

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. med. M. Zeisberg)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Effekte der
Barorezeptoraktivierungstherapie
auf das Dipping-Verhalten bei
Patienten mit therapieresistenter Hypertonie

Eine prospektive Studie
mit
Non-Dipper-Patienten

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Ellen Born, geb. Bötticher

aus

Leinefelde

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in PD Dr. med. M. Wallbach

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. R. Wachter

Prüfungskommission

Referent/in PD Dr. med. M. Wallbach

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Effekte der Barorezeptoraktivierungstherapie auf das Dipping-Verhalten bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie: eine prospektive Studie mit Non-Dipper-Patienten" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurde bereits teilweise publiziert:

Born E, Wallbach M, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Effects of baroreflex activation therapy on blood pressure in patients with resistant hypertension—prospective study with non-dipping patients. (Poster) 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin 27.09.- 30.09.2018

Born E, Wallbach M, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ: Effects of baroreflex activation therapy on dipping pattern in patients with resistant hypertension. (Vortrag) 42. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL®, Berlin 22.11.- 24.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Arterielle Hypertonie.....	1
1.2 Definition der arteriellen Hypertonie	2
1.3 Endorganschäden.....	2
1.4 Dipping-Verhalten in der ambulanten 24-h- Langzeitblutdruckmessung	3
1.5 Therapierefraktäre Hypertonie und therapieresistente Hypertonie.....	5
1.6 Therapie	6
1.7 Medikamentöse Therapie	6
1.8 Interventionelle Therapie.....	7
1.9 Wirkungsweise des Sympathikus – Angriffspunkt für interventionelle Verfahren	8
1.10 Barorezeptoraktivierungstherapie.....	10
1.11 Fragestellung	11
2 Patientenkollektiv und Methoden.....	12
2.1 Ethikvotum und Studiendesign.....	12
2.1.1 Rekrutierung der Patienten	12
2.1.2 Erhebung der Daten	13
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.2 Durchführung der Studie	15
2.3 Baseline-Visite 1.....	16
2.4 Visite 2.....	17
2.5 Visite 3.....	17
2.6 Statistische Methoden.....	18
3 Ergebnisse	19
3.1 Baseline-Charakteristika.....	19
3.2 Follow-up der Visiten	20
3.3 Auswirkungen der nächtlichen BAT-Intensivierung.....	22
3.3.1 Vergleich zwischen Dippem und Non-Dippem	22
3.3.2 Effekte auf den 24-h-ABDM	23
3.3.3 Effekte auf das Dipping-Profil	26

3.3.4	Effekte auf den Praxisblutdruck	28
3.3.5	Effekte auf die arterielle Gefäßsteifigkeit	29
3.3.6	Lokale Missempfindungen	31
3.4	Programmierungseinstellungen zur Eskalation der nächtlichen BAT-Einstellungen	32
3.4.1	Effekte auf die antihypertensive Medikation.....	33
3.5	Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern	35
4	Diskussion	37
4.1	Kollektiv und BAT	37
4.2	Einfluss der BAT auf das Dipping-Muster und auf Parameter der 24-h-ABDM.....	39
4.3	Programmierungseinstellung der BAT	42
4.4	Vergleich von Respondern und Non-Respondern	43
4.5	Bewertung der Praxis-Pulswellenanalyse.....	44
4.6	Studienlimitationen.....	45
4.7	Zukünftige Studien und Ausblick.....	47
5	Zusammenfassung.....	49
6	Abstract.....	51
7	Literaturverzeichnis.....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Schematische Darstellung der Wirkweise des Baroreflexes	9
Abbildung 2 – BAT-Modell mit freundlicher Genehmigung der Firma CVRx (Minneapolis)	11
Abbildung 3 – Zeitlicher Verlauf sowie Vorgehen während der Studie	15
Abbildung 4 – Entwicklung des Patientenkollektivs in absoluten Zahlen	21
Abbildung 5 – SBD-Dipping	26
Abbildung 6 – SBD-Dipping in Prozent je Patient.....	27
Abbildung 7 – Dipping-Profil der Patienten zum Studieneinschluss und nach drei Monaten	28
Abbildung 8 – PWV zum Zeitpunkt der Baseline sowie nach drei Monaten.....	30
Abbildung 9 – Programmierereinstellungen der BAT.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Bluthochdruckwerte entsprechend der aktuellen ESC/ESH-Leitlinien	2
Tabelle 2 – Überblick der Dipping-Klassen.....	5
Tabelle 3 – Überblick über Ein- und Ausschlusskriterien	14
Tabelle 4 – Charakteristika des Patientenkollektives der Non-Dipper vs. Dipper	23
Tabelle 5 – Ergebnisse der 24-h-ABDM	25
Tabelle 6 – Entwicklung des Praxisblutdrucks zur Baseline-Visite und nach drei Monaten	29
Tabelle 7 – Ergebnisse der Pulswellenanalyse, Baseline und nach drei Monaten.....	30
Tabelle 8 – Ergebnisse der lokalen Missempfindungen	31
Tabelle 9 – Entwicklung der BAT-Parameter.....	32
Tabelle 10 – Anzahl der Antihypertensiva.....	34
Tabelle 11 – Subgruppenanalyse Responder vs. Non-Responder	35

Abkürzungsverzeichnis

ABDM	Ambulante Langzeitblutdruckmessung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin konvertierendes Enzym)
aHTN	Arterielle Hypertonie
AiX	Augmentationsindex
AT1	Angiotensinogen 1
BAT	Barorezeptoraktivierungstherapie
BD	Blutdruck
DBD	Diastolischer Blutdruck
HF	Herzfrequenz
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
MAD	Arterieller Mitteldruck
MANCE	Schwerwiegende Neurologische und Kardiovaskuläre Events
PD	Pulsdruck
PWA	Pulswellenanalyse
rfHTN	Therapierefraktäre arterielle Hypertonie
rsHTN	Therapieresistente arterielle Hypertonie
SBD	Systolischer Blutdruck
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie (aHTN) stellt ein stark wachsendes Problem der heutigen Zeit dar. Im Jahr 2015 litten global ca. 1,15 Milliarden Menschen unter einer Hypertonie. 150 Millionen der betroffenen Personen davon lebten in Zentral- und Osteuropa (Williams et al. 2018). Es wird prognostiziert, dass im Jahr 2025 sogar ca. 1,56 Milliarden Menschen an Bluthochdruck leiden werden (Chockalingam et al. 2006).

Erklärt wird der Anstieg der Prävalenz der arteriellen Hypertonie durch die steigende Anzahl an übergewichtigen Personen, diese tritt, sozioökonomisch gesehen, vor allem bei Menschen aus geringeren Einkommensschichten auf. Darüber hinaus treiben der demografische Wandel und die zunehmend überalternde Bevölkerung diese Entwicklung (Kearney et al. 2005).

Risikofaktoren wie zuckerhaltige, fettreiche oder salzige Ernährung, Bewegungsmangel und Nikotinkonsum tragen zudem zum Anstieg der Prävalenz der Hypertonie bei (Kim und Je 2016). Diese Entwicklungen sind in unterschiedlichem Ausmaß alarmierend. In Folge dieser Entwicklungen ist davon auszugehen, dass durch direkte und indirekte Behandlungskosten u.a. auch für die Behandlungen von resultierenden Endorganschäden, die Belastungen für die Gesundheitssysteme signifikant zunehmen werden (Wang et al. 2017).

In den letzten 30 Jahren erlitten global ca. fünf Millionen Menschen Schlaganfälle (Forouzanfar et al. 2017). Im Jahr 2015 wurden ca. zehn Millionen Todesfälle und weltweit über 200 Millionen Menschen, die aufgrund von erhöhtem Blutdruck (BD) Behinderungen davontrugen, registriert (Williams et al. 2018). Zudem steigt weltweit das Risiko von koronaren Herzerkrankungen, linksventrikulärer Hypertrophie und Retinopathie (Schmieder 2010).

Folglich besteht die deutliche Notwendigkeit, die Therapien im Bereich der Behandlung der aHTN weiter auszubauen und zu verbessern. So könnten Folgeschäden für Patienten und auch die daraus entstehenden Behandlungskosten weiter eingedämmt oder gar verhindert werden.

1.2 Definition der arteriellen Hypertonie

Die Fachgesellschaften der European Society of Cardiology (ESC) und die European Society of Hypertension (ESH) definieren Blutdruckwerte in ihren Leitlinien, an denen sich unter anderem die Deutsche Hochdruckliga orientiert. Nach dem aktuellen Stand (08/2018) der ESC/ESH-Leitlinie definiert die ESC und ESH weiterhin, dass eine aHTN ab einem systolischen Wert von > 140 mmHg und einem diastolischen Wert > 90 mmHg besteht. Um jedoch von einem Hypertonus sprechen zu können, müssen diese Werte dauerhaft bestehen (Williams et al. 2018). Im Gegensatz zur Definition der ESC und ESH definieren die Leitlinien der USA bereits eine Hypertonie ab einem Wert von $> 130/80$ mmHg.

Tabelle 1 – Bluthochdruckwerte entsprechend der aktuellen ESC/ESH-Leitlinien, adaptiert nach Williams et al. 2018

Kategorie	Systolischer Wert	Diastolischer Wert
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Hoch Normal	130-139	85-89
Grad I Hypertonie	140-159	90-99
Grad II Hypertonie	160-179	100-109
Grad III Hypertonie	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	$= < 90$

1.3 Endorganschäden

Die aHTN führt im Verlauf der Erkrankung über mehrere Jahre in der Regel zu Endorganschäden, wobei insbesondere die Organe Niere, Gehirn, Retina, Herz und Gefäßsystem betroffen sind (Hansen et al. 2011; Ikram et al. 2006; Kario et al. 2001; Middeke 2005). Daher wurde durch die ESC/ESH eine Einschätzung des Risikos für BD mit Begleiterkrankungen erarbeitet. Ab dem ersten Stadium und mehr als drei Risikofaktoren besteht bereits ein mittleres bis hohes Risiko kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden (Williams et al. 2018).

Durch den hohen arteriellen BD, der permanent auf den Gefäßen lastet, kommt es zu einem remodelling der Gefäße, welches wiederum das Fortschreiten der Arteriosklerose begünstigt, eine endotheliale Dysfunktion der Zellen fördert und schlussendlich zu Endorganschäden führt (Coleman et al. 2011; Cuspidi et al. 2012; de la Sierra et al. 2014; Petriz und Franco 2014; Schmieder 2010).

So sind Folgeerkrankungen, die am Herz auftreten können, die Folgenden: linksventrikuläre Hypertrophie, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. An der Niere kommt es zu hypertensiver Nephropathie mit Schädigung der glomerulären Kapillarschlingen und intrarenalen Arteriolen, was zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz mit Proteinurie und Albuminurie führen kann (Jones 2003).

Lebenswichtige Organe wie das Gehirn werden ebenfalls stark durch arteriellen Bluthochdruck geschädigt (Ali et al. 2011; Kario et al. 2001; Kwon et al. 2014; Stolarz et al. 2002). So kann es beispielsweise zu einer akuten hypertensiven Enzephalopathie, zu Infarkten sowie zum Auftreten einer vaskulären Demenz kommen (Schmieder 2010).

Ebenso stellt das Metabolische-Syndrom, welches durch Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Insulinresistenz und stammbetonte Adipositas gekennzeichnet ist, einen hohen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar (Scuteri et al. 2014).

1.4 Dipping-Verhalten in der ambulanten 24-h-Langzeitblutdruckmessung

Der arterielle BD unterliegt im Tagesverlauf einer circadianen Rhythmik und einer physiologischen Schwankung mit einem Abfall während des Schlafes (Dipping). Ursache hierfür ist das Zusammenspiel verschiedener Faktoren.

Zum einen wird die circadiane Rhythmik durch den als Oszillator fungierenden Nucleus suprachiasmaticus im vorderen Hypothalamus vorgegeben. Es wird vermutet, dass es bei der Translation der hypothalamischen Rhythmik zu Blutdruckänderungen kommt und das autonome Nervensystem hierbei moduliert wird (Friedman und Logan 2009).

In Tiermodellen konnte zudem gezeigt werden, dass auch die Gene, die die Expression von Vasopressin, Oxytocin, Thyreotropin-freisetzendem Hormon beeinflussen, ebenfalls an der circadianen Blutdruckregulation beteiligt sind. Betrachtet man des Weiteren die blutdruckregelnden Hormone Aldosteron und Renin, weisen diese ihren niedrigsten Wert zwischen 21 Uhr und 24 Uhr auf. Ihr Maximum erreichen sie am Morgen gegen sechs

Uhr. Die arteriellen BD-Veränderungen werden darüber hinaus auch von der körperlichen Aktivität, der Körperlage, physischer Belastung und äußeren Faktoren wie Licht und Temperatur beeinflusst (Schmieder et al. 2012).

Gesunde Menschen weisen einen nächtlichen BD-Abfall von ≥ 10 und < 20 % auf. Diese Menschen werden als „Dipper“ bezeichnet. Liegt eine Absenkung des BD ≥ 20 % vor, spricht die Literatur von sogenannten „Extremen Dippern“. Es gibt jedoch auch Hypertoniker, bei denen die Absenkung nicht ausreichend gegeben ist (≥ 0 % und < 10 %) und der angestrebte Zielwert nicht erreicht wird. Diese Gruppe der Hypertoniker wird als „Non-Dipper“ bezeichnet. Patienten, die in der Nacht einen Anstieg des BD aufweisen, werden als „Inverted-Dipper“ (Inversion des Tag-Nacht-Rhythmus) bezeichnet (Schmieder et al. 2012).

Besonders ein erhöhter nächtlicher BD (non-dipping) oder ein zu starker Anstieg in der Nacht (inverted dipping) ist mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulären Ereignissen wie beispielsweise einem Apoplex vergesellschaftet (Kim et al. 2013; Middeke 2005). Erstmals wurde im Jahr 1988 beschrieben, dass Patienten, die ein unzureichendes Dipping im nächtlichen BD zeigen, eine höhere Apoplexie-Häufigkeit aufweisen könnten als Patienten, die ein adäquates Dipping erzielten (O'Brien et al. 1988). Extreme Dipper scheinen ein noch höheres Risiko für Schlaganfälle zu besitzen. Dies wurde an 575 japanischen Patienten untersucht, die unter Hypertension litten. Es zeigte sich, dass bei dieser Form des Dippings ein höheres Risiko für stille zerebrovaskuläre Infarkte besteht als bei den anderen Formen des Dipping (Kario et al. 2001). Es wird davon ausgegangen, dass es durch einen zu starken Abfall des BD in der Nacht, zu einer Minderperfusion der Organe, insbesondere des Gehirns, kommen kann.

Insbesondere bei Probanden, die ein invertiertes Dipping aufwiesen, zeigte sich eine deutlich erhöhte Mortalität, was die zentrale Rolle des Dipping-Verhaltens als Surrogatparameter bei Patienten mit arterieller Hypertonie herausstellen könnte (Fagard et al. 2009).

Tabelle 2 – Überblick der Dipping-Klassen

Dipper	Extreme Dipper	Inverted Dipper	Non-Dipper
Absenkung des nächtlichen BD 10-20 %	Absenkung des nächtlichen BD > 20 %	Anstieg des nächtlichen BD	Absenkung des nächtlichen BD < 10 %

1.5 Therapierefraktäre Hypertonie und therapieresistente Hypertonie

Die therapierefraktäre Hypertonie (rfHTN) wird definiert, als ein Scheitern bzw. die Nichtwirksamkeit der BD-Einstellung bei Werten $> 140/90$ mmHg unter Verwendung von fünf verschiedenen antihypertensiven Medikamenten einschließlich eines langwirkenden thiazidähnlichen Diuretikums und Mineralkortikoidantagonisten. Bei der rfHTN spielen Mechanismen, die die sympathische Aktivität im menschlichen Organismus beeinträchtigen, eine größere Rolle als bei der therapieresistenten Hypertonie (rsHTN). Die Patienten, die von einer rfHTN betroffen sind, zeigen eine geringere Prävalenz, als die Patienten, die unter einer rsHTN leiden (Wallbach und Koziolk 2018).

Unter dem Begriff der rsHTN wird ein unkontrollierter BD $> 140/90$ mmHg definiert, bei dem drei verschiedene antihypertensive Medikamente inklusive eines Diuretikums eingesetzt werden. Die Prävalenz der rsHTN ist im Vergleich zu den Patienten mit rfHTN höher. Studien gehen hier von ca. 10-20 % mehr Fällen aus (Wallbach und Koziolk 2018). Patienten, die eine rsHTN aufweisen, besitzen zudem ein höheres Risiko an kardiovaskulären Ereignissen, Niereninsuffizienz und Hypertonie vermittelter Organschäden zu erleiden (Daugherty et al. 2012).

