rheumatologie ich während meiner Dissertation arbeiten durfte. So konnte ich meine experimentellen Arbeiten in den Forschungslaboren durchführen, die unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Hassan Dihazi und Herrn Prof. Dr. med. Daniel Patschan stehen. Sowohl ihnen als auch einigen Labormitarbeitern bin ich zu großem Dank verpflichtet. Hervorzuheben sind hier im Besonderen die Medizinisch-Technischen Assistentinnen Elvira Henze, Elke Brunst-Knoblich und die Doktorandin Constanze Altubar, welche für mich eine Schlüsselrolle beim Erlernen der entsprechenden experimentellen Methoden spielten. In diesem Zusammenhang sind ferner Gry Helene Dihazi, Gabriela Wolf, Katrin Schwarze, Sandra Trautmann, Jens Mahrt, Diana Rubel, Renate Klages (endokrinologisches Forschungslabor) sowie die Mitarbeiter aus dem nephrologischen Routinelabor zu nennen. Außerdem möchte ich die Schwestern und Mitarbeiter der nephrologischen Ambulanz und der Blutentnahme Flur 13 Ebene 3 anerkennend erwähnen.

Infolge der interdisziplinären Zusammenarbeit der Universitätskliniken für Kardiologie und Pneumologie, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie sowie der Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie in Göttingen möchte ich sowohl Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß, Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen als auch dem Chirurgen Dr. med. Dieter Zenker, welcher die Implantationen der BAT-Schrittmacher vornahm, meinen Dank aussprechen.

Im besonderen Maße ist ebenso Herr Prof. Dr. med. Rolf Wachter zu erwähnen, welcher für die klinische Durchführung seine kardiologische Studienambulanz zur Verfügung stellte. Angesichts der Unterstützung der Studienschwestern konnten die klinischen Untersuchungen reibungslos erfolgen. Insbesondere Frau Christine Biegler ist hier als Verantwortliche für die Betreuung der BAT-Patienten in der BAT-Ambulanz zu nennen. Anerkennung gilt ebenfalls Anja Eckermann, Doris von Grünhagen, Sabine Math, Janet Kühn, den Doktoranden und Dr. med. Mark A. Weber-Krüger. Für die stationäre Planung und Betreuung möchte ich meine Wertschätzung außerdem Kerstin Hennesen und Birgit Kaczynski vom kardiologischen Case Management sowie den Stationen 2022, 2024 und 3024 aussprechen.

Im Hinblick auf die statistische Begutachtung und Auswertung danke ich Hans-Joachim Helms von der Abteilung für Medizinische Statistik der Universität Göttingen und den Mitarbeitern der Firma CVRx für ihre technische Unterstützung.

Der Großteil der klinischen Daten wurde mit Unterstützung der Doktorandin Charlotte Schroer erhoben. Ihrer kollegialen und engagierten Zusammenarbeit verdanke ich es, dass dieses Studienprojekt in diesem Umfang erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Erklärung zur Zusammenarbeit der BAT-Doktoranden

Die Zusammenarbeit von Frau Schroer und Herrn Lehnig umfasste die Einbestellung der BAT-Patienten, die Unterstützung der präoperativen Diagnostik, die stationäre Aufnahme, präoperative Betreuung, Erhebung patientenbezogener, klinischer und psychokardiologischer Daten sowie die Medikamentenanamnese (siehe Tab.3.3). Blut- und Urinproben wurde ebenfalls gemeinsam gesammelt. Die Alliquotierung, Codierung und Lagerung der Proben führte Herr Lehnig durch.

Die Daten der speziell klinisch kardiologischen Untersuchungen wie Echokardiographie, Spiroergometrie, Elektrokardiogramm und 6 Minuten-Geh-Test wurden ausschließlich durch die Doktorandin Charlotte Schroer erhoben. Die klinischen Parameter der SpygmoCor-Messungen sowie alle weiteren experimentellen Methoden wie die Analyse der EPCs, der vaskulären Biomarker und des Urin-Proteoms wurden vom Doktoranden Lehnig durchgeführt.

Sowohl die Beschreibung des Patientenkollektivs als auch die Auswertung der Patientencharakteristika, Symptome, BuP, ABPM, Antihypertensiva und Routineparameter erfolgte auf Grundlage gemeinsamer Daten, jedoch völlig separat. Die statistische Auswertung der klinischen Verlaufparameter sowie der Labordaten führten die Doktoranden Schroer und Lehnig separat durch. Die hierbei erhobenen Laborergebnisse der Routine flossen in beide wissenschaftliche Arbeiten ein. Die Daten der speziellen Blut- und Urinuntersuchungen fanden sich entsprechend den wissenschaftlichen Fragestellungen in der jeweiligen Dissertation wieder. Frau Schroer analysierte und diskutierte hierbei ausschließlich Daten des Glukosestoffwechsels (bsp.: HB1c, Nüchtern-Glukose, HOMA-IR, etc.) und kardiale Marker (BNP). Herr Lehnig befasste sich dagegen mit den renalen Funktions- und Ausscheidungsparametern, der Na⁺-Ausscheidung und serologischen Parametern (Aldosteron, Renin, etc.).

Frau Kohlbecker führte eine separate Datenerhebung und -Analyse der BAT-Patienten durch. Eine Kooperation ergab sich lediglich bei der Patientenübergabe, Terminabsprache und der Erhebung psychokardiologischer Daten.

Wir versichern, dass die in unseren Dissertationen erfolgten Analysen, Erhebungen und Auswertungen, mit Ausnahme der oben genannten Kooperationen, ausschließlich eigenständig und unabhängig durchgeführt wurden.

Charlotte Schroer

Pia Kohlbecker

Luca-Yves Lehnig