

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
komm. Direktor: Prof. Dr. med. J. Weil

**Auswirkungen einer Perkutanen Renalen
Nierenarteriendenerivation bei Therapierefraktärer
Primärer Arterieller Hypertonie auf die Zentrale
Hämodynamik und die Arterielle Gefäßsteifigkeit**

Zur Erlangung des Doktorgrades der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck

Doktorvater: PD Dr. med. Michael Reppel

Vorgelegt von Klaas Frederik Franzen
Reinfeld (Holstein)

2012

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Michael Reppel
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. N. Guldner

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Mai 2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meiner Familie
(in Gedenken an Oma Lieselotte – *7. Mai 1921)

I Inhaltsverzeichnis

Auswirkungen einer Perkutanen Renalen Nierenarteriendenerivation bei Therapieresistenter Primärer Arterieller Hypertonie auf die Zentrale Hämodynamik und die Arterielle Gefäßsteifigkeit.....	1
I Inhaltsverzeichnis	4
II Abkürzungsverzeichnis	7
III Abbildungsverzeichnis	11
IV Tabellenverzeichnis	13
1. Zusammenfassung	14
2. Einleitung	16
2.1. Arterielle Hypertonie	16
2.1.1. Arterielle Hypertonie	16
2.1.2. Therapie der arteriellen Hypertonie	18
2.1.2.1. Allgemeinmaßnahmen	18
2.1.2.2. Medikamentöse Therapie.....	19
2.1.2.3. Perkutane Renale Denervation	20
2.2. Arterielle Gefäßsteifigkeit	22
2.2.1. Historische Aspekte	22
2.2.2. Aktuelle Bedeutung in Klinik und Praxis	22
2.3. Fragestellung.....	25
3. Material und Methoden	26
3.1. Patientenkollektiv	26
3.2. Studienprotokoll zur RDN in der MK II des UKSH am Campus Lübeck.....	27
3.2.1. Beobachtungszeiträume	27
3.2.2. Screening-Gespräch.....	28
3.2.3. Einschlussuntersuchung.....	29
3.2.3.1. Therapiearm.....	29
3.2.3.1.1. Stationärer Aufenthalt prä interventionem	29
3.2.3.1.2. Intervention - RDN.....	29
3.2.3.1.3. Postinterventioneller stationärer Aufenthalt.....	30
3.2.3.2. Kontrollgruppe.....	31
3.2.4. Nachsorgeuntersuchungen.....	31

3.2.4.1. Nachsorgeuntersuchung nach sechs Monaten in der Kontrollgruppe.....	31
3.3. Messmethoden.....	32
3.3.1. Anamnestische Angaben, Patientencharakteristik	32
3.3.2. Konventionelle Blutdruckmessung.....	32
3.3.3. Dokumentation des Verlaufs der Blutdrücke - Blutdruckpass.....	33
3.3.4. Messung der zentralen Hämodynamik und Arteriellen Gefäßsteifigkeit.....	34
3.4. Statistische Methoden	36
3.4.1. Fallzahlabeschätzung	36
3.4.2. Statistische Berechnungen	36
3.5. Ethikkommission	37
4. Ergebnisse	38
4.1. Patientencharakteristik	38
4.1.1. Baseline	38
4.1.2. Charakteristik der Sechs-Monats Nachsorgeuntersuchung	39
4.2. RDN.....	40
4.3. Response-Rate	40
4.4. Konventionelle Blutdruckmessung	43
4.4.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen.....	43
4.4.2. Systolischer und diastolischer Blutdruck im Liegen.....	44
4.5. Blutdruckpässe.....	45
4.5.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck	45
4.5.2. Pulsdruck.....	48
4.5.3. Herzfrequenz	49
4.6. Arteriograph – peripherer Blutdruck, zentrale Hämodynamik und Arterielle Gefäßsteifigkeit	50
4.6.1. Peripherer systolischer und diastolischer Blutdruck	50
4.6.2. Mittlerer arterieller Blutdruck und peripherer Pulsdruck.....	52
4.6.3. Herzfrequenz	55
4.6.4. Brachialer und aortaler Augmentationsindex.....	56
4.6.5. Aortaler systolischer und diastolischer Blutdruck	58
4.6.6. Aortaler Pulsdruck	61
4.6.7. Pulswellengeschwindigkeit	63
5. Diskussion und Schlussfolgerung	66

6. Literaturnachweis.....	80
7. Anhang.....	91
7.1. Tabellen.....	91
7.2. Abbildungen	93
8. Danksagung.....	100
9. Lebenslauf	101

II Abkürzungsverzeichnis

A.	A
Aa.	Arterie
ACE	Arterien
Alx	Angiotensin Converting Enzyme
Alxao	Augmentationsindex
Alxbra	aortaler Augmentationsindex
AT1	brachialer Augmentationsindex
AT2	Angiotensin 1
	Angiotensin 2
BMI	B
Bpm	Body mass index
bzw.	beats per minute, Herzfrequenz
	beziehungsweise
DBP	D
DBPao	diastolischer Blutdruck
	aortaler diastolischer Blutdruck
EKG	E
	Elektrokardiogramm
ESH	European Society of Hypertension
	(Europäische Gesellschaft für
	Bluthochdruck)
etc.	et cercera
GFR	G
	glomeruläre Filtrationsrate
	H

HR	heart rate, Herzfrequenz
	I
IMBS	Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
ISH	International Society of Hypertension
	K
KG	Kontrollgruppe
KHK	koronare Herzkrankheit
	L
LZ	Langzeit
	M
MAD	mittlerer arterieller Druck
MK II	Medizinische Klinik II
MRT	Magnetresonanztomographie
MSNA	muskuläre sympathische Nervenaktivität
	N
n	Anzahl
n. Chr.	nach Christi Geburt
NR	Non-Responder
NTproBNP	NT-pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association (Klassifikation der Herzinsuffizienz)
	P
PP	Pulsdruck/Blutdruckamplitude (pulse pressure)
PPao	aortaler Pulsdruck/aortale Blutdruckamplitude (aortic puls)

	pressure)
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PWA	Pulswellenanalyse
PWVao	aortale Pulswellengeschwindigkeit
	R
R	Korrelationskoeffizient
RDN	Renale Denervation
RR	Riva-Rocci
RS	Responder
	S
SBP	systolischer Blutdruck
SBPao	aortaler systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SEM	Standardfehler (standard error of the mean)
	T
TG	Therapiegruppe
tgl.	täglich
	U
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
	V
v. Chr.	vor Christi Geburt
vs	versus

WHO

W

World Health Organisation
(Weltgesundheitsorganisation der
Vereinten Nationen)

z.B.

Z

zum Beispiel

z.T.

zum Teil

α

α

Alpha

α -Blocker

Alpha₁-Rezeptor-Antagonisten

β

β

Beta

β -Blocker

Beta₂-Rezeptor-Antagonisten

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eine zentrale aortale Pulsdruckkurve - nach Wilkinson [1].....	35
Abbildung 2: Response-Rate berechnet für den SBP (Omron™)	41
Abbildung 3: Response-Rate berechnet für den SBP (Arteriograph™)	41
Abbildung 4: Response-Rate berechnet für den SBP (Blutdruckpässe)	42
Abbildung 5: Systolischer Blutdruck im Sitzen (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	43
Abbildung 6: Systolischer Blutdruck im Blutdruckpass (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	47
Abbildung 7: Pulsdruck im Blutdruckpass (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	49
Abbildung 8: Systolischer Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	51
Abbildung 9: Peripherer Pulsdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	55
Abbildung 10: Aortaler Augmentationsindex für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	58
Abbildung 11: Aortaler systolischer Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	60
Abbildung 12: Aortaler Pulsdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	63
Abbildung 13: Aortale Pulswellengeschwindigkeit für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	65
Abbildung 14: Flyer der Medizinischen Klinik 2 des UKSHs zur RDN (Außenseiten)	93
Abbildung 15: Flyer der Medizinischen Klinik 2 des UKSHs zur RDN (Innenseiten).	93
Abbildung 16: Flussdiagramm zur Studie	94
Abbildung 17: Diastolischer Blutdruck im Sitzen (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	94
Abbildung 18: Systolischer Blutdruck im Liegen (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	95
Abbildung 19: Diastolischer Blutdruck im Liegen (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	95

Abbildung 20: Diastolischer Blutdruck im Blutdruckpass (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	96
Abbildung 21: Herzfrequenz im Blutdruckpass (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	96
Abbildung 22: Diastolischer Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	97
Abbildung 23: Mittlerer arterieller Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	97
Abbildung 24: Herzfrequenz für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	98
Abbildung 25: Brachialer Augmentationsindex für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	98
Abbildung 26: Aortaler diastolischer Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test	99

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition und Klassifikation des arteriellen Hypertonus nach ESH 2007 [3]	16
Tabelle 2: Demographie zur Baseline der Therapiegruppe	91
Tabelle 3: Therapiegruppe im Verlauf	91
Tabelle 4: Subgruppenanalyse zur Baseline	91
Tabelle 5: Subgruppenanalyse drei Monate nach der RDN	92
Tabelle 6: Subgruppenanalyse sechs Monate nach der RDN.....	92

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die arterielle Hypertonie stellt aufgrund der hohen Prävalenz im Allgemeinen sowie insbesondere für Patienten mit einem therapierefraktären Bluthochdruck eine Herausforderung für behandelnde Ärzte dar. Die perkutane Renale Denervation (RDN), ein invasives "altes" Therapieverfahren im neuen Gewand, verspricht, laut aktuellen Studienergebnissen als neues Therapieregime, den Blutdruck in diesem Patientenkollektiv deutlich zu senken. Hinsichtlich prognostischer Fragestellungen haben frühere Studien belegen können, dass der zentrale aortale Blutdruck und die Arterielle Gefäßsteifigkeit höhere Wertigkeit als die normalerweise peripher gemessenen Blutdrücke besitzen. Aufgrund dieser Beobachtungen sollte mit Hilfe der vorliegenden Studie untersucht werden, ob sich durch eine RDN neben den peripheren Blutdruckwerten auch die zentrale Hämodynamik und Arterielle Gefäßsteifigkeit positiv beeinflussen lassen.

Methode: Insgesamt wurden 27 Patienten (29-85 Jahre, mittleres Alter von 62,9 Jahren) mit einem peripheren systolischen Blutdruck (SBP) von mehr als 150 mmHg eingeschlossen und einer RDN unterzogen. Die RDN erfolgte mit dem Radiofrequenz-Ablationskathetersystem der Firma Ardian/Medtronic. Messungen der zentralen Hämodynamik und der Arteriellen Gefäßsteifigkeit wurden mit dem Arteriograph™ der Firma TensioMed durchgeführt. Daneben wurden die Patienten angehalten, täglich ihren Blutdruck leitliniengerecht zu messen.

Ergebnisse: 21 Patienten [$5,4 \pm 1,3$ Antihypertensiva] in der Therapiegruppe (TG) und 6 Patienten [$5,1 \pm 2,2$ Antihypertensiva] in der Kontrollgruppe (KG) wurden eingeschlossen. Gegenüber der Baseline [156 ± 13 mmHg] sank der SBP signifikant in der TG nach drei [145 ± 13 mmHg; $p < 0,05$] und nach sechs Monaten [148 ± 17 mmHg; $p < 0,05$]. Für die Ergebnisse der Blutdruckpässe ergab sich, dass der SBP und der periphere Pulsdruck (PP) im häuslichen Umfeld signifikant abfiel. Desgleichen signifikant reduzierte sich der aortale bzw. zentrale systolische Blutdruck (SBPao) [zur Baseline 161 ± 17 mmHg] nach drei [147 ± 18 mmHg; $p < 0,01$] und nach sechs Monaten [151 ± 22 mmHg; $p < 0,05$]. Schließlich konnte auch für die aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWVao) gegenüber den Ausgangswerten [$10,9 \pm 1,8$ m/s] eine signifikante Verbesserung nach drei [$9,4 \pm 1,2$ m/s; $p < 0,01$] und nach sechs Monaten [$9,7 \pm 1,8$ m/s; $p < 0,01$] gemessen werden. Der Verlauf in der KG war in den wichtigen Parametern ohne Signifikanz.

Eine multivariate Varianzanalyse ergab eine vom peripheren mittleren Blutdruck (MAD) unabhängige Senkung der PWVao in der TG. Neben der in der Klinik gemessenen Blutdruckreduktion konnte in den Blutdruckmessungen im häuslichen *Setting* eine Senkung des Blutdrucks nach drei und sechs Monaten beobachtet werden.

Zusammenfassung und Diskussion: RDN verbessert die zentrale Hämodynamik wie auch die Arterielle Gefäßsteifigkeit unabhängig vom Blutdruck. Diese Senkung der Blutdruckparameter kann durch Messungen im häuslichen Umfeld reproduziert werden. Das biologische Gefäßalter wird um ungefähr eine Dekade gesenkt. Um einen Effekt der RDN auf die kardiovaskuläre Prognose untersuchen zu können, sollten die behandelten Patienten langfristig weiter nachverfolgt werden.

2. Einleitung

2.1. Arterielle Hypertonie

2.1.1. Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist eine Volkskrankheit und zählt zu den größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse [2]. Die Behandlung und die Diagnose der Krankheit „arterielle Hypertonie“ ist aufgrund der hohen Prävalenz einer der häufigsten Konsultationsgründe eines Allgemeinmediziners [3]. Von einer arteriellen Hypertonie spricht man, wenn der periphere Blutdruck, d.h. am Oberarm unter standardisierten Bedingungen gemessen, chronisch oberhalb von systolisch 140 mmHg oder diastolisch oberhalb von 90 mmHg liegt [4]. Dabei existieren unterschiedliche Einteilungen bzw. Klassifikationen, wobei hier auf die Klassifikation der *European Society of Hypertension* (ESH) von 2007 [4], die der *World Health Organisation* (WHO)/*International Society of Hypertension* (ISH) von 1999 ähnelt, Bezug genommen werden soll (Tabelle 1). In der klinischen Praxis fungieren die Kategorien als variable Richtwerte, weil u.a. auch das gesamte kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt werden muss [5]. Die Einteilung in eine milde, mittlere und schwere arterielle Hypertonie soll, laut ESH 2007 [4], nicht mehr verwendet, um eine Verwirrung in der klinischen Praxis zwischen den Schweregraden und den Klassifikationen zu verhindern.

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

Tabelle 1: Definition und Klassifikation des arteriellen Hypertonus nach ESH 2007 [3]

Für das Jahr 2000 wurde durch die Arbeitsgruppe um Kearney eine aktuelle weltweite Prävalenz von 26,4 % in der erwachsenen Bevölkerung beschrieben, die nach seinen Analysen eine leicht steigende Tendenz aufweist [6]. Dabei variiert die Prävalenz von Land zu Land [7]. Für die westliche industrialisierte Welt gilt eine durchschnittliche Prävalenz von 25% [8], wobei Polen eine der höchsten Prävalenzen (Männer 68,9% und Frauen 72,5%) aufweist. Auch Deutschland rangiert bei einer Prävalenz von 55,3% ebenfalls in der Spitze von Europa [7].

In der Bevölkerung steigt im Verlauf des Lebens der SBP an, wohingegen der diastolische Blutdruck (DBP) ein Maximum im 6. Lebensjahrzehnt der Männer und im 7. Lebensjahrzehnt der Frauen erreicht und danach wieder leicht abfällt [9]. Daraus ergibt sich, dass, wie u.a. in der Framingham Heart Studie gezeigt werden konnte, eine ansteigende Prävalenz in den alternden Gesellschaften existiert [10]. Im Kontext einer alternden Gesellschaft und einer steigenden Prävalenz für Adipositas, u.a. auch bedingt durch den sich verändernden Lebensstil, sind steigende Prävalenzen nicht nur für die Vereinigten Staaten von Amerika [11] sondern auch für Europa und damit auch für Deutschland zu erwarten.

Neben dieser Entwicklung bleibt die Ursachenforschung für primäre Hypertonie ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt. Die Diagnose „primäre (essentielle) Hypertonie“ wird bei bis zu 85-95 % der Hypertoniker gestellt [12].

Bei diesen Patienten bleibt die Ätiologie und die Pathogenese des arteriellen Hypertonus unklar, auch wenn verschiedene Modelle diskutiert werden. So wird von einem multifaktoriellen Ansatz ausgegangen, u.a. mit einer genetischen Komponente und einem Einfluss sowohl des Lebensstils als auch der Umweltfaktoren.

Bei der Diagnose „sekundäre Hypertonie“ stellt der Blutdruck ein Symptom dar bzw. ist Ausdruck einer anderen behandelbaren Grunderkrankung [13]. Die sekundären Hypertonieformen werden klinisch den einzelnen betroffenen Systemen zugeteilt: renale (renoparenchymatöse und renovaskuläre) und endokrine (u.a. primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Androgenitales Syndrom und Akromegalie) Hypertonie mit einer Prävalenz von 9,1% [14]. Daneben gibt es noch weitere sekundäre Hypertonieformen, wie z.B. Aortenisthmusstenose, Schlaf-Apnoe-Syndrom, medikamentös induziert, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, und monogenetische Hypertonieformen [15-18].

Diese verschiedenen Erkrankungen des sekundären Hypertoniekreises gilt es von der therapierefraktären Hypertonie zu unterscheiden. Per definitionem muss für die Diagnose einer therapierefraktären Hypertonie neben dem nachgewiesenen Hypertonus eine suffiziente *Compliance* vorliegen und trotz einer Dreifachkombination an Antihypertensiva inklusive eines Diuretikums der Zielblutdruck nicht erreicht werden. Die Prävalenz für diese Diagnose ist aufgrund der möglichen Pseudoresistenz (Weißkittel-Hypertonus, falsche Blutdruckmessugen, Medikamenten-Interaktion, etc.) nicht abschließend zu klären, so dass Prävalenzen zwischen 4% und 19% diskutiert werden [8, 19-21]. Diese Hypertonie-Form stellt für die klinische Praxis, aber insbesondere für die hausärztlichen tätigen Ärzte, eine besondere Herausforderung in der optimalen Behandlung dar.

2.1.2. Therapie der arteriellen Hypertonie

2.1.2.1. Allgemeinmaßnahmen

Zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie sollte als Fundament für das gesamte Therapieregime des arteriellen Hypertonus eine Basistherapie genutzt werden, um neben einer Blutdrucksenkung auch eine günstige Beeinflussung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu bewirken. Zur Basistherapie zählen:

- 1) Reduktion des Körpergewichtes,
- 2) Nikotinabstinenz,
- 3) Verminderung des Alkoholkonsums,
- 4) körperliche Bewegung und Sport,
- 5) Reduktion des Kochsalzkonsums und
- 6) eine Ernährung mit Obst und Gemüse und wenig tierischen und gesättigten Fetten [22-23].

Diese Empfehlungen basieren auf Ergebnissen unterschiedlicher Publikationen. So konnte in Arbeiten gezeigt werden, dass eine direkte Assoziation zwischen Körpergewicht und Blutdruck existiert [24] und dass es darüber hinaus Hinweise gibt, die eine Prädisposition bei erhöhtem Körpergewicht für einen Anstieg des Blutdruckes bzw. Bluthochdruck zeigen [25]. Weitere Arbeiten konnten belegen, dass eine Gewichtsreduktion nicht nur eine mittlere systolische und diastolische

Blutdruckreduktion (bei 5,1 kg Senkung um 4,4 mmHg systolisch und 3,6 mmHg diastolisch), sondern auch eine protektive Wirkungen auf Risikofaktoren hat [26]. Dabei gilt, je größer die Gewichtsreduktion, desto größer ist auch der positive Effekt auf den Blutdruck [27]. Neben der Gewichtsreduktion wird auch ein maßvoller Konsum von Alkohol empfohlen, da ein linearer Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Prävalenz von Bluthochdruck bzw. manifestem Blutdruck beobachtet werden konnte [4, 28] und eine Reduktion von Alkoholkonsum mit einer Reduktion um 3,8 mmHg des SBP einhergeht [22]. Zusätzlich bekommt der Alkohol wegen seiner Verstoffwechslung ab einer bestimmten Dosis eine Interaktionswirkung mit Antihypertensiva [4, 28], so dass die Wirkung der verordneten Antihypertensiva möglicherweise in alle Richtungen, wie z.B. Abschwächung, Aufhebung, Verstärkung, verändert wird. Metaanalysen bzw. Studien konnten im Sinne der körperlichen Aktivität nachweisen, dass Ausdauertraining oder dynamisches Krafttraining drei bis vier mal die Woche für 30-45 min den SBP (um 4,6 mmHg [22] bzw. 4-8 mmHg) und DBP erfolgreich senken konnte [29-31]. Diätetisch kann ebenfalls ein Einfluss auf den Blutdruck genommen werden. So konnten epidemiologische Studien zeigen, dass eine Reduktion des täglichen Kochsalz-Konsums mit einer Reduktion des Blutdruckes um bis zu 4-6 mmHg einher geht [32-36] und dass damit ein erhöhter Salzkonsum ebenfalls eine Wirkung auf eine Blutdruckerhöhung bzw. einen Anstieg der Prävalenz des Bluthochdruckes hat [4, 37].

2.1.2.2. Medikamentöse Therapie

Neben diesem Fundament, den Allgemeinmaßnahmen, besteht daneben ebenfalls die Notwendigkeit, bei Persistenz eines erhöhten Blutdruckes die Einleitung und Fortführung einer antihypertensiven Pharmakotherapie. Randomisierte Studien „Antihypertensivum versus Placebo“ haben nicht nur eine generelle Reduktion des Blutdruckes als Wirkung zur Folge gehabt, sondern es zeigte sich auch, dass Diuretika (Thiazid, Chlorthalidone und Indapamid), β -Blocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Inhibitoren und Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten äquivalent zur initialen Blutdruckreduktion eingesetzt werden können [4], wobei unterschiedliche Wirkstoffklassen unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen. Der Einstieg in eine Pharmakotherapie erfolgt primär mit einer Monotherapie unter

Verordnung eines Medikamentes der fünf Wirkstoffklassen. Bei nicht Ansprechen erfolgt entweder eine Umstellung auf ein anderes der fünf „Firstline“-Medikamente – „sequenzielle Monotherapie“ – oder im Sinne einer Stufentherapie die Zugabe eines weiteren Antihypertensivums der ersten Wahl – „primäre Kombinationstherapie“. Diese Kombinationstherapie der beiden Kombinationspartner wird mit einer niedrigen Dosierung initiiert und ggf. gesteigert. Bei weiterhin unzureichendem Therapieerfolg kann diese Therapie im Rahmen der Kombinationsmöglichkeiten umgestellt werden. Falls diese Kombinationsmöglichkeiten nicht die gewünschte Wirkung in den Verlaufsuntersuchungen zeigen, kann die Therapie im Sinne der Stufentherapie weiter eskaliert werden und ein weiteres geeignetes Antihypertensivum aus den fünf „Firstline-Antihypertensiva“ hinzugefügt werden. Neben den „Firstline“-Medikamenten können bei nicht Ansprechen auch Antihypertonika der Reserve, wie zum Beispiel Alpha1-Rezeptor-Blocker, zentral wirkende Sympatholytika, arterioläre Vasodilatoren und Renininhibitoren, eingesetzt werden. Trotz der vielen Kombinationsmöglichkeiten sollte u.a. das Therapieschemata im Sinne der Compliance möglichst einfach gehalten, Begleiterkrankungen berücksichtigt und regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden [4, 8].

2.1.2.3. Perkutane Renale Denervation

Vor Einführung der pharmakologischen Therapie mittels Antihypertensiva wurde verstärkt in den 40iger Jahren des letzten Jahrhunderts versucht, mittels der chirurgischen Durchtrennung des distalen paravertebralen Grenzstranges – Sympathektomie – eine Reduktion des Bluthochdruckes und somit eine Risikoreduktion herbei zu führen [38]. Die erste Erwähnung dieser Vorgehensweise der thorakolumbalen Sympathektomie erfolgte 1938 [39] und wurde in ihrer Bedeutung und Wirkung von zahlreichen Publikationen, wie z.B. von der Arbeitsgruppe um Hoobler im Jahr 1951 [40] und Grimson im Jahr 1953 [41] gestützt. Die Erfolge wurden allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen, wie z.B. orthostatische Hypotension, Atelektasen der Lunge, Anhydrosis, etc. [42], erkauft, so dass dieses Therapieverfahren verlassen und durch auf den Markt drängende medikamentöse Therapien mit besseren Nebenwirkungsprofilen abgelöst wurde.

In den Jahren 2007-2009 wurde allerdings das therapeutische Prinzip der renalen Denervation über einen neuen Zugangsweg erneut in die klinische Erprobung aufgenommen [43]. Die Reduktion der sympathischen Aktivität wird dabei nicht durch chirurgische Durchtrennung des Grenzstranges kaudal des Zwerchfells, sondern durch eine punktuelle Unterbrechung der perivasalen Nervengeflechte, hauptsächlich vegetative Fasern, um die Aa. renales von transluminal erreicht. Die punktuelle Unterbrechung erfolgt mittels Applikation von Hitze unter Verwendung eines Radiofrequenzkatheters der Firma Medtronic™. Diese Methodik orientiert sich nicht nur an den Operationen aus der Mitte des letzten Jahrhunderts, sondern berücksichtigt u.a. auch die pathophysiologische Publikation aus der Arbeitsgruppe von Herrn Esler aus dem Jahr 1985. In dieser Publikation wird Bezug auf die renalen sympathischen Nervengeflechte und ihren Einfluss auf die Entwicklung eines Bluthochdruckes genommen. Es wird demonstriert, dass eine Erhöhung der sympathischen Aktivität zur Sekretion der sympathischen „Mediatoren“ führt [44]. Diese nervale Efferenz reguliert daneben auch die Sekretion von Renin in den Nieren hinauf, sorgt für einen Anstieg in der tubulären Natriumreabsorption und reduziert den renalen Blutfluss [45-46]. Afferenzen der renalen sympathischen Nervengeflechte modulieren die zentrale sympathische Aktivität und verursachen einen neuronalvermittelten Bluthochdruck [47-49]. Die Wirkung des Verfahrens konnte in Publikation von Schlaich et. al. in der „first-in-man“ Studie bei einem Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie ohne nennenswerte Nebenwirkungen, gezeigt werden [43]. Weitere Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit und der Sicherheit folgten und konnten sowohl in der unverblindeten multizentrischen Kohortenstudie von Krum et al. 2009 [50] als auch in einer randomisierten multizentrischen Studie von Esler et. al. 2010 [51] verifiziert werden. Diese Studien zeigten ein gutes Ansprechen bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie und erreichten z.B. eine Blutdruckreduktion 24/11 mmHg [50] bzw. von 32/12 mmHg [51] nach jeweils sechs Monaten Nachbeobachtungszeit. Anknüpfend an die Befunde aus der „first-in-man“ Studie [43] konnte in einer Publikation der eigenen Arbeitsgruppe ein indirekter Nachweis der erfolgreichen Modulation der sympathischen Aktivität mittels der Herzfrequenzvariabilität geführt werden [52]. Publikationen zu längeren Nachsorgezeiträumen und Ergebnisse von weiteren Folgestudien, mit zum Teil

(z.T.) niedrigeren Einschlusskriterien, sind geplant bzw. werden aktuell durchgeführt.

2.2. Arterielle Gefäßsteifigkeit

2.2.1. Historische Aspekte

Die ersten dokumentierten Beschreibungen eines Pulsschlages in der westlichen Hemisphäre lassen sich auf die Zeit um das Jahr 200 v. Chr. zurückverfolgen. In der fernöstlichen Medizin finden sich ebenfalls Aufzeichnungen zur Pulsqualität, u.a. in einem Standardwerk der traditionellen chinesischen Medizin, dem Buch des „Gelben Kaisers“/Neijing Suwen (200 v. bis 200 n. Chr.), im Kapitel 7 [53].

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts führten Marey in Frankreich (Marey EJ, Paris, 1860) und Mahomed in England (Mahomed FA, London, 1872) tonometrische Verlaufsbeobachtungen mit Hilfe einer Aufzeichnung der Pulswellen der A.radialis durch. Die daraus hervorgehende klassische Sphymographie konnte sich gegenüber der einfacheren Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und Korotkov (Sphygmomanometrie) nicht durchsetzen. Gegen Mitte des letzten Jahrhunderts wurde die alte Methode der tonometrischen Pulswellenaufzeichnung wieder in der modernen Herzkreislaufforschung aufgegriffen, fortgeführt, weiterentwickelt und erfuhr damit eine Renaissance [54]. Neben plethysmographischen Messungen besteht heute die Möglichkeit, wie im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführt, oszillometrische Messungen an der A. brachialis, vergleichbar mit der Messung nach Riva-Rocci, durchzuführen. Die Analyse dieser Pulswellen erfolgt computergestützt, so dass sich diese Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit für die breite Anwendung in großen Studien anbietet [55].

2.2.2. Aktuelle Bedeutung in Klinik und Praxis

Die Arterielle Gefäßsteifigkeit wird als ein neuer Biomarker des allgemeinen kardiovaskulären Risikos eines Patienten [56-57] verstanden. Zu der PWVao und dem Augmentationsindex (AIx) besitzt der zentrale aortale Blutdruck, als ein Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit, eine bessere Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Mortalität als der periphere Blutdruck [58]. D.h. mithilfe der

Messungen der Arteriellen Gefäßsteifigkeit und der zentralen Hämodynamik lassen sich Rückschlüsse auf den „Gefäßstatus“, zum Beispiel die Kalzifizierung der Gefäßwände, ziehen. Dabei unterliegt die Arterielle Gefäßsteifigkeit auch einem natürlichen Alterungsprozess in gesunden Kollektiven [59].