Bevor eine rsHTN/rfHTN diagnostiziert werden kann, sollte durch eine erweiterte Diagnostik eine sogenannte Pseudoresistenz ausgeschlossen werden. Mit einem kritischen Blick auf die Zahl der Prävalenzen müssen differentialdiagnostisch andere Faktoren die, den BD erhöhen, in Betracht gezogen werden. Zum einen sollten Fehlmessungen durch eine inadäquate Blutdruckmessung ausgeschlossen werden, zum anderen sollte eine „Weißkittel-Hypertonie“ abgeklärt sein. Weitere Ursachen für eine rsHTN/rfHTN sind als sekundär einzustufen. Sekundäre Ursachen können sein: Renoparenchymerkrankungen, Nierenarterienstenose oder auch ein primärer Hyperaldosteronismus. Seltener, lässt sich ein Cushing-Syndrom oder ein Phäochromozytom finden (Mahfoud et al. 2011).

Eine der Hauptursachen einer vermuteten rsHTN/rfHT ist die Non-Adhärenz der Patienten (Berra et al. 2016). Die Adhärenz der Hypertoniker spielt jedoch nach wie vor, insbesondere in der Behandlung des BD eine große Rolle, da nachhaltig positive Effekte nur bei kontinuierlicher Befolgung der Therapie erreicht werden können. Die Adhärenz von Patienten mit rsHTN wurde in verschiedenen Studien untersucht, in denen ein Anteil an Non-adhärenenten Patienten von bis zu 50 % nachgewiesen werden konnte (Jung et al. 2013). Darüber hinaus konnte auch eine zeitabhängige Abnahme der Adhärenz festgestellt werden, sodass nach einem Jahr bereits die Hälfte der Patienten ihre Antihypertensiva gar nicht mehr einnahm (Naderi et al. 2012).

1.6 Therapie

In den aktuellen Leitlinien der ESC/ESH aus dem Jahr 2018 werden grundsätzlich drei Therapiesäulen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie berücksichtigt: 1. Allgemeinmaßnahmen, 2. medikamentöse Therapie sowie 3. interventionelle Therapieformen. Bevor Medikamente zum Einsatz kommen, ist nach wie vor die Optimierung des Lebensstils bei allen Schweregraden der arteriellen Hypertonie die zentrale Therapie. Zur Optimierung des Lebensstiles zählen unter anderem eine ausgewogene Ernährung, Nikotinverzicht, ausreichende Bewegung sowie Stressreduktion (Williams et al. 2018).

1.7 Medikamentöse Therapie

Leiden Patienten unter einem sehr hohen Risiko von beispielsweise kardiovaskulären Erkrankungen oder Koronaren Herzerkrankungen, kann die medikamentöse Behandlung bei Blutdruckwerten von 130-139/85-89 mmHg in Erwägung gezogen werden. Ab einem Hypertonie-Grad von eins empfiehlt sich eine Lebensstilberatung sowie eine sofortige medikamentöse Behandlung bei Patienten mit hohem Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen, Nierenerkrankungen oder bereits Hypertonie vermittelten Endorganschäden. Besteht hingegen ein moderates Risiko der bereits oben genannten Faktoren, kann eine medikamentöse Behandlung nach drei bis sechs Monaten erfolgen, sollte sich der BD nach der Lebensstiländerung nicht erfolgreich kontrollieren lassen.

Die neue Leitlinie der ESC/ESH empfiehlt in der Initialtherapie unter anderem eine Zweifachkombination der Antihypertensiva. Als Antihypertensiva stehen derzeit fünf verschiedene Substanzklassen zu Verfügung. Zu diesen Substanzen zählen: ACE-Hemmer,

Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Kalziumkanal-Blocker und Thiazid-Diuretika. Der Einsatz der verschiedenen Antihypertensiva richtet sich nach dem Grad der Hypertonie, sowie den Begleiterkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren (Williams et al. 2018).

1.8 Interventionelle Therapie

Ist die Wirksamkeit der pharmakologischen Therapie erschöpft und wurden sekundäre Faktoren ausgeschlossen, stehen interventionelle Verfahren zur Verfügung, um den BD senken zu können. Diese interventionellen Verfahren sind zum einen mit invasiven Eingriffen verbunden, damit auch Risiko behaftet, und zum anderen sind deutlich höhere Kosten mit deren Anwendung verbunden.

Die Indikation für solche Verfahren sollte kritisch gestellt werden und lediglich von erfahrenen Hochdruckzentren im Rahmen von Studien durchgeführt werden (Williams et al. 2018). Im Folgenden wird auf die verschiedenen interventionellen Verfahren weiter eingegangen.

Die Niere ist durch ihre efferenten sympathischen Fasern an der Regulation des BD durch die Retention des Natriumhaushaltes beteiligt und steuert die Natriurese sowie die Diurese. Folglich stellt die renale Denervation dieser Fasern ein Angriffspunkt für Therapien dar. Die renale Denervation ist ein minimal invasives Verfahren bei dem freie Nervenenden durch verschiedene Arten von Energie (Ultraschall- bzw. elektrisch-basiert) verödet werden. Hierfür wird durch die Leiste ein Katheter eingeführt, welcher die Nervenenden an der Nierenarterie durch Radiofrequenzenergie verödet (Bakris et al. 2014). Vorteil dieses Verfahrens ist die minimal invasive Technik. Nachteilig zu sehen ist, dass alle Fasern zerstört werden, sodass keine Adjustierung der Blutdrucksenkung stattfinden kann.

Der Einsatz des Geräts Mobius HD stellt eine weitere Therapieoption zur Behandlung der rsHTN dar. In die Arteria Carotis interna wird unilateral ein kleiner Stent eingesetzt, welcher die Dehnung der Barorezeptoren verstärkt und somit zu einer Reduktion des BD führen soll. Es gibt bis zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nur sehr wenige klinische Daten zu diesem neuen Verfahren. Anzuführen ist aber unter anderem die CALM-FIM Studie, die einen Erfolg in der Absenkung des BD zeigen konnte (Van der Heyden 2016).

Seit 2004 gibt es ein Verfahren, welches eine Shuntverbindung zwischen Gefäßen herstellt. Der sogenannte ROX-Koppler greift, nicht wie die anderen Systeme, in die Neurohumorale Regulation ein. Der Koppler stellt dafür eine ca. 4mm große Anastomose zwischen der Iliakalarterie und der Iliakalvene her. Durch diese Shuntverbindung wird ein Großteil des arteriellen Blutes in das Venöse System umgeleitet. In Folge dessen wird die Vorlast erhöht, der Gefäßwiderstand verringert und es kommt zu einer Absenkung des systolischen Blutdrucks (SBD) und diastolischen Blutdrucks (DBD) (Burchell et al. 2014). Kritisch an diesem Verfahren ist zu bedenken, dass es zu verschiedenen Komplikationen wie Ödemen bei Patienten beitragen kann (Burchell et al. 2014).

1.9 Wirkungsweise des Sympathikus – Angriffspunkt für interventionelle Verfahren

Das autonome Nervensystem wird über den Sympathikus und Parasympathikus gesteuert. Der Sympathikus ist ein sehr wirkungsvolles Regulierungssystem des menschlichen Körpers. Beschrieben wird das sympathische Nervensystem häufig als Auslöser für Flucht- bzw. Kampfreaktionen. Aus der Evolution heraus hat der Sympathikus und das damit verbundene Regulierungssystem entsprechend die Aufgabe, den Körper in Gefahrensituationen zu schützen.

Wichtige Stellglieder im System des Sympathikus sind unter anderem die Barorezeptoren. Diese liegen anatomisch im Gebiet des Aortenbogens sowie in der Nähe der Bifurkation der Arteria carotis (Kougias et al. 2010). Durch eine Dehnung in den Gefäßwänden werden die Barorezeptoren aktiviert. Über den Nervus glossopharyngeus und den Nervus vagus werden Signale zum Nucleus tractus solitarii des Hirnstamms weitergeleitet (Coote 1979). Von dort findet eine komplexe Verschaltung in der kaudalen ventrolateralen und der rostralen ventralen Medulla oblongata statt (Grassi 2010; Sved et al. 2000). Ist der arterielle BD im Gefäßsystem zu hoch, wird dies von den Barorezeptoren detektiert und es kommt zu einer Modulation des autonomen Nervensystems. Somit kommt es zu einer Vasodilatation der Widerstandsgefäße in der Peripherie und einer Erniedrigung des Sympathikotonus mit negativer chronotroper Wirkung auf das Herz (Sved et al. 2000). Dieser

natürliche Regelmechanismus ist von großer Bedeutung, um sensible Organe, insbesondere Gehirn und Niere, vor zu großen Blutdruckschwankungen zu schützen (Grassi 2010).

Insbesondere scheinen Non-Dipper eine deutlich erhöhte sympathische Aktivität aufzuweisen, was mit einem Nichtabsenken des BD korreliert (Biaggioni 2008). Da die Barorezeptoren ein wichtiges Stellglied im System des Sympathikus sind, haben sie auch eine zentrale Rolle in der Blutdruckvermittlung.

Die geringere sympathische Aktivität bei Non-Dippern wurde auch in Zusammenhang mit den alpha-1-Adrenergen-Rezeptoren gebracht (Sherwood et al. 2002). Die Rezeptoren der Non-Dipper benötigten in der Studie weniger Phenylephrin als die der Dipper. Zusätzlich wurde bei allen Probanden die Katecholaminausschüttung im Urin bestimmt. Bei Non-Dippern zeigte sich eine verminderte Ausschüttung von Norepinephrin und Epinephrin. Neben der Katecholamine scheint auch die Schlafqualität zum Dipping-Verhalten beizutragen. Insbesondere in den Nicht-Rapid-Eye-Movement-Phasen wird der Sollwert des Baroreflexes nach unten verschoben, welches mit einer geringeren sympathischen Aktivität einhergeht (Sherwood et al. 2011).

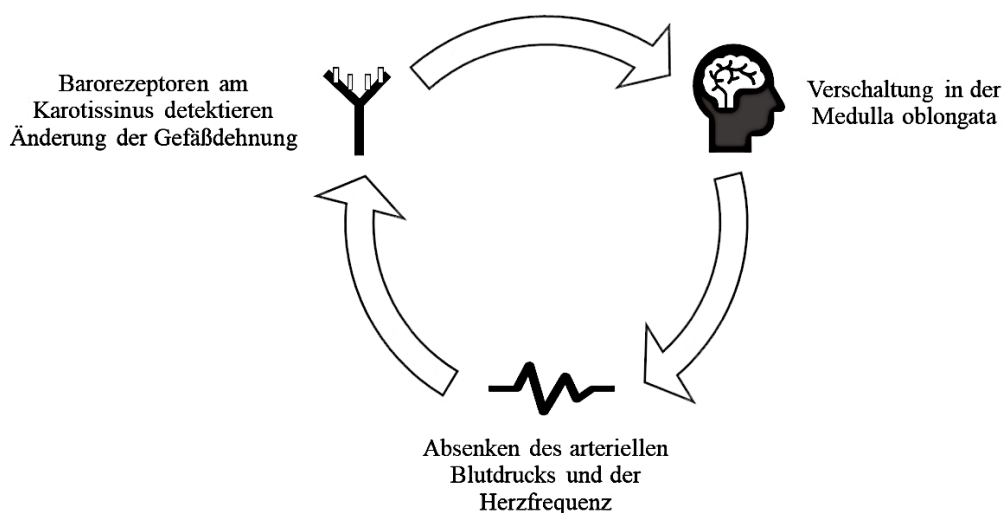


Abbildung 1 – Schematische Darstellung der Wirkweise des Baroreflexes

1.10 Barorezeptoraktivierungstherapie

Die Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) ist ein Verfahren, welches bei Patienten mit einer rsHTN sowie bei Herzinsuffizienz mit einer verminderten Ejektionsfraktion eingesetzt werden kann (Bisognano et al. 2011; Gronda et al. 2014).

Die Wirkungsweise beruht auf dem Verfahren der Barorezeptorstimulation. Das BAT-Aggregat wird in einem kleinen operativen Eingriff infraklavikulär implantiert und, mit einer Sonde versehen, an den Karotissinus befestigt. Intraoperativ werden die Barorezeptoren stimuliert, um zu detektieren, welche Position der Sonde am besten die Rezeptoren stimuliert. Dies geschieht unter Kontrolle des BD und der Herzfrequenz (HF), um die bestmögliche Platzierung der Sonde zu gewährleisten. Das BAT-Rheos-System, welches auf zwei Elektroden beruht, konnte bereits in einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 256 Probanden eine signifikante Absenkung des SBD zeigen. Sechs Monate nach der BAT lag der SBD-Wert der Probanden mit BAT bei -26 ± 30 mmHg zur Kontrollgruppe -17 ± 29 mmHg ($p = 0,03$) (Bisognano et al. 2011). Derzeit wird jedoch nur noch das Barostim-Neo-System verwendet (Wallbach et al. 2016), welches das Rheos-System als Erstgenerationsgerät abgelöst hat. Alle Patienten in der vorliegenden Studie wurden und werden aktuell noch mit dem BAT-Neo-System behandelt.

Für die Behandlung der rsHTN und der schweren Herzinsuffizienz kann die BAT als therapeutische Option in Erwägung gezogen werden (Wallbach et al. 2016). Bei beiden Entitäten liegt eine erhöhte Aktivität des Sympathikus zugrunde. Im Rahmen von Studien wurde festgestellt, dass die anhaltende Aktivierung des Systems, dazu beiträgt, dass die kardiovaskulären Schädigungen zunehmen (Wallbach et al. 2018). Zugleich konnten unter der Therapie aber auch organoprotektive Effekte, wie die Reduktion der Proteinurie, der arteriellen Gefäßsteifigkeit sowie des entralen aortalen BD gezeigt werden, was die Proteinurie und Albuminurie verbesserte (Wallbach et al. 2014).



Abbildung 2 – BAT-Modell mit freundlicher Genehmigung der Firma CVRx (Minneapolis)

1.11 Fragestellung

Als besonderes Merkmal dieser Therapieform erlaubt die BAT die Programmierung von unterschiedlichen Behandlungsintensitäten in unterschiedlichen tageszeitlichen Intervallen, was eine individuelle Behandlung zu unterschiedlichen Tageszeiten ermöglicht.

Obwohl eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen BAT-Einstellungen und Effekten auf den BD vermutet wird (Heusser et al. 2016) fehlen derzeit standardisierte Programmierungsempfehlungen, um eine möglichst effektive und gleichzeitig nebenwirkungsarme BAT-Einstellung zu gewährleisten.

Eine tageszeitliche Adaptation der BAT-Parameter könnte für die Therapie von Patienten mit rsHTN eine besondere Bedeutung erlangen, da gezeigt werden konnte, dass die Werte der ambulanten 24-h-ABDM besser mit kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität korrelieren als der Praxisblutdruck (Yang et al. 2019). Dabei weisen Patienten, die keinen adäquaten Abfall der nächtlichen Blutdruckwerte im Vergleich zu den Tagesblutdruckwerten zeigen, sogenannte Non-Dipper, ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf (de la Sierra et al. 2014).

Bis dato existierten keine Daten, die belegen, dass mit Hilfe eines interventionellen Verfahrens das Dipping-Profil von Patienten mit rsHTN positiv beeinflusst werden kann.

Das primäre Ziel der vorliegenden Dissertation war es daher, zu überprüfen, ob mittels Adaptation von Programmierungseinstellungen der BAT, das Dipping-Verhalten von Patienten mit rsHTN beeinflusst werden kann. Eine positive Beeinflussung des Dippings würde auf eine zusätzlich, über den nachgewiesenen Effekt auf den BD hinausgehende positive Wirkung bei Patienten mit rsHTN, hindeuten.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Ethikvotum und Studiendesign

Ein Amendement-Antrag zum bestehenden Ethikantrag 19/9/11 für das vorliegende Projekt zur geplanten und durchgeführten prospektiven Studie wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Universität Göttingen geprüft und folgte den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

Bei der Studie handelte sich um eine prospektive, nicht-randomisierte, unverblindete klinische Studie mit einem Beobachtungszeitraum von drei Monaten je Proband.

2.1.1 Rekrutierung der Patienten

Die Probanden wurden durch das zertifizierte Zentrum der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) rekrutiert. Die Indikation, um eine BAT zu erhalten, wurde wie im obigen Text bereits erwähnt, sehr kritisch gestellt. Patienten, die unter einer rsHTN leiden, kommen für die BAT in Frage. Jedoch wurden diese im Vorfeld gründlich geprüft, sodass keine Non-Adhärenz, Pseudoresistenz oder andere sekundäre Ursachen vorlagen. Voraussetzung, um in die aktuelle Studie aufgenommen zu werden, war eine Mindestbehandlungsdauer mit der BAT von sechs Monaten, sowie ein unzureichendes Dipping in der Nacht von kleiner zehn Prozent oder ein nächtlicher Anstieg des Dippings. Der Cut-Off von zehn Prozent stellt ein adäquates Maß für das Dipping dar (Middeke 2005). Entsprechend dieser Kriterien wurde im Vorfeld der Patienten-Rekrutierung geprüft, welche Person des bestehenden Patientenkreises für die Studienteilnahme in Frage kam. Im Vorfeld wurden die letzte ambulante 24-h-Langzeitblutdruckmessung (ABDM) aus dem bestehenden Kollektiv untersucht. Es wurde jeweils die letzte 24-h-ABDM als Parameter zur Berechnung des Dippings herangezogen. Die Berechnung des Dippings, fand über folgende untenstehende Formel statt.

$$\text{Dipping} = \frac{(\text{Systolischer Blutdruck in der Nacht in mmHg}) - (\text{Systolischer Blutdruck am Tag in mmHg})}{(\text{Systolischer Blutdruck am Tag})} * 100$$

Das Gesamtkollektiv der BAT-Patienten in Göttingen umfasst 60 Probanden. Wie bereits im Verlauf beschrieben, wurde bei diesen Patienten anhand der vorhandenen Blutdruckdaten das Dipping-Profil ausgewertet. Die Patienten, die kein adäquates Dipping aufwiesen, wurden erneut zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einer 24-h-ABDM unterzogen. Somit wurde das gegenwärtige Dipping-Profil ermittelt. Wiesen Patienten zum Zeitpunkt eine adäquate Absenkung des SBD-Dipping im Nachtintervall auf, wurden sie für den Studieneinschluss nicht in Betracht gezogen. Erreichten sie kein ausreichendes Dipping oder zeigten einen nächtlichen Anstieg im Dipping-Verhalten, galt dies als Einschlusskriterium. Retrospektiv wurden die Daten der bereits bestehenden Dipper im Vergleich zu den vorliegenden Non-Dippern in dieser Studie ausgewertet.

