

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Langer

**Einfluss der perkutanen renalen sympathischen Denervation
auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und das individuelle kardiovaskuläre Risiko
bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie**

Inaugural–Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Diana Michels da Silva
aus Bukit Mertajam
Lübeck, 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim Weil
2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Julika Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.11.2019

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Fragestellung der Arbeit	6
1.2. Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen	7
1.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Lebenszeitrisiko	7
1.4. Arterielle Hypertonie	13
1.4.1. Epidemiologie und kardiovaskuläres Risikopotential	13
1.4.2. Definition und Klassifikation	14
1.4.3. Ätiologie	15
1.4.4. Diagnose	16
1.4.5. Therapie	17
1.4.6. Unkontrollierte, pseudoresistente und therapierefraktäre Hypertonie ..	19
1.5. Renale sympathische Denervation und Studienlage	21
1.6. Kardiovaskuläre Risiko-Scores	24
1.6.1. Konzeptionelle Grundgedanken	24
1.6.2. Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008	25
1.6.3. SCORE / HeartScore	27
1.6.4. Reynolds Risk Score	29
2. Material und Methoden	32
2.1. Studienprotokoll und Messmethoden	32
2.1.1. Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien	32
2.1.2. Studiendesign und Beobachtungszeitraum	32
2.1.3. Screening und Erstuntersuchung	34
2.1.4. Intervention und post-interventioneller Verlauf	37
2.1.5. Nachuntersuchungen	39
2.2. Datenauswertung	40
2.2.1. Patientenkollektive und Vergleichszeitpunkte	40
2.2.2. Eignung für Risiko-Scores und ihre Berechnung	41
2.2.3. Statistische Analyse	42

3. Ergebnisse	44
3.1. Patientenselektion und Gruppeneinteilung	44
3.2. Demographische Daten des Gesamtkollektivs und beider Response- Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	46
3.3. Systolischer und diastolischer Praxisblutdruck	49
3.4. Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin	54
3.5. C-reaktives Protein	57
3.6. Risiko-Score-Gruppen und Risiko-Scores	59
3.6.1. Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008	59
3.6.2. HeartScore	62
3.6.3. Reynolds Risk Score	64
3.7. Hypothetische Risiko-Scores für Responder	66
3.7.1. Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008	67
3.7.2. HeartScore	68
3.7.3. Reynolds Risk Score	69
3.8. Projektion	70
3.9. Lineare Regressionsmodelle	71
3.9.1. Zusammenhänge zwischen absoluten Änderungen	71
3.9.2. Zusammenhänge zwischen prozentualen Änderungen	73
4. Diskussion	75
5. Limitationen	88
6. Zusammenfassung	90
7. Abkürzungsverzeichnis	91
8. Literaturverzeichnis	92
9. Tabellenverzeichnis	106
10. Abbildungsverzeichnis	107
11. Danksagung	109
12. Lebenslauf	110
13. Publikationen und Vorträge	111

1. Einleitung

1.1. Fragestellung der Arbeit

Die renale sympathische Denervation hat sich im letzten Jahrzehnt von einer revolutionären Idee zu einem hoffnungsvollen Therapieverfahren für die therapierefraktäre arterielle Hypertonie entwickelt. Der therapeutische Nutzen dieses minimal-invasiven Katheterverfahrens bezüglich der Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks ist angesichts konträrer Ergebnisse unterschiedlicher prospektiver Studien jedoch nicht abschließend geklärt. Darüber hinaus vermuten Wissenschaftler, dass das vollständige Wirkpotential der renalen Denervation über ihre blutdrucksenkende Wirkung hinausgeht. Um dieser Vermutung nachzugehen, werden derzeit diverse Studien ins Leben gerufen, die den Einfluss der renalen Denervation auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren und spezifische Erkrankungen untersuchen¹⁻⁹.

Vor diesem Hintergrund kann der renalen Denervation möglicherweise ein risikoreduzierendes Potential zugesprochen werden. Repräsentative Erhebungen zur konkreten Erfassung des Einflusses der renalen Denervation auf das kardiovaskuläre Risiko existieren bisher jedoch nicht. Eine Problematik, mit der sich die klinische Praxis stets konfrontiert sah, war die fehlende Möglichkeit individuelle kardiovaskuläre Risiken adäquat zu beurteilen. Diese Hürde scheint mit der Schaffung von prädiktorischen Risiko-Scores, die bereits in nationalen und internationalen Leitlinien als wesentlicher Bestandteil der Risikostratifizierung berücksichtigt werden, überwunden worden zu sein.

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht darin zu überprüfen, ob die renale Denervation eine Senkung des kardiovaskulären Risikos bewirken kann und, wenn dies so ist, welchen Umfang diese Reduktion besitzt. Zu diesem Zweck wurde der Einfluss der renalen Denervation auf vier zentrale kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht, die alle als eine Variable in Risikoalgorithmen fungieren: Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und C-reaktives-Protein. Anschließend wurde das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko anhand von drei validierten Risiko-Scores – Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008, HeartScore und Reynolds Risk Score – berechnet und auf mögliche Änderungen innerhalb eines Nachbeobachtungsjahres hin analysiert.

Daher stellt diese Dissertation im Wesentlichen eine Hypothesen generierende und verifizierende Pilotarbeit dar, die sich der Erforschung des risikoreduzierenden Potentials der renalen Denervation widmet.

1.2. Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen

Infektionskrankheiten und Ernährungsmangel wurden im letzten Jahrhundert aufgrund der rapiden Industrialisierung von chronischen, degenerativen Erkrankungen wie Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen als weltweit führende Todesursache abgelöst.

In Europa werden 46% aller Todesfälle (absolut >4 Millionen) durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht. In Deutschland liegen die Statistiken leicht unter dem europäischen Durchschnitt, folgen aber dem gleichen Trend. Laut dem statistischen Bundesamt¹⁰ trugen kardiovaskuläre Erkrankungen im Jahr 2015 zu rund 39% der Todesfälle bei. Dabei fielen 13,9% auf ischämische Herzkrankheiten und 6,2% auf zerebrovaskuläre Krankheiten. Insgesamt 92% dieser Todesfälle fanden im Alter von 65 Jahren oder älter statt. Somit sind kardiovaskuläre Erkrankungen auch in Deutschland die häufigste Todesursache bei Männern, Frauen und älteren Menschen.

Während in europäischen Ländern ein stetiger Rückgang der Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen zu beobachten ist¹¹, wird in Entwicklungsländern ein rapider Anstieg insbesondere bei jungen Menschen verzeichnet und für die kommenden Jahre weiter prognostiziert¹². Hierbei spielen nicht nur demographische Veränderungen eine Rolle, sondern auch die Zunahme der Häufigkeit und des Ausprägungsniveaus kardiovaskulärer Risikofaktoren.

1.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Lebenszeitrisiko

Kardiovaskuläre Risikofaktoren werden prinzipiell in zwei Kategorien eingeteilt. Zum einen existieren Risikofaktoren, die eine kausale Beziehung zu kardiovaskulären Erkrankungen besitzen und somit direkt oder indirekt zu ihrer Entstehung und Progression beitragen. Zum anderen liegen Risikomarker vor, die keinen prädisponierenden Charakter besitzen, sondern ausschließlich als Folge kardiovaskulärer Erkrankungen auftreten, oder welche, deren Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen noch unbekannt bzw. nicht ausreichend geklärt ist. Definierend für einen kardiovaskulären Risikofaktor sind demnach eine signifikante, konstante und biologisch plausible Assoziation, eine zeitliche Beziehung und eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu kardiovaskulären Erkrankungen¹². Ebenso von Bedeutung ist die Modifizierbarkeit eines kardiovaskulären Risikofaktors durch therapeutische Maßnahmen.

Als Hauptrisikofaktoren wurden bisher Alter, Geschlecht, Ethnizität, Blutdruck, Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, Rauchen und positive Familienanamnese

für kardiovaskuläre Erkrankungen und Übergewicht in Verbindung mit Bewegungsmangel und falscher Ernährung sicher identifiziert (Tab. 1)^{12,13}. Darüber hinaus werden eine Vielzahl weiterer Risikomarker wie das C-reaktive Protein auf ihre Bedeutung für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht (Tab. 1).

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Nicht modifizierbar		Modifizierbar	
Alter	♂ ≥ 45 Jahre, ♀ ≥ 55 Jahre	Arterielle Hypertonie	≥ 140/90 mmHg
Geschlecht	♂ > ♀	Diabetes mellitus	Nüchtern-glucose >126 mg/dl
Ethnizität	Afrikaner/Asiaten > andere Ethnien		
positive Familienanamnese für kardiovaskuläre EK	Vater < 55 Jahre, Mutter < 65 Jahre	Dyslipidämie	GC >200 mg/dl, LDL-C >130 mg/dl, HDL-C <40 mg/dl
		Rauchen	insb. ≥ 20 Zigaretten/d
Prädisponierende Risikofaktoren: Übergewicht/Adipositas, körperliche Inaktivität, falsche Ernährung, niedriger Sozialstatus, psychologische Belastung (Stress/Depression)			
Neue kardiovaskuläre Risikomarker ⁵⁶			
C-reaktives Protein	Hämoglobin A _{1c}	Homocystein	Knöchel-Arm-Index
Fibrinogen und weitere Entzündungsmarker	Proteinurie/ Mikroalbuminurie	natriuretische Peptide	Koronararterienkalk
Hyperkoagulabilität	(Apo-)Lipoprotein a	linksventrikuläre Hypertrophie	Carotis-Intima-Media-Dicke
gewebespezifischer Plasminogenaktivator	Lipoprotein-assozierte Phospholipase A ₂	EK: ESRD, chronisch entzündliche EK, HIV, Vorhofflimmern	brachiale/periphere flussvermittelte Vasodilatation
genetische Marker	kleines dichtes LDL-C	atherosklerotische Läsionen	arterielle Gefäßsteifigkeit

Tabelle 1. Klassische und neue kardiovaskuläre Risikofaktoren und Risikomarker⁴⁵. EK (Erkrankungen), GC (Gesamtcholesterin); LDL-C / HDL-C (LDL- / HDL-Cholesterin); ESRD (end stage renal disease); HIV (Humane Immundefizienz-Virus).

Der Grund für das Ansteigen des kardiovaskulären Risikos und der kardiovaskulären Mortalität mit dem **Alter** liegt zu einem wesentlichen Anteil in der kontinuierlichen Verschlechterung der Hauptrisikofaktoren ab den mittleren Lebensjahren^{14,15}. Diese Entwicklung ist prinzipiell sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu beobachten, jedoch mit differierenden **geschlechtsspezifischen Tendenzen**. In jungen Jahren fallen bei Männern die kardiovaskulären Risikofaktoren ungünstiger und somit das kardiovaskuläre Risiko höher aus als bei Frauen¹⁶. Diese Unterschiede verringern sich jedoch mit

zunehmendem Lebensalter, sodass es im hohen Alter schließlich zu einer Angleichung der Risikofaktoren und des Risikos kommt¹⁷. Während also bei Männern ein stetiger Anstieg des Risikos stattfindet, besitzen Frauen über einen längeren Zeitraum ein niedriges Risiko und erfahren erst im höheren Alter, insbesondere aufgrund des Wegfalls der protektiven Wirkung endogener Östrogene in der Menopause, eine steile Zunahme ihres kardiovaskulären Risikos¹⁴. Männer und Frauen unterscheiden sich allerdings nicht nur bezüglich der zeitlichen Manifestation von kardiovaskulären Erkrankungen (Frauen ca. 1 Jahrzehnt später¹⁵), sondern auch darin, welche spezifische kardiovaskuläre Erkrankung zuerst eintritt. Im Rahmen der Rotterdam Studie¹⁷ wurde festgestellt, dass Männer am ehesten eine KHK und Frauen eine zerebrovaskuläre Erkrankung oder eine Herzinsuffizienz als Erstmanifestation verzeichnen.

Zahlreiche epidemiologische und prospektive Studien haben gezeigt, dass **Gesamt-, LDL-, non-HDL-, und HDL-Cholesterin** mit der Inzidenz und der Mortalitätsrate von kardiovaskulären Erkrankungen insbesondere ischämischer Herzerkrankungen korrelieren, weil sie für Atherosklerose prädisponieren^{13,18-20}. Bei beiden Geschlechtern und in allen Altersgruppen gilt, dass höhere Spiegel an Gesamt-, LDL- und non-HDL-Cholesterin zu einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse beitragen und die Zeit bis zu deren Erstmanifestation verkürzen¹⁹⁻²¹. HDL-Cholesterin ist wiederum invers mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert und führt demnach bei niedriger Ausprägung zu einem Anstieg der Inzidenz und der Mortalitätsrate von kardiovaskulären Erkrankungen^{18-20,22,23}. Bei älteren Menschen wurde bei gleichem Cholesterinwert stets ein höheres Risiko beobachtet¹⁹, gleichzeitig aber auch eine schwächere relative Änderung des Risikos pro Einheit Cholesterin-Subtyps festgestellt^{19,23,24}. Während nicht-optimale Spiegel an einzelnen Cholesterinformen im Durchschnitt zu einer Verdoppelung des kardiovaskulären Risikos führen, ist die Erhöhung des Quotienten aus Gesamt- und HDL-Cholesterin auf $\geq 5,5$ mmol/l mit einer Verdreifachung verbunden²⁰. Eben dieser Quotient besitzt vermeintlich eine stärkere Vorhersagekraft für die kardiovaskuläre Mortalität als die Cholesterin-Subtypen allein^{19,23}. Abschließend befand eine Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins, die grundsätzlich durch eine Therapie mit Statinen erzielt werden kann, zu einer Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen, des Bedarfs an koronarer Revaskularisation sowie der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität führt. Genaue Zahlen belaufen sich auf Reduktionen von 10-20% pro -1 mmol/l LDL-Cholesterin je nach Erkrankung bzw. Ereignis und sind unabhängig vom initialen Lipidprofil²⁵.

Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist der **Diabetes mellitus** (Typ-1- und Typ-2-Diabetes). In Deutschland nimmt seine Prävalenz seit Jahren zu und liegt aktuell bei rund 8 Millionen Menschen (ca. 90% Typ 2). Prinzipiell steigt das Vorkommen mit zunehmendem Alter, wobei eine überproportionale Zunahme ab dem 45. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern einsetzt²⁶. Im Ganzen besitzen Diabetiker gegenüber Nicht-Diabetikern ein 2- bis 8-fach höheres Risiko für das Auftreten sämtlicher kardiovaskulärer Erkrankungen^{27,28} und zeigen niedrigere Überlebensraten nach Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses²⁹. Somit stellen kardiovaskuläre Erkrankungen mit einem Anteil von 60% die häufigste Todesursache bei Diabetikern dar²⁸. Grund für dieses erhöhte Risiko ist zum einen, dass grenzwertig erhöhte Glukosespiegel und manifeste Hyperglykämien eine direkte Beschleunigung der Atherogenese bewirken und zum anderen, dass Diabetiker mehrheitlich weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Übergewicht im Sinne eines metabolischen Syndroms aufweisen, die das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich multiplizieren²⁹⁻³¹. Des Weiteren verdeutlichte eine Arbeit von Haffner et al.²⁹, dass das Risiko für einen Myokardinfarkt bei Diabetikern ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte fast genauso hoch ist wie bei Nicht-Diabetikern mit Myokardinfarkt in der Anamnese. Konsequenz dieser Tatsachen ist die Einstufung des Diabetes mellitus als „KHK-Risikoäquivalent“.

Das bedeutendste singuläre Gesundheitsrisiko und die führende modifizierbare Ursache für vorzeitige Sterblichkeit stellt allerdings das **Rauchen** dar. Nach Angaben der WHO sterben weltweit jährlich 6 Millionen Menschen an den Folgen des aktiven und passiven Rauchens³²; in Deutschland sind es mehr als 100.000³³. 1998 stellte die MONICA Augsburg Kohortenstudie einen direkten Zusammenhang zwischen dem Risiko für fatale und nicht-fatale Myokardinfarkte und der Anzahl täglich konsumierter Zigaretten fest²⁰. Wenige Jahre später befand eine Arbeit von Mamun et al.³⁴, dass Raucher ein mindestens zweifach höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, für kardiovaskuläre Mortalität und für nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen (v.a. für Lungenkarzinome und Atemwegserkrankungen wie COPD) besitzen im Vergleich zu Nicht-Rauchern. Darüber hinaus wurde befunden, dass Nicht-Raucher durchschnittlich 8-9 Jahre länger leben, über einen längeren Zeitraum - hauptsächlich in den mittleren Lebensjahren - keine kardiovaskulären Erkrankungen aufweisen, dafür aber einen größeren Anteil ihres Lebens mit einer kardiovaskulären Erkrankung verbringen, insbesondere im hohen Alter. Das Lebenszeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Rauchern und Nicht-Rauchern nur deshalb gleich, weil Raucher häufiger frühzeitig an nicht-kardiovaskulären Erkrankungen sterben

und somit gar nicht erst das Alter erreichen, in dem kardiovaskuläre Erkrankungen mehrheitlich auftreten. Eine Nikotinabstinenz ist demnach zwar mit einer geringeren kardiovaskulären Mortalität und einer höheren Lebenserwartung verbunden, verzögert jedoch nur das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen. Des Weiteren steigert das Rauchen das kardiovaskuläre Risiko durch die Senkung des HDL-Cholesterins, wobei dieser Effekt durch Pausieren des Rauchens reversibel ist³⁵. Jousilahti et al.¹⁴ machen das Rauchen und die assoziierte Veränderung des HDL-Cholesterins für 50% der Differenz zwischen dem kardiovaskulären Risiko von Männern und Frauen verantwortlich.

Der Einfluss einer **positiven Familienanamnese** für kardiovaskuläre Erkrankungen auf das individuelle kardiovaskuläre Risiko wird bereits seit einigen Jahren diskutiert und erscheint angesichts der genetischen Vererbbarkeit einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren unbestreitbar. LLoyd-Jones et al.³⁶ analysierten die Teilnehmer der Framingham Offspring Study und stellten fest, dass Individuen, die mindestens ein Elternteil mit frühzeitigem kardiovaskulärem Ereignis (Vater <55 Jahre, Mutter <65 Jahre) aufweisen, im Vergleich zu Individuen mit negativer Elternanamnese ein doppelt so hohes Risiko haben, selber ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Dagegen zeigte das späte Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses bei den Eltern eine schwächere Assoziation. Sesso et al.³⁷ befanden zusätzlich, dass ein Myokardinfarkt mütterlicherseits stärker mit dem Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses bei den Nachkommen assoziiert war als einer väterlicherseits. Laut Analysen von Ranthe et al.³⁸ korreliert das individuelle kardiovaskuläre Risiko nicht nur mit der Anamnese der Eltern, sondern auch signifikant mit denen der Geschwister und Verwandten zweiten Grades. Dabei fällt das individuelle Risiko umso höher aus, je mehr Verwandte eine positive Anamnese aufweisen. Aufgrund dieser Erkenntnisse beschäftigt sich die Forschung zunehmend mit der Suche nach genetischen Markern für kardiovaskuläre Erkrankungen³⁹, während Methoden der Risikostratifizierung auch familiäre Gewohnheiten zu erfassen versuchen. Anhand genomweiter Assoziationsstudien konnten bereits über 10 verschiedene Chromosomenregionen (z.B. Chromosom 9p21.3) identifiziert werden, die das Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit und eines Myokardinfarkts unabhängig von sämtlichen traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren erhöhen⁴⁰. Dabei sollen nahezu alle Kaukasier Träger einer variablen Anzahl solcher Risikoallele sein⁴¹. Durch die Identifizierung dieser Risikoallele und der Entschlüsselung ihrer zugrundeliegenden molekularen Funktionsmechanismen verspricht sich die Wissenschaft eine erhebliche Verbesserung der

Vorhersagegenauigkeit von Risiko-Scores sowie der Maßnahmen zur Prävention und zur Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen.

Das **C-reaktive Protein (CRP)** ist definitionsgemäß ein Akut-Phase-Protein und spiegelt das Ausmaß und die Schwere eines inflammatorischen Prozesses wieder. Insofern ging die Wissenschaft lange Zeit davon aus, dass die Höhe des CRP bei Vorliegen einer atherosklerotischen Erkrankung lediglich als Indikator für den durch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren verursachten Entzündungsprozess fungierte. Seit neustem wird jedoch darüber spekuliert, ob das CRP eigenständig zur Entstehung und Progression der Atherosklerose beitrage und folglich als eigenständiger Risikofaktor zu betrachten sei. Auf der einen Seite haben zahlreiche Arbeiten und Meta-Analysen gezeigt, dass Rauchen, Diabetes, Übergewicht und Hypertonie zu einem Anstieg des CRP führen, während moderater Alkoholkonsum und körperliche Aktivität mit niedrigeren Werten verbunden sind⁴²⁻⁴⁵. Darüber hinaus stellten Rutter et al. eine positive Korrelation zwischen der Höhe des CRP und der Anzahl an Faktoren des metabolischen Syndroms bzw. dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms fest⁴³. Auf der anderen Seite kalkulierten mehrere Studien eine 2- bis 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer kardiovaskulären Erkrankung im Fall eines erhöhten CRP (>3-4 mmol/l)^{42,44}. Die „Emerging Risk Factors Collaboration“ bemängelt jedoch, dass diese vermeintlichen Assoziationen nach Anpassung für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren und Entzündungsmarker (z.B. Fibrinogen) reduziert würden⁴² und die Stellung des CRP als unabhängigen Risikofaktor in Frage stellten. Andere argumentieren hingegen, dass die Chancenverhältnisse auch nach dieser Anpassung weiterhin signifikant seien und dass Risikoalgorithmen durch die Hinzunahme des CRP als Variable verbessert würden^{44,46-48}. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass eine Therapie mit Aspirin⁴⁷ und Rosuvastatin⁴⁹, zwei CRP-senkende Medikamente, eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate bewirkt. Angesichts dieser kontroversen Ergebnisse bleibt die spezifische Rolle des CRP bei kardiovaskulären Erkrankungen offen.

Sämtliche kardiovaskuläre Risikofaktoren tragen maßgeblich zum Lebenszeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei. Statistische Erhebungen im Rahmen der Framingham Heart Studie⁵⁰ und des Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Projektes⁵¹ fanden eine positive Korrelation zwischen dem Lebenszeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und der Anzahl und Ausprägung von kardiovaskulären Risikofaktoren. Diese Korrelation ist in beiden Geschlechtern sowie in allen Altersgruppen, Geburtskohorten und Ethnien wiederzufinden. Individuen mit optimalem Risikoprofil zeigten neben einem deutlich

niedrigen Lebenszeitrisko für jede einzelne kardiovaskuläre Erkrankung⁵¹, auch eine längere Lebenserwartung (Männer >11 Jahre und Frauen >8 Jahre) aufgrund besserer Gesundheit im Vergleich zu Individuen mit mehreren Risikofaktoren⁵². Da mehr als 60% der Bevölkerung mindestens einen und mehr als 20% mindestens zwei klassische Risikofaktoren aufweisen^{20,50,51}, ist den beschriebenen Zusammenhängen eine beträchtliche klinische und gesundheitspolitische Relevanz beizumessen. Insofern sollten bei der individuellen Risikostratifizierung weniger die kardiovaskulären Risikofaktoren im Einzelnen und vielmehr deren Anzahl und spezifische Kombination berücksichtigt werden. Trotz aller derzeitigen Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen individuellen und geschlechtsbezogenen kardiovaskulären Risiken nur zu einem Teil durch Variationen der klassischen Risikofaktoren erklärt werden können^{11,15,20}. Dementsprechend wird sich die Wissenschaft auch in Zukunft intensiv mit der Suche nach neuen kardiovaskulären Risikofaktoren und Risikomarkern (Tab. 1) beschäftigen.

1.4. Arterielle Hypertonie

1.4.1. Epidemiologie und kardiovaskuläres Risikopotential

Die arterielle Hypertonie stellt in Deutschland und weltweit aufgrund ihrer Prävalenz und ihrer Stellung als der wichtigste modifizierbare und therapierbare Risikofaktor für Morbidität und Mortalität sowie als dritthäufigster Risikofaktor für Krankheitsbelastung insbesondere in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen ein beträchtliches Problem für Gesundheit und Volkswirtschaft dar⁵³⁻⁵⁶. Systematische Übersichtsarbeiten von Kearney et al.^{57,58} schätzen die weltweite Prävalenz auf 26,4% (Gesamtzahl 972 Millionen). Laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) von Neuhauser et al.⁵⁹ liegt die Prävalenz in Deutschland aktuell bei ca. 32% (Frauen ca. 30%, Männer ca. 33%). Verglichen mit den Ergebnissen des Bundesgesundheits surveys 1998 (BGS 98) hat trotz gleichbleibender Prävalenz eine Verschiebung zu niedrigeren Blutdruckwerten stattgefunden (BGS 98: 129,0/78,3 mmHg vs. DEGS1: 124,1/73,2 mmHg)^{60,61}.

Bis 2025 wird ein Anstieg der Zahl der Hypertoniker um 60% auf 1,56 Milliarden prognostiziert, wobei diese Voraussagen nur auf der Grundlage von demographischen Entwicklungen in der Weltbevölkerung bezüglich Alter und Geschlecht beruhen und nicht auf Änderungen in der Inzidenz der Hypertonie⁵⁸. Während nämlich der systolische Blutdruck mit dem Alter kontinuierlich ansteigt, fällt der diastolische Wert in der höchsten

Altersgruppe wieder leicht ab. Folglich nimmt die Prävalenz mit dem Alter zu und beträgt letztendlich bei über 65-Jährigen zum Teil mehr als 80%^{56,59}. Auch die Geschlechterunterschiede fallen nach Altersklasse verschieden stark aus. Bis zum 5. Lebensjahrzehnt liegt der mittlere systolische Blutdruck bei Männern höher als bei Frauen. Anschließend kommt es zur Angleichung der Werte, bis schließlich der mittlere systolische Blutdruck der Frauen nach der 6. Lebensdekade höher liegt^{56,59}.

Erhebungen im Rahmen der Framingham Heart Studie⁶² und der MONICA Augsburg Kohortenstudie²⁰ haben eine von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Blutdruck und dem Lebenszeitrisko für kardiovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen. Dabei weisen Hypertoniker im Vergleich zu Normotonikern neben einem doppelten Lebenszeitrisko auch eine geringere Lebenserwartung, eine verkürzte Lebensdauer ohne und eine längeres Überleben mit kardiovaskulären Erkrankungen auf. Diese Trends setzen jedoch nicht erst bei einer manifesten arteriellen Hypertonie ein, sondern bereits bei hoch-normalen Blutdrücken. Die WHO schätzt, dass ein suboptimaler systolischer Blutdruck von ≥ 115 mmHg 49% der koronaren Herzerkrankungen und 62% der zerebrovaskulären Erkrankungen zu verantworten hat⁶³. In der 2015 publizierte SPRINT-Studie⁶⁴ konnten eine signifikant niedrigere Rate an tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und eine niedrigere Gesamtmortalität für diejenigen Probanden nachgewiesen werden, die einer intensivierten antihypertensiven Therapie mit einem Zielblutdruck von systolisch <120 mmHg unterzogen wurden, gegenüber denjenigen, die mit einer standardisierten Therapie und dem bis dato empfohlenen Zielblutdruck von systolisch <140 mmHg eingestellt waren. Allerdings wirft diese Studie derzeit aufgrund der verwendeten Messmethode („unbeobachtete, automatische Blutdruckmessung“) einige Fragen hinsichtlich der Interpretation der Daten auf, sodass die internationalen Leitlinien bislang nicht entsprechend verändert wurden.

1.4.2. Definition und Klassifikation

Eine international einheitliche Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie existiert bis zum heutigen Tage nicht und stellt eine wiederkehrende Hürde bei der Vergleichbarkeit von Studien dar. Im Folgenden wird Bezug auf die Einteilung der European Society of Hypertension (ESH) und European Society of Cardiology (ESC) von 2013⁶⁵ genommen, deren Klassifikation auf derjenigen der Weltgesundheitsorganisation

und International Society of Hypertension basiert und zu den ESH/ESC Guidelines von 2003 unverändert ist. Laut dieser Einteilung spricht man von einer arteriellen Hypertonie, wenn der periphere Blutdruck chronisch über systolisch 140 mmHg und/oder über diastolisch 90 mmHg gemessen wird und beinhaltet eine Einteilung in drei Schweregrade (Tab. 2). Die Zuordnung zu einer Kategorie wird determiniert vom höheren der beiden Blutdruckwerte. Die isolierte systolische Hypertonie wird analog der Hypertonie-Grade I-III eingestuft. Beide Blutdruckparameter stehen nach Aussagen beobachtender Studien in kontinuierlicher Beziehung zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, insbesondere zu koronaren und zerebrovaskulären Ereignissen⁶⁶.

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 I	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad II	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad III	≥180	und/oder	≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	und	<90

Tabelle 2. Klassifikation der arteriellen Hypertonie nach ESH/ESC Guidelines 2013¹⁷.

Zu betonen ist, dass es sich bei diesen Kategorien um arbiträre Wertgrenzen handelt, die der Orientierung dienen. Da bereits ab niedrigen „optimalen“ Blutdruckwerten von systolisch 110-115 mmHg und diastolisch 70-75 mmHg ein linearer Zusammenhang zum kardiovaskulären Risiko⁶³ besteht und weil sich kardiovaskuläre Risikofaktoren gegenseitig in ihrer negativen Wirkung potenzieren, sollten die gemessenen Blutdrücke und deren klinische Relevanz stets in Relation zum gesamten kardiovaskulären Risikoprofil des Patienten beurteilt werden^{66,67}.

1.4.3. Ätiologie

Für die Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie ist die Unterscheidung zwischen einer primären „essentiellen“ und sekundären Form zwingend notwendig. Die essentielle Hypertonie wird bei 90-95% aller Hypertoniker festgestellt⁶⁸. Nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen wird von einer multifaktoriellen, polygenen Genese ausgegangen (Tab. 3), wobei äußere Faktoren zu 60-70% und die genetische Veranlagung zu 30-40% den Blutdruck und seine Manifestation bestimmen^{56,68}.

Modifizierbare äußere Faktoren	Genetische Faktoren	Pathophysiologische Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Ernährungsfaktoren: Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m²) Dyslipidämie hohe Kochsalzzufuhr niedrige Kalzium- / Kaliumzufuhr erhöhter Alkoholkonsum • Bewegungsmangel • Rauchen • chronischer Stress • niedriger sozioökonomischer Status 	<ul style="list-style-type: none"> • steigendes Alter • Geschlecht • Familienanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Sympathikusaktivität → peripherer Widerstand \uparrow • Störung Nierenfunktion → Retention / Herzzeitvolumen \uparrow • endotheliale Dysfunktion • Störung der Zellmembran • erhöhtes Zellkalzium • erhöhtes Insulin / Insulinresistenz

Tabelle 3. Risikofaktoren für die Entstehung der arteriellen Hypertonie^{56,68}.

Die sekundäre Hypertonie, die nur 5% aller Hypertonien verursacht, ist wiederum Folge einer anderen Grunderkrankung (Tab. 4) und wird durch Behandlung eben dieser beseitigt. Zu den häufigsten Ursachen gehören die endokrin und renal bedingte sowie die mit dem Obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) assoziierte Hypertonie.

System	Erkrankung
Endokrin	Primärer/sekundärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Akromegalie, Hyperthyreose Adrenogenitales Syndrom, Cushing-Syndrome
Renal	Renoparenchymatös (z.B. diabetische Glomerulosklerose), renovaskulär z.B. Nierenarterienstenose, Liddle-Syndrom
Kardiovaskulär	Aortenisthmusstenose, Aortensklerose, Vaskulitiden
Pharmakologisch	u.a. nicht-steroidale Entzündungshemmer, orale Kontrazeptiva, Erythropoetin, Cyclosporin, Kortison, Drogen (Kokain/Amphetamine), Lakritze
Neurogen	Enzephalitis
Psychogen	Chronischer Stress, Schmerzen
Sonderformen	OSAS-assoziiert, Schwangerschaftshypertonie, monogenetische Hypertonien

Tabelle 4. Ursachen der sekundären Hypertonie^{68,69}.

1.4.4. Diagnose

Zielsetzungen der Diagnostik sind die Messung des Blutdrucks und des Schweregrades anhand aufgetretener Symptome, die Feststellung der Ätiologie mit Identifikation möglicher sekundärer Ursachen und die Evaluation des kardiovaskulären Risikoprofils anhand weiterer vorliegender kardiovaskulärer Risikofaktoren, Endorganschäden und Begleiterkrankungen.

Zur Bestimmung des peripheren Blutdrucks stehen vielfältige Messverfahren mit jeweils unterschiedlichen diagnostischen Grenzwerten für Hypertonie zur Verfügung: Messungen durch den Arzt (Praxismessung, $\geq 140/90$ mmHg), Selbstmessungen durch Patienten unter häuslichen Bedingungen ($\geq 135/85$ mmHg), ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessungen

(Tagesprofil $\geq 130/80$ mmHg) sowie Messungen unter körperlicher (Ergometrie) und psychischer Belastung. Zwar erlauben einzelne Messverfahren wie die Praxismessung bei mehrmaliger Wiederholung (≥ 2 Messungen an 2-3 Tagen) eine Gradeinteilung des Blutdrucks, oft wird aber erst durch das Vergleichen von Ergebnissen aus verschiedenen Messverfahren eine Charakterisierung des Blutdruckprofils möglich^{65,67,70}. Insbesondere ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessungen haben einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der arteriellen Hypertonie, zum einen aufgrund der messtechnischen Vorteile (Genauigkeit, Reproduzierbarkeit, Erhebung des Tag- und Nachtrhythmus) und zum anderen, weil die erhobenen Werte als stärkere Prädiktoren für Endorganschäden, den Therapieerfolg und das kardiovaskuläre Risiko gelten als Praxisblutdrücke⁷¹⁻⁷⁴.

Im Rahmen der Blutdruckmessung sollten stets zwei Sonderformen der arteriellen Hypertonie beachtet werden: Bei der „Weißkittel-Hypertonie“ weisen Patienten in Praxismessungen dauerhaft einen Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg auf, in ambulanten Messungen ist dieser jedoch normal. Von einer „maskierten Hypertonie“ wird im umgekehrten Fall gesprochen. Die Identifizierung ist wichtig, weil Patienten mit diesen Sonderformen ein anderes kardiovaskuläres Risiko besitzen als diejenigen mit erhöhten Praxisblutdrücken und ambulanten Blutdrücken und somit keine oder andere Therapien benötigen^{67,75}.

Im weiteren Diagnostikalgorithmus dienen die gründliche körperliche Untersuchung, die laborchemische, apparative (EKG, Echokardiographie, Farbduplexsonographie, CT oder MRT) und humangenetische Diagnostik der Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hypertonie sowie der Erfassung von Endorganschäden und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren.

1.4.5. Therapie

Die Therapie der arteriellen Hypertonie umfasst drei wesentliche Säulen: allgemeine, medikamentöse und chirurgische Maßnahmen. Diese drei Therapieformen sollten nicht nur konsekutiv, sondern vielmehr parallel zueinander angewendet werden, um eine adäquate und dauerhafte Senkung des Blutdrucks, eine Verhinderung von Endorganschäden und somit eine langfristige Abnahme des kardiovaskulären Risikos zu erzielen. Als Zielblutdruck wird im Allgemeinen ein Wert von $\leq 140/90$ mmHg anvisiert, wobei für Patienten mit Diabetes, chronischen Nierenerkrankungen, KHK und insgesamt hohem kardiovaskulärem Risiko ein Zielwert von $\leq 130/80$ mmHg gesetzt wird.

Die **Allgemeinmaßnahmen** beinhalten vornehmlich Veränderungen des Lebensstils und zielen auf die Senkung des Körpergewichts, die Steigerung körperlicher Aktivität, die Umstellung der Ernährung, die Restriktion des Kochsalz- und Alkoholkonsums sowie auf Nikotinabstinenz ab^{65,67,76}. Die **medikamentöse Therapie** gehört spätestens ab Hypertonie-Grad I mit gleichzeitigem Vorliegen von drei oder mehr Risikofaktoren obligat zu jedem therapeutischen Konzept. Zahlreiche klinische Studien, die entweder einzelne Medikamente gegen Placebos oder spezifische Medikamentenkombinationen auf ihre Wirksamkeit getestet haben, bestätigen, dass eine Pharmakotherapie bis dato die effektivste Methode zur langfristigen Blutdrucksenkung darstellt.

Die Pharmakotherapie kann entweder als „sequentielle Monotherapie“ oder als „Stufentherapie“ (Kombinationstherapie) gestaltet werden. Hierbei wird stets mit einer niedrigen Medikamentenanzahl und Dosis begonnen und bei inadäquatem Therapieerfolg sukzessive gesteigert. Reservemedikamente (Alpha-1-Blocker, zentral wirkende Sympatholytika, arterioläre Vasodilatoren und Renininhibitoren) sollen dabei erst zum Einsatz kommen, wenn Erstwahlmedikamente versagen (Abb. 1).