Ergänzend hat die Arterielle Gefäßsteifigkeit auch in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gezeigt, dass sie als Biomarker fungieren kann. Sie spiegelt den „Gefäßstatus“ bzw. das biologische „Gefäßalter“, konsekutiv die Mortalität, wider [60-61]. Neben der chronischen Niereninsuffizienz konnte bei Patienten mit arterieller Hypertonie gezeigt werden, dass die Gefäßsteifigkeit als unabhängiger Parameter für primäre kardiovaskuläre Ereignisse [62] und für fatale Schlaganfälle [63] dient. Dies konnte auch für den Diabetes mellitus [64] gezeigt werden. Bei diesen Messungen handelt es sich jedoch um punktuelle Messungen und nicht um eine 24-stündige Aufzeichnung der hämodynamischen Parameter. In Analogie zu der 24-Stunden Kinetik des peripheren Blutdrucks wird auch für die zentralen hämodynamischen Parameter, wie für die Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit, eine Schwankung der Werte im Tagesverlauf bzw. eine circadiane Rhythmik angenommen [65]. Vorläufige Daten unserer Arbeitsgruppe belegen dies.

Weiterhin lässt die aktuelle Studienlage die Aussage zu, dass eine günstige Beeinflussung der genannten Parameter durch eine Intervention, wie z.B. das Betreiben von Ausdauersport, Wandlung hin zu einem gesunden Lebensstil oder bei bestimmten Erkrankungen der Einsatz von Medikamenten, ebenfalls zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität führen kann.

Die einzelnen Parameter ermöglichen die Einteilung in Determinanten für eher chronische oder akute Effekte auf die genannten Variablen. Chronische Effekte lassen sich z.B. mit der PWVao und den aortalen Blutdrücken nachweisen. Akute Einflüsse können zwar ebenfalls durch die aortalen Blutdrücke, aber vor allem durch den Alx nachgewiesen werden [66]. Neben der Zuordnung in Bezug auf akute und chronische Entwicklungen erlaubt der Alx als sensitiverer Parameter bei jüngeren Patienten und die PWVao bei älteren Patienten [59] eine Risikobewertung im Sinne des kardiovaskulären Risikos. Der Alx errechnet sich aus dem Quotienten vom Augmentationsdruck und dem Pulsdruck. Der Augmentationsdruck als solcher lässt sich aus der initialen aortalen Pulswelle des linken Ventrikels und der in der Peripherie bzw. an der Bifurkation der Aorta

abdominalis reflektierten Pulswelle berechnen. Die Detektion der Wellen erfolgt zum Beispiel mithilfe einer oszillometrisch aufzeichnenden Blutdruckmanschette am Arm. Folgen die Pulswellen dicht aufeinander, so kommt es nach den physikalischen Gesetzmäßigkeiten der Wellentheorie zu einer Addition bzw. Subtraktion der Wellen. Die damit verbundene schnellere PWV_{ao} hat eine Erhöhung des Pulsdruckes [67-68] zur Folge.

Der SBP_{ao} und der aortale bzw. zentrale diastolische Blutdruck (DBP_{ao}) fungieren nicht nur zur Bestimmung des Augmentationsdrucks; mithilfe des DBP_{ao} können zusätzlich Rückschlüsse auf die Koronarperfusion geschlossen werden, da nur in der Diastole eine Perfusion der Koronarien erfolgt. Der SBP_{ao} determiniert hingegen die Nachlast des Herzens und kann von den peripher erhobenen systolischen Blutdrücken [69] divergieren. Die oben dargestellte Interpretation der jeweiligen Studienergebnisse lässt zu, dass die zentralen Blutdrücke eine größere Bedeutung für die Diagnostik spielen bzw. spielen werden. Analog zu dieser Annahme empfiehlt die ESH in einem Consensusdokument eine weitere Evaluation dieser Parameter hinsichtlich der Diagnostik und vor allem der Therapie [70] zur weiterführenden Bewertung der neuen nicht-invasiven Methoden.

2.3. Fragestellung

Das invasive Verfahren der RDN hat in klinischen Studien gezeigt, dass es im Verlauf zu einer signifikanten Absenkung des SBP und DBP führt. Die Messungen der Blutdruckwerte basieren, laut der entsprechenden Studienprotokolle, auf peripheren brachialen Messungen. Studien haben, wie oben erwähnt, hingegen gezeigt, dass mit Hilfe von zentralen Blutdruckwerten eine bessere Aussage hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos und einer Therapieeffektivität getroffen werden kann [56-58, 70-71]. Neben der invasiven Messung der zentralen Blutdruckwerte und Pulskurven besteht über neuere algorithmische Verfahren die Möglichkeit, mit nicht-invasiven Methoden den zentralen Blutdruck zu bestimmen. Dazu soll der Arteriograph™ (Tensiomed™, Budapest, Ungarn), als invasiv validiertes Gerät, für die Messungen der peripheren und zentralen Hämodynamik sowie der Arteriellen Gefäßsteifigkeit eingesetzt werden.

Der Arteriograph bestimmt neben den peripheren und zentralen Blutdruckwerten auch Parameter zur Arteriellen Gefäßsteifigkeit (aortaler Augmentationsindex (Alxao) und peripherer Augmentationsindex (Alxbra), PWVao). Dabei handelt es sich um punktuelle Messungen.

Mit der vorliegenden Studie sollte die Hypothese untersucht werden, ob es nach der RDN nicht nur zu einer Senkung der peripheren, sondern auch der zentralen bzw. aortalen Blutdruckparameter kommt. Des Weiteren sollen die Auswirkungen auf die Arterielle Gefäßsteifigkeit beschrieben und bewertet werden. Um einen Weißkittleffekt sicher auszuschließen, eine dauerhafte Blutdruckdokumentation zu erzielen und den Zeitpunkt des Einsetzens der blutdrucksenkenden Effekte der RDN sensitiv zu erfassen, wurden die Patienten angehalten, ein tägliches Blutdruckprotokoll in häuslicher Umgebung zu führen.

.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Für die Doktorarbeit wurden neben den Patienten aus der kardiologischen Hochschulambulanz auch Patienten eingeschlossen, die sich auf Anzeigen in Zeitungen [72], Rundfunk- und Fernsehbeiträgen in der NDR Radiovisite [73] bzw. in der NDR Visite© (27. April 2010, 17. August 2010) [74-75] meldeten oder durch niedergelassene Ärzte, „beworben“ durch Flyer (Abbildungen 13 und 14) und Vorstellungen in Qualitätszirkeln und Weiterbildungsveranstaltungen der Ärztekammern, auf dieses Verfahren aufmerksam gemacht wurden.

Die Diagnose „therapierefraktäre essentielle Hypertonie“ musste vor Einschluss in die Studie gestellt worden sein. Das Einschlussalter für die Patienten lag laut Studienprotokoll bei mindestens 18 Jahren. Die Medikation der Patienten sollte mindestens drei Antihypertensiva inklusive eines Diuretikums beinhalten und vier Wochen vor dem Screening-Gespräch bzw. vor Einschluss mit einer guten *Compliance* kontinuierlich eingenommen und nicht verändert worden sein. Ebenso wurden die weiterbehandelnden niedergelassenen Kollegen nach der RDN gebeten, die Medikation für mindestens weitere sechs Monate unverändert zu lassen. Im Falle eines zu starken Blutdruckabfalls nach der RDN sollte jedoch die antihypertensive Medikation entsprechend der Symptomatik des Patienten angepasst werden.

Als Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme sind folgende Kriterien im Studienprotokoll definiert worden, die der Symplicity HTN-2 Studie sehr ähnlich sind [51]:

- nicht geeignete Anatomie der Nierenarterien
 - a. Durchmesser A. renalis < 4 mm, Länge < 20 mm
 - b. Hämodynamisch relevante Stenosierung einer A. renalis
 - c. Fibromuskuläre Dysplasie
- Z.n. PTA der A. renalis oder Stentimplantation in die A. renalis
- multiple Hauptnierenarterien beider Nieren mit gleichzeitig zu geringem Gefäßdiameter bzw. zu kurzen Gefäßlängen
- Niereninsuffizienz mit einer eGFR von $<45 \frac{ml}{min * 1,73 * m^2}$
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn

- Schlaganfall innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn
- schwere Atherosklerose der Becken-Bein-Gefäße
- geplanter operativer Eingriff innerhalb der nächsten sechs Monate
- hämodynamisch relevantes Vitium cordis
- Schrittmacher- oder ICD-Träger
- schwerwiegende Rhythmusstörungen
- ernsthafte Erkrankung, die nach Einschätzung des Untersuchers die Sicherheit des Teilnehmers während der Studie gefährden kann
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Alkohol oder Drogenabusus
- Teilnahme an einer anderen Arzneimittel- oder Medizinproduktstudie
- fehlende Compliance
- erheblicher Abfall der ambulanten Blutdruckmessungen innerhalb des Zeitraumes zwischen dem Screeninggespräch und dem geplanten Termin zur RDN

Die medizinische Vorgeschichte, Alter, Geschlecht, Nikotinabusus, die Medikation, Laborparameter, etc., wurden bei Einschluss in die Studie anamnestisch erfragt und in die Studienakte übernommen. Die Medikation im Verlauf der Beobachtungszeit, wie auch periinterventionell, der Interventionsverlauf an sich und die Laborparameter im Verlauf sollten erhoben und ebenfalls in der Studienakte dokumentiert werden. Neben den Blutdruckmessungen in der Klinik wurden die Patienten gebeten, einen Blutdruckpass mit mindestens einer täglichen ambulanten Blutdruckmessung und einer Dokumentation des Schlafverhaltens, des Gewichtes und der Herzfrequenz für die Zeit der Studie zu führen.

3.2. Studienprotokoll zur RDN in der MK II des UKSH am Campus Lübeck

3.2.1. Beobachtungszeiträume

Der Beobachtungszeitraum stellt eine sehr engmaschig geplante prae- respektive postinterventionelle Verlaufsbeobachtung in Anlehnung an das Studienprotokoll der Ardian Symplicity HTN-2 Studie dar [51]. Messungen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- i. zu Beginn der Beobachtungsphase präprocedural (- 2 Wochen)*,
- ii. bei Aufnahme des Patienten einen Tag präprocedural (- 1-2 Tag)*,
- iii. direkt präprocedural am morgen der Intervention (0 bzw. Interventionstag)*,
- iv. einen Tag postprocedural (+ 1 Tag)*,
- v. zwei bis vier Tage postprocedural (+ 2/3/4 Tage),
- vi. eine Woche postprocedural (+ 1 Woche),
- vii. einen Monat postprocedural (+ 1 Monat)*,
- viii. drei Monate postprocedural (+3 Monate)*,
- ix. sechs Monate postprocedural (+6 Monate)*, etc.

Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten wie unten aufgeführt und im Flussdiagramm (Abbildung 15) schematisch dargestellt.

3.2.2. Screening-Gespräch

Für potentielle Patienten wurde ein Termin für ein Vorgespräch mit gleichzeitiger Screening-Untersuchung vereinbart. Dieses Gespräch wurde mindestens 14 Tage vor einem möglichen nächsten Ablationstermin terminiert, um das im Studienprotokoll festgeschriebene Zeitfenster von 14 Tagen für die präinterventionellen ambulanten Blutdruckuntersuchungen einzuhalten. Bei Vereinbarung des Termines wurden außerdem die antihypertensive Medikation, ambulant gemessene Blutdruckwerte und mögliche Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt, um eine „Vorselektion“ durchzuführen. Zum Termin wurden die Patienten gebeten, sowohl Unterlagen ihrer jeweiligen individuellen Krankengeschichte als auch Befunde von den behandelnden niedergelassenen Kollegen mitzubringen.

Das Gespräch selbst fand unter standardisierten Bedingungen statt. Neben einer detaillierten Anamnese und einer Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Blutdruckmessungen mit dem Arteriograph und dem Omron durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine Aufklärung über die Methodik der RDN mit ihren Risiken und der wenig vorhersagbaren individuellen Reaktion [51]. Nach Bedenkzeit erfolgte die telefonische Vereinbarung eines Termines zur RDN.

3.2.3. Einschlussuntersuchung

3.2.3.1. Therapiearm

3.2.3.1.1. Stationärer Aufenthalt prä interventionem

Die RDN wurde während eines stationären Aufenthalts in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck durchgeführt. Die Patienten wurden zwei Tage vor der Intervention aufgenommen. In den Tagen vor der Intervention erfolgten, sofern noch nicht ambulant durchgeführt, kardiologische Voruntersuchungen, die die Diagnose therapierefraktäre essentielle Hypertonie sichern und als Stuserhebung für folgende Nachsorgeuntersuchungen dienen sollten. Dazu zählten unter anderem eine sonographische Darstellung der Nierenarterien mit renalen Indices, die echokardiographische Darstellung des kardialen Status, etc.. Daneben wurden die Blutdruckmessungen leitliniengerecht bzw. den Empfehlungen des Positionspapiers zur Arteriellen Gefäßsteifigkeit [76] folgend durchgeführt. Zum Ausschluss einer Nierenarterienstenose wurde bei unklaren Befunden konsiliarisch ein Kollege aus der Nephrologie hinzu gezogen.

3.2.3.1.2. Intervention - RDN

Am dritten stationären Tag wurde eine Messung mit dem Arteriographen™ auf Station durchgeführt. Im weiteren Verlauf des Vormittages erfolgte die Intervention durch einen Kardiologen (Prof. Dr. med. H. Schunkert, Prof. Dr. med. J. Weil, PD Dr. med. F. Bode, PD Dr. med. K. Mortensen und PD Dr. med. M. Reppel). Die Intervention wurde im Herzkatheterlabor oder, je nach Kapazität, im Röntgen 11 durchgeführt.

Nach einer Punktion der A. femoralis rechts und einer Schleuseneinlage in eben dieselbe wurde ein Führungskatheter zu den Abgängen der Nierenarterien vorgeschoben und die Arterien mit ihren nachfolgenden Stromgebieten invasiv mit Kontrastmittel dargestellt. Anhand der Angiographie wurde final die Indikation zur RDN evaluiert. Bei gegebenen anatomischen Verhältnissen wurde der Ablationskatheter in die rechte bzw. in die linke A. renalis unter Durchleuchtung vorgebracht und nach distal bis zur proximalsten Bifurkation der intrarenalen Gefäßen vorgeschoben. Unter schmerzadaptierter Analgosedierung mit einem Morphin-Derivat (Remifentanyl, Sufentanyl) und unter Gabe eines Narkotikums

(z.B. Propofol, Midazolam) wurde von distal beginnend unter Rückzug nach proximal bis zur Aorta abdominalis die Ablation unter Rotation zwischen drei- bis achtmal durchgeführt. Um Spasmen vorzubeugen, wurde intraprozedural über den Katheter ein Gemisch aus Heparin und einem Nitrat-Derivat appliziert. Im Anschluss wurde dieselbe Prozedur auf der kontralateralen Seite durchgeführt. Nach Beendigung der Prozedur wurden die Nierenarterien und die Nieren invasiv mittels Kontrastmittel erneut dargestellt, um mögliche akute Reaktionen, wie lokale Spasmen, Läsionen der Gefäßwand etc. zu diagnostizieren und ggf. therapieren zu können. Anhand dieser Aufnahme wurde im Rahmen der Patientensicherheit auch festgelegt, ob eine Kontrastmittel-Sonographie bzw. ein Kontrastmittel-MRT im Rahmen der Nachsorge über das eigentliche Studienprotokoll hinausgehend indiziert ist. Nach Zug des Katheters und der Schleuse erfolgte der Verschluss der Läsion mithilfe eines Kollagen-Anker-Systems Angio-Seal™ (St. Jude Medicals, St. Paul Minnesota, USA). Zur Sicherung der Punktionsstelle wurden die Patienten mit einem Druckverband versorgt und eine Bettruhe für mindestens sechs Stunden angeordnet. Nach Ausschluss von Strömungsgeräuschen und nachfolgender Abnahme der Druckverbände wurde den Patienten ein Aufstehen gestattet.

3.2.3.1.3. Postinterventioneller stationärer Aufenthalt

Am Morgen nach der RDN erfolgte eine weitere Messung der zentralen Hämodynamik und der Arteriellen Gefäßsteifigkeit mithilfe des Arteriographens™. Als weitere diagnostische Maßnahmen erfolgten eine Blutentnahme mit Kontrolle der Nierenretentionsparameter, ein EKG und eine sonographische Darstellung der Nierengefäße zum Ausschluss einer Stenose bzw. eines iatrogenen Niereninfarktes. Dieser postprozedurale Ablauf wurde an den jeweiligen Verlauf der Prozedur angepasst. D.h., falls eine Kontrastmittel-Sonographie bzw. ein Kontrastmittel-MRT als indiziert angezeigt war, wurde diese durchgeführt. Die Entlassung erfolgte bei einem unauffälligen Verlauf am selben Tag. Dabei wurden die Patienten postinterventionell dazu angehalten, in den beiden folgenden Wochen nicht schwer zu heben oder intensiven Sport zu treiben. In dem

Entlassungsbrief wurde der mit dem Patienten vereinbarte Nachsorgetermin schriftlich dokumentiert.

3.2.3.2. Kontrollgruppe

Der Einschluss in die Studie für Patienten in der KG erfolgte, nach dem gleichen Ablauf wie die präinterventionellen Tage bei der RDN Gruppe. Dazu wurden die Patienten zwei Tage für die kardiologische Umfelddiagnostik aufgenommen, um durch den stationären Aufenthalt eine Vergleichbarkeit der Messungen zu schaffen. Die Blutdruckmessungen erfolgten, wie in der TG, ebenfalls unter den entsprechend standardisierten Bedingungen. Vor Aushändigung des Entlassungsbriefes wurde der nächste Nachsorgetermin vereinbart.

3.2.4. Nachsorgeuntersuchungen

Zu jedem einzelnen Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchungen wurden eine Anamnese, ein körperlicher Untersuchungsbefund und verschiedene Blutdruckmessungen unter standardisierten Bedingungen erhoben. Daneben erfolgten laborchemische Kontrollen zahlreicher Laborparameter, u.a. Elektrolyte und Nierenretentionsparameter. Bei Auffälligkeiten entweder im Labor, in der Anamnese oder im Aufnahmezustand erfolgte eine entsprechende Umfelddiagnostik, wie z.B. eine sonographische Darstellung der Nieren mit ihren Gefäßen. Routinemäßig erfolgten eine vollständige kardiologische Umfelddiagnostik nach einem und nach sechs Monaten. Nach drei Monaten wurde die Diagnostik bei unauffälligem Verlauf auf EKG, LZ-EKG und LZ-Blutdruckmessung gekürzt. Am Ende jedes Nachsorgetermines wurden die vorliegenden Befunde besprochen, sowie mögliche Therapieempfehlungen mit dem Patienten angesprochen und ein Folgetermin vereinbart.

3.2.4.1. Nachsorgeuntersuchung nach sechs Monaten in der Kontrollgruppe

Die Nachsorgeuntersuchung der KG entspricht der oben beschriebenen Einschlussuntersuchung der TG mit der RDN.

3.3. Messmethoden

3.3.1. Anamnestische Angaben, Patientencharakteristik

Während der Anamnese und der körperlichen Untersuchung wurden das Körpergewicht und die Körpergröße erfragt, ggf. in der Ambulanz erhoben und dokumentiert. Der Taillenumfang und der Hüftumfang wurden mittels des Bandmaßes gemessen. Diese Erhebung fand bei jeder einzelnen Nachsorgeuntersuchung statt, so dass auch bei diesen Werten ein Verlauf erhoben werden konnte.

Weitere anamnestische Angaben zur Krankheitsgeschichte wurden im Gespräch mit dem Patienten bzw. telefonisch mit dem betreuenden Hausarzt geklärt und dokumentiert.

3.3.2. Konventionelle Blutdruckmessung

Um die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen der Ardian Simplicity-HTN2 Studie [51] vergleichen zu können, wurde bei den Patienten mithilfe eines automatischen oszillometrischen Blutdruckmessgerät der Firma Omron der Blutdruck gemessen. In Anlehnung an das Studienprotokoll der Ardian Simplicity-HTN2 Studie [51] erfolgten Messungen im Sitzen, im Liegen und im Stehen. Die Messungen mit dem Omron HEM-705 Monitor™ (Omron Healthcare, Vernon Hills, IL, USA) erfolgten im Sitzen, nachdem der Patient für mindestens fünf Minuten zur Ruhe gekommen war. Dabei wurde den protokoll-spezifischen Leitlinien, die im gemeinsamen siebten Komitee der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck [77] empfohlen werden, gefolgt. Aus drei Messungen im Sitzen, die nicht mehr als 10 mmHg auseinander liegen durften, wurde ein Mittelwert über den systolischen, den diastolischen Blutdruck und die Herzfrequenz gebildet. Im Anschluss an die Blutdruckmessungen im Sitzen erfolgte eine Messung im Liegen, nachdem der Patient zehn Minuten gelegen hatte. Nach dem Aufstehen folgte direkt im Stehen eine weitere Blutdruckmessung. Diese Messergebnisse wurden auf dem Befundbogen zum jeweiligen Studienbesuch eingetragen.

3.3.3. Dokumentation des Verlaufs der Blutdrücke - Blutdruckpass

Zur genaueren Dokumentation des Verlaufs wurden die Patienten gebeten, zu Hause regelmäßig den Blutdruck zu messen. Dabei wurden sie angehalten, mindestens einmal am Tag und wenn möglich mindestens zweimal am Tag den Blutdruck unter immer den selben Bedingungen zu messen. D.h., als idealer Messzeitpunkt wurde den Patienten eine Blutdruckmessung direkt nach dem Aufstehen an der Bettkante und abends vor dem Schlafengehen empfohlen. Des Weiteren wurden die Patienten gebeten, sich bei der Messung an die Richtlinien zur Blutdruckmessung der ESH/Deutschen Hochdruck Liga [4, 23] zu halten. Als Messgeräte sollten die Patienten ihre eigenen, gewohnten Blutdruckmessgeräte verwenden, damit Fehler, die durch das Messen oder das Blutdruckmessgerät entstanden sein könnten, in jeder Verlaufsbeobachtung innerhalb eines Patienten auf die „gleiche“ Art und Weise auftraten und in der Auswertung Berücksichtigung fanden.

Beim Screening wurde ein gebundener Blutdruckpass an die Patienten ausgegeben. Der Inhalt der ersten Seite beinhaltet eine ausführliche Anleitung zur Messung des Blutdruckes in Anlehnung an die Leitlinien. Die Folgeseiten sind wochenweise aufgebaut, so dass eine Seite für eine Woche steht und pro Tag drei Messungen in die vorgesehenen Zeilen eingetragen werden können. Des Weiteren wurden die Patienten gebeten, ihr Gewicht, die Schlafdauer und die Schlafqualität, sowie Arzt- und Krankenhauskontakte jeglicher Art zu dokumentieren. Im untersten Teil besteht die Möglichkeit für die Patienten, einen Kommentar als Freitext zu schreiben, so dass zum Beispiel Veränderungen in der Medikation, Erkrankungen oder besondere Vorkommnisse dokumentiert werden können. Die Blutdruckpässe sind mit mehr als 52 Wochen für mindestens ein Jahr Nachbeobachtungszeit angelegt. Die Blutdruckpässe wurden bei jedem Nachsorgetermin kopiert und händisch in eine vorbereitete Excel-Tabelle eingegeben. Aus den Messwerten einer Woche wurden Durchschnittswerte für die jeweilige Woche errechnet und für die statistische Auswertung verwendet, wobei die Woche vor der Ablation als Bezugszeitpunkt fungierte.

3.3.4. Messung der zentralen Hämodynamik und Arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit wurde mithilfe des Arteriographen™ (TensioMed™, Budapest, Ungarn) durchgeführt werden. Dabei wurden Messungen am liegenden Probanden durchgeführt. Als Ausgangsbedingung für die Messung sind die Patienten dazu angehalten worden, sich nüchtern in der Ambulanz vorzustellen. Nüchtern bedeutete in dieser Studie, dass die Patienten für mindestens vier Stunden keine Nahrung, keinen Kaffee und keine Zigarette, die stellvertretend für alle nikotinhaltigen Konsumgüter steht, konsumiert haben sollten. Laut der Leitlinien wurden die Patienten dazu angehalten, am Abend zuvor bzw. mindestens 12 Stunden vor der Messung keine alkoholhaltigen Getränke zu trinken [76]. Die Messungen wurden von einer Person durchgeführt, die im Gebrauch des Arteriographens eingearbeitet war. Um für den Patienten immer dieselben Bedingungen zu schaffen, fand die Vorstellung im selben ruhig gelegenen Raum in der Ambulanz statt. Die zehnmünütige Ruhephase des liegenden Patienten wurde u.a. zur Vorbereitung der Messung genutzt. Dazu wurden der Abstand zwischen der Symphyse pubica und der Incisura jugularis (Luftlinie) zur späteren Berechnung der PWVao bestimmt und die Patientendaten in das Programm bzw. in eine Datenbank eingegeben. Dabei berechnet sich die Pulswelle aus dem Quotienten der bestimmten Wegstrecke und dem Zeitunterschied zwischen den maximalen Amplituden der ersten und zweiten bzw. zwischen der initialen und reflektierten Pulswelle. Diese Zeitdifferenz wird mithilfe einer Blutdruckmanschette am Oberarm oszillometrisch bestimmt. Dieses oszillometrische Prinzip wurde von der Plethysmographie abgeleitet und entspricht den Volumenveränderungen in der Arterie [67, 78].

Der Messzyklus setzt sich aus zwei Phasen zusammen. In der ersten Phase wird oszillometrisch der Blutdruck gemessen. Neben dem SBP und dem DBP werden die Herzfrequenz (HR), der Pulsdruck (PP) und der MAD bestimmt. An diese erste Phase schließt die zweite Phase an, in der die zentrale Hämodynamik, die Arterielle Gefäßsteifigkeit und die PWVao gemessen bzw. berechnet werden. Dazu wird der Druck in der Manschette an der A. brachialis auf einen Wert 35 mmHg über den SBP aufgepumpt. Der 35 mmHg suprasystolische Wert ermöglicht eine deutlichere Differenzierung der beiden Pulswellen. Bei dieser suprasystolischen oszillometrischen Messung wird angenommen, dass die Druckschwankungen, die vom Sensor erfasst werden, einer Pulswellenkurve

entsprechen. Diese Druckschwankungen werden im Arteriographen™ registriert und auf dem Bildschirm des angeschlossenen Computers als fortlaufende Wellenform dargestellt. Im Computer berechnet die Software dann den oben beschriebenen Quotienten aus der Distanz und Zeitversatz aus der initialen und reflektierten Welle [67, 78-81].

Neben der Pulswelle wird auch der Alx, ein weiterer Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit, sowohl als Alxbra als auch als Alxao bestimmt. Dabei berechnet sich der Alx, der als prozentualer Wert ausgegeben wird, aus dem Quotienten der Differenz ($\Delta P = P_2 - P_1$) aus dem gemessenen Druck der ersten (P_1) und der zweiten Welle (P_2) und des PP des zugehörigen Wellenabschnittes [1] (Abbildung 1). Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen, wird dieser berechnete Wert, laut Herstellerangaben, auf eine Herzfrequenz von 80 Schlägen pro Minute normalisiert. Die Bestimmung des Alxao erfolgt mittels einer Transferformel.

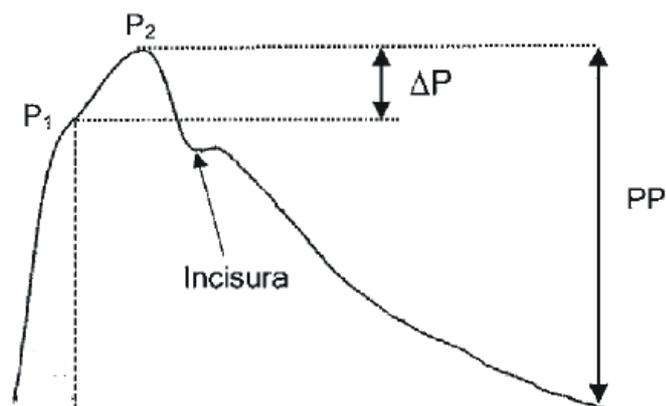


Abbildung 1: Eine zentrale aortale Pulsdruckkurve - nach Wilkinson [1]

In der Ausgabe der Messsoftware werden über den gesamten Messzeitraum ein Mittelwert und eine Standardabweichung (SD) u.a. für die PWVao angegeben. Eine Messung wird als valide angesehen, wenn diese SD kleiner als 1 Meter pro Sekunde ist. Insgesamt wurden mindestens zwei valide Messungen mit dem Arteriographen durchgeführt [66, 76, 82-83].

3.4. Statistische Methoden

3.4.1. Fallzahlabeschätzung

Im Vorfeld zur Studie erfolgte eine Fallzahlplanung in Anlehnung an die Ergebnisse der Symplicity HTN-2 Studie [51] und den Normwerten für die Arterielle Gefäßsteifigkeit [59]. In dieser Fallzahl wird von einem Unterschied von 12 mmHg SBPao zwischen der TG und KG für die Abschätzung ausgegangen. Dabei wird ein Verlust von Patienten wg. Ausschluss vor der Randomisation berücksichtigt, so dass eine Zahl von 56 Patienten zu nennen wäre. Dies bedeutet, dass nach der abschließenden Fallzahlabeschätzung 36 (27-TG und 9-KG) Patienten hätten endgültig eingeschlossen werden müssen. Als endgültige Auswertung wird eine Intention-to-treat-Auswertung wg. möglichen Medikamentenveränderungen, etc. angewendet. Die Power-Berechnung erfolgt mithilfe von G*Power 3 [84-85].