2.1.2 Erhebung der Daten

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte pseudoanonymisiert. Alle Daten wurden in der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der UMG gespeichert und ausgewertet.

Zur Erhebung der Daten wurden folgende Informationen der Probanden erhoben: Geschlecht, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikamentenanamnese, nächtliches Aufstehen, Praxisblutdruck, 24-h-ABDM, Pulswellenanalyse (PWA), Voreinstellung der BAT sowie Neueinstellung der BAT.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor Beginn des Einschlusses in die Studie wurde mittels aktueller 24-h-ABDM überprüft, welche der Patienten zu diesem Zeitpunkt eine Absenkung des Dippings in der Nacht zeigten. Die Messung wurde mit den Geräten der Spacelabs Healthcare Model 90207 (Nürnberg, Deutschland), General Electrics CardioSoft v6.71, Mobil-O-Graph IEM GmbH (Aachen, Deutschland), Custo Screen Bosch und Sohn GmbH, (Juningen, Deutschland), durchgeführt. Alle Messungen wurden durch die Bluthochdruckambulanz der UMG sowie in den hausärztlichen Praxen durchgeführt, in denen die Probanden angebunden waren. Bei der 24-h-ABDM wurde alle 15 Minuten tagsüber und alle 30 Minuten nachts eine Messung vorgenommen. Die Werte für den ambulanten BD wurden für 24 Stunden, Tag (6 bis 22 Uhr) und Nacht (22 bis 6 Uhr) gemittelt. Alle Patienten wurden unter Beachtung ihrer üblichen Tagesaktivität und des Nacht-Schlafprogramms bewertet. Gemäß den Richtlinien der ESC/ESH wurden nur Aufzeichnungen mit > 70 % gültigen Messungen, mindestens 20 gültigen Wachzeiten- (≥ 2 gültige Tageszeiten/h) und sieben

gültige Schlafzustände- Blutdruckmessungen (≥ 1 gültige Nachtzeit/h) in die Analyse einbezogen. Bei Patienten, die bereits an einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium fünf mit Dialysepflicht litten, wurde die Blutdruckmessung an dialysefreien Tagen durchgeführt.

Zusätzlich wurden die Volljährigkeit und die Einwilligungsfähigkeit der Patienten als weiteres Einschlusskriterium gewertet.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die beruflich im Schichtsystem tätig sind, ein bekanntes Schlafapnoe-Syndrom aufwiesen oder Medikamente einnahmen, die nachweislich den BD erhöhen. Außerdem wurden Personen mit Autoimmunerkrankungen sowie Tumorerkrankungen ausgeschlossen. Als Ausschlusskriterium galten auch Umstände, die die Interpretation der Ergebnisse erschweren oder unmöglich machen würden.

Tabelle 3 – Überblick über Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Erfüllen der Definition rsHTN vor BAT-Implantation	Arbeit im Schichtsystem
BAT seit ≥ 6 Monaten	Bekanntes Schlafapnoe-Syndrom Patienten mit Autoimmunerkrankungen Tumorerkrankungen
Absenkung des nächtlichen SBD $< 10\%$ in 24-h-ABDM	Medikamente, die den BD erhöhen
Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit	-

2.2 Durchführung der Studie

Die Studienteilnehmer nahmen neben der Ausgangsvisite (V1) an zwei weiteren Visiten (V2 und V3) teil. Der Zeitrahmen der Studie betrug drei Monate, wobei jeweils ein Abstand von sechs Wochen zwischen den Visiten eingehalten wurde.

Prüfplan und Flowchart

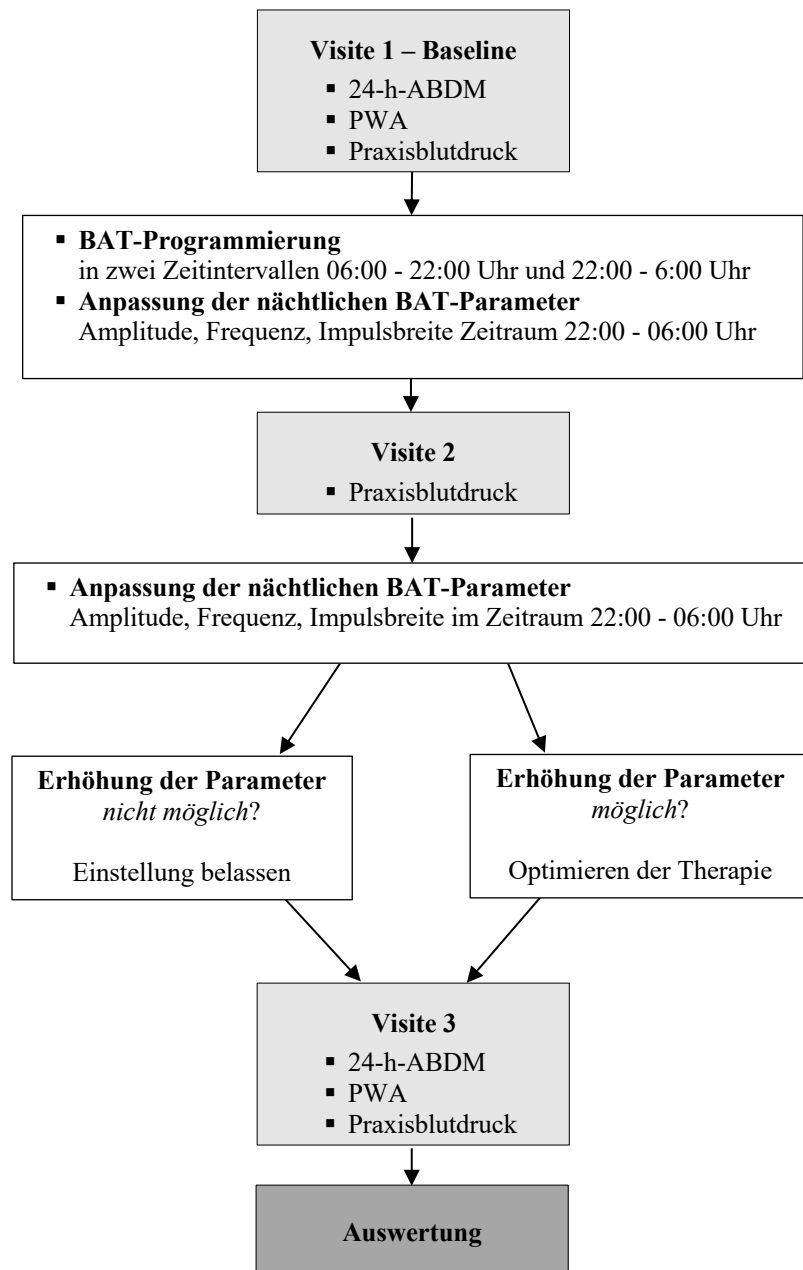


Abbildung 3 – Zeitlicher Verlauf sowie Vorgehen während der Studie

2.3 Baseline-Visite 1

Alle Patienten wurden nach ausgiebiger Prüfung, Aufklärung und Einverständnis in die klinische Studie aufgenommen. In der Baseline-Visite, zum Zeitpunkt null, wurde bei jedem Patienten eine einheitliche Uhrzeit programmiert. Die Einstellung des Tag-Modus wurde für den Zeitraum von 06:00 Uhr bis 22:00 Uhr definiert. Die Nacht-Einstellung wurde auf 22:00 Uhr bis 06:00 Uhr programmiert. Die Übertragung der Programmierung fand via Bluetooth zwischen dem zugehörigen Laptop Lenovo (Hongkong, China) mit der Software der Firma CVRx (Minneapolis, USA) und dem BAT-Gerät statt.

Die Umstellung der BAT-Parameter wurde durch eine geschulte Study Nurse in der Ambulanz des Hochdruckzentrums der UMG durchgeführt.

Während der Umprogrammierung wurde bei jedem Probanden individuell die Amplitude in mA, die Impulsbreite in μs oder die Frequenz in Hz (1/s) erhöht. Die Titration der BAT-Programmierungsparameter erfolgte unter Berücksichtigung der therapie-assoziierten lokalen Nebenwirkungen.

Ebenfalls wurde bei allen Studienteilnehmern der Praxisblutdruck mittels des Gerätes BpTrue vor der Einstellung des BAT-Geräts sowie nach der Einstellung gemessen. Die Ermittlung des BD erfolgte in fünf aufeinanderfolgenden Messungen, aus denen der gemittelte Wert zur Ergebnissicherung erfasst wurde. Es wurde jeweils der SBD und DBD (mmHg) und die HF (Schläge pro min) dokumentiert.

Zusätzlich zum Praxisblutdruck wurde eine PWA und die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mit dem Mobil-O-Graph durchgeführt. Hierbei wurden definierte Parameter der Pulswelle, wie unter anderem der Augmentationsindex (AiX) erhoben. Zusätzlich konnte der periphere BD, der zentrale BD und der arterielle Mitteldruck erfasst werden.

Die aktuelle Medikation des jeweiligen Patienten wurde mittels des Patienten zur Aufnahme mitgebrachten Medikamentenplans erfasst. Zusammen mit dem Probanden wurden die Einnahmefrequenz und Dosierung der Medikamente ermittelt.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden die Probanden befragt, ob im Bereich des BAT-Gerätes lokale Missempfindungen bestehen. Die Befragung wurde anhand eines selbsterstellten Fragebogens ermittelt, der auf Erfahrungswerte aus früheren Studien der BAT aufbaute. Die Schmerzintensität und das Empfinden wurden mithilfe einer numerischen Skala bestimmt, in der null „kein Schmerzempfinden“ bedeutete und neun bis zehn

das stärkste Schmerzempfinden anzeigten. Während der Folgevisiten wurde die Erhöhung der Dosis (mA, μ s, Hz) jeweils dokumentiert.

Die Probanden hatten jederzeit die Möglichkeit, ohne Angabe von Gründen, aus der Studie auszutreten.

2.4 Visite 2

Nach sechs Wochen wurden die Patienten zur zweiten Visite einbestellt. In der zweiten Untersuchung wurde die Dosis der BAT im Nachtmodus erhöht, die Tagesdosis blieb weitgehend unverändert. Die Anhebung der Dosis wurde individuell entsprechend der jeweiligen Toleranzgrenze eines Patienten angepasst. Wenn es aufgrund von lokalen, dosisabhängigen Nebenwirkungen, die beim Patienten aufgetreten waren, nicht möglich war, die Dosis zu erhöhen, blieb der Nachtmodus unverändert. Weiterhin wurde zum Zeitpunkt der zweiten Visite die Medikamentenanamnese erneut durchgeführt und der Praxisblutdruck mittels automatisierter Messung erhoben. Eine Änderung der antihypertensiven Therapie war, falls medizinisch notwendig, während der gesamten Studiendauer erlaubt. Die behandelnden Ärzte waren jedoch angewiesen, die antihypertensive Therapie für die Dauer der Studie möglichst stabil zu halten.

2.5 Visite 3

Nach weiteren sechs Wochen fand zur dritten Visite eine erneute Langzeitauswertung des BD mittels 24-h-ABDM statt, die durch die Blut- und Hochdruckambulanz der UMG oder die hausärztliche Praxis durchgeführt wurde, in der die Patienten angebunden waren. In der BAT- und Hochdruckambulanz der UMG wurde zusätzlich der Praxisblutdruck per automatisierter Messung mit dem Blutdruckmessgerät BpTrue gemessen. Außerdem wurde erneut eine Messung der PWA mit dem Mobil-O-Graph der Firma IEM durchgeführt. Ferner wurde die Medikamentenanamnese nochmals erhoben und die Missempfindungen, die ggf. auftraten, mittels des gleichen Fragebogens wie in der ersten und zweiten Visite dokumentiert.

Zum Abschluss der Visite drei, wurden die Probanden für die Auswertung nochmals in Responder und Non-Responder unterteilt. Die Gruppe der Responder, stellen die Patienten dar, die auf die Therapie ansprachen und den Wechsel in eine andere Dipping-Klasse

vollzogen haben. Die Gruppe der Non-Responder reagierten nicht mit adäquater Therapieansprache und blieben in ihrer Dipping-Klasse.

2.6 Statistische Methoden

Für die Auswertung der statistischen Daten wurde die Software Microsoft Excel (Version 16.17, Microsoft Redmond, Washington USA) sowie Graphpad prism (Version 8.3.0 GraphPad Software, Inc. San Diego USA) verwendet.

Zur Beurteilung der erhobenen Daten erfolgte zunächst die Bestimmung des arithmetischen Mittelwertes der Datenreihen \pm Standardabweichung (SD). Weiterhin wurden Minimum, Maximum, Median sowie das obere und untere Quartil der jeweiligen Datenreihe ermittelt.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ festgelegt. Um die Signifikanz zu bestimmen, wurde ein zweiseitiger verbundener T-Test, ANOVA Analyse sowie Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für die graphische Darstellung wurden Säulendiagramme und Box-Plots gewählt.

Der Box-Whisker-Blot zeigt die folgenden Daten: die Box ist der Bereich, in dem die mittleren 50 % aller Daten liegen. Getrennt wird diese Box durch eine horizontale Linie, welche den Median darstellt. Die Länge der Box entspricht der Interquartile Range (IQR).

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

In die vorliegende prospektive klinische Studie wurden 24 Patienten eingeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten fand zwischen Oktober 2016 und September 2017 statt. In diesem Kollektiv waren 24 Non-Dipper (100 %) vertreten, von diesen Patienten waren sieben Inverted-Dipper (29 %).

Die Population der Studie setzte sich aus 18 männlichen Probanden (75 %) und sechs weiblichen Probanden (25 %) zusammen. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug 66 ± 9 Jahre. Die bisherige durchschnittliche BAT-Behandlungsdauer, lag bei ca. 6 ± 2 Jahren.

Bei allen eingeschlossenen Patienten (100 %) fanden sich kardiovaskuläre Risikofaktoren. In der Anamnese konnten folgende Risikofaktoren erfasst werden: Hypercholesterinämie bei 16 Patienten (68 %). Zudem zeigte sich ein Diabetes mellitus bei zwölf (50 %) Probanden, wobei hier keine Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ eins oder Typ zwei gemacht wurde. Des Weiteren wurden zwei (8 %) Studienteilnehmer eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Studie einen aktuellen Nikotinkonsum angaben. Zwölf Patienten (50 %) gaben Herzerkrankungen in der Familie an. Der Risikofaktor Adipositas konnte bei 15 (63 %) Patienten durch die Ermittlung des BMI festgestellt werden. Das arithmetische Mittel des BMI lag bei 33 ± 6 kg/m². Eine Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) wurde somit bei 15 (63 %) der 24 (100 %) Patienten festgestellt.

Bei acht Probanden (33 %) fanden sich im Vorfeld kardiovaskuläre Ereignisse. Drei Patienten (13 %) hatten bereits einen Myokardinfarkt und fünf Patienten (21 %) wiesen bereits einen Apoplex in der Anamnese auf. Zum Zeitpunkt des Einschlusses litten zwölf Patienten (50 %) an einer Niereninsuffizienz, von denen drei (13 %) Patienten eine CKD im Stadium G5D (dialysepflichtig) aufwiesen. Im Gesamtkollektiv leiden sechs Patienten (25 %) an einer Herzinsuffizienz. Über den Fragebogen in der Anamnese konnte erfasst werden, wie viele Patienten in der Nacht aufstanden oder einen Mittagschlaf hielten. Von den 24 Probanden hielten sechs (25 %) täglich einen Mittagschlaf, 14 (58 %) nur gelegentlich und vier (17 %) keinen Mittagschlaf. Nächtliches Aufstehen wurde von 21 (88 %) der Probanden angegeben.