Heutige Leitlinien empfehlen zunehmend Kombinationstherapien zur Initiierung einer Pharmakotherapie („primäre Kombinationstherapie“), vor allem bei Hypertonie-Grad II und III^{65,67}, da Monotherapien eine niedrige Ansprechrate (ca. 50%)⁷⁷ und einen niedrigen Kontrollgrad (25-40%)⁷⁸ erzielen. Eine Kombinationstherapie (Abb. 1) verspricht neben einer effizienteren Blutdruckkontrolle (ASCOT-Studie⁷⁹: 78% benötigen >1 Medikament zur adäquaten Behandlung) auch weniger Nebenwirkungen und eine bessere Therapieverträglichkeit, da einzelne Medikamente in geringerer Dosis angesetzt werden können.

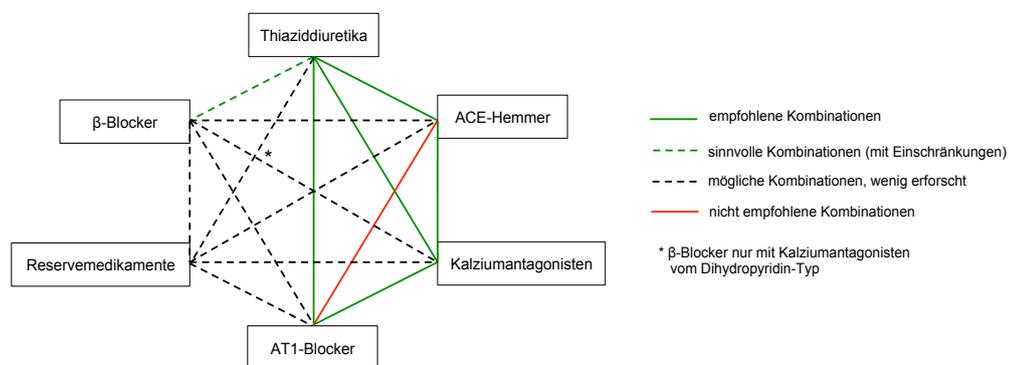


Abbildung 1. Antihypertensive Kombinationstherapie nach ESH/ESC Guidelines 2007/2013^{65,67}.

Trotz der enormen theoretischen Verbesserungen in der Therapie der arteriellen Hypertonie bleiben die Versorgung und die therapeutische Erfolgsrate insbesondere in Deutschland ausbaufähig. Zur Beurteilung sind drei Termini von Bedeutung:

- a) **Bekanntheitsgrad:** Anteil der Patienten, die um ihren Bluthochdruck wissen
- b) **Behandlungsgrad:** Anteil der Hypertoniker mit antihypertensiver Medikation
- c) **Kontrollgrad:** Anteil der Hypertoniker mit Blutdruck <160/90 bzw. <140/90 mmHg
 - im Verhältnis zu allen Hypertonikern, unabhängig vom Therapiestatus oder
 - im Verhältnis zur Zahl der behandelten Hypertoniker

Während Deutschland 1998 noch das Schlusslicht im internationalen Vergleich bildete, kann es sich nun aufgrund einer Stärkung des öffentlichen Bewusstseins sowie aufgrund suffizienterer Behandlungsmaßnahmen zunehmend mit denjenigen Ländern messen, die sich stets auf hohem internationalem Niveau bewegten, den USA und Canada⁴¹ (Tab. 5).

Länder	Prävalenz %	Bekanntheitsgrad %	Behandlungsgrad %	Kontrollgrad u.a.H. % (u.b.H %)
Deutschland (BGS 98)	ca. 30	69	55	23,0 (42)
Deutschland (DEGS1)	31,6	82	72	51,0 (71)
Canada	19,5	83,4	79,9	65,8 (82)
USA	29,1	81,1	74,0	52,8 (71)

Tabelle 5. Übersicht nationaler Prävalenzen, Bekanntheits-, Behandlungs- und Kontrollgrade der arteriellen Hypertonie^{41,60,61}. Bekanntheit: Hypertonie bereits diagnostiziert worden oder Messung hypertensiver Blutdruckwerte (bezogen auf Gesamtbevölkerung). Behandlung: Einnahme antihypertensiver Medikamente zur Blutdrucksenkung (bezogen auf Hypertoniker). Kontrolle: Erreichen eines Zielblutdrucks von <140/90 mmHg - unter allen Hypertonikern (u.a.H) / unter behandelten Hypertonikern (u.b.H). BGS 98 (Bundesgesundheitsurvey 1998); DEGS1 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011).

1.4.6. Unkontrollierte, pseudoresistente und therapierefraktäre Hypertonie

Die unkontrollierte Hypertonie (chronisch >140/90 mmHg) setzt sich aus der pseudo-resistenten und therapierefraktären (Synonym: „therapieresistent“) Hypertonie zusammen. Als pseudo-resistent werden diejenigen Formen der unkontrollierten Hypertonie bezeichnet, die durch mindestens einen der fünf folgenden Faktoren verursacht wird: Weißkittel-Hypertonie, technische (z.B. falsche Manschettengröße) und prozedurale Fehler bei der Blutdruckmessung, inadäquate Therapien u.a. durch „Non-Compliance“, klinische Trägheit oder erhöhte Gefäßsteifigkeit, insbesondere bei älteren Patienten⁸⁰.

Eine therapierefraktäre Hypertonie liegt definitionsgemäß vor, wenn der Zielblutdruck trotz Allgemeinmaßnahmen und einer adäquat dosierten Pharmakotherapie mit mindestens drei Antihypertensiva inklusive eines Diuretikums nicht erreicht wird^{65,67,70}. Die genaue

Prävalenz der therapierefraktären Hypertonie bleibt weiterhin aufgrund mangelnder epidemiologischer Studien unbekannt. Schätzungen basierend auf Ergebnissen klinischer Prüfungen belaufen sich auf 20-30%⁸¹, wobei neuere Studien die „wahre“ Prävalenz niedriger vermuten lassen^{82,83}. Zu den Ursachen der Therapieresistenz zählen sowohl Aspekte des Lebensstils (Übergewicht, übermäßiger Alkohol- und Salzkonsum), sekundäre Ursachen der Hypertonie als auch physiologische Faktoren wie Volumenüberlastung^{80,81}.

Folglich umfasst die Therapie einer resistenten Hypertonie stets die Erkennung von Einflussfaktoren, die Identifizierung und Behandlung sekundärer Ursachen und eine effektive medikamentöse Kombinationstherapie nach aktuellen Leitlinien.

Gegenwärtig wird die therapeutische Rolle von Aldosteron-Antagonisten bei resistenten Hypertonikern diskutiert. In der ASPIRANT- und PATHWAY-2-Studie konnte nicht nur aufgezeigt werden, dass Spironolacton als add-on-Therapeutikum bei therapierefraktären Hypertonikern eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks bewirkt⁸⁴, sondern auch Beta- und Alphablockern als fourth-line-Medikament deutlich überlegen ist⁸⁵.

Eine Erklärung hierfür mag darin bestehen, dass ca. 20% der resistenten Hypertoniker in Wahrheit einen primären Hyperaldosteronismus aufweisen oder im Rahmen extensiver Pharmakotherapie einen sekundären Hyperaldosteronismus entwickelt haben^{86,87}. Da Volumenüberlastung und Natriumretention bei vielen Hypertonikern scheinbar zur Therapieresistenz grundlegend beitragen^{85,88,89}, wird insbesondere den langwirksamen Thiaziddiuretika^{80,81} und den Aldosteron-Antagonisten eine große Bedeutung beigemessen. Nicht nur der Therapie, sondern auch der Prävention der resistenten Hypertonie sollte Aufmerksamkeit zukommen. Es ist belegt, dass resistente Hypertoniker häufig ein additional erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besitzen, weil sie über längere Zeiträume einen schlecht eingestellten Blutdruck ertragen müssen und mehrheitlich weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen^{65,81}. Eben diese Risikofaktoren sind es jedoch, die für eine unkontrollierte, resistente Hypertonie prädisponieren. Weitere Charakteristika, die von der ALLHAT-Studie⁹⁰ als negative Prädiktoren für Therapiekontrolle identifiziert wurden, sind höheres Alter und höhere systolische Ausgangsblutdrücke. Insofern beugt die Kontrolle der Therapieresistenz der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen vor, während die Behandlung präexistenter kardiovaskulärer Risikofaktoren die Entwicklung einer therapierefraktären Hypertonie unterbinden kann.

Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der resistenten Hypertonie aufgrund der Alterung der Bevölkerung und der Zunahme von Übergewicht in den nächsten Jahren steigen wird. Die weiterhin bestehenden therapeutischen Schwierigkeiten und die daraus

resultierende unzureichende Kontrolle der Therapieresistenz bestärken die Nachfrage nach alternativen Behandlungen. Deswegen haben sich Wissenschaftler und Ärzte in den letzten Jahren vermehrt der Entwicklung chirurgischer Verfahren wie der renalen Denervation gewidmet.

1.5. Renale sympathische Denervation und Studienlage

Die renale sympathische Denervation (RDN) ist ein minimal-invasives, perkutanes, Katheterverfahren, bei dem die innerhalb und unmittelbar außerhalb der Adventitia beider Nierenarterien liegenden sympathischen Nervenfasern mittels punktueller Applikation von Radiofrequenzenergie verödet werden. Weitere Methoden mit multipolaren Kathetern und der Anwendung von Ultraschall oder neurotrop wirkenden Substanzen zur Nervenablation sind ebenfalls in klinischer Erprobung.

Das theoretische Fundament dieses Verfahrens wurde in den 40er und 50er Jahren des 20. Jahrhunderts gelegt, mit der Feststellung, dass die chirurgische Durchtrennung thorakolumbaler und abdomineller sympathischer Nerven („Sympathektomie“ bzw. „Splanchniektomie“) eine signifikante Blutdrucksenkung, insbesondere bei maligner Hypertonie bewirken kann¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Diese radikale Operation war jedoch mit einer hohen perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden und führte Komplikationen wie orthostatische Hypotension, Harn- und Darmentleerungsstörungen, erektile Dysfunktion und sogar Paraplegie mit sich⁹¹⁻⁹⁴. Mit dem Aufkommen der antihypertensiven Pharmakotherapie, die vergleichbare Ergebnisse bei günstigerem Nebenwirkungsprofil versprach, wurde dieses Verfahren schließlich verlassen.

Seitdem ist der Wissensstand über die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen dem sympathischen Nervensystem und dem Blutdruck erheblich vorangeschritten. Nach heutiger Kenntnis sind die Kommunikation zwischen zentralen und renalen sympathischen Nervenfasern und deren Überaktivität maßgeblich an der Entstehung und Aufrechterhaltung der essentiellen Hypertonie beteiligt⁹⁵⁻⁹⁷ (Abb. 2). Bei Menschen mit primärer Hypertonie und experimentell-hypertensiven Tieren sind Indices für eine gesteigerte sympathische Aktivität wie erhöhte muskuläre sympathische Nervenaktivität⁹⁶⁻⁹⁸, vermehrte systemische, renale und kardiale Ausschüttung von Noradrenalin und dessen verminderte neuronale Wiederaufnahme^{97,99} ermittelt worden. Die Überaktivität renaler sympathischer Nervenfasern führt zu einer dysfunktionalen exkretorischen Nierenfunktion, die für die Genese und Persistenz des Bluthochdrucks zentral ist¹⁰⁰. Die überaktiven

renalen Efferenzen bewirken eine Vasokonstriktion renaler Gefäße mit konsekutiv vermindertem renalen Blutfluss und verschlechterter glomerulärer Filtrationsrate, eine Verminderung der renal-tubulären Natriurese und Antidiurese sowie eine vermehrte Ausschüttung von Renin¹⁰⁰⁻¹⁰². Renale Afferenzen, die bekanntlich auf renale Ischämie und Hypoxie reagieren, erhöhen wiederum die zentrale sympathische Aktivität und initiieren hierüber eine gesteigerte Vasokonstriktion mit resultierendem Anstieg des arteriellen Drucks¹⁰⁰⁻¹⁰². Die Effektivität der bilateralen RDN bezüglich der Unterbindung dieser physiologischen Prozesse konnte in Tierversuchen¹⁰³ und in einer von Schlaich et al.¹⁰⁴ publizierten „first-in-man“ Studie bewiesen werden.

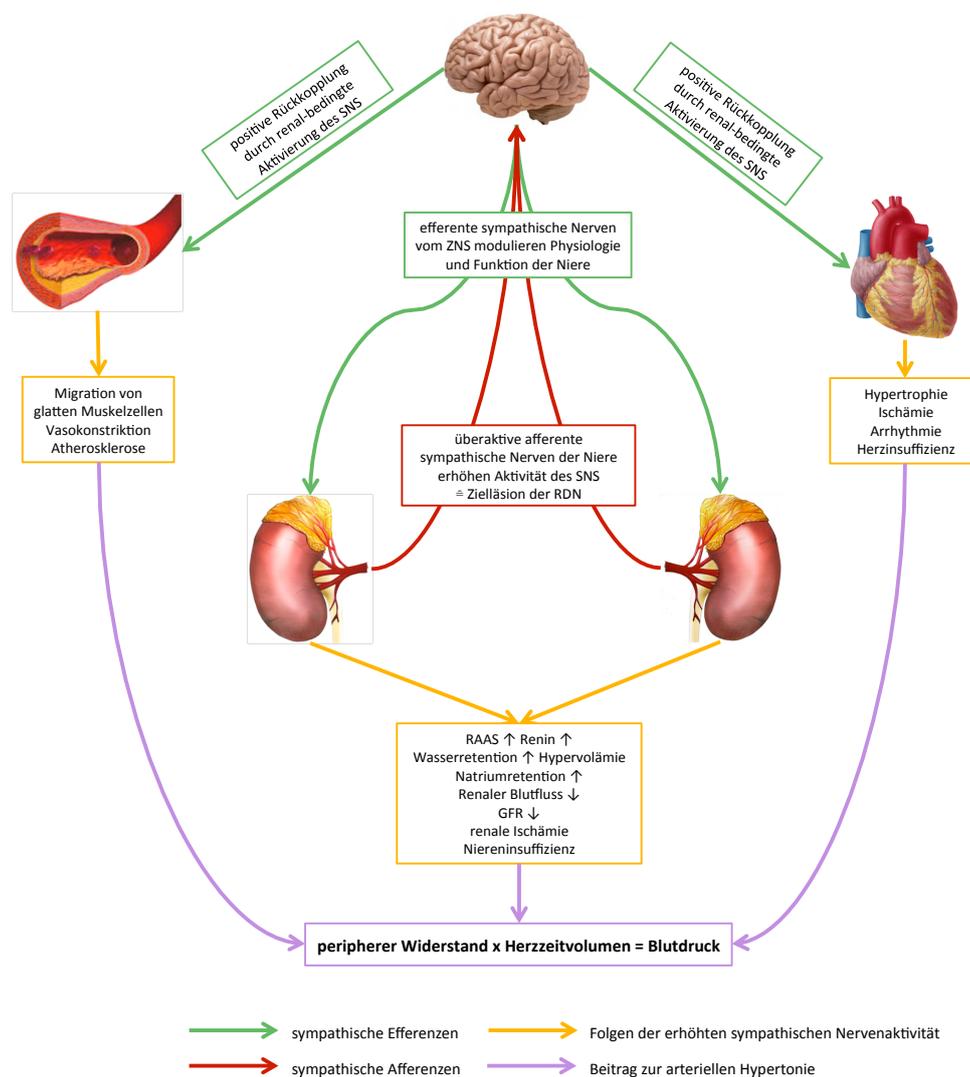


Abbildung 2. Pathophysiologische Zusammenhänge der chronischen Überaktivität des sympathischen Nervensystems. Adaptiert von Schlaich MP et al. Hypertension 2009;54:1195-1201¹⁰⁵. SNS (sympathisches Nervensystem); ZNS (zentrales Nervensystem); RDN (renale Denervation); RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System); GFR (glomeruläre Filtrationsrate); ↑ (erhöht); ↓ (vermindert).

Die Ergebnisse der ersten unverblindeten multizentrischen Kohortenstudie zur blutdrucksenkenden Wirkung der katheterbasierten RDN bei therapierefraktären Hypertonikern wurden 2009 von Krum et al.¹⁰⁶ veröffentlicht und wiesen signifikante Reduktionen des systolischen und diastolischen Praxisblutdrucks nach, von -14/-10, -21/-10, -22/-11, -24/-11 und -27/-17 mmHg zu den jeweiligen Zeitpunkten 1, 3, 6, 9 und 12 Monate nach Intervention. Ebenso wurde die Sicherheit der RDN durch eine niedrige Komplikationsrate demonstriert. Seitdem sind zur Verifizierung der Effektivität und Sicherheit der RDN weitere mono- und multizentrische Studien mit differierendem Studiendesign durchgeführt worden. Die repräsentativsten und größten darunter sind die multizentrischen, prospektiven Symplicity HTN-1, -2 und -3 Studie (Tab. 6). Sowohl die HTN-1¹⁰⁷ und HTN-2 Studie¹⁰⁸⁻¹¹¹ als auch das Global Symplicity Register¹¹³ (prospektives, offenes, multizentrisches, internationales Register mit 245 Zentren in 37 Ländern) und zahlreiche monozentrische Studien bestätigen die Resultate der ersten „proof-of-principle“-Studie von Krum et al. und zeigen gleichbleibend signifikante Ergebnisse über einen Nachuntersuchungszeitraum bis zu 36 Monaten. Um ein endgültiges Urteil über die Nachhaltigkeit der Blutdruckreduktion durch RDN zu fällen, sind aber längere Beobachtungszeiträume nötig. Bei der HTN-3 Studie¹¹² als erste prospektive, einfach verblindete, randomisierte Studie mit Scheinkontrolle ist erstmals das Erreichen des primären Wirksamkeitsendpunktes – signifikante Differenz der Senkung des Praxisblutdrucks zwischen RDN- und Scheinexpositionsgruppe 6 Monate nach Intervention – mit einer Marge von 5 mmHg zum Beleg der Superiorität ausgeblieben. Analog wurde kein signifikanter Unterschied bei den 24-Stunden-Blutdruckmessungen (sekundärer Wirksamkeitsendpunkt) gefunden. Diese enttäuschenden Ergebnisse lassen nun an der Effektivität der RDN zweifeln.

Studie/Register	V	R	K	3 Mo	6 Mo	12 Mo	24 Mo	36 Mo	PWEP	PSEP
Symplicity HTN-1	X	X	X	-	-25/-11	-23/-11	-32/-14	-32/-14	✓	✓
Symplicity HTN-2	X	✓	✓ ohne RDN, mit Crossover	-	-32/-12	-28/-10	-29/-10	-33/-14	✓	✓
Symplicity HTN-3	✓ einfach	✓	✓ Scheinexpo	-	-14/★	-19/★	-	-	X	✓
Global Symplicity Registry				-	-12/★	-13/★	-	-	✓	✓

Tabelle 6. Übersicht relevanter RDN-Studien und erzielter Reduktionen des Praxis-SPBD/DPBD 3, 6, 12, 24 und 36 Monate nach Intervention¹⁰⁷⁻¹¹². V (verblindet); R (randomisiert); K (kontrolliert); PWEP/ PSEP (primärer Wirksamkeits-/Sicherheitsendpunkt); ✓ (ja); X (nein); ★ (keine Werte für DPBD); Scheinexpo (Scheinexposition).

1.6. Kardiovaskuläre Risiko-Scores

1.6.1. Konzeptionelle Grundgedanken

Im Laufe der Zeit ist der Fokus der Medizin von der Belastung einer Bevölkerung durch spezifische kardiovaskuläre Erkrankungen auf die Belastung durch einzelne Risikofaktoren übergesprungen. Grund hierfür ist die Erkenntnis, dass die Diagnose und Therapie von Risikofaktoren im Sinne einer primären Prävention einen größeren gesundheitlichen Nutzen für Individuum und Gesellschaft haben als die konsequente Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung. Die Tatsache, dass spezifische Faktoren ein bestimmtes Risikopotential für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung bergen und dass sich die Vorhersagekräfte der einzelnen Risikofaktoren gegenseitig addieren¹⁸, gab den Impuls für die Entwicklung von multivariablen Algorithmen zur individualisierten Risikostratifizierung („Risiko-Scores“). Ziel ist es, Funktionen aufzustellen, welche die individuelle Wahrscheinlichkeit in einem bestimmten Zeitraum an einer kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken, möglichst genau berechnen, um sie dann in der therapeutischen Entscheidungsfindung einsetzen zu können. Das Überschreiten von Grenzwerten für relative und absolute Risiken indiziert dabei die Notwendigkeit einer Therapie. Neben Risikomodellen für spezifische kardiovaskuläre Erkrankungen (u.a. KHK, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Vorhofflimmern) existieren zunehmend mehr Risikofunktionen für die Vorhersage sämtlicher kardiovaskulärer Erkrankungen.

Die routinemäßige Anwendung von Risiko-Scores im klinischen Alltag wird derzeit von zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen^{13,65,67,114}, weil Risiko-Scores zum einen den Arzt bei der Therapiefindung unterstützen und zum anderen die Öffentlichkeit vermehrt für die Bedeutung von kardiovaskulären Erkrankungen sensibilisieren, Wissen über Risikoniveaus von Individuen und gewissen Subgruppen vermitteln und somit die Compliance steigern können¹¹⁵.

Aktuell liegt der Schwerpunkt auf der Identifikation von Patienten mit hohem oder sehr hohem, absolutem kardiovaskulärem Risiko, um sie möglichst zügig und umfassend therapieren zu können. Aber auch Patienten mit niedrigem oder moderatem, absolutem Risiko profitieren von einer Risikostratifizierung, vor allem wenn relative Risiken angewendet werden, die das individuelle Risiko zum durchschnittlichen Risiko Gleichaltriger ins Verhältnis setzen. Ein erhöhtes relatives kardiovaskuläres Risiko kann Auskunft darüber geben, ob sich bei Therapieverzicht mit konsekutiv längerer Exposition

mit einem vorhandenen Risikofaktor das absolute Risiko steigern könnte und in welchem Ausmaß. Deswegen betonen Leitlinien, dass jeder Risikofaktor sowohl einzeln als auch im Kontext des kardiovaskulären Gesamtrisikos evaluiert werden sollte.

Sicher ist, dass die etablierten Algorithmen das kardiovaskuläre Risiko eines Individuums besser erfassen können als jedes Maß an klinischer Kompetenz¹¹⁶. In welchem Umfang Risiko-Scores tatsächlich die Therapieführung im Vergleich zur eigenständigen Bewertung von einzelnen Risikofaktoren verbessern ist unbekannt. Darum wird sich die medizinische Forschung auch in den kommenden Jahren mit der Modifikation von bereits etablierten Risikomodellen beschäftigen, um möglichst präzise und breit anwendbare Algorithmen zur Risikostratifizierung zu schaffen. Im Folgenden soll auf drei für diese Dissertation relevante Risiko-Scores detaillierter eingegangen werden: „Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008“ (FGCVRS08), „SCORE“ mit „HeartScore“ und „Reynolds Risk Score“.

1.6.2. Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008

Der Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008¹¹⁷ ist eine von zahlreichen Score-Systemen, die auf Grundlage von Framingham-Studien erstellt wurde. Die Original Framingham Heart Study von 1948 und die Nachwuchs-Kohortenstudie von 1971 waren ins Leben gerufen worden, um Faktoren zu identifizieren, die zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen beitragen. Dabei wurden 5209 kardiovaskulär gesunde Erwachsene der Stadt Framingham, Massachusetts, im Alter von 30 bis 62 Jahren und 5214 Kinder der ursprünglichen Kohorte sowie deren Ehepartner rekrutiert und regelmäßig über mehrere Jahrzehnte mittels körperlicher Untersuchung, Interviews zum Lebensstil und zur Krankengeschichte sowie Laborchemie nachbeobachtet¹¹⁸.

Während sich die ersten Risikofunktionen auf die Vorhersage der KHK konzentrieren, befasst sich der FGCVRS08 mit der 10-Jahres-Risikoprognose für alle kardiovaskulären Erkrankungen und der Berechnung des Herz- bzw. Gefäßalters. Die Grundüberlegung ist, dass stets die gleiche Gesamtheit an Risikofaktoren beteiligt ist, selbst wenn spezifische Erkrankungen in unterschiedlichem Ausmaß von einzelnen Risikofaktoren beeinflusst werden.

Insgesamt wurden die Daten von 8491 Patienten der Framingham-Studie (4522 Frauen) im Alter von 30 bis 74 Jahren und aus einem Beobachtungszeitraum von 12 Jahren evaluiert. Als Endpunkte werden sowohl fatale („harte“) als auch nicht-fatale („weiche“)

kardiovaskuläre Erkrankungen definiert: KHK (koronarer Tod, Myokardinfarkt, Koronarinsuffizienz und Angina), zerebrovaskuläre Ereignisse (ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall sowie TIA), PAVK (intermittierende Claudicatio) und Herzinsuffizienz^{117,119}. Patienten mit einem FGCVRS08 von <10% haben ein niedriges, mit 10 bis <20% ein mittleres und mit $\geq 20\%$ ein hohes 10-Jahres-Risiko für die vordefinierten Endpunkte. Die multivariable Risikofunktion inkorporiert folgende Parameter und Grenzwerte:

1. Geschlecht	männlich / weiblich
2. Alter	30 – 74 Jahre
3. Systolischer Blutdruck	90 – 200 mmHg
4. Antihypertensive Therapie	nein / ja
5. Raucher	nein / ja
6. Diabetes mellitus	nein / ja
7. HDL-Cholesterin	10 – 100 mg/dl
8. Gesamtcholesterin	100 – 405 mg/dl

Zusammenhänge zwischen genannten Risikofaktoren und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wurden mittels Cox-Regression mit proportionalen Hazards ermittelt. Statistisch signifikante Koeffizienten wurden anschließend in geschlechtsspezifische Algorithmen eingearbeitet, deren Fähigkeit zur Diskriminierung, Kalibrierung und Reklassifikation anhand der C-Statistik nach Harrell, des Hosmer-Lemeshow-Test und Net Reclassification Improvement geprüft wurden. Zuletzt erfolgte der qualitative Vergleich mit einem älteren Framingham Risk Score von Wilson et al.¹⁸, der rekaliert wurde, um den gewünschten Endpunkt vorhersagen zu können. Folgende geschlechtsspezifische Risikofunktionen unterliegen dem Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008:

$$10\text{-Jahres-Risiko (\%)} = 100 \times (1 - \text{Risiko-Perioden-Faktor}^{e^{\text{Risikofaktoren}}})$$

$$\begin{aligned} \text{Risikofaktoren} = & (\ln(\text{Alter}) \times \text{Faktor für Alter}) + (\ln(\text{Gesamtcholesterin}) \times \text{Faktor für} \\ & \text{Gesamtcholesterin}) + (\ln(\text{HDL-Cholesterin}) \times \text{Faktor für HDL-Cholesterin}) + \\ & (\ln(\text{SPBD}) \times \text{Faktor für SPBD}) + \text{Zigaretten} + \text{Diabetes mellitus} - \text{durchschnittliches} \\ & \text{Risiko} \end{aligned}$$

Faktoren für Frauen:

$$\begin{aligned} \text{Alter} = & 2,32888; \text{Gesamtcholesterin} = 1,20904; \text{HDL-Cholesterin} = -0,70833; \\ \text{durchschnittliches Risiko} = & 26,1931; \text{Risiko-Perioden-Faktor} = 0,95012. \end{aligned}$$

Faktoren für Männer:

$$\begin{aligned} \text{Alter} = & 3,06117; \text{Gesamtcholesterin} = 1,1237; \text{HDL-Cholesterin} = -0,93263; \\ \text{durchschnittliches Risiko} = & 23,9802; \text{Risiko-Perioden-Faktor} = 0,88936. \end{aligned}$$

Eine weitere Version des FGCVRS08 berechnet das absolute Risiko anhand des BMI anstelle von Blutlipiden und erzielt damit zwar eine höhere Praktikabilität im Alltag, jedoch zu Lasten qualitativer Einbußen.

1.6.3. SCORE / HeartScore

Das SCORE Projekt (Systematic Coronary Risk Evaluation)¹²⁰ wurde von der European Society of Cardiology und der Second Joint Task Force ins Leben gerufen, weil der Framingham Risk Score Mängel aufwies in seiner Übertragbarkeit auf europäische Populationen¹²¹. Um eine zuverlässige Funktion für das 10-Jahres-Mortalitätsrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen für europäische Länder zu schaffen, wurden zwölf repräsentative europäische Kohortenstudien zusammengetragen, von denen die Mehrheit in der Allgemeinbevölkerung ausgeführt wurde. Wenige Berufskohorten wurden mit einbezogen, um die Repräsentation von Niedrigrisiko-Regionen zu verbessern. Insgesamt umfasste das Projekt 205.178 Personen (88.080 Frauen und 117.098 Männer) mit 2,7 Millionen Personenjahren Nachuntersuchungszeit und 7934 Todesfällen durch kardiovaskuläre Erkrankungen (5652 durch KHK). Als Endpunkte wurden ausschließlich tödliche kardiovaskuläre Ereignisse koronarer als auch nicht-koronarer atherosklerotischer Natur betrachtet. Das Resultat waren zwei Risikotafeln für Niedrig- (u.a. Deutschland) und Hochrisiko-Länder, getrennt nach Geschlecht. Die Variablen und ihre zulässigen Wertebereiche für die Berechnung von SCORE bzw. HeartScore sind:

- | | |
|---------------------------|---|
| 1. Geschlecht | männlich / weiblich |
| 2. Alter | 40 - 65 Jahre |
| 3. Systolischer Blutdruck | 100 - >180 mmHg |
| 4. Gesamtcholesterin | 3,0 - 8,0 mmol/l |
| 5. Raucher | nein / ja = mindestens 7 Zigaretten pro Woche |

Alternativ zum Gesamtcholesterin kann auch der Gesamtcholesterin-HDL-Quotient, der einen höheren prognostischen Wert besitzt^{19,23}, verwendet werden. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass für gewisse Subgruppen ein höheres Risiko vorliegen könnte als von SCORE angegeben wird. Dies gilt insbesondere für Patienten mit:

- mangelnder Körperbewegung oder Stammfettsucht
- einer ausgeprägten familiären Vorbelastung für kardiovaskuläre Erkrankungen
- niedrigem Sozialstatus oder von ethnischen Minderheiten
- niedrigem HDL, hohen Triglyceriden, hohem Fibrinogen, apoB, Lp(a) oder hsCRP

- asymptomatischer präklinischer atherosklerotischer Erkrankung
- chronischer Nierenerkrankung (GFR <60/ml/min/1,73m²)
- Diabetes mellitus, insbesondere Typ-2-Diabetes

HeartScore stellt die web-basierte, interaktive Form vom europäischen SCORE dar (www.heartscore.org; www.escardio.org) und ist mittels der Rekalibrierung des SCORE-Modells anhand der Mortalitätsstatistiken eines einzelnen Landes für eine Vielzahl europäischer Länder spezifisch verfügbar. Der Algorithmus für die deutsche Version von HeartScore untersteht dem Urheberrecht des ESC. Zur Orientierung ist im Folgenden die Formel zur Berechnung des europäischen SCORE aufgeführt¹²⁰:

- (1) Separate Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit (S₀) für koronare und nicht-koronare kardiovaskuläre Erkrankungen für jetziges Alter und in 10 Jahren (für Koeffizienten siehe Tab. 7):

$$S_0(\text{Alter}) = \exp\{-(\exp(\alpha))(\text{Alter}-20)^p\}$$

$$S_0(\text{Alter}+10) = \exp\{-(\exp(\alpha))(\text{Alter}-10)^p\}$$

		KHK		Nicht-KHK	
		α	p	α	p
Niedriges Risiko	Männer	-22,1	4,71	-26,7	5,64
	Frauen	-29,8	6,36	-31,0	6,62
Hohes Risiko	Männer	-21,0	4,62	-25,7	5,47
	Frauen	-28,7	6,23	-30,0	6,42

Tabelle 7. Koeffizienten α und p zur Berechnung des europäischen SCORE¹²⁰.

- (2) Separate Berechnung der gewichteten Summe (w) der Risikofaktoren für koronare und nicht-koronare kardiovaskuläre Erkrankungen (für β siehe Tab. 8):

$$w = \beta\text{Chol}(\text{Cholesterin}-6) + (\beta\text{SBD}(\text{SBD}-120)) + \beta\text{Raucher}(\text{fortgesetzt})$$

Für fortgesetzten Nikotinabusus 1 einsetzen, für Nicht-Raucher 0.

	KHK	Nicht-KHK
Fortgesetzter Nikotinabusus	0,71	0,63
Cholesterin – mmol/l	0,24	0,02
Systolischer Blutdruck - mmHg	0,018	0,022

Tabelle 8. Koeffizient β für einzelne Risikofaktoren¹²⁰.

- (3) Separate Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit (S) in jedem Alter für koronare und nicht-koronare kardiovaskuläre Erkrankungen (4 Berechnungen):

$$S(\text{Alter}) = \{S_0(\text{Alter})\} \exp(w)$$

$$S(\text{Alter}+10) = \{S_0(\text{Alter}+10)\} \exp(w)$$

- (4) Separate Berechnung der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (S_{10}) für koronare und nicht-koronare kardiovaskuläre Erkrankungen:

$$S_{10}(\text{Alter}) = S(\text{Alter}+10)/S(\text{Alter})$$

- (5) Berechnung des 10-Jahres-Risikos für beide Endpunkte:

$$\text{Risiko}_{10} = 1 - S_{10}(\text{Alter})$$

- (6) Berechnung des kombinierten kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos:

$$\text{Gesamtrisiko}_{10}(\text{Alter}) = [\text{KHK-Risiko}(\text{Alter})] + [\text{nicht-KHK-Risiko}(\text{Alter})]$$

Das 10-Jahres-Mortalitätsrisiko wird in der web-basierten Form in Worten und in einem Balkendiagramm abgebildet und kann Werte von „<1%“ bis „>15%“ sowie die Kategorien „niedriges“ (<1% - <5%) oder „hohes Risiko“ ($\geq 5\%$ bis >15%) einnehmen. Zur Therapie wird ab einem Grenzwert von $\geq 5\%$ dringend geraten. Weiterhin wird ein Kreisdiagramm erstellt, in dem die modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren und ihr Beitrag zum Gesamtrisiko in Prozent aufgezeigt werden. Zum Schluss empfiehlt das Programm fallbezogen allgemeine Gesundheitsmaßnahmen zur Risikoreduktion. SCORE hat sich über die Jahre hinweg als solides Hilfsmittel für die Risikostratifizierung erwiesen und ist in zahlreichen europäischen Leitlinien^{65,67,114} als solches anerkannt worden.

1.6.4. Reynolds Risk Score

Die wachsenden Kenntnisse zur Pathophysiologie der Atherothrombose und die Feststellung, dass 20% der Frauen, die ein koronares Ereignis erleiden, keine traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen¹²², erweckte den Wunsch nach einem geschlechtsspezifischeren Risikomodell. Die Women's Health Study, eine landesweite amerikanische Kohortenstudie, die Frauen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung und Krebsleiden im Alter von mindestens 45 Jahren über einen durchschnittlichen Zeitraum von 10 Jahren auf das Vorkommen kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, ischämischer Insult, koronare Revaskularisation und kardiovaskulär bedingter Tod) nachuntersuchte, lieferte entsprechende Daten zu diesem Zweck¹²³. Insgesamt wurden 35 Risikomarker unter 24.558 Frauen auf ihre Eignung für die Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen geprüft. Das abschließende Risikomodell enthielt neben den traditionellen Risikofaktoren Alter, systolischer Blutdruck und Rauchen, weitere Variablen, die zuvor noch nie in einer Risikofunktion für kardiovaskuläre Erkrankungen eingeschlossen worden waren: high-sensitivity C-reactive Protein (hsCRP), Apolipoprotein

B-100 und A1, Hämoglobin A_{1c} und Vorkommen eines Myokardinfarkts elterlicherseits vor dem 60. Lebensjahr. Zur Vereinfachung des Risikomodells für die klinische Praxis wurden die Apolipoproteine durch Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin ersetzt, zwei stark mit ihnen korrelierende Biomarker.

Da bis zu dem Zeitpunkt kein vergleichbares Risikomodell mit hsCRP oder familienanamnestischer Komponente für Männer existierte, wurde im weiteren Verlauf der Reynolds Risk Score für Männer entwickelt⁴⁸. 10.724 nichtdiabetische, kreisfreie und kardiovaskulär gesunde 50- bis 80-jährige Männer aus der Physicians' Health Study II dienten als Vorlage. Die definierten Endpunkte waren identisch mit denen des RRS für Frauen. Eine durchschnittliche Nachuntersuchungszeit von etwas mehr als 10 Jahren wurde ebenfalls erreicht. Der einzige Unterschied beim Reynolds Risk Score für Männer bezüglich eingeschlossener Risikovariablen ist das Fehlen des HbA_{1c}, weil das untersuchte Kollektiv durchweg aus Nichtdiabetikern bestand.