3.4.2. Statistische Berechnungen

Die Eingabe und Verwaltung der Daten erfolgte unter zu Hilfenahme von Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Bei der Analyse wurden zwei verschiedene Angangswege gewählt. Im ersten Schritt wurden die verschiedenen Messzeitpunkte aller 21 Patienten der Behandlungsgruppe, wie auch der sechs Patienten der Kontrollgruppe, untereinander verglichen. Im zweiten Schritt wurde die Behandlungsgruppe in *Responder* (RS) und *Non-responder* (NR) aufgeteilt. Dabei wurden die SBP, die mit dem Arteriograph™ peripher gemessen worden sind, zum einen nach den Kriterien der Symplicity HTN-2 [51] mit 10 mmHg, zum anderen nach dem Kriterium einer Reduktion von fünf Prozent bzw. von zehn Prozent nach sechs Monaten aufgeteilt. Diese drei unterschiedlichen Responsekriterien wurden für diese Studie im Gegensatz zu dem einfachen Responsekriterium der Symplicity HTN-2 eingeführt, da eine abschließende Diskussion für ein einheitliches Responsekriterium in der Literatur bisher fehlt. Des Weiteren ermöglicht das schärfste Responsekriterium (zehn Prozent Blutdruckreduktion) die größte Trennschärfe in der Studienpopulation [86]. Auf dem Kriterium einer zehnpromzentigen Reduktion basieren die statistischen Berechnungen der Subgruppenanalyse. Die beiden Analysen wurden für alle

Patienten mit ihren Daten durchgeführt. Die Patienten, die entweder ihr Einverständnis zur Studie zurückgezogen haben oder auf Grund von Ausschlusskriterien während der Studie herausfielen, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen.

Die Messpunkte zu den unterschiedlichen Nachsorgeuntersuchungen wurden mittels eines gepaarten t-Tests analysiert. Die Messung bei der stationären Aufnahme zum Einschluss in die Studie fungierte dazu als Referenzwert. Die Gruppen untereinander wurden an den verschiedenen Messpunkten mithilfe einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) verglichen. Um die Veränderungen der PWV unabhängig von den Parametern Blutdruck, Geschlecht und Alter betrachten zu können, wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) durchgeführt. Zur Berechnung der MANOVA wurde für jeden Patienten ein individueller MAP berechnet.

Ein p-Wert, der kleiner als 0,05 ist, wurde als statistisch signifikant angenommen. Die Berechnungen erfolgten mit SPSS 19 (SPSS Inc., einer IBM SPSS Statistik, Chicago, USA). Die Erstellung der Grafiken erfolgte mit Hilfe von SigmaPlot 8.0 (Systat Software Inc., San Jose, USA). Die weitere Bearbeitung der Graphiken erfolgte mit CorelDraw 11.0 (Corel Inc., Mountain View, USA).

3.5. Ethikkommission

Zur Genehmigung dieser Studie wurden alle notwendigen Unterlagen zur Sitzung der Ethikkommission der Universität in Lübeck eingereicht. Die Studie wurde unter dem Aktenzeichen 10-211 geführt und erhielt nach einigen Korrekturwünschen am 23. März 2011 die Zustimmung der lokalen Ethikkommission.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristik

4.1.1. Baseline

In die Studie zur Doktorarbeit wurden 29 Patienten eingeschlossen. Dabei sind 27 Studienteilnehmer sowohl in der Grundcharakteristik als auch in der Auswertung enthalten. Ein Patient aus der TG zog seine Einverständniserlaubnis im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen zurück. Ein weiterer Patient fiel aus der KG und somit aus der Gesamtbetrachtung heraus, da er im Verlauf ein Vorhofflimmern entwickelt hat, was eine Kontraindikation für die Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit darstellt.

Bei Einschluss betrug das durchschnittliche Alter im Median 63 Jahren. Die Altersspanne lag zwischen dem jüngsten Patienten (männlich) 29 Jahre und dem ältesten Patienten (weiblich) mit 82 Jahren. In der TG betrug das durchschnittliche Alter im Median 64 Jahre (29 bis 82 Jahre) und in der KG 57 Jahre (37 bis 70 Jahre). Bei Betrachtung der Subgruppenanalyse ergibt sich, dass die RS mit einem mittleren Alter von 60 Jahren (29 bis 71 Jahre) und die NR mit einem mittleren Alter von 67 Jahren (48 bis 82 Jahre) sowohl untereinander wie auch im Vergleich zur Subgruppenanalyse keinen statistischen Unterschied ($p \sim 0,253$) aufwiesen.

Die Geschlechtsverteilung lag in der TG bei 61,9% Männer und 38,1% Frauen. In der KG waren prozentual mehr Männer (83,3% Männer und 16,7% Frauen) eingeschlossen. Die Subgruppenanalyse zwischen den RS (71,4% Männer und 28,6% Frauen) und den NR (57,1% Männer und 42,9% Frauen) führte zu einem nicht signifikanten p-Wert ($p \sim 0,530$). Der Vergleich der Körpergrößen erbrachte in der Subgruppenanalyse (RS $1,79 \pm 0,12$ m *versus* NR $1,74 \pm 0,11$ m; p -Wert $\sim 0,570$) keinen statistischen Unterschied. Die durchschnittliche Körpergröße in der TG lag bei $1,75 \pm 0,11$ m und bei $1,79 \pm 0,1$ m in der KG. Das Körpergewicht in der TG betrug $86,9 \pm 19,0$ kg, wohingegen die KG ein deutlich schwereres Patientenkollektiv darstellte ($104,0 \pm 7,5$ kg). Die Subgruppenanalyse erbrachte für das Körpergewicht (RS $88,0 \pm 20,2$ kg *versus* NR $86,4 \pm 19,1$ kg) ebenfalls einen p-Wert ($p \sim 0,131$), der größer als 0,05 ist. Body-Mass-Index (BMI) wies in der primären Subgruppenanalyse ($p \sim 0,041$) einen signifikanten Unterschied auf. Der

BMI ergab für die TG $27,9 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$ (RS $27,2 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ und NR $28,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$) und für die KG $32,8 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$. Neben diesen Parametern zur Grundcharakterisierung werden die Komorbiditäten, Medikamente und die Interventionsdaten in der Tabelle 2 dargestellt.

Im Vergleich der Gruppen zeigte sich eine statistische Signifikanz im ANOVA-Test ($p \sim 0,006$) zwischen den Subgruppen und der KG für das Vorhandensein eines behandelten obstruktiven Schlafapnoesyndroms (oSAS).

4.1.2. Charakteristik der Sechs-Monats Nachsorgeuntersuchung

Nach sechs Monaten zeigte sich in in der TG im Gegensatz zur KG ein stabiles Gewicht und damit stabile BMIs. Das Gewicht betrug in der TG $86,8 \pm 17,2 \text{ kg}$ sechs Monate nach Einschluss in die Studie (Baseline $86,9 \pm 19 \text{ kg}$). Die Berechnung des BMIs ergab $28,0 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$. In der KG stieg das Körpergewicht nach sechs Monaten von $104,0 \pm 7,5 \text{ kg}$ auf $106,1 \pm 9,3 \text{ kg}$ und der BMI von $32,8 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ auf $33,4 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ an. Eine leichte Zunahme konnte für das mittlere Gewicht der RS (von $88 \pm 20,2 \text{ kg}$ auf $88,3 \pm 19,7 \text{ kg}$) gemessen werden, hingegen nahm das mittlere Gewicht in den NR von $86,4 \pm 19,1 \text{ kg}$ auf $86,1 \pm 16,5 \text{ kg}$ eher ab. Berechnet stieg der BMI in den RS von $27,2 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ auf $27,4 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$. Der BMI der NR veränderte sich in der SD ($28,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ versus $28,3 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$).

Die Anzahl der verschiedenen Medikamente wuchs in der TG von $7,3 \pm 2,5$ beim Einschluss auf $7,6 \pm 2,9$ sechs Monate nach Einschluss, wohin gegen die KG eine stabile Medikation aller Komorbiditäten aufwies ($7,7 \pm 3,9$ bei Einschluss und $7,7 \pm 4,0$ nach sechs Monaten). Ebenso blieb die Anzahl der Antihypertonika sowohl in der TG ($5,4 \pm 1,3$ versus $5,4 \pm 1,5$) als auch in der KG ($4,3 \pm 2,3$ versus $4,2 \pm 2,2$) annähernd gleich. Der Anteil der Patienten mit mehr als fünf Antihypertensiva verringerte sich in der TG von 81% auf 76% und verblieb stabil in der KG bei 50%. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass sowohl die RS ($6,9 \pm 2,9$ versus $7,4 \pm 3,8$) als auch die NR ($7,6 \pm 2,4$ versus $7,7 \pm 2,4$) mehr Medikamente einnahmen. Die antihypertensive Therapie wurde in der RS leicht von $5,4 \pm 1,5$ versus $5,6 \pm 2,0$ erhöht, dabei nahmen anstatt 86% nun 71% mehr als fünf Antihypertensiva ein. In der NR-Gruppe wurde die Anzahl der Blutdruckmedikamente leicht von $5,4 \pm 1,3$ auf $5,3 \pm 1,3$ reduziert. 71% der Patienten

nahmen im Vergleich zum Einschluss mit 79% fünf oder mehr Antihypertensiva ein.

4.2. RDN

Prozedural konnten bei den 21 Patienten der TG im Bereich der A.renalis rechts $4,6 \pm 1,1$ Ablationspunkte gesetzt werden. Mit mindestens fünf Ablationspunkten konnten 52% behandelt werden. Die linke A.renalis wurde an $4,6 \pm 1$ Punkten ablatiert. D.h. in 57% der linken Nierenarterien wurden mehr als fünf Punkte gesetzt. Bei beiderseitiger Betrachtung erhielten 29% der Patienten mehr als fünf Punkte (Tabelle 2).

In der Subgruppenanalyse RS *versus* NR gab es für die Prozedur keine signifikanten Therapieunterschiede. RS erhielten $4,7 \pm 1,4$ Punkte auf der rechten Seite gegenüber $4,6 \pm 1$ ($p \sim 0,79$) in den NR. Im Vergleich zu den NR mit 57% erhielten 43% der RS mehr als fünf Ablationspunkte ($p \sim 0,56$). Auf der linken Seite wurden in der RS-Gruppe $4,9 \pm 0,9$ gegenüber $4,5 \pm 1$ in den NR ($p \sim 0,442$) ablatiert.

4.3. Response-Rate

Das Ansprechen nach den unterschiedlichen Response-Kriterien ergab für die beiden verwendeten Geräte und die häusliche Blutdruckmessung unterschiedliche prozentuale Verteilungen (Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4).

Die Daten für das konventionelle Blutdruckmessgerät (Omron) sind in der Abbildung 2 dargestellt. Die Response nahm für das Responsekriterium „fünf Prozent“ zwischenzeitlich im Nachbeobachtungsverlauf anteilig zu und fiel nach sechs Monaten wieder ab. Der selbe Verlauf war im „Simplicity-Kriterium“ mit 10 mmHg [51] zu beobachten. Auf das Kriterium „zehn Prozent“ entfielen weniger RS. Dabei nahm die Response zum Beobachtungszeitpunkt „drei Monate“ zu und sank nach sechs Monaten nicht mehr ab, lag allerdings fünf Prozent unter der beiden anderen Kriterien.

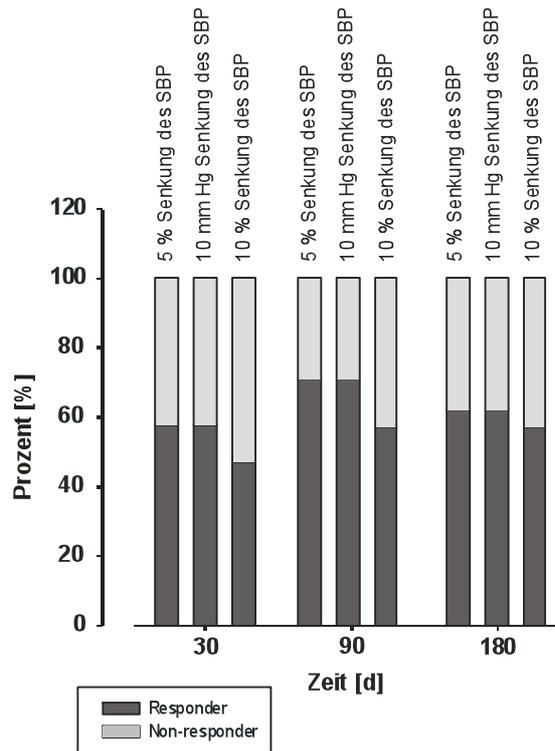


Abbildung 2: Response-Rate berechnet für den SBP (Omron™)

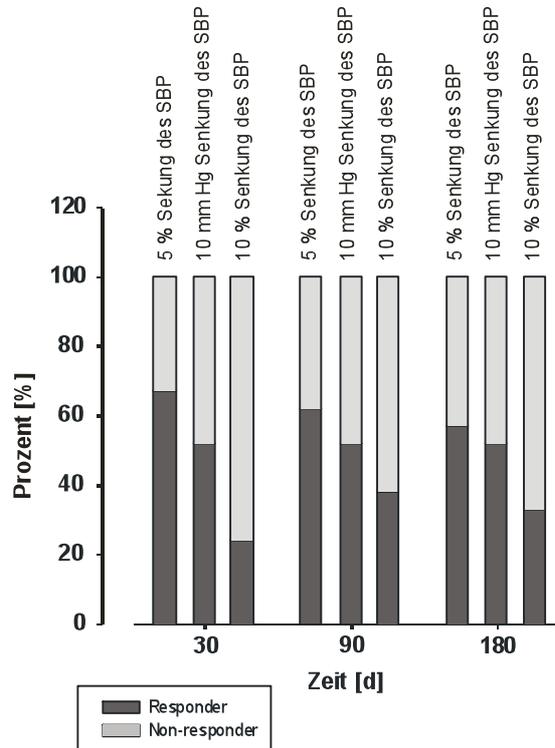


Abbildung 3: Response-Rate berechnet für den SBP (Arteriograph™)

Das Messverfahren, für das später die Aufteilung in die beiden Subgruppen der TG für den Arteriographen™ erfolgte, spiegelte ein verändertes Bild des

Ansprechens auf die Therapie wider (Abbildung 3). Die fünfprozentige Senkung nahm über die Nachbeobachtungszeit ab, wohingegen der Anteil der *Response* um 10 mmHg relativ stabil blieb, während der Anteil mit einer zehnpromzentigen Response im Verlauf zunahm und am Ende der Nachbeobachtungszeit wieder abfiel. Dabei lagen die beiden zuletzt genannten Kriterien nach sechs Monaten um 24% für den vordefinierten Therapieerfolg auseinander.

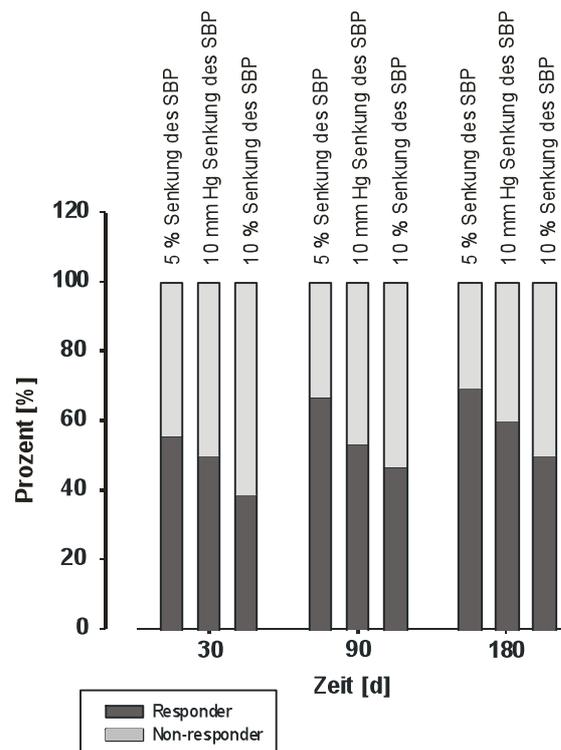


Abbildung 4: Response-Rate berechnet für den SBP (Blutdruckpässe)

Die *Response* war auf Basis der Blutdruckpässe höher als auf Basis der Arteriograph™ (Liegendmessungen) und niedriger als auf Basis der Office-Blutdruckmessungen mit dem Omron-Blutdruckmessgerät™ (Messung im Sitzen, Abbildung 4). In der genaueren Betrachtung der NR fiel auf, dass 20% der NR aus der Arteriograph™-Aufteilung in der häuslichen Messung als RS bei gleichen Response-Kriterien gewertet werden konnten.

4.4. Konventionelle Blutdruckmessung

4.4.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen

Im Sitzen kam es sowohl beim SBP als auch beim DBP in der TG bzw. innerhalb der RS im Verlauf nach drei und sechs Monaten zu einer signifikanten Blutdruckreduktion, im Gegensatz zu der KG und den NR.

Zum Zeitpunkt des Screenings (TG $169,0 \pm 12,5$ mmHg und KG $168,5 \pm 14,2$ mmHg) und des Einschlusses (TG $168,8 \pm 12,5$ mmHg und KG $162,2 \pm 11,6$ mmHg) konnte kein signifikanter Abfall des systolischen Blutdruckes beobachtet werden. Einen Monat postinterventionem betrug der p-Wert $p \sim 0,013$ (-6,3%) für die Verlaufsbeobachtung innerhalb der TG. Nach drei Monaten wird diese signifikante Blutdruckreduktion von 11,9% hochsignifikant mit einem p-Wert von $p \sim 0,003$. Diese Veränderung blieb mit einer Senkung von 10,9 % auch nach sechs Monaten erhalten ($p \sim 0,003$). In der KG konnte im Verlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Messpunkten nachgewiesen werden (Abbildung 5).

In der Subgruppenanalyse mittels einer ANOVA über die zwei Gruppen (NR und RS) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Aus der Abbildung 5 ist ersichtlich, dass es im Verlauf der RS zu einer signifikanten Senkung kam, jedoch nicht innerhalb der NR.

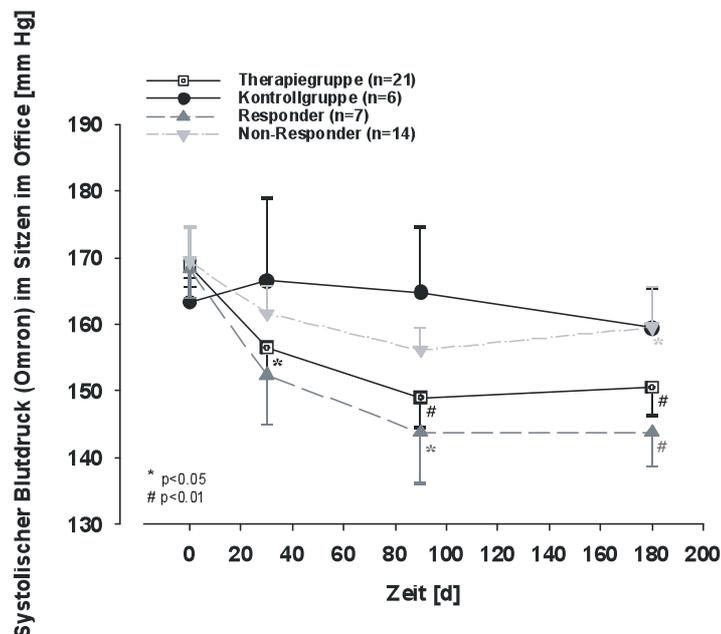


Abbildung 5: Systolischer Blutdruck im Sitzen (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

Der Verlauf des DBP zeigt, dass erst bei einem Nachsorgezeitpunkt ab drei Monate in der TG ein signifikanter Unterschied gegenüber dem Einschlusszeitpunkt erreicht wurde (einen Monat -4,6%, $p \sim 0,053$; drei Monate -8,7%, $p \sim 0,013$; und, sechs Monate -8,7%, $p \sim 0,012$). Vergleichbar wie bei dem SBP konnte in der KG im Verlauf des DBP kein signifikanter Unterschied gefunden werden (einen Monat -3,4%, $p \sim 0,781$; drei Monate -1,5%, $p \sim 0,329$; sechs Monate -1,6%, $p \sim 0,733$). Die Subgruppenanalyse innerhalb der Gruppen RS und NR verfehlte nach sechs Monaten mit $p \sim 0,103$ knapp und an den anderen Messzeitpunkten in der Verlaufsbeobachtung nach der RDN deutlich das Signifikanzniveau. Das Signifikanzniveau wurde bei den RS für den diastolischen Blutdruck nach drei (-10,0%, $p \sim 0,029$), wie auch nach sechs Monaten (-8,8%, $p \sim 0,038$) trotz eines leichten Anstieges erreicht, wie in Abbildung 17 dargestellt. Die NR veränderten sich zu keinem Zeitpunkt signifikant (Abbildung 17).

4.4.2. Systolischer und diastolischer Blutdruck im Liegen

Im Liegen konnte eine signifikante Senkung nach drei Monaten sowohl für die TG als auch nach sechs Monaten für die RS für den SBP gemessen werden, im Gegensatz zum DBP, wo für die KG, nicht jedoch für die TG, und RS eine signifikante Senkung gezeigt werden konnte.

Die beiden Gruppen – TG und KG – zeigten, dass sie im Verlauf zwischen dem Zeitpunkt des Screenings und der Einschlussuntersuchung keine signifikante SBP-Veränderung aufwiesen (TG $167,7 \pm 13,5$ mmHg versus $166,6 \pm 12,1$ mmHg, $p > 0,99$; KG $172,7 \pm 17,5$ mmHg versus $168,5 \pm 12,2$ mmHg, $p \sim 0,636$). Bei der Analyse der TG im Verlauf zeigte sich, dass nach einem Monat (-5,5%) mit einem p-Wert von 0,051 die Signifikanz knapp verfehlt wurde, dass nach drei Monaten (-7,7%) mit einem p-Wert von 0,008 eine signifikante Reduktion des SBP im Liegen erreicht werden konnte. Die Reduktion verlor nach sechs Monaten mit einem p-Wert von 0,117 ihre Signifikanz, wie auch in der Abbildung 18 dargestellt. In der KG wurde im Verlauf zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung des SBP im Liegen erreicht.

Die Subgruppenanalyse über zwei Gruppen (RS, NR) wies bei den ersten beiden Nachsorgeuntersuchungen keinen signifikanten Unterschied nach (einen Monat nach Einschluss $p \sim 0,345$, drei Monate nach Einschluss $p \sim 0,575$). Nach sechs

Monaten kam es zu einer deutlichen Reduktion in den RS, so dass in der Subgruppenanalyse ein signifikanter Unterschied entstand (RS $135,9 \pm 14,3$ mmHg *versus* NR $169,5 \pm 15,0$ mmHg; $p \sim 0,002$) (Abbildung 18).

In der Subgruppenanalyse des DBPs im Liegen zeigte der Vergleich beider Gruppen untereinander nach sechs Monaten einen signifikanten Unterschied (RS $71,3 \pm 3,4$ mmHg *versus* NR $89,4 \pm 10,2$ mmHg; $p \sim 0,006$). Zu den anderen Nachsorge-Zeitpunkten (einen Monat nach Einschluss $p \sim 0,355$ und drei Monate nach Einschluss $p \sim 0,262$) und im Rahmen des Screenings ($p \sim 0,771$) und der Baseline ($p \sim 0,358$) unterschieden sich die zwei Gruppen nicht signifikant.

In der Nachverfolgung der TG kam es, wie die Abbildung 19 zeigt, zu keiner signifikanten Veränderung des DBP im Liegen gegenüber dem Einschluss. Die KG erreicht nach einem Zeitraum von sechs Monaten ($-8,8\%$; $p \sim 0,009$) eine signifikante Reduktion des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Baseline. Beim Screening und bei Baseline ($93,3 \pm 14,6$ mmHg *versus* $94,7 \pm 18,1$ mmHg; $p \sim 0,826$) sowie zu den den beiden anderen Nachsorgeuntersuchungen ergaben sich, wie in Abbildung 19 aufgetragen, keine Signifikanzen. Einen ähnlichen Verlauf wie in der KG konnte für die RS in den Daten nachgewiesen und in der Abbildung 19 gezeigt werden (Screening $p \sim 0,356$; einen Monat $p \sim 0,633$; drei Monate $p \sim 0,196$, sechs Monate $p \sim 0,014$ mit einer Reduktion von $14,6$ mmHg). Die NR zeigten im Verlauf keine signifikante Veränderung des DBP (Abbildung 19).

4.5. Blutdruckpässe

4.5.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck

In den Blutdruckpässen sank sowohl der SBP als auch der DBP in der TG über die gesamten Nachsorgezeitpunkte im Gegensatz zu der KG.

Die Anzahl der Messwochen, Messtage und der Messpunkte unterschieden sich in der ANOVA weder zwischen der TG und der KG (Messwochen TG $22,5 \pm 8,8$ Wochen *versus* KG $23,8 \pm 1,9$ Wochen, $p \sim 0,754$; Messtage TG $157,7 \pm 61,8$ Tage *versus* KG $166,6 \pm 13,5$ Tage, $p \sim 0,754$; Messpunkte TG $322,9 \pm 158,5$ Punkte *versus* KG $377,8 \pm 71,8$ Punkte, $p \sim 0,462$) noch zwischen den RS und NR (Messwochen RS $21,4 \pm 10,9$ Wochen *versus* NR $23,1 \pm 8,0$ Wochen, $p \sim 0,698$; Messtage RS $150,0 \pm 76,2$ Tage *versus*

NR $161,5 \pm 56,0$ Tage, $p \sim 0,698$; Messpunkte RS $286,9 \pm 171,9$ Punkte *versus* NR $340,9 \pm 154,8$ Punkte, $p \sim 0,476$).

Die Behandlungsgruppe und die KG wiesen zum Bezugszeitpunkt (TG $156,2 \pm 12,9$ mmHg *versus* KG $161,2 \pm 15,1$ mmHg, $p \sim 0,717$), eine Woche vor der Ablation, keinen signifikanten Unterschied in den Messungen zu Hause zueinander auf. Während des Nachbeobachtungszeitraumes nahm der SBP in der TG nach einem Monat um 5,8% ($p < 0,01$) ab. Nach zwei weiteren Monaten war der SBP im Vergleich zum Bezugszeitpunkt um -7,2% ($p < 0,01$) verändert. Zum Abschluss der Nachuntersuchungen fiel der Durchschnittswert des SBP in den Blutdruckpässen der TG weiter ab (-10,6%, $p < 0,01$) (Abbildung 6). Die KG stieg im Verlauf der Nachuntersuchungen um maximal 4,2% an, um dann nach sechs Monaten um -3,6% zu fallen. Zu keinem Nachsorgezeitpunkt veränderte sich der SBP in der KG signifikant (Abbildung 6). Im Vergleich TG zur KG zeigte sich, dass sich die beiden Gruppen zum Zeitpunkt erster Monat ($p \sim 0,02$) und dritter Monat ($p \sim 0,023$) nach dem Eingriff unterschieden. Dieser Unterschied hob sich nach sechs Monaten mit einem p-Wert von $p \sim 0,216$ auf. Eine detailliertere Betrachtung des Verhaltens der TG ergab, dass bereits eine Woche nach der Behandlung eine Senkung des Blutdruckes um 11,7 mmHg erfolgte ($156,2 \pm 12,9$ mmHg *versus* $144,5 \pm 16,0$ mmHg, $p < 0,01$). Diese Blutdruckreduktion konnte auch in den weiteren Wochen auf diesem Signifikanzniveau gehalten werden (zweite Woche $156,2 \pm 12,9$ mmHg *versus* $144,0 \pm 14,7$ mmHg, $p < 0,01$). Die Aufschlüsselung der TG in die beiden Subgruppen zeigte eine stärkere Blutdrucksenkung in den RS als in den NR, wobei die beiden Subgruppen in der ANOVA keine signifikanten Unterschiede ergaben. Die Verläufe der Subgruppe (abgebildet in Abbildung 6) führten dazu dass für die RS eine signifikante Senkung nach drei Monaten ($p \sim 0,020$) sowie für die NR nach einem Monat ($p \sim 0,010$), nach drei Monaten ($p \sim 0,005$) und nach sechs Monaten ($p \sim 0,004$) bei Berücksichtigung der kompletten Datensätze erreicht wurde.

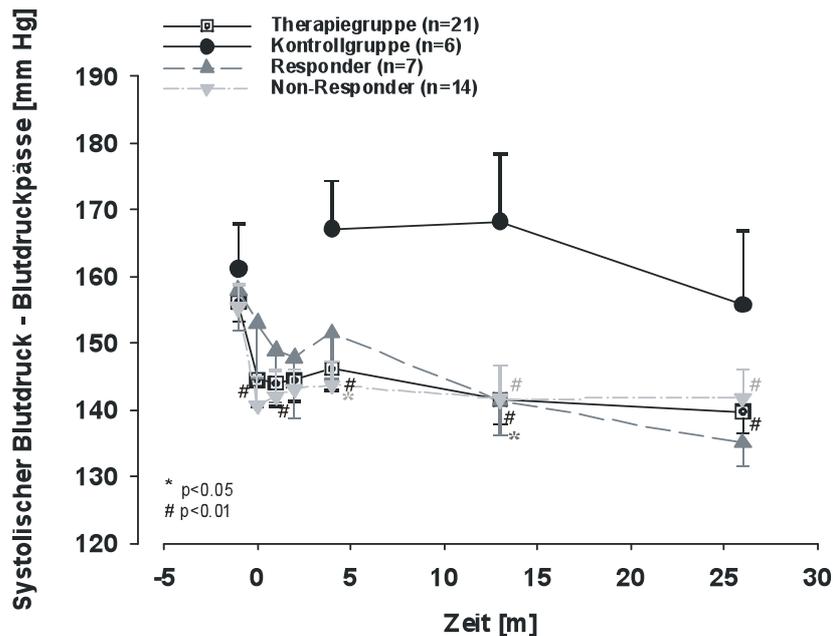


Abbildung 6: Systolischer Blutdruck im Blutdruckpass (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

Der DBP der TG sank von vor dem Eingriff nach einem Monat um 5,7% ($p \sim 0,01$), um 6,8% nach drei Monaten ($p < 0,001$) und um 5,1% nach sechs Monaten ($p < 0,001$) (Abbildung 20). Für die KG konnte ein relativ konstanter Verlauf des DBP mit einer maximalen Änderung nach drei Monaten von +3,1% bestimmt werden

(Abbildung 20). Dabei erreichten diese Veränderungen allerdings kein statistisch signifikantes Niveau. Der statistische Vergleich in der ANOVA zwischen den Gruppen ergab keine Signifikanzen zwischen den Gruppen. Die Betrachtung der Wochen direkt nach der Ablation zeigte ebenfalls mit dem p-Wert $p \sim 0,001$ eine Woche nach dem Eingriff und $p \sim 0,001$ zwei Wochen nach dem Eingriff eine signifikante Reduktion des DBP.

Die Subgruppenanalyse des DBP ergab für die RS eine signifikante Veränderung nach einem Monat mit einem p-Wert von $p \sim 0,049$. Eine Signifikanz konnte ebenfalls nach drei Monaten beobachtet werden ($p \sim 0,01$), die jedoch nach sechs Monaten nicht mehr erreicht wurde ($p \sim 0,97$) (Abbildung 20). In den NR konnte über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum zu den drei bisher genannten Vergleichspunkten eine statistisch signifikante Veränderung berechnet werden (einem Monat: -5,7%, $p \sim 0,015$; drei Monaten: 7,8%, $p \sim 0,01$; sechs Monaten: -9,7%, $p \sim 0,001$) (Abbildung 20).

Im Vergleich zwischen den Messmittelwerten im Krankenhaus mittels des Omrons im Sitzen und den Wochenmittelwerten zu den entsprechenden Zeiträumen zeigte sich weder in der gesamten TG noch in der KG, ebenso wenig in der Subgruppe der RS oder der NR, ein signifikanter Unterschied für den SBP und DBP. Die prozentuale Abweichung für die TG lag für die systolischen Werte zwischen 92% und 95% und für die diastolischen Werte zwischen 101% und 103%. Die Auflösung in die Subgruppen ergab, dass sich in der Gruppe der RS die beiden Mittelwerte für die entsprechenden Zeiträume in der Systole zwischen 94% und 99% und in der Diastole zwischen 102% bis 108% unterschieden. Die NR lagen mit den prozentualen Unterschieden in der Systole zwischen 89% und 92% und in der Diastole zwischen 91% und 93%. Die KG erreichte in den Blutdruckmessungen im Blutdruckpass systolische Werte zwischen 96% und 99% und diastolische Werte zwischen 95% und 101%.

4.5.2. Pulsdruck

Für die Beobachtungsphase konnte eine signifikante Senkung bis zum Dreimonats- Zeitpunkt in der TG beobachtet werden, die ebenfalls in der NR-Gruppe messbar war. Diese Senkung unterschied sich zu den Beobachtungszeitpunkten einen Monat und drei Monate nach der PRD signifikant von der KG.

Der PP, ermittelt für die TG, fiel im Beobachtungszeitraum innerhalb der ersten zwei Wochen mit einer Signifikanz von $p \sim 0,022$ nach der ersten Woche und $p \sim 0,006$ nach der zweiten Woche. Im weiteren Verlauf zu den regulären Nachsorgeuntersuchungen nach einem Monat (-8,0%, $p \sim 0,025$), nach drei Monaten (-10,0%, $p \sim 0,003$) und sechs Monaten (-12,9%, $p \sim 0,116$) zeigte sich ebenso in der Anova im Vergleich zu der KG nach einem Monat mit einem p-Wert von $p \sim 0,018$ (TG $60,8 \pm 12,2$ mmHg versus KG $79,6 \pm 15,0$ mmHg) und nach drei Monaten mit einem p-Wert von $p \sim 0,032$ (TG $59,5 \pm 13,1$ mmHg versus KG $80,3 \pm 15,4$ mmHg) ein signifikanter Unterschied, wie in Abbildung 7 dargestellt. Zu den anderen Zeitpunkten ergab die ANOVA keine Signifikanzen (vor RDN, $p \sim 0,487$, sechs Monate nach RDN, $p \sim 0,094$).

Die ANOVA innerhalb der Subgruppen zwischen den RS und den NR verfehlte nach sechs Monaten mit einem p-Wert von $p \sim 0,058$ knapp das Signifikanzniveau. Dabei zeigte sich innerhalb der RS im Verlauf keine signifikante Reduktion (nach einem Monat $-3,5\%$, $p \sim 0,572$; nach drei Monaten $-9,4\%$, $p \sim 0,125$; und nach sechs Monaten $-24,4\%$, $p \sim 0,382$). Innerhalb der NR zeigte sich bei den ersten beiden Nachsorgeuntersuchungen eine signifikante Senkung des PP (nach einem Monat $-10,1\%$, $p \sim 0,022$; nach drei Monaten $-10,4\%$, $p \sim 0,018$). Dieses Signifikanzniveau konnte nach sechs Monaten nicht gehalten werden ($-7,5\%$, $p \sim 0,264$).

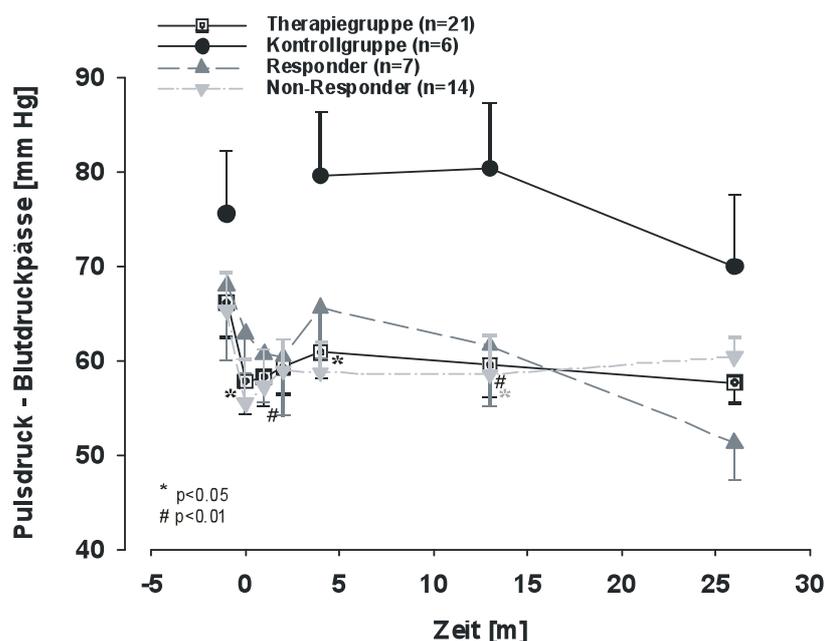


Abbildung 7: Pulsdruck im Blutdruckpass (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

4.5.3. Herzfrequenz

Die HR zeigte in den unterschiedlichen Gruppen und zu den unterschiedlichen Zeitpunkten keine Signifikanzen.

Die HR blieb innerhalb der TG mit einer maximalen Änderung des Mittelwertes von $-0,6$ Bpm relativ gleich und erreichte zu keinem Zeitpunkt, wie in Abbildung 21 dargestellt, ein signifikantes Niveau. Die KG stieg im Verlauf der Beobachtungszeit um $5,9$ Bpm durchschnittlich an, erreichte aber ebenso wenig wie die TG zu keinem Zeitpunkt einen p-Wert, der kleiner als $0,05$ war. Die ANOVA ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, ebenso wenig wie die ANOVA für die Subgruppenanalyse.

In der Betrachtung der beiden Subgruppen setzte sich das relativ stationäre Bild der HR aus der Gesamtgruppenbetrachtung fort. Die durchgeführten gepaarten

t-Tests ergaben weder für die RS noch für die NR eine signifikante Veränderung im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen (Abbildung 21).

4.6. Arteriograph – peripherer Blutdruck, zentrale Hämodynamik und Arterielle Gefäßsteifigkeit

4.6.1. Peripherer systolischer und diastolischer Blutdruck

In den Messungen des SBPs und des DBPs sanken die Werte der TG im Vergleich zum Verlauf der KG und der NR drei und sechs Monate nach RDN bzw. für die RS einen und sechs Monate post interventionem signifikant.

Der SBP der TG fiel um 3,8 % von der Screening Untersuchung zur Baseline ($p \sim 0,279$). Im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes zeigte sich am Morgen präinterventionem der SBP stabil (-1,0%, $p \sim 0,469$) und im stationären Verlauf kam es zu einer signifikanten Blutdruckreduktion einen Tag nach der Intervention (-8,1%, $p \sim 0,001$). Im weiteren Therapieverlauf stieg der SBP einen Monat an (-4,6%, $p \sim 0,097$) und stabilisierte sich schließlich bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit, wie in Abbildung 8 gezeigt, (drei Monate -7,7%, $p \sim 0,009$; sechs Monate -6,1%, $p \sim 0,009$). Genauso, wie die gesamte TG, zeigte auch die KG ein nicht signifikantes Absinken des Blutdruckes zwischen dem Screening und der Baseline. Wie aus Abbildung 8 deutlich wird, konnte für die KG im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden, wobei es zwischenzeitlich nach drei Monaten zu einem deutlichen Absinken in absoluten Werten kam. Berechnungen zu den Subgruppenanalysen innerhalb der TG ergaben, dass die Gruppen sich statistisch signifikant einen Tag postinterventionem (RS $134,9 \pm 9,4$ mmHg versus NR $149,4 \pm 16,1$ mmHg, $p \sim 0,041$) und sechs Monate postinterventionem (RS $130,6 \pm 15,5$ mmHg versus NR $156,1 \pm 10,8$ mmHg, $p < 0,001$) unterschieden. Zu den anderen Zeitpunkten unterschieden sich die beiden Subgruppen nicht signifikant (Screening $p \sim 0,087$; einen Monat $p \sim 0,203$; drei Monate RS $p \sim 0,651$). Bei der Verlaufsbeobachtung der Respondergruppe, abgebildet in Abbildung 8, wurde ersichtlich, dass sich der Blutdruck über die ersten drei Messzeitpunkte stabil verhielt. Einen Tag postinterventionem kam es zu einem signifikanten Abfall um 13,4% im Vergleich zur Baseline mit einem p-Wert von 0,002. In der Nachverfolgung stieg der

Blutdruck zwischenzeitlich wieder an, bevor er zur Kontrolle nach sechs Monaten wieder abfiel. Der Blutdruck blieb zum Zeitpunkt „einen Monat“ weiterhin signifikant reduziert (-8,9%, $p \sim 0,009$), bevor er zum Zeitpunkt „drei Monate“ das Signifikanzniveau verlor (-8,0%, $p \sim 0,261$) und sechs Monate nach der Intervention wieder statistisch signifikant reduziert im Vergleich zur Baseline gemessen werden konnte (-16,1%, $p < 0,001$). In der Gruppe der NR zeigte sich einen Tag nach der Ablation (-5,4%, $p \sim 0,045$) und drei Monate nach der Ablation (-7,5%, $p \sim 0,009$) eine statistisch signifikante Reduktion des SBP. An den anderen Zeitpunkten kam es bei den Patienten, wie in Abbildung 8 aufgetragen, zu keinen anderen signifikanten Veränderungen, wobei der Blutdruck im Verlauf der Nachsorgeuntersuchung nach sechs Monaten leicht reduziert fast den Ausgangswert erreichte.

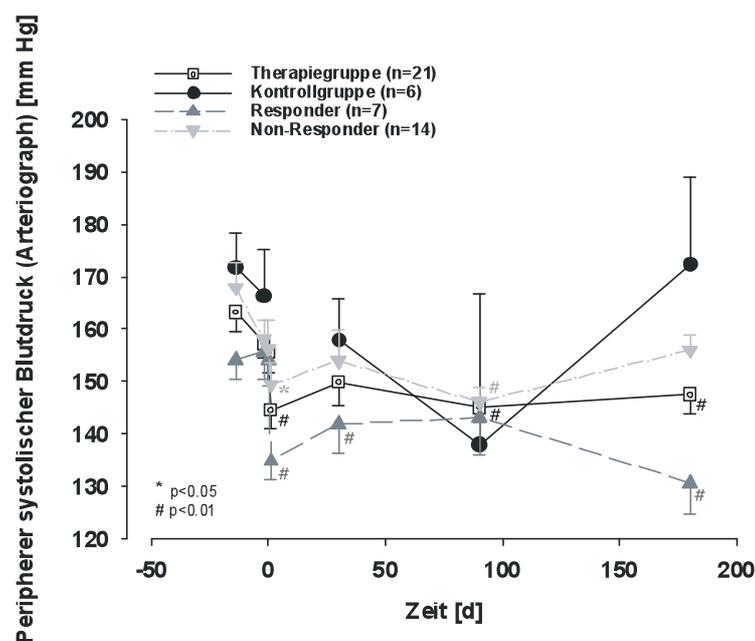


Abbildung 8: Systolischer Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

Der DBP der TG verhielt sich vergleichbar wie der SBP. Es kam vom Screening zur Baseline zu einer Reduktion des DBP (um -2,6%, $p \sim 0,309$). Einen Tag nach der Ablation kam es zu einem signifikanten Abfall des DBP (-12,9%, $p < 0,001$). Ein Signifikanzniveau des Blutdruckabfalls wurde bis zum Ende des Follow-ups (einen Monat -5,9%, $p \sim 0,025$; drei Monate -6,6%, $p \sim 0,021$; und sechs Monate -7,2%, $p \sim 0,028$) gehalten. Der DBP innerhalb der KG differierte zwischen den einzelnen Zeitpunkten erheblich, erreichte jedoch zu keinem Zeitpunkt ein

signifikantes Niveau, wie in Abbildung 22 dargestellt. In der RS sank der DBP, wie in der gesamten TG, ebenfalls nach der Screening-Visite nicht signifikant. Nach der Ablation fiel der DBP deutlich mit einem p-Wert von 0,002 um 13,3%. Eine signifikante Reduktion wurde einen Monat ($p \sim 0,079$) und drei Monate ($p \sim 0,221$) nach der Ablation nicht mehr erreicht (Abbildung 21). Sechs Monate nach der Ablation sank der DBP signifikant um ca. 17,1 % ($p \sim 0,041$). Die Gruppe der NR fiel mit dem DBP signifikant um 12,8% einen Tag nach der Ablation gegenüber der Baseline ab ($p < 0,001$). Sowohl im Vergleich zwischen der Messung vor der Ablation ($p \sim 0,080$) als auch drei Monate nach der Ablation ($p \sim 0,061$) verfehlte der gepaarte T-test knapp das Signifikanzniveau. In der Abbildung 22 wird deutlich, dass beim Screening ($p \sim 0,862$), einen Monat ($p \sim 0,179$) und sechs Monate postinterventionem ($p \sim 0,364$) die statistischen Betrachtungen der einzelnen Messpunkte keinen signifikanten Unterschied gegenüber der Baseline zeigten. In der Subgruppenanalyse errechnete sich zwischen der Gruppe der RS und der NR nach sechs Monaten ein p-Wert auf Signifikanzniveau ($p \sim 0,001$). Zu den anderen Zeitpunkten unterschieden sich die Gruppen nicht (Screening $p \sim 0,449$, einen Monat $p \sim 0,079$, drei Monate $p \sim 0,183$) (Abbildung 22).

4.6.2. Mittlerer arterieller Blutdruck und peripherer Pulsdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) sank in der TG zu jedem Zeitpunkt, unter den RS außer nach drei Monaten und unter den NR nach drei Monaten signifikant. Für den PP konnte eine Messung mit signifikantem Niveau in der TG und bei den NR nach drei Monaten sowie bei den RS nach sechs Monaten durchgeführt werden.

Der MAD in der TG sank, wie in der Abbildung 23 ablesbar, vor der Intervention kontinuierlich bis zum Morgen der Ablation ab (Screening $p \sim 0,245$; Ablation $p \sim 0,281$), erreichte jedoch zu keinem Zeitpunkt an den einzelnen Messzeitpunkten ein signifikantes Niveau. Nach der Intervention konnte für die TG an jedem einzelnen Termin zum Follow-up ein signifikant niedriger MAD im Vergleich zur Baseline gemessen werden. Dabei fiel der Blutdruck einen Tag nach der Intervention prozentual am stärksten, ablesbar auch am Kurvenverlauf der Abbildung 23, mit 10,7% ab ($p < 0,001$). Danach stieg der MAD im Vergleich zur ersten postinterventionellen Messung wieder an, blieb jedoch im Vergleich zur

Baseline auf einem signifikanten Niveau (einen Monat -5,3%, $p \sim 0,035$; drei Monate -7,0%, $p \sim 0,011$; sechs Monate -6,7%, $p \sim 0,014$). Der Verlauf der KG zeigte eine Senke des Verlaufes bei drei Monaten (-19,3 %), die jedoch kein Signifikanzniveau im gepaarten t-Test gegenüber der Baseline erreichte ($p \sim 0,311$). Die anderen Werte im Verlauf zeigten, wie in der Abbildung 23 dargestellt, keine Signifikanz (Screening $p \sim 0,584$; einen Monat $p \sim 0,315$; sechs Monate $p \sim 0,716$). In der Respondergruppe blieb der MAD praeinterventionel bei einem stabilen Wert, bevor dieser einen Tag nach der Intervention signifikant um ungefähr 13,2 Prozent abfiel ($p < 0,001$). Einen Monat nach der Ablation stieg der Blutdruck leicht an, blieb jedoch mit -8,6% Veränderung auf einem signifikanten Niveau ($p \sim 0,017$). Nach drei Monaten ging dieses Signifikanzniveau verloren ($p \sim 0,215$). Sechs Monate nach der Ablation erreichte die Gruppe der RS den niedrigsten MAD im gesamten Studienzeitraum (-16,5%, $p \sim 0,008$). Im Vergleich wurde in der Gruppe der NR sechs Monate nach Ablation fast der Wert der Baseline gemessen, dargestellt in Abbildung 23. Zur Baseline sank der MAD im Vergleich zum Screening ab, jedoch nicht auf ein signifikantes Niveau (-3,4%, $p \sim 0,365$). Diese Reduktion des MADs setzte sich am Morgen vor der Intervention fort (-3,2%, $p \sim 0,166$), erreichte einen Tag postinterventionel einen signifikant erniedrigten MAD (-9,6%, $p \sim 0,003$). Im Rahmen der Nachuntersuchungen stieg der MAD im Vergleich zur Messung einen Tag postinterventionel wieder an. Wie in der Abbildung 23 zu sehen, erreichte der Anstieg jedoch nicht den durchschnittlichen MAD der Baseline-Messung (einen Monat -3,9%, $p \sim 0,344$; drei Monate -6,8%, $p \sim 0,026$). Der Vergleich der beiden Subgruppen, RS und NR, zeigte, dass diese beiden sich nach sechs Monaten ($p < 0,001$) signifikant unterschieden, verfehlten nach einem Tag sie mit einem p-Wert von 0,086 knapp das Signifikanzniveau. An den anderen Messzeitpunkten ergab die statistische Betrachtung der Ergebnisse p-Werte, die größer als 0,1 waren (Screening $p \sim 0,189$; Baseline $p \sim 0,224$; einen Monat $p \sim 0,102$; drei Monate $p \sim 0,270$) (Abbildung 23).

In der TG nach drei Monaten konnte ein Abfall des PPs (-9,3%), der ein signifikantes Niveau mit einem p-Wert von 0,039 erreichte, beobachtet werden, dargestellt in Abbildung 9. Als höchster PP wurde in der TG der Wert zum Screening gemessen, der jedoch im Vergleich zur Baseline nicht signifikant höher

war ($p \sim 0,512$). Der Wert am Morgen vor der Ablation war mit $64,4 \pm 12,1$ mmHg dem Wert der Baseline sehr nahe ($p \sim 0,995$). Einen Tag nach der Ablation sank der Wert unter den Wert der Baseline-Messung ($p \sim 0,562$), blieb jedoch, ebenso wie der Wert nach einem ($p \sim 0,529$) und nach sechs Monaten ($p \sim 0,147$), statistisch nicht signifikant. Die Senke der KG in dem Verlauf des MADs setzte sich ebenfalls im PP fort (Abbildung 9). Mit 10,6% Absenkung erreichte dieser Abfall in der KG kein signifikantes Niveau ($p \sim 0,568$). Eine weitere parallele Beobachtung zu dem MAD ergab, dargestellt in Abbildung 9, dass der Blutdruck bis zum Zeitpunkt leicht abfiel und zum Ende mindestens den Wert der Baseline-Untersuchung erreichte. Die Respondergruppe erreicht nach sechs Monaten gegenüber der Baseline ein signifikantes Niveau ($p \sim 0,047$), verpasste jedoch nach einem Tag postinterventionel mit einem p-Wert von 0,092 das Signifikanzniveau. Im Gegensatz zu den anderen peripheren Blutdruckparametern konnte ein nicht-signifikanter Anstieg zwischen dem Screening und der Baseline um 10,2% gemessen werden. Im Verlauf stellte sich der PP stationär am Tag der Ablation gemessen als leicht aber nicht signifikant rückläufig dar. Nach einem Monat war der PP gegenüber der Baseline um 9,7% gesunken ($p \sim 0,198$), vergleichbar mit dem Wert nach drei Monaten ($p \sim 0,415$). Die NR zeigten eine signifikante Abnahme (10,3%) des PP nach drei Monaten gegenüber der Baseline ($p \sim 0,017$). Im Vergleich zur Respondergruppe wies die Gruppe der NR eine signifikante Abnahme zwischen dem Screening und der Baseline auf (-16,2%, $p \sim 0,015$). An den weiteren Messpunkten konnte keine signifikanten PP gemessen werden, wie in Abbildung 9 dargestellt. Die Subgruppenanalyse ergaben zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der RS und der NR (Screening $p \sim 0,123$; Baseline $p \sim 0,427$; einen Tag nach Intervention $p \sim 0,139$; einen Monat nach Ablation $p \sim 0,702$; drei Monate $p \sim 0,357$; sechs Monate $p \sim 0,137$) (Abbildung 9).

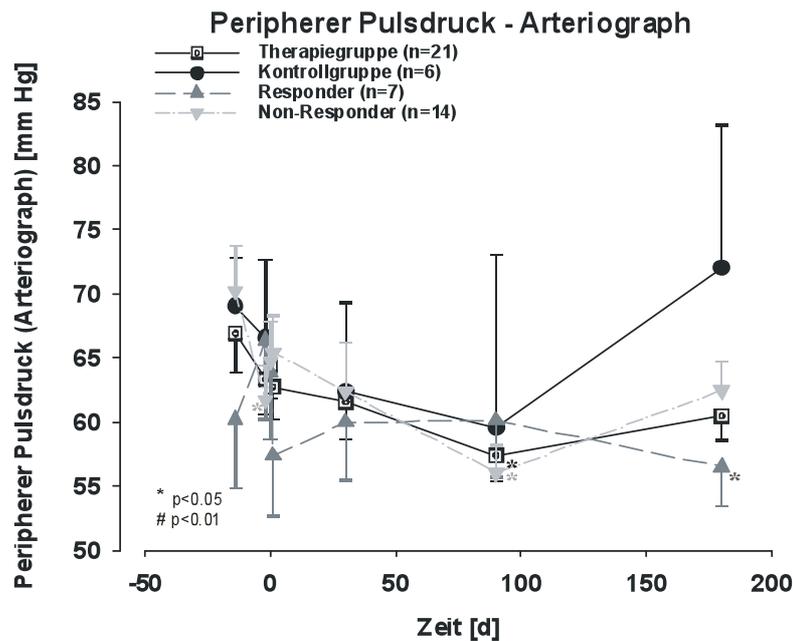


Abbildung 9: Peripherer Pulsdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

4.6.3. Herzfrequenz

In der HR konnte eine postinterventionelle Senkung der Schlagfrequenz nach sechs Monaten innerhalb der RS beobachtet werden.

Die HR sank zwischen den beiden Messpunkten Screening und Baseline um 5,7% ($p \sim 0,344$). Im weiteren Verlauf, graphisch in der Abbildung 24 aufgetragen, veränderte sich die HR in der gesamten TG zwischen den einzelnen Messungen in höhere wie auch in niedrigere Bereiche, erreichte jedoch nie ein signifikantes Niveau. Die KG zeigte zwischen dem Screening und der Baseline einen Anstieg um 3,7% ($p \sim 0,532$). Einen Monat nach dem Einschluss fiel die HR annähernd auf den Wert des Screenings, blieb weiterhin im Vergleich zur Baseline nicht signifikant ($p \sim 0,454$). Zwischen der Baseline und der Messung nach drei Monaten kam es zu einem deutlichen aber nicht-signifikanten Abfall um 16,9% ($p \sim 0,435$), gefolgt von einem nicht signifikanten Anstieg nach sechs Monaten ($p \sim 0,784$). Bei Auswertung der Ergebnisse der RS vom Screening verringerte sich die HR um durchschnittlich einen Schlag pro Minute ($p \sim 0,344$). In der RS fiel die HR um 5,8% bis zur Messung nach sechs Monaten ab ($p \sim 0,011$). Die weiteren Senkungen zwischen der Baseline und dem Endpunkt erreichten kein signifikantes Niveau. Eine Reduktion der HR zwischen dem Screening und der Baseline konnte ebenfalls in der Gruppe der NR (7,6%, $p \sim 0,033$), verfolgbar in Abbildung 24,

beobachtet werden. Im weiteren Verlauf erreichten die NR nach der initialen Senkung der HR bis zur Baseline nach sechs Monaten den Wert der Baseline-Untersuchung. Die Verlaufsuntersuchungen führten zu keinen signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Einschluss der Patienten in die Studie. Die Analyse der Subgruppen gegeneinander zeigten im Verlauf der Nachuntersuchungen keine signifikanten Veränderungen (einen Tag nach Ablation $p \sim 0,251$, drei Monate $p \sim 0,497$, sechs Monate $p \sim 0,580$) (Abbildung 24).

4.6.4. Brachialer und aortaler Augmentationsindex

Der Alxbra erreichte in der TG im Beobachtungsverlauf nach drei und sechs Monaten, die RS nach sechs und die NR nach drei Monaten im Gegensatz zur KG eine signifikante Reduktion, welche bis auf die NR auf den Alxao übertragen werden konnte.

Der Alxbra stieg in der TG zwischen dem Screening und der Aufnahme zur Ablation um 31,4% ($p \sim 0,326$) an. Während des stationären Aufenthaltes sank der Alxbra bis zum Wert einen Tag nach der Ablation kontinuierlich ab und erreichte am Tag der Entlassung, einen Tag postinterventionel, eine signifikante Reduktion (einen Tag postinterventionel -86,1%, $p \sim 0,003$). Nach einem Monat war der Alx angestiegen und im Vergleich zur Baseline-Messung nicht mehr signifikant erniedrigt ($p \sim 0,145$). Im weiteren Verlauf erreichte die Reduktion ein signifikantes Niveau, wobei nach sechs Monaten der Wert im Vergleich zur Nachuntersuchung nach drei Monaten wieder um 108% angestiegen war (drei Monate -72,7%, $p \sim 0,038$; sechs Monate -43,1%, $p \sim 0,047$). Die KG sank zwischenzeitlich mit dem Alxbra nach drei Monaten, ohne Signifikanzniveau zu erreichen. Im Verlauf, dargestellt in Abbildung 25, lagen die weiteren Messungen im Vergleich zur Baseline dichter am Bezugswert und stiegen nach einem anfänglichen Anstieg zwischen Screening und Einschluss ($p \sim 0,820$) und einer darauffolgenden Senke ($p \sim 0,307$) zum Ende des Beobachtungszeitraumes (sechs Monate $p \sim 0,445$) wieder an, ohne den Ausgangswert zu erreichen. In der Respondergruppe blieb der Alxbra zwischen der Screening-Untersuchung und der Baseline fast konstant ($p \sim 0,998$). Im Rahmen des stationären Aufenthaltes, dargestellt in Abbildung 25, sank der Alxbra, wie in der gesamten TG, kontinuierlich ab. Dabei führte die Veränderung des Alxbra einen Tag nach der Ablation zum Erreichen eines

signifikanten Niveaus ($p \sim 0,005$). Trotz einer Reduktion des Alxbra nach einem Monat ($p \sim 0,653$) gegenüber der Baseline erreichte dieser, genauso wie nach drei Monaten ($p \sim 0,449$), kein signifikantes Niveau. Mit einer Veränderung von -122,8% wurde nach sechs Monaten eine Senkung gegenüber der Baseline im Alxbra erreicht ($p \sim 0,025$). In der Gruppe der NR kam es nach drei Monaten zu einer Senkung um -65,5%, so dass, wie in anderen Parametern, eine Senke im Kurvenverlauf zu erkennen war ($p \sim 0,043$) (Abbildung 25). Am ersten postinterventionellen Tag verfehlten die NR mit einem p-Wert von 0,061 knapp das Signifikanzniveau. An den weiteren Messpunkten veränderte sich zwar der Messwert, verfehlte aber deutlich das Signifikanzniveau. Ein Vergleich beider Gruppen zeigte, dass die beiden Subgruppen sich beim Screening ($p \sim 0,384$) und auch bei der Baseline ($p \sim 0,142$) nicht unterschieden. Am Morgen der Intervention verpasste der Gruppenvergleich mit $p \sim 0,065$ knapp das Signifikanzniveau. An den nächsten Messpunkten unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht (einen Tag postinterventionem $p \sim 0,136$; einen Monat $p \sim 0,352$; drei Monate $p \sim 0,439$), bevor nach sechs Monaten mit einem p-Wert von 0,059 ein Wert von kleiner 0,05 fast erreicht wurde (Abbildung 25).

Der Alxao verhielt sich ähnlich dem Verlauf des brachial bestimmten Alx (Abbildung 10). Die TG fiel nach einer relativ konstanten Verlaufsbeobachtung innerhalb der ersten drei Messungen um ungefähr 18,2% am Tag nach der Intervention statistisch signifikant ($p \sim 0,003$) ab. Einen Monat nach dem Eingriff erreichte der Alx fast den Ausgangswert der Baseline ($p \sim 0,144$), um dann in der Visite um 19,7% drei Monate postinterventionem auf den niedrigsten Wert von 38,7% zu fallen ($p \sim 0,045$). Dieses signifikante Niveau blieb auch nach sechs Monaten zum Ende des Beobachtungszeitraumes erhalten, wobei der Alxao in absoluten Zahlen wieder angestiegen war ($p \sim 0,047$). Nach einem initialen Anstieg (Abbildung 10) zwischen Screening und Baseline zeigte sich nach einem Monat eine nicht signifikante Reduktion ($p \sim 0,652$), die sich auch nach drei Monaten fortsetzte ($p \sim 0,158$). Sechs Monate nach Studienbeginn konnte für die KG fast der Ausgangswert der Baseline bzw. des Screenings gemessen werden. Im Verlauf der RS zeigte sich ebenfalls ein initiales, konstantes bzw. nicht-signifikantes veränderndes Niveau (Abbildung 10), das von einer deutlichen Absenkung einen Tag post interventionem um relative 26,7% bezogen auf die basale Untersuchung

($p \sim 0,005$) gefolgt war. Einen Monat nach der Intervention war der Alxao vom niedrigsten Wert wieder angestiegen ($p \sim 0,647$), um dann nach drei Monaten wieder abzusinken ($p \sim 0,447$). Mit 33,3% errechnetem Alxao erreichte die Gruppe der RS nach sechs Monaten nicht ganz den Wert einen Tag nach der RDN, jedoch dafür ein signifikantes Niveau ($p \sim 0,024$). In der Gruppe der NR wurde zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung des Alxao erreicht, wobei einen Tag nach der Intervention ($p \sim 0,061$) und drei Monate nach der Intervention ($p \sim 0,070$) das Signifikanzniveau von kleiner 0,05 nur knapp verfehlt wurde. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen zu jedem einzelnen Messpunkt erreichten die beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Screening $p \sim 0,385$; Baseline $p \sim 0,143$; Ablation $p \sim 0,065$; einen Tag post interventionem $p \sim 0,137$; einen Monat $p \sim 0,352$, drei Monate $p \sim 0,694$). Allerdings zeigte sich der Unterschied zum Zeitpunkt der Ablation $p \sim 0,065$ und im Verlauf nach sechs Monaten $p \sim 0,059$ mit einer Tendenz bei einem knapp verfehlten Signifikanzniveau.

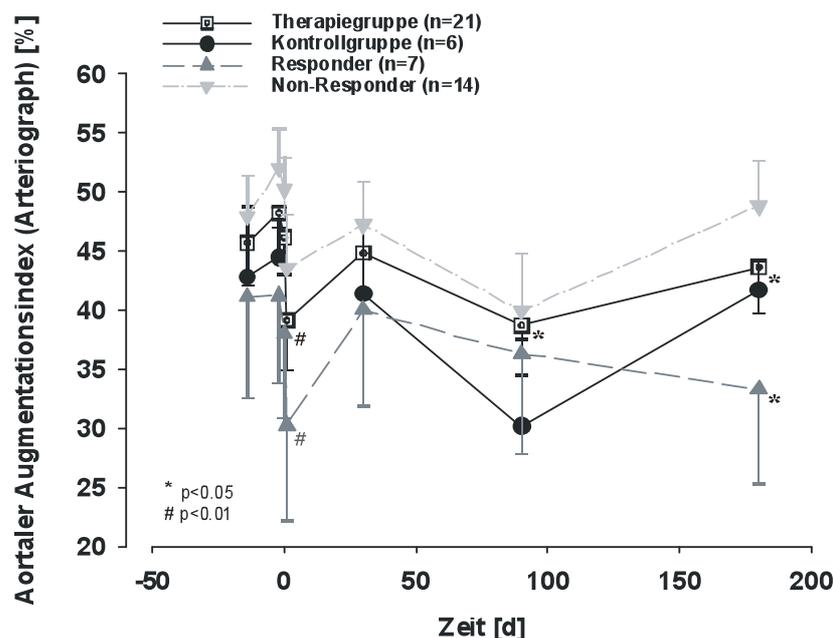


Abbildung 10: Aortaler Augmentationsindex für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

4.6.5. Aortaler systolischer und diastolischer Blutdruck

Für den SBPao in der TG konnte eine Reduktion nach drei und sechs, für die RS nach einem und nach sechs Monaten, sowie im DBPao in der TG nach einem und nach drei und in den RS nach sechs Monaten erreicht werden.

Zwischen dem Screening und der Baseline nahm der SBPao um ungefähr 3,3% ab ($p \sim 0,389$). Eine vergleichbare Veränderung konnte auch im Rahmen des stationären Aufenthaltes vor der Ablation beobachtet werden (-1,8%, $p \sim 0,264$), die sich auch einen Tag nach dem Eingriff mit -10,7% ($p < 0,001$), wie in Abbildung 11 gezeigt, fortsetzte. Von diesem Wert stieg der SBPao im Verlauf zur zweiten Nachsorgeuntersuchung einen Monat nach der Intervention wieder an und verlor knapp das Signifikanzniveau ($p \sim 0,088$). Vergleichbar wie in anderen Parametern sank der SBPao um 13,9% drei Monate nach dem Eingriff auf ein Minimum ($p \sim 0,026$) und zeigte zum Ende der Nachbeobachtungsphase einen Anstieg von diesem niedrigen Wert, blieb aber unter dem Wert einen Monat nach dem Eingriff ($p \sim 0,019$). Die KG verhielt sich im Verlauf ähnlich dem der NR. Es kam bis zum Zeitpunkt nach drei Monaten (-19,9%, $p \sim 0,296$) zu einer Reduktion des SBPao, um dann nach sechs Monaten den Ausgangswert der Baseline mit einer Veränderung um 2,4% fast wieder zu erreichen ($p \sim 0,733$). Der durchschnittliche SBPao der RS war zum Zeitpunkt der Baseline um 6,1 mmHg niedriger als der Wert der NR ($p \sim 0,431$). Zum Screening ($p \sim 0,051$) war der Unterschied zwischen den Gruppen ebenso wenig signifikant, wie zum Messpunkt einen Monat ($p \sim 0,166$) und drei Monate ($p \sim 0,780$) nach der Intervention. Am Beobachtungszeitpunkt „einen Tag nach RDN“ ($p \sim 0,028$), wie auch am Ende der Nachbeobachtungsfrist ($p < 0,001$), unterschieden sich die Gruppen im direkten Vergleich signifikant. Die RS stiegen im Vergleich zur gesamten TG und den NR zwischen der Messung am Tag des Screenings und der stationären Aufnahme – Baseline – um 2,2 mmHg an ($p \sim 0,754$), um dann am Morgen von der Ablation fast das Niveau des Screenings wieder zu erreichen. Diesem leichten Abfall gegenüber der Baseline folgte ein signifikanter Abfall des SBPao einen Tag nach dem Eingriff um 16,8% ($p < 0,001$). Von diesem Messpunkt war der Blutdruck nach einem Monat (-9,5%, $p \sim 0,014$) und nach drei Monaten (-9,7%, $p \sim 0,229$) stabil auf einem etwas niedrigeren Niveau als zur Baseline. Im weiteren Verlauf sank der gemessene Blutdruckwert um 18,3% im Vergleich zur basalen Messung ($p \sim 0,002$). In der Gruppe der NR zeigte sich ein ähnlicher Verlauf, in dem der SBPao einen Tag nach der Ablation um 8% sank ($p \sim 0,021$) und auf ein Minimum nach drei Monaten abfiel, verfehlte mit einem p-Wert von 0,070 knapp das Signifikanzniveau. Nach dem stationären Aufenthalt im Rahmen des Eingriffes kam es zu einer Erholung des SBPao nach einem Monat, wobei weiterhin eine

Veränderung von -3,3% gemessen werden konnte ($p \sim 0,614$). Ein Wert, knapp höher dem nach einem Monat, jedoch niedriger als zur Baseline, wurde zum Abschluss des Nachbeobachtungszeitraum als Mittelwert bestimmt ($p \sim 0,795$) (Abbildung 11).

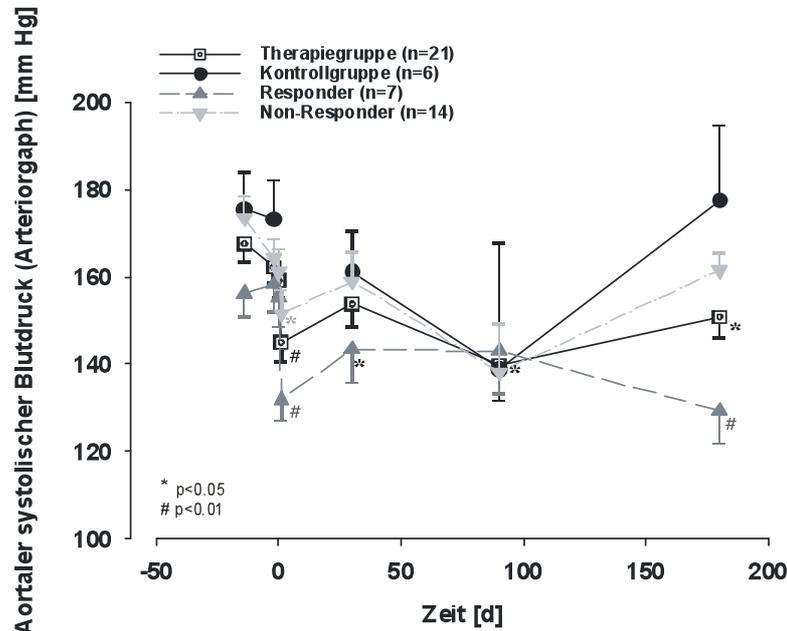


Abbildung 11: Aortaler systolischer Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

In der TG zeigte sich in der Verlaufsbeobachtung, dass der DBPao einen Tag (-12,9%, $p < 0,001$) signifikant abnahm. Obwohl der aortale diastolische Blutdruck am Messzeitpunkt nach drei Monaten mit -11,6% ($p \sim 0,025$) sich stärker als nach einem Monat -5,9% ($p \sim 0,031$) oder nach sechs Monaten -7,2% veränderte, blieb der direkte Vergleich der absoluten Werte gegenüber der Baseline-Messung knapp oberhalb des p -Wertes von 0,05 ($p \sim 0,055$), wie in Abbildung 26 gezeigt. Die Entwicklung des DBPao, gemessen in der KG, führte zu einem ähnlichen Verlauf, wie der des SBPaos. Nach einer initialen Senkung um 2,9 mmHg zwischen dem Screening und der Baseline ($p \sim 0,568$) fiel der DBPao auch einen Monat nach dem Einschluss weiter ab (-4,2%, $p \sim 0,231$). Den zwei Blutdruck-Senkungen von weniger als 5 % folgte eine Senkung des durchschnittlichen DBPaos nach drei Monaten von 21,4% ($p \sim 0,264$). Nach diesem absoluten Tiefpunkt des Kurvenverlaufs stieg der DBPao um 0,6% gegenüber der Baseline-Messung sechs Monate nach dem Einschluss ($p \sim 0,904$) an. Beschreibt man nun den Verlauf der Respondergruppe (Abbildung 26), so fiel auch bei dieser die Kurve leicht vom Zeitpunkt Screening zum Zeitpunkt Baseline (-4,8%, $p \sim 0,227$) ab. Einen

Tag nach der Ablation veränderte sich der DBPao der Respondergruppe um -13,4% und sank somit signifikant gegenüber der Baseline ($p \sim 0,002$). Einen Monat nach der Ablation war der DBPao gegenüber der Messung einen Tag post interventionem um 5,8% gestiegen, blieb jedoch mit einer Senkung um 8,3% unterhalb des Niveaus der Baseline, allerdings mit einem p-Wert von 0,079 knapp oberhalb des Signifikanzniveaus. Nach drei Monaten stieg der DBPao ebenfalls weiter an, um dann nach sechs Monaten um 17,2% zu fallen ($p \sim 0,041$). Im Gegensatz zur Respondergruppe zeigte sich in der poststationären Nachverfolgung der NR keine signifikante Veränderung des DBPaos, wobei eine Senke (absolutes Minimum) zum Zeitpunkt von drei Monaten mit einer Reduktion des DBPaos von 13,8% ($p \sim 0,115$) zu messen war. Eine signifikante Veränderung konnte während des stationären Aufenthaltes einen Tag nach der Intervention beobachtet werden (-14,8%, $p < 0,001$), dargestellt auch in Abbildung 26. Die Subgruppenanalyse der RS und NR ergab, dass sich die beiden Gruppen nach sechs Monaten ($p \sim 0,001$) unterschieden und nach einem Monat ein gewisser angedeuteter Trend ($p \sim 0,076$) zu sehen war. An den anderen Punkten konnte wegen des p-Wertes, der deutlich größer als 0,05 war, keine nähere Aussage zu möglichen Unterschieden getroffen werden (Screening $p \sim 0,449$; Baseline $p \sim 0,146$; einen Tag nach der Ablation $p \sim 0,206$; drei Monate $p \sim 0,993$) (Abbildung 26).

4.6.6. Aortaler Pulsdruck

Der aortale Pulsdruck (PPao) wird in der TG und für die NR nach drei und für die RS nach sechs Monaten signifikant niedriger bestimmt.

Der gemessene bzw. berechnete PPao in der TG fiel in unterschiedlicher Ausprägung bis zum Zeitpunkt „drei Monate“ nach dem Eingriff ab, um dann am Endpunkt wieder leicht angestiegen zu sein. Wie in der Abbildung 12 dargestellt, zeigte sich vor der RDN keine signifikante Veränderung des PPaos. Am Morgen nach der Intervention erreichte die Veränderung um -6,7% mit $p \sim 0,049$ knapp das Signifikanzniveau. Dieses wurde aber bei einem Ansteigen des PPaos einen Monat postinterventionem ($p \sim 0,568$) wieder überschritten. Nach drei Monaten erreichte der Verlauf der durchschnittlichen Messergebnisse ein absolutes Minimum mit einer signifikanten Reduktion des PPaos um 16,3% ($p \sim 0,024$). Von

diesem Zeitpunkt bis zur Messung nach sechs Monaten stieg der PPao um 12,3% an, blieb aber 6% unterhalb des Wertes der Baseline ($p \sim 0,111$). Die KG blieb zwischen dem Screening und der Baseline, relativ gesehen, mit einer Veränderung von +0,9%, konstant. Einen Monat nach Beginn der Studie sank der PPao um 10,6% ($p \sim 0,428$), und fiel auch bis zur nächsten Nachsorgeuntersuchung weiter um insgesamt 17,6% ($p \sim 0,428$) im Vergleich zur basalen Messung. Sechs Monate nach dem Einschluss zeigte sich in der KG sogar eine leichte Steigerung gegenüber der Baseline-Messung (+5,2%, $p \sim 0,687$). Die Respondergruppe erreichte, genauso wie die gesamte TG, nach einem Tag eine signifikante Veränderung des PPaos um -19% ($p \sim 0,004$). Neben dieser Signifikanz konnte in der Verlaufsbeobachtung am letzten Messpunkt eine weitere Signifikanz beschrieben werden (-17,6%, $p \sim 0,007$). Im Gegensatz zur gesamten TG, wie der Verlauf in der Abbildung 12 es zeigt, stieg der PPao zwischen dem Screening und der Baseline um 7,7% an ($p \sim 0,318$). Nach einem Monat war der PPao um -8,6% verändert, erreichte jedoch mit $p \sim 0,206$ kein signifikante Veränderung. Diese fehlende Signifikanz musste auch nach drei Monaten, trotz einer Reduktion um 10,6%, beobachtet werden ($p \sim 0,368$). Die Entwicklung der NR war davon gekennzeichnet, dass sie nach drei Monaten signifikant abgefallen waren (-19,1%, $p \sim 0,043$). Allerdings zeigte auch die initiale Phase zwischen Screening und der Baseline eine Signifikanz (-10,3%, $p \sim 0,035$). An den anderen Messpunkten zeigte sich keine Signifikanz gegenüber der Messung zur Baseline, dargestellt auch in Abbildung 12. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass sich die beiden Gruppen nach sechs Monaten mit einem p-Wert von 0,024 unterschieden. Dieser Unterschied konnte beim Screening ($p \sim 0,079$) bzw. einen Tag nach der Ablation ($p \sim 0,078$) nur als Trend abgebildet werden. An den anderen Messzeitpunkten unterschieden sich die Gruppen mit einem p-Wert von mindestens 0,4 nicht (Baseline $p \sim 0,893$; einen Monat nach der Ablation $p \sim 0,46$; drei Monate $p \sim 0,584$) (Abbildung 12).

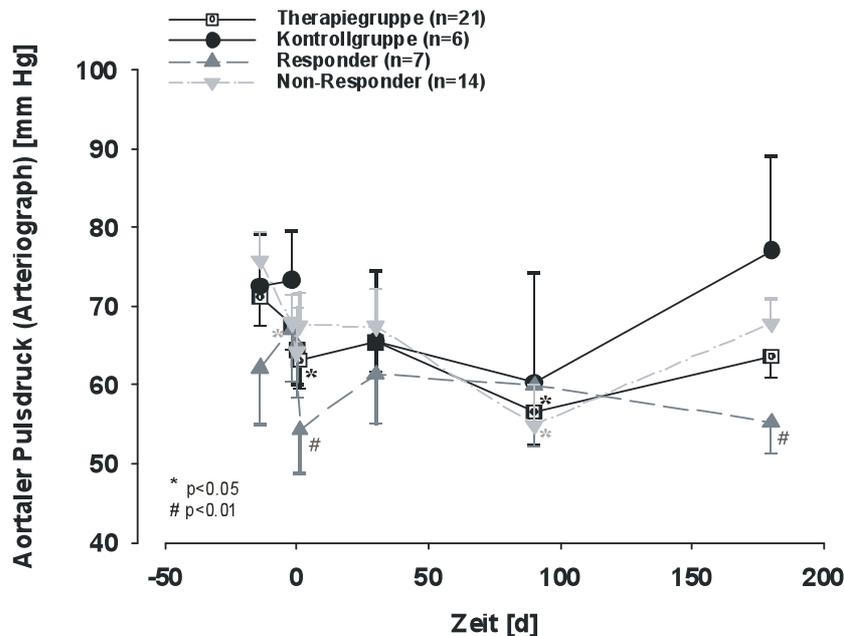


Abbildung 12: Aortaler Pulsdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

4.6.7. Pulswellengeschwindigkeit

Die PWVao sank in der TG nach drei und sechs Monaten statistisch signifikant und innerhalb der RS mit einem Trend andeutungsweise nach sechs Monaten.

Bei der PWVao wird neben der Verlaufsbeobachtung und der Subgruppenanalyse auch eine multifaktorielle Analyse (MANOVA) im Ergebnisteil beschrieben. Die PWVao der TG veränderte sich zwischen dem Screening und der Baseline ($p \sim 0,095$) sowie zwischen der Baseline und dem Eingriffstag ($p \sim 0,293$) nicht signifikant, wie in Abbildung 13 dargestellt. Auch einen Tag nach der Intervention blieb die PWVao nicht signifikant verändert (-3,7%, $p \sim 0,475$). Poststationär veränderte sich die PWVao erst im Verlauf von drei (-17,6%, $p \sim 0,010$) bzw. sechs Monaten

(-10,1%, $p \sim 0,006$) signifikant, im Gegensatz zur Messung nach einem Monat (-1,1%, $p \sim 0,408$). Eine Signifikanz wurde in der KG im Vergleich zwischen dem Screening und der Baseline knapp verpasst (-13,5%, $p \sim 0,061$). Die weitere Nachverfolgung ergab eine Senke drei Monate nach dem Einschluss in der KG (-8,9%, $p \sim 0,679$). Vor und nach diesem Minimum zeigten sich Werte, die über denen der Baseline lagen, wobei der Wert der PWVao, wie aus der Abbildung 13 ersichtlich, fast den Wert des Screenings am Ende der Beobachtungszeit erreichte.

Nach der Aufteilung in RS und NR ergab sich für die RS das Ergebnis, dass es innerhalb dieser Gruppe keine Signifikanz gab. Nach sechs Monaten konnte man mit einem p-Wert von 0,056 einen angedeuteten Trend einer Reduktion um 13,4% der PWVao erkennen, wie auch in Abbildung 13 abzulesen ist. Nach der Intervention sank die PWVao um ungefähr 1 m/s ab und verpasste das Signifikanzniveau mit 0,086 knapp. Nach einem Monat und nach drei Monaten stieg die Pulswellen auf einen Wert von über 9 m/s, wobei der Wert nach drei Monaten unter dem der Baseline lag. Die Gruppe der NR wies nach dem initialen Anstieg der PWVao um mehr als einen Meter zwischen dem Screening und der Baseline ($p \sim 0,149$) trotz des Eingriffes eine gewisse Stabilität der Messwerte während des stationären Aufenthaltes auf. Einen Monat nach der Intervention veränderte sich die PWVao um -3,6% ($p \sim 0,274$), erreichte dabei im Gegensatz zu den Messungen nach drei Monaten kein Signifikanzniveau (-22,1%, $p \sim 0,016$). Nach sechs Monaten wurde dieses mit einem p-Wert von 0,054 knapp verpasst, allerdings war ein Trend von -8,9% zu erkennen. Die Subgruppenanalyse über diese beiden Gruppen zeigte, dass sich die Gruppen sowohl bei der Baseline ($p \sim 0,034$) als auch einen Tag nach dem Eingriff ($p \sim 0,011$) und nach sechs Monaten ($p \sim 0,015$) signifikant unterschieden. Weder beim Screening, ($p \sim 0,524$) noch am Morgen der Ablation ($p \sim 0,114$), noch drei Monate nach dem Eingriff ($p \sim 0,710$) führte die Subgruppenanalyse zu Signifikanzen (Abbildung 13).

In der multivariaten Analyse ergab sich für die TG über den Zeitverlauf eine Unabhängigkeit von MAD und nur noch eine Abhängigkeit in Bezug auf die Zeit. Die Signifikanz für diesen Wert lag bei 0,016. Für die KG konnte keine Unabhängigkeit vom MAD ($p \sim 0,086$) nachgewiesen werden. Ein vergleichbares Ergebnis ergab sich für die Subgruppen aus der Gesamtheit der TG. Die RS zeigten, genauso wie die KG, keine Signifikanz ($p \sim 0,113$) dafür, dass eine alleinige Abhängigkeit für die Zeit über den gesamten, gewählten Nachbeobachtungszeitraum bestand. Der Signifikanzwert für die NR lag über dieselbe Abfrage noch höher (0,913), so dass auch in dieser Gruppe keine Unabhängigkeit der PWVao von anderen Faktoren beschrieben werden konnte.

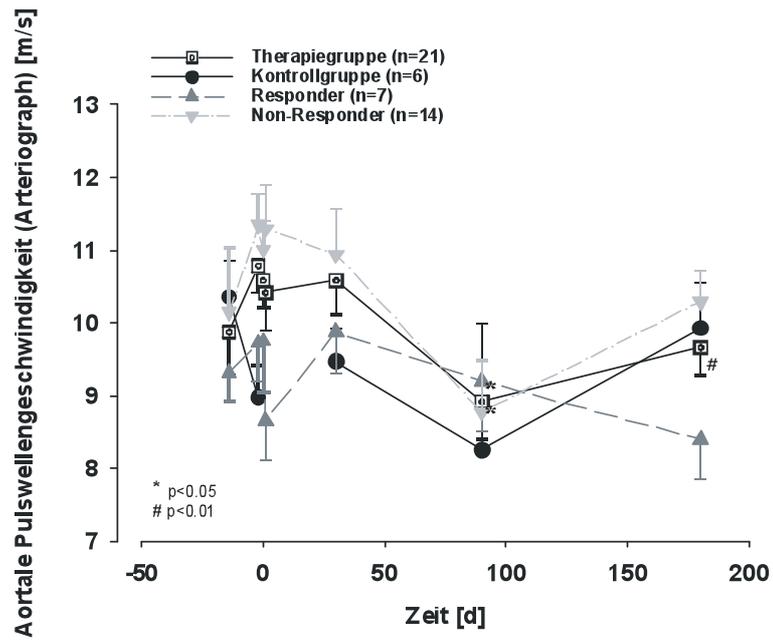


Abbildung 13: Aortale Pulswellengeschwindigkeit für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

5. Diskussion und Schlussfolgerung

Bluthochdruck kann meistens leitliniengerecht therapiert und kontrolliert werden. Ein Problem stellen allerdings die Patienten dar, bei denen eine suffiziente Einstellung des Blutdrucks durch Antihypertensiva allein nicht erreicht werden kann. Die vorliegende Studie hatte daher zum Ziel, Auswirkungen einer RDN als zusätzliches aber invasives Therapieverfahren zu untersuchen. Dabei wurde der Einfluss der RDN auf den peripheren Blutdruck, sowohl im klinischen wie auch im häuslichen *Setting*, auf die zentrale Hämodynamik bzw. die zentralen Blutdrücke sowie auf die Arterielle Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit einer therapierefraktären art. Hypertonie analysiert. Die oben genannten Beispiele aus den Blutdruckmessungen unterstützen die Sichtweise einer individuellen kardiovaskulären Risikostratifizierung und das Erkennen eines potentiellen Endorganschadens. Die Messungen der zentralen Blutdrücke und im Speziellen auch der Arteriellen Gefäßsteifigkeit können nach aktuellem Wissensstand eine Überlegenheit gegenüber konventionellen Blutdruckmessungen hinsichtlich prognostischer Aussagen zeigen [62-63, 87-88].

Zusammenfassend erbrachte die vorliegende Studie folgende Ergebnisse:

Die zwei untersuchten Gruppen, TG und KG, waren vergleichbar auf unterschiedliche Antihypertensiva eingestellt, unterschieden sich jedoch im BMI. Im Vergleich zur Symplicity HTN-2 Studie [51] wurde in der aktuellen Studie eine geringere „Responserate“ beobachtet. Während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraumes fanden wir für die TG eine Reduktion sowohl für die peripheren und zentralen Blutdruckparameter als auch für die untersuchten Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. Im Detail konnte nicht nur eine Senkung für den SBP, DBP und den MAD, sondern auch für den SBPao, DBPao, PPao und die Alxao und die PWVao in der TG beobachtet werden.

Diese Ergebnisse sind, wie folgt, zu interpretieren: Über das statistische Mittel profitieren die Patienten der TG von dem invasiven Verfahren und der Teilnahme an der Studie und erreichen nach den erwähnten WHO-Definitionen (Tabelle 1) normwertige Blutdruckwerte. Die in der TG zusätzlich dokumentierte signifikante

Abnahme der PWVao kann als prognostisch günstiges Ergebnis interpretiert werden.

In der Diskussion soll nun zuerst das Augenmerk auf die Patientencharakteristik und die *Response* gelegt werden. Die Patientencharakteristiken zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, *Baseline* und Nachsorgeuntersuchung nach sechs Monaten, ergaben als Beobachtung, dass insbesondere Patienten mit weniger als fünf Medikamenten eine zusätzliche, aber nicht signifikante Steigerung der antihypertensiven Therapie erfuhren. Diese Beobachtung kann auch auf eine Fokussierung des Patienten und/oder behandelnden Arztes auf die Problematik des unkontrollierten Bluthochdrucks hinweisen. Patienten mit mehr als fünf Medikamenten profitierten stärker von der RDN, da bei einem Teil der Patienten neben einer Senkung der Blutdruckwerte auch eine Reduktion der Antihypertensiva vorgenommen werden konnte.

In der hier vorgelegten Arbeit lag im Vergleich zur Symplicity HTN-2 Studie [51] der SBP als Einschlusskriterium um 10 mmHg niedriger und bietet damit einen Erklärungsansatz für die geringere *Response*. Die *Response* sollte ebenfalls kritisch hinsichtlich ihrer Definition, der Senkung des SBPs nach sechs Monaten um 10 mmHg, der praktischen Durchführung der RDN, möglicher unterschiedlicher Patientencharakteristika in den einzelnen Subgruppen und der Compliance der Patienten betrachtet werden. Mit der Einführung des im Vergleich zur Symplicity Studie „härteren“ Response-Kriteriums konnte nicht nur eine noch deutlichere Trennung zwischen einer „normalen“ interpersonellen Messvariabilität und dem Therapieerfolg geschaffen, sondern darüber hinaus eine relative Änderung des Blutdrucks, die den Ausgangsblutdruck berücksichtigt, als Fokus betrachtet werden. Dies scheint auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Arbeitsgruppe um McEnery von Bedeutung, die bei einer der Doktorarbeit entsprechenden Altersgruppe eine SD (Standardabweichung) von bis zu 9-10 mmHg für den SBP nachweisen konnten [59]. Auch wenn aktuell noch keine einheitlichen Responsekriterien in der Literatur untersucht, diskutiert bzw. publiziert wurden, sind aus unserer Sicht relative Änderungen in Abhängigkeit vom

Ausgangsblutdruck zu bevorzugen. Ein Konsensus der Fachgesellschaften hinsichtlich der Definition der Response sollte unbedingt angestrebt werden.

Neben den unterschiedlichen Responsekriterien kann auch die RDN selbst für die unterschiedliche Response verantwortlich sein. Unterschiede in der Durchführung der RDN als mögliche Ursache für ein Therapieversagen sind aufgrund fehlender Signifikanz an empfohlenen [51] und applizierten Ablationspunkten nicht anzunehmen. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass einzelne Punkte nicht in der optimalen Position bzw. mit der optimalen Wirkung appliziert wurden. Außer in histologischen Untersuchungen existiert zum jetzigen Zeitpunkt kein direkter apparativer Nachweis einer suffizienten Denervation. Allerdings kann die Impedanz bei einer Applikation der Energie sowie der Abfall der Impedanz und der Temperaturverlauf während der Denervation indirekt eine suffiziente Applikation der Energie belegen. Hierzu besteht in der Applikationsalgorithmik des RDN-Gerätes eine Qualitätskontrolle im Sinne eines Abbruchs der Energieapplikation im Falle eines nicht signifikanten Abfalls der Gewebeimpedanz oder eines inadäquaten Temperaturanstiegs oder -abfalls. Somit erscheinen prozedurassoziierte Unterschiede vernachlässigbar.

Auffallend war, dass ein Teil der nach sechs Monaten als NR zu definierenden Patienten nach drei Monaten noch als RS zu definieren gewesen wären. Hier muss diskutiert werden, ob es bei einem Teil der Patienten nach insgesamt sechs Monaten zu einer Erholung, d.h. Re-Innervation, von Ablationsstellen gekommen sein könnte. Als Erklärungs- bzw. Diskussionsgrundlage dazu dienen u.a. Ergebnisse einer Studie, in der partielle sympathische Reinnervationen, z.B. nach Herztransplantationen, gezeigt werden konnten [89]. Dieses Ergebnis bzw. diese Reinnervation konnte hingegen für transplantierte Nieren weder reproduziert noch ausgeschlossen werden [90]. Eine abschließende Bewertung kann aktuell aufgrund oben genannter Limitationen nicht erfolgen. Weitere Studien, z.B. im Tiermodell, sollten die Frage nach anatomischer Rekonnektion sympathischer Nervenfasern nach RDN beantworten.

Diese Überprüfung gewinnt auch deshalb an Bedeutung, da Hinweise auf eine „*Slow-Response*“ mit einer signifikanten Reduktion des SBP im Verlauf nach mehr als einem halben Jahr existieren [91]. Als Konsequenz sollten deshalb die

Patienten gebeten werden, an der Studie über einen Zeitraum von mehr als 48 Monaten, wie es aktuell z.B. im Admendment zur Symplicity HTN-2 Studie [51] erfolgt und in Publikationen, die in die Leitlinien der ESH Eingang gefunden haben, beschrieben worden ist [92-93], teilzunehmen. Dieser längere Beobachtungszeitraum ermöglicht eine Dokumentation der blutdrucksenkenden Effekte, wie auch mögliche langfristige Nebenwirkungen der RDN. Zusätzliche Datenerhebungen könnten ebenfalls helfen, noch genauer zu stratifizieren, welche Patienten als RS reagieren und welchen prognostischen oder gesundheitsökonomischen Benefit eine RDN beinhaltet.

Zusätzlich könnte die Response auch durch unterschiedliche Patientencharakteristika beeinflusst worden sein. Unter den RS wurde ein größerer Anteil an Patienten mit einem oSAS nachgewiesen. Für die Teilnahme an der Studie war eine suffiziente Therapie, z.B. Maskentherapie, des oSAS obligat. Erste Studienergebnisse in einer kleinen Kohorte mit Patienten mit oSAS haben gezeigt, dass bei Ansprechen auf die Therapie eine Senkung des Apnoe-Hypnoe-Indexes [94] erreicht werden kann. Somit summiert sich bei diesen Patienten die Senkung des arteriellen Hypertonus zu der Senkung des nächtlichen Arousals und des dadurch verringerten körperlichen Stresses. Dabei gilt das nächtliche Arousal und der konsekutiv erhöhte Stresslevel als mögliche Ursache für die Ausbildung eines arteriellen Hypertonus an sich [95-96] bzw. für die Therapierefrakterität des arteriellen Hypertonus. Die Auswirkungen der RDN auf das oSAS sollten in einer größeren Population unter Verwendung einer leitliniengerechten Diagnostik in weiteren Studien in der Zukunft untersucht werden, um mögliche Zusammenhänge und Pathomechanismen verstehen bzw. erklären zu können.

Eine unterschiedliche Medikamenten-Compliance in den Subgruppen stellt ebenfalls eine mögliche Erklärung für das bessere bzw. schlechtere Ansprechen auf die RDN dar. Zwar wurden alle Patienten angehalten, die verordneten Medikamente regelmäßig und nach Vorschrift einzunehmen, eine Kontrolle der Compliance erfolgte allerdings nicht.

Neben der Diskussion zur Response und zur Charakteristik soll nun der Fokus der Diskussion auf die einzelnen Blutdruckparameter mit ihrer Entwicklung innerhalb

der TG gelegt werden. Einleitend sollen dazu nun jeweils die Ergebnisse noch einmal zusammengefasst dargestellt werden.

Für die gesamte TG konnte eine den Ergebnissen der Symplicity HTN-2 Studie [51] vergleichbare Reduktion des SBP nach drei Monaten nachgewiesen werden. Die in der Symplicity HTN-2 Studie über drei Monate hinaus beschriebene persistierende Blutdruckreduktion nach sechs Monaten konnte hingegen in der aktuellen Studie nicht reproduziert werden.

Interessanterweise konnte für einen Teil der anhand der Arteriograph-Messungen als NR gewerteten Patienten in den häuslichen Blutdruckmessungen eine der RS Gruppe vergleichbare signifikante Blutdrucksenkung dokumentiert werden. Eine mögliche Ursache für diese Beobachtung mag eine sich demaskierende „Weißkittel“-Komponente des arteriellen Hypertonus in einem Teil der anhand der peripheren Blutdruckwerte als NR klassifizierten Patienten sein, die im häuslichen Umfeld entfällt. Somit sollte konsequenterweise in zukünftigen Blutdruckstudien insbesondere ein Fokus auf häusliche Blutdruck-Selbstmessungen gelegt werden. Die von uns im klinischen wie auch im häuslichen Setting dokumentierte Blutdruckreduktion durch die RDN ist mit der anderer klinischer Studien vergleichbar [51]. Im Vergleich zu Allgemeinmaßnahmen, wie Gewichtsabnahme, Sport, etc., scheint die RDN allerdings einen größeren und vor allem schnelleren Benefit im Bezug auf eine Blutdruckreduktion zu bringen.

Eine Bewertung der RDN im Vergleich zu einer medikamentösen Mono- oder Kombinationstherapie stellt sich als schwierig dar, da es sich bei den relevanten Studien bzw. Metaanalysen (BPLTT (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’)-Metaanalyse [97], HOPE (Heart Outcom Prevention Evaluation)-Studie [98], FEVER (Felodipin Event Reduction)-Studie [99], EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril instable coronary Artery disease)-Studie [100], ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial)-Studie [21], LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction inhypertension study)-Studie [101], ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)-Studie [102], CAFE (Conduit Artery Function Evaluation)-/ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial)-Studie [58]) um sehr heterogene Patientenkollektive handelt. Diese können schlecht miteinander und mit dem in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten verglichen werden. Insgesamt erreicht die Senkung

des SBP zum zeitlichen Endpunkt „6 Monate“ jedoch nicht die Ergebnisse, wie zum Beispiel die der CAFE/ASCOT-Studie, in der in beiden Therapiearmen, Atenolol (beta-Blocker) und Thiazid (Diuretikum) bzw. Amlodipin (Calcium-Antagonist) und Perindopril (Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer), mittels einer intensivierten medikamentösen Blutdruckeinstellung Senkungen des SBP von durchschnittlich 27,8 mmHg in der Amlodipin-Gruppe bzw. 26 mmHg in der Atenolol-Gruppe erreicht werden konnten [58]. Es gilt vor dem Hintergrund dieses Vergleichs jedoch zu betonen, dass die RDN-Therapie in hypertensiven Patienten angewandt wurden, die bereits einer nicht weiter zu optimierenden und umfangreichen medikamentösen Therapie unterlagen und daher als therapieresistent klassifiziert werden mussten. Dass die RDN dennoch in einigen dieser Patienten einen deutlichen Blutdruckabfall hervorruft, macht sie neben der medikamentösen Therapie mit ihren diversen Therapiestrategien zu einer eigenständigen unabhängigen Therapiesäule.

Neben diesen eher längerfristigen Entwicklungen des Blutdruckverhaltens über drei und sechs Monate fiel bei der engmaschigeren Nachverfolgung im stationären Aufenthalt auf, dass es am Morgen nach dem Eingriff einen deutlichen Abfall des SBPs in der Behandlungsgruppe, sowohl in den NR, als auch in den RS, gab. Diese Senkung ließe sich neben einer akuten Senkung der Plasmakonzentrationen sympathikoadrenerger Substanzen durch die RDN selbst allerdings auch mit der Bettruhe des vorangegangenen Tages oder einer psychischen Entspannung nach erfolgtem Eingriff ohne Komplikationen erklären. Eine Analyse der Metanephrine im Plasma würde hier weitere Klärung bringen. Dieser Fragestellung wird im Rahmen einer anderen Dissertationsarbeit im Detail beleuchtet.

Als weiterer direkt gemessener peripherer Blutdruckparameter soll nun der DBP für die TG diskutiert werden. Der DBP lässt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ebenfalls als ein Parameter einstufen, der durch eine RDN positiv beeinflusst wird. Dabei ließen sich je nach Orthostase-Position, Liegen bzw. Sitzen, bzw. auch je nach Messplattform, Omron bzw. Arteriograph, unterschiedliche Behandlungserfolge der RDN zeigen. So konnte in der leitliniengerechten Messung im Sitzen mit dem Omron-Blutdruckmessgerät eine

Reduktion des DBP innerhalb der TG nach sechs Monaten nachvollzogen werden, in der KG jedoch nicht. Im Liegen konnte für die TG keine statistisch signifikante Senkung des DBP nach sechs Monaten beobachtet werden. Die Ergebnisse des Arteriographen konnten die Ergebnisse der leitliniengerechten Blutdruckmessung im Sitzen mittels des Omrons in der Tendenz reproduzieren. Die absoluten Zahlen unterschieden sich darin, dass die Werte des Arteriographens etwas niedriger als die Omron-Werte waren. Dieser Unterschied lässt sich sehr gut mit der orthostatischen Position des Liegens erklären.

Neben den bisher diskutierten peripheren Blutdruckparametern soll folgend die HR beleuchtet werden. Dabei vermittelte die HR ein klares Bild, da die punktuellen Messungen der HR messplattformunabhängig ein miteinander vergleichbares Bild zeigten. Neben den vergleichbaren Werten ergab sich für die HR innerhalb der RS ein dem grundsätzlichen Wirkmechanismus entsprechendes Bild. D.h. es kam parallel zum Zeitpunkt der größten Blutdrucksenkung zu einer signifikanten Absenkung der HR, was vermutlich mit einer reduzierten sympathischen Aktivität zusammenhängt. Ähnliche Auswirkungen des Verfahrens auf die HR und HR-Variabilität als Marker der sympathischen Aktivität, konnten in der Publikation von Himmel [52] gezeigt werden.

Als weiterer Parameter des Blutdruckes soll nun der periphere PP diskutiert werden. Die nach drei Monaten erreichte signifikante Reduktion des PP in der RS Gruppe konnte nach sechs Monaten nicht mehr beobachtet werden.

Der PP gilt als ein prognostischer Faktor für drohende Herzinfarkte [103]. Der Beobachtungsverlauf zeigte, dass die NR trotz der nicht signifikanten Blutdrucksenkung dauerhaft eine Reduktion der Werte unter die Schwelle zum erhöhten kardiovaskulären Risiko von 65 mmHg [104-105] erreichen. Für die RS konnten keine signifikante Veränderungen dokumentiert werden. Darüber hinaus konnte für keine Gruppe bzw. Subgruppe ein normwertiger PP von 50 mmHg [103, 106] im Durchschnitt erreicht werden, obwohl laut WHO normwertige Blutdruckwerte in einigen Gruppen zwischenzeitlich gemessen werden konnten. Diese Tatsache mag u.a. auch damit zusammenhängen, dass es sich beim PP um eine Differenz zweier Parameter handelt und diese beiden Parameter postinterventionell ungefähr gleichstark abfallen. Der gleichstarke Abfall führte zu

einer parallelen Verschiebung der Blutdruckwerte auf ein niedrigeres Level. Dennoch beweist der weiterhin erhöhte PP, dass in den Patienten vermutlich pathophysiologisch ungünstige Phänomene persistieren. Da die PP-Amplitude im Wesentlichen durch das Schlagvolumen des Herzens, die Dauer der Diastole sowie die Gefäßsteifigkeit bestimmt wird, ist anzunehmen, dass sich zwar alle oder einige dieser Parameter verbessern, aber im Beobachtungszeitraum nicht normalisieren.

Folgend sollen nun die Ergebnisse und die Effekte der RDN auf den Alx, als ein Parameter für die Arterielle Gefäßsteifigkeit mit einer Prädiktivität für kardiovaskuläre Ereignisse [61, 107], diskutiert werden. Die Ergebnisse für den Alx (Aixbra, Alxao) konnten ebenfalls einen Benefit für die TG bzw. die RS nach sechs Monaten zeigen. Diese Ergebnisse erlauben den Schluss, dass das Verfahren bei erfolgreich therapierten Patienten eine positive Wirkung auch auf die Arterielle Gefäßsteifigkeit hat. Auch wenn der Alx als unabhängiger kardiovaskulärer Faktor gilt, bleibt in der vorliegenden Arbeit zu berücksichtigen, dass der Alx eine hohe intrapersonelle Varianz zwischen einzelnen Messungen hat [76]. Zusätzlich reagiert der Parameter sensibler auf akute Veränderungen, die in unterschiedlichen Versuchsszenarien unter direktem Einfluss von z.B. Antihypertensiva [108-110], Tabakkonsum [111], Sport [112-113] und Nahrung [114] sichtbar gemacht werden konnten. Damit tritt dieser Parameter im Gegensatz zur unten diskutierten PWVao in den Hintergrund. Dies auch, weil die PWVao in der Berechnung vom Blutdruck langfristig eher unabhängig ist und im Gegensatz zum Alx als prognostisch aussagekräftiger gilt [76, 115].

Zentrale Blutdrücke haben sich in früheren Studien im Vergleich zu peripheren Blutdruckwerten als prognostisch höherwertig erwiesen [69, 71]. Der SBPao zeigte einen ähnlich positiven relativen Verlauf in der TG wie in den peripheren Messungen des SBP. Im Gegensatz zur Gruppe der NR zeigte sich in der Gesamtbetrachtung eine statistische Reduktion sowohl nach drei, wie auch nach sechs Monaten. Im Vergleich zu den NR nahmen in der Gruppe der RS auch Patienten mit einem eher niedrigeren aortalen systolischen Blutdruck an der Studie teil. Es kann angenommen werden, dass das den SBPao bestimmende Zusammenspiel aus erhöhtem und reversiblen peripherem Gefäßwiderstand, z.B.

durch erhöhte plasmatische Katecholaminkonzentrationen, und bereits apparente irreversible Arteriosklerose entscheidet, welcher Patient hinsichtlich einer Verbesserung des SBPao profitiert. Man könnte spekulieren, dass die Patienten, bei denen noch keine irreversiblen Zustände eingetreten sind, mit einer stärkeren Reduktion des SBPao reagieren.

Dieser pathophysiologische Mechanismus kann inhaltlich erklären, warum das Ansprechen auf die RDN bei Betrachtung des zentralen PPao, der sich aus der Differenz aus dem oben diskutierten Parameter, SBPao, und dem DBPao, berechnen lässt, nicht für die TG bis zum Beobachtungsende übertragen werden kann. Dabei hat die PPao einen höheren prädiktiven Wert als z.B. der SBP aus einer ambulanten 24-Stunden Blutdruckmessung oder einer singulären Messung des SBPao [71]. Die im Ergebnisteil beschriebenen Unterschiede gegenüber den peripheren Messungen könnten sich u.a. mit einer individuell unterschiedlichen, verstärkten Wirkung der applizierten Medikamente auf die zentrale Hämodynamik [109-110], bzw. einer unterschiedlichen zentralen Wirkung der RDN auf die Gefäßfunktion, bzw. –steifigkeit, erklären lassen. Eine Betrachtung von Laborparametern der endothelialen Dysfunktion würde zu einer Klärung dieses Sachverhaltes beitragen und wäre damit eine sinnvolle Ergänzung des Studienprotokolls für weitere Folgestudien.

In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass der PPao im Zeitraum zwischen dem *Screening* und der *Baseline* innerhalb der RS leicht angestiegen war. Im Vergleich zur peripheren Messung des PP nach einem Monat ließ sich in der RS-Gruppe eine signifikante Senkung nachweisen. Der oben genannte Anstieg lässt sich eher nicht mit dem Weißkittel-Hypertonus erklären, sondern steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer möglichen psychischen Anspannung im Bezug auf die Intervention mit konsekutiven Änderungen des Blutdrucks. Diese Annahme stützt sich u.a. auf eine Publikation, die den Zusammenhang zwischen vermehrtem Stress und einer akut erhöhten zentralen bzw. aortalen Hämodynamik sowie einer gesteigerten Arteriellen Gefäßsteifigkeit nachweisen konnte [116].

Im Gegensatz dazu ergab die Messung des PPao innerhalb der Gruppe der NR, vergleichbar den Ergebnissen der peripheren Messung, eine signifikante Senkung zwischen der Screeninguntersuchung und dem zweiten Patienten/Arzt-Kontakt

(*Baseline*). In diesen Fällen wäre der Weißkittel-Hypertonus oder eine geringere Medikamenten-Compliance im Vorfeld zum *Screening* als mögliche Erklärung anzuführen. Diese Befunde legen nahe, dass diese Patienten zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung in der Studienambulanz zwar *per definitionem* als therapieresistent einzustufen waren, aber vermutlich noch Potential gehabt hätten, durch eine Intensivierung der medikamentösen Therapie eine Besserung des Blutdrucks zu erfahren. Zusammenfassend war somit bei einigen Patienten eine Besserung des Blutdrucks noch vor dem Eingriff zu verzeichnen, welcher aber aufgrund der fortbestehenden Diagnose des therapieresistenten Hypertonus (s.o.) keine Einschränkung hinsichtlich des geplanten Eingriffs darstellte.

Im weiteren Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums zeigte sich ein vergleichbarer Trend des PPao gegenüber des PP mit einer signifikanten Senkung nach drei Monaten für die TG und mit einer signifikanten Senkung nach sechs Monaten für die RS. Der aufgezeigte Subgruppenunterschied zwischen den RS und den NR nach sechs Monaten lässt sich gut zum einen mit der Aufteilung in RS und NR an sich sowie zum anderen mit einer eher langfristigen Wirkung des Verfahrens auf den zentralen Blutdruck erklären.

Zusätzlich zu der eingangs geführten Diskussion, ob bzw. ab wann ein Patient von der RDN profitiert, müssen die Ergebnisse der PWVao als Risikoprädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse [115] diskutiert werden. Die Ergebnisse belegen zusammenfassend eine signifikante Reduktion der PWVao für die TG und die RS nach sechs Monaten. Zu betonen ist, dass die Ergebnisse der Veränderung der PWVao über die Zeit einen blutdruckunabhängigen Wirkmechanismus der RDN nahelegen. Zur besseren Einordnung können die Ergebnisse mit den von Boutouryie und Vermeersch publizierten PWVao Normwerten verglichen und anhand des Altersmedian der Studienpopulation (64 Jahre) eine Zuordnung der TG in die entsprechende Alterskohorte 60 bis 69 Jahre vorgenommen werden. Zusätzlich erlaubt diese Zuordnung zu Normwerten einen Vergleich mit den PWV bei Patienten in derselben Alterskohorte mit unterschiedlichen Schweregraden eines arteriellen Hypertonus. Hierzu wurden die folgenden Mittelwerte der PWV als Einteilung publiziert:

- für optimalen peripheren Blutdruck ($\leq 120/80$ mmHg) 9,1 m/s,
- für normalen peripheren Blutdruck ($>120-129/80-84$ mmHg) 9,7 m/s,

- hochnormale periphere Blutdruckwerte (≥ 130 - $139/85$ - 89 mmHg) 10,3 m/s,
- arterieller Hypertonus Grad I (≥ 140 - $160/90$ - 100 mmHg) 11,1 m/s und
- arterieller Hypertonus Grad II/III ($\geq 160/100$ mmHg) 12,2 m/s [117].

Zum Zeitpunkt *Baseline* lassen sich die RS anhand des peripheren Blutdruckes (155/90 mmHg) in die Gruppe "arterieller Hypertonus Grad I", nachstehend „Vergleichsgruppe“ genannt, einordnen. Der hier auftretende Widerspruch arterieller Hypertonus Grad I und therapierefraktäre arterielle Hypertonie lässt sich neben den unterschiedlichen Untersuchungsplattformen (s.u.) u.a. mit den im Vergleich zur Symplicity HTN-2 Studie unterschiedlichen Einschlusskriterien (SBP 150 mmHg vs 160 mmHg), erklären [51]. Vergleicht man die Werte der Vergleichsgruppe mit denen der RS zum Zeitpunkt *Baseline*, so ergeben sich in der Respondergruppe etwas niedrigere Werte für die PWVao als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied lässt sich möglicherweise als weniger ausgeprägter Endorganschaden deuten. Im Gegensatz dazu wiesen die NR deutlich höhere Werte als die RS für die PWVao auf und entsprechen annähernd denen der „Vergleichsgruppe“. Mit der nachgewiesenen Reduktion der PWVao auf 8,4 m/s ergibt sich, bezugnehmend auf die Daten von Boutouryie und Vermeersch, dass sich die RS im übertragenen Sinne um eine Alterskohorte verjüngen. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Daten der Vergleichsgruppe mit einer anderen Messplattform (Sphygmocor® bzw. Complior®) untersucht wurden [76, 118].

Zur weiteren Betrachtung der gefundenen Reduktion der PWVao wurde eine auf den MAD adjustierte Analyse durchgeführt, um die in der Publikation zu den Normdaten von Boutouryie und Vermeersch erwähnten Blutdruckabhängigkeiten zu berücksichtigen [117]. Diese Analyse erschien notwendig, da es sowohl in der TG wie auch innerhalb der RS zu einer deutlichen Senkung sowohl des SBP wie auch des DBP am Ende der Nachbeobachtungszeit kam. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten für die im Beobachtungszeitraum frühen Messungen der PWVao MAD-abhängige Effekte der PWVao. Daraus folgt, dass es insbesondere initial in der TG, den RS aber auch in den NR zu einer blutdruckabhängigen Senkung der PWVao kommt. Im weiteren Beobachtungszeitraum war darüber hinaus für die TG eine statistisch signifikante MAD-unabhängige Komponente zu dokumentieren. Diese blutdruckunabhängige Verbesserung der PWVao ließe sich u.a. auch durch

die oben bereits diskutierte positive Beeinflussung der endothelialen Dysfunktion erklären [119-121]. Neben diesen Effekten wäre eine weitere Erklärung im möglichen Remodeling als Folge der RDN sowohl durch intravasale als auch durch intramurale Prozesse [122-123] zu suchen. Allerdings erscheint ein „verjüngender“ Effekt über die normale altersentsprechende PWVao hinaus nicht zu erwarten.

Neben der Diskussion der für die TG erzielten Ergebnisse sollen nun zusammenfassend die Ergebnisse der KG gedeutet werden.

Im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums zeigte die KG teilweise einen positiven Trend zur Reduktion der peripheren und/oder aortalen Werte einzelner Blutdruck- und Gefäßsteifigkeitsparameter. Dieser positive Trend zeigte sich besonders nach drei Monaten. Fast alle Parameter innerhalb der KG erreichten am Ende der Nachbeobachtungszeit wieder vergleichbare Ausgangswerte zur *Baseline*. Es ist davon auszugehen, dass der Patient und der behandelnde Arzt mit dem Einschluss des Patienten in die KG vermehrte Anstrengungen unternommen haben, eine weitere Optimierung der Blutdruckeinstellung, z.B. durch bessere Compliance und/oder Optimierung der Einnahmezeiten, zu erzielen. Hier kann, wie auch oben erwähnt, angenommen werden, dass diese Patienten zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung zwar als therapieresistent einzustufen waren, aber eine Intensivierung der medikamentösen Therapie noch zu einer Blutdrucksenkung hätte führen können. Warum es hiernach innerhalb der KG zu dieser zwischenzeitlichen Absenkung und dann zum erneuten Anstieg zum Ende der Nachbeobachtungszeit kam, kann nicht abschließend geklärt, nun aber vor dem Hintergrund des o.g. als patientenassoziiert diskutiert werden. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre darüber hinaus, dass für die KG nach sechs Monaten die RDN geplant ist und diese Patienten innerhalb der KG mit einer erhöhten Anspannung in die Klinik kommen.

Als Limitation der Studie sollte ergänzend erwähnt werden, dass sich die KG von der TG in der Patientencharakteristik, wie z.B. im Altersdurchschnitt, in der Unausgewogenheit der Geschlechter und der Gruppengröße, in den absoluten Zahlen unterschied. Diese Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant, könnten aber u.U. zu einigen unserer Beobachtungen beigetragen

haben. Es ist daher zu empfehlen, dass solche Unterschiede durch eine größere Folgestudie und durch ein besseres *Matching* vermieden werden.

Des Weiteren kann aufgrund der Kürze des Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten innerhalb der KG kein Nachweis eines erhöhten kardiovaskulären Risikos gegenüber der TG geführt werden. Neben der kurzen Studiendauer konnte auch durch das fehlende *Cross-over* Studiendesign der entgeltliche Wirknachweis der RDN nicht erbracht werden. Anstatt der Betrachtung des kardiovaskulären Risikos ist die Auswertung der Lebensqualität als subjektives Bild des Patienten unabhängig von den klinisch gemessenen Blutdruckwerten während des Beobachtungszeitraumes von zusätzlichem und gesteigerten Interesse zur Bewertung der Wirkung der RDN.

Zusammenfassend ist festzuhalten: Die RDN stellt bei Patienten mit einem therapierefraktären arteriellen Hypertonus einen wirksamen Therapieansatz dar. Diese positiven Effekte einer RDN sind nicht nur anhand gebesserter peripherer Blutdruckwerte, sondern auch an der zentralen bzw. aortalen Hämodynamik, sowie an der Arteriellen Gefäßsteifigkeit nachweisbar.

Das prozentuale niedrigere Ansprechen auf die Therapie im Vergleich zur Studie Symplicity HTN-2 [51] lässt sich u.a. mit den veränderten Einschlusskriterien erklären. Der in der Nachbeobachtung der Symplicity Studie beschriebene „slow-responder“ Effekt [91] mit einer verspäteten Blutdrucksenkung nach erst einem Jahr hat zur Konsequenz, dass die Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten in Folgestudien über einen längeren Zeitraum ausgedehnt werden sollte. Es ist allerdings unter Berücksichtigung des Kurvenverlaufs der NR, von denen nach drei Monaten einige Patienten noch als RS klassifiziert werden konnten, zu bezweifeln, dass sich ein „slow-responder“ Effekt bei längerer Nachbeobachtung finden lassen wird.

Neben einem längeren Zeitraum, wie z.B. 48 Monate, sollten Folgebetrachtungen ebenfalls Endpunkte wie die Lebensqualität, molekulare und systemische Mechanismen, wie z.B. die endotheliale Dysfunktion oder die MNSA, beleuchten, um die positive Wirkung eines optimaler eingestellten Blutdruckes besser verstehen zu können bzw. die Reduktion der sympathischen Aktivität als möglichen Wirkmechanismus des Verfahrens direkt in größeren Kohorten nachzuweisen. Des Weiteren sollte diskutiert werden, ob eine sekundäre Ursache

für den arteriellen Bluthochdruck bzw. eine mangelnde Compliance in der Gruppe der NR als Ursache für das Nichtansprechen in Betracht gezogen werden kann und ob ein Zweiteingriff bei Ausschluss von sekundären Ursachen unter der Annahme, dass die Radiofrequenzablation nicht suffizient gewesen ist, eine Wirkung entfalten kann. Daneben sollte eine volkswirtschaftliche Betrachtung des Verfahrens bei einer größeren Datenlage erfolgen, damit bei immer knapper werdenden finanziellen Ressourcen und einer gleichzeitig ansteigenden Inzidenz der arteriellen Hypertonie eine sinnvolle Priorisierung der durch die Krankenkassen zu bezahlenden Maßnahmen erfolgen kann.

Als Limitation der Studie bleibt insbesondere die geringe Teilnehmerzahl zu benennen.

6. Literaturnachweis

1. Wilkinson, I.B., et al., *The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans*. J Physiol, 2000. **525 Pt 1**: p. 263-70.
2. Berry, J.D., et al., *Lifetime risks of cardiovascular disease*. N Engl J Med, 2012. **366**(4): p. 321-9.
3. Fink, W. and H. G., *Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen in 10 Jahren Allgemeinpraxis*. Z Allg Med, 2007. **83**: p. 102-108.
4. Mancia, G., et al., *2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2007. **28**(12): p. 1462-536.
5. *1999 World Health Organization--International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Sub-Committee*. Blood Press Suppl, 1999. **1**: p. 9-43.
6. Kearney, P.M., et al., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet, 2005. **365**(9455): p. 217-23.
7. Kearney, P.M., et al., *Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review*. J Hypertens, 2004. **22**(1): p. 11-9.
8. Herold, G., *Innere Medizin*. 2010, Koeln: Herold. 939.
9. Primatesta, P., M. Brookes, and N.R. Poulter, *Improved hypertension management and control: results from the health survey for England 1998*. Hypertension, 2001. **38**(4): p. 827-32.
10. Vasan, R.S. and D. Levy, *Rates of progression to hypertension among non-hypertensive subjects: implications for blood pressure screening*. Eur Heart J, 2002. **23**(14): p. 1067-70.
11. Fields, L.E., et al., *The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide*. Hypertension, 2004. **44**(4): p. 398-404.
12. Wofford, M.R., et al., *Secondary Hypertension: Detection and Management for the Primary Care Provider*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2000. **2**(2): p. 124-131.

13. O'Rorke, J.E. and W.S. Richardson, *Evidence based management of hypertension: What to do when blood pressure is difficult to control*. BMJ, 2001. **322**(7296): p. 1229-32.
14. Omura, M., et al., *Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan*. Hypertens Res, 2004. **27**(3): p. 193-202.
15. Berglund, G., O. Andersson, and L. Wilhelmsen, *Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample*. Br Med J, 1976. **2**(6035): p. 554-6.
16. Danielson, M. and B. Dammstrom, *The prevalence of secondary and curable hypertension*. Acta Med Scand, 1981. **209**(6): p. 451-5.
17. Rudnick, K.V., et al., *Hypertension in a family practice*. Can Med Assoc J, 1977. **117**(5): p. 492-7.
18. Sinclair, A.M., et al., *Secondary hypertension in a blood pressure clinic*. Arch Intern Med, 1987. **147**(7): p. 1289-93.
19. Calhoun, D.A., et al., *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Circulation, 2008. **117**(25): p. e510-26.
20. Garg, J.P., et al., *Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts*. Am J Hypertens, 2005. **18**(5 Pt 1): p. 619-26.
21. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. JAMA, 2002. **288**(23): p. 2981-97.
22. Dickinson, H.O., et al., *Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials*. J Hypertens, 2006. **24**(2): p. 215-33.
23. Hochdruckliga, D., *Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie*. AWMF Register, 2008. **046/001**: p. 1-121.
24. Daniels, S.R., et al., *Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure*. Hypertension, 1996. **28**(1): p. 37-41.
25. Stamler, J., *Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults*. Ann Epidemiol, 1991. **1**(4): p. 347-62.

26. Neter, J.E., et al., *Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Hypertension, 2003. **42**(5): p. 878-84.
27. Huang, Z., et al., *Body weight, weight change, and risk for hypertension in women*. Ann Intern Med, 1998. **128**(2): p. 81-8.
28. Puddey IB, B.L., Rakie V, *Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal*. Addiction Biol, 1997. **2**: p. 159-170.
29. Fagard, R.H., *Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training*. Med Sci Sports Exerc, 2001. **33**(6 Suppl): p. S484-92; discussion S493-4.
30. Cornelissen, V.A. and R.H. Fagard, *Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Hypertens, 2005. **23**(2): p. 251-9.
31. Jennings, G.L., *Exercise and blood pressure: Walk, run or swim?* J Hypertens, 1997. **15**(6): p. 567-9.
32. Cutler, J.A., D. Follmann, and P.S. Allender, *Randomized trials of sodium reduction: an overview*. Am J Clin Nutr, 1997. **65**(2 Suppl): p. 643S-651S.
33. Graudal, N.A., A.M. Galloe, and P. Garred, *Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis*. JAMA, 1998. **279**(17): p. 1383-91.
34. He, F.J. and G.A. MacGregor, *How far should salt intake be reduced?* Hypertension, 2003. **42**(6): p. 1093-9.
35. Robertson, J.I., *Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith?* J Eval Clin Pract, 2003. **9**(1): p. 1-22.
36. *Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet: a crossover study*. Australian National Health & Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Clin Exp Hypertens A, 1989. **11**(5-6): p. 1011-24.
37. Law, M.R., *Epidemiologic evidence on salt and blood pressure*. Am J Hypertens, 1997. **10**(5 Pt 2): p. 42S-45S.
38. Doumas, M. and S. Douma, *Interventional management of resistant hypertension*. Lancet, 2009. **373**(9671): p. 1228-30.

39. Smithwick, R.H. and J.E. Thompson, *Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases*. J Am Med Assoc, 1953. **152**(16): p. 1501-4.
40. Hoobler, S.W., et al., *The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study*. Circulation, 1951. **4**(2): p. 173-83.
41. Grimson, K.S., et al., *Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension*. Ann Surg, 1953. **138**(4): p. 532-47.
42. Doumas, M., C. Faselis, and V. Papademetriou, *Renal sympathetic denervation and systemic hypertension*. Am J Cardiol, 2010. **105**(4): p. 570-6.
43. Schlaich, M.P., et al., *Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension*. N Engl J Med, 2009. **361**(9): p. 932-4.
44. Esler, M., et al., *Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover*. Hypertension, 1988. **11**(1): p. 3-20.
45. DiBona, G.F. and U.C. Kopp, *Neural control of renal function*. Physiol Rev, 1997. **77**(1): p. 75-197.
46. DiBona, G.F., *Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000. **279**(5): p. R1517-24.
47. Kopp, U.C., et al., *Renal sympathetic nerve activity modulates afferent renal nerve activity by PGE2-dependent activation of alpha1- and alpha2-adrenoceptors on renal sensory nerve fibers*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007. **293**(4): p. R1561-72.
48. Hausberg, M., et al., *Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease*. Circulation, 2002. **106**(15): p. 1974-9.
49. Stella, A. and A. Zanchetti, *Functional role of renal afferents*. Physiol Rev, 1991. **71**(3): p. 659-82.
50. Krum, H., et al., *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet, 2009. **373**(9671): p. 1275-81.

51. Esler, M.D., et al., *Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2010. **376**(9756): p. 1903-9.
52. Himmel, F., et al., *Improved Heart Rate Dynamics in Patients Undergoing Percutaneous Renal Denervation* Journal of Clinical Hypertension, 2012. **(accepted als sort-communication)**.
53. Schmidt, M.W.G.A., *Der Klassiker des Gelben Kaisers zur Inneren Medizin*. 2012, viademica.verlag berlin: Berlin.
54. Kelly, R., et al., *Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse*. Circulation, 1989. **80**(6): p. 1652-9.
55. Nurnberger, J., et al., *[Pulse wave reflection. Determination, extent of influence, analysis and use options]*. Dtsch Med Wochenschr, 2004. **129**(3): p. 97-102.
56. Williams, B., *Pulse wave analysis and hypertension: evangelism versus scepticism*. J Hypertens, 2004. **22**(3): p. 447-9.
57. O'Rourke, M.F., W.W. Nichols, and M.E. Safar, *Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism*. J Hypertens, 2004. **22**(8): p. 1633-4; author reply 1634.
58. Williams, B., et al., *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study*. Circulation, 2006. **113**(9): p. 1213-25.
59. McEniery, C.M., et al., *Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(9): p. 1753-60.
60. Blacher, J., et al., *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. Circulation, 1999. **99**(18): p. 2434-9.
61. London, G.M., et al., *Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure*. Hypertension, 2001. **38**(3): p. 434-8.
62. Boutouyrie, P., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study*. Hypertension, 2002. **39**(1): p. 10-5.
63. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension*. Stroke, 2003. **34**(5): p. 1203-6.

64. Cruickshank, K., et al., *Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?* Circulation, 2002. **106**(16): p. 2085-90.
65. Cao, C.G., et al., *[Change in ambulatory arterial stiffness index with advancing age and the correlation with 24 hours pulse pressure in healthy individuals]*. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2009. **37**(8): p. 712-5.
66. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
67. Baulmann, J., et al., *A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods*. J Hypertens, 2008. **26**(3): p. 523-8.
68. Wilkinson, I.B., et al., *Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis*. J Hypertens, 1998. **16**(12 Pt 2): p. 2079-84.
69. Roman, M.J., et al., *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 197-203.
70. Agabiti-Rosei, E., et al., *Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 154-60.
71. Huang, C.M., et al., *Central versus ambulatory blood pressure in the prediction of all-cause and cardiovascular mortalities*. J Hypertens, 2011. **29**(3): p. 454-459.
72. Gesundheit, M., *Hoffnung für Patienten mit Bluthochdruck*, in *Gesundheit - Verlagsbeilage der Luebecker Nachrichten*. 2011, Luebecker Nachrichten: Luebeck. p. 15.
73. Meier, J.S., Andreas. *OP gegen Bluthochdruck*. NDR Info RadioVisite 2010 [cited 2010 2010-08-17]; Available from: <http://www.ndr.de/info/media/audio41492.html>.
74. NDR. *Bluthochdruckbehandlung per Katheter*. NDR Visite 2010 [cited 2010 2010-04-27]; Available from: <http://www.ndr.de/fernsehen/sendungen/visite/media/visite4622.html>.

75. Hassenstein, D.T. *Bluthochdruck - Hilfe per Kathetereingriff*. NDR Visite [TV] 2010 [cited 2010 2010-08-17]; Available from: <http://www.ndr.de/fernsehen/sendungen/visite/medizin/herz-kreislaueferkrankungen/bluthochdruck124.html>.
76. Baulmann, J., et al., [*Arterial stiffness and pulse wave analysis*]. Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135 Suppl 1**: p. S4-14.
77. Lloyd-Jones, D., et al., *Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2010. **121**(7): p. 948-54.
78. Humenberger, M., *Medizintechnische Objektivierung der chinesischen Pulsdiagnostik*, in *Univ. Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 2010, Medizinischen Universität Graz: Graz.
79. Rickert, S., *Vergleich einer neuen oszillometrischen versus einer etablierten tonometrischen Methode zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit*. 2007, rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität: Bonn.
80. O'Rourke, M.F. and J.B. Seward, *Central arterial pressure and arterial pressure pulse: new views entering the second century after Korotkov*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(8): p. 1057-68.
81. Rajzer, M.W., et al., *Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph*. J Hypertens, 2008. **26**(10): p. 2001-7.
82. Hayward, C.S. and R.P. Kelly, *Gender-related differences in the central arterial pressure waveform*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(7): p. 1863-71.
83. Van Bortel, L.M., et al., *Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures*. Am J Hypertens, 2002. **15**(5): p. 445-52.
84. Buchner, E.E.F.F.A., *GPOWER: A general analysis power program*. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers, 1996. **28**: p. 1-11.
85. Düsseldorf, P.U. *G Power*. 30.08.2012]; Available from: <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower/>.
86. Devereux, R.B., et al., *Blood pressure reduction and antihypertensive medication use in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy*. Curr Med Res Opin, 2007. **23**(2): p. 259-70.

87. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. Hypertension, 2001. **37**(5): p. 1236-41.
88. London, G.M. and J.N. Cohn, *Prognostic application of arterial stiffness: task forces*. Am J Hypertens, 2002. **15**(8): p. 754-8.
89. Kaye, D.M., et al., *Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans*. Circulation, 1993. **88**(3): p. 1110-8.
90. Hansen, J.M., et al., *The transplanted human kidney does not achieve functional reinnervation*. Clin Sci (Lond), 1994. **87**(1): p. 13-20.
91. Sobotka, P.A., *Symplicity HTN-1: Long-term follow-up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction*, in ACC 2012. 2012: Chicago. p. 926-3.
92. Staessen, J.A., et al., *Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial*. J Hypertens, 2004. **22**(4): p. 847-57.
93. Forette, F., et al., *The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study*. Arch Intern Med, 2002. **162**(18): p. 2046-52.
94. Witkowski, A., et al., *Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea*. Hypertension, 2011. **58**(4): p. 559-65.
95. Peppard, P.E., et al., *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. N Engl J Med, 2000. **342**(19): p. 1378-84.
96. Somers, V.K., et al., *Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health)*. Circulation, 2008. **118**(10): p. 1080-111.

97. Turnbull, F., *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials*. Lancet, 2003. **362**(9395): p. 1527-35.
98. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 2000. **342**(3): p. 145-53.
99. Liu, L., et al., *The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients*. J Hypertens, 2005. **23**(12): p. 2157-72.
100. Fox, K.M., *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)*. Lancet, 2003. **362**(9386): p. 782-8.
101. Dahlof, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. Lancet, 2002. **359**(9311): p. 995-1003.
102. Teo, K., et al., *Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials*. Am Heart J, 2004. **148**(1): p. 52-61.
103. Asmar, R., et al., *Reference values for clinic pulse pressure in a nonselected population*. Am J Hypertens, 2001. **14**(5 Pt 1): p. 415-8.
104. Benetos, A., et al., *Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population*. Hypertension, 1997. **30**(6): p. 1410-5.
105. Pedrinelli, R., et al., *Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men*. Hypertension, 2000. **35**(1 Pt 1): p. 48-54.
106. Safar, M.E. and G.M. London, *Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension*. J Hypertens, 2000. **18**(11): p. 1527-35.

107. Weber, T., et al., *Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions*. Eur Heart J, 2005. **26**(24): p. 2657-63.
108. Boutouyrie, P., et al., *Pharmacological modulation of arterial stiffness*. Drugs, 2011. **71**(13): p. 1689-701.
109. Asmar, R., *Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications*. Am J Cardiovasc Drugs, 2001. **1**(5): p. 387-97.
110. Blacher, J., A.D. Protogerou, and M.E. Safar, *Large artery stiffness and antihypertensive agents*. Curr Pharm Des, 2005. **11**(25): p. 3317-26.
111. Kubozono, T., et al., *Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness*. Circ J, 2011. **75**(3): p. 698-702.
112. Vlachopoulos, C., et al., *Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners*. Am J Hypertens, 2010. **23**(9): p. 974-9.
113. Yoon, E.S., et al., *Effects of acute resistance exercise on arterial stiffness in young men*. Korean Circ J, 2010. **40**(1): p. 16-22.
114. Vlachopoulos, C., et al., *Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals*. Am J Hypertens, 2005. **18**(6): p. 785-91.
115. Mitchell, G.F., et al., *Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2010. **122**(14): p. 1379-86.
116. Reppel, M., et al., *Central hemodynamics and arterial stiffness during the finals of the world cup soccer championship 2010*. Int J Cardiol, 2011.
117. *Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2338-50.
118. Weber, T., et al., *Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement*. J Hypertens, 2009. **27**(8): p. 1624-30.
119. Taddei, S. and A. Salvetti, *Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications*. J Hypertens, 2002. **20**(9): p. 1671-4.
120. Lerman, A. and A.M. Zeiher, *Endothelial function: cardiac events*. Circulation, 2005. **111**(3): p. 363-8.

121. Versari, D., et al., *Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension*. Br J Pharmacol, 2009. **157**(4): p. 527-36.
122. Dobarro, D., et al., *Current pharmacological approach to restore endothelial dysfunction*. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2009. **7**(3): p. 212-22.
123. Spieker, L.E., T.F. Luscher, and G. Noll, *Current strategies and perspectives for correcting endothelial dysfunction in atherosclerosis*. J Cardiovasc Pharmacol, 2001. **38 Suppl 2**: p. S35-41.

7. Anhang

7.1. Tabellen

RDN Gruppe (n=21)	
Geschlecht [Mann]	61.9% Mann; 38.1% Frau
Alter [Jahr]	64.4 ± 12.3
Größe [m]	1.76 ± 0.11
Gewicht [kg]	86.9 ± 19
BMI [kg/m ²]	27.9 ± 4.1
Diabetes mellitus	24%
Lungenerkrankung	19%
Gefäßerkrankungen	24%
Kardiale Erkrankungen	33%
Anzahl der Medikamente	7.3 ± 2.5
Anzahl der Antihypertensiva	5.4 ± 1.3
Mehr als 5 Antihypertensiva	81%
Kreatinin im Serum [µmol/l]	73.6 ± 15.3
Ablationspunkte in der rechten Nierenarterie	4.6 ± 1.1
Ablationspunkte in der linken Nierenarterie	4.6 ± 1

Tabelle 2: Demographie zur Baseline der Therapiegruppe

	RDN - Therapiegruppe (TG = 21)						
	Baseline	FU - 1 Monat (FU1)	p-Werte (Base vs. FU1)	FU - 3 Monate (FU3)	p-Werte (Base vs. FU3)	FU - 6 Monate (FU6)	p-Werte (Base vs. FU6)
Omron							
SBP	168,8 ± 15,0	156,5 ± 19,2	0,013	149,0 ± 21,2	0,003	150,6 ± 19,2	0,001
DBP	92,8 ± 11,5	88,5 ± 10,8	0,053	84,7 ± 14,0	0,012	84,9 ± 11,0	0,012
Arteriograph							
SBP	157,2 ± 12,9	149,9 ± 20,1	0,097	145,1 ± 13,5	0,009	147,6 ± 17,3	0,009
DBP	93,9 ± 10,1	88,4 ± 11,8	0,025	87,7 ± 11,2	0,021	87,1 ± 13,8	0,028
HR	61,4 ± 6,7	59,9 ± 7,4	0,234	61,8 ± 9,4	0,927	60,1 ± 7,6	0,132
MAD	115,0 ± 9,5	108,9 ± 13,7	0,035	106,9 ± 11,2	0,011	107,3 ± 14,5	0,014
PP	63,3 ± 12,1	61,6 ± 13,2	0,592	57,4 ± 9,4	0,039	60,5 ± 8,6	0,147
Alxbra	20,9 ± 30,8	14,2 ± 32,4	0,145	5,7 ± 33,7	0,038	11,9 ± 35,5	0,047
Alxao	48,2 ± 15,6	44,8 ± 16,4	0,144	38,7 ± 19,2	0,045	43,6 ± 18,0	0,047
SBPao	162,2 ± 15,7	153,8 ± 24,2	0,088	139,7 ± 36,5	0,026	150,8 ± 22,1	0,019
DBPao	93,9 ± 10,1	88,4 ± 11,8	0,025	83,1 ± 22,0	0,055	87,2 ± 13,8	0,031
PPao	67,6 ± 14,2	65,4 ± 17,3	0,568	56,6 ± 19,1	0,024	63,6 ± 12,4	0,111
PWVao	10,8 ± 1,7	10,6 ± 2,1	0,408	8,9 ± 2,4	0,010	9,7 ± 1,8	0,006

Tabelle 3: Therapiegruppe im Verlauf

	Baseline							
	Subgruppe 10%				Subgruppe 10 mm Hg			
	RS	NR	p-Werte (zwischen SG)	RS	NR	p-Werte (zwischen SG)	p-Werte - RS (10% vs. 10 mm Hg)	p-Werte - NR (10% vs. 10 mm Hg)
Omron								
SBP	168,3 ± 15,4	169,4 ± 15,4	0,872	168,8 ± 14,8	168,9 ± 16,3	0,988	0,413	0,626
DBP	89,6 ± 10,0	97,0 ± 12,5	0,149	90,2 ± 9,9	96,9 ± 13,4	0,207	0,995	0,934
Arteriograph								
SBP	155,7 ± 13,7	158,0 ± 12,9	0,711	160,4 ± 13,6	153,3 ± 11,5	0,230	0,795	0,732
DBP	89,4 ± 12,9	96,3 ± 7,8	0,146	92,6 ± 12,4	95,4 ± 6,9	0,552	0,616	0,995
HR	62,4 ± 9,1	60,8 ± 5,4	0,639	61,3 ± 7,8	61,4 ± 5,6	0,972	0,818	0,528
MAD	111,4 ± 10,7	116,9 ± 8,6	0,224	115,2 ± 11,3	114,7 ± 7,4	0,912	0,783	0,881
PP	66,4 ± 16,1	61,7 ± 9,8	0,427	67,8 ± 12,8	57,9 ± 9,3	0,069	0,513	0,612
Alxbra	7,0 ± 38,7	28,4 ± 24,1	0,142	15,7 ± 32,8	27,2 ± 28,7	0,419	0,807	0,950
Alxao	41,2 ± 19,6	52,0 ± 12,2	0,143	45,6 ± 16,6	51,4 ± 14,6	0,418	0,808	0,951
SBPao	158,3 ± 16,7	164,3 ± 15,4	0,431	165,1 ± 17,0	158,6 ± 14,1	0,370	0,962	0,774
DBPao	89,4 ± 12,9	96,3 ± 7,8	0,146	92,6 ± 12,4	95,4 ± 6,9	0,552	0,616	0,995
PPao	67,0 ± 17,3	67,9 ± 13,1	0,893	71,2 ± 14,7	63,1 ± 13,0	0,214	0,645	0,689
PWVao	9,7 ± 1,4	11,3 ± 1,5	0,034	10,1 ± 1,6	11,6 ± 1,4	0,046	0,397	0,880

Tabelle 4: Subgruppenanalyse zur Baseline

	FU - 3 Monate (FU3)													
	Subgruppe 10%						Subgruppe 10 mm Hg							
	RS	p-Werte		NR	p-Werte		RS	p-Werte		NR	p-Werte		p-Werte - RS	p-Werte - NR
		(Base vs. FU3)			(Base vs. FU3)	(zwischen SG)		(Base vs. FU3)			(Base vs. FU3)	(zwischen SG)		
Omron														
SBP	143,8 ± 26,1	0,020	156,1 ± 9,7	0,079	0,194	144,5 ± 25,1	0,013	156,5 ± 10,3	0,140	0,216	0,963	0,606		
DBP	80,6 ± 14,3	0,029	90,2 ± 12,3	0,221	0,122	80,2 ± 13,8	0,013	92,1 ± 11,6	0,401	0,055	0,724	0,733		
Arteriograph														
SBP	143,2 ± 19,1	0,261	146,1 ± 10,4	0,009	0,651	146,7 ± 15,9	0,055	143,4 ± 10,8	0,097	0,587	0,676	0,542		
DBP	83,0 ± 12,3	0,221	90,1 ± 10,3	0,061	0,183	85,9 ± 10,8	0,046	89,7 ± 11,9	0,242	0,457	0,406	0,444		
HR	59,8 ± 5,4	0,472	62,8 ± 10,9	0,770	0,497	60,0 ± 4,5	0,556	63,8 ± 12,8	0,832	0,366	0,791	0,945		
MAD	103,0 ± 13,7	0,215	108,9 ± 9,7	0,026	0,270	106,3 ± 11,9	0,040	107,7 ± 11,0	0,163	0,777	0,462	0,443		
PP	60,1 ± 11,8	0,415	56,0 ± 8,1	0,017	0,357	60,8 ± 9,2	0,148	53,7 ± 8,4	0,132	0,084	0,742	0,897		
Alxbra	-2,7 ± 44,2	0,449	9,8 ± 28,2	0,043	0,439	7,9 ± 39,7	0,354	3,2 ± 27,8	0,048	0,762	0,798	0,914		
Alxao	36,3 ± 22,4	0,447	39,9 ± 18,3	0,070	0,694	41,6 ± 20,1	0,353	35,5 ± 18,8	0,083	0,482	0,797	0,913		
SBPao	143,0 ± 26,2	0,229	138,1 ± 41,5	0,070	0,780	149,3 ± 22,3	0,050	129,2 ± 46,5	0,153	0,216	0,750	0,696		
DBPao	83,0 ± 12,3	0,221	83,1 ± 26,0	0,115	0,993	85,9 ± 10,8	0,046	80,0 ± 30,4	0,199	0,550	0,499	0,536		
PPao	59,9 ± 20,3	0,368	54,9 ± 19,0	0,043	0,584	63,3 ± 16,5	0,114	49,2 ± 19,7	0,123	0,090	0,942	0,917		
PWVao	9,2 ± 1,8	0,355	8,8 ± 2,6	0,016	0,710	9,5 ± 1,6	0,150	8,3 ± 3,0	0,026	0,285	0,950	0,945		

Tabelle 5: Subgruppenanalyse drei Monate nach der RDN

	FU - 6 months (FU6)													
	Subgruppe 10%						Subgruppe 10 mm Hg							
	RS	p-Werte		NR	p-Werte		RS	p-Werte		NR	p-Werte		p-Werte - RS	p-Werte - NR
		(Base vs. FU6)			(Base vs. FU6)	(zwischen SG)		(Base vs. FU6)			(Base vs. FU6)	(zwischen SG)		
Omron														
SBP	143,8 ± 18,0	0,001	159,6 ± 17,9	0,022	0,062	142,8 ± 17,7	<0,001	163,3 ± 15,0	0,510	0,014	0,684	0,981		
DBP	81,7 ± 9,1	0,038	89,1 ± 12,3	0,171	0,127	81,0 ± 9,1	0,018	91,1 ± 11,4	0,323	0,036	0,789	0,500		
Arteriograph														
SBP	130,6 ± 15,5	<0,001	156,1 ± 10,8	0,664	<0,001	139,8 ± 18,6	<0,001	156,1 ± 11,1	0,236	0,026	0,251	0,753		
DBP	74,1 ± 12,4	0,041	93,6 ± 9,4	0,364	0,001	80,5 ± 14,2	0,012	94,3 ± 9,5	0,830	0,018	0,241	0,508		
HR	58,8 ± 9,4	0,011	60,8 ± 6,8	0,761	0,580	59,5 ± 7,8	0,249	60,8 ± 7,7	0,379	0,722	0,530	0,404		
MAD	93,0 ± 13,0	0,008	114,4 ± 9,0	0,456	<0,001	100,3 ± 15,3	0,001	114,9 ± 9,0	0,496	0,017	0,236	0,548		
PP	56,5 ± 8,1	0,047	62,5 ± 8,4	0,847	0,137	59,3 ± 7,4	0,007	61,8 ± 9,9	0,153	0,515	0,719	0,798		
Alxbra	-8,6 ± 41,9	0,025	22,1 ± 28,1	0,554	0,059	0,6 ± 35,4	0,001	24,3 ± 32,9	0,456	0,130	0,542	0,943		
Alxao	33,3 ± 21,2	0,024	48,8 ± 14,2	0,553	0,059	37,9 ± 17,9	0,001	49,9 ± 16,7	0,460	0,130	0,542	0,171		
SBPao	129,4 ± 19,6	0,002	161,5 ± 14,2	0,795	<0,001	141,6 ± 23,7	<0,001	160,9 ± 15,6	0,173	0,042	0,242	0,758		
DBPao	74,1 ± 12,4	0,041	93,7 ± 9,3	0,399	0,001	80,5 ± 14,2	0,012	94,5 ± 9,5	0,772	0,017	0,241	0,515		
PPao	55,2 ± 10,5	0,007	67,8 ± 11,3	0,757	0,024	61,1 ± 11,6	<0,001	66,5 ± 13,3	0,094	0,335	0,418	0,934		
PWVao	8,4 ± 1,4	0,056	10,3 ± 1,6	0,054	0,015	8,8 ± 1,3	0,019	10,6 ± 1,8	0,160	0,015	0,479	0,889		

Tabelle 6: Subgruppenanalyse sechs Monate nach der RDN

7.2. Abbildungen

UKSH
**Interdisziplinäres
 Schenck-Holteum**
 Campus Lübeck
 Medizinische Klinik II
 Prof. Dr. med. H. Schwandt

Perkutane renale Denervation

**Eine katheterbasierte
 Therapie zur Behandlung
 des Therapiefrakturen
 Bluthochdruckes**



Auswahl

■ **Mit dem RW**
 Der Campus Lübeck behandelte das Unver-
 ständnis und die Universität zu Lübeck. Es ist
 die erste Studie in Deutschland, die die Wir-
 kung von RDN auf den Blutdruck bei Patien-
 ten mit Bluthochdruck untersucht. Die Stu-
 dien 1, 2 und 3 führen zum Teil über auf das
 Klinikgelände.

■ **Mit dem RW**
 Mithilfe der mit dem RW werden Sie durch die
 Katheterbasierte Denervation (RDN) den Blut-
 druck senken. Die RDN wird durch den Com-
 plexus der Nerven im Rückenmark durchgeführt,
 aus dem die o.g. Nerven zum Teil über auf das
 Klinikgelände.

■ **Mit dem RW**
 Mithilfe der mit dem RW werden Sie durch die
 Katheterbasierte Denervation (RDN) den Blut-
 druck senken. Die RDN wird durch den Com-
 plexus der Nerven im Rückenmark durchgeführt,
 aus dem die o.g. Nerven zum Teil über auf das
 Klinikgelände.

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Herbert Schwandt

Prof. Dr. med. Joachim Weid

Prof. Dr. med. Frank Bode

Dr. med. Frank Himmel

Dr. med. Tobias Graf

Kontaktadresse:
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
 Medizinische Klinik II
 Sekundär Professor Weid
 Frau Henrich
 Universitätsklinikum
 23538 Lübeck
 Tel.: 0451-500-4934 / 2541
 Fax: 0451-500-3175
 www.uksh.de

Abbildung 14: Flyer der Medizinischen Klinik 2 des UKSHs zur RDN (Außenseiten)

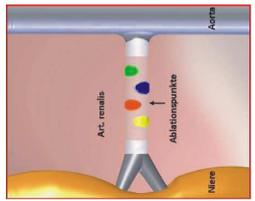
Perkutane renale Denervation

Eine dauerhafte Erhöhung des arteriellen Blut-
 druckes ist ein Hauptrisikofaktor für Herz-
 Kreislauf- und Nierenerkrankungen. Die Über-
 drück belastet die zwischen Niere und Ge-
 hirne verlaufenden Nerven. Die gezielte Aus-
 schaltung dieser Nerven durch Katheter
 (perkutane renale Denervation) ist ein Ver-
 fahren zur Behandlung des Bluthochdruckes.
 Ausgewählte Nerven sind dabei durch die
 Katheterbasierte Denervation, die nicht zum Herab-
 senken des Blutdruckes führen.



Perkutane renale Denervation

Diese spezielle Art der perkutanen Denervation
 zielt auf die Denervation der sympathischen
 Nerven ab.



Die meisten Verfahren der perkutanen Denervation
 zielen auf die Denervation der sympathischen
 Nerven ab. Bei dem mittels der perkutanen Denervation
 wird die Denervation der sympathischen Nerven
 durchgeführt und über 24 Monate einhergehend Vermin-
 derung des Bluthochdruckes kommen.

Wieviele Patienten?

Welche Patienten kommen für eine katheterba-
 sierte Therapie der medikamentös nicht be-
 herrschbaren Bluthochdruckes in Frage?

- In der Praxis gemessener systolischer
 Blutdruck > 150 mmHg
- Hoher Blutdruck trotz Einnahme von 3
 oder mehr Bluthochdruckmedikamenten
- Normale bis leicht reduzierte Nierenfunk-
 tion (geschätzte glomeruläre Filtrations-
 rate (GFR) > 45 ml/Min/1,73 m²)
- Gezielte Nervenablation: keine
 Nervenablation, keine Nervenablation oder
 Nervenablation und keine signifi-
 kante Venenengung (Stenose) oder cordi-
 gular Atriofibrillation der Nervenablation

Bei weiteren Fragen stehen wir Ihnen gerne mit
 unserem Team zur Verfügung.

Abbildung 15: Flyer der Medizinischen Klinik 2 des UKSHs zur RDN (Innenseiten)

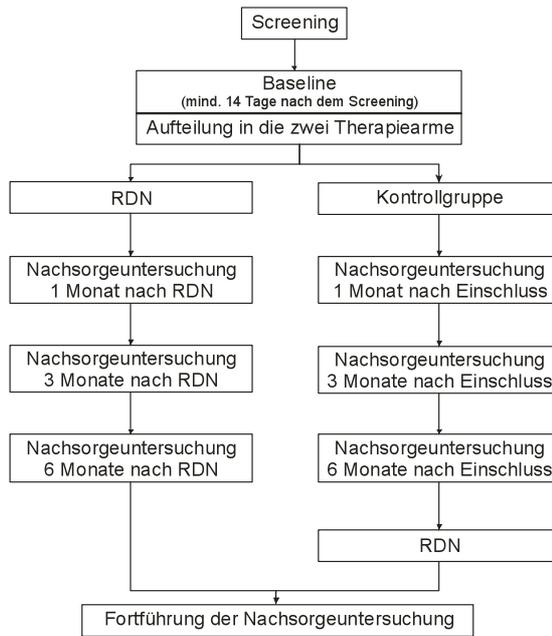
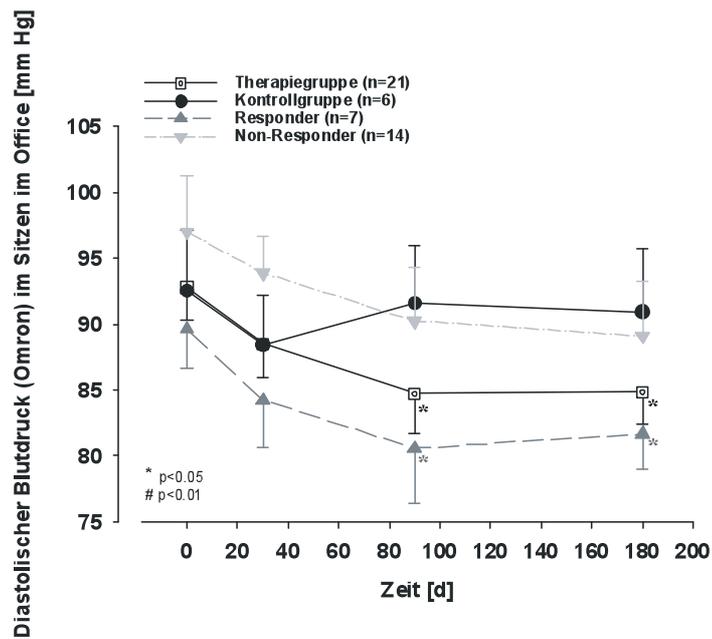


Abbildung 16: Flussdiagramm zur Studie



**Abbildung 17: Diastolischer Blutdruck im Sitzen (Mittelwert und Standardfehler);
Signifikanzen für gepaarten t-Test**

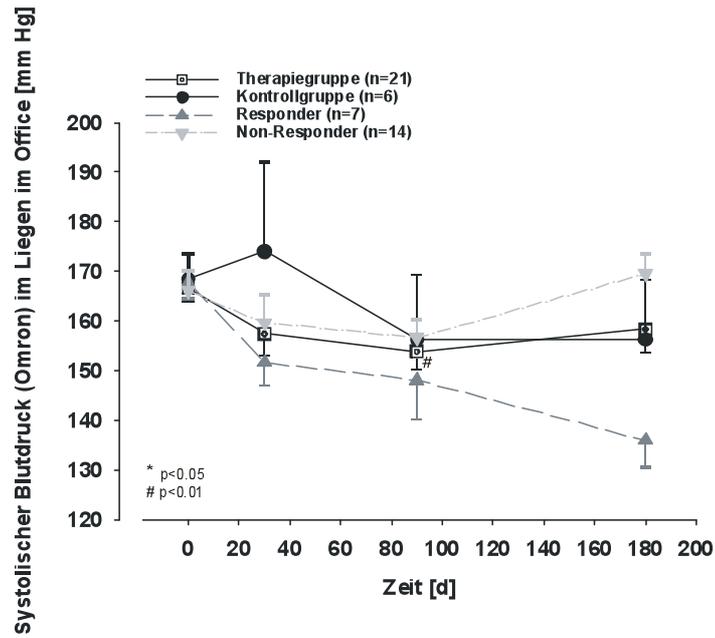


Abbildung 18: Systolischer Blutdruck im Liegen (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

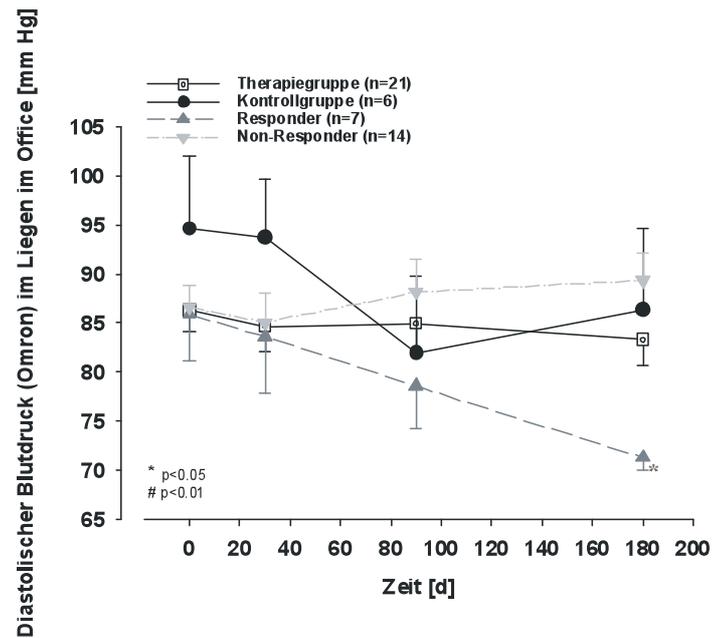


Abbildung 19: Diastolischer Blutdruck im Liegen (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

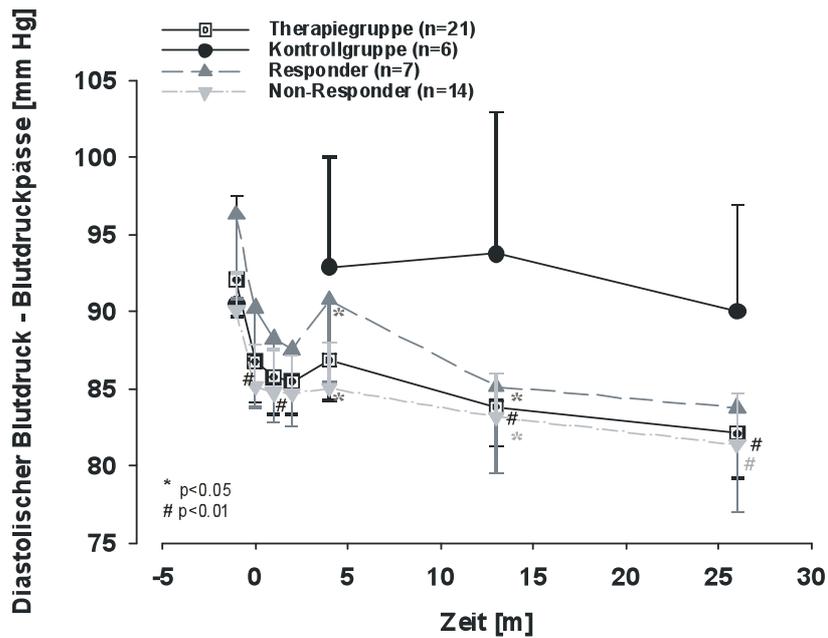


Abbildung 20: Diastolischer Blutdruck im Blutdruckpass (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

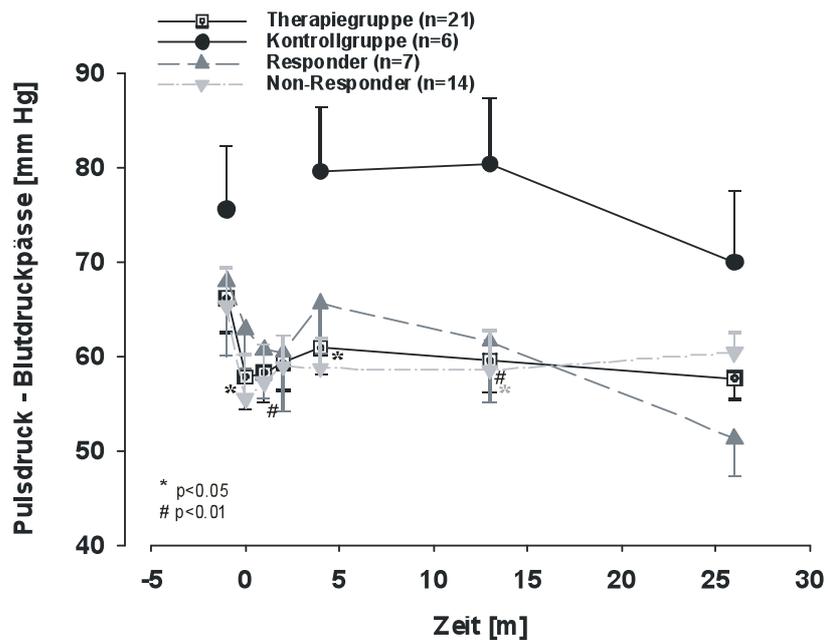


Abbildung 21: Herzfrequenz im Blutdruckpass (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

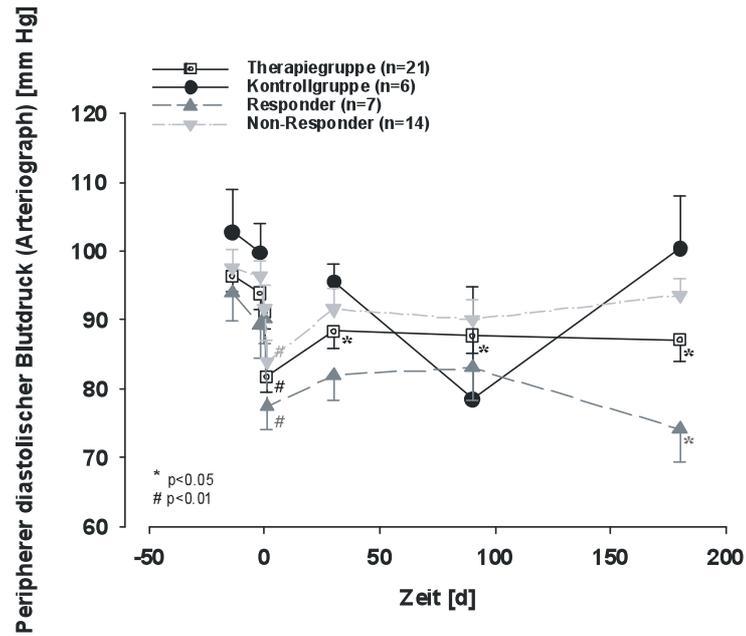


Abbildung 22: Diastolischer Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler);

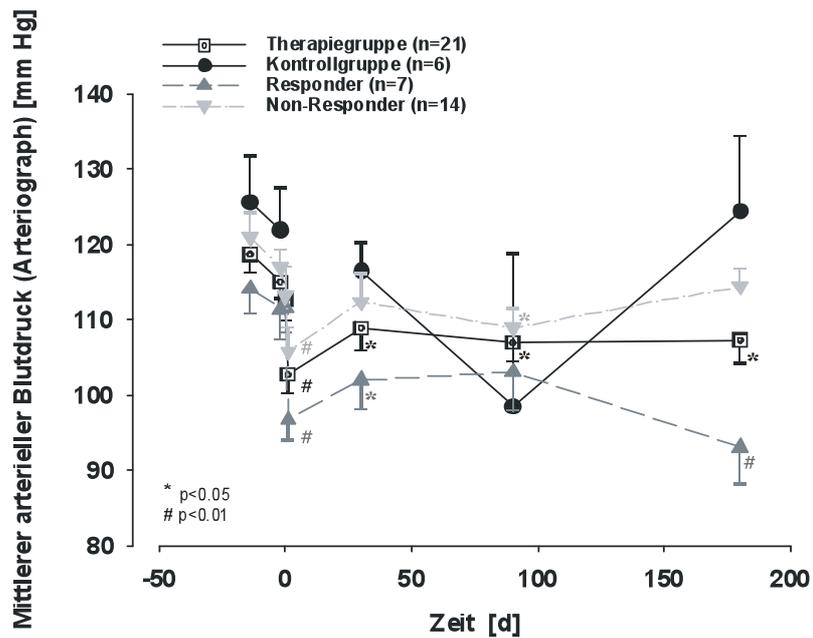


Abbildung 23: Mittlerer arterieller Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

Herzfrequenz - Arteriograph

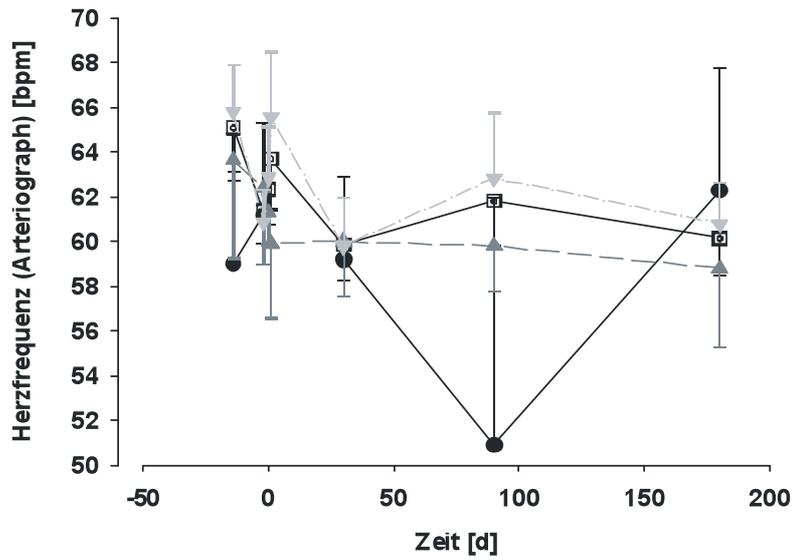


Abbildung 24: Herzfrequenz für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

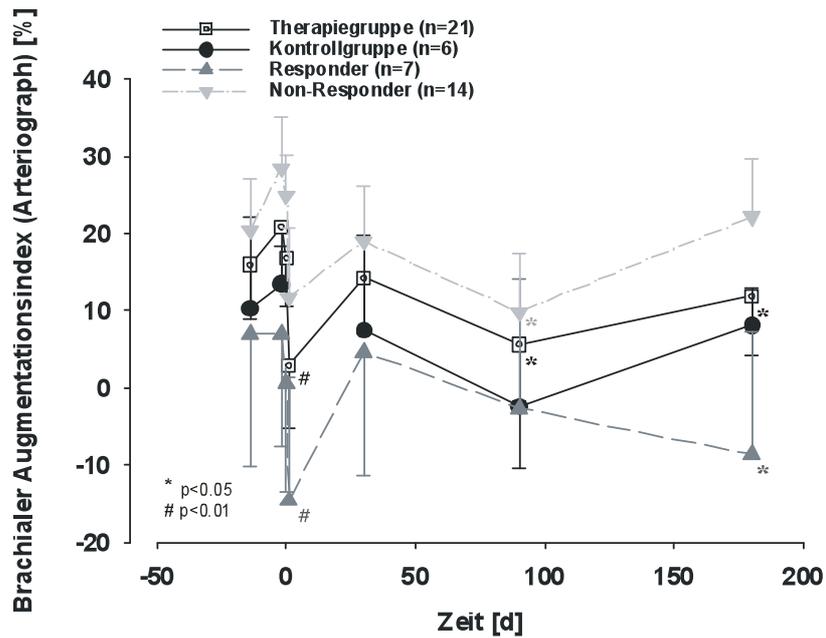


Abbildung 24: Brachialer Augmentationsindex für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

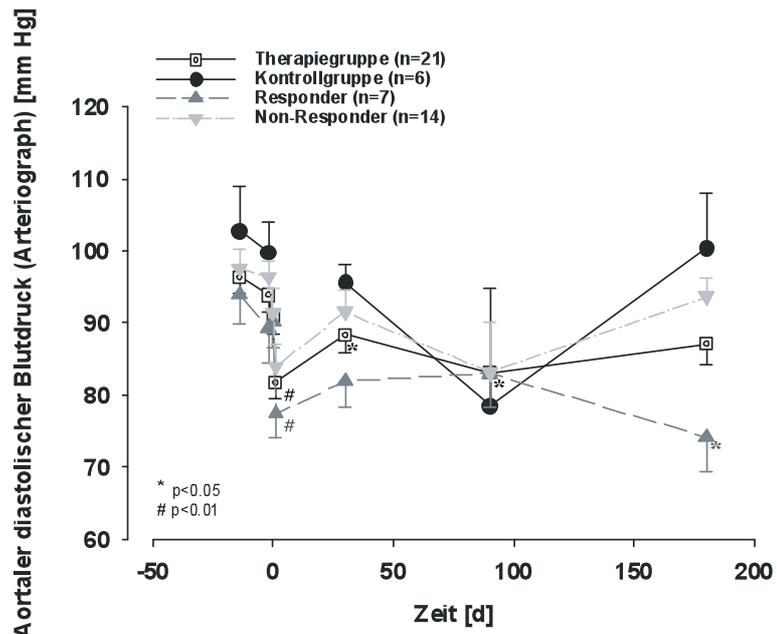


Abbildung 26: Aortaler diastolischer Blutdruck für den Arteriograph (Mittelwert und Standardfehler); Signifikanzen für gepaarten t-Test

8. Danksagung

Mein Dank gilt meinen Doktorvätern PD Dr. med. Michael Reppel und PD Dr. med. Kai Mortensen, die mir mit Rat und Tat jederzeit zur Verfügung standen und die mir viel Spielraum und Eigenverantwortung zum Arbeiten gegeben haben. Ebenso möchte ich mich bei Dr. med. Frank Himmel, cand. med. Sarah-Lisa Gisch und Anke Constantz für die Zusammenarbeit bedanken. Herrn Prof. Dr. med. Heribert Schunkert und Herrn Prof. Dr. med. Weil möchte ich Dank für die Ermöglichung der Studie sagen. Des Weiteren sollen Herr Mag. Psych. Daniel Hecht von Saldern, Moritz Vosswinckel, PD. Dr. med. Härtel, Prof. Dr. med. Jens-Matrin Träder, Michael Seifert, Dr. med. Jan Stritzke und Dr. med. Johannes Baulmann genannt werden, die mir jederzeit ein offenes Ohr geliehen haben.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern gebührt ebenso Dank, die mich in der Schreibphase und bei Fragen des Layouts unterstützten. Genauso meinen Freunden und den zahllosen weiteren Personen, die als Probanden für Probemessungen zur Verfügung standen.

9. Lebenslauf

Name: Klaas F. Franzen
Geburtsdatum: 24/04/1987



Schulabschluss:

- 2006, Abitur, Leistungskurse Mathematik und Chemie

Wehrdienst:

- abgeleistet vom 1. Juli 2006 bis zum 31. März 2007
(MVS - List auf Sylt/ MSM Flensburg)

Universitärer Abschluss:

- bestandener 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im September 2009

Weiterbildungen:

- Besuch der DHL Summerschool 2010
- K-Taping Pro – Kurs (Dezember 2010)
- 7 absolvierte Wochenendseminare zum Erwerb des Zertifikates „Akupunktur“ bei der SMS – Internationalen Gesellschaft für Chinesische Medizin e.V.
- Prüfarztkurs des ZKS Lübeck (November 2010)

Mitgliedschaften in med. Fachgesellschaften:

- SMS – Internationalen Gesellschaft für Chinesische Medizin e.V.
- Deutsche Hochdruckliga (DHL) und dem Forum Junge Hypertensiologen
- Deutschsprachige Gesellschaft für Arterielle Gefäßsteifigkeit

Praktika und Famulaturen

- 2 Wochen im Fachbereich Wirtschaftsingenieurwesen bei Dräger Medical in der Anästhesieentwicklung
- jeweils sechswöchiges Pflegepraktikum in der Klinik für Unfallchirurgie und in der Medizinischen Klinik II (Fachscherpunkt Kardiologie) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck vom 11. April bis zum 13. Juli 2007
- jeweils zweiwöchiges Praktikum in der Klinik für Unfallchirurgie und in der Klinik für plastische Chirurgie des UKSH Campus Lübeck
- Praktikum auf einer IMC Station der Kardiologie und in einer gastroenterologischen Station in den Segeberger Kliniken vom 1. bis zum 30. September 2008
- zweiwöchige Famulatur in einer Hausarztpraxis in einer 8000 Einwohner Stadt
- zweiwöchige Famulatur in der Abteilung für Radiologie der Asklepios Klinik in Bad Oldesloe
- vier- und zweiwöchige Famulatur in der Medizinischen Klinik II (Fachscherpunkt Kardiologie) des UKSH Campus Lübeck
- zweiwöchige Famulatur in der Vard central in Valdemarsvik (Östergötland län, Schweden)

- Teilnahme am MedTrainee-Programm 2011 der Helios Kliniken (mit Einsatzort Helios Klinikum Bad Saarow) mit Fortsetzung einer projektbezogenen Zusammenarbeit mit dem Helios Klinikum Schwerin
- zweiwöchige Famulatur in der Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin an der Bernhard-Nocht-Klinik (UKE), Hamburg
- einwöchige Hospitation am Institut für Neurophysiologie der Uniklinik in Köln (Grundlagenforschung)

Nebentätigkeiten

- bis zum Juli-2009
Studentische Hilfskraft im Institut für Anatomie der Universität zu Lübeck (Präptutor)
- September-2009
Aushilfskraft im Scandic Hotel in Lübeck
- bis heute
Studentische Hilfskraft/wissenschaftlicher Angestellter in der Medizinischen Klinik II des UKSHs Campus Lübeck im Bereich der Studienzentrale (Mitarbeit an der MOOD-HF-Studie, KAI AMI PROTECTION trial, Timi solid 52, Pegasus, REVEAL, GREAT Register)

Aktivitäten:

- ehrenamtl. Mitarbeit bei der Travemünder Woche 1998/1999 im Bereich der Landorganisation
seit 2002 Unterstützung des Pressesprechers im Pressebüro
- Musik
Chorgesang im Claudius-Projektchor und Gospelchor
Posaunenspiel im Posaunenchor
- Jugendarbeit
im Ruderverein Mitwirkung im Jugendvorstand als Schriftwart (für zwei Jahre)
Juleica-Ausbildung im Jahre 2005
Ausbildung zum Rettungsschwimmer im Jahre 2007
Begleitung der Väter-Kinder-Freizeit der Kirchengemeinde Reinfeld in den „Sommerferien“ bzw. der Konfirmanden-Freizeit (seit 2007)
Planung und Durchführung von Kanutouren nach Schweden mit Jugendlichen im August 2007, August 2008, August 2010, August 2011, August 2012 (Ferienfreizeiten für Jugendliche)
- Sport
Dt. Junioren Meister im Zweier ohne Leichtgewicht (Rudern) 2005
Dt. Vize Junioren Meister im Vierer ohne Leichtgewicht (Rudern) 2005
Erfolgreiche Teilnahmen an div. Landes- und Kreismeisterschaften, Volks- und Schülerläufen
Mitarbeit in der Politik auf kommunaler Ebene

Publikationsliste

Artikel

Central hemodynamics and arterial stiffness during the finals of the world cup soccer championship 2010.

Michael Reppel, Klaas Franzen, Frank Bode, Joachim Weil, Volker Kurowski, Susane Schneider, Johannes Baulmann, Tobias von Lukowicz, Wladimir Mirau, Eva Mortensen, Siegfried Wassertheurer, Heribert Schunkert, Kai Mortensen. Int J Cardiol. 2011.

Successful single-sided renal denervation approach in a patient with stenosis of an accessory renal artery.

Frank Himmel, Frank Bode, Kai Mortensen, Michael Reppel, Klaas Franzen, Heribert Schunkert, Joachim Weil. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012.

Improved Heart Rate Dynamics in Patients Undergoing Percutaneous Renal Denervation (accepted als sort-communication)

Frank Himmel, Joachim Weil, Michael Reppel, Kai Mortensen, Klaas Franzen, Leidinger Ansgar, Heribert Schunkert, Frank Bode. J Clin Hypertens. 2012

Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation (RDN) Improves Central Hemodynamics and Arterial Stiffness – a Pilot Study (accepted)

Kai Mortensen*, Klaas Franzen*, Frank Himmel, Frank Bode, Heribert Schunkert, Joachim Weil, Michael Reppel (*shared first). J Clin Hypertens. 2012

Kongressbeiträge

Jahrestagung der Deutschen Hochdruckliga 2010 in Berlin

Peripheral and Central Hemodynamic Parameters in Healthy German Humans during the Finals of the World Soccer Championship 2010; M. Reppel, K. Franzen, V. Kurowski, J. Weil, S. Schneider, F. Bode, J. Baulmann, H. Schunkert, K. Mortensen (Lübeck). (Poster)

Arterial Stiffness of Young Oarsman: Acute Effects of an All-out-Test; K.F. Franzen, M. Reppel, M. Amort, M. Schwarzrock, H. Schunkert, K. Mortensen (Lübeck). (Vortrag)

Jahrestagung der European Society of Cardiology 2011 in Paris

Central and peripheral hemodynamics in healthy Germans during the finals of the soccer world cup 2010; K. Mortensen, K. Franzen, F. Bode, V. Kurowski, J. Weil, S. Schneider, H. Schunkert, M. Reppel. (Poster)

Improved heart rate dynamics in patients undergoing percutaneous renal denervation; F. Himmel, S. Gisch, K. Franzen, K. Mortensen, M. Reppel, H. Schunkert, J. Weil, F. Bode. (Poster)

Short-term effects of percutaneous renal denervation on central hemodynamics and aortic stiffness: a prospective evaluation; M. Reppel, K. Franzen, F. Himmel, S. Gisch, T. Graf, F. Bode, H. Schunkert, J. Weil, K. Mortensen. (Poster)

Jahrestagung der European Society of Cardiology 2012 in München

Einladung als Sprecher zur Pressekonferenz zur Thematik: RENAL DENERVATION IN SEVERE HYPERTENSION - (Vortrag und Pressemitteilung zum Abstract: Percutaneous Renal Denervation (RDN) Improves Central Hemodynamics and Arterial Siffness – a Pilot Study; M. Reppel*, K F. Franzen*, F. Himmel, T. Graf, F. Bode, H. Schunkert, J. Weil, K. Mortensen (*shared first))

Percutaneous Renal Denervation (RDN) Improves Central Hemodynamics and Arterial Siffness – a Pilot Study; M. Reppel*, K F. Franzen*, F. Himmel, T. Graf, F. Bode, H. Schunkert, J. Weil, K. Mortensen (*shared first). (Poster)

Effects of Advanced School Sport Course on Arterial Stiffness and Fitness – a Pilot Trial; K. F. Franzen, M. Reppel, J. Stritzke, H. Schunkert, K. Mortensen. (Poster)

Kongress der DeGAG Gesellschaft für Arterielle Gefäßsteifigkeit 2011 in Lübeck

Arterielle Gefäßsteifigkeit bei Hochleistungsruderern, K. Franzen. (Vortrag)

Kongress der DeGAG Gesellschaft für Arterielle Gefäßsteifigkeit 2012 in München

Effekte der renalen Denervation, K. Franzen. (Vortrag)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2012 in Mannheim

Procedural times and radiation dose exposure during renal denervation therapy compared to coronary procedures; F. Himmel, F. Bode, K. Mortensen, M. Reppel, K. F. Franzen, H. Schunkert, J. Weil. (Vortrag)

Effects of Advanced School Sport Course on Arterial Stiffness and Fitness – a Pilot Trial; K. F. Franzen, M. Reppel, J. Stritzke, H. Schunkert, K. Mortensen. (Poster)