3.2 Follow-up der Visiten

Vor der Rekrutierung wurden 60 Patienten als potentielle Teilnehmer in der Studie betrachtet. Davon waren 48 Patienten (80 %) Non-Dipper. Von diesen 48 Patienten konnten 24 Patienten (50 %) für die Studie rekrutiert werden. Vor Studienbeginn waren fünf Patienten (10 %) bereits vor Studienbeginn verstorben. Bei vier Patienten (8 %) wurde die BAT abgeschaltet (OFF). Insgesamt elf Patienten (23 %) wurden im Zentrum in Cloppenburg nachbetreut und entschieden sich nicht an der Studie teilzunehmen. Weitere vier Patienten (8 %), die am Standort Göttingen betreut wurden, lehnten eine Studienteilnahme ab. Es konnten zur ersten Visite (Baseline) bei 24 eingeschlossenen Probanden die aktuelle 24-h-ABDM, die PWA und der Praxisblutdruck erfasst werden. Zudem konnte bei allen Patienten eine Intensivierung der BAT im Nachtmodus durch Erhöhung der Parameter Amplitude (mA), Frequenz (1-min) oder Impulsbreite (μ s) erreicht werden. Eine zweite Visite nach drei Monaten konnte bei 22 Patienten vollständig durchgeführt werden (Abbildung 4). Ein Patient ist nach der Baseline ausgeschieden, da er im Zeitraum der zweiten Visite die Messung aufgrund eines Krankenhaus Aufenthaltes nicht wahrnehmen konnte und nicht weiter an der Studie teilnehmen wollte. Ein anderer Patient verpasste die zweite Visite und konnte somit nicht in der zweiten Phase gesehen werden. Bei den verbleibenden 22 Patienten wurde in der zweiten Visite ein aktueller Praxisblutdruck vor der Erhöhung der BAT erfasst und nach der Erhöhung der Parameter (Amplitude, Frequenz, Impulsbreite) aufgezeichnet. Weiterhin konnte bei 16 Patienten die Dosis der Therapie individuell und patientengerecht erhöht werden.

In der Endkontrolle der dritten Visite wurden von den zuvor 24 eingeschlossenen Patienten 23 Patienten gesehen. Von diesen 23 Patienten wurde eine aktuelle Messung des ambulanten 24-h-ABDM, sowie der Praxisblutdruck erfasst. Bei 22 der 23 Patienten konnte ebenfalls eine PWA durchgeführt werden. Es zeigte sich bei einem Patienten aufgrund technischer Schwierigkeiten der Messmanschette kein Ergebnis, trotz mehrfacher Wiederholung der Messung. Ursache könnte ein technischer Defekt des Gerätes gewesen sein oder eine nicht adäquate Messung bei zu kleiner oder zu großer Manschette.

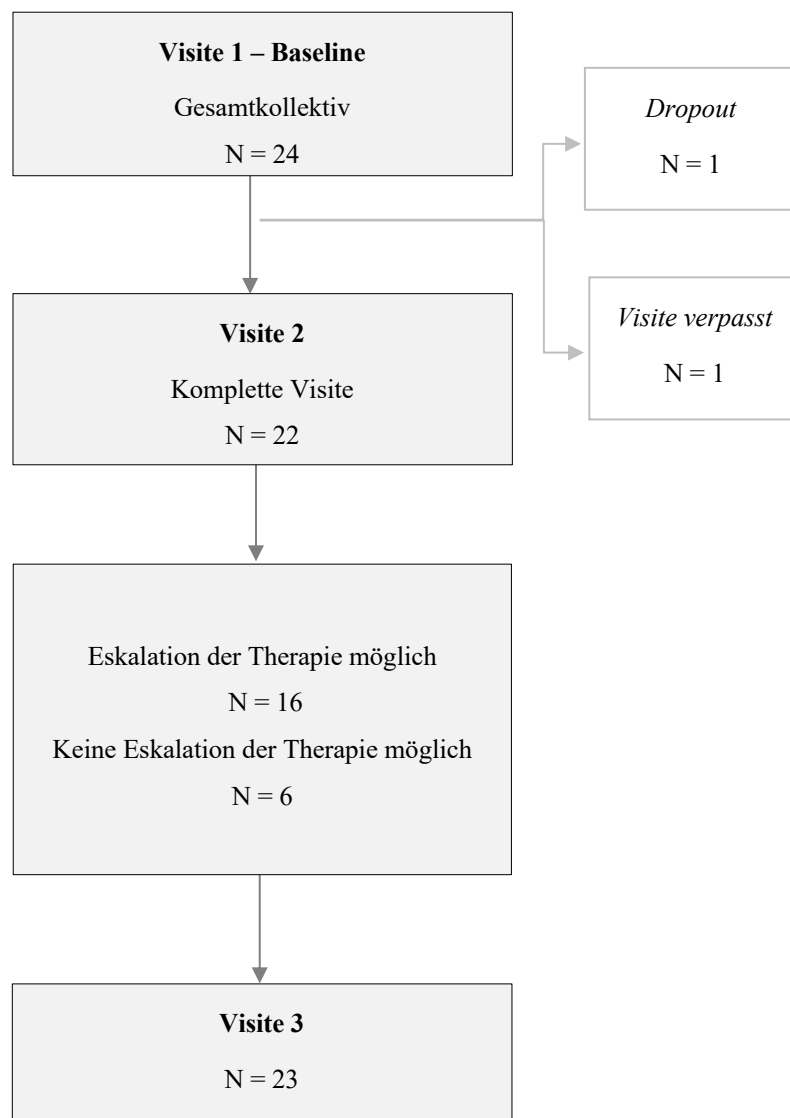


Abbildung 4 – Entwicklung des Patientenkollektivs in absoluten Zahlen

Auf die zwei Drop-outs in den verschiedenen Untersuchungen wurde im Text eingegangen.

3.3 Auswirkungen der nächtlichen BAT-Intensivierung

3.3.1 Vergleich zwischen Dippern und Non-Dippern

Alle Studienteilnehmer, die mit der BAT behandelt wurden, wiesen eine rsHTN auf. Bei diesen BAT-Patienten wurde im Vorfeld untersucht, welche Patienten unter der laufenden BAT weiterhin ein Non-Dipper- bzw. Inverted-Dipper-Profil in der ambulanten 24-h-ABDM aufwiesen.

Zudem wurden retrospektiv die Daten der Dipper unter laufender BAT, die nicht mit in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, da sie bereits ein adäquates Dipping aufwiesen, mit den eingeschlossenen Non-Dippern verglichen. Die Auswertung sollte Aufschluss darüber geben, ob Dipper sich hinsichtlich ihrer epidemiologischen Daten und Vorerkrankungen von dem Non-Dipper-Kollektiv unterscheiden.

Es zeigte sich, dass Patienten, die ein adäquates Dipping unter laufender BAT von >10 % aufwiesen, mit folgendem Patientenkollektiv vertreten sind: Anteil Männer fünf (50 %), Anteil Frauen fünf (50 %), durchschnittlicher BMI $33 \pm 4 \text{ kg/m}^2$. Die Vorerkrankungen im Vergleich zu Non-Dippern waren folgendermaßen vertreten: Probanden mit Diabetes mellitus – ein Proband (10 %), Herzinfarkt in der Vorgeschichte – ein Proband (10 %), Anzahl der Hypercholesterinämie – fünf (50 %) und Niereninsuffizienz – drei (30 %), wobei keine Patienten dialysepflichtig waren. Vorbekannte Herzerkrankungen in der Familie sowie Schlaganfall in der Anamnese konnten bei keinem der Patienten bestätigt werden. In der Sichtung der Daten konnte erfasst werden, dass neun Patienten (90 %) einen positiven Nikotinkonsum, in der Anamnese aufwiesen.

Tabelle 4 – Charakteristika des Patientenkollektives der Non-Dipper vs. Dipper

Parameter	Non-Dipper N = 24	Dipper N = 10	p
Anzahl Männer	18 (75 %)	5 (50 %)	0,56
Anzahl Frauen	6 (25 %)	5 (50 %)	0,46
Alter (Jahren)	66 ± 9	55 ± 15	0,01
Gewicht (in kg)	98 ± 22	95 ± 16	0,71
BMI (kg/m²)	32 ± 6	33 ± 4	0,93
Umfang Taille (in cm)	121 ± 15	111 ± 9	0,14
Umfang Hüfte (in cm)	115 ± 12	114 ± 12	0,64
Diabetes mellitus	12 (50 %)	1 (10 %)	0,15
Hyperlipoproteinämie	16 (67 %)	5 (50 %)	0,76
CNI	12 (50 %)	3 (30 %)	0,72
CNI HD	3 (13 %)	0 (0 %)	0,55
Myokardinfarkt	3 (13 %)	1 (10 %)	1,0
Herzinsuffizienz	6 (25 %)	1 (10 %)	0,65
Apoplex	5 (21 %)	0 (0 %)	0,30
Nikotinanamnese	2 (8 %)	9 (90 %)	0,004

Die Tabelle zeigt die Daten der Dipper des bestehenden Kollektivs, die retrospektiv ausgewertet wurden, im Vergleich zu den Non-Dippern in der vorliegenden Studie. Die kardiovaskulären Risikofaktoren sind hervorgehoben dargestellt, Mittelwert ± Standardabweichung, n (%), CNI (Chronische Niereninsuffizienz), CNI HD (Chronische Niereninsuffizienz Hämodialysepflichtig)

3.3.2 Effekte auf den 24-h-ABDM

Die 24-h-ABDM, die von der Hochdruckambulanz der UMG und in den hausärztlichen Praxen durchgeführt wurde, zeigte keine signifikante Veränderung. Im Gesamtdurchschnitt zeigte sich in der Baseline im SBD 135 ± 17 mmHg kein wesentlicher Unterschied

im Vergleich zur Visite drei, 137 ± 13 mmHg ($p = 0,54$). Der SBD am Tag in der Visite drei im Vergleich zur Baseline 135 ± 16 mmHg wies einen geringen, jedoch nicht signifikanten Anstieg 139 ± 13 mmHg ($p = 0,29$) auf. Der nächtliche SBD zeigte eine numerische Senkung von 133 ± 20 mmHg ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz auf 131 ± 16 mmHg ($p = 0,72$) auf. Im Bereich des SBD-Dippings konnte nach zwölf Wochen durch die Eskalation der nächtlichen BAT-Einstellungen, eine signifikante Steigerung des SBD-Dippings von zwei Prozent auf sechs Prozent ($p = 0,03$) bei den Probanden erzielt werden.

Vergleichend zu den vorliegenden prospektiven Daten, wurden retrospektiv die Daten der eingeschlossenen Studienteilnehmer vor Implantation der BAT mit den aktuellen Daten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der vorliegenden Studie ausgewertet. Der 24-h-ABDM konnte im Median $139/74$ mmHg (IQR $145-130/65-79$ mmHg) nach 44 Monaten BAT (IQR $52-25$) im Vergleich zu den Prä-Implantat-Werten durch die BAT signifikant reduziert werden. Der Tagesblutdruck lag im Mittel SBD bei 153 ± 13 mmHg vor BAT-Implantation und zum Einschluss in die vorliegende Studie bei 135 ± 16 mmHg ($p = 0,001$). Vor BAT-Implantation wiesen die Patienten in der 24-h-ABDM im Durchschnitt einen SBD von 142 ± 36 mmHg, einen SBD Tagesblutdruck von 153 ± 13 mmHg, sowie einen nächtlichen SBD von 147 ± 16 mmHg auf. Der 24-h-ABDM, der Tages- sowie der nächtliche BD konnten durch die BAT bis zum Einschluss in die aktuelle Studie nach im Median 150 mmHg (IQR $160-140$ mmHg) auf 133 mmHg (IQR $143-123$ mmHg) ($p = 0,01$), 135 ± 16 mmHg ($p = 0,001$) bzw. 133 ± 20 mmHg ($p = 0,005$) reduziert werden.

Die ausgewerteten Daten zeigen zudem, dass vor der BAT-Implantation im Durchschnitt ein SBD-Dipping von 4 ± 7 % bei den Patienten bestand. Vor Einschluss in die aktuelle Studie wiesen die Patienten ein SBD-Dipping von 2 ± 6 % ($p = 0,15$) auf, welches sich nicht wesentlich von den Werten vor Implantation unterschied. Das DBD-Dipping der Patienten lag zum Zeitpunkt der Baseline bei 4 ± 8 % und zur Visite drei bei 7 ± 9 % ($p = 0,10$). Bei Betrachtung des Dippings des mittelarteriellen Druckes zeigte sich bei Einschluss in die Studie ein Dipping von 3 ± 6 % und zum Abschluss der Visite drei ein Dipping von 5 ± 11 % ($p = 0,30$). Beide Ergebnisse zeigen keine statistische Signifikanz auf.

Tabelle 5 – Ergebnisse der 24-h-ABDM

24-h-ABDM			
N = 23	Baseline	V3	p
SBD (mmHg)	135 ± 17	137 ± 13	0,54
DBD (mmHg)	72 ± 10	73 ± 10	0,61
MAD (mmHg)	95 ± 11	96 ± 9	0,73
SBD-Tag (mmHg)	135 ± 16	139 ± 13	0,29
DBD-Tag (mmHg)	73 ± 11	74 ± 10	0,51
MAD-Tag (mmHg)	95 ± 11	97 ± 10	0,57
SBD-Nacht (mmHg)	133 ± 20	131 ± 16	0,72
DBD-Nacht (mmHg)	70 ± 11	68 ± 9	0,62
MAD-Nacht (mmHg)	93 ± 12	92 ± 10	0,68
HF (1-min)	68 ± 9	68 ± 9	0,97
HF-Tag (1-min)	70±10	70 ± 9	0,81
HF-Nacht (1-min)	66 ± 16	65 ± 9	0,78
SBD-Dipping (%)	2 ± 6	6 ± 8	0,03
DBD-Dipping (%)	4 ± 8	7 ± 9	0,10
MAD-Dipping (%)	2 ± 6	5 ± 11	0,30

Mittelwerte ± Standardabweichung

3.3.3 Effekte auf das Dipping-Profil

In der Baseline Visite (V1) wurden 16 (70 %) Non-Dipper sowie sieben (30 %) Inverted-Dipper ermittelt. Nach Abschluss der Studie zum Zeitpunkt der Endkontrolle wurde erfasst, ob die Probanden die Dipping-Klasse gewechselt haben. Der Klassenwechsel vollzog sich folgendermaßen. Von den Patienten, die im Vorfeld ein invertiertes Dipping aufwiesen, wurden vier (17 %) zu Non-Dippern und drei (13 %) Probanden blieben invertierte Dipper. Von den Non-Dippern vollzogen sechs (26 %) $p = 0,02$ einen Wechsel in die Klasse der Dipper. Die restlichen Studienteilnehmer zeigten kein ausreichendes Dipping, sodass zehn Patienten (43 %) weiterhin Non-Dipper blieben.

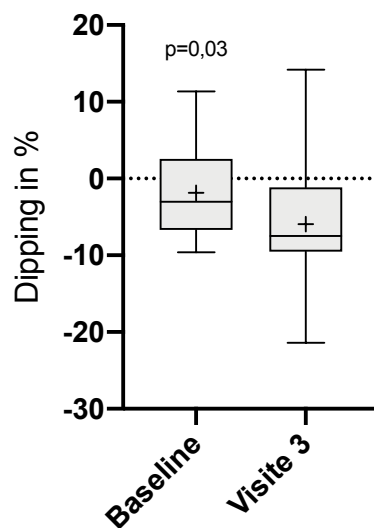


Abbildung 5 – SBD-Dipping

Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite 6 ± 8 %, im Vergleich zur Endkontrolle nach drei Monaten 2 ± 6 %.

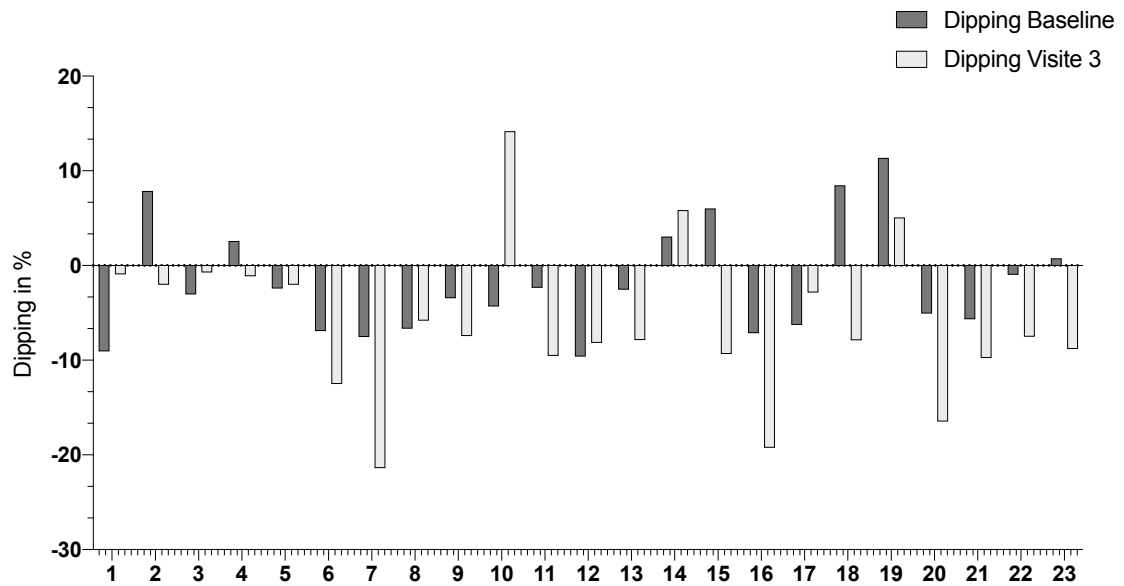


Abbildung 6 – SBD-Dipping in Prozent je Patient

Der Zeitpunkt null (Baseline) wird durch die dunkelgrauen Säulen dargestellt, die hellen Säulen stehen für den Zeitpunkt nach drei Monaten. Die Abbildung zeigt das SBD-Dipping in Prozent für N=23 Patienten im Vergleich zwischen Baseline und V3.

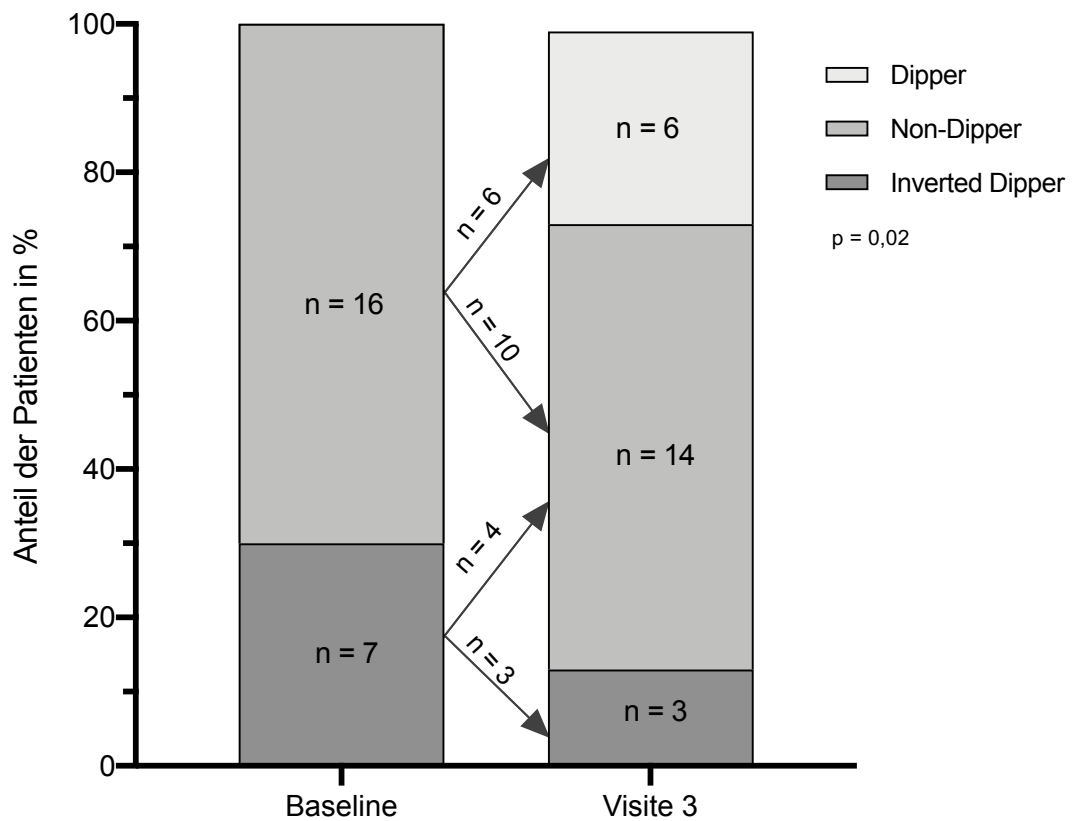


Abbildung 7 – Dipping-Profil der Patienten zum Studieneinschluss und nach drei Monaten

Die Pfeile mit der Beschriftung (n) zeigen den Dipping-Klassenwechsel der Patienten zwischen Studieneinschluss und Visite drei an.

3.3.4 Effekte auf den Praxisblutdruck

Der Praxisblutdruck wurde jeweils zum Zeitpunkt vor der Einstellung gemessen und zur Endkontrolle nach drei Monaten. Es konnte keine signifikante Änderung des SBD und DBD beobachtet werden.

Tabelle 6 – Entwicklung des Praxisblutdrucks zur Baseline-Visite und nach drei Monaten

Praxisblutdruck			
N = 23	Baseline	V3	p
SBD (mmHg)	135 ± 22	132 ± 18	0,51
DBD (mmHg)	72 ± 10	73 ± 12	0,82

Mittelwerte ± Standardabweichung

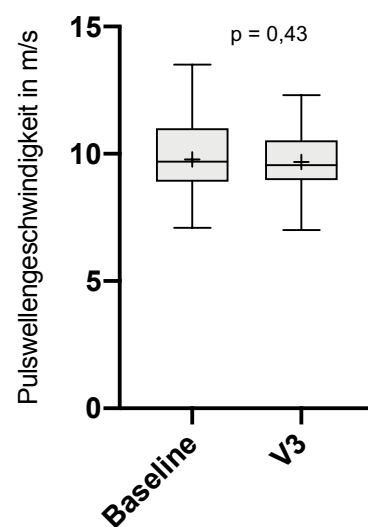
3.3.5 Effekte auf die arterielle Gefäßsteifigkeit

Zum Studieneinschluss zeigte sich bei dem vorliegenden Kollektiv von Patienten mit rsHTN sowie Vorliegen eines Non-Dipper-Status eine mit 10 ± 1 m/s deutlich erhöhte PWV. Nach zwölf Wochen zeigten sich keine signifikanten Änderungen bei den Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Tabelle sieben zeigt die einzelnen Parameter der PWA zum Zeitpunkt der Baseline sowie nach zwölf Wochen (V3). Neben den genannten Observationen wurde in der hier vorliegenden Studie festgestellt, dass sich der zentrale SBD von 123 ± 17 mmHg auf 118 ± 16 mmHg ($p = 0,34$) in der Untersuchung nicht wesentlich geändert hat.

Tabelle 7 – Ergebnisse der Pulswellenanalyse, Baseline und nach drei Monaten

PWA	Baseline	V3	p
N = 23			
Peripherer SBD (mmHg)	135 ± 18	131 ± 15	0,38
Peripherer DBD (mmHg)	79 ± 13	75 ± 13	0,14
MAD (mmHg)	105 ± 15	100 ± 12	0,24
Zentraler SBD (mmHg)	123 ± 17	118 ± 16	0,34
Zentraler DBD (mmHg)	81 ± 13	77 ± 13	0,17
Zentraler PD (mmHg)	43 ± 10	44 ± 14	0,76
HF (1-min)	70 ± 10	66 ± 13	0,15
AiX (mmHg)	12 ± 9	11 ± 9	0,71
AiX Index @ 75 (%)	25 ± 19	22 ± 18	0,33
PWV (m/s)	10 ± 1	10 ± 1	0,42

Mittelwerte ± Standardabweichung

**Abbildung 8** – PWV zum Zeitpunkt der Baseline sowie nach drei Monaten

3.3.6 Lokale Missempfindungen

Zum Zeitpunkt der ersten Visite (Baseline) gab jeweils ein Proband (4 %) und in der Endkontrolle (V3) jeweils ein Proband (4 %) einen leichten Schmerz im Bereich des BAT-Implantation an. Die übrigen Studienteilnehmer gaben keine Schmerzen an.

Einige der eingeschlossenen Probanden klagten in der vorliegenden Studie über Klasse I° Nebenwirkungen im Zeitraum der Umprogrammierung der Baseline. Sieben (29 %) Probanden nahmen Parästhesien wahr, vier Prozent berichteten über Unruhezustände, 21 % der Patienten gaben Schwindel an, zwei (8 %) beklagten Muskelfaszikulationen, vier Prozent berichteten über ein Kloßgefühl im Bereich des Halses. Diese Nebenwirkungen traten während der Erhöhung der Parameter auf, sodass bei jedem Patienten die individuelle Dosis angepasst wurde.

Tabelle 8 – Ergebnisse der lokalen Missempfindungen

N = 23	Baseline	Visite 3	p
Parästhesien	7 (29 %)	4 (17 %)	0,49
Innere Unruhe	1 (4 %)	0	1,00
Schwindel	5 (21 %)	1 (4 %)	0,19
Muskelzucken	2 (8 %)	0	0,48
Kloßgefühl im Hals	1 (4 %)	0	1,00

Ergebnisse der lokalen Missempfindungen im Bereich des Implantates vor und zwölf Wochen nach Intensivierung der nächtlichen BAT-Einstellungen

3.4 Programmierungseinstellungen zur Eskalation der nächtlichen BAT-Einstellungen

Die Programmierung der BAT erfolgte bei jedem Probanden im gleichen Zeitintervall von 22:00 bis 6:00 Uhr. Die Neuprogrammierung umfasste die Parameter der Amplitude in mA, Frequenz in Hz und der Impulsbreite in μs . Diese wurden individuell für jeden Patienten eingestellt.

Bis zur dritten Visite nach zwölf Wochen konnte die Impulsbreite signifikant von $237 \pm 161 \mu\text{s}$ auf $267 \pm 170 \mu\text{s}$ ($p = 0,003$) gesteigert werden. Die Amplitude blieb weitgehend unverändert $5,8 \pm 1,4 \text{ mA}$ auf $5,8 \pm 1,3 \text{ mA}$ ($p = 0,95$), während die Frequenz von 40 ± 10 auf $42 \pm 10 \text{ Hz}$ gesteigert werden konnte, ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz erreicht wurde ($p = 0,09$).

Tabelle 9 – Entwicklung der BAT-Parameter

Einstellung der BAT			
N = 23	Baseline	V3	p
Amplitude in mA	$5,8 \pm 1,4$	$5,8 \pm 1,3$	0,95
Frequenz in Hz	40 ± 10	42 ± 10	0,09
Impulsbreite in μs	237 ± 161	267 ± 170	0,003

Entwicklung der BAT-Parameter in der nächtlichen Programmierungseinstellungen, signifikante Ergebnisse wurden hervorgehoben dargestellt. MW \pm SD

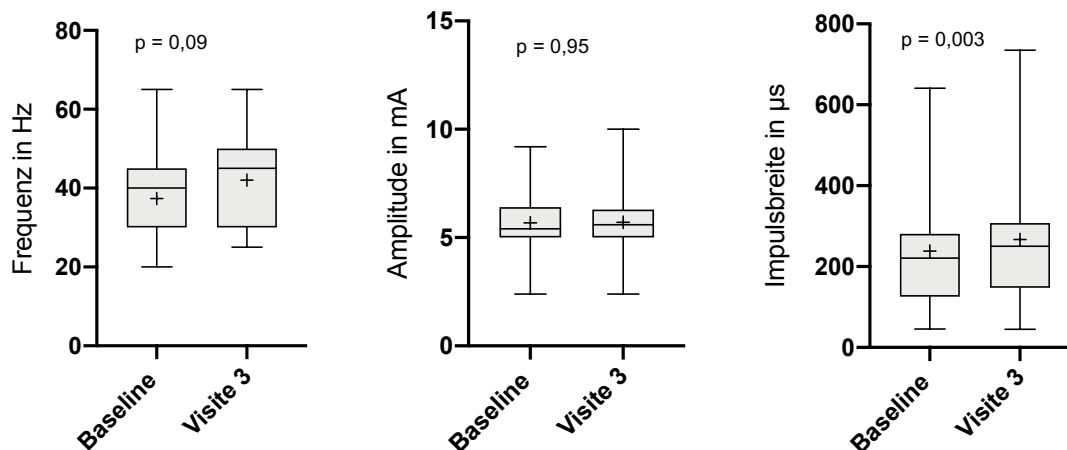


Abbildung 9 – Programmierereinstellungen der BAT

3.4.1 Effekte auf die antihypertensive Medikation

Im Median nahmen die Patienten zu Beginn der Studie sechs Medikamente (IQR 2-4) ein. Zur Endkontrolle nach drei Monaten lag die Anzahl der einzunehmenden Medikamente weiterhin im Median bei sechs (IQR 2-4). Die Substanzklassen unterteilten sich in ACE-Hemmer, AT-1-Hemmer, Beta-Blocker, Alpha-Blocker, Alpha-2-Rezeptoragonisten, Calcium-Antagonisten, Nitrate, Diuretika und andere Senker. Die Anzahl der Antihypertensiva, die zur Nacht eingenommen wurden, belief sich im Median auf zwei (IQR 1-4). Des Weiteren wurden die antihypertensiven Medikamente zur Nacht in den verschiedenen Dipping-Klassen ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass die Dipper im Durchschnitt zwei Antihypertensiva (IQR 1-3), Invertierte-Dipper vier Antihypertensiva (IQR 3-5) und Non-Dipper 2,5 Antihypertensiva (IQR 1-4) am Abend einnahmen ($p = 0,45$).

Zum Abschluss der Studie konnte ermittelt werden, dass jeweils bei zwei Patienten die Dosis der Medikation abgesenkt wurde, sowie bei zwei anderen Probanden eine Erhöhung der Dosis stattgefunden hat. Die Medikation zur Nacht blieb unverändert. Über das gesamte Kollektiv fand keine wesentliche Veränderung in der Medikamenteneinnahme statt.

Tabelle 10 – Anzahl der Antihypertensiva

Antihypertensiva			
N = 23	Baseline	V3	p
Anzahl der Antihypertensiva gesamt	6 (IQR 2-4)	6 (IQR 2-4)	1,0
Anzahl Patienten, die folgende Antihypertensiva einnahmen:			
ACE-Hemmer	8 (35 %)	8 (35 %)	1,0
AT-1-Rezeptorantagonist	13 (57 %)	13 (57 %)	1,0
Alpha -2-Rezeptoragonist	2 (9 %)	2 (9 %)	1,0
Beta-Blocker	17 (74 %)	17 (74 %)	1,0
Alpha-Blocker	13 (57 %)	13 (57 %)	1,0
Aldosteron-Antagonist	9 (39 %)	9 (39 %)	1,0
Direkte Vasodilatoren	6 (26 %)	6 (26 %)	1,0
Calcium-Antagonisten	12 (52 %)	12 (52 %)	1,0
Thiazide	7 (30 %)	7 (30 %)	1,0
Schleifendiuretika	11 (48 %)	11 (48 %)	1,0
Andere	2 (9 %)	2 (9 %)	1,0

Zum Zeitpunkt Baseline sowie nach drei Monaten, IQR (Interquartile Range)

3.5 Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern

In der unten aufgeführten Subgruppenanalyse erfolgte ein Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern. In der Gruppe der Responder lag im Vergleich zu den Non-Respondern ein signifikant höherer Anteil an Frauen vor (fünf (45 %) vs. eins (8 %), $p = 0,04$). Überdies gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der epidemiologischen Daten zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 11 – Subgruppenanalyse Responder vs. Non-Responder

Responder vs. Non-Responder N = 23	Responder	Non-Responder	p
n	11	12	1,00
Alter	65 ± 11	67 ± 8	0,58
Frauen	5 (45 %)	1 (8 %)	0,04
BMI (kg/m ²)	32 ± 6	34 ± 6	0,48
Baseline 24-h-ABDM (mmHg)	140 ± 20/74 ± 10	129 ± 11/70 ± 10	0,11/0,28
Baseline Nacht BD (mmHg)	139 ± 24/74 ± 12	126 ± 12/66 ± 9	0,11/0,10
Δ Tag SBD/DBD (mmHg)	3 ± 27/2 ± 15	9 ± 10/4 ± 7	0,50/0,73
Δ Nacht SBD/DBD (mmHg)	-15 ± 24/-8 ± 13	10 ± 9/5 ± 7	0,003/0,01
Baseline SBD-Dipping (%)	1 ± 6	3 ± 6	0,43
V3 SBD-Dipping (%)	11 ± 6	2 ± 6	0,003
Dipping-Klassenwechsel Baseline dipping vs. Visite 3 (dipper/non-dipper/inverted dipper)	6 / 5 / 0	0 / 9 / 3	< 0,05
Isolierte systolische Hypertonie	2 (18 %)	3 (25 %)	1,0
Baseline Gesamt- Antihypertensiva	5 IQR (4-4)	9 IQR (10-6)	0,11

Baseline Gesamt-Antihypertensiva zur Nacht	2 IQR (4-1)	4 IQR (5-2)	0,15
Hyperlipoproteinämie	8 (73 %)	8 (67 %)	0,75
Raucheranamnese	3 (27 %)	7 (58 %)	0,10
Diabetes mellitus	4 (36 %)	8 (67 %)	0,15
Niereninsuffizienz ≥ Stadium 3	7 (64 %)	5 (42 %)	0,29
Apoplex	1 (9 %)	4 (33 %)	0,16
Myokardinfarkt	0 (0 %)	3 (25 %)	1,0
Δ Impulsbreite Tag/Nacht (μs)	0 ± 0/9 ± 17	0 ± 0/5 ± 17	1,0/0,61
Δ Frequenz Tag/Nacht (Hz)	0 ± 0/0 ± 4	0 ± 0 / 0 ± 14	1,0/1,0
Δ Amplitude Tag/Nacht (mA)	0 ± 0/-0,03 ± 0,9	0 ± 0/0,02 ± 0,11	1,0/0,34

Die Signifikanten Ergebnisse wurden hervorgehoben dargestellt. MW ± SD, das Δ (Delta) ist gleich die Veränderung der Baseline zur Visite 3, MW ± SD.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie konnte zum ersten Mal positive Effekte der BAT auf das Dipping-Verhalten in der ambulanten 24-h-ABDM bei Patienten mit rsHTN nachweisen.

Die Hauptergebnisse dieser Studie sind, dass die Hinzunahme eines zweiten, eskalierten, nächtlichen BAT-Intervalls bei Patienten mit rsHTN und vorbestehender BAT 1) das nächtliche Dipping verbessert und 2) zu einer Zunahme an Patienten mit einem günstigeren Dipping-Profil beiträgt. Die BAT mit nur einem Zeitintervall führte in der retrospektiven Analyse vom Zeitpunkt vor Implantation bis zum Einschluss in die vorliegende Studie zu einer signifikanten Absenkung des Praxisblutdruckes sowie Parametern der 24-h-ABDM.

Im untersuchten Zeitraum von drei Monaten, in dem das nächtliche Programmierungsintervall etabliert wurde, kam es durch die Hinzunahme des zweiten Programmierungsintervalls zu keinen weiteren signifikanten Effekten auf den Praxisblutdruck, bzw. der 24-h-ABDM. Eine signifikante Reduktion des BD konnte jedoch zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Vergleich zu den Prä-Implant-Werten nachgewiesen werden, was die BD-Wirksamkeit der BAT unterstreicht.

Während erste Daten zum Einfluss der renalen Denervation und medikamentöser Therapien auf das Dipping-Verhalten vorhanden waren (Cho 2019; Hermida et al. 2008; Krum et al. 2009; Tuohy et al. 2016), existierten für die BAT bis dato keine Analysen.

4.1 Kollektiv und BAT

Die UMG verfügt mit über 100 behandelten Patienten über das weltweit größte Kollektiv an Patienten, die mit einer BAT behandelt werden, sodass zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine ausreichend große Anzahl an Patienten zur Verfügung stand.

Das Vorliegen eines Non-Dipping-Status sowie erhöhte nächtliche Blutdruckwerte sind mit einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems assoziiert (Grassi et al. 2008). Demzufolge lag es nahe, die Auswirkungen der BAT als sympatikoinhibitorisches Verfahren auf das Dipping-Verhalten zu untersuchen.

Das vorliegende Kollektiv von Patienten mit rsHTN, die mit einer BAT behandelt wurden, bietet aufgrund einer hohen Rate an Non-Dippnern, adäquate Voraussetzungen, um Effekte einer therapeutischen Intervention auf das Dipping-Verhalten zu untersuchen.

Eine direkte klinische Relevanz der Fragestellung, ergibt sich durch das hohe kardiovaskuläre Risiko dieses Kollektivs sowie die Risikoerhöhung durch das Vorliegen eines Non-Dipping (Cuspidi et al. 2012; Dubielski et al. 2016; Salles et al. 2016; Schmieder 2010; Wang et al. 2015).

Im Gegensatz zur renalen Denervation erlaubt die BAT eine differenzierte Programmierungsintensität in unterschiedlichen zeitlichen Intervallen, sodass dieses Verfahren besonders geeignet erscheint, das Dipping-Verhalten von Patienten positiv zu beeinflussen. Bereits bei dem Vergleich der nächtlichen Blutdruckwerte zwischen den Zeitpunkten vor Implantation der BAT und Einschluss in die vorliegende Studie konnte eine signifikante Reduktion des nächtlichen SBD gezeigt werden ($p = 0,02$).

Die Bedeutung des nächtlichen BD insbesondere für Endorganschäden wurde in einigen Arbeiten bereits herausgestellt. In den Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem nächtlichen SBD und dem Rückgang der glomerulären Filtrationsrate festgestellt werden (Cheng et al. 2019; Wang et al. 2015). Eine weitere Arbeit zeigte, dass ein Anstieg des nächtlichen BD von einem Prozent pro Jahr dazu beitragen kann, dass die eGFR abnehmen kann (Cheng et al. 2019). Ebenfalls zeigte die Ohasama Studie aus dem Jahr 2013, dass ein erhöhter nächtlicher BD ein Prädiktor für das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz darstellen kann (Kanno et al. 2013). Aufgrund der bereits erfolgten Studien liegt es nahe, wie sich ein Non-Dipping-Profil auf das hier vorliegende Kollektiv bereits ausgewirkt haben könnte. Bei genauer Betrachtung bestätigt sich in dem eingeschlossenen Kollektiv mit zwölf Patienten (50 %) eine hohe Rate an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Unsere Arbeitsgruppe konnte bereits zeigen, dass es nach sechsmonatiger BAT zu einer Verbesserung der Proteinurie gekommen ist ($p = 0,01$) (Wallbach et al. 2014). Im vorliegenden Kollektiv wurde die Proteinurie nicht ermittelt, jedoch sollte in Folgestudien untersucht werden, in wieweit sich beim Klassenwechsel auch die Funktionsparameter der Niere verändern.

Das hier untersuchte Kollektiv unterliegt aufgrund der ausgeprägten Komorbiditäten zusammen mit dem Vorhandensein eines Non-Dipping-Profiles einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. einem Nierenfunktionsverlust.

4.2 Einfluss der BAT auf das Dipping-Muster und auf Parameter der 24-h-ABDM

Um das kardiovaskuläre Risiko von Patienten besser beurteilen zu können, eignet sich die 24-h-ABDM. Sie gilt als „Goldstandard“ und erlaubt, im Gegensatz zum Praxisblutdruck, eine Absenkung des nächtlichen BD beurteilen zu können (Beckett und Godwin 2005).

Dass ein erhöhter SBD in der 24-h-ABDM stärker mit der Gesamtmortalität in Verbindung steht, als ein singulärer Praxisblutdruck, konnte in früheren Arbeiten gezeigt werden (Banegas et al. 2018). Das unterstreicht die besondere Bedeutung der 24-h-ABDM.

Eine kürzlich erschienene Studie stellt insbesondere die Wichtigkeit des SBD-Dippings im Bezug auf zerebrovaskuläre Infarkte heraus. Die Autoren dieser Studie, konnten zeigen, dass der nächtliche SBD der stärkste unabhängige Indikator für das Auftreten von zerebrovaskulären Erkrankungen darstellt (Nakanishi et al. 2019).

Die Daten der IDACO Langzeitbeobachtungsstudie, die 11.135 Patienten umfasste und im Schnitt eine Nachbeobachtungszeit von 13,8 Jahren hatte, konnte ebenso die starke prognostische Bedeutung der nächtlichen Blutdruckabsenkung sowie des Dippings zeigen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 10 Jahren, hatten Patienten mit einem inversen Dipping eine mit 5,7 % deutlich höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu Patienten mit extremem Dipping (3,7 %) (Yang et al. 2019).

Die vorliegende prospektive Studie zeigt, dass durch Intensivierung der nächtlichen BAT-Einstellungen eine signifikante Zunahme des SBD-Dippings von 2 ± 6 % auf 6 ± 8 % ($p = 0,03$) erzielt wird. Dabei konnte bei sechs Patienten (26 %) eine Verbesserung des Dipping-Status von einem Non-Dipper in ein Dipper-Profil erreicht werden.

Die Betrachtung der Inverted-Dipper als zusätzliche Unterklasse der Non-Dipper, führt zu weiteren wichtigen Informationen. So weist der Klassenwechsel von Inverse-Dipping zu Non-Dipping, den in der vorliegenden Studie vier Patienten (17 %) vollzogen haben, auf einen zusätzlichen positiven Effekt der BAT hin, der als Marker für eine erfolgreiche BAT genutzt werden könnte.

Vorherige Studien konnten zeigen, dass das inverse Dipping bei Patienten mit aHTN mit einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems assoziiert ist, während sich kein Unterschied zwischen Dippern und Non-Dippern hinsichtlich der Aktivität der sympathischen Nervenaktivität zeigte (Grassi et al. 2010). Dieser Zusammenhang zwischen

Aktivität des sympathischen Nervensystems und inversem Dipping unterstreicht die Bedeutung der zusätzlichen differenziellen Analyse der Inverse Dipper. Bereits in experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine interventionelle Inhibition des sympathischen Nervensystems zu einer Normalisierung der circadianen Rhythmik und zu Überführung von Non-Dippem in Dipper führt (Katayama et al. 2013). Ob Patienten mit rsHTN und BAT von einer Intensivierung der nächtlichen Programmierungseinstellungen hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos profitieren, muss durch größere, randomisierte Studien mit längerem Beobachtungszeitraum untersucht werden.

Obwohl mit der hier vorliegenden Studie die Verbesserung des Dipping-Profiles im untersuchten Kollektiv gezeigt werden konnte, muss kritisch beachtet werden, dass keine Reduktion des nächtlichen SBD durch die Intervention erzielt werden konnte. Die Analyse des nächtlichen SBD zeigte bei den eingeschlossenen Non-Dipping-Patienten einen nächtlichen SBD Durchschnitt von 147 ± 16 mmHg vor BAT-Implantation. Die hier vorliegenden Studienergebnissen nach der Visite drei zeigten eine Reduktion des nächtlichen SBD auf 131 ± 16 mmHg ($p = 0,004$).

Der SBD am Tag lag vor BAT-Implantation bei 153 ± 13 mmHg und zum Zeitpunkt des aktuellen Studieneinschlusses bei 135 ± 16 mmHg ($p = 0,001$). Die Ergebnisse zeigen, dass die BAT bereits vor der hier vorliegenden Studie einen deutlichen Effekt auf den SBD Tag- sowie Nachtblutdruck erzielt hat. Ebenso konnte für das BAT-Neo-System, nach zwei Jahren eine signifikante Reduktion des nächtlichen SBD um -11 ± 2 mmHg gezeigt werden ($p = 0,04$) (Wallbach et al. 2019).

Das Ausbleiben einer weiteren nächtlichen Blutdruckabsenkung durch Intensivierung der nächtlichen BAT-Parameter, könnte durch die im Vergleich zu den Ausgangswerten vor BAT-Implantation deutlich reduzierten Blutdruckwerte bei Studieneinschluss mitbedingt sein. Eine entsprechende Absenkung des nächtlichen BD durch die de novo BAT konnte bereits in früheren Arbeiten gezeigt werden (Wallbach et al. 2016). Es sollte bei der Interpretation beachtet werden, dass die eingeschlossenen Patienten bereits seit vier Jahren (Median) (IQR 4-2) mit der BAT vor Studieneinschluss behandelt wurden.

Betrachtet man die Gruppe der Responder aus der vorliegenden Studie, zeigt sich, dass diese einen tendenziell höheren SBD nächtlichen Ausgangsblutdruck vor Studienbeginn aufwiesen 140 ± 24 mmHg als die Non-Responder 126 ± 11 mmHg ($p = 0,11$), ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Nach Eskalation der nächtlichen BAT-Einstellungen in der vorliegenden Studie zeigte sich bei den Respondern eine Tendenz zur

Senkung des nächtlichen SBD von 15 ± 6 mmHg ($p = 0,13$) im Vergleich zum Ausgangsblutdruck vor Studieneinschluss, ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz.

Dass auch eine differenzielle tageszeitliche pharmakologische Applikation einen Einfluss auf das Dipping hat, konnte in früheren Untersuchungen gezeigt werden (Hjortkjaer et al. 2016). Bereits frühere erschienene Studien stellten die Wichtigkeit der antihypertensiven Therapie am Abend dar (Hermida und Ayala 2009; Hermida et al. 2005). Es konnte analysiert werden, dass im Vergleich zu einer morgendlichen Medikamenteneinnahme, eine abendliche Einnahme vor dem Schlafengehen mit einem signifikant reduziertem SBD in der Nacht ($p < 0,001$) einhergeht und zu einem verbessertem Dipping-Verhalten ($p < 0,001$) beiträgt (Hermida et al. 2005). Eine weitere Arbeit zeigte, dass die Einnahme von ACE-Hemmern und AT1-Blockern vor dem Schlafgehen den nächtlichen SBD senkt, sowie das Dipping-Muster positiv verändert und sogar darüber hinaus kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren kann (Hermida et al. 2011; 2013). Die kürzlich erschienene Hygia-Studie, die die Probanden mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6,3 Jahren untersuchte, zeigte, dass eine abendliche Einnahme von Antihypertensiva die kardiovaskuläre Mortalität um 66 % reduziert (Hermida et al. 2019). Der nächtliche BD weist in der genannten Studie darauf hin, dass dieser ein signifikanter Marker für das kardiovaskuläre Risiko darstellen kann. Im Vergleich mit den vorliegenden Daten dieser Studie konnte eine BAT-induzierte Verbesserung des Dipping-Profils gezeigt werden. Ob dies zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen beitragen könnte, bleibt abzuwarten.

Es gibt Hinweise, dass durch Anwendung eines weiteren sympathikoinhibitorischen Verfahrens, der renalen Denervation eine Verbesserung des Dipping-Profils erzielt werden kann (Krum et al. 2009; Tuohy et al. 2016). Für die renale Denervation existieren jedoch insgesamt eine uneinheitliche Datenlage zum Einfluss auf den nächtlichen BD sowie das Dipping-Verhalten. Während einige Studien Verbesserungen des nächtlichen Dipping-Status nachweisen (Krum et al. 2009; Tuohy et al. 2016), konnten andere nicht-randomisierte (Ewen et al. 2015; Mahfoud et al. 2013; Miroslawska et al. 2016; Ott et al. 2013; Tsioufis et al. 2015) sowie randomisierte Studien (Bakris et al. 2014; Bhatt et al. 2014; de la Sierra et al. 2017; Desch et al. 2015) keinen Einfluss der renalen Denervation belegen. Neuere Daten aus den randomisierten Studien SPYRAL HTN OFF und ON MED weisen darauf hin, dass die renale Denervation einen stärkeren Einfluss auf den nächtlichen BD als auf den Tagesblutdruck hat (Kandzari et al. 2018; Townsend et al. 2017).

Bei beiden Verfahren der renalen Denervation, sowie der pharmakologischen Therapie konnten eine Reduktion des BD zeigen. Basierend auf den Ergebnissen liegt es nahe, eine Kombination der beiden Therapien zu etablieren. Es konnte bereits in einer früheren Studie aus renaler Denervierung und Olmesartan im experimentellen Studiendesign an Mäusen eine Reduktion des BD nachgewiesen werden (Nishihara et al. 2019). Eine Kombination aus Pharmakotherapie und Sympathikoinhibition erscheint demnach sinnvoll, um Einfluss auf den BD zuzunehmen. Auf die Wirksamkeit beider Therapien und der dazugehörigen pharmakologischen Angriffspunkte sollte in der Zukunft geachtet werden.

Schlussfolgernd stellt die 24-h-ABDM somit ein geeignetes Mittel dar, um kardiovaskuläre Ereignisse zu überwachen und zur Vorhersage dieser beitragen zu können (Wing et al. 2018; Yang et al. 2019). In der vorhandenen Literatur wird auf eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit der Klassifikation von Patienten in verschiedene Dipping-Klassen hingewiesen, sodass in zukünftigen Studien eine ambulante Blutdruckmessung über 48-h bessere Vorhersagen treffen könnte (Liu et al. 2016).

4.3 Programmierungseinstellung der BAT

Bei der Betrachtung der Programmierungseinstellung muss beachtet werden, dass keine einheitlichen Schemata zur Programmierung vorliegen und die BAT-Einstellung individuell unter Abwägung der Verträglichkeit und der Effektivität durchgeführt wird.

Während die Impulsbreite nach drei Monaten signifikant gesteigert werden konnte, waren eine Intensivierung der Frequenz und der Amplitude nicht möglich. Die BAT-Einstellung konnte im Bereich der nächtlichen Impulsbreite über den Beobachtungszeitraum signifikant gesteigert werden ($p = 0,003$), während keine signifikante Steigerung im Bereich der Frequenz 42 ± 10 Hz sowie der Amplitude erzielt werden konnte. Weitere Untersuchungen zur Optimierung der BAT-Programmierung sind notwendig, um das Potential der elektrischen Stimulation besser auszunutzen.

Die Bewertung des Schmerzempfindens der Patienten, wurde in dieser Studie durch eine numerische Schmerzskala bestimmt. Vier Prozent der Probanden hatten am Anfang der Therapie sowie in der Endkontrolle der Visite leichte Schmerzen im Bereich der Implantation angegeben. Leichte Missempfindungen wurden bereits in vorherigen Studien erfasst (Wallbach et al. 2018). Insgesamt zeigten sich unter der Therapie keine extremen Nebenwirkungen, die die Patienten stark beeinflussten. Für das BAT-Neo-System konnte

gezeigt werden, dass Nebenwirkungen in den ersten sechs Monaten nach Implantierung, aber auch nach einem längeren Zeitraum auftreten können (Wallbach et al. 2018). Die Nebenwirkungen werden in Klasse I^o- III^o unterteilt. Zu den Folgen ersten Grades zählen Kribbeln, Juckreiz, Parästhesie, Kloßgefühl oder auch leichte Wundheilungsstörungen nach Implant (Wallbach et al. 2018). Somit ist festzuhalten, dass eine nächtliche Intensivierung der Parameter Hertz, Amplitude, Frequenz bei Patienten mit BAT von im Median 44 (IQR 52-25) zu keiner relevanten Zunahme der Missempfindungen oder anderer relevanten Nebenwirkungen geführt hat.

Es kam unter der aktuellen Therapie nicht zu Klasse II^o oder III^o Nebenwirkungen. Dennoch können diese durchaus auftreten, wie bereits in vorherigen Studien gezeigt wurde (Wallbach et al. 2018). Sie können sich in Synkopen, Bradykardien, AV-Block, Ischämischen Apoplex, Karotis Stenosen oder auch Tod äußern. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, in wieweit sich die jeweilige Einstellung der Amplitude, Frequenz und Impulsbreite auf das Gesundheits- und Wohlbefinden auswirkt.

4.4 Vergleich von Respondern und Non-Respondern

Der Vergleich der Responder mit Non-Respondern zeigt einige entscheidende Punkte, die einen Einfluss auf das Dipping-Verhalten herausstellen. Insbesondere scheint das Geschlecht der Probanden einen Einfluss zu haben. Fünf (45 %) der elf Responder in dieser Studie waren weiblich ($p = 0,04$). Eine Erklärung könnte sein, dass Frauen eine höhere parasympathische Aktivierung als Männer aufweisen (Saeed et al. 2017). Ein weiterer Grund für das bessere Ansprechen in der Therapie könnte die kardioprotektive Wirkung des Hormons Östrogen sein. Die endogenen Östrogene können die Vasodilation vor der Menopause aufrechterhalten und tragen so zur Blutdruckkontrolle mit bei (Saeed et al. 2017). Dementsprechend wäre ein späteres remodelling der Gefäße bei Frauen denkbar.

Im Hinblick auf die Raucheranamnese zeigt der Vergleich der beiden Gruppen, dass in der Kohorte der Responder weniger Probanden (27 %) einen Nikotinabusus in ihrer Vorgeschichte aufwiesen als Non-Responder (58 %). Mehrfach wurde in Studien auf die Morbidität und Mortalität bei chronischem Zigarettenkonsum hingewiesen. Durch den oxidativen Stress, die enthaltenden Toxine sowie die endotheliale Dysfunktion findet ein kardiovaskuläres remodelling statt (Ambrose und Barua 2004). Dies kann wiederum eine Erklärung für das schlechtere Dipping-Verhalten bei Probanden mit Nikotinabusus in der Vorgeschichte sein.

Hingegen zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Hyperlipoproteinämie auf das BAT-Ansprechverhalten ($p = 0,75$). Unter den Respondern zeigte sich eine geringere Anzahl an Patienten mit Diabetes mellitus 36 %. Acht aus zwölf Non-Responder wiesen im Gegensatz dazu einen Diabetes mellitus auf. Eine Ursache könnte sein, dass bei den Non-Respondern bereits ein erhöhter BMI ($p = 0,48$) bestanden hat und dieses wiederum mit einem Metabolischen-Syndrom in dieser Gruppe vereinbar wäre.

Zum Studieneinschluss der Responder zeigte sich im Durchschnitt ein erhöhter SBD von 140 ± 20 mmHg im Vergleich zu Non-Respondern 129 ± 11 mmHg ($p = 0,11$). Bei dem erhöhten SBD-Ausgangswert konnte gezeigt werden, dass diese Probanden besser auf die Neueinstellung angesprochen haben. Dies konnte bereits in früheren Daten mit einer Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren ebenfalls gezeigt werden (de Leeuw et al. 2017).

Die Responder erreichten im Durchschnitt eine Absenkung von 11 ± 6 Prozent, die Non-Responder eine Absenkung von 2 ± 6 Prozent ($p = 0,003$). Die verbesserte Absenkung könnte möglicherweise auf den Anteil der weiblichen Probanden der Responder zurückzuführen sein. Ob das verbesserte Dipping bei Frauen einen signifikanten Einfluss auf die prognostische Relevanz hat, sollte von Folgestudien untersucht werden.

Aufgefallen in der Gruppe der Responder sind außerdem Patienten (64 %), die unter einer chronischen Niereninsuffizienz \geq Stadium drei litten. Der hohe Anteil könnte dadurch begründet sein, dass ein Teil der Patienten bereits eine hypertensive Nephropathie erlitten hat. Ein Teil dieser Kohorte (4 %) wies in der Anamnese einen bestehenden Diabetes mellitus auf. Bei den identifizierten Probanden könnte eine diabetische Nephropathie vorliegen, die die Niereninsuffizienz in dieser Gruppe erklärt. Dieses ist aber retrospektiv nicht zu beurteilen. Der Marker für die diabetische Nephropathie, das Mikroalbumin, wurde bei den Probanden nicht mit erhoben. Dieser gilt als sensitiv für einen Schaden im renalen System (Tziomalos und Athyros 2015). In folgenden Studien sollte dies mitberücksichtigt werden.

4.5 Bewertung der Praxis-Pulswellenanalyse

Bei Analyse der vorliegenden Studie der PWV (Pulswellengeschwindigkeit) zeigte sich kein signifikanter Unterschied der PWV zwischen den bestehenden Dippern und Non-Dippern nach der Visite drei ($p = 0,05$). Ebenso zeigte der Vergleich der Baseline mit der

Visite drei keine signifikante Änderung der PWV ($p = 0,99$) für Responder und Non-Responder.

In ausgewählten Studien konnte jedoch bereits nach sechs monatiger Therapie mit BAT eine Reduzierung der PWV ($p = < 0,01$) und des Augmentationsindex @75 ($p = 0,02$) gezeigt werden (Wallbach et al. 2015). Bei den eingeschlossenen Probanden wurde im Durchschnitt eine PWV von 10 ± 1 m/s ermittelt. Nach dreimonatigem Beobachtungszeitraum änderte sich die PWV nicht 10 ± 1 m/s ($p = 0,42$).

Die Strong-Heart-Study bestätigt jedoch, dass der SBD-Aortendruck bei der Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen dem brachialen Druck überlegen ist (Roman et al. 2007). Entsprechend wird empfohlen, bei Folgestudien den zentralen SBD über einen längeren Zeitraum kontinuierlich zu beobachten, um den möglichen Einfluss weiterführend bewerten zu können. Die Pulswellenanalyse ist somit ein guter Biomarker, um Endorganschäden zu detektieren (Middeke 2005; Pereira et al. 2013).

In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass ein relevanter Einfluss der Gefäßsteifigkeit auf das Dipping-Muster von Patienten mit aHTN besteht, und Non-Dipper gegenüber Dippern eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit aufweisen (Schillaci et al. 2007). In einer früheren Untersuchung unserer Arbeitsgruppe, die mit einer Dauer von sechs Monaten durchgeführt worden ist, wurde ebenfalls nachgewiesen, dass die BAT einen positiven Einfluss auf die PWV hat (Wallbach et al. 2015). In der vorliegenden Studie wurde jedoch keine Reduzierung der PWV festgestellt, limitierend zu erwähnen ist, dass in der vorliegenden Studie eine Momentaufnahme der PWV erfasst wurde. Für weitere Studien sollte eine 24-h-PWA in Betracht gezogen werden.

4.6 Studienlimitationen

Die niedrige Anzahl der BAT-Patienten, die ein Non-Dipping-Verhalten aufweisen und in die Studie eingeschlossen werden konnten, spiegelt eine wichtige Limitation der vorliegenden Studie wider. Die Daten müssen daher, insbesondere im Hinblick auf das Verfehlen von signifikanten Änderungen, mit äußerster Vorsicht interpretiert werden. Die BAT ist jedoch ein Verfahren, welches durch die strenge Indikationsstellung eine größere Fallzahl zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ermöglicht.

Trotz Verbesserung des Dippings konnte keine Absenkung des nächtlichen BD nach Eskalation der BAT-Einstellung gezeigt werden. In diesem Zusammenhang muss beachtet

werden, dass dies nicht das primäre Studienziel war, da die eingeschlossenen Patienten bereits vor Studieneinschluss und nach BAT-Implantation eine signifikante Absenkung des nächtlichen BD erfahren haben und die Studie zur Detektion von geringen BD-Absenkungen nicht ausreichend gepowert war. Ebenso standen in der vorliegenden Studie nachts 88 % der Patienten auf, was die nächtlichen BD-Werte sowie das Dipping beeinflusst haben könnte.

In diesem Zusammenhang muss beachtet werden, dass eine zuverlässige Einteilung in Dipping-Klassen über einen longitudinalen Zeitraum von einigen Autoren als eingeschränkt beurteilt wird (Fedecostante et al. 2012; Omboni et al. 1998).

Es wurde ein Beobachtungszeitraum von drei Monaten gewählt, in welchem bezüglich des Dippings ein signifikanter Effekt erzielt werden konnte. Jedoch wurde in der Senkung des Praxisblutdruckes und in der 24-h-ABDM das Signifikanzniveau verpasst. Limitierend ist zu erwähnen, dass die PWA eine Momentaufnahme in der Visite darstellte, in Folgestudien könnte daher eine 24-h-PWA-Messung robustere Daten liefern.

Aufgrund von lokalen Missempfindungen während der Titrationsphase der nächtlichen BAT-Einstellungen, konnte eine Erhöhung der BAT-Dosis nur langsam stattfinden. Ob eine weitere Erhöhung der BAT-Intensitätsdosis über das Beobachtungsintervall von drei Monaten hinaus zu einem verbesserten Dipping bei Probanden führt, die bisher nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte in weiterführenden Analysen ausgewertet werden.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist die Erfassung der Medikamenteneinnahme der Probanden. Die Erhebung der Medikamentenanamnese fand in dieser Studie mittels Fragebogen statt. Eine Hypothese für die Ursache des verbesserten Dippings ist, dass die Probanden im Beobachtungszeitraum ihre Medikamente im Vergleich zur normalen Einnahme am Abend verbessert haben (Hawthorne Effekt). Alle Probanden wurden im Vorfeld aufgeklärt, um welche Art von Untersuchung es sich handelte. Demnach wäre es denkbar, dass eine verbesserte Adhärenz insbesondere bei der Abendmedikation gegeben war als vor Studienbeginn. Die Adhärenz wurde außerdem im Vorfeld durch indirekte Erfassung mittels Fragebogen und nicht durch eine direkte biochemische Analyse erhoben. Daher ist nicht abschließend festzustellen, ob die Probanden ihre Medikamente adäquat einnahmen oder ob dies nicht der Fall war. Bereits durchgeführte Arbeiten konnten darlegen, dass eine adäquate Adhärenz essentiell für die Behandlung des Bluthochdruckes ist (Peacock und Krousel-Wood 2017).

Für zukünftige Studien sollte die Adhärenz der Patienten mittels direkter biochemischer Testung erfolgen, um den Einfluss einer Änderung der Adhärenz auf den beobachteten Effekt zu minimieren.

Letztlich wurde die Studie offen und nicht randomisiert durchgeführt, was zusätzlich das Ergebnis limitiert. Durch eine doppelte Verblindung und Randomisierung in zukünftigen Studien können Placebo-Effekte oder der Hawthorne-Effekt minimiert werden.

4.7 Zukünftige Studien und Ausblick

Bereits in früheren Studien nahm die BAT eine wichtige Rolle im Bereich der rsHTN ein. Die Autoren sahen damals die Wichtigkeit der BAT und stellten sich die Frage, ob ein unilaterales System ebenso zu BD-Senkung beitragen kann und ob andere kardiovaskuläre Erkrankungen damit behandelt werden könnten (Scheffers et al. 2010). Heute sind diese Fragen weitgehend durch Studien beantwortet worden. Die BAT arbeitet derzeit mit einer unilateralen Elektrode und ist zugelassen für die rsHTN sowie die Herzinsuffizienz mit geringer Ejektionsfraktion (Williams et al. 2018).

Wie bereits in der vorliegenden Studie erwähnt, scheint das Metabolische-Syndrom ferner eine Rolle im Non-Dipping zu spielen. Ob Neuromodulation dazu genutzt werden könnte, um andere Erkrankungen zu behandeln, wie das Metabolische-Syndrom, bleibt abzuwarten. Im kürzlich erschienenen Bericht der Konsensuskonferenz der ESC bezüglich gerätegestützter Hypertonie-Therapien wurde dies ebenso thematisiert. Die Teilnehmer sprachen sich für einen breiten Einsatz der Neuromodulationstherapien aus, jedoch sind dazu verblindete Studien notwendig, um die Wirksamkeit zu testen (Mahfoud et al. 2020).

Die Hinzunahme eines nächtlichen BAT-Programmierungsintervalls könnte zu einer Verbesserung des Dipping-Profiles bei Patienten mit rsHTN, auch unabhängig von genereller Blutdruckreduktion beitragen, was positive Effekte auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit haben könnte. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollten jedoch mit Vorsicht und als Hypothesen generierend betrachtet werden, da größere, randomisierte Studien notwendig sind, um die Effekte der BAT auf das Dipping-Muster zu bestätigen.

Zahlreiche Studien, die in der vorliegenden Arbeit genannt wurden, haben insbesondere auf die Wichtigkeit des nächtlichen SBD mit den resultierenden Endorganschäden hinge-

wiesen. Daher wird es als besonders wichtig angesehen, die unterschiedlichen Therapieansätze weiter auszubauen. Adäquate Therapien und frühzeitiges Handeln können zu einer Senkung der Mortalität und Morbidität führen (Frieden und Jaffe 2018).

Auch verschiedene tageszeitliche Applikationszeitpunkte der medikamentösen Therapie in Kombination mit interventionellen Verfahren bei Patienten mit rsHTN sollten in verschiedenen Protokollen hinsichtlich der Beeinflussung des Dipping-Musters evaluiert werden.

Zukünftige Studien zur BAT sollten in einem randomisierten Design mit einer Scheinprozedur das Dipping-Verhalten in einem sekundären Endpunkt untersuchen.

5 Zusammenfassung

Ein Non-Dipping ist als eine nicht adäquate Nachtabsenkung von weniger als $< 10\%$ definiert und wird mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Mit der Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) steht ein interventionelles, sympathikoinhibitorisches Verfahren zur Verfügung, das es ermöglicht, unterschiedliche tageszeitliche Einstellungen zu programmieren, um somit differenziert Einfluss auf den tageszeitlichen Blutdruck (BD) zu nehmen. Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war es, herauszufinden ob das Dipping-Verhalten von Patienten durch Eskalation der nächtlichen Programmierungseinstellungen in einem Zeitraum von drei Monaten verbessert werden kann. Zusätzlich wurden die Auswirkungen der BAT-Eskalation auf Parameter der Pulswellenanalyse, der Praxisblutdruck und ambulanten 24-h-ABDM sowie auf das Nebenwirkungsprofil der Therapie erfasst.

Bei den verbliebenen 23 eingeschlossenen Probanden (mittleres Alter 66 ± 9 Jahre, mittlerer BMI 32 ± 6 kg/m², zwölf Patienten (50 %) mit Diabetes mellitus, 16 Patienten (67 %) mit Hyperlipoproteinämie, zwölf Patienten (50 %) mit chronischer Niereninsuffizienz, davon drei Patienten (13 %) Dialysepflichtig) konnte nach drei Monaten Dosissteigerung der BAT eine Zunahme des SBD-Dippings von $2 \pm 6\%$ auf $6 \pm 8\%$ ($p = 0,03$) sowie eine Verbesserung des Dipping-Profiles des Gesamtkollektivs gezeigt werden. Hinsichtlich der nächtlichen Programmierungseinstellungen konnte eine Steigerung der Impulsbreite von $237 \pm 161\mu\text{s}$ auf $267 \pm 170\mu\text{s}$ ($p = < 0,003$) erzielt werden, während Amplitude ($p = 0,95$) und Frequenz ($p = 0,09$) unverändert blieben.

Die 24-h-ABDM blieben ebenso wie der Praxisblutdruck, die Pulswellengeschwindigkeit sowie die Anzahl an antihypertensiven Medikamenten nach drei Monaten BAT-Eskalation unverändert.

Die Daten der vorliegenden Studie weisen erstmals darauf hin, dass die BAT mit tageszeitlich individuellen Programmierungseinstellungen in der Lage ist, das Dipping-Muster bei Patienten mit resistenter Hypertonie zu verbessern, dies könnte zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, unabhängig von der generellen Blutdruckkontrolle durch die BAT, führen. Die Daten könnten darüber hinaus dazu beitragen, tageszeitlich individuelle Programmierungsprotokolle für die BAT zu generieren, um eine optimale Effektivität auf den tageszeitlichen BD und insbesondere auf das Dipping-Profil der Patienten mit resistenter Hypertonie zu erzielen. Größere randomisierte und kontrollierte Studien

werden benötigt, um den Effekt der BAT auf das Dipping sowie das kardiovaskuläre Risiko zu untersuchen.

6 Abstract

Non-dipping is defined as an inadequate night-time blood pressure reduction of less than $< 10\%$. This inadequate reduction as well as an increase in nocturnal blood pressure is associated with an increased cardiovascular risk.

The baroreflex activation therapy (BAT) is an interventional, sympathicoinhibitory procedure that allows the programming of different time intervals in order to achieve a differentiated influence on daily blood pressure.

The primary objective of the present study was to analyze if escalating of nighttime BAT programming over a period of three months might contribute to an improvement of dipping status. In addition, parameters of pulse wave velocity, changes in practice and outpatient 24-hour- blood pressure as well as the side effect profile of the therapy were recorded.

In the group of 23 included patients (mean age 66 ± 9 years, mean BMI $32 \pm 6\text{kg/m}^2$, 12 (50 %) diabetes mellitus, 16 (67 %) hyperlipoproteinemia, 12 (50 %) chronic kidney disease, 3 (13 %) on renal replacement therapy) an improvement of the systolic dipping from $2 \pm 6\%$ to $6 \pm 8\%$ ($p = 0.03$) as well as an improvement of the dipping profile could be shown after three months of BAT nocturnal dose escalation. With regard to night programming settings, an increase in pulse width from $237 \pm 161\mu\text{s}$ to $267 \pm 170\mu\text{s}$ ($p = < 0.03$) could be achieved, while amplitude ($p = 0.95$) and frequency ($p = 0.09$) remained unchanged.

Ambulatory 24-hour-blood pressure values remained unchanged after three months BAT escalation, as did the practice blood pressure, pulse wave velocity and the number of antihypertensive drugs.

These data suggest that a differentiated programming of BAT may lead to an improvement in nocturnal dipping in patients with resistant hypertension, which may lead to beneficial cardiovascular effects beyond the overall blood pressure reduction.

The present data could help to generate optimized programming protocols for the BAT to achieve a standardized programming procedure, an optimal effectiveness on the BP and especially on the dipping profile of the patients with resistant hypertension. Larger randomized, controlled trials are needed to investigate the effect of BAT on dipping and cardiovascular risk.

7 Literaturverzeichnis

Ali K, Leong KMW, Houlder S, Getov S, Lee R, Rajkumar C (2011): The relationship between dipping profile in blood pressure and neurologic deficit in early acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 20, 10-15

Ambrose JA, Barua RS (2004): The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 43, 1731-1737

Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, Kandzari DE, Katzen BT, Leon MB, Mauri L et al. (2014): Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol* 64, 1071-1078

Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B (2018): Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 378, 1509-1520

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

Berra E, Azizi M, Capron A, Hoieggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, Staessen JA, Wallemacq P, Persu A (2016): Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 68, 297-306

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M et al. (2014): A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 370, 1393-1401

Biaggioni I (2008): Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping. *Hypertension* 52, 797-798

Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA (2011): Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 58, 765-773

Burchell AE, Lobo MD, Sulke N, Sobotka PA, Paton JF (2014): Arteriovenous anastomosis: is this the way to control hypertension? *Hypertension* 64, 6-12

Cheng D, Tang Y, Li H, Li Y, Sang H (2019): Nighttime blood pressure decline as a predictor of renal injury in patients with hypertension: a population-based cohort study. *Aging (Albany NY)* 11, 4310-4322

Cho MC (2019): Clinical significance and therapeutic implication of nocturnal hypertension: relationship between nighttime blood pressure and quality of sleep. *Korean Circ J* 49, 818-828

Chockalingam A, Campbell NR, George Fodor J (2006): Worldwide epidemic of hypertension. *Can J Cardiol* 22, 553-555

Coleman CT, Stowasser M, Jenkins C, Marwick TH, Sharman JE (2011): Central hemodynamics and cardiovascular risk in nondippers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 13, 557-562

Coote JH (1979): Inhibition of the baroreceptor reflex on stimulation in the brain stem defence centre. *J Physiol* 288, 549-560

Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G (2012): Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 25, 869-875

Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM (2012): Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 125, 1635-1642

de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM (2014): Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens* 27, 680-687

de la Sierra A, Pareja J, Armario P, Barrera A, Yun S, Vazquez S, Sans L, Pascual J, Oliveras A (2017): Renal denervation vs. spironolactone in resistant hypertension: Effects on Circadian Patterns and Blood Pressure Variability. *Am J Hypertens* 30, 37-41

de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA, HT DE, Rheos Trial I (2017): Sustained reduction of blood pressure with baroreceptor activation therapy: results of the 6-year open follow-up. *Hypertension* 69, 836-843

Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Rohnert K, Sonnabend M, Petzold M, Muller U, Schuler G, Eitel I et al. (2015): Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 65, 1202-1208

Dubielski Z, Zamojski M, Wiechecki B, Możeńska O, Petelczyc M, Kosior DA (2016): The current state of knowledge about the dipping and non-dipping hypertension. *Arterial Hypertension* 20, 33-43

Ewen S, Dörr O, Ukena C, Linz D, Cremers B, Laufs U, Hamm C, Nef H, Bauer A, Mancia G et al. (2015): Blood pressure variability after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 33, 2512-2518

Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA (2009): Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 23, 645-653

Fedecostante M, Barbatelli P, Guerra F, Espinosa E, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R (2012): Summer does not always mean lower: seasonality of 24 h, daytime, and night-time blood pressure. *J Hypertens* 30, 1392-1398

Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF et al. (2017): Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *Jama* 317, 165-182

Frieden TR, Jaffe MG (2018): Saving 100 million lives by improving global treatment of hypertension and reducing cardiovascular disease risk factors. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 20, 208-211

Friedman O, Logan AG (2009): Nocturnal blood pressure profiles among normotensive, controlled hypertensive and refractory hypertensive subjects. *Can J Cardiol* 25, 312-316

Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Bolla G, Mancia G (2008): Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension* 52, 925-931

Grassi G (2010): Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 23, 1052-1060

Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F (2010): Diurnal blood pressure variation and sympathetic activity. *Hypertens Res* 33, 381-385

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

Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA (2011): Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 57, 3-10

Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE, Mojon A, Fontao MJ, Soler R, Fernandez JR (2005): Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 46, 1053-1059

Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C (2008): Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 51, 69-76

Hermida RC, Ayala DE (2009): Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension* 54, 40-46

Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR (2011): Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 22, 2313-2321

Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Mojón A, Fernández JR, Crespo JJ, Moyá A, Ríos MT, Portaluppi F (2013): Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD. *Nat Rev Nephrol* 9, 358-368

Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moya A, Rios MT, Sineiro E, Castineira MC, Callejas PA, Pousa L et al. (2020): Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the hygia chronotherapy trial. *Eur Heart J* 41, 4565-4576

Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, Beige J, Wilhelmi M, Diedrich A, Haller H et al. (2016): Acute response to unilateral unipolar electrical carotid sinus stimulation in patients with resistant arterial hypertension. *Hypertension* 67, 585-591

Hjortkjaer HO, Jensen T, Kofoed KF, Mogensen UM, Sigvardsen PE, Kober L, Hilsted KL, Corinth H, Theilade S, Hilsted J (2016): Nocturnal antihypertensive treatment in patients with type 1 diabetes with autonomic neuropathy and non-dipping: a randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *BMJ Open* 6, e012307

Ikram MK, de Jong FJ, Bos MJ, Vingerling JR, Hofman A, Koudstaal PJ, de Jong PTVM, Breteler MMB (2006): Retinal vessel diameters and risk of stroke: The Rotterdam Study. *Neurology* 66, 1339-1343

Jones CA (2003): Hypertension and Renal Dysfunction: NHANES III. *J Am Soc Nephrol* 14, 71-75

Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW (2013): Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 31, 766-774

Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Tsioufis K, Tousoulis D, Choi JW, East C et al. (2018): Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 391, 2346-2355

Kanno A, Kikuya M, Asayama K, Satoh M, Inoue R, Hosaka M, Metoki H, Obara T, Hoshi H, Totsune K et al. (2013): Night-time blood pressure is associated with the development of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *J Hypertens* 31, 2410-2417

Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K (2001): Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 38, 852-857

Katayama T, Sueta D, Kataoka K, Hasegawa Y, Koibuchi N, Toyama K, Uekawa K, Mingjie M, Nakagawa T, Maeda M et al. (2013): Long-term renal denervation normalizes disrupted blood pressure circadian rhythm and ameliorates cardiovascular injury in a rat model of metabolic syndrome. *J Am Heart Assoc* 2, e000197

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J (2005): Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365, 217-223

Kim BK, Kim Y-M, Lee Y, Lim Y-H, Shin J (2013): A reverse dipping pattern predicts cardiovascular mortality in a clinical cohort. *J Korean Med Sci* 28, 1468-1473

- Kim Y, Je Y (2016): Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. *Arch Cardiovasc Dis* 109, 242-253
- Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C (2010): Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit* 16, 1-8
- 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
- Kwon HM, Lim JS, Kim YS, Moon J, Park H, Kim HY, Lim YH, Nam H (2014): Cerebral microbleeds are associated with nocturnal reverse dipping in hypertensive patients with ischemic stroke. *BMC Neurol* 14, 8
- Liu R-Q, Qian Z, Trevathan E, Chang J-J, Zelicoff A, Hao Y-T, Lin S, Dong G-H (2016): Poor sleep quality associated with high risk of hypertension and elevated blood pressure in China: results from a large population-based study. *Hypertension Research* 39, 54-59
- Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J (2011): Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 108, 725-731
- Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T et al. (2013): Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 128, 132-140
- Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, Pathak A, Ukena C, Blankestijn PJ, Bohm M, Burnier M, Chatellier G, Durand Zaleski I et al. (2020): Proceedings from the 3rd european clinical consensus conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J* 0, 1-14
- Middeke M (2005): Die U-förmige Beziehung zwischen nächtlichem Blutdruck und Organschäden. *Dtsch Med Wochenschr* 130, 2640-2642
- Miroslawska A, Solbu M, Skjølvsvik E, Toft I, Steigen TK (2016): Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study. *J Hum Hypertens* 30, 153-157
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS (2012): Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 125, 882-887
- Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Schwartz JE, Lee TC, Tugcu A, Yoshita M, DeCarli C et al. (2019): Night-time systolic blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the cardiovascular abnormalities and brain lesions (CABL) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20, 765-771
- Nishihara M, Takesue K, Hirooka Y (2019): Olmesartan combined with renal denervation reduces blood pressure in association with sympatho-inhibitory and aldosterone-reducing effects in hypertensive mice with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens* 41, 211-219

- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K (1988): Dippers and non-dippers. *Lancet* 332, 397
- Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G (1998): Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on ambulatory monitoring of pressure and Lisinopril evaluation. *J Hypertens* 16, 733-738
- Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Sobotka PA, Veelken R, Spies A, Ukena C, Laufs U, Uder M et al. (2013): Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62, 1880-1886
- Peacock E, Krousel-Wood M (2017): Adherence to antihypertensive therapy. *Med Clin North Am* 101, 229-245
- Pereira T, Maldonado J, Pereira L, Conde J (2013): Aortic stiffness is an independent predictor of stroke in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol* 100, 437-443
- Petriz BA, Franco OL (2014): Effects of hypertension and exercise on cardiac proteome remodelling. *Biomed Res Int* 2014, 634132
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV (2007): Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the strong heart study. *Hypertension* 50, 197-203
- Saeed A, Kampangkaew J, Nambi V (2017): Prevention of cardiovascular disease in women. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 13, 185-192
- Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Polonia J et al. (2016): Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension* 67, 693-700
- Scheffers IJ, Kroon AA, de Leeuw PW (2010): Carotid baroreflex activation: past, present and future. *Curr Hypertens Rep* 12, 61-66
- Schillaci G, Parati G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Sperandini L, Mannarino E (2007): Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension* 49, 986-991
- Schmieder RE (2010): End organ damage in hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 107, 866-873
- Schmieder RE, Bramlage P, Schunkert H (2012): Chronobiology of blood pressure and chronopharmacotherapy of arterial hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 137, 317-321
- Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, Raso FUM, Muiesan ML, Rylis̄kytė L, Rietzschel E et al. (2014): Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 22, 486-491

Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL (2002): Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 15, 111-118

Sherwood A, Routledge FS, Wohlgemuth WK, Hinderliter AL, Kuhn CM, Blumenthal JA (2011): Blood pressure dipping: ethnicity, sleep quality, and sympathetic nervous system activity. *Am J Hypertens* 24, 982-988

Stolarz K, Staessen JA, O'Brien ET (2002): Night-time blood pressure: dipping into the future? *J Hypertens* 20, 2131-2133

Sved AF, Ito S, Madden CJ (2000): Baroreflex dependent and independent roles of the caudal ventrolateral medulla in cardiovascular regulation. *Brain Res Bull* 51, 129-133

Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP et al. (2017): Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 390, 2160-2170

Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Kasiakogias A, Kordalis A, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Tousoulis D, Stefanadis C, Parati G et al. (2015): Impact of multi-electrode renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in patients with drug-resistant hypertension. Insights from the EnligHTN I study. *Int J Cardiol* 180, 237-242

Tuohy ST, Kyvelou SMG, Gleeson PJ, Daniels FB, Ryan LA, Lappin DW, O'Donnell MJ, Sharif F (2016): The effect of renal sympathetic denervation on nocturnal dipping in patients with resistant hypertension; observational data from a tertiary referral centre in the republic of ireland. *Ir J Med Sci* 185, 635-641

Tziomalos K, Athyros VG (2015): Diabetic Nephropathy: new risk factors and improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud* 12, 110-118

Van der Heyden J (2016): Controlling and lowering blood pressure with the MobiusHD device: first-in-man results (CALM-FIM study). *J Am Soc Hypertens* 10, e12

Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Hasenfuss G, Müller GA, Wachter R, Koziolok MJ (2014): Impact of baroreflex activation therapy on renal function - a pilot study. *Am J Nephrol* 40, 371-380

Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Helms HJ, Lüders S, Patschan D, Patschan S, Müller GA, Wachter R, Koziolok MJ (2015): Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 33, 181-186

Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Lüders S, Böhning E, Müller GA, Wachter R, Koziolok MJ (2016): Effects of baroreflex activation therapy on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 67, 701-709

Wallbach M, Koziolk MJ (2018): Therapieresistente und -refraktäre arterielle Hypertonie. *Internist (Berl)* 59, 567-579

Wallbach M, Koziolk MJ, Wachter R (2018): Barorezeptoraktivierungstherapie : Indikation und Evidenz bei therapieresistenter Hypertonie und Herzinsuffizienz. *Internist (Berl)* 59, 1011-1020

Wallbach M, Böhning E, Lehnig L-Y, Schroer C, Müller GA, Wachter R, Lüders S, Zenker D, Koziolk MJ (2018): Safety profile of baroreflex activation therapy (NEO) in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 36, 1762-1769

Wallbach M, Born E, Kämpfer D, Lüders S, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ (2019): Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT Neo system. *Clin Res Cardiol* 109, 513-522

Wang C, Zhang J, Deng W, Gong W, Liu X, Ye Z, Peng H, Lou T (2015): Nighttime systolic blood-pressure load is correlated with target-organ damage independent of ambulatory blood-pressure level in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *PLoS One* 10, e0131546

Wang G, Grosse SD, Schooley MW (2017): Conducting research on the economics of hypertension to improve cardiovascular health. *Am J Prev Med* 53, 115-117

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A et al. (2018): 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39, 3021-3104

Wing L, Chowdhury E, Reid C, Beilin L, Brown M (2018): Night-time ambulatory blood pressure is the best pretreatment blood pressure predictor of 11- year mortality in treated older hypertensives. *Blood Press Monit* 23, 237-243

Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, Hansen TW, Asayama K, Ohkubo T, Jeppesen J et al. (2019): Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA* 322, 409-420

Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herr PD Dr. med. Manuel Wallbach dafür, dass er es mir ermöglicht hat, die Dissertation in der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie durchzuführen. Insbesondere bin ich für seine Motivation, die aufmunternden Worte und die positive, konstruktive Kritik während der gesamten Zeit, dankbar. Ebenso bedanke ich mich bei meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. med. Rolf Wachter aus der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Leipzig für die förderliche Kritik und Anregungen während der gesamten Arbeit.

Einen großen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Koziolk aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie aussprechen, der mir geholfen hat, das Thema der Dissertation auszuwählen und zu konkretisieren. Während des gesamten Projekts stand mir Herr Prof. Dr. med. Koziolk mit wertvollen Hinweisen sowie ermutigenden Worten zur Seite, wofür ich ausgesprochen dankbar bin.

Die Sammlung der Messungen und Datenerhebungen wären ohne die Hilfe unserer Studienschwester, Frau Christine Biegler, ebenfalls nicht möglich gewesen. Daher möchte ich ihr ebenso meinen Dank für die Unterstützung während der gesamten Zeit aussprechen.

Schließlich möchte ich mich auch bei all meinen Studienprobanden bedanken. Ohne ihre Einwilligung und Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, hätte diese Arbeit nicht entstehen können. Wissenschaft kann ohne die Menschen, die sich zur Verfügung stellen, keine Ergebnisse erbringen. Daher bin ich allen meinen Probanden von Herzen dankbar. Durch ihre Bereitschaft konnte ein wichtiger Schritt in Richtung der Verbesserung der interventionellen Therapie des Bluthochdruckes erfolgen.