Zur Erstellung der Rechenmodelle wurde zunächst die Assoziation zwischen spezifische Risikomarker und kardiovaskuläre Erkrankungen berechnet. Anschließend wurden unterschiedliche Modelle einzeln geprüft und miteinander verglichen, um die bestmögliche Formel zu ermitteln. Dabei wurden Anpassungsgüte (Bayessches Informationskriterium) sowie Fähigkeit zur Diskriminierung (C-Statistik nach Harrell), Kalibrierung (Hosmer-Lemeshow-Test) und Reklassifikation (Clinical Net Reclassification Index) berechnet. Die geschlechtsspezifischen Algorithmen lauten wie folgt^{48,123}:

Kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko (%) für Männer = $(1 - 0,8990^{B-33,097}) \times 100\%$; mit $B = 4,385 \times \ln(\text{Alter}) + 2,607 \times \ln(\text{SPBD}) + 0,963 \times \ln(\text{Gesamtcholesterin}) - 0,772 \times \ln(\text{HDL-Cholesterin}) + 0,405$ (wenn Raucher) + $0,102 \times \ln(\text{hsCRP}) + 0,541$ (bei positiver Familienanamnese).

Kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko (%) für Frauen = $(1 - 0,98634^{B-22,325}) \times 100\%$; mit $B = 0,0799 \times \text{Alter} + 3,137 \times \ln(\text{SPBD}) + 0,180 \times \ln(\text{hsCRP}) + 1,382 \times \ln(\text{Gesamtcholesterin}) - 1,172 \times \ln(\text{HDL-Cholesterin}) + 0,134 \times \text{HbA1c} (\%, \text{ wenn Diabetiker}) + 0,818$ (wenn Raucher) + $0,438$ (bei positiver Familienanamnese).

Obwohl HbA_{1c} in die Funktion für Frauen integriert ist, werden Diabetiker auf der offiziellen Website des Reynolds Risk Score Rechners (www.reynoldsriskscore.org) von der Verwendung des Reynolds Risk Score zur Einschätzung ihres 10-Jahres-Risikos abgeraten, da Diabetes mellitus grundsätzlich als Hoch-Risiko-Kriterium anzusehen ist. Für die ausgeführten Risikoparameter gelten vorgegebene Wertebereiche:

- Geschlecht männlich / weiblich
- Alter 45 – 80 Jahre
- Raucher nein / ja = ab einer Zigarette im Monat
- Systolischer Blutdruck 105 – 200 mmHg
- Gesamtcholesterin 150 – 400 mg/dl oder 4 – 10 mmol/l
- HDL-Cholesterin 30 – 150 mg/dl oder 1 – 4 mmol/l
- hsCRP 0,03 – 20 mg/l
- Elternteil mit MI vor dem 60. LJ nein / ja

Der Rechner gibt sowohl das absolute als auch das relative Risiko an und zeigt auf, wie sich das Gesamtrisiko unter Optimierung einzelner Risikofaktoren verändern würde. Dabei werden Individuen je nach absolutem Risiko-Score-Wert in eine von vier Risiko-Kategorien eingeteilt: niedriges (<5%), mildes (5 - <10%), moderates (10 - <20%) und hohes ($\geq 20\%$) 10-Jahres-Risiko für die deklarierten kardiovaskulären Ereignisse.

2. Material und Methoden

2.1. Studienprotokoll und Messmethoden

2.1.1 Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl von Patienten für die RDN erfolgte am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck (UKSH Lübeck) und am Sana Klinikum Lübeck. Während der Studienplan des UKSH Lübeck in Anlehnung an das Protokoll der Symplicity HTN-2 Studie¹²⁵ konzipiert wurde, befolgte das Sana Klinikum Lübeck die Richtlinien des Global SYMPPLICITY Registers, da sämtliche Patienten in das German Renal Denervation Register (GREAT Register) aufgenommen werden sollten. Die Kriterien für den Patienteneinschluss waren nahezu deckungsgleich und lauteten wie folgt:

1. Alter von ≥ 18 Jahren
2. Systolischer Praxisblutdruck ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg für Typ-2-Diabetiker) basierend auf drei wiederholten Messungen unter Ruhebedingungen nach einer Mindestbeobachtungszeit von 2 Wochen mit stabiler Medikation
3. Therapie mit ≥ 3 Antihypertensiva (vorzugsweise mit einem Diuretikum)
4. Gute Compliance und keine Änderung der Medikation im Zeitraum von mindestens 2 (GREAT) bzw. 4 Wochen (USKH Lübeck) vor Studieneinschluss
5. Keine Pseudoresistenz, sekundären Ursachen u/o. Ausschlusskriterien (Tab. 7)

Nach dem Studienplan des UKSH Lübeck konnten sich Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 140 bis 159 mmHg nach der Beobachtungszeit ebenfalls für den Studieneinschluss mit sofortiger RDN oder für eine Wiedervorstellung in 6 Monaten zur Re-Evaluation entscheiden. Diese Option war in den Vorgaben des GREAT Registers nicht vorgesehen.

2.1.2. Studiendesign und Beobachtungszeitraum

Die RDN-Studie des UKSH Lübeck war als prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte klinische Studie geplant. Die Studie erhielt am 23.03.2011 die Zustimmung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck und wird unter dem Aktenzeichen 10-211 geführt. Die Randomisierung der Patienten zur Behandlungs- oder Kontrollgruppe erfolgte im Verhältnis 1:1, wobei Patienten der Behandlungsgruppe sofort denerviert wurden, während Probanden der Kontrollgruppe zunächst keine RDN erhielten, sondern 6 Monate

unter unveränderter Fortsetzung der antihypertensiven Therapie nachbeobachtet wurden. Nach diesen 6 Monaten bestand für die Mitglieder der Kontrollgruppe die Möglichkeit eines Überwechselns („Crossover“) in die Behandlungsgruppe (Abb. 3, S. 34).

Ausschlusskriterium	UKSH	Sana Klinikum (GREAT)
Ungeeignete Anatomie der Nierenarterien		
a) Durchmesser <4 mm	✓	✓ <3 oder >8 mm
b) Länge <20 mm	✓	✗
c) Fibromuskuläre Dysplasie	✓	✗
d) Hämodynamisch relevante Stenose	✓	✓ Stenose >50%, Aneurysma o. stark verkalkter Denervationsort
Z.n. PTA oder Stentimplantation in Nierenarterie	✓	✓ + Z.n. RDN
Multiple Hauptnierenarterien beider Nierenarterien	✓	✗
Typ-1-Diabetes	✓	✓
Niereinsuffizienz mit eGFR <45 ml/min/1,73 m ² (kalkuliert mit MDRD Formel)	✓	✓
Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn	✓	✓ + Angina pectoris
Schwere Atherosklerose der Becken-Bein-Gefäße	✓	✓ + intravasale Thrombose/ instabile Plaques anderswo
Geplanter operativer oder kardiovaskulärer Eingriff in den nächsten 6 Monaten	✓	✓
Hämodynamisch relevantes Vitium cordis	✓	✓
Schrittmacher- oder ICD-Träger	✓	✗
Schwere Herzrhythmusstörungen	✓	✓
Ernsthafte Erkrankung, welche die Sicherheit des Teilnehmers während der Studie gefährden kann	✓	✓
(geplante) Schwangerschaft oder Stillzeit	✓	✓
Alkohol- oder Drogenabusus	✓	✓
Teilnahme an anderer Arzneimittel- oder Medizinproduktstudie	✓	✓
Fehlende Compliance	✓	✓
Hauptnierenarterie versorgt <75% der Niere	✗	✓
>1 Hospitalisierung wegen hypertensiver Krise im letzten Jahr	✗	✓
≥1 Episode orthostatischer Hypotension mit Symptomen beim Screening oder im letzten Jahr	✗	✓
Bedarf an chronischer Sauerstoffversorgung bzw. Beatmung (Tracheostoma, CPAP, BIPAP) mit Ausnahme der Therapie von SAS	✗	✓

Tabelle 9. Ausschlusskriterien der Studienprotokolle des UKSH Lübeck und des Sana Klinikums Lübeck (GREAT). ✓ entspricht einem deklarierten, ✗ einem nicht deklarierten Ausschlusskriterium. Differierende Kriterien des GREAT Registers sind zusätzlich angegeben. eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); ICD (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); CPAP (continuous positive airway pressure); BIPAP (biphasic positive airway pressure); SAS (Schlafapnoe-Syndrom).

Das GREAT Register hingegen stellt ein prospektives, offenes, einarmiges Register dar, in das ausschließlich die Daten renal denervierter Patienten aufgenommen werden. Eine Unterscheidung zwischen Patienten, die sofort oder erst nach 6 Monaten renal denerviert wurden, findet nicht statt. Insofern wurde am Sana Klinikum Lübeck keine Randomisierung vorgenommen.

Der von beiden Kliniken vorgesehene Beobachtungszeitraum umfasst vordefinierte Untersuchungszeitpunkte: Screening, Erstuntersuchung und Nachuntersuchungen 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 Monate nach RDN (Abb. 3, S. 34).

2.1.3. Screening und Erstuntersuchung

Im **Screening** wurde zunächst über ein Vorgespräch und mittels einer Screening-Untersuchung überprüft, ob sich der Patient für den Einschluss in die RDN-Studie eignete. Im Rahmen des Vorgesprächs, das auch telefonisch durchgeführt werden konnte, wurden allgemeine Personalien (Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Beruf), behandelnde Ärzte, Informationen zur Krankengeschichte (Vorerkrankungen und Eingriffe) mitsamt Blutdruckprofil, klinisches Befinden (Symptome), Medikamente, Raucherstatus und Familienerkrankungen aufgenommen sowie zuvor genannte Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt. Der potentielle Proband wurde gebeten, zu diesem Zweck sämtliche Unterlagen zur Krankengeschichte, Befunde zu durchgeführter Diagnostik und den Medikamentenplan mitzubringen. Wenn sich im Vorgespräch keine Indikatoren zur Ausschließung des Patienten aufzeigten, wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt mit Erfassung des Körpergewichts, der Körpergröße, des Taillen- und Hüftumfangs und des Blutdrucks im Sitzen, Liegen und Stehen. Die Blutdruckmessung wurde stets unter standardisierten Bedingungen analog der Leitlinien des JNC VII⁷⁰ und der ESC/ESH^{65,67} und in Übereinstimmung mit dem Protokoll der Symplicity HTN-2 Studie¹⁰⁸ ausgeführt. Zur Blutdruckmessung wurden automatische, oszillometrische Oberarm-Blutdruckmessgeräte mit einer Standard-Manschette sowie einer größeren und kleineren Manschette für entsprechende Oberarmumfänge verwendet. Zum Einsatz kam am UKSH Lübeck der Omron 705ITTM (HEM-759-E; Omron Healthcare, Vernon Hills, IL, USA) und am Sana Klinikum Lübeck der Visomat[®] comfort eco (UEBE Medical GmbH, Wertheim, Deutschland). Nach einer Ruhephase von 3-5 Minuten im Sitzen erfolgten im Abstand von 1-2 Minuten drei Blutdruckmessungen. Aus diesen drei Messungen, die höchstens 10 mmHg Differenz aufweisen durften, wurde der Mittelwert für den systolischen und

diastolischen Blutdruck gebildet. Im Anschluss wurde anhand zweier weiterer Messungen auf orthostatische Hypotension geprüft. Die erste Messung erfolgte nach 10-minütiger Liegephase im Liegen, während die zweite direkt nach Aufrichtung des Patienten im Stehen stattfand. Ob der Patient seine Antihypertensiva oder mögliche blutdrucksteigernde Mittel wie Kaffee vor der Blutdruckmessung eingenommen hatte, wurde ebenfalls notiert. Ein zweiter Screening-Termin fand nach einer Beobachtungszeit von 2 Wochen statt. In diesem Zeitraum wurde der Patient angehalten, Blutdruck und Herzfrequenz zweimal täglich zu messen, Schlafgewohnheiten und Körpergewicht zu dokumentieren und die antihypertensive Medikation regelmäßig und unverändert einzunehmen. Sofern der systolische Blutdruck weiterhin den geforderten Kriterien entsprach und keine Anzeichen für eine pseudoresistente oder sekundäre Hypertonie vorlagen, qualifizierte sich der Patient für den Einschluss in die RDN-Studie. Daraufhin wurde der Patient über das Studienprotokoll und über die Methodik, Risiken und potentiellen Wirkungen der RDN aufgeklärt. Die Unterzeichnung notwendiger Einverständniserklärungen und die Vereinbarung eines Termins zur Ablation erfolgten nach ausreichend Bedenkzeit.

Die **Erstuntersuchung** fand nach stationärer Aufnahme in der Medizinischen Klinik II des UKSH Lübeck bzw. der Medizinischen Klinik II des Sana Klinikums Lübeck ein bis zwei Tage vor der RDN statt. Neben einer erneuten Blutdruckmessung und Erfragung der Medikamente erfolgten, sofern noch nicht ambulant veranlasst, kardiologische Umfelddiagnostik (EKG, 24-h-BD, Langzeit-EKG, Echokardiographie und Ergometrie), laborchemische Analysen (Blutproben, Spontan- und 24-h-Sammelurin), bildgebende Diagnostik der Nierenarterien (farbkodierte Duplexsonographie, ggf. CT-/MR-Angio) und Messungen der Gefäßsteifigkeit mittels Arteriograph (Tab. 8). Der diagnostische Ablaufplan wurde bei auffälligen Untersuchungen adaptiert. Sämtliche Befunde der Erstuntersuchung dienten der Diagnosesicherung einer therapierefraktären essentiellen Hypertonie und als Vergleichsstatus für zukünftige Nachuntersuchungen. Probanden der Behandlungsgruppe wurden am Folgetag nach Abschluss der Erstuntersuchung einer RDN unterzogen. Patienten der Kontrollgruppe wurde hingegen freigestellt, ob sie für die Erstuntersuchung stationär aufgenommen werden oder sämtliche Untersuchungen an einem Tag ambulant durchführen lassen möchten, und sie erhielten im Anschluss nur einen Entlassungsbrief mit Nachsorgetermin.

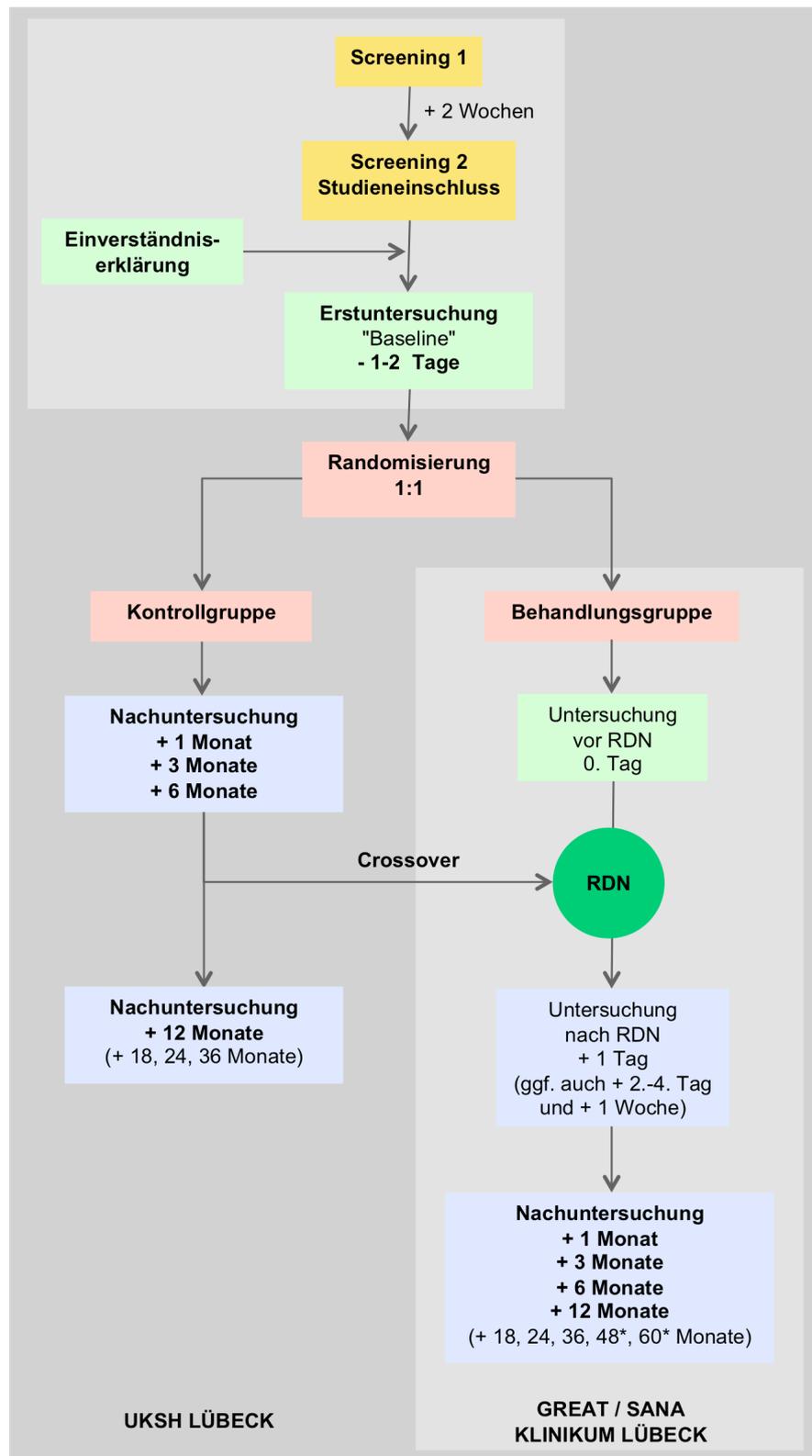


Abbildung 3. Flussdiagramm zum Studienprotokoll des UKSH Lübeck (dunkelgrau) und des Sana Klinikums Lübeck/GREAT Register (hellgrau). * nur bei GREAT vorgesehen.

2.1.4. Intervention und post-interventioneller Verlauf

Die Durchführung der RDN erfolgte im Herzkatheterlabor unter Regie eines Kardiologen und unter Verwendung von Radiofrequenz-Kathetern mit Einzelelektroden (Symplicity Flex™ Renal Denervation Catheter, Ardian (Medtronic), Palo Alto, California, USA) oder Multielektroden (Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation Catheter System, Ardian (Medtronic), Palo Alto, California, USA) oder eines neuartigen Ultraschallverfahrens (Paradise® Ultrasound Renal Denervation System, ReCor Medical, Palo Alto, California, USA).

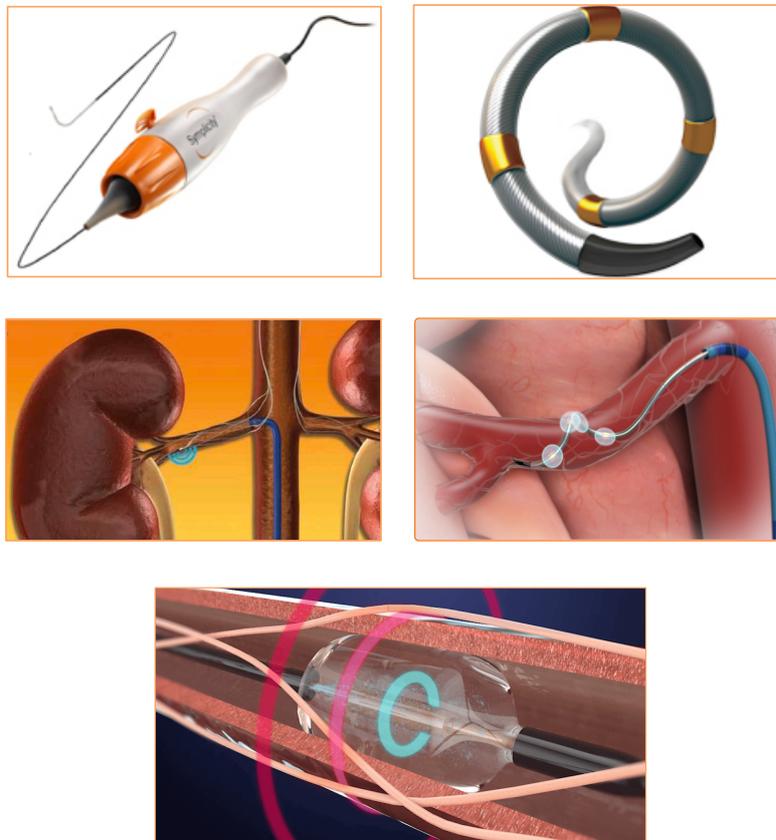


Abbildung 4. Systeme zur renalen Denervation. Oben links: Symplicity Flex™ Renal Denervation Catheter. Oben rechts: Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation Catheter System. Mitte links: Punktuelle Ablation mit Symplicity Flex™ Catheter. Mitte rechts: Helikale Ablation mit Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation Catheter System. Unten: Zirkumferentielle Ablation mit Paradise® Ultrasound Renal Denervation System. Fotos mit freundlicher Genehmigung von Medtronic und ReCor Medical.

Jede RDN begann mit der Punktion der rechten Femoralarterie und der Einlage einer Schleuse, über die ein Führungskatheter eingeführt und bis zum Abgang beider Nierenarterien vorgeschoben wurde. Die Applikation von Kontrastmittel erlaubte unter röntgenologischer Durchleuchtung die Darstellung beider Hauptnierenarterien und ihnen nachgeschalteter Stromgebiete. Erst bei einwandfreien anatomischen Verhältnissen konnte

die Indikation zur RDN endgültig gestellt werden. Bei den katheterbasierten Verfahren wurde im nächsten Schritt der Ablationskatheter zum Zweck einer bilateralen RDN nacheinander in die rechte und linke Nierenarterie eingebracht.

Im Falle einer Einzelelektrode (Symplicity Flex™ Katheter, siehe Abb. 4.) erfolgte die fokussierte Applikation von Hochfrequenzimpulsen (8 Watt mit 50-80°C lokaler Erwärmung) einzeln an drei bis acht verschiedenen Stellen. Hierbei wurde der Katheter zunächst weit distal platziert und dann unter 45° bis 60° Rotationen nach proximal zurückgezogen, um die gesamte Zirkumferenz zu erfassen. Der Symplicity Spyrat™ Katheter (Abb. 4.) war dagegen ein spiralförmiger Katheter, der sich variabel an die Form der Nierenarterie anpasste und vier fixe Elektroden integrierte, die wiederum vier helikal angeordnete Stellen der Gefäßwand gleichzeitig abladierten („Vier-Quadranten-Ablation“). Um eine Mindestanzahl von acht bis zwölf Ablationspunkten zu erzielen, wurde auch der Multielektroden-Katheter von distal nach proximal zurückgezogen. Die kontinuierliche Kontrolle der applizierten Radiofrequenzenergie (Widerstand und Temperatur) wurde bei beiden Kathetersystemen von einem Hochfrequenzgenerator (Symplicity G2™ bzw. G3™ Generator) übernommen. Der Symplicity Spyrat™ Katheter wurde ab 2013 ausschließlich am Sana Klinikum Lübeck verwendet. Der Paradise® Katheter (Abb. 4.) verwendete hingegen hochfrequente Schallwellen, die innerhalb eines Niedrigdruckballons (Transduktor) erzeugt wurden, und ermöglichte somit eine 360°-Ablation. Durch Entlüftung und Wiederaufblasen des Ballons konnten wiederholte Repositionierungen nach proximal vollzogen werden. Das Ultraschallverfahren wurde ebenfalls durch einen Generator kontrolliert.

Die RDN erfolgte stets unter Gabe eines Narkotikums (z.B. Midazolam oder Propofol) und einer schmerzadaptierten Analgosedierung mit Morphin-Derivaten (Remifentanil oder Sufentanil), da diffuse viszerale Schmerzen auftreten konnten. Weiterhin wurde zur Vorbeugung von lokalen Thromben und Gefäßspasmen ein Gemisch aus Heparin (Ziel *activated clotting time* 250s) und einem Nitrat-Derivat über den Katheter intravasal injiziert. Nach Beendigung der Ablation wurden beide Nierenarterien erneut angiografisch dargestellt, um mögliche akute Reaktionen und Gefäßläsionen auszuschließen. Bei auffälligem Befund wurden über das Studienprotokoll hinausgehende diagnostische und therapeutische Maßnahmen ergänzt. Abschließend erfolgten die Entfernung des Katheters mitsamt Schleuse und der Verschluss der Punktionsstelle mit dem Kollagen-Anker-System Angio-Seal™ (St. Jude Medicals, St. Paul, Minnesota, USA). Die komplette Intervention benötigte durchschnittlich 45-60 Minuten. Die endgültige Sicherung der Punktionsstelle

wurde mit einem Druckverband bewerkstelligt, der 6 Stunden unter Bettruhe liegen bleiben musste und nur bei Fehlen von Strömungsgeräuschen und unauffälligem Status von Durchblutung, Motorik und Sensorik abgenommen werden durfte. Hiernach war es dem Patienten wieder gestattet aufzustehen. In die Studienakte wurden alle technischen und prozeduralen Aspekte, sämtliche Informationen zu anatomischen Verhältnissen und aufgetretene Komplikationen aufgenommen.

Bestandteile der post-interventionellen Verlaufsbeobachtung waren die Überprüfung der Nierenfunktion mittels 24-Stunden-Sammelurin, Spontanurin und Laborchemie (kleines Blutbild, Elektrolyte und Retentionsparameter), eine Duplexsonographie der Nierenarterien und ein EKG. Bei komplikationslosem Verlauf wurden die Patienten bereits am ersten Tag nach RDN mit festgelegtem Nachsorgetermin entlassen, unter der Anweisung sich körperlich zu schonen, nicht schwer zu heben und keine weitere Punktion der Femoralarterie in den nächsten drei Monaten vornehmen zu lassen.

2.1.5. Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen gestalteten sich analog der Erstuntersuchung bezüglich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Blutdruckmessung, laborchemischer Kontrollen und apparativer Diagnostik (Tab. 8). Zu jedem Nachsorgetermin gehörten ein abschließendes Arztgespräch mit Besprechung der Befunde und der aktuellen Therapie, sowie die Vereinbarung des nächsten Nachsorgetermins. Änderungen in der Medikation sollten zumindest bis zur 6-Monats-Untersuchung vermieden werden, durften aber bei medizinischer Indikation durchaus vorgenommen werden. Die Nachuntersuchungen fanden zunächst kurz nacheinander gestaffelt zu den Zeitpunkten 1, 3, 6 und 12 Monate nach RDN statt. Die vollständige Nachuntersuchungszeit, die von beiden Protokollen vorgesehen war, sollte jedoch einen erweiterten Zeitraum von bis zu 60 Monaten umfassen, anfangs in halbjährlichem und schließlich in jährlichem Abstand, um die Nachhaltigkeit der Blutdrucksenkung durch die RDN evaluieren zu können. Zur Vervollständigung der Anamnese oder anderweitiger Studiendaten wurde bei Bedarf Rücksprache mit behandelnden niedergelassenen Ärzten gehalten oder Kontakt zu anderen behandelnden Kliniken bzw. Krankenhäusern aufgenommen.

Diagnostik	EU	1 Mo *	3 Mo	6 Mo	12 Mo
Anamnese (Krankengeschichte, klinisches Befinden, Raucherstatus)	✓	✓	✓	✓	✓
Messung von Blutdruck und Herzfrequenz	✓	✓	✓	✓	✓
Körperliche Untersuchung	✓	✓	✓	✓	✓
Medikamentenanamnese	✓	✓	✓	✓	✓
24-Stunden-Blutdruck	✓	✓	✓	✓	✓
EKG / 24-Stunden-EKG #	✓	✓	✓	✓	✓
Echokardiographie #	✓	✓	X	✓	✓
Ergometrie	✓	✓	X	✓	✓
Laborchemie (Blut und Urin)	✓	✓	✓	✓	✓
Duplexsonographie der Nierenarterien	✓	✓	X	✓	✓
Messung der Gefäßsteifigkeit *	✓	✓	✓	✓	✓
Oraler Glukosetoleranztest	(✓)	(✓)	X	(✓)	(✓)
Fragebogen Lebensqualität	✓	✓	✓	✓	✓

*Tabelle 10. Nachsorgetermine innerhalb des ersten post-interventionellen Jahres und vorgeschriebene Untersuchungen. Relevante Untersuchungszeitpunkte für diese Doktorarbeit sind dunkelblau markiert. *nicht bei Sana Klinikum Lübeck/GREAT vorgesehen. #nicht obligatorisch bei Sana Klinikum Lübeck/GREAT. (✓) bei separater Einwilligung oder medizinischer Indikation. EU (Erstuntersuchung); Mo (Monatsuntersuchung).*

2.2. Datenauswertung

2.2.1. Patientenkollektive und Vergleichszeitpunkte

Für diese Doktorarbeit wurden alle Patienten betrachtet, die zwischen März 2011 und März 2015 am UKSH Lübeck oder Sana Klinikum Lübeck renal denerviert (Behandlungsgruppe und Crossover-RDN) und einer 12-Monats-Untersuchung unterzogen wurden.

Aus dieser Gesamtheit wurden zunächst diejenigen selektiert, die zum Zeitpunkt der **Erstuntersuchung** (EU) und der **12-Monats-Untersuchung** (12 Mo) einen vollständigen Datensatz zur Berechnung von mindestens einem der drei zuvor genannten Risiko-Scores besaßen. Die Patienten wurden im nächsten Selektionsschritt auf ihre Eignung für den Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008, den HeartScore und den Reynolds Risk Score geprüft. Nur diejenigen Patienten ohne ausschließendes Kriterium zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und 12-Monats-Untersuchung wurden in die jeweilige Risiko-Score-Gruppe eingeschlossen. Für Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis (Myokardinfarkt oder Schlaganfall) oder einer koronaren Herzerkrankung in der Vorgeschichte oder in der Nachbeobachtungszeit entfiel die Berechnung aller Risiko-

Scores. Im Fall eines Typ-2-Diabetes war nur noch die Berechnung des FGCVRS08 möglich, sofern keine atherosklerotische oder kardiologische Erkrankung vorlag.

Anschließend erfolgte eine Unterteilung nach Grad der Blutdrucksenkung. Als **Responder** wurden diejenigen klassifiziert, die 12 Monate nach RDN eine Senkung des systolischen Praxisblutdrucks (SPBD) von mindestens 10 mmHg aufwiesen. Dieser Grenzwert wurde bereits in der Symplicity HTN-2¹⁰⁸ Studie deklariert. Demnach umfasste die Gruppe der **Non-responder** alle vorselektierten Patienten mit einer Senkung des SPBD von weniger als 10 mmHg oder sogar einer Erhöhung des SPBD 1 Jahr nach RDN.

2.2.2. Eignung für Risiko-Scores und ihre Berechnung

Im Rahmen der Verlaufsdokumentation wurden sämtliche anamnestische Informationen und Messparameter aufgenommen, die für die Eignungsprüfung und die Berechnung der Risiko-Scores notwendig waren. Zur Berechnung der Risiko-Scores wurden die offiziellen Internet-Rechner verwendet:

- FGCVRS 2008: <https://www.framinghamheartstudy.org> unter „Risk functions“
→ „Cardiovascular Disease (10-year risk)“
- HeartScore: <https://escol.escardio.org> unter „Online Version“
→ „HeartScore Germany“ (deutsches Modell des webbasierten HeartScores)
- Reynolds Risk Score: <http://www.reynoldsriskscore.org> unter „Calculator“

Die Rechenvariablen wurden unter Beachtung der Grenzwerte in eine Eingabemaske eingetragen. Lag der Wert einer kontinuierlichen Variablen unter- oder oberhalb des zulässigen Bereichs, wurde der niedrigst- oder höchstmögliche Wert jeweils eingetragen (siehe Kapitel 1.6.2-1.6.4.). Die vorhandenen Werte mussten außerdem entsprechend den Vorgaben auf ganze Zahlen oder auf eine Dezimalstelle gerundet werden (Tab. 9).

Das berechnete absolute Risiko konnte bei allen Risiko-Scores einen Wert zwischen 0% und 100% annehmen. Beim Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008 wurde die Prozentzahl als Dezimalzahl und beim HeartScore und Reynolds Risk Score als ganze Zahl ausgegeben. Abschließend wurde die Risiko-Kategorie (niedrig bis hoch) anhand des Risiko-Score-Wertes bestimmt.

Variable	FGCVRS08	HeartScore	Reynolds Risk Score
Alter	GZ	GZ	GZ
Systolischer Praxisblutdruck	GZ	GZ in zweier Schritten; (ungerade Werte auf nächste gerade Zahl aufgerundet)	GZ
Gesamtcholesterin	1 DS	1 DS	1 DS
HDL-Cholesterin	1 DS	-	1 DS
C-reaktives Protein	-	-	1 DS; bei zweistelligem Wert auf GZ gerundet

Tabelle 11. Rundungsvorgaben für kontinuierliche Risiko-Score-Variablen. FGCVRS08 (Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008); GZ (ganze Zahl); DS (Dezimalstelle).

2.2.3. Statistische Analyse

Die Patientendaten wurden in Excel 2008 (Microsoft® Office 2008, Microsoft, Redmond, USA) gesammelt und dann mit SPSS Statistics Version 22.0 (IBM, Chicago, USA) statistisch ausgewertet. Die Erstellung von Grafiken erfolgte ebenso mithilfe dieser beiden Programme. Die Doktorarbeit wurde in MS Word (Microsoft® Office 2008) geschrieben.

Relevante Parameter wurden zu den Zeitpunkten Erstuntersuchung (Erstwerte) und 12-Monats-Untersuchung (12-Monats-Werte) erfasst und auf Veränderungen zwischen diesen Zeitpunkten untersucht. Der Vergleich von Erstwerten und 12-Monats-Werten wurde für die Gruppen Gesamtkollektiv, Responder und Non-responder sowie für Risiko-Score-Gruppen durchgeführt. Dabei dienen die Non-responder durchgehend als Kontrollgruppe für das Kollektiv der Responder.

Die statistische Auswertung erfolgte für Parameter, die entweder für die Eignungsprüfung für oder die Berechnung von Risiko-Scores notwendig waren, und konzentrierte sich auf vier kardiovaskuläre Risikofaktoren: dem SPBD, dem Gesamt- und HDL-Cholesterin und dem CRP. Die Einteilung von Daten in Wertebereiche bzw. Wertkategorien erfolgte entsprechend aktueller Richtlinien oder anderweitiger Vorgaben:

- arterieller Blutdruck: ESC/ESH Guidelines 2013¹⁷; Blutdrücke unterhalb einer Hypertonie 1. Grades wurden unter der Bezeichnung „normal“ zusammengefasst
- Gesamt- und HDL-Cholesterin: NCEP ATP III Guidelines¹³
- CRP: Definition des Reynolds Risk Scores für einen optimalen CRP, Referenzbereiche der Zentrallabors beider Kliniken und eigenständige arbiträre Grenzsetzung zur besseren Beschreibung vorliegender Daten

Darüber hinaus wurden reale und hypothetische Risiko-Scores berechnet und auf Zusammenhänge mit beobachteten Blutdruckveränderungen untersucht.

Diskrete Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Zur Beschreibung von kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) verwendet, sowie Minima und Maxima aufgeführt. Differenzen zwischen Messwertpaaren wurden in Form absoluter (AÄ) und relativer Änderungen in Prozent verzeichnet. Zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mit angegeben ([unterer Grenzwert; oberer Grenzwert]).

Die Response-Gruppen wurden hinsichtlich kategorialer Charakteristika mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder des Fisher-Yates-Tests (wenn ≥ 1 erwartete Häufigkeit < 5) und im Falle von Eigenschaften mit kontinuierlichen Zahlenwerten mithilfe des doppelten t-Tests für unabhängige Stichproben auf Unterschiede untersucht. Zum Vergleich der Messwertpaare einer Gruppe wurden der t-Test für verbundene Stichproben oder ein nicht-parametrischer Test verwendet. Vor der Durchführung von Signifikanztests wurden Datensätze auf Normalverteilung anhand von Verteilungskurven und des Shapiro-Wilk-Tests geprüft. Der Shapiro-Wilk-Test wurde gegenüber dem Kolmogorov-Smirnov-Test bevorzugt, weil er eine gute Teststärke insbesondere bei Gruppen mit $n < 50$ besitzt. Daraufhin wurde bei normalverteilten Daten der gepaarte t-Test und bei nicht-normalverteilten Daten der Wilcoxon-Test angewandt. Ein p-Wert von $< 0,05$ galt als statistisch signifikant und von $< 0,01$ als statistisch hochsignifikant.

Zusammenhänge zwischen Änderungen des Blutdrucks und der einzelnen Risiko-Scores wurden mittels linearer Regressionsanalyse untersucht. Die entsprechende Funktionsgleichung mit Steigungsfaktor und Konstante sowie das Bestimmtheitsmaß R^2 (Güte der Modellanpassung), das angepasste Bestimmtheitsmaß (Maß für die prädiktorische Modellgüte) und die zugehörigen p-Werte wurden durchgehend erfasst.

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte unter anderem in Form von Box-and-Whisker Plots, wobei der Median als horizontaler Strich innerhalb der Box dargestellt wird und die Grenzen der Box das 1. und 3. Quartil repräsentieren. Die Whiskers stellen den kleinsten und größten Wert dar, der nicht als Ausreißer deklariert wurde. Balkendiagramme mit der Angabe von 95%-Konfidenzintervallen als Whiskers dienen der bildlichen Darstellung von Wertänderungen zwischen den beiden untersuchten Zeitpunkten.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenselektion und Gruppeneinteilung

Von 243 Studienpatienten, die zwischen März 2011 und März 2015 eine RDN erhielten, konnten 67 Patienten in diese Doktorarbeit eingeschlossen (Gesamtkollektiv, GK) werden, da nur sie einen vollständigen Datensatz zur Berechnung von mindestens einem Risiko-Score zum Zeitpunkt der Erst- und 12-Monats-Untersuchung vorwiesen. Entsprechend des zuvor deklarierten Response-Kriteriums (Reduktion SPBD ≥ 10 mmHg nach 12 Monaten) wurden 36 Patienten als Responder (R) und 31 Patienten als Non-responder (NR) definiert. Insgesamt qualifizierten sich 36 Patienten (18 R/18 NR) für den FGCVRS08, 28 Patienten (10 R/18 NR) für den HeartScore und 27 Patienten (9 R/18 NR) für den Reynolds Risk Score (Abb. 5).

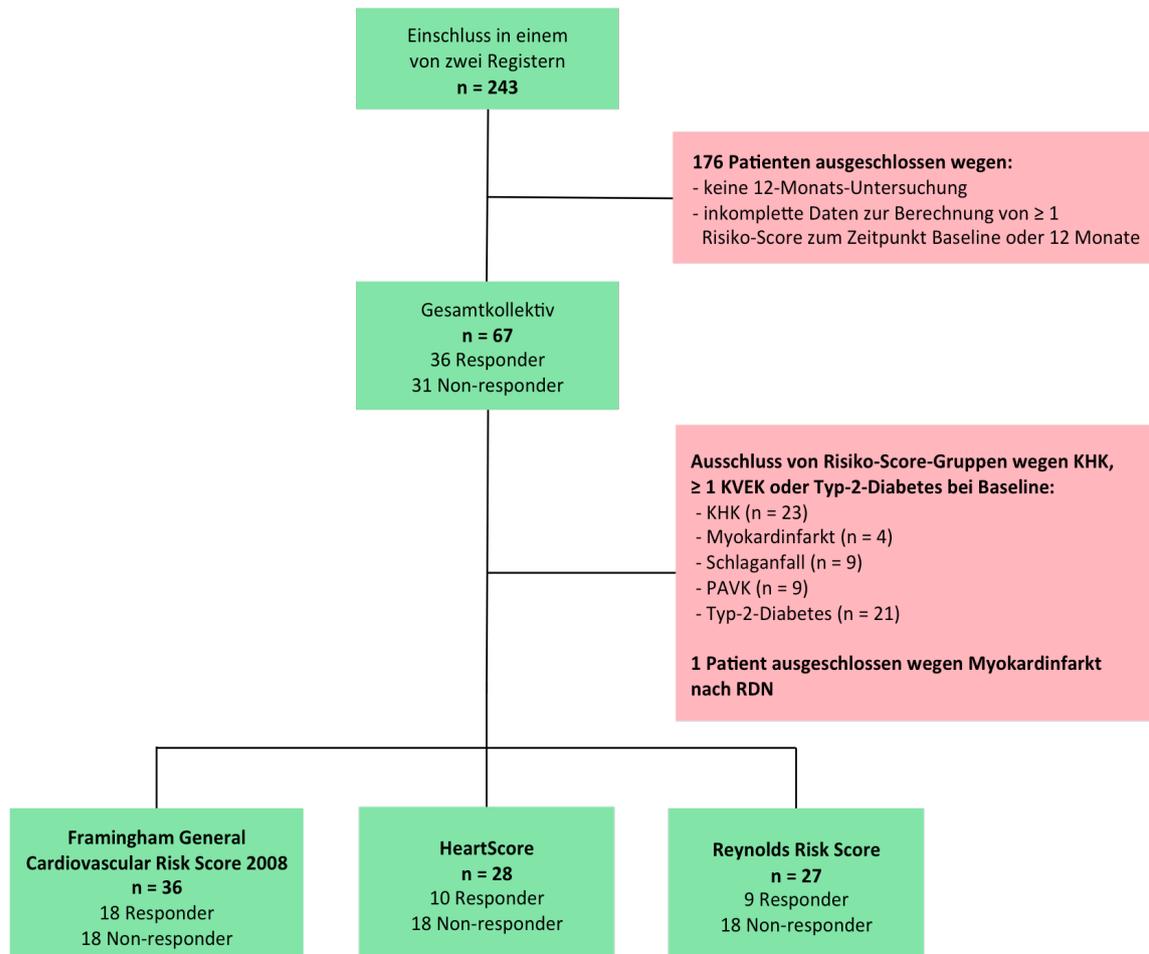


Abbildung 5. Flussdiagramm zur Patientenselektion. KHK (koronare Herzerkrankung); KVEK (kardiovaskuläre Erkrankung); PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit); RDN (renale Denervation); n (Anzahl).

Die Response-Rate dieser selektionierten Kohorte entspricht ca. 53,7% (Abb. 6). Dabei zeigte sich ein Anstieg der Response-Rate mit zunehmender Höhe des pre-prozeduralen SPBD. Während die Response-Rate für das Kollektiv mit normalem SPBD bei 0% lag, betrug sie für die Gruppen mit Hypertonie-Grad I-III jeweils 21,1%, 66,7% und 94,7%.

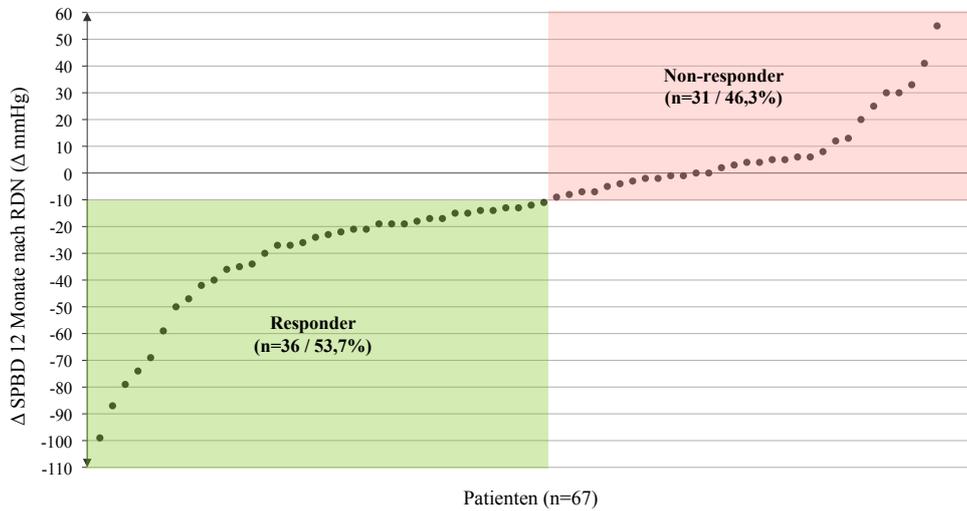


Abbildung 6. Verteilung der SPBD-Änderungen innerhalb des Gesamtkollektivs. Δ (Änderung); SPBD (systolischer Praxisblutdruck); n (Anzahl).

Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass die Mehrheit der Responder (ca. 61,1%) sogar eine ausgeprägte Reduktion von mindestens 20 mmHg aufwies und die Mehrheit der Non-responder (ca. 64,5%) statt einer unbeträchtlichen Reduktion tatsächlich eine Erhöhung des SPBD erlebte. Am Gesamtkollektiv gemessen lag der Anteil der Patienten mit einer SPBD-Reduktion von ≥ 20 mmHg bei ca. 32,8% und war damit nur wenig größer als der Anteil der Patienten mit einer Erhöhung (29,9%). Folglich stellen diese beiden „Extreme“ auch die beiden häufigsten Ausprägungen der SPBD-Veränderung dar (Abb. 7).

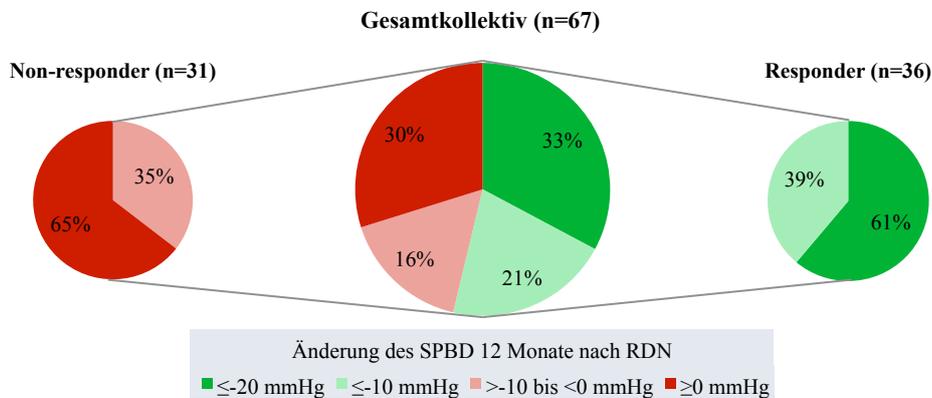


Abbildung 7. Kategorien der SPBD-Veränderung und ihre Anteile im Gesamtkollektiv und in den Response-Gruppen. Es handelt sich um gerundete Prozentzahlen. SPBD (systolischer Praxisblutdruck); n (Anzahl).

3.2. Demographische Daten des Gesamtkollektivs und beider Response-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs bei der Erstuntersuchung betrug $64,0 \pm 10,1$ Jahre. Die Altersspanne erstreckte sich von 42 bis 84 Jahre, wobei ca. 86,6% 50 bis 79 Jahre alt waren. Unter den männlichen Patienten war der Jüngste 42 und der Älteste 84 Jahre alt. Bei den Frauen lag das Alter zwischen 43 und 82 Jahren. Das Durchschnittsalter der Responder ($66,8 \pm 8,9$ Jahre) war jedoch signifikant höher ($p=0,019$) als das der Non-responder ($60,9 \pm 10,6$ Jahre). Die Gründe hierfür sind ein signifikant niedrigerer Anteil jüngerer Patienten <50 Jahre (R 0,0% vs. NR 19,4%, $p=0,006$) und ein signifikant höherer Anteil von Patienten ≥ 70 Jahre (R 47,3% vs. NR 22,6%; $p=0,036$) (Abb. 8).

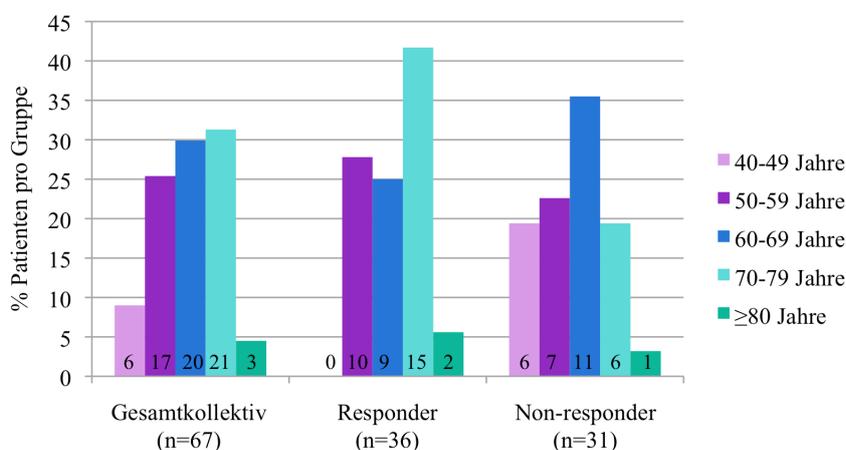


Abbildung 8. Altersverteilung im Gesamtkollektiv und in den Response-Gruppen. Zahlen an Säulenbasis entsprechen absolute Zahlen. n (Anzahl).

Unter den Respondern und Non-respondern befanden sich in gleichem Umfang mehrheitlich Männer (R 66,7% vs. NR 64,5%; $p=0,853$). Sowohl die Responder als auch die Non-responder waren vorwiegend übergewichtig (BMI $25,0-29,9$ kg/m^2 : R 47,2% vs. NR 41,9%; $p=0,664$) oder adipös (BMI ≥ 30 kg/m^2 : R 36,1% vs. NR 54,8%; $p=0,124$). Demgemäß bestand zwischen dem durchschnittlichen Body-Mass-Index der Response-Gruppen (R $29,9 \pm 5,9$ vs. NR $31,5 \pm 4,6$ kg/m^2) kein signifikanter Unterschied ($p=0,219$). Responder litten signifikant häufiger an einem Typ-2-Diabetes (R 44,4% vs. NR 16,1%; $p=0,013$) und an einer Niereninsuffizienz (R 55,6% vs. NR 29,0%; $p=0,029$) als Non-responder. Bezüglich aller weiteren erfassten Komorbiditäten existierte kein signifikanter Unterschied zwischen den Response-Gruppen (Tab. 10).

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren DPBD, Erkrankungsdauer an arterieller Hypertonie, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin, CRP, Raucherstatus und positive

Familienanamnese elterlicherseits für Bluthochdruck, Myokardinfarkt und Schlaganfall ergaben sich statistisch vergleichbare Werte in beiden Response-Gruppen ($p > 0,05$ in allen Fällen). Der DPBD belief sich bei den Respondern auf $91,5 \pm 17,6$ mmHg und bei den Non-respondern auf $90,3 \pm 14,4$ mmHg ($p = 0,759$). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug im Gesamtkollektiv $20,1 \pm 9,5$ Jahre bei einem Minimum von 1 Jahr und einem Maximum von 46 Jahren. Ein Anteil von 17,9% des Gesamtkollektivs wies bei einem mittleren Gesamtcholesterin von $5,3 \pm 1,3$ mmol/l eine Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin $> 6,19$ mmol/l) auf. Mit 10,4% (3 R/4 NR) waren aktive Raucher eine Minderheit. 10 Patienten (14,9%; 5 R/5 NR) wiederum waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bereits seit ≥ 6 Monaten nikotinabstinent und wurden mit Hinblick auf die Berechnung der Risiko-Scores als Nichtraucher definiert. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten berichtete, dass mindestens einer ihrer Eltern ebenfalls an Bluthochdruck erkrankt war. Ungefähr 26,7% der Myokardinfarkte elterlicherseits traten im Alter von weniger als 60 Jahren auf. In jeweils 10 Fällen trat bei den Eltern ein Myokardinfarkt im hohen Alter (≥ 60 Jahre) bzw. ein Schlaganfall auf.

Im Gesamtkollektiv nahmen Patienten zwischen zwei und acht Antihypertensiva täglich ein. Die durchschnittliche Anzahl an Antihypertensiva bei den Respondern und Non-respondern war statistisch ähnlich und betrug $5,6 \pm 1,5$ bzw. $5,2 \pm 1,8$ ($p = 0,241$). Dabei nahmen 50,0% der Responder und 42,5% der Non-responder mehr als fünf blutdrucksenkende Medikamente ein ($p = 0,693$). Hingegen ergab sich ein knapp signifikanter Unterschied für die Einnahme von Cholesterinsenkern (R 52,8% vs. NR 29,0%; $p = 0,049$). Responder und Non-responder wurden größtenteils mittels des Radiofrequenzverfahrens renal denerviert (R 91,7% und NR 90,3%). Dabei wurden Einzelelektroden in beiden Response-Gruppen deutlicher häufiger eingesetzt als Multielektroden (im Gesamtkollektiv 77,6% vs. 13,4%). Das Ultraschallverfahren wurde in beiden Response-Gruppen jeweils nur an drei Patienten und ausschließlich am UKSH Lübeck eingesetzt. Im Ganzen betrachtet bestand zwischen beiden Response-Gruppen bezüglich der Einsatzhäufigkeit der einzelnen Denervationsverfahren kein statistisch signifikanter Unterschied ($p \approx 1,000$). Eine Zusammenfassung der demographischen Daten mitsamt p-Werten aus dem Vergleich zwischen Respondern und Non-respondern befindet sich in der nachfolgenden Tabelle 11.

Charakteristikum	GK	R	NR	p [#]
Anzahl Patienten	67 (100)	36 (53,7)	31 (46,3)	-
Alter - Jahre	64,0 ±10,1	66,8 ±8,9	60,9 ±10,6	0,019
Männliches Geschlecht	44 (65,7)	24 (66,7)	20 (64,5)	0,853
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Body Mass Index - kg/m ²	30,6 ±5,4	29,9 ±5,9	31,5 ±4,6	0,219
BMI ≥ 25	60 (89,6)	30 (83,3)	30 (96,8)	0,113
Systolischer Praxisblutdruck - mmHg	167,2 ±25,5	181,3 ±19,8	150,9 ±19,7	<0,001
Diastolischer Praxisblutdruck - mmHg	91,0 ±16,1	91,5 ±17,6	90,3 ±14,4	0,759
Erkrankungsdauer Bluthochdruck - Jahre	20,1 ±9,5	20,8 ±9,4	19,1 ±9,8	0,484
Gesamtcholesterin - mmol/l	5,3 ±1,3	5,2 ±1,4	5,4 ±1,2	0,507
HDL-Cholesterin - mmol/l	1,4 ±0,6	1,4 ±0,5	1,5 ±0,7	0,656
Hypercholesterinämie (≥6,19 mmol)	12 (17,9)	6 (16,7)	6 (19,4)	0,775
Raucher	7 (10,4)	3 (8,3)	4 (12,9)	0,696
C-reaktives Protein - mg/l	3,9 ±3,6*	3,3 ±2,8*	4,6 ±4,3	0,181
Positive Elternanamnese				
Arterielle Hypertonie	38 (56,7)	20 (55,6)	18 (58,1)	0,836
Myokardinfarkt < 60 Jahren	4 (6,0)	3 (8,3)	1 (3,2)	0,618
Myokardinfarkt ≥ 60 Jahren	10 (14,9)	5 (13,9)	5 (16,1)	0,798
Schlaganfall	10 (14,9)	6 (16,7)	4 (12,9)	0,666
Vor- / Folge- / Begleiterkrankungen				
Typ-2-Diabetes	21 (31,3)	16 (44,4)	5 (16,1)	0,013
Angina pectoris	1 (1,5)	1 (2,8)	0 (0,0)	1,000
Koronare Herzerkrankung	23 (34,3)	14 (38,9)	9 (29,0)	0,397
Myokardinfarkt	5 (7,5)	3 (8,3)	2 (6,5)	1,000
Herzinsuffizienz	5 (7,5)	2 (5,6)	3 (9,7)	0,656
Linksventrikuläre Hypertrophie (hypertensiv bedingt)	57 (85,1)	32 (88,9)	25 (80,6)	0,345
Vorhofflimmern	3 (4,5)	1 (2,8)	2 (6,5)	0,592
Hirnfarkt	9 (13,4)	6 (16,7)	3 (9,7)	0,489
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	9 (13,4)	5 (13,9)	4 (12,9)	1,000
Niereninsuffizienz (GFR 45-89 ml/min/1,73 m ² kalkuliert mit MDRD Formel)	29 (43,3)	20 (55,6)	9 (29,0)	0,029
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom mit nächtlicher CPAP-Beatmung	30 (44,8) 17 (25,4)	14 (38,9) 8 (22,2)	16 (51,6) 9 (29,0)	0,296 0,523
Medikamente				
Antihypertensiva	5,4 ±1,6	5,6 ±1,5	5,2 ±1,8	0,241
Cholesterinsenker	28 (41,8)	19 (52,8)	9 (29,0)	0,049
Verfahren und Katheter				
Radiofrequenz	61 (91,0)	33 (91,7)	28 (90,3)	1,000
Einzelelektrode	53 (79,1)	29 (80,6)	24 (77,4)	1,000
Multielektrode	8 (11,9)	4 (11,1)	4 (12,9)	1,000
Ultraschall	6 (9,0)	3 (8,3)	3 (9,7)	1,000

Tabella 12. Demographie des Gesamtkollektivs (GK), der Responder (R) und Non-responder (NR) zur Erstuntersuchung. Parameter sind mit Mittelwert±Standardabweichung oder Anzahl (relative Häufigkeit in %) angegeben. [#]Vergleich zwischen Respondern und Non-respondern. *Extremwert von 91,1 mg/l entfernt. CPAP (continuous positive airway pressure).

3.3. Systolischer und diastolischer Praxisblutdruck

Die Responder zeigten eine signifikante Senkung ihres SPBD von $-33,0 \pm 23,3$ mmHg (relative Änderung $-18,2\%$, $[-40,8; -25,2]$; $p < 0,001$), wonach sich der Mittelwert von $181,3 \pm 19,8$ mmHg auf $148,3 \pm 19,2$ mmHg reduzierte (Abb. 9 und 10). Interessanterweise stieg die absolute Reduktion mit der Höhe des pre-prozeduralen SPBD. Während Patienten mit einer Hypertonie 1. Grades eine mittlere Senkung von $-14,5 \pm 2,1$ mmHg aufwiesen, ergaben sich für die Gruppen mit einer Hypertonie-Grad II und III jeweils Senkungen von $-24,0 \pm 9,3$ mmHg und $-44,1 \pm 27,6$ mmHg.

Bei der Erstuntersuchung lag der SPBD der Non-responder bei durchschnittlich $150,9 \pm 19,7$ mmHg. 12 Monate nach RDN belief sich der Wert auf $159,1 \pm 19,1$ mmHg. Dies stellt einen signifikanten Anstieg von $8,2 \pm 15,7$ mmHg dar (relative Änderung $+5,4\%$; $[2,4; 13,9]$; $p = 0,007$) (Abb. 9 und 10). Der Vergleich zwischen beiden Response-Gruppen zeigte einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) für die Werte der Erstuntersuchung und einen signifikanten ($p = 0,024$) für die der 12-Monats-Untersuchung.

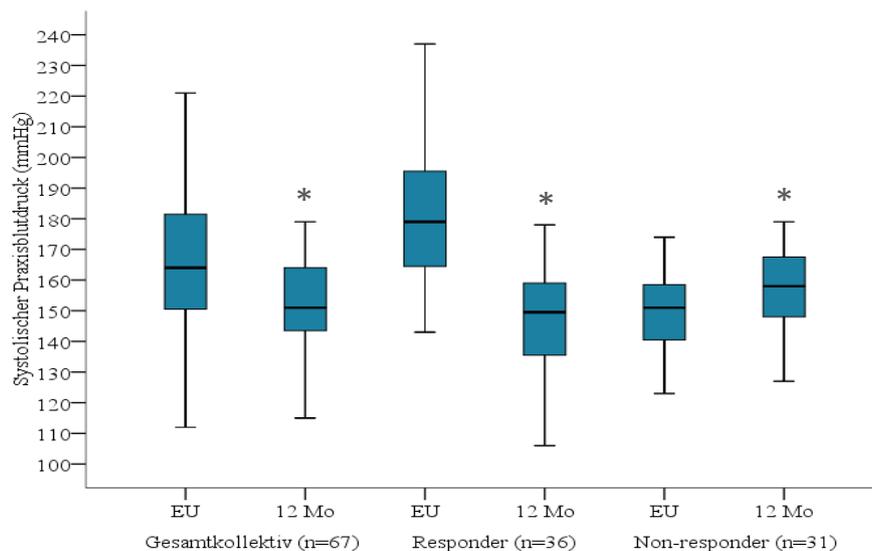


Abbildung 9. SPBD bei der Erstuntersuchung (EU) und 12 Monate (12 Mo) nach RDN. *kennzeichnet signifikante Änderung gegenüber der Erstuntersuchung. n (Anzahl).

Entsprechend kam es zu einer Umverteilung der Häufigkeiten der einzelnen Hypertonie-Grade in den jeweiligen Gruppen bis zur 12-Monats-Untersuchung. In der Responder-Gruppe besaß keiner der Patienten einen normalen SPBD, während 11,1% einen Hypertonie-Grad I, 38,9% einen Hypertonie-Grad II und 50% einen Hypertonie-Grad III besaßen. Nach RDN kam es bei 10 Patienten zu einer Normalisierung des SPBD. Weitere

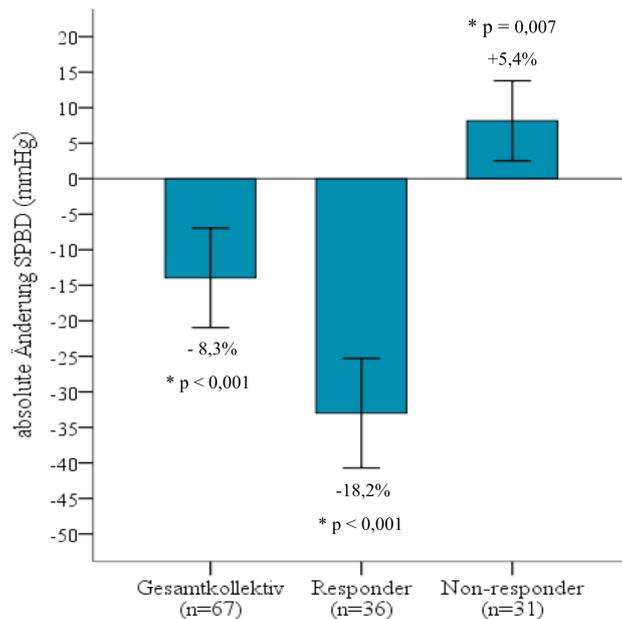


Abbildung 10. Absolute und relative Änderung des SPBD 12 Monate nach RDN. Prozentzahl entspricht relativer Änderung gegenüber dem Erstwert. * kennzeichnet signifikante Änderung gegenüber dem Erstwert mit Angabe p-Wertes.

23 Patienten erfuhren eine Abstufung auf einen niedrigeren Hypertonie-Grad. Somit verzeichneten insgesamt 91,7% der Responder eine Verbesserung des Schweregrades ihres SPBD. 3 Patienten behielten ihren bei der Erstuntersuchung festgestellten Hypertonie-Grad. Eine Erhöhung des SPBD bzw. des Hypertonie-Grades innerhalb der Responder-Gruppe konnte aufgrund des Response-Kriteriums von vornherein ausgeschlossen werden. Somit besaßen bei der 12-Monats-Untersuchung 27,8% der Responder einen normalen SPBD, 47,2% einen Hypertonie-Grad I, nur noch 22,2% einen Hypertonie-Grad II und 2,8% einen Hypertonie-Grad III. Insgesamt kam es zu einer hoch signifikanten Umverteilung der Häufigkeiten in Richtung niedrigerer Hypertonie-Grade bzw. in Richtung eines normalen SPBD (Abb. 11).

Bei den Non-respondern hingegen besaßen 25,8% einen normalen SPBD, 48,4% einen Hypertonie-Grad I, 22,6% einen Hypertonie-Grad II und nur 3,2% einen Hypertonie-Grad III. Bei der 12-Monats-Untersuchung zeigten lediglich 9,7% eine Verbesserung ihres Hypertonie-Grades, wobei keiner dieser 3 Patienten eine Normalisierung ihres SPBD aufwies. 17 Patienten wiederum erfuhren keine Änderung ihres Hypertonie-Grades. Weitere 11 Patienten verzeichneten sogar einen Anstieg ihres SPBD mit Höherstufung des Schweregrades ihrer arteriellen Hypertonie. Als Konsequenz stieg der Anteil einer Hypertonie 2. Grades um 12,9 Prozentpunkte auf 35,5% und der Anteil einer Hypertonie 3. Grades auf das Doppelte (6,5% Prozentpunkte). Gleichzeitig blieb die Häufigkeit der

Non-responder mit einem Hypertonie-Grad II konstant bei 48,4%, während ein normaler SPBD nur noch bei 9,7% (-16,1 Prozentpunkte) zu finden war. Insgesamt zeigte sich unter den Non-respondern tendenziell eine Verschlechterung der SBPD mit Zunahme der Anteile höherer Hypertonie-Grade (Abb. 11).

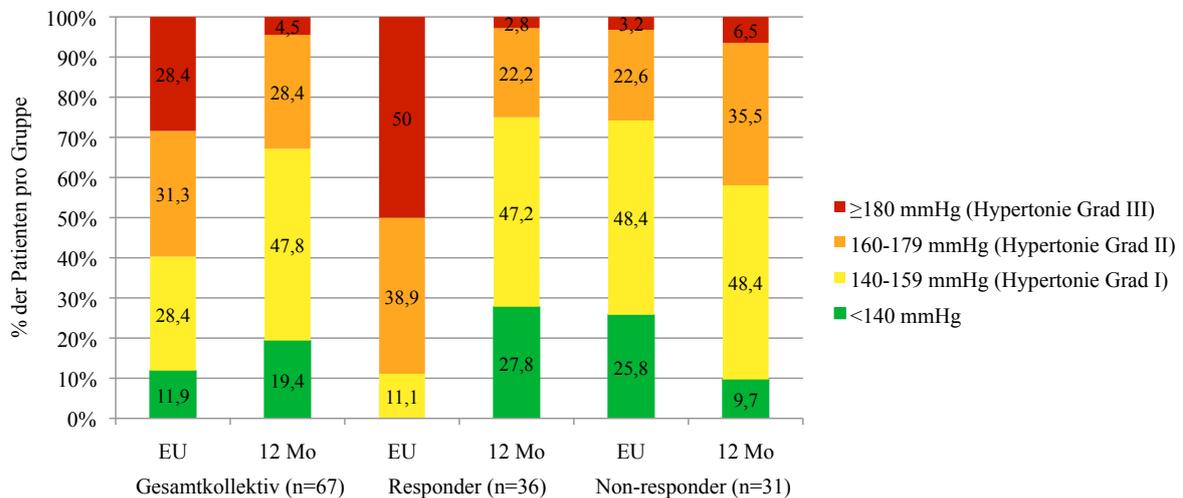


Abbildung 11. Häufigkeiten eines normalen SPBD und der Hypertonie-Grade I-III zur Erst- (EU) und 12-Monats-Untersuchung (12 Mo). Zugehörige Prozentzahlen sind innerhalb der Balken angegeben. n (Anzahl).

Der mittlere DPBD zur Erstuntersuchung betrug bei den Respondern und Non-respondern jeweils $91,5 \pm 17,6$ mmHg bzw. $90,3 \pm 14,4$ mmHg ($p=0,759$). Die Responder verzeichneten 12 Monate nach RDN einen hoch signifikanten Abfall ihres DPBD um $-8,9 \pm 13,4$ mmHg (relative Änderung $-9,7\%$; $[-13,4; -4,3]$; $p < 0,001$). Die Non-responder hingegen wiesen eine nicht-signifikante mittlere absolute Änderung des DPBD von $0,9 \pm 8,4$ mmHg (relative Änderung $+1,8\%$; $[-2,2; 4,0]$; $p=0,613$) auf. Dabei wichen die 12-Monats-Mittelwerte der Responder ($82,6 \pm 15,1$ mmHg) und der Non-responder ($91,2 \pm 12,8$ mmHg) mit einem p-Wert von 0,014 signifikant voneinander ab (Abb. 12 und 13).

Eine Klassifizierung der Hypertonie nach dem DPBD ergab, dass die Hälfte der Responder einen normotensiven Wert, jeweils 19,4% eine Hypertonie 1. und 3. Grades und 11,1% eine Hypertonie 2. Grades bei der Erstuntersuchung aufwiesen. Zur 12-Monats-Untersuchung wurde bei 38,9% der Responder eine Absenkung auf einen niedrigeren Hypertonie-Grad (13,9%) bzw. auf einen normalen DPBD (25,0%) festgestellt, während 55,6% unveränderte Gradeinteilungen zeigten. Nur bei 2 Respondern fand eine Erhöhung des DPBD auf den nächst höheren Hypertonie-Grad statt. Somit stieg die Häufigkeit eines normotensiven DPBD unter den Respondern auf 72,2%, während sich der Anteil der

Responder mit Hypertonie-Grad III um 13,8 Prozentpunkte, mit Hypertonie-Grad II um 2,8 Prozentpunkte und mit Hypertonie-Grad I um 5,5 Prozentpunkte reduzierte (Abb. 14).

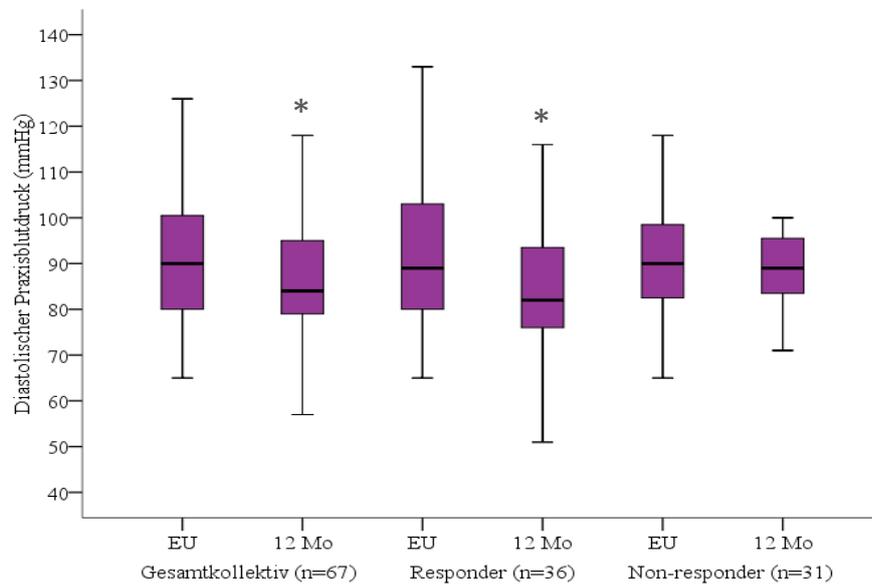


Abbildung 12. DPBD bei der Erstuntersuchung (EU) und 12 Monate (12 Mo) nach RDN. * kennzeichnet signifikante Änderung gegenüber der Erstuntersuchung. n (Anzahl).

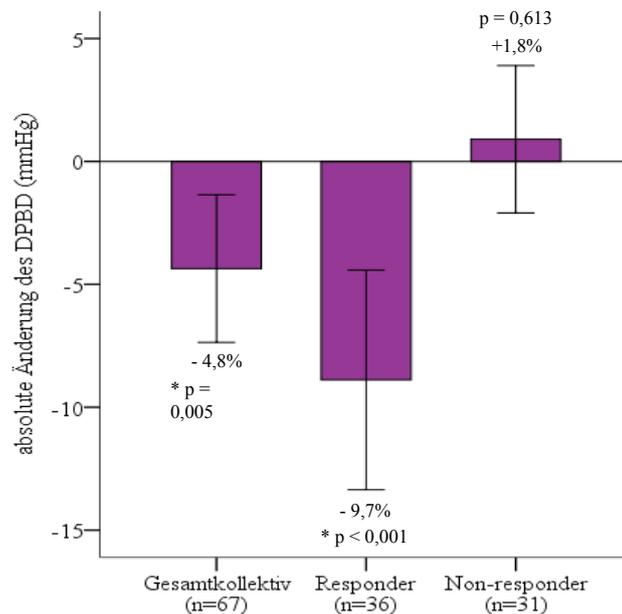


Abbildung 13. Absolute und relative Änderung des DPBD 12 Monate nach RDN. Prozentzahl entspricht relativer Änderung gegenüber dem Erstwert. * kennzeichnet signifikante Änderung gegenüber dem Erstwert mit Angabe des p-Wertes. n (Anzahl).

Unter den Non-respondern waren die Anteile der Patienten mit einer Senkung des Hypertonie-Grades (6,5%) und mit einer Normalisierung des DBPD (19,4%) kleiner als unter den Respondern. Dafür zeigte ein höherer Prozentanteil von 67,7% eine konstante

Gradeinteilung. 2 Non-responder erlebten hingegen eine Erhöhung ihres DPBD mit Aufstieg in den nächst höheren Hypertonie-Grad. Demzufolge kam es bei den Non-respondern ebenfalls zu einem Abfall der Häufigkeiten einer Hypertonie 1. und 2. Grades (-6,5 bzw. -12 Prozentpunkte) zugunsten einer Erhöhung normotensiver DPBD von 38,7% auf 54,8%, aber auch zugunsten eines Anstiegs des Anteils einer Hypertonie 3. Grades um 3,2 Prozentpunkte (Abb. 14).

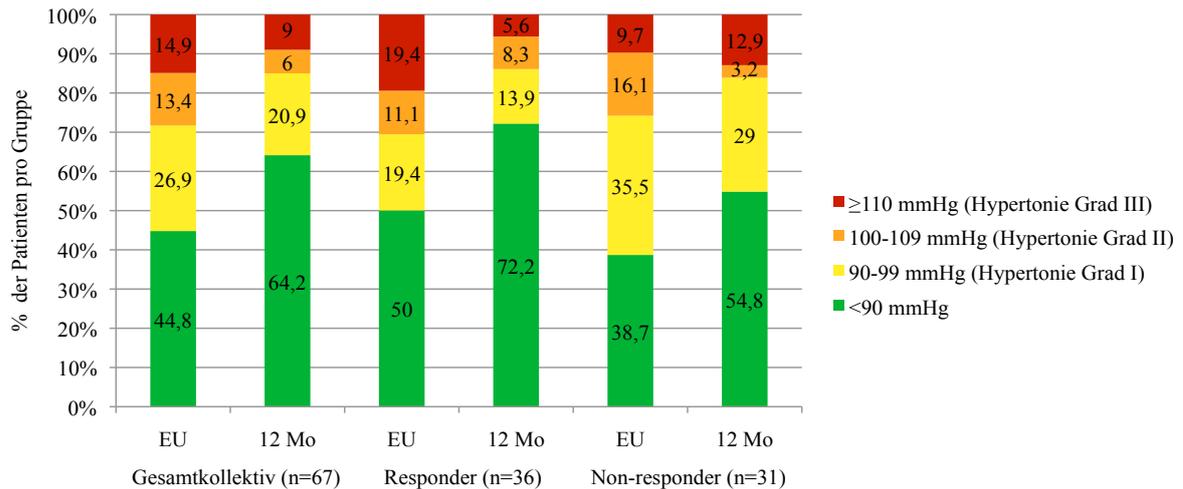


Abbildung 14. Häufigkeiten eines normalen DPBD und der Hypertonie-Grade I-III zur Erst- (EU) und 12-Monats-Untersuchung (12 Mo). Zugehörige Prozentzahlen sind innerhalb der Balken angegeben. n (Anzahl).

Zur Erstuntersuchung betrug die durchschnittliche Anzahl an Antihypertensiva beim Gesamtkollektiv $5,4 \pm 1,6$. Die diesbezüglichen Mittelwerte der Response-Gruppen lagen bei $5,6 \pm 1,5$ (Responder) und $5,2 \pm 1,8$ (Non-responder) und unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,241$). Unter der Vorgabe die blutdrucksenkende Medikation nur bei Vorliegen einer hinreichenden medizinischen Indikation zu ändern, kam es bei den Respondern und den Non-respondern zu einer knapp nicht-signifikanten Reduktion der Medikamentenanzahl um $-0,4 \pm 1,2$ ($[-0,8;0,04]$; $p=0,074$) und $-0,4 \pm 1,0$ ($[-0,7;0,02]$; $p=0,062$). Dabei wurde bei 55,2% (21 R/16 NR) keine Änderung, bei 32,8% (11 R/11 NR) eine Reduktion und 11,9% (4 R/4 NR) ein Anstieg der Medikamentenzahl vorgenommen. In der Gruppe mit unveränderter Medikamentenzahl erfolgte jedoch bei 6 Patienten (4 R/ 2 NR) eine Dosisreduktion und bei 4 Patienten (2 R/2 NR) eine Dosiserhöhung. Somit wurde die Medikation im Ganzen betrachtet bei 41,8% der Patienten (15 R/13 NR) reduziert und bei 17,9% (6 R/6 NR) erhöht, während 40,3% eine gleichbleibende Medikation aufwiesen.

3.4. Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin

Bei der Erstuntersuchung bestand zwischen dem durchschnittlichen Gesamtcholesterin der Responder und Non-responder ($5,2 \pm 1,4$ mmol/l vs. $5,4 \pm 1,2$ mmol/l; $p=0,507$) kein signifikanter Unterschied (Abb. 15). Dabei besaßen 52,8 % der Responder einen normalen ($<5,16$ mmol/l), 25% einen grenzwertigen ($5,16 - <6,19$ mmol/l) und 16,7% einen zu hohen ($\geq 6,19$ mmol) Gesamtcholesterin. Im Rahmen der 12-Monats-Untersuchung wurde bei 41,7% der Responder eine Erhöhung und bei 58,3% eine Senkung des Gesamtcholesterins festgestellt. Dabei verblieben jedoch 26 Responder aufgrund nur kleiner Wertänderungen in ihrer jeweiligen Kategorie „normal“, „grenzwertig“ oder „hoch“, während 6 Responder eine Höher- und 4 Responder eine Abstufung erfuhren.

Bei den Non-respondern wiesen 35,5% einen normalen und 38,7% einen grenzwertigen Gesamtcholesterin auf, während 19,4% eine Hypercholesterinämie besaßen. Ähnlich den Respondern verzeichneten ungefähr die Hälfte der Non-responder jeweils eine Reduktion oder einen Anstieg ihres Gesamtcholesterins, wobei 80,6% der Non-responder keine Änderung der Kategorie erfuhren.

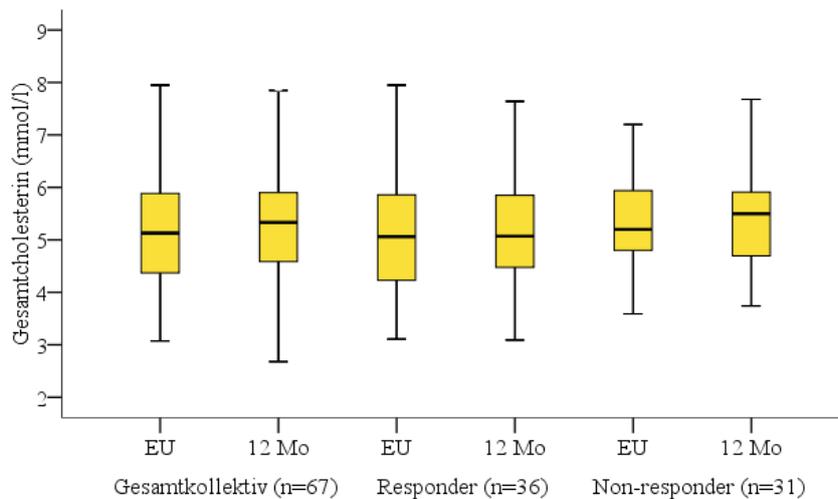


Abbildung 15. Gesamtcholesterin bei der Erstuntersuchung (EU) und 12 Monate (12 Mo) nach RDN. n (Anzahl).

Weder bei den Respondern noch bei den Non-respondern wurde eine signifikante Veränderung des durchschnittlichen Gesamtcholesterins zwischen den Untersuchungszeitpunkten festgestellt (Abb. 15 und 16). Die mittlere absolute Änderung der Responder betrug $-0,1 \pm 0,9$ mmol/l (relative Änderung $-1,6\%$; $[-0,4; 0,2]$; $p=0,480$) und die der Non-responder $0,1 \pm 0,7$ mmol/l (relative Änderung $+1,3\%$; $[-0,2; 0,3]$; $p=0,652$). Zwischen dem

12-Monats-Mittelwert beider Response-Gruppen bestand folglich auch kein signifikanter Unterschied (R $5,1 \pm 1,1$ mmol/l vs. NR $5,5 \pm 1,2$ mmol/l; $p=0,194$).

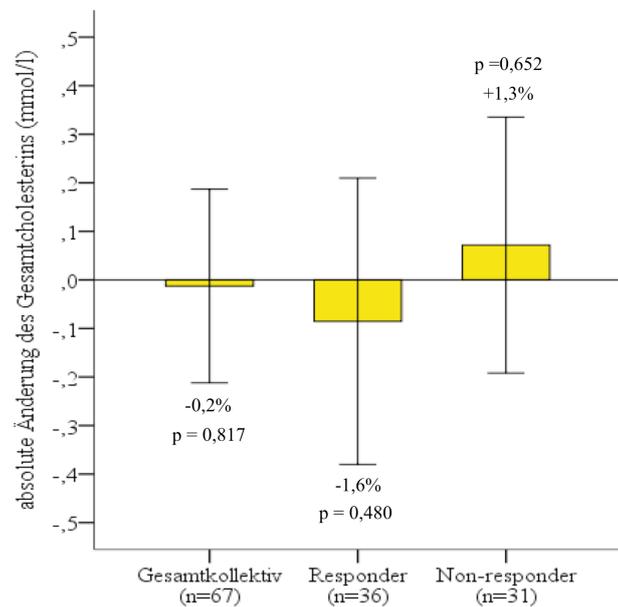


Abbildung 16. Absolute und relative Änderung des Gesamtcholesterins 12 Monate nach RDN. Prozentzahl entspricht relativer Änderung gegenüber dem Erstwert. p-Wert der Änderung ist angegeben. n (Anzahl).

Bei der Erstuntersuchung belief sich der Mittelwert für HDL-Cholesterin bei den Respondern auf $1,4 \pm 0,5$ mmol/l und bei den Non-respondern auf $1,5 \pm 0,7$ mmol/l ($p=0,656$) (Abb. 17). 80,6% der Responder und 77,4% der Non-responder lagen mit ihrem HDL-Cholesterin innerhalb des normalen Referenzbereichs von $\geq 1,03$ mmol/l. Bei den Respondern sank dieser Anteil bis zur 12-Monats-Untersuchung um 5,6 Prozentpunkte trotz einer Normalisierung des HDL-Cholesterins bei zwei Patienten, da vier andere Patienten eine Verschlechterung des HDL-Cholesterins auf zu niedrige Werte ($<1,03$ mmol/l) erlebten. Bei den Non-respondern hingegen erhöhte sich dieser Anteil auf 80,6%, weil die Summe der Patienten mit einer Normalisierung des HDL-Cholesterins um eins größer war als die Summe der Patienten mit einem Abfall unterhalb des Referenzbereiches. Der Vergleich der 12-Monats-Mittelwerte beider Response-Gruppen (R $1,4 \pm 0,5$ mmol/l vs. NR $1,4 \pm 0,4$ mmol/l) lieferte einen nicht signifikanten p-Wert von 0,977.

Zusammengefasst zeigten die Responder und Non-responder mit durchschnittlichen Änderungen von $-0,04 \pm 0,3$ mmol/l (relative Änderung -2,5%; $[-0,1; 0,05]$; $p=0,318$) bzw. $-0,1 \pm 0,6$ mmol/l (relative Änderung -6,9%; $[-0,3; 0,1]$; $p=0,374$) nicht-signifikante Reduktionen des HDL-Cholesterins (Abb. 17 und 18).

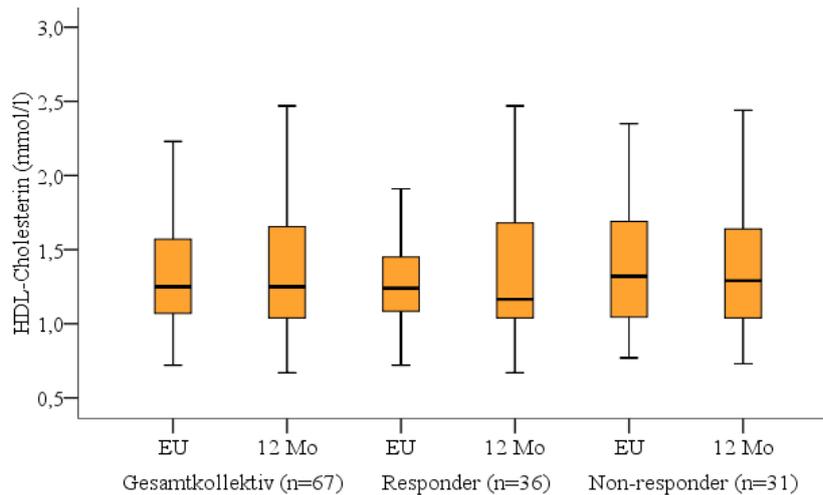


Abbildung 17. HDL-Cholesterin bei der Erstuntersuchung (EU) und 12 Monate (12 Mo) nach RDN. n (Anzahl).

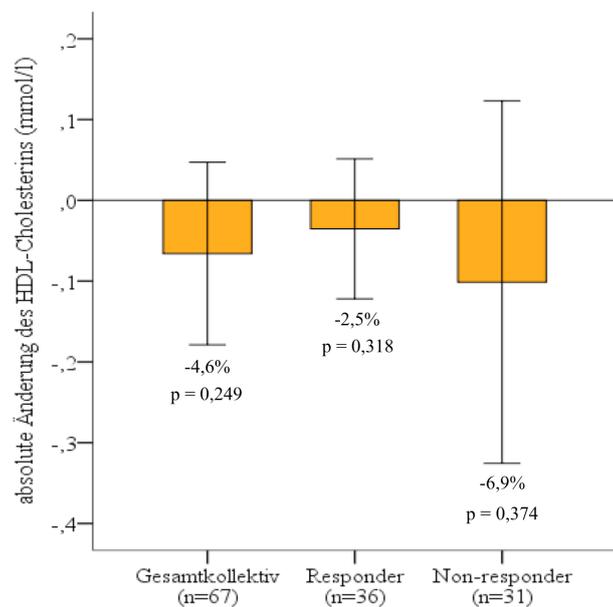


Abbildung 18. Absolute und relative Änderung des HDL-Cholesterins 12 Monate nach RDN. Prozentzahl entspricht relativer Änderung gegenüber dem Erstwert. p-Wert der Änderung ist angegeben. n (Anzahl).

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurden von 19 Respondern und 9 Non-respondern Cholesterinsenker eingenommen. Im Verlauf der zwölfmonatigen Nachbeobachtung setzten 3 Patienten (2 R/1 NR) ihren Cholesterinsenker aufgrund eines normwertigen Gesamtcholesterins ab. Hingegen wurde bei 2 Respondern aufgrund einer neu aufgetretenen Hypercholesterinämie ein Cholesterinsenker angesetzt. Demzufolge nahm die Mehrheit der Patienten einen Cholesterinsenker konstant ein bzw. konstant nicht ein. Allerdings war zu beiden Untersuchungszeitpunkten die Anzahl der Responder und

Non-responder mit bzw. ohne Cholesterinsenker signifikant unterschiedlich (Erstuntersuchung $p=0,049$ und 12-Monats-Untersuchung $p=0,025$).

3.5. C-reaktives Protein

In der Responder-Gruppe fehlte sowohl zur Erstuntersuchung als auch zur 12-Monats-Untersuchung bei einem Patienten ein CRP. Bei einem weiteren Responder lag ein Extremwert von 91,1 mg/l vor, der auf eine akute Entzündung zurückzuführen war. Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden und die Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungszeitpunkte zu gewährleisten, wurden dieser Extremwert, sein zugehöriger 12-Monats-Messwert und alle Messwerte ohne einen zugehörigen Paarwert aus den Berechnungen ausgeschlossen. Dieses Vorgehen erfolgte ebenfalls in der Gruppe der Non-responder, in der einem Patienten ein 12-Monats-CRP fehlte. Die Einteilung der CRP-Werte erfolgte in vier Kategorien: $<0,5$ mg/l („optimal“), $0,5 - 5$ mg/l („normal“), $>5 - <10$ mg/l („erhöht“) und ≥ 10 mg/l („hoch“). Zweistellige Werte waren bei den jeweiligen Patienten entweder konstant oder plausibel im Verlauf und hatten keine eruierbare akute Erkrankung als Ursache, sodass ein Ausschluss nicht hinreichend zu begründen war. Demzufolge wurden die CRP-Messwertpaare von 33 Respondern und 30 Non-respondern in die Berechnungen eingeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wiesen 27 Responder ein normales, 4 Responder ein erhöhtes und 2 Responder ein hohes CRP auf. Dabei erstreckten sich die normalverteilten Werte von 0,5 bis 13,8 mg/l und lieferten einen Mittelwert von $3,3\pm 2,8$ mg/l (Abb. 19). Bei den Non-respondern zeigte sich eine ähnliche Verteilung mit 2 optimalen, 22 normalen, 6 erhöhten und 3 hohen CRP-Werten. Der kleinste Wert betrug 0,1 mg/l und der höchste 15,9 mg/l bei einem Durchschnitt von $4,6\pm 4,3$ mg/l (Abb. 19). Ein p-Wert von 0,181 wies auf einen nicht-signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Response-Gruppen hin.

Zur 12-Monats-Untersuchung wurde eine Erhöhung des CRP bei 18 Respondern um durchschnittlich $2,3\pm 2,4$ mg/l und eine mittlere Senkung von $-1,2\pm 1,3$ mg/l bei 15 Respondern festgestellt. Insgesamt verblieben jedoch 24 Responder in der gleichen Wertekategorie wie bei der Erstuntersuchung. Der 12-Monats-Mittelwert aller CRP der Responder betrug $4,0\pm 3,9$ mg/l und unterschied sich aufgrund einer mittleren Änderung von $0,7\pm 2,6$ mg/l (relative Änderung +21,2%; [-0,2;1,6]) mit einem p-Wert von 0,131 nicht signifikant vom Ergebnis der Erstuntersuchung (Abb. 19 und 20).

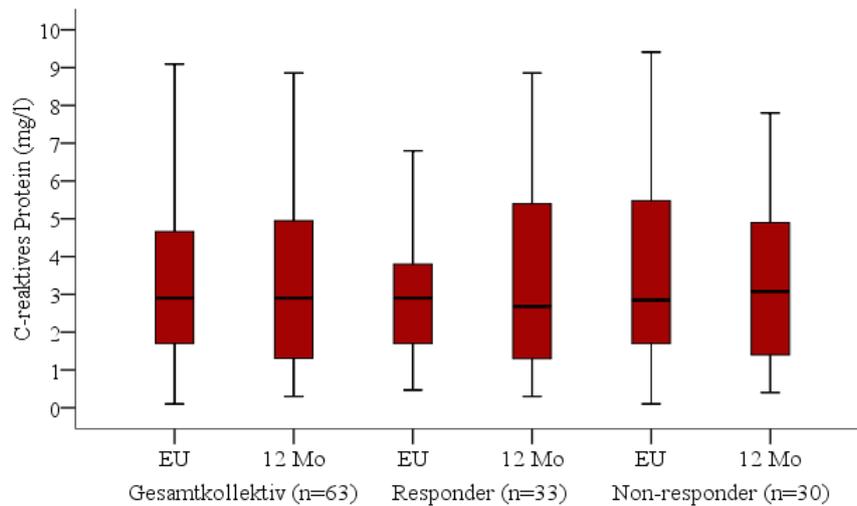


Abbildung 19. C-reaktives Protein bei der Erstuntersuchung (EU) und 12 Monate (12 Mo) nach RDN. n (Anzahl).

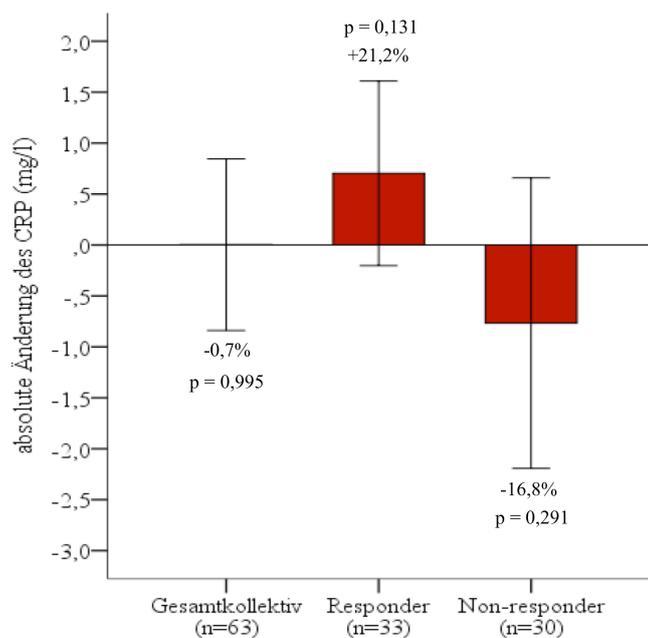


Abbildung 20. Absolute und relative Änderung des CRP 12 Monate nach RDN. Prozentzahl entspricht relativer Änderung gegenüber dem Erstwert. p-Wert der Änderung ist angegeben. n (Anzahl).

Bei den Non-respondern fand eine Reduktion des CRP in 16 Fällen und eine Erhöhung in 14 Fällen statt. Dabei bewegten sich 19 Werte innerhalb der gleichen Wertkategorie. Der mittlere Anstieg lag bei $1,9 \pm 1,6$ mg/l und die mittlere Senkung bei $-3,1 \pm 3,9$ mg/l. Insgesamt ließ sich für die Non-responder ein 12-Monats-Durchschnitt von $3,8 \pm 3,1$ mg/l und eine nicht signifikante absolute Änderung von $-0,8 \pm 3,9$ mg/l (relative Änderung -16,8%, [-2,2;0,7]; $p=0,291$) zwischen den Untersuchungszeitpunkten berechnen (Abb. 19

und 20). Es existierte auch bei der 12-Monats-Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen den Response-Gruppen ($p=0,801$).

3.6. Risiko-Score-Gruppen und Risiko-Scores

Für die einzelnen Risiko-Score-Gruppen qualifizierte sich folgende Anzahl an Patienten:

- 36 Patienten (18 R/18 NR) für die FGCVRS08-Gruppe,
- 28 Patienten (10 R/18 NR) für die HeartScore-Gruppe und
- 27 Patienten (9 R/18 NR) für die Reynolds Risk Score-Gruppe.

Aufgrund gleicher Eignungskriterien sind die Patientenkollektive für den HeartScore und Reynolds Risk Score bei den Respondern und den Non-respondern identisch. Jedoch fehlte bei einem Responder, der sich für alle Risiko-Scores eignete, ein CRP bei der 12-Monats-Untersuchung, sodass dieser aus der Reynolds Risk Score-Gruppe herausfiel (Abb. 5). Da die Risiko-Score-Gruppen nur eine selektierte Auswahl an Respondern und Non-respondern und nicht das gesamte Patientenkollektiv enthielten, mussten alle Risiko-Score-Rechenparameter für eben diese Auswahl gesondert analysiert werden. Erst so war es möglich die Mittelwerte der Risiko-Scores sowie die Differenzen zwischen der Erst- und 12-Monats-Untersuchung korrekt interpretieren zu können.

3.6.1. Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008

Signifikanzprüfungen belegen, dass sich die Responder und Non-responder der FGCVRS08-Gruppe nur in Bezug auf den mittleren SPBD und auf die Anzahl der Diabetiker signifikant unterschieden ($p<0,001$ und $p=0,007$). Hinsichtlich des Alters, der Geschlechterverteilung, der Raucherzahl, des HDL-Cholesterins und Gesamtcholesterins bestand bei der Erstuntersuchung keine signifikante Differenz. Alle Patienten der FGCVRS08-Gruppe waren erwartungsgemäß um ein Jahr gealtert. Die Anzahl der Diabetiker und der Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Antihypertensiva war konstant, während 1 Responder im Verlauf der zwölf Monate mit dem Rauchen anfang. In beiden Response-Gruppen fehlte eine signifikante Änderung des Gesamtcholesterins und des HDL-Cholesterins. Gleiches galt für den mittleren SPBD der Non-responder. Hingegen trat eine signifikante Reduktion des mittleren SPBD bei den Respondern auf. Entsprechend differierten die Mittelwerte des SPBD zum Zeitpunkt der 12-Monats-Untersuchung nicht

mehr signifikant voneinander ($p=0,190$). In Tabelle 12 sind alle Erst- und 12-Monats-Werte und zugehörige Änderungen mit p-Werten für beide Response-Gruppen dargestellt.

Parameter	EU	12 Mo	AÄ	95%-KI	p
Responder (n=18)					
Alter (Jahre)	63,7±7,8	64,7±7,8	1,0±0,0	-	-
Geschlecht (m/w)	9 / 9	9 / 9	-	-	-
Raucher	1	2	+1	-	-
Diabetiker	8	8	0	-	-
Antihypertensiva	18 (100%)	18 (100%)	0	-	-
SPBD (mmHg)	180,2±22,5	147,1±21,7	-33,1±22,2	[-44,1;-22,0]	<0,001
Gesamtcholesterin (mmol/l)	5,4±1,4	5,3±0,9	-0,09±1,0	[-0,6;-0,4]	0,500
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,6±0,6	1,5±0,6	-0,09±0,2	[-0,2;0,03]	0,107
Non-responder (n=18)					
Alter (Jahre)	58,9±11,3	59,9±11,3	1,0±0,0	-	-
Geschlecht (m/w)	11 / 7	11 / 7	-	-	-
Raucher	1	1	0	-	-
Diabetiker	1	1	0	-	-
Antihypertensiva	18 (100%)	18 (100%)	0	-	-
SPBD (mmHg)	149,6±14,5	156,0±18,0	6,4±18,1	[-2,6;15,4]	0,152
Gesamtcholesterin (mmol/l)	5,6±1,1	5,5±1,3	-0,07±0,6	[-0,4;0,2]	0,571
HDL-Cholsterin (mmol/l)	1,4±0,5	1,4±0,5	-0,03±0,5	[-0,2;0,2]	0,817

Tabelle 13. Rechenparameter des FGCVRS08 zur Erstuntersuchung (EU) und 12-Monats-Untersuchung (12 Mo) und deren absolute Änderungen (AÄ). Angaben entsprechen Mittelwert±Standardabweichung oder Anzahl (relative Häufigkeit %). 95%-KI (95%-Konfidenzintervall). p entspricht dem p-Wert der Änderung. n (Anzahl); m/w (männlich/weiblich); SPBD (systolischer Praxisblutdruck).

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung erstreckten sich die Score-Werte der Responder von 20,5% bis 76,8%, während die Non-responder deutlich kleinere Score-Werte von minimal 5,1% bis maximal 48,1% zeigten. Somit lag der durchschnittliche FGCVRS08 der Responder signifikant höher als derjenige der Non-responder (R 40,2±19,7% vs. NR 22,7±12,4%; $p=0,003$). Im Verlauf der zwölfmonatigen Nachbeobachtung verzeichneten die Responder eine signifikante Reduktion des mittleren FGCVRS08 um -8,2±11,0 Prozentpunkte ([-13,0;-2,4]; $p=0,008$), was einer Reduktion des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos von 20,5% entspricht (Abb. 21). Die Grenzwerte veränderten sich dabei zu 8,9% und 82,9%. Im Einzelnen kam es bei 15 Respondern zu einer Senkung (absolute Änderung -11,2±9,4 Prozentpunkte) und bei 3 Respondern trotz Reduktion des SPBD um ≥ 10 mmHg zu einem Anstieg des FGCVRS08 (absolute Änderung 6,8±3,4 Prozentpunkte). Bei der Erstuntersuchung besaßen 17 Responder ein hohes und nur 1 Responder ein mittleres kardiovaskuläres Risiko. Von den 15 Respondern mit einer Senkung ihres

FGCVRS08 zur 12-Monats-Untersuchung zeigten 9 Responder weiterhin einen hohen Risikograd, während 6 Responder in eine niedrigere Risikokategorie abgestuft wurden.

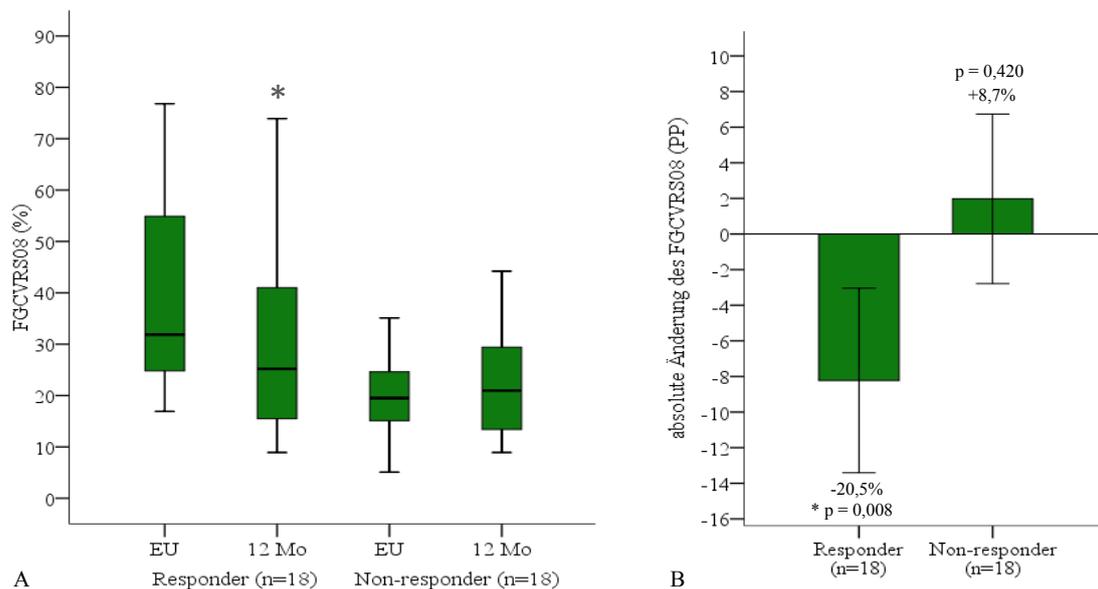


Abbildung 21. A) FGCVR08 zur Erstuntersuchung (EU) und 12 Monate (12 Mo) nach RDN. B) Absolute und relative Änderung des FGCVR08 12 Monate nach RDN. Prozentzahl entspricht relativer Änderung ggü. dem Erstwert. * kennzeichnet signifikante Änderung ggü. der Erstuntersuchung mit Angabe des p-Wertes. FGCVR08 (Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008); n (Anzahl); PP (Prozentpunkte).

In der Non-responder-Gruppe blieb der 12-Monats-Durchschnittswert aufgrund einer nicht-signifikanten absoluten Änderung von $2,0 \pm 10,1$ Prozentpunkten ($[-3,1; 7,0]$; $p=0,420$) bei einem vergleichbaren Wert von $24,7 \pm 14,6\%$ mit einem Tiefstwert von ebenfalls $8,9\%$, aber einem gestiegenen Höchstwert von $87,3\%$ (Abb. 21). Dies entspricht einer Steigerung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos von $8,7\%$. Dabei zeigten 11 Non-responder einen Anstieg (absolute Änderung $6,3 \pm 10,1$ Prozentpunkte) und 7 Non-responder ein Absinken (absolute Änderung $-4,8 \pm 5,7$ Prozentpunkte) ihres FGCVR08. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung befanden sich 8 Non-responder in der hohen, 9 Non-responder in der mittleren und 1 Non-responder in der niedrigen Risikokategorie. Nach 12 Monaten war bei 14 Non-respondern keine Änderung des Risikograds eingetreten, während 1 Non-responder sein Risiko auf ein mittleres Niveau senkte und 3 Non-responder ein hohes Risiko entwickelten. Die beschriebenen Entwicklungen erklären, warum zur 12-Monats-Untersuchung kein signifikanter Unterschied ($p=0,280$) mehr zwischen den mittleren FGCVR08 der Response-Gruppen festgestellt wurde.

3.6.2. HeartScore

Zur Erstuntersuchung unterschieden sich die Responder und Non-Responder der HeartScore-Gruppe nicht signifikant voneinander in den Bereichen Alter, Geschlechterverteilung, Raucherzahl und Gesamtcholesterin. Allerdings lag der mittlere SPBD der Responder wesentlich höher als der Mittelwert der Non-responder ($179,1 \pm 20,1$ mmHg vs. $149,9 \pm 13,6$ mmHg; $p < 0,001$) (Tab. 12).

12 Monate nach RDN hatte sich das durchschnittliche Alter beider Gruppen erwartungsgemäß um $1,0 \pm 0,0$ Jahre erhöht. Der einzige Raucher, ein Non-responder, hatte in dieser Zeit mit dem Rauchen aufgehört. Eine signifikante Änderung des Gesamtcholesterins trat weder bei den Respondern noch bei den Non-respondern auf, sodass sich die entsprechenden 12-Monats-Mittelwerte beider Response-Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden. Aufgrund einer beträchtlichen Reduktion des SPBD um $-33,9 \pm 21,5$ mmHg ($p = 0,001$) bei den Respondern und einer nur knapp nicht-signifikanten Änderung des SPBD um $8,1 \pm 8,3$ mmHg ($p = 0,078$) bei den Non-respondern, bestand zur 12-Monats-Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen den SPBD-Mittelwerten beider Response-Gruppen (Tab. 12).

Parameter	EU	12 Mo	AÄ	95%-KI	p
Responder (HeartScore n=10)					
Alter (Jahre)	64,6±7,9	65,6±7,9	1,0±0,0	-	-
Geschlecht (m/w)	5 / 5	5 / 5	-	-	-
Raucher	0	0	0	-	-
SPBD (mmHg)	179,1±20,1	145,2±16,5	-33,9±21,5	[-49,3;-18,5]	0,001
Gesamtcholesterin (mmol/l)	6,0±1,4	5,6±0,7	-0,5±0,9	[-1,1;0,2]	0,169
Non-responder (HeartScore und Reynolds Risk Score n=18)					
Alter (Jahre)	59,2±11,5	60,2±11,5	1,0±0,0	-	-
Geschlecht (m/w)	11 / 7	11 / 7	-	-	-
Raucher	1	0	-1	-	-
SPBD (mmHg)	149,9±13,6	158,0±16,5	8,1±18,3	[-1,0;17,2]	0,078
Gesamtcholesterin (mmol/l)	5,6±0,9	5,6±1,1	0,05±0,5	[-0,2;0,3]	0,695

Tabelle 14. Rechenparameter des HeartScores zur Erst- (EU) und 12-Monats-Untersuchung (12 Mo) und deren absolute Änderungen (AÄ). Angaben entsprechen Mittelwert±Standardabweichung oder Anzahl (relative Häufigkeit %). 95%-KI (95%-Konfidenzintervall). p entspricht dem p-Wert der Änderung. n (Anzahl); m/w (männlich/weiblich); SPBD (systolischer Praxisblutdruck).

In der Responder-Gruppe betragen der niedrigste und höchste HeartScore zu Beginn 1% und 20% und der mittlere HeartScore $7,3 \pm 4,9\%$. Nach zwölf Monaten fiel letzterer um einen signifikanten Wert von $-2,6 \pm 2,1$ Prozentpunkte ($[-4,1;-1,1]$; $p = 0,011$) auf $4,7 \pm 3,4\%$, wobei alle HeartScores im Bereich zwischen 1% und 13% lagen (Abb. 22). Somit sank das

10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis gegenüber dem Vorjahr um 35,6%. Zur Erstuntersuchung wurden 9 Responder in die hohe und 1 Responder in die niedrige Risikokategorie eingestuft. Eine individuelle Betrachtung der Patienten zeigte, dass 8 Responder bis zur 12-Monats-Untersuchung eine Senkung ihres HeartScores erfuhren (absolute Änderung $-2,9 \pm 2,0$ Prozentpunkte). Die Hälfte dieser Responder konnte ihr kardiovaskuläres Risiko auf ein niedriges Niveau reduzieren, während die andere Hälfte ihren ursprünglichen hohen Risikograd beibehielt. Hingegen besaßen 2 weitere Responder einen unveränderten und keiner der Responder einen erhöhten HeartScore.

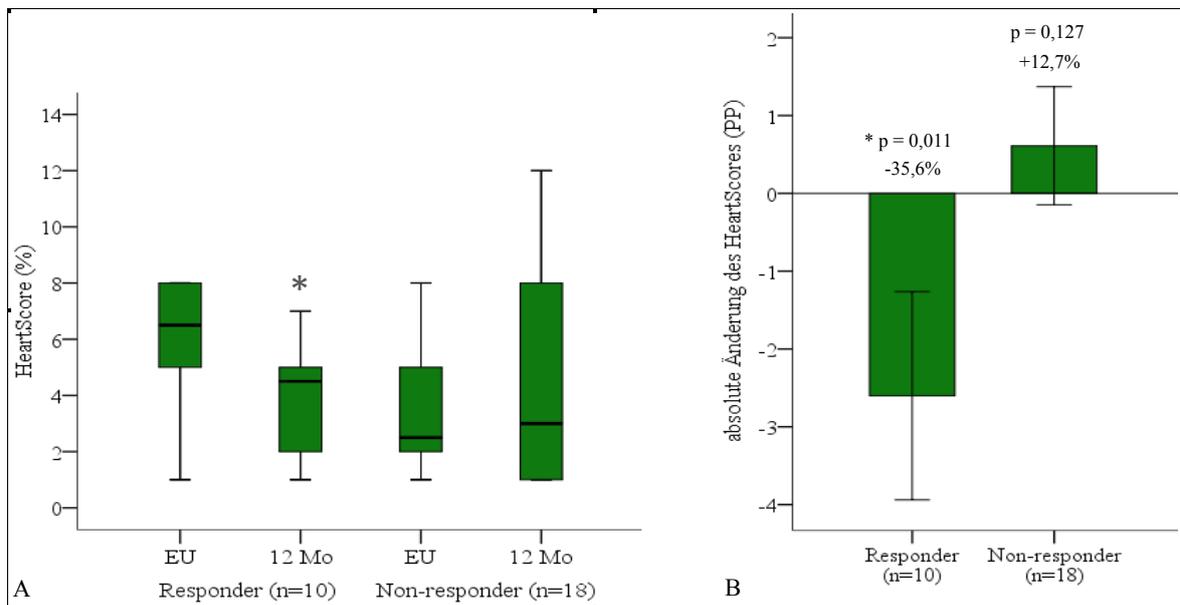


Abbildung 22. A) HeartScore zur Erstuntersuchung (EU) und 12 Monate (12 Mo) nach RDN. B) Absolute und relative Änderung des HeartScores 12 Monate nach RDN. Prozentzahl entspricht relativer Änderung ggü. dem Erstwert. * kennzeichnet signifikante Änderung ggü. der Erstuntersuchung mit Angabe des p-Wertes. n (Anzahl); PP (Prozentpunkte).

Bei den Non-respondern belief sich das Minimum zu beiden Untersuchungszeitpunkten auf 1%, während das Maximum jeweils bei 13% (Erstwert) bzw. 12% (12-Monats-Wert) lag. Dabei betrug der Mittelwert der HeartScores in der Non-responder-Gruppe $3,8 \pm 2,2\%$ zur Erstuntersuchung und $4,4 \pm 3,5\%$ zur 12-Monats-Untersuchung. Die absolute Änderung von $0,6 \pm 1,6$ Prozentpunkten ($[-0,2; 1,4]$) entsprach einer nicht-signifikanten Erhöhung ($p=0,127$) des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos von 12,7% (Abb. 22). Insgesamt kam es in 6 Fällen zu einem Anstieg des HeartScores um durchschnittlich $-2,2 \pm 2,0$ Prozentpunkte, in 2 Fällen zu einer Reduktion (-1 Prozentpunkt in beiden Fällen) und in 10 Fällen zu einem Gleichbleiben des HeartScores. Nur 1 Non-responder wurde bezüglich der

Risikokategorie hochgestuft. Bei allen anderen Non-respondern war die Risikokategorie nach 12 Monaten unverändert (12 niedriges und 5 hohes kardiovaskuläres Risiko).

Die Durchschnittswerte beider Response-Gruppen unterschieden sich weder bei der Erstuntersuchung noch bei der 12-Monats-Untersuchung signifikant voneinander, wobei sich der p-Wert von 0,065 zu 0,854 änderte.

3.6.3. Reynolds Risk Score

Im Methodenteil wurde bereits dargelegt, dass sich die Patientenkollektive der HeartScore- und der Reynolds Risk Score-Gruppe nur in einem Responder unterscheiden. Demnach wurden die Werte der verbleibenden 9 Responder für die Reynolds Risk Score-Gruppe neu analysiert (Tab. 13). Insgesamt konnten gegenüber den Ergebnissen der HeartScore-Gruppe nur geringfügige Abweichungen festgestellt werden (vgl. Tab. 12).

Parameter	EU	12 Mo	AÄ	95% KI	p
Responder (Reynolds Risk Score n=9)					
Alter (Jahre)	63,3±7,3	64,3±7,3	1,0±0,0	-	-
Geschlecht (m/w)	4 / 5	4 / 5	-	-	-
Raucher	0	0	0	-	-
Eltern MI <60. LJ	0	0	0	-	-
SPBD (mmHg)	176,9±20,0	143,0±15,9	-33,9±22,8	[-16,3;-4,5]	0,002
Gesamtcholesterin (mmol/l)	5,7±1,2	5,5±0,6	-0,3±0,8	[-0,9;0,3]	0,314
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,8±0,5	1,7±0,4	-0,2±0,3	[-0,4;0,1]	0,138
CRP (mg/l)	2,7±1,9	3,5±4,0	0,8±3,8	[-2,1;3,7]	0,545
Non-responder (HeartScore und Reynolds Risk Score n=18)					
Alter (Jahre)	59,2±11,5	60,2±11,5	1,0±0,0	-	-
Geschlecht (m/w)	11 / 7	11 / 7	-	-	-
Raucher	1	0	-1	-	-
Eltern MI <60. LJ	0	0	0	-	-
SPBD (mmHg)	149,9±13,6	158,0±16,5	8,1±18,3	[-1,0;17,2]	0,078
Gesamtcholesterin (mmol/l)	5,6±0,9	5,6±1,1	0,05±0,5	[-0,2;0,3]	0,695
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,5±0,4	1,4±0,4	-0,02±0,5	[-0,2;0,2]	0,849
CRP (mg/l)	3,9±3,9	3,3±2,8	-0,6±2,4	[-1,7;0,6]	0,360

Tabelle 15. Rechenparameter des Reynolds Risk Scores zur Erst- (EU) und 12-Monats-Untersuchung (12 Monate) und deren absolute Änderungen. Angaben entsprechen Mittelwert±Standardabweichung oder Anzahl (relative Häufigkeit %). 95%-KI (95%-Konfidenzintervall). p entspricht dem p-Wert der Änderung. n (Anzahl); m/w (männlich/weiblich); SPBD (systolischer Praxisblutdruck); CRP (C-reaktives Protein).

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Respondern und Non-respondern der Reynolds Risk Score-Gruppe lag beim mittleren SPBD (R 176,9±20,0 mmHg vs.

NR 149,9±13,6 mmHg; p=0,003). Alle weiteren Parameter der Response-Gruppen waren weder zur Erst- noch zur 12-Monats-Untersuchung signifikant unterschiedlich (Tab. 13). Hingegen wurde bei den Respondern eine signifikante Reduktion des SPBD um -33,9±22,8 mmHg (relative Änderung -19,2%; [-16,3;-4,5]; p=0,002) festgestellt. Der Vergleich der 12-Monats-SPBD-Mittelwerte beider Response-Gruppen ergab einen p-Wert von 0,047, der auf einen nur noch knapp signifikanten Unterschied hinwies.

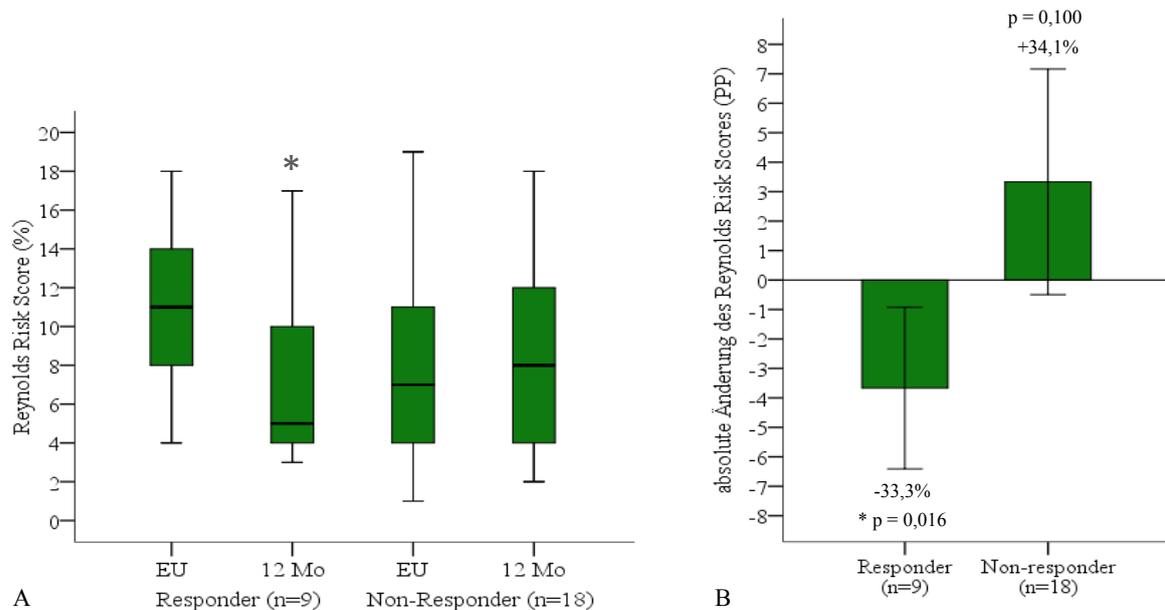


Abbildung 23. A) Reynolds Risk Score zur Erstuntersuchung (EU) und 12 Monate (12 Mo) nach RDN. B) Absolute und relative Änderung des Reynolds Risk Scores 12 Monate nach RDN. Prozentzahl entspricht relativer Änderung gegenüber dem Erstwert. * kennzeichnet signifikante Änderung ggü der Erstuntersuchung mit Angabe des p-Wertes. n (Anzahl); PP (Prozentpunkte).

In der Responder-Gruppe betrug der Mittelwert aller Reynolds Risk Scores zur Erstuntersuchung 11,0±4,8%, wobei der Tiefstwert 4% und der Höchstwert 18% betragen. Innerhalb von zwölf Monaten sank der Reynolds Risk Score bei 8 Patienten um durchschnittlich -4,3±4,0 Prozentpunkte, während 1 Patient eine Erhöhung seines Reynolds Risk Scores um 1 Prozentpunkt erfuhr. In der Summe ergab sich für die Responder eine signifikante absolute Reduktion des Reynolds Risk Scores um -3,7±4,1 Prozentpunkte ([-6,8;-0,5]; p=0,016) (Abb. 23). Dies entspricht einem um 33,3% geringeren Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren. 4 Responder erzielten eine Abstufung auf ein niedrigeres Risikoniveau. Die Zuordnung der Risikokategorien bei den anderen Respondern blieb unverändert.

Zur Erstuntersuchung belief sich der durchschnittliche Reynolds Risk Score der Non-responder auf 9,8±9,8%. Die Wertspanne der Reynolds Risk Scores erstreckte sich

dabei von 1% bis 43%. Zur 12-Monats-Untersuchung wiesen 10 Non-responder einen höheren Reynolds Risk Score auf als zur Erstuntersuchung, wobei die mittlere absolute Änderung bei $6,9 \pm 9,4$ Prozentpunkten lag. 5 weitere Non-responder präsentierten einen konstanten und die übrigen 3 eine Reduktion ihres Score-Wertes um -1 (2 Fälle) bzw. -7 Prozentpunkte. Demzufolge lag der 12-Monats-Mittelwert der Reynolds Risk Scores bei den Non-respondern bei $13,1 \pm 14,0\%$ mit einem zur Erstuntersuchung ähnlichen Minimum von 2%, aber einem höheren Maximum von 50%. Als absolute Änderung berechnete sich ein nicht-signifikanter Wert von $3,3 \pm 8,1$ Prozentpunkten ($[-0,7; 7,4]$; $p=0,100$) (Abb. 23), was eine Risikoerhöhung von 34,1% darstellt. Zur Erstuntersuchung wurde jeweils 6 Non-respondern ein niedriges und mildes, 5 ein moderates und einem ein hohes kardiovaskuläres Risiko zugeschrieben. Im Lauf der zwölfmonatigen Nachuntersuchung blieb eine Änderung des Risikogrades bei 12 Non-respondern aus, während 5 Non-responder hoch- und 1 Non-responder abgestuft werden konnten.

Weder zur Erst- noch zur 12-Monats-Untersuchung waren die durchschnittlichen Reynolds Risk Scores der beiden Response-Gruppen signifikant unterschiedlich. Die Änderungen innerhalb der Gruppen führten jedoch zu einem Abfall des p-Wertes von 0,667 auf 0,129.

3.7. Hypothetische Risiko-Scores für Responder

Bisher wurden die Ergebnisse der Responder stets mit denen der Non-responder verglichen, um den Einfluss der RDN auf den Blutdruck und konsekutiv auf das kardiovaskuläre Risiko zu analysieren. Da die Gruppe der Non-responder von der Theorie her bereits ganz andere Probanden umfasst, und sich in diesem Untersuchungskollektiv einige signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung und in den Ausgangswerten der Response-Gruppen gezeigt haben, wurden zusätzlich hypothetische Risiko-Scores zur Kontrolle geschaffen.

Im Prinzip wurden die Responder-Gruppen der FGCVRS08-, HeartScore- und Reynolds Risk Score-Gruppe als Ausgangskollektive genommen und es wurde für jeden der Responder ein hypothetischer Risiko-Score für die 12-Monats-Untersuchung berechnet. Zur Berechnung der hypothetischen Risiko-Scores wurden mit Ausnahme des 12-Monats-SPBD die entsprechenden 12-Monats-Werte aller Rechenparameter verwendet. Anstelle des realen 12-Monats-SPBD wurde entweder der SPBD der Erstuntersuchung eingesetzt oder ein um 10 mmHg höherer SPBD als zur Erstuntersuchung. Damit sollte verdeutlicht werden, wie sich das kardiovaskuläre Risiko des Individuums innerhalb des gleichen

Jahres entwickelt hätte, sofern keine RDN erfolgt und der SPBD auf dem gleichen Niveau geblieben oder sogar auf ein höheres Niveau gestiegen wäre. Für jede Risiko-Score-Gruppe wurden die hypothetischen Risiko-Scores mit den Erstwerten und mit den realen 12-Monats-Werten verglichen.

3.7.1. Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008

Bei den Respondern der FGCVRS08-Gruppe betrug der Mittelwert aller hypothetischen FGCVRS08, die mit einem unveränderten SPDB berechnet wurden, $42,9 \pm 21,6\%$. Die Differenz zur Erstuntersuchung belief sich auf $2,8 \pm 7,5$ Prozentpunkte (relative Änderung $+6,9\%$; $[-1,0; 6,5]$) und war nicht signifikant ($p=0,119$) (Abb. 24). Im Vergleich zum realen 12-Monats-FGCVRS08 zeigte sich jedoch ein hoch signifikanter Unterschied mit einer absoluten Differenz von $11,0 \pm 8,5$ Prozentpunkten ($[6,7; 15,2]$; $p < 0,001$). Somit hätten die Responder ein um $34,4\%$ höheres kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko besessen.

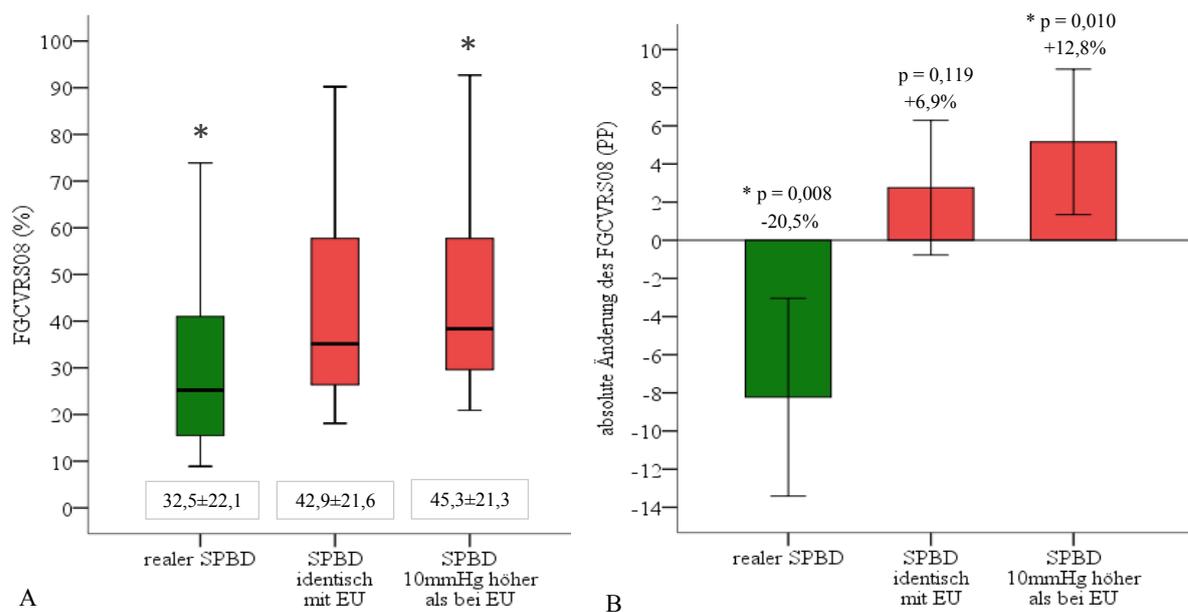


Abbildung 24. A) Reale und hypothetische FGCVRS08 12 Monate nach RDN. Zugehöriger Mittelwert \pm Standardabweichung im Kasten. B) Absolute und relative Änderung des FGCVRS08 über 12 Monate. Prozentzahl entspricht der zugehörigen relativen Änderung. * kennzeichnet signifikante Änderung ggü. der Erstuntersuchung mit Angabe des p-Wertes. FGCVRS08 (Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008); SPBD (systolischer Praxisblutdruck); EU (Erstuntersuchung); PP (Prozentpunkte).

Der Mittelwert aller hypothetischen FGCVRS08, die mit einem um 10 mmHg höheren SPBD als zur Erstuntersuchung berechnet wurden, lag mit $45,3 \pm 21,3\%$ signifikant höher als der Mittelwert der Erstwerte ($p=0,010$). Die zugehörige absolute Differenz betrug

5,2±8,1 Prozentpunkte (+12,8%; [1,1;9,2]) (Abb. 24). Gegenüber den realen 12-Monats-Werten ließ sich ebenfalls eine signifikante absolute Änderung von 13,4±7,9 Prozentpunkten ([9,4;17,3]; p<0,001) berechnen, was gegenüber dem realem 12-Monats-Wert einer Steigerung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos von 41,9% entspricht.

3.7.2. HeartScore

Der Mittelwert der hypothetischen HeartScores auf Basis eines mit dem Erstwert identischen SPBD betrug für die Responder der HeartScore-Gruppe 7,0±4,0% und wies eine nicht-signifikante Differenz von -0,3±1,8 Prozentpunkten (relative Änderung -4,1%; [-1,6;1,0]; p=0,774) zu den Erstwerten auf (Abb. 25). Der Vergleich mit den realen Risiko-Score-Werten der 12-Monats-Untersuchung erbrachte jedoch einen hoch signifikanten Unterschied von 2,3±1,2 Prozentpunkten ([1,5;3,1]; p<0,001). Somit läge das 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis um 48,9% höher als zur realen 12-Monats-Untersuchung.

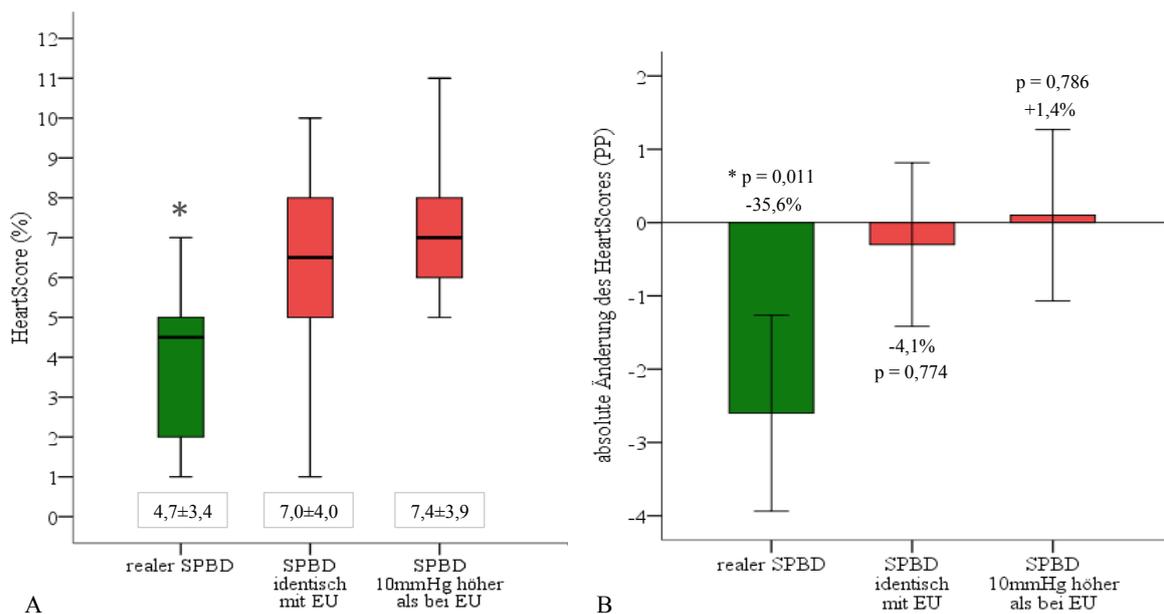


Abbildung 25. A) Reale und hypothetische HeartScores 12 Monate nach RDN. Zugehöriger Mittelwert±Standardabweichung im Kasten. B) Absolute und relative Änderung des HeartScores über 12 Monate. Prozentzahl entspricht der zugehörigen relativen Änderung. * kennzeichnet signifikante Änderung gegenüber der Erstuntersuchung mit Angabe des p-Wertes. SPBD (systolischer Praxisblutdruck); EU (Erstuntersuchung); PP (Prozentpunkte).

Der Durchschnitt der hypothetischen HeartScores mit einem um 10 mmHg erhöhten SPBD lag bei einem nicht wesentlich höheren Wert von 7,4±3,9%. Die absolute Änderung von 0,1±1,9 Prozentpunkten (relative Änderung +1,4%; [-1,2;1,4]) war mit einem weit

oberhalb des Signifikanzniveaus liegenden p-Wert von 0,786 verbunden (Abb. 25). Dagegen ließ sich gegenüber dem realen 12-Monats-HeartScore eine signifikante Differenz von $2,7 \pm 1,2$ Prozentpunkten ($[1,9;3,5]$; $p=0,007$) berechnen. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren wäre demnach um 57,4% erhöht.

3.7.3. Reynolds Risk Score

Für die hypothetischen Reynolds Risk Scores mit unverändertem SPBD ergab sich im Vergleich zur Erstuntersuchung ein um $1,3 \pm 3,6$ Prozentpunkte (relative Änderung +12,1%; $[-1,4;4,1]$) höherer Mittelwert von $12,3 \pm 5,2\%$. Diese Änderung erwies sich jedoch entsprechend eines p-Wertes von 0,292 als nicht-signifikant (Abb. 26). Im Gegensatz hierzu lagen die hypothetischen Reynolds Risk Scores im Vergleich zu den realen 12-Monats-Reynolds Risk Scores signifikant höher, wobei die absolute Differenz $5,0 \pm 3,0$ Prozentpunkte ($[2,7;7,3]$, $p=0,007$) und die relative Steigerung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos 68,2% betrug.

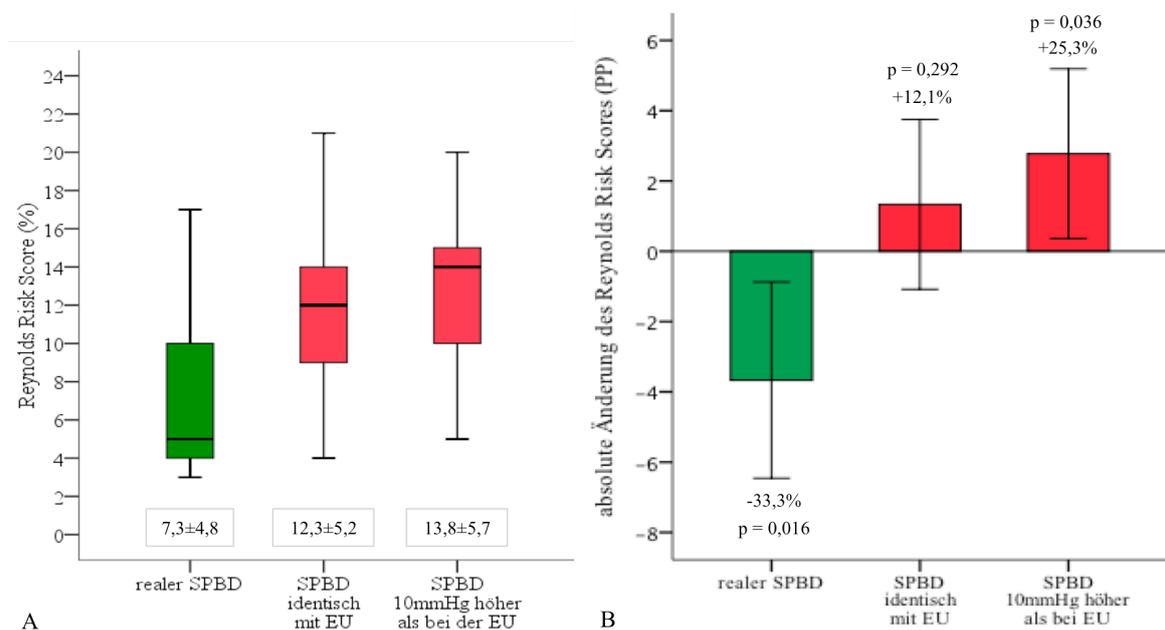


Abbildung 26. A) Reale und hypothetische Reynolds Risk Scores 12 Monate nach RDN. Zugehöriger Mittelwert±Standardabweichung im Kasten. B) Absolute und relative Änderung des Reynolds Risk Scores über 12 Monate. Prozentzahl entspricht der zugehörigen relativen Änderung. * kennzeichnet signifikante Änderung gegenüber der Erstuntersuchung mit Angabe des p-Wertes. SPBD (systolischer Praxisblutdruck); EU (Erstuntersuchung); PP (Prozentpunkte).

Der Mittelwert der auf Grundlage erhöhter SPBD berechneten hypothetischen Reynolds Risk Scores von $13,8 \pm 5,7\%$ differierte hingegen signifikant von den Erstwerten mit einer

absoluten Änderung von $2,8 \pm 3,6$ Prozentpunkten (relative Änderung $+25,3\%$; $[0,04;5,5]$; $p=0,036$) (Abb. 26). Ebenso unterschieden sich diese hypothetischen und die realen 12-Monats-Reynolds Risk Scores signifikant voneinander. Die zugehörige absolute Änderung betrug $6,4 \pm 2,8$ Prozentpunkte ($[4,3;8,6]$; $p=0,007$), was einer Erhöhung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos von $87,9\%$ entspricht.

3.8. Projektion

Im Abschnitt 3.7. wurde gezeigt, dass das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei Ansprechen auf die renale Denervation je nach betrachtetem Risiko-Score innerhalb eines Jahres um ca. 20-36% reduziert wird. Dies bedeutet, dass ca. 20-36% weniger Ereignisse in den nächsten 10 Jahren auftreten werden. Für die klinische Praxis ist primär relevant, welche Anzahl an Ereignissen demzufolge verhindert wird.

Die unten aufgeführte Hochrechnung (Tab. 14) geht von von einer Grundmenge von 100 Hypertonikern und einer Response-Rate von 70% aus. Diese Response-Rate wurde ausgewählt, da sie in den Simplicity-Studien HTN 1 und 2 und in dem Register, das dieser Arbeit zugrunde liegt, nachgewiesen wurde. Zudem stützen sich die Berechnungen auf den Mittelwert der Risiko-Scores in der jeweiligen Responder-Gruppe zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und 12-Monats-Untersuchung. Zusammengefasst lassen sich, je nach betrachtetem Risiko-Score, zwei bis sechs Ereignisse in den nächsten 10 Jahren verhindern.

	FGCVRS08	HeartScore	Reynolds Risk Score
Mittlerer Risiko-Score vor RDN	40,2%	7,3%	11,0%
Mittlerer Risiko-Score 1 Jahr nach RDN	32,5%	4,7%	7,3%
Absolute Risikoreduktion	-7,7 PP	-2,6 PP	-3,7 PP
Relative Risikoreduktion	-19,2%	-35,6%	-33,6%
Anzahl Ereignisse vor RDN	28 (28,1)	5 (5,1)	7 (7,7)
Anzahl Ereignisse nach RDN	22 (22,8)	3 (3,3)	5 (5,1)
Anzahl verhinderter Ereignisse	6	2	2

Tabelle 16. Projektion: Anzahl verhinderter Ereignisse. Der mittlere Risiko-Score entspricht dem Mittelwert des Risiko-Scores in der jeweiligen Responder-Gruppe. Absolute und relative Risikoreduktionen können von den in Abschnitt 3.7. berechneten divergieren, da sie nur auf Grundlage der Mittelwerte und nicht aus der Summe der einzelnen Änderungen berechnet wurden. Zahl in Klammern entspricht der Anzahl an Ereignissen mit Dezimalstelle. FGCVRS08 (Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008); RDN (renale Denervation); PP (Prozentpunkte).

3.9. Lineare Regressionsmodelle

Um die Zusammenhänge zwischen der Änderung des SPBD und der einzelnen Risiko-Scores genauer erfassen zu können, wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurde die Änderung des SPBD stets als unabhängige (x) und die Änderung des Risiko-Scores als abhängige Variable (y) definiert. Sowohl absolute als auch prozentuale Änderungen wurden für die Anfertigung von Regressionsmodellen verwendet. Als Patientenkollektiv dienten alle Responder und Non-responder, die sich für den jeweiligen Risiko-Score qualifiziert hatten.

3.9.1. Zusammenhänge zwischen absoluten Änderungen

Im ersten Modell wurde die absolute Änderung des FGCVRS08 gegen die zugehörige absolute Änderung des SPBD aufgetragen. Die bestmögliche Regressionsgerade erklärte 58,1% (R^2) bzw. 56,9% (angepasstes R^2) der Variationen des **FGCVRS08** und trug die Gleichung $y = 0,314x + 1,06$ (Abb. 27).

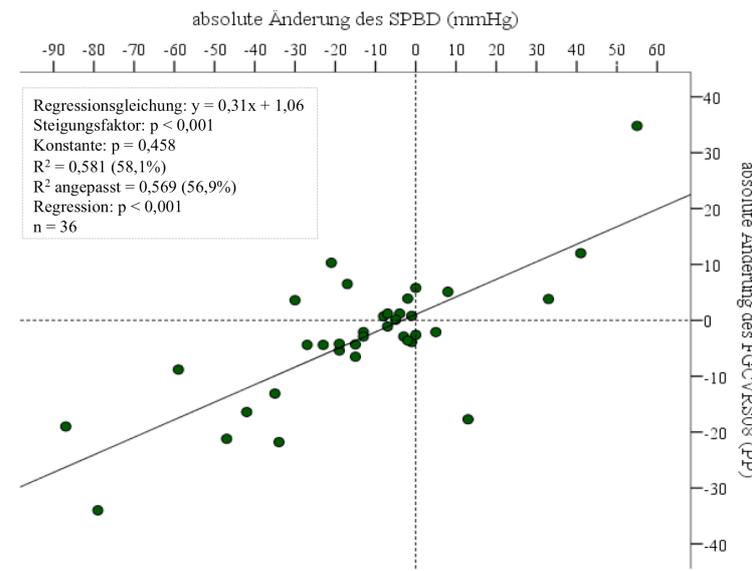


Abbildung 27. Zusammenhang zwischen absoluten Änderungen des systolischen Praxisblutdrucks (SPBD) und des Framingham General Cardiovascular Risk Scores 2008 (FGCVRS08). PP (Prozentpunkte); p (p-Wert); n (Anzahl).

Der p-Wert der Funktion lag bei $<0,001$. Für den Zusammenhang zwischen den absoluten Änderungen des **HeartScores** und des SPBD wurde eine Regressionsgerade ermittelt, die 61,4% bzw. 59,9% der HeartScores vorhersagen konnte. Die Regressionsgleichung lautete $y = 0,066x - 0,08$ und besaß ebenfalls einen p-Wert von $<0,001$ (Abb. 28).

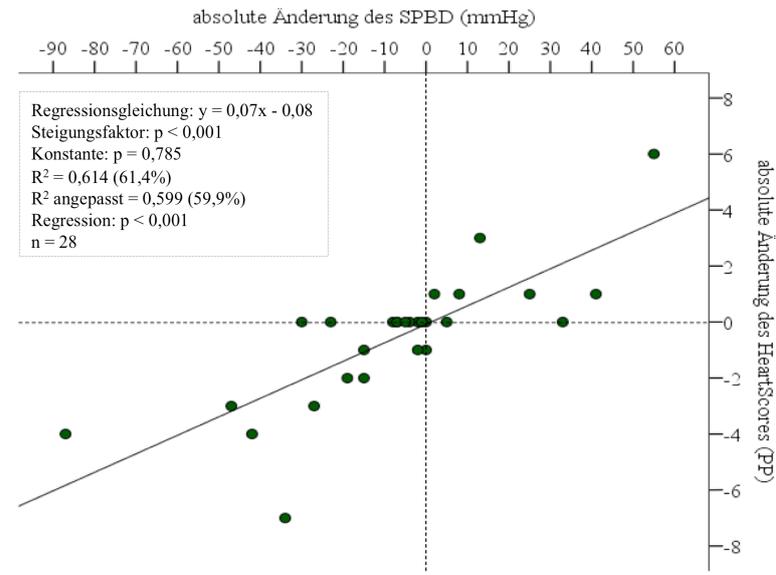


Abbildung 28. Zusammenhang zwischen absoluten Änderungen des systolischen Praxisblutdrucks (SPBD) und des HeartScores. PP (Prozentpunkte); p (p-Wert); n (Anzahl).

Eine weitere Regressionsanalyse beschreibt die Beziehung zwischen den absoluten Änderungen des **Reynolds Risk Scores** und des SPBD, wobei die lineare Funktion $y = 0,179x + 2,056$ einen niedrigen R^2 von 0,423 und einen angepassten R^2 von 0,400 besitzt (Abb. 29).

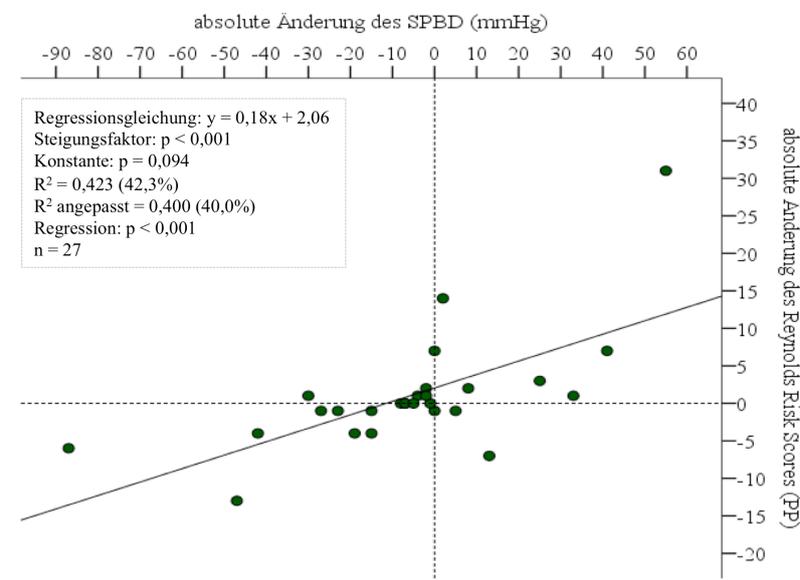


Abbildung 29. Zusammenhang zwischen absoluten Änderungen des systolischen Praxisblutdrucks (SPBD) und des Reynolds Risk Scores. PP (Prozentpunkte); p (p-Wert); n (Anzahl).

3.9.2. Zusammenhänge zwischen prozentualen Änderungen

Prozentuale Änderungen lassen im Gegensatz zu absoluten Änderungen stets den Ausgangswert einfließen. Deswegen sollte untersucht werden, ob die Vorhersagekraft einer linearen Ausgleichsgerade unter Heranziehung prozentualer Änderungen des SPBD und des Risiko-Scores zunimmt.

Für den **FGCVRS08** ergab sich eine statistisch hoch signifikante Regressionsgerade ($p < 0,001$) mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,654 und einem korrigierten Bestimmtheitsmaß von 0,644. Die Gleichung lautete $y = 2,235x + 10,891$ (Abb. 30).

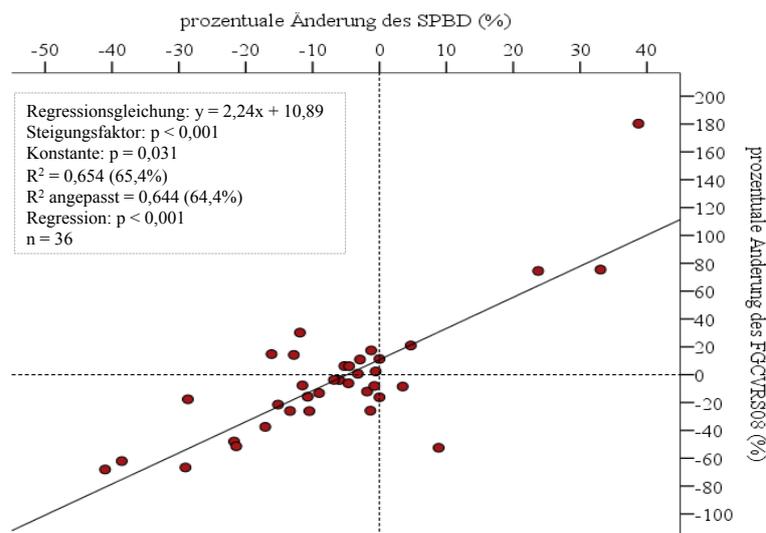


Abbildung 30. Zusammenhang zwischen prozentualen Änderungen des systolischen Praxisblutdrucks (SPBD) und des Framingham General Cardiovascular Risk Scores 2008 (FGCVRS08). p (p-Wert); n (Anzahl).

Die Gleichung für die Assoziation zwischen prozentualen Änderungen des **HeartScores** und des SPBD lautet $y = 2,170x + 5,248$. Diese Gerade erklärt 69,6% (R^2) bzw. 68,4% (korrigiertes R^2) der Variationen des HeartScores bei einem p-Wert von $< 0,001$ (Abb. 31).

Im letzten Regressionsmodell wird das Verhältnis zwischen den prozentualen Änderungen des **Reynolds Risk Scores** und des SPBD beschrieben ($y = 3,652 + 25,681$). Im Gegensatz zu dem Modell, welches sich den absoluten Änderungen widmet, besaß dieses ein hohes R^2 von 0,720 und ein angepasstes R^2 von 0,709. Die Regression ($p < 0,001$), der Regressionskoeffizient (3,652; $p < 0,001$) und die Konstante (25,681; $p = 0,003$) wiesen alle einen p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus auf (Abb. 32).

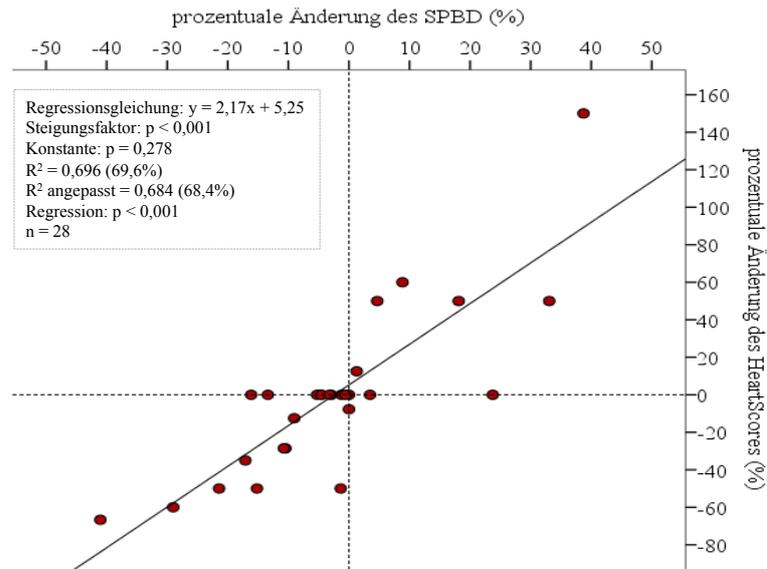


Abbildung 31. Zusammenhang zwischen prozentualen Änderungen des systolischen Praxisblutdrucks (SPBD) und des HeartScores. p (p-Wert); n (Anzahl).

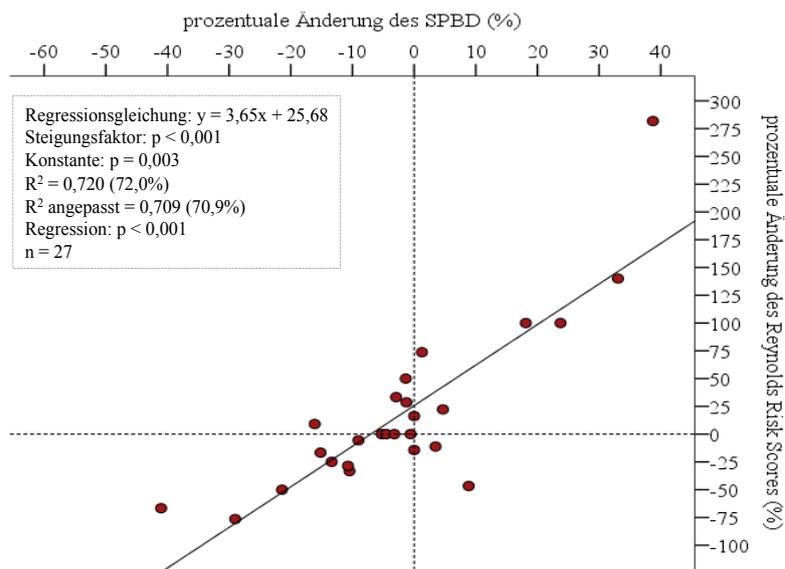


Abbildung 32. Zusammenhang zwischen prozentualen Änderungen des systolischen Praxisblutdrucks (SPBD) und des Reynolds Risk Scores. p (p-Wert); n (Anzahl).

4. Diskussion

Therapieresistenz stellt ein gravierendes Problem in der Behandlung des arteriellen Blutdrucks dar. Da die konservativen Therapiemöglichkeiten bei einem beträchtlichen Anteil der Hypertoniker keine ausreichende Kontrolle gewährleisten, wurde nach einem alternativen Therapieverfahren geforscht und schließlich die minimal-invasive, kathetergestützte, renale sympathische Denervation entwickelt.

Da etablierte antihypertensive Maßnahmen (z.B. Medikamente oder Lebensstiländerung) in der Regel mit einer Senkung des kardiovaskulären Risikos vergesellschaftet sind und bezüglich der theoretischen Risikoveränderung nach RDN bislang keine klinischen Daten existieren, war die Zielsetzung dieser Doktorarbeit die Evaluation der RDN bezüglich ihres Potenzials zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Hierfür wurde bei einem Gesamtkollektiv aus 67 Patienten mit nahezu gleicher Anzahl an Respondern und Non-respondern (36 vs. 31) zu zwei Zeitpunkten – Erstuntersuchung vor RDN und 12 Monate nach RDN – der systolische und diastolische Praxisblutdruck untersucht sowie etablierte kardiovaskuläre Risiko-Scores und einfließende Parameter berechnet bzw. analysiert.

Die errechnete Blutdrucksenkung im Gesamtkollektiv (SPBD/DPBD -14/-4 mmHg; $p < 0,001$) war signifikant und vergleichbar mit den Ergebnissen des Global Symplicity Registers, aber niedriger im Vergleich zu den erzielten Reduktionen in der Symplicity HTN-1 und -2 Studie (Tab. 6). Diese Differenz muss natürlich mit Blick auf die höhere Rate an Non-response beurteilt werden. Die Responder des Gesamtkollektivs zeigten nämlich signifikante Senkungen von rund -33/-9 mmHg ($p < 0,001$), die mit denen von Symplicity HTN-1 und -2 (-23/-11 bzw. -28/-10 mmHg) eher übereinstimmen, während Non-responder nicht nur einen unveränderten, sondern sogar einen signifikant erhöhten SPBD bei konstantem DPBD aufwiesen (+8/+1 mmHg, $p = 0,007$). Diese bei den Non-respondern beobachteten Veränderungen sind nicht überraschend, weil Blutdruckanstiege klinisch zu erwarten sind, wenn eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie fortlaufend unkontrolliert bleibt.

In der HTN-2 Studie¹¹¹ wurde beschrieben, dass die Mehrheit der Responder (ca. 70%) genau genommen eine Senkung des SPBD um mindestens 20 mmHg erfuhr. Diese Feststellung konnte in dieser Arbeit (ca. 61%) bestätigt werden. Ebenso bestätigte sich die in früheren Studien^{107,124,125} nachgewiesene Rolle des Ausgangs-SPBD als Prädiktor für ein erfolgreiches Ansprechen auf die RDN. Dabei stieg nicht nur die Response-Rate

(normal 0%, Hypertonie-Grad I-III: 21,1% / 66,7% / 94,7%) sondern auch die absolute Blutdruckreduktion mit der Höhe des pre-prozeduralen SPBD (Hypertonie-Grad I-III: -14/-24 / -44 mmHg).

Darüber hinaus fiel auf, dass die Gruppe der Responder signifikant älter war als die Gruppe der Non-responder ($66,8 \pm 8,9$ vs. $60,9 \pm 10,6$ Jahre; $p=0,019$). In der detaillierten Analyse der Altersverteilung ließ sich außerdem feststellen, dass die Altersgruppen 70-79 Jahre und ≥ 80 Jahre fast 50% der Responder umfassten, während bei den Non-respondern weniger als ein Viertel ≥ 70 Jahre alt war. Gleichzeitig betrug der Anteil der Patienten unter 50 Jahren bei den Respondern 0% und bei den Non-respondern fast 20%. Diese Verteilungen mögen auf Zufall beruhen, lassen aber auch die Hypothese zu, dass Patienten höheren Alters eher von der renalen Denervation profitieren. Dass ein höheres Lebensalter auch mit einer stärkeren Blutdrucksenkung einhergeht, lässt sich jedoch nicht aussagen. Anzumerken ist, dass das Alter in bisherigen wissenschaftlichen Analysen noch nicht als positiver Prädiktor identifiziert worden ist.

Weitere Faktoren, die in multivariaten Analysen der HTN-3-Studie einen positiven prädiktorischen Wert besaßen, sind die Anzahl der Ablationspunkte ($>14-16$), die Vier-Quadranten-Ablation, die Einnahme von Aldosteron-Antagonisten und der Verzicht auf Vasodilatoren¹²⁴. Letztere beiden werden jedoch kontrovers diskutiert und bedürfen weiterer Prüfung. Eine inadäquate Denervation ist laut post-hoc Analyse einer der wesentlichen Gründe für das Scheitern der Symplicity HTN-3 Studie. Weniger als 5% der Patienten erhielten mindestens 4 Ablationen in jedem der vier Quadranten, zudem waren Tiefe und Zirkumferenz der Ablationen unzureichend, sodass eine erfolgreiche Denervation möglicherweise nur in 10-15% der Fälle erzielt wurde¹⁴⁰. Darüber hinaus zeigen aktuelle Forschungsergebnisse, dass Ablationspunkte nicht nur im distalen Abschnitt der Nierenarterie gesetzt werden sollten, sondern auch im proximalen Segment von großen Gefäßästen, da sympathische Nerven hier ebenfalls näher am Lumen verlaufen als im proximalen Bereich der Hauptarterie¹⁴¹. Kombinierte Ablationen von Hauptarterie und Gefäßästen (Y-Technik) erzielten höhere signifikante Blutdrucksenkungen als eine isolierte Ablation im Hauptgefäß^{142,143}. Trotz dieser Erkenntnisse stellt die anatomische Variabilität eine Hürde dar, sodass die Entwicklung von Mapping-Systemen hilfreich sein wird, die Effektivität der RDN zu steigern.

Grundlegendes Problem ist und bleibt der Mangel an sicheren Response-Prädiktoren, vor allem an solchen, die sich auf pre-prozedurale Patientencharakteristika beziehen. Die Lösung dieses Problems durch weiterführende Untersuchungen auf pathophysiologischer

und klinischer Ebene wird maßgeblich dazu beitragen, die Stellung der RDN als zuverlässiges, effektives Therapieverfahren zu untermauern.

In beiden Response-Gruppen und zu beiden Untersuchungszeitpunkten fielen das mittlere HDL-Cholesterin und CRP normwertig und das mittlere Gesamtcholesterin leicht erhöht aus. Eine signifikante Änderung dieser Parameter zwischen den Untersuchungszeitpunkten war demnach nicht festzustellen, wobei Cholesterinsenker von einer signifikant höheren Zahl an Respondern eingenommen wurden. In der Mehrheit der Fälle wurde die antilipidämische Medikation jedoch nicht umgestellt. Diese Beobachtungen verdeutlichen, dass die RDN weder den Lipidhaushalt noch inflammatorische Prozesse positiv oder negativ zu beeinflussen vermag.

Beim Vergleich der Erstwerte beider Response-Gruppen fiel auf, dass die Responder einen höheren mittleren Risiko-Score besaßen, wobei der Unterschied nur in der FGCVRS08-Gruppe signifikant war. Diese Differenz lässt sich hauptsächlich durch das tendenziell höhere Alter, den signifikant höheren SPBD und im Fall des FGCVRS08 zusätzlich durch die größere Zahl an Diabetikern in der Responder-Gruppe erklären.

In allen drei Responder-Gruppen lag nach zwölf Monaten eine signifikante Senkung des zugehörigen Risiko-Scores vor. Dabei wiesen mindestens 80% der Responder (FGCVRS08-Gruppe 83,3%, HeartScore-Gruppe 80% und Reynolds Risk Score-Gruppe 88,9%) eine Reduktion ihres Risiko-Scores auf. Von diesen Respondern erfuhren ca. 50% zusätzlich eine Absenkung ihrer Risikostufe. Der einzige Rechenparameter, der sich in dieser Zeit ebenfalls signifikant senkte, war der SPBD. Alle weiteren Variablen blieben im Mittel statistisch unverändert. Zusammengefasst konnte eine absolute Risikoreduktion von ca. 2,6-8,2 Prozentpunkten bzw. eine relative Risikoreduktion um ca. 20-36% (FGCVRS08 -20,5%, HeartScore -35,6%, Reynolds Risk Score -33,3%) durch die renale Denervation erzielt werden. Mit anderen Worten: Voraussichtlich werden 20-36% der vorhergesagten kardiovaskulären Ereignisse in den nächsten 10 Jahren verhindert.

Bei den Non-respondern hingegen trat ein nicht signifikanter, sich in der Tendenz jedoch andeutender Anstieg der Risiko-Scores auf. Die überwiegende Mehrheit der Non-responder zeigte eine Erhöhung ihrer Risiko-Scores (FGCVRS08-Gruppe 61,1%, HeartScore-Gruppe 88,9%, Reynolds Risk Score-Gruppe 83,3%) und gleichzeitig eine Zunahme ihres Risikograds. Keiner der Rechenparameter änderte sich um einen statistisch signifikanten Betrag, wobei die beobachtete Erhöhung des SPBD um 8 mmHg unter den Non-respondern der HeartScore- und Reynolds Risk Score-Gruppe nur knapp nicht

signifikant war. Der Anstieg der Risiko-Scores unter den Non-respondern ist somit vor allem Folge der Alterung der Patienten und der tendenziellen Zunahme des SPBD.

Aufgrund dieser Entwicklungen kam es zu einer graduellen Angleichung der mittleren Risiko-Scores der Responder und Non-responder mit Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschieds zur 12-Monats-Untersuchung. Zusammengefasst scheinen sich sämtliche Änderungen der Risiko-Scores hauptsächlich auf die Änderung des SPBD und das Altern zurückführen zu lassen. Insbesondere die Senkung der Risiko-Scores in den Responder-Gruppen ist im Wesentlichen der Reduktion des SPBD zuzuschreiben.

Die Berechnung hypothetischer Risiko-Scores sollte zum einen der Überprüfung obiger Schlussfolgerung dienen und zum anderen verdeutlichen, wie sich das kardiovaskuläre Risiko der Patienten ohne RDN und ohne erzielte Blutdruckoptimierung entwickelt hätte. Die hypothetischen Risiko-Scores stellen gewissermaßen eine fiktive Kontrollgruppe dar, bei welcher der SPBD nach einem Jahr durchgehend unverändert oder um 10 mmHg angestiegen ist und die ansonsten identische Rechenparameter besitzt. Vom Prinzip her müssten die hypothetischen 12-Monats-Risiko-Scores mit unverändertem SPBD den realen Erstwerten weitestgehend gleichen, sofern andere Rechenparameter konstant blieben. Diese Annahme bestätigte sich in den durchgeführten Berechnungen. Dabei lagen die genannten hypothetischen Risiko-Scores der FGCVRS08- und Reynolds Risk Score-Gruppe nicht signifikant höher als die realen Erstwerte. Diese kleine Differenz ist vor allem im Rahmen des Altersanstiegs zu sehen. In der HeartScore-Gruppe hingegen fiel der hypothetische Risiko-Score mit unverändertem SPBD nicht signifikant niedriger aus. Hier mag eine Optimierung der Lipidwerte beim Einzelnen dem Effekt der Alterung entgegengewirkt haben.

Ein Vergleich dieser hypothetischen Risiko-Scores mit dem realen 12-Monats-Wert ermöglicht eine Verdeutlichung des wahren Effekts der RDN auf das zukünftige individuelle kardiovaskuläre Risiko. Bei sämtlichen Vergleichen zeigte sich ein statistisch signifikanter bis hoch signifikanter Unterschied. Insgesamt hätten die Responder bei einem Gleichbleiben oder Ansteigen des SPBD im Folgejahr ein deutlich höheres mittleres kardiovaskuläres Risiko aufgewiesen, als es 12 Monate nach RDN tatsächlich der Fall war (bei gleichgebliebenem SPBD um ca. 34% (FGCVRS08), 49% (HeartScore) bzw. 68% (Reynolds Risk Score) höher, bei um 10 mmHg erhöhtem SPBD um ca. 42%, 57% bzw. 88% höher).

Insgesamt lassen diese Erhebungen die Schlussfolgerung zu, dass die hier mittels RDN erzielte Blutdruckreduktion nicht nur dem Effekt der Alterung trotz und eine Erhöhung

des kardiovaskulären Risikos im folgenden Jahr abwendet, sondern darüber hinaus eine deutliche Senkung des kardiovaskulären Risikos für die Zukunft realisiert.

Das Ziel der Regressionsanalyse war zum einen die Bestätigung und die genauere Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen den Änderungen des SPBD und des kardiovaskulären Risikos. Zum anderen sollte eine Funktion generiert werden, die zuverlässig vorhersagen kann, in welchem Umfang sich das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten bis zum nächsten Lebensjahr verändert haben wird, sollte es zwischenzeitlich zu einer Blutdruckänderung kommen. Die beste Modellanpassung wurde durchweg mit linearen Regressionsfunktionen erreicht. Dabei wies jede der Regressionen einen p-Wert von $<0,001$ auf. Das angepasste Bestimmtheitsmaß für den Zusammenhang zwischen absoluten Änderungen betrug 56,9% für den FGCVRS08, 59,9% für den HeartScore und 40,0% für den Reynolds Risk Score. Bei der Regressionsanalyse der prozentualen Änderungen ergaben sich höhere angepasste Bestimmtheitsmaße von jeweils 64,4%, 68,4% und 70,9%.

Diese Ergebnisse bestätigen zunächst die generelle Existenz eines statistisch hoch signifikanten linearen Zusammenhangs zwischen den Änderungen des SPBD und der Risiko-Scores. Gleichzeitig erweisen sich relative Zahlen als bessere Prädiktoren im Vergleich zu den zugehörigen absoluten Zahlen. Gemessen an heutigen Qualitätsstandards besitzen die Regressionsgleichungen mit absoluten Änderungen jedoch eine unzureichende und die Funktionen mit prozentualen Änderungen zumindest eine akzeptable, wenn auch nicht optimale Vorhersagekraft.

An dieser Stelle muss bedacht werden, dass bei der Regressionsanalyse primär eine Funktion bestimmt wird, die so gut wie möglich mit vorgegebenen Daten übereinstimmt. Die Entwicklung der individuellen Risiko-Scores hing aber nicht immer nur von der Blutdruckänderung und vom Altersanstieg ab, sondern wurde teilweise auch von Änderungen anderer Risikoparameter wesentlich beeinflusst. Die univariable Regressionsgleichung kann somit einzelne Datenpaare nicht hinreichend erklären, weil letztere stark multifaktoriell bedingt sind.

Eine weitere Erklärung für die begrenzte Vorhersagekraft der linearen Regressionsmodelle wäre, dass der SPBD von vornherein nicht streng linear in die Risikofunktionen einfließt, sondern beispielsweise kurvenförmig. Eine systematische Evaluation des FGCVRS08¹²⁶ zeigte jedoch auf, dass der Score-Wert von Männern und Frauen aller Altersgruppen proportional mit dem SPBD ansteigt, sofern alle weiteren Variablen dem nationalen Durchschnitt entsprechen und unverändert bleiben. Gleichzeitig variierte aber die Steigung

des linearen Zusammenhangs in Abhängigkeit von der Altersgruppe und vom Geschlecht. Eine weitere Problematik der durchgeführten Regressionsanalysen mag demnach auch die Heranziehung der Daten aller männlichen und weiblichen Patienten ungeachtet des Alters sein. Zusammengefasst ist die etwas niedrige Vorhersagekraft einzelner Regressionsmodelle vor allem Folge des teilweise unvorteilhaft gewählten Datenmaterials. Trotzdem bieten sich die Regressionsfunktionen mit prozentualen Änderungen zumindest als orientierendes Hilfsmittel an.

Zur Generierung der Regressionsmodelle wäre es zweifelsohne sinnvoller gewesen, nur diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die abgesehen vom Blutdruck durchweg stabile Rechenparameter vorzuweisen hatten. Ein solches Vorgehen hätte jedoch die Festlegung von arbiträren Grenzwerten erfordert und die Zahl geeigneter Patienten stark reduziert. Aus letzterem Grund wurde auch auf separate Analysen für Männer und Frauen sowie für verschiedene Altersgruppen verzichtet. Diese Aspekte müssen zwingend bei Folgestudien mit größeren Patientenzahlen berücksichtigt und umgesetzt werden, um zuverlässigere grafische Vorhersagemodelle zu schaffen.

Schlussendlich bleibt der Grundgedanke einer Visualisierung der Beziehung zwischen Blutdruckreduktion und Risikoreduktion vor allem für die klinische Praxis interessant. Die grafische Darstellung könnte ein hilfreiches Mittel bei der kurzfristigen Risikostratifizierung darstellen, weil sie dem Arzt ermöglicht, den Einfluss einer Blutdruckänderung einfacher und schneller zu erfassen. Darüber hinaus könnten Patienten eine stärkere Motivation zur Befolgung therapeutischer Vorgaben entwickeln, wenn ihnen der Effekt einer Blutdruckreduktion veranschaulicht wird.

Ein Aspekt, der im Vorfeld nicht angesprochen wurde, ist die unterschiedliche absolute Höhe der einzelnen Risiko-Scores zur Erst- und 12-Monats-Untersuchung. Insbesondere der FGCVRS08 fiel sichtlich höher aus als der HeartScore und der Reynolds Risk Score, wobei auch letztere beide trotz annähernd gleichem Patientenkollektiv differierten. Grund hierfür ist zum einen, dass der FGCVRS08 als einziger Risiko-Score Diabetiker, die erfahrungsgemäß höhere kardiovaskuläre Risiken aufweisen als Nicht-Diabetiker, mit einschließt. Darüber hinaus muss die unterschiedliche Bandbreite an Endpunkten, die von den einzelnen Risiko-Scores erfasst wird, berücksichtigt werden. Generell setzt sich der endgültige Risiko-Score aus den einzelnen Risiken für spezifische kardiovaskuläre Erkrankungen zusammen. Folglich ergibt sich beim Risiko-Score mit dem größten Umfang an Endpunkten – in diesem Fall der FGCVRS08 – auch der höchste absolute Score-Wert und die größte absolute Änderung im Verlauf der Nachbeobachtung. Vor diesem

Hintergrund ist ein direkter Vergleich der Risiko-Score-Werte unsachgemäß und benötigt eine Rekalibrierung auf einen gemeinsamen Satz an Endpunkten.

Des Weiteren wurden diese Risiko-Scores auf Grundlage verschiedener Populationen entwickelt. Während der FGCVRS08 und Reynolds Risk Score von amerikanischen Kohorten (Hoch-Risiko-Population) mit vorwiegend weißen Personen der Mittelschicht abgeleitet wurden, basiert der HeartScore auf europäischen Kohortenstudien, darunter auch die deutsche MONICA Augsburg Kohortenstudie. Ereignis- und Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb dieser Kohorten werden schließlich zur Berechnung der relativen Risiken und Risikokoeffizienten einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren verwendet. Letztere beiden fallen natürlich unterschiedlich aus, wenn die Inzidenz- und Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen zwischen den Populationen stärker variieren¹²⁷. Die differierenden absoluten Risiken sind somit auch auf die uneinheitliche Gewichtung ein und desselben Rechenparameters zurückzuführen.

In diesem Zusammenhang stellt sich natürlich die Frage, ob Risiko-Scores uneingeschränkt auf andere Populationen und Subgruppen übertragen werden können. Untersuchungen haben gezeigt, dass der Framingham Risk Score systematisch das absolute Risiko für koronare Herzerkrankung/Myokardinfarkt in Hoch-Risiko-Populationen unterschätzt und in Niedrig-Risiko-Populationen wie Deutschland überschätzt¹²⁷⁻¹²⁹. Da der FGCVRS08 ebenfalls auf der Framingham Kohorte beruht, ist es naheliegend, dass er diese Defizite teilt. Des Weiteren zeigte eine Analyse von Cook et al.¹³⁰, dass der FGCVRS08 im Gegensatz zum Reynolds Risk Score eine mangelhafte Genauigkeit bei der Vorhersage von kardiovaskulären Risiken innerhalb multiethnischer Populationen besitzt und primär Patienten mit mittlerem Risiko zu ungenau kategorisiert. Der FGCVRS08 steht mit seinen Limitationen jedoch nicht allein. Einzelne Evaluationen befanden, dass die SCORE Risikofunktion ebenfalls zur Unter- bzw. Überschätzung von absoluten kardiovaskulären Risiken in ausgewählten europäischen Populationen neigt^{131,132}. Dieses Problem konnte beim HeartScore mittels einer Rekalibrierung des Algorithmus anhand nationaler ursachenspezifischer Mortalitätsdaten behoben werden. Zusammengefasst leidet die qualitative Vorhersagekraft eines Risiko-Scores umso mehr, je stärker das kardiovaskuläre Grundrisiko der Testpopulation von dem der Ursprungkohorte differiert und je heterogener die Testpopulation ist¹³³.

In dieser Arbeit lag eine fast ausschließlich kaukasische Population mit mehrheitlich deutscher oder europäischer Abstammung vor. Folglich handelte es sich vornehmlich um ein ethnisch homogenes Patientenkollektiv mit einem niedrigen kardiovaskulären

Grundrisiko. Angesichts obiger Erläuterungen ist es durchaus denkbar, dass eine systematische Überschätzung der hier berechneten FGCVRS08 vorliegt, die zur Diskrepanz zwischen den absoluten Risiko-Scores zusätzlich beiträgt.

Darüber hinaus offenbarten der FGCVRS08 und der SCORE Score Schwächen bei der Risikostratifizierung von Diabetikern. Während der FGCVRS08 das kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern systematisch unterschätzte, ergaben sich beim SCORE Score, der den Diabetes gar nicht erst als Variable berücksichtigt, sondern nur eine nachträgliche Multiplikation mit einem vordefinierten Faktor (Faktor 2 für Männer und Faktor 4 für Frauen) vorschlägt, systematisch zu hohe absolute Risiken^{120,134,135}. Beschriebene Fehlschätzungen sind zum einen durch die geringe Prävalenz von Diabetikern in den Ursprungskohorten¹¹⁷ (FGCVRS08: 4% der Frauen und 7% der Männer) und zum anderen durch die zu wenig differenzierende Auslegung des Diabetes als fixer Multiplikationsfaktor oder als dichotome Variable zu erklären. Die Implementierung kontinuierlicher Diabetes-relevanter Variablen (z.B. HbA_{1c}, Nüchtern glukose oder 2-Stunden-Glukose des OGTT) ermöglichen hingegen eine Abstufung des Diabetes-attributablen Risikos und somit eine verbesserte Risikovorhersage¹²³. Aus eben diesen Gründen wurden Diabetiker in dieser Dissertation von der HeartScore-Gruppe ausgeschlossen. Eine Berechnung des FGCVRS08 erfolgte dennoch für neun Diabetiker, da diese Subgruppe zumindest in einem Risiko-Score repräsentiert sein sollte.

Generell stellt die rein qualitative und nicht quantitative Erfassung von gewissen Parametern ein Problem dar. Zum Beispiel beim Risikofaktor Rauchen erfolgt keine Differenzierung nach Anzahl der Zigaretten pro Tag oder Dauer des Nikotinabusus. Auch bei der Familienanamnese wird nicht erhoben welches Familienmitglied oder wie viele Familienmitglieder einen Herzinfarkt erlitten haben. Diese Tatsache bietet Raum für Über- oder Unterschätzungen des individuellen kardiovaskulären Risikos.

Außerhalb dieser auf die Populationen bezogenen Einschränkungen weisen Risiko-Scores auch allgemeine Schwachstellen auf, welche die Gültigkeit der berechneten absoluten Risiken in Frage stellen. Eine davon ist die Ungenauigkeit der Vorhersage bei Auftreten von Extremwerten oder einer unvorteilhaften Anzahl an abnormalen Werten. Eine Arbeit von Wilson et al. zeigte, dass die Risikovorhersage am präzisesten ist, wenn die Risiko-parameter eines Individuums moderate Abweichungen von der Norm zeigen und eher in der Mitte des zugelassenen Wertintervalls liegen und wenn nicht übermäßig viele Risikofaktoren auftreten¹⁸. Insbesondere die Anpassung von Werten, die über dem oberen Grenzwert angesiedelt sind, führe zum Unterschätzen des individuellen Risikos¹³³. Bei

Patienten der Risiko-Score-Gruppen mussten Anpassungen an den oberen Grenzwert vor allem aufgrund eines zu hohen Alters oder Blutdrucks erfolgen. Nur in wenigen Fällen und ausschließlich beim HDL-Cholesterin wurde eine Angleichung eines zu niedrigen Wertes an den unteren Grenzwert vorgenommen.

Neben dieser Problematik existieren weitere kritische Faktoren, die zweifelsohne diskussionswürdig sind, deren Erörterung jedoch den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Fakt ist, dass es sich bei der Entwicklung von Risiko-Scores stets um eine Gratwanderung zwischen qualitativem Anspruch und den Möglichkeiten der Mathematik handelt. Der FGCVRS08, der SCORE/HeartScore und der Reynolds Risk Score setzen neben wenigen anderen Risiko-Scores derzeit den Maßstab im Bereich der Score-basierten Risikostratifizierung und liefern mit ihren individuellen Konzepten die Grundlage zur Generierung neuer Risikoalgorithmen. Einige mathematische und somit auch qualitative Limitationen müssen schlichtweg hingenommen und in der Auswertung und Interpretation der Risiko-Scores berücksichtigt werden.

Schlussendlich darf an der Genauigkeit einiger in dieser Arbeit berechneten absoluten Score-Werte durchaus gezweifelt werden. Eine definitive Aussage darüber, ob und in welchem Maß die ermittelten Risiko-Scores in Wirklichkeit von den „wahren“ individuellen kardiovaskulären Risiken abweichen, kann im Rahmen dieser Dissertation jedoch nicht getätigt werden. Dieser Umstand erklärt aber nicht zwangsläufig alle zuvor gezogenen Schlussfolgerungen für nichtig. Eine prospektive Studie von Hense et al.¹²⁸, in der die Framingham Risikofunktion für koronare Herzerkrankung an der MONICA Augsburg und PROCAM Kohorte validiert wurde, stellte zum einen eine durchgehende Überschätzung des koronaren Risikos für beide deutsche Kohorten fest und zum anderen, dass das Verhältnis aus überhöhtem Schätzwert und tatsächlich beobachtetem kardiovaskulärem Risiko in allen Altersgruppen konstant bei 2-3 lag. Eine adäquate Anpassung der geschätzten Risiken an die reellen Risiken ist somit durch den Einsatz eines Korrekturfaktors einfach zu bewerkstelligen. Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass die individuellen absoluten Risiko-Scores zu beiden Zeitpunkten in gleichem Maß über - oder unterschätzt werden, womit das Verhältnis beider Scores zueinander - unabhängig von der Richtigkeit der absoluten Risiken - weiterhin aussagekräftig bleibt. Somit hat die Kernaussage dieser Doktorarbeit weiter Bestand.

In den kommenden Jahren wird die Weiterentwicklung, Verbesserung und Validierung von Risikoalgorithmen im Zentrum der Forschung stehen. Schließlich gilt es Risiko-Scores als wesentlichen Bestandteil der individuellen Risikostratifizierung und der therapeutischen

Entscheidungsfindung weiter zu etablieren. Dies kann nur geschehen, wenn Risiko-Scores eine hinreichende Genauigkeit und Zuverlässigkeit besitzen bezüglich der Unterscheidung von Patienten mit niedrigem und hohem kardiovaskulärem Risiko und der Identifizierung von Patienten, die einer Therapie bedürfen und von ihr profitieren. Eine neue Entwicklung stellen selbstlernende künstliche neuronale Netzwerke dar, die durch Eingabe ausreichend vieler Beispielfälle Modelle generieren, die schließlich zur Risikoabschätzung eingesetzt werden können. Mehrere Studien haben bereits dargelegt, dass eben diese neuronalen Netze eine genauere Vorhersagekraft besitzen als traditionelle statistische Methoden wie zum Beispiel logistische Regressionsmodelle^{136,137}.

Die kurzfristige Risikovorhersage anhand von Risiko-Scores hat sich in der klinischen Praxis unweigerlich als vorteilhaft erwiesen und scheint der Risikostratifizierung durch Klinikärzte überlegen zu sein¹²⁵. Allerdings ergeben sich aufgrund der gewichtigen Stellung des Alters insbesondere bei jungen Menschen einige wesentliche Schwächen. Zum einen beeinflussen moderate Erhöhungen von Risikofaktoren nur unzureichend das individuelle 10-Jahres-Risikoniveau und zum anderen ergeben sich auch bei starker Erhöhung multipler Risikofaktoren zu selten Risiko-Scores von $\geq 10\%$ ^{50,126}. Dies soll nicht bedeuten, dass 10-Jahres-Risikovorhersagen bei jungen Menschen inakkurat sind. Die Problematik liegt eher darin, dass der kumulative Schaden eines moderat oder stark erhöhten Risikofaktors über einen langen Zeitraum hinweg unterschätzt wird. Einige Publikationen^{50,138} haben bereits gezeigt, wie stark 10-Jahres-Risiken und Lebenszeitrisiken auseinanderklaffen können. Ein eindrucksvolles Beispiel lieferte die Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study¹³⁹ in der mehr als 90% der 32- bis 47-jährigen Studienteilnehmer ein 10-Jahres-KHK-Risiko von unter 10% besaßen, 50% von ihnen gleichzeitig aber ein Lebenszeitrisiko von $\geq 39\%$ aufwiesen. Mit Blick auf diese Tatsachen verspricht der Gewinn einer signifikanten nachhaltigen Blutdruckreduktion für das kardiovaskuläre Lebenszeitrisiko noch größer auszufallen als es für das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko bereits der Fall zu sein scheint. Des Weiteren wird deutlich, dass jede adäquate Risikostratifizierung nicht nur der Berücksichtigung des kurzfristigen, sondern auch des langfristigen kardiovaskulären Risikos bedarf.

Bisher wurde der vorteilhafte Effekt der RDN auf das kardiovaskuläre Risiko stets auf den Einfluss ihrer blutdrucksenkenden Wirkung reduziert. Tierversuche, Fallberichte und prospektive Studien zeigen jedoch auf, dass die RDN zahlreiche weitere Risikofaktoren und Erkrankungen, die ebenfalls durch systemische sympathische Hyperaktivität gekennzeichnet sind, positiv zu beeinflussen vermag: Glukose-Metabolismus (Erhöhung

der Insulinsensitivität, Senkung der Nüchtern- und 2-Stunden-Glukose, des Nüchterninsulins und des HbA_{1c})^{1,2}, Herzrhythmusstörungen (anti-arrhythmischer Effekt bezüglich Vorhofflimmern^{3,4,144,145} oder ventrikulären Tachykardien^{5,146}), Herzstruktur und -funktion (Reduktion der linksventrikulären Masse und des Remodellings sowie Verbesserung der Myokardperfusion)^{6,7,147,148}, Nierenfunktion (renoprotektive Wirkung über die Blutdrucksenkung hinaus¹⁰⁷ und Reduktion einer Mikro/Makroalbuminurie⁸), arterielle Gefäßsteifigkeit (peripheres vaskuläres Re-Remodelling), OSAS (Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index und post-apnoeischer Blutdruckerhöhungen)^{2,3,149} und polyzystisches Ovarialsyndrom (Senkung des Blutdrucks und der Albuminurie, Erhöhung der Insulinsensitivität und der GFR)⁹.

Folglich ist anzunehmen, dass das gesamte risikoreduzierende Potential der RDN weit über der durch Blutdrucksenkung allein erzielbaren Risikoreduktion liegt. Risiko-Scores erfassen diese positive Wirkung jedoch nicht komplett, weil sie entsprechende Risikofaktoren nicht als eigenständige Variable inkorporiert haben. Aus diesem Grund erfordert eine adäquate Risikostratifizierung neben der Bestimmung eines Risiko-Scores stets die Betrachtung weiterer kardiovaskulär relevanter Faktoren. Weiterführende Studien sind bereits unterwegs und werden zur Erfassung des gesamten Wirkspektrums der RDN beitragen.

Die ambivalente Studienlage zur RDN verhindert derzeit ihre Implementierung in die klinische Praxis. Neben der Symplicity HTN-3 Studie befanden Meta-Analysen von Coppolino et al.¹⁵⁰ und Pappacogli et al.¹⁵¹, dass die RDN weder den Blutdruck noch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Mortalität relevant zu senken vermag. Allerdings war die Beweislage nur von geringer bis moderater Qualität, da selektierte randomisierte Studien qualitativ und bezüglich Design, Methoden, Populationsgröße, Follow-up-Zeiten, Verblindung und Bias stark heterogen waren. Dies verhinderte komplexere Analysen und ließ schlussendlich kein definitives Urteil zu. Zudem wurde der Einfluss auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse anhand Veränderungen von Surrogatmarker ermittelt und nicht durch Erfassung Patienten-zentrierter Outcomes. Weitere Meta-Analysen von Yu-Min Liu et al.¹⁵² und Sardar et al.¹⁵³ kamen zum Schluss, dass die RDN durchaus signifikante Blutdrucksenkungen erzielt, wenn u.a. der Störfaktor ungeplanter und häufiger Medikationswechsel eliminiert wird.

Neuere Studien wie DENERHTN¹⁵⁴, SPYRAL HTN-OFF MED¹⁵⁵ und SPYRAL HTN-ON MED¹⁵⁶ sowie RADIANCE-HTN SOLO^{157,158} haben sich der Schwachstellen früherer Studien angenommen: verändertes Patientenkollektiv mit mildem oder moderatem

Bluthochdruck und ohne isolierte systolische Hypertension; Elimination der antihypertensiven Medikation als Störfaktor in der Effektivitätserfassung durch Pausierung der Medikation bzw. Festlegung einer standardisierten Stufentherapie; Auswertung des 24-Stunden-Blutdrucks, die ein präziseres Blutdruckprofil liefert als einzelne Messungen des Praxisblutdrucks; Planung einer individualisierten Ablationsstrategie mit einer signifikant höheren Anzahl an Ablationspunkten in den Hauptgefäßen und zusätzlicher Ablationen in Gefäßästen. Alle vier Studien zeigten einheitlich höhere Senkungen des Praxis- (OFF MED: -10/-5,3 mmHg; ON MED: -6,6/-4,2 mmHg) und 24-Stunden-Blutdrucks (DENERHTN: systolisch -15,8 mmHg; OFF MED: -5,5/-4,8 mmHg; ON MED -7,0/-4,3 mmHg; RADIANCE-HTN SOLO -8,5 bzw. -18,1 mmHg) in der Interventionsgruppe verglichen mit der scheinexponierten oder medikamentös therapierten Kontrollgruppe. Kritisiert wird jedoch, dass die erzielte Blutdrucksenkung weit geringer ausfällt als initial erhofft und letztendlich der Wirkung eines einzelnen Antihypertensivums entspricht.

Die Zielsetzung dieser Arbeit war den Effekt der RDN auf verschiedene Risikofaktoren zu evaluieren und die konsekutive Optimierung des kardiovaskulären Risikos zu erfassen. Bis dato konzentrierten sich RDN-Studien auf die Festlegung einer signifikanten absoluten Blutdrucksenkung in Patienten mit therapieresistentem arteriellen Hypertonus, aber keine Studie hat bisher die klinische Auswirkung z.B. auf Hospitalisierung, kardiovaskuläre Ereignisse, Endorganschaden oder Mortalität greifbar untersucht. Diese Arbeit versuchte aufzuzeigen, wie sich die numerische Reduktion des Blutdrucks in klinische Verbesserung übersetzt. Es konnte gezeigt werden, dass die renale sympathische Denervation eine signifikante Blutdrucksenkung herbeiführen kann, wobei der systolische Praxisblutdruck stärker beeinflusst wird als der diastolische Praxisblutdruck. Hingegen konnte kein anti-lipidämischer oder anti-inflammatorischer Effekt nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich, dass die durchschnittlich erzielte Blutdruckreduktion bei Respondern potentiell bis zu einem Drittel der geschätzten kardiovaskulären Ereignisse verhindern könnte. Dabei stehen die Änderung des systolischen Praxisblutdrucks und die Änderung des Risiko-Scores in einem linearen Zusammenhang, der mittels Regression erfasst werden kann. Eine grafische Darstellung dieses Verhältnisses könnte sowohl der klinischen Risikostratifizierung als auch der therapeutischen Entscheidungsfindung dienen. Mit Blick auf die vermeintliche Nachhaltigkeit der Blutdrucksenkung und die potentielle Beeinflussung weiterer relevanter Risikofaktoren verspricht die Reduktion des kurz- und langfristigen kardiovaskulären Risikos durch die RDN noch beträchtlicher auszufallen, als hier festgestellt wurde. Weiterführende Studien werden jedoch benötigt, um den positiven

Beitrag der RDN zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen zu untersuchen.

Angesichts der Heterogenität pathophysiologischer Prozesse, insbesondere des Beitrags einer sympathischen Hyperaktivität zur therapierefraktären arteriellen Hypertonie, wäre es jedoch utopisch zu glauben, dass die RDN bei allen Patienten gleichermaßen wirksam sei. Es bedarf eines besseren Verständnisses neurophysiologischer Grundlagen und der Bestimmung verlässlicher Prädiktoren, um diejenigen Subgruppen zu identifizieren, die mit Sicherheit von einer RDN profitieren werden. Darüber hinaus müssen individualisierte Ablationsstrategien und praxistaugliche Marker für die Überprüfung des Therapieerfolgs ermittelt werden. Diese Erkenntnisse müssen schließlich als Grundlage für neue hochqualitative Studien genutzt werden. Nur mit diesen Voraussetzungen wird die RDN ihr volles Wirkpotential realisieren und sich über die Zeit behaupten können.

5. Limitationen

Die größte Limitation dieser Arbeit stellt die kleine Fallzahl dar. Zahlreiche Patienten der Studienpopulation mussten leider aufgrund unvollständiger Daten und disqualifizierender Eigenschaften vom Gesamtkollektiv und den Risiko-Score-Gruppen ausgeschlossen werden. Diese starke Selektion kann zu einem Bias geführt haben. Beispielsweise lag die Response-Rate bei allen Registerpatienten bei ca. 70%, während im Gesamtkollektiv dieser Arbeit nur 54% als Responder deklariert wurden. Des Weiteren wurden Patienten aus zwei Registern mit ähnlichem Studiendesign, aber unterschiedlichen RDN-Methoden akquiriert. Allerdings waren Ein- und Ausschlusskriterien nahezu deckungsgleich, sodass von einem einheitlichen Patientenkollektiv ausgegangen werden konnte. Einzuräumen ist jedoch, dass sowohl Patienten der Therapiegruppe als auch alle Crossover-Patienten der ursprünglichen Kontrollgruppe des RDN-Registers des UKSH Lübeck zu einem Kollektiv zusammengefasst wurden. Ein Selektionsbias kann auch beim Crossover entstanden sein, weil fast nur Patienten mit weiterhin nicht zufriedenstellendem SPBD berücksichtigt wurden. Feste Ein- und Ausschlusskriterien für den Crossover wurden im Studienprotokoll nicht klar definiert. Hinzu kommt, dass ein möglicher Placebo-Effekt aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe mit Scheinexposition nicht gemessen werden konnte.

Eine häufig getätigte Kritik ist zudem die Verwendung des Praxis- statt des 24-Stunden-Blutdrucks, der das Blutdruckprofil eines Patienten qualitativ besser erfasst. Eine Verwendung des 24-Stunden-Blutdrucks wäre in dieser Arbeit unzulässig gewesen, weil sämtliche Risiko-Scores auf Grundlage des Praxisblutdrucks entwickelt wurden. Risikomodelle, die explizit den 24-Stunden-Blutdruck als Parameter voraussetzen, existieren derzeit nicht.

Ebenfalls kritikwürdig sind die unzureichende Kontrolle der Medikamenten-Compliance, die fehlende Dokumentation bezüglich der Indikation einer Medikamentenumstellung und die mangelhafte Stabilisierung der Medikation (nur ca. 55% mit gleichbleibender Therapie) während der Nachbeobachtungszeit. Eine Reduktion der Medikation bis zur 12-Monats-Untersuchung wurde bei Respondern und Non-respondern zu vergleichbaren Anteilen vorgenommen (R 41,7% vs. NR 41,9%). Bei den Respondern liegt es nahe, dass Umstellungen aufgrund der Blutdruckreduktion nach RDN vorgenommen wurden, um hypotensiven Zuständen vorzubeugen. Bei den Non-respondern wiederum sind die Hintergründe weniger klar. Diese Mängel erschweren letztendlich die Determinierung des unabhängigen blutdrucksenkenden Effekts der RDN.

Bei der Erhebung des risikoreduzierenden Effekts der RDN wurden Non-responder als Kontrollgruppe verwendet. Dabei unterschieden sich die Response-Gruppen bezüglich einiger Charakteristika wie der Gruppengröße, dem Altersdurchschnitt, dem mittleren SPBD sowie der relativen Häufigkeit an Patienten mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz. Eine unausgewogene Geschlechterverteilung zugunsten männlicher Patienten war wiederum beiden Gruppen gemeinsam. Eine vergleichbare Patientenzahl in den Vergleichsgruppen, ein besseres „Matching“ sowie ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis wären vor allem für den Vergleich der Risiko-Scores wünschenswert gewesen. Des Weiteren wurde auf Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht oder anderen Eigenschaften verzichtet, weil die noch kleinere Fallzahl schlichtweg keine statistisch sinnvollen Aussagen zugelassen hätte.

Darüber hinaus wären die Auswahl von mehr Untersuchungszeitpunkten in kürzeren Intervallen und ein längerer Beobachtungszeitraum wünschenswert gewesen. Da das Alter unweigerlich in jeder Risikofunktion den stärksten Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt¹¹⁵, war es im Sinne der Vergleichbarkeit von Risiko-Scores von zentraler Bedeutung, dass dieser Risikofaktor bei jedem Patienten gleichermaßen einfließt. Dies ist nur möglich, wenn sich das Alter in einem Umfang ändert, der auch von den Risiko-Score-Rechnern erfasst werden kann. Diese Voraussetzung wird mit dem Vergleich zwischen der Erst- und 12-Monats-Untersuchung erfüllt, da jeder Patient um genau ein Jahr gealtert ist. Ein längerer Erhebungszeitraum erschien wiederum aufgrund sehr kleiner Fallzahlen sinnlos.

Schlussendlich stellt diese Dissertation eine Pilotarbeit dar, die sich zum Ziel gesetzt hatte, Hypothesen zu generieren und diese im Rahmen der Möglichkeiten zu prüfen. Zur Verifizierung der in dieser Arbeit aufgestellten Hypothesen und zur weiteren Vertiefung des Themenkomplexes sind jedoch größere Folgestudien mit verbessertem Studiendesign und komplexeren statistischen Analysen notwendig. Vor allem müssen prospektive Studien durchgeführt werden, die anhand einer langjährigen Nachbeobachtung von RDN-Patienten prüfen, ob die sich in den Risiko-Scores theoretisch abzeichnende Risikoreduktion tatsächlich in der Realität in Form gesunkener kardiovaskulärer Inzidenz- und Mortalitätsraten wiederfinden lässt. Abschließend muss beachtet werden, dass die in dieser Arbeit getätigten Aussagen bezüglich einer möglichen Risikoreduktion durch RDN stets auf die Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen beziehen. Derzeit existieren keine Risiko-Scores, die eine Risikostratifizierung im Rahmen der Sekundärprävention ermöglichen.

6. Zusammenfassung

Bisherige Studien zur renalen Denervation konzentrierten sich vorrangig auf die Erforschung der blutdrucksenkenden Wirkung, wobei einige auch den Einfluss auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren untersuchten. Es liegen jedoch keine klinischen Daten vor bezüglich der konsekutiven Änderung des kardiovaskulären Risikos. Die Zielsetzung dieser Arbeit war den Einfluss der renalen Denervation auf vier zentrale kardiovaskuläre Risikofaktoren zu evaluieren und die daraus resultierende Änderung des geschätzten kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie zu kalkulieren.

67 Patienten, die eine renale Denervation im Rahmen eines von zwei Single-Centre Registern erhielten und die ausreichend Daten zur Berechnung von mindestens einem von drei kardiovaskulären Risiko-Scores (Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008, HeartScore, Reynolds Risk Score) boten, wurden in diese Studie eingeschlossen. Dabei umfasste der primäre Endpunkt die Änderungen von vier kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren (systolischer Praxisblutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und C-reaktives Protein) und der zuvor aufgelisteten Risiko-Scores innerhalb und zwischen den Response-Gruppen (Responder: Senkung des SPBD ≥ 10 mmHg) über den Zeitraum von 12 Monaten. Bei den Respondern konnte eine signifikante Senkung des SPBD von $33,0 \pm 23,3$ mmHg ($p < 0,001$ vs. Baseline) verzeichnet werden, während Non-Responder einen signifikanten Anstieg um $8,2 \pm 15,7$ mmHg ($p = 0,007$ vs. BL) erfuhren. Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und CRP wiederum waren statistisch unverändert. Alle drei Risiko-Scores zeigten sich in der Responder-Gruppe signifikant reduziert um 20-36%: FGCVRS08 - $8,22 \pm 11,0$ Prozentpunkte ($p = 0,008$ vs. BL), HeartScore $-2,6 \pm 2,1$ PP ($p = 0,011$ vs. BL) und Reynolds Risk Score $-3,7 \pm 4,1$ PP ($p = 0,016$ vs. BL). Bei den Non-Respondern hingegen ließ sich eine nicht-signifikante Erhöhung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos feststellen.

Die Ergebnisse dieser Pilotarbeit legen nahe, dass die renale Denervation alleinig durch ihre Fähigkeit zur nachhaltigen Blutdrucksenkung eine beachtliche Reduktion des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie zu erzielen vermag. Eine anti-lipidämische oder anti-inflammatorische Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden. Weitere Studien mit größerer Fallzahl, verbessertem Design und langjähriger Nachbeobachtung sind jedoch erforderlich, um das risikoreduzierende Potential der renalen Denervation vollständig zu erfassen.

7. Abkürzungsverzeichnis

12-Mo	12-Monats-Untersuchung	hsCRP	high-sensitivity C-reaktives Protein
95%-KI	95%-Konfidenzintervall	ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
AÄ	absolute Änderung	KHK	koronare Herzerkrankung
ACE	Angiotensin converting enzyme	KVE	kardiovaskuläre Erkrankung
AT1	Angiotensin-I	LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
BGS 98	Bundesgesundheitsurvey 1998	MW	Mittelwert
BIPAP	biphasic positive airway pressure	NR	Non-responder
BMI	Body-Mass-Index	OGTT	oraler Glukosetoleranztest
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
CPAP	continuous positive airway pressure	p	p-Wert
CRP	C-reaktives Protein	PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
CTT	Cholesterol Treatment Trialists'	PP	Prozentpunkte
DEGS1	Gesundheit Erwachsener in Deutschland	R	Responder
DM II	Typ-2-Diabetes	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
DPBD	diastolischer Praxisblutdruck	RDN	renale Denervation
DS	Dezimalstelle	SAS	Schlafapnoe-Syndrom
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	RRS	Reynolds Risk Score
EK	Erkrankung	SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
ESC	European Society of Cardiology	SD	Standardabweichung
ESH	European Society of Hypertension	SNS	sympathisches Nervensystem
ESRD	end stage renal disease	SPBD	systolischer Praxisblutdruck
EU	Erstuntersuchung	TIA	transitorische ischämische Attacke
FGCVRS08	Framingham General Cardiovascular Risk Score 2008	u.a.H.	unter allen Hypertonikern
GC	Gesamtcholesterin	u.b.H.	unter behandelten Hypertonikern
GFR	glomeruläre Filtrationsrate	UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
GK	Gesamtkollektiv	WHO	World Health Organisation
GZ	ganze Zahl	ZNS	zentrales Nervensystem
HbA1c	glykiertes Hämoglobin		
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin		
HIV	human immunodeficiency virus		

8. Literaturverzeichnis

1. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123(18):1940-6.
2. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, 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):559-65.
3. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension* 2012;60(1):172-8.
4. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(13):1163-70.
5. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol* 2012;101(1):63-7.
6. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(10):901-9.
7. Mahfoud F, Urban D, Teller D, et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* 2014;35(33):2224-31b.
8. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60(2):419-24.
9. Schlaich MP, Straznicky N, Grima M, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens* 2011;29(5):991-6.
10. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland 2015. Fachserie 12, Reihe 4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS), Wiesbaden 2017.
11. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950-9.

12. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and the impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-53.
13. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detetction, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
14. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-72.
15. Maas AHM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J* 2010;18:598-603.
16. Jackson R, Chambless L, Higgins M, et al. (WHO MONICA Project, and ARIC Study). Sex difference in ischaemic heart disease mortality and risk factors in 46 communities: an ecologic analysis. *Cardiovasc Risk Factors* 1997;7:43-54.
17. Leening MJG, Ferket BS, Steyerberg EW, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5992.
18. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
19. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
20. Keil U, Liese AD, Hense HW, et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany: Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1197-207.
21. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med* 2003; 163(16):1966-72.
22. Jacobs DR Jr., Mebane IL, Bangdiwala SI, et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131(1):32-47.

23. Corti MC, Gurainik JM, Salive ME, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995;274(7):539-44.
24. Beer C, Alfonso H, Flicker L, et al. Traditional risk factors for incident cardiovascular events have limited importance in later life compared with the Health in Men Study Cardiovascular Risk Score. *Stroke* 2011;42:952-9.
25. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
26. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2014) Diabetes mellitus. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“. RKI, Berlin www.rki.de/geda (Stand: 25.10.2014)
27. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, et al. Prevention Conference IV: Diabetes and cardiovascular disease: Writing group I: Epidemiology. *Circulation* 2002; 105:e132-7.
28. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2005) Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 24: Diabetes mellitus. RKI, Berlin.
29. Haffner SM, Lehto S, Rönkä T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
30. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46
31. Herold, G. *Innere Medizin*. 2014, Köln. p: 719-747.
32. World Health Organization. Media centre: Tobacco: Fact sheet N°339 Updated 6 July 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/> (abgerufen am 22.08.2015).
33. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.) (2009) *Tabakatlas Deutschland 2009*. DKFZ, Heidelberg.
34. Mamun AA, Peeters A, Barendregt J, et al. Smoking decreases the duration of life lived with and without cardiovascular disease: a life course analysis of the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2004;25:409-15.
35. Moffatt RJ. Effects of cessation of smoking on serum lipids and high-density lipoprotein-cholesterol. *Atherosclerosis* 1988;74(1-2):85-9.

36. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291(18):2204-11.
37. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001; 104:393-8.
38. Ranthe MF, Petersen JA, Bundgaard H, et al. A detailed family history of myocardial infarction and risk of myocardial infarction – a nationwide cohort study. *PLoS One*; 10(5):e0125896.
39. Preuss M, König IR, Thompson JR, et al. Design of the Coronary Artery Disease Genome-Wide Replication and Meta-Analysis (CARDIoGRAM) Study: a genome-wide association meta-analysis involving more than 22000 cases and 60000 controls. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:475-83.
40. Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur Heart J* 2010;31:918-25.
41. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3:e003423.
42. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
43. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;110:380-5.
44. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of c-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham Study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
45. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: A critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-40.
46. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.

47. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
48. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation* 2008;118:2243-51.
49. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
50. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791-8.
51. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321-9.
52. Daviglius ML, Liu K, Pirzada A, et al. Favorable cardiovascular risk profile in middle age and health-related quality of life in older age. *Arch Intern Med* 2003;163:2460-8.
53. He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81:1077-97.
54. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994;344:101-6.
55. Ezzati M, Lopez AD, Rogers et al. Comparative risk assessment collaborative group: selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347-60.
56. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2008). Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 43: Hypertonie. RKI, Berlin.
57. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:11-19.
58. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
59. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008-2011 – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundes-gesundheitsblatt* 2013;56:795-801.
60. Neuhauser H, Sarganas G. Hoher Blutdruck: Ein Thema für alle. Hrsg. Robert Koch-Institut, Berlin. GBE kompakt 6(4). www.rki.de/gbe-kompakt (Stand 16.12.2015)

61. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *J Hum Hypertens* 2015;29(4):247-53.
62. Franco OH, Peters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005;46:280-6.
63. World Health Organization. *World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
64. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
65. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357
66. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
67. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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;28:1462-536.
68. Herold, G. *Innere Medizin*. 2014, Köln. S299-317.
69. Akpunonu BE, Mulrow PJ, Hoffman EA. Secondary hypertension: evaluation and treatment. *Disease-A-Month* 1996;42(10):609-722.
70. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;2:1206-52.
71. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464-70.
72. Redon J, Baldo E, Lurbe E, et al. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S81-S84.

73. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539-46.
74. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005;111:1777-83.
75. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19:801-7.
76. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24(2):215-33.
77. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995;8:189-92.
78. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
79. Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
80. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-57.
81. Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
82. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011;57:1076–80.

83. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.
84. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069-75.
85. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.
86. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-6.
87. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217-26.
88. Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew VM Jr. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy. *Am J Med Sci* 1989;298:361-5.
89. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39:982-8.
90. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002;4:393-404.
91. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, et al. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann Surg* 1949;129(6):850-71.
92. Hoobler SW, Manning TJ, Paine WG, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation* 1951;4:173-83.
93. Newcombe CP, Shucksmith HS, Suffern WS, et al. Sympathectomy for hypertension: Follow-up of 212 Patients. *Br Med J* 1959;1(5115):142-4.
94. Mosberg WH, Voris HC, Duffy J. Paraplegia as a complication of sympathectomy for hypertension. *Ann Surg* 1954;139(3):330-4.
95. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1058-66.

96. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, et al. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989;14:177-83.
97. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: Role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004;43:169-75.
98. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension* 1998;31(1):64-7.
99. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11:3-20.
100. DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004;43:147-50.
101. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R245-53.
102. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 2013;61:556-60.
103. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77:75-197.
104. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-4.
105. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: Novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009;54:1195-1201.
106. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.
107. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7.
108. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.

109. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. For the Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: One-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012;126:2976-82.
110. Krum H on behalf of Esler M, Schlaich M, Schmieder R, Böhm M, Sobotka P and the Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: 24-month results from the Symplicity HTN-2 randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376(9756):1903-9.
111. Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the Symplicity HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2014;35:1752-9.
112. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Eng J Med* 2014;370:1393-401.
113. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2015;65(4):766-774.
114. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
115. Lloyd-James DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010;121:1768-77.
116. Robson J, Feder G. Predicting and reducing cardiovascular risk. *Heart* 2001; 85:487-8.
117. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
118. Framingham Heart Study: A project of the National Heart, Lung, and Blood Institute and Boston University. <https://www.framinghamheartstudy.org/> (abgerufen am 25.07. 2015).
119. US Department of Health and Human Services. The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease: Section 34: Some risk

factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements: Framingham Heart Study, 30 year follow-up. [https://biolincc.nhlbi.nih.gov/static/studies/fhsc/30-Year_Followup_\(Section_34\).pdf](https://biolincc.nhlbi.nih.gov/static/studies/fhsc/30-Year_Followup_(Section_34).pdf) (abgerufen am 25.07.2015).

120. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
121. Hense HW, Schulte H, Löwel H, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937-45.
122. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:891-7.
123. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297(6):611-9.
124. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015;36(4):219-27.
125. Montgomery AA, Fahey T, MacKintosh C, et al. Estimation of cardiovascular risk in hypertensive patients in primary care. *Br J Gen Pract* 2000;50:127-8.
126. Marma AK, Lloyd-Jones DM. Systematic examination of the updated Framingham Heart Study General Cardiovascular Risk Profile. *Circulation* 2009;120:384-90.
127. Diverse Populations Collaborative Group. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002;88:222-8.
128. Hense HW, Schulte H, Löwel H, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24(10):937-45.
129. D’Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Score: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA* 2001;286:180-7.
130. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for Global Cardiovascular Risk: Prediction in the Multiethnic Women’s Health Initiative. *Circulation* 2012;125(14):1748-56.

131. Ulmer H, Kollerits B, Kelleher C, et al. Predictive accuracy of the SCORE risk function for cardiovascular disease in clinical practice: a prospective evaluation of 44649 Austrian men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(5):433-41.
132. Vikhireva O, Pajak A, Broda G, et al. SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results. *Eur Heart J* 2014;35(9):571-7.
133. Robson J, Feder G. Predicting and reducing cardiovascular risk. *Heart* 2001;85:487-8.
134. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med* 2005;22(5):554-62.
135. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, et al. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(5):1292-4.
136. Kurt I, Ture M, Turhan Kurum A, et al. Comparing performances of logistic regression, classification, and regression tree and neural networks for predicting coronary artery disease. *Expert Systems with Applications* 2008;34(1):366-74.
137. Zheng M-H, Shi K-Q, Liu X-F, et al. A model to predict 3-month mortality risk of acute-on-chronic hepatitis B liver failure using artificial neural network. *Journal of Viral Hepatitis* 2013;20(4):248-55.
138. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
139. Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the CARDIA and MESA studies. *Circulation* 2009; 119:382-9.
140. Fischell TA. Continued momentum in catheter-based renal denervation: the more the merrier – better denervation wins again. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20(1):2-3.
141. Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J Am Coll Cardiol* 2014;64(7):644-646.

142. Fengler K, Ewen S, Höllriegel R, et al. Blood pressure response to main renal artery and combined main renal artery plus branch renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017;6(8):e006196.
143. Petrov I, Tasheva I, Garvanski I, et al. Comparison of standard renal denervation procedure versus novel distal and branch vessel procedure with brachial access. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:38-43.
144. Feyz L, Theuns DA, Bhagwandien R, et al. Atrial fibrillation reduction by renal sympathetic denervation: 12 months' results of the AFFORD study. *Clin Res Cardiol* 2019;108(6):634-642.
145. Atti V, Turagam MK, Garg J, et al. Renal sympathetic denervation improves clinical outcomes in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation and history of hypertension: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019. doi: 10.1111/jce.13868
146. Ukena C, Mahfoud F, Ewen S, et al. Renal denervation for treatment of ventricular arrhythmias: data from an International Multicenter Registry. *Clin Res Cardiol* 2016;105(10):873-879.
147. Hopper I, Gronda E, Hoppe UC, et al. Sympathetic response and outcomes following renal denervation in patients with chronic heart failure: 12-month outcomes from the Symplicity HF feasibility study. *J Card Fail* 2017;23(9):702-707.
148. Delacroix S, Chokka RG, Nelson AJ, et al. Effects of renal sympathetic denervation on myocardial structure, function and perfusion: A serial CMR study. *Atherosclerosis* 2018;272:207-215.
149. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension* 2018;72(2):381-390.
150. Coppolino G, Pisano A, Rivoli L, et al. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;2. Art. No.: CD011499.
151. Pappacogli M, Covella M, Berra E, et al. Effectiveness of renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis of 11 controlled studies. *High Blood Pressure Cardiovasc Prev* 2018;25(2):167-176.
152. Yu-Min Liu L, Lin PL, Liao FC, et al. Effect of radiofrequency-based renal denervation: the impact of unplanned medication change from a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol Sin* 2019;35(2):144-152.

153. Sardar OP, Bhatt DL, Kirtane AJ, et al. Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. *J AM Coll Cardiol* 2019;73(13):1633-1642.
154. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9981):1957-1965.
155. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017;390(10108):2160-2170.
156. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018;391(10137):2346-2355.
157. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicenter, international, single-blind, randomized, sham-controlled trial. *Lancet* 2018;391(10137):2335-2345.
158. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control following randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *Circulation* 2019; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klassische und neue kardiovaskuläre Risikofaktoren und Risikomarker	8
Tabelle 2. Klassifikation der arteriellen Hypertonie nach ESH/ESC Guidelines 2013 ¹⁷ ...	15
Tabelle 3. Risikofaktoren für die Entstehung der arteriellen Hypertonie ^{65,72}	16
Tabelle 4. Ursachen der sekundären Hypertonie ^{72,73}	16
Tabelle 5. Übersicht nationaler Prävalenzen, Bekanntheits-, Behandlungs- und Kontrollgrade der arteriellen Hypertonie ^{44,63,64}	19
Tabelle 6. Übersicht relevanter RDN-Studien und erzielter Reduktionen des Praxis- SPBD/DPBD 3, 6, 12, 24 und 36 Monate nach Intervention ¹²⁴⁻¹²⁹	23
Tabelle 7. Koeffizienten α und p zur Berechnung des europäischen SCORE ¹²⁰	28
Tabelle 8. Koeffizienz β für einzelne Risikofaktoren ¹²⁰	28
Tabelle 9. Ausschlusskriterien der Studienprotokolle des UKSH Lübeck und des Sana Klinikums Lübeck (GREAT)	33
Tabelle 10. Nachsorgetermine innerhalb des ersten post-interventionellen Jahres und vorgeschriebene Untersuchungen.....	40
Tabelle 11. Rundungsvorgaben für kontinuierliche Risiko-Score-Variablen	42
Tabelle 12. Demographie des Gesamtkollektivs, der Responder und Non-responder zur Erstuntersuchung	48
Tabelle 13. Rechenparameter des FGCVRS08 zur Erst- und 12-Monats-Untersuchung und deren absolute Änderungen	60
Tabelle 14. Rechenparameter des HeartScores zur Erst- und 12-Monats-Untersuchung und deren absolute Änderungen	62
Tabelle 15. Rechenparameter des Reynolds Risk Scores zur Erst- und 12-Monats- Untersuchung und deren absolute Änderungen.....	64
Tabelle 16. Projektion: Anzahl verhinderter Ereignisse	70

10. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Antihypertensive Kombinationstherapie nach ESH/ESC Guidelines	18
Abb. 2. Pathophysiologische Zusammenhänge der chronischen Überaktivität des sympathischen Nervensystems	22
Abb. 3. Flussdiagramm zum Studienprotokoll des UKSH Lübeck und des Sana Klinikums Lübeck/GREAT Register.....	36
Abb. 4. Systeme zur renalen Denervation	37
Abb. 5. Flussdiagramm zur Patientenselektion	44
Abb. 6. Verteilung der SPBD-Änderungen innerhalb des Gesamtkollektivs	45
Abb. 7. Kategorien der SPBD-Veränderung und ihre Anteile im Gesamtkollektiv und in den Response-Gruppen.....	45
Abb. 8. Altersverteilung im Gesamtkollektiv und in den Response-Gruppen.....	46
Abb. 9. SPBD bei der Erstuntersuchung und 12 Monate nach RDN	49
Abb. 10. Absolute und relative Änderung des SPBD 12 Monate nach RDN	50
Abb. 11. Häufigkeiten eines normalen SPBD und der Hypertonie-Grade I-III zur Erst- und 12-Monats-Untersuchung	51
Abb. 12. DPBD bei der Erstuntersuchung und 12 Monate nach RDN	52
Abb. 13. Absolute und relative Änderung des DPBD 12 Monate nach RDN	52
Abb. 14. Häufigkeiten eines normalen DPBD und der Hypertonie-Grade I-III zur Erst- und 12-Monats-Untersuchung	53
Abb. 15. Gesamtcholesterin bei der Erstuntersuchung und 12 Monate nach RDN	54
Abb. 16. Absolute und relative Änderung des Gesamtcholesterins 12 Monate nach RDN	55
Abb. 17. HDL-Cholesterin bei der Erstuntersuchung und 12 Monate nach RDN	56
Abb. 18. Absolute und relative Änderung des HDL-Cholesterins 12 Monate nach RDN	56
Abb. 19. C-reaktives Protein bei der Erstuntersuchung und 12 Monate nach RDN	58
Abb. 20. Absolute und relative Änderung des CRP 12 Monate nach RDN	58
Abb. 21. A) FGCVRS08 zur Erstuntersuchung und 12 Monate nach RDN B) Absolute und relative Änderung des FGCVRS08 12 Monate nach RDN	61
Abb. 22. A) HeartScore zur Erstuntersuchung und 12 Monate nach RDN B) Absolute und relative Änderung des HeartScores 12 Monate nach RDN	63
Abb. 23. A) Reynolds Risk Score zur Erstuntersuchung und 12 Monate nach RDN B) Absolute und relative Änderung des Reynolds Risk Scores 12 Monate nach RDN.....	65

Abb. 24. A) Reale und hypothetische FGCVRS08 12 Monate nach RDN	
B) Absolute und relative Änderung des FGCVRS08 über 12 Monate	67
Abb. 25. A) Reale und hypothetische HeartScores 12 Monate nach RDN	
B) Absolute und relative Änderung des HeartScores über 12 Monate	68
Abb. 26. A) Reale und hypothetische Reynolds Risk Scores 12 Monate nach RDN	
B) Absolute und relative Änderung des Reynolds Risk Scores über 12 Monate..	69
Abb. 27. Zusammenhang zwischen absoluten Änderungen des systolischen Praxis-	
blutdrucks und des Framingham General Cardiovascular Risk Scores 2008	71
Abb. 28. Zusammenhang zwischen absoluten Änderungen des systolischen Praxis-	
blutdrucks und des HeartScores	72
Abb. 29. Zusammenhang zwischen absoluten Änderungen des systolischen Praxis-	
blutdrucks und des Reynolds Risk Scores	72
Abb. 30. Zusammenhang zwischen prozentualen Änderungen des systolischen Praxis-	
blutdrucks und des Framingham General Cardiovascular Risk Scores 2008	73
Abb. 31. Zusammenhang zwischen prozentualen Änderungen des systolischen Praxis-	
blutdrucks und des HeartScores	74
Abb. 32. Zusammenhang zwischen prozentualen Änderungen des systolischen Praxis-	
blutdrucks und des Reynolds Risk Scores	74

11. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Joachim Weil für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit und die jahrelange Betreuung herzlich bedanken.

Des Weiteren danke ich Dr. med Tobias Graf für die Zweitkorrekturen und zahlreichen beratenden Gespräche. Bei den Studienschwestern der Medizinischen Klinik II möchte ich mich für die Datenakquirierung und die logistische Unterstützung bedanken.

Auch meinen Freunden gilt Dank dafür, dass sie mir Unterschlupf boten als ich keine Wohnung mehr in Lübeck hatte und für die Doktorarbeit über Monate pendeln musste.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern ganz herzlich bedanken, dafür dass sie mich in Zeiten der Lethargie wiederholt anspornten, meine Bedenken stets anhörten und meine Doktorarbeit bis zum Schluss prüfend lasen. Ohne euch wäre diese arbeitsreiche Zeit nicht so erträglich gewesen.

12. Lebenslauf



Name: Michels da Silva, Diana

Geburtsdatum: 26.06.1990

Geburtsort: Bukit Mertajam, Malaysia

BERUFLICHER WERDEGANG

02/2016 **Assistenzärztin** in der Medizinischen Klinik II
Kardiologie, Angiologie und internistische
Intensivmedizin
Universitätsklinikums Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

11/2015 **Approbation als Ärztin der Humanmedizin**
12/2014 **Zweites Staatsexamen der ärztlichen Approbationsordnung**
Abschlussnote: 1,5 „sehr gut“ (schriftlich 2,0 / mündlich 1,0)
09/2010 **Erstes Staatsexamen der ärztlichen Approbationsordnung**
Abschlussnote: 2,0 „gut“
02/2009 Aufnahme in die *Studienstiftung des deutschen Volkes*
10/2008 **Beginn des Studiums der Humanmedizin**
Universität zu Lübeck

PRAKTISCHES JAHR UND FAMULATUREN

08/2013 - **Praktisches Jahr:**
07/2014 *Innere Medizin:* DRK Krankenhaus Mölln-Ratzeburg
Chirurgie: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck und Western
Hospital Footscray, Melbourne, Australien
Allgemeinmedizin: Internistische Hausarztpraxis, Frau Dr. Mans, Kücknitz
08/2012 *Famulatur Innere Medizin* - DRK Krankenhaus Mölln-Ratzeburg
07 – 08/2012 *Famulatur Nephrologie* - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
02 – 03/2012 *Famulatur Kardiologie* - Deutsches Herzzentrum München
09 – 10/2011 *Famulatur Anästhesie* - Sana Kliniken GmbH, Lübeck
08 – 09/2011 *Famulatur Allgemein- und Unfallchirurgie* - MediClin Müritz-Klinikum,
Waren Müritz
02 – 03/2011 *Famulatur Allgemeinmedizin* - Yong Clinic & Dispensary, Kuala Belait,
Brunei

SCHULISCHER WERDEGANG

06/2008 **Abitur – Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife**
Abschlussnote: 1,0 (820/840 Punkten)

13. Publikationen und Vorträge

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.

84. Jahrestagung in Mannheim 04.-07. April 2018

Vortrag in der Session: Ein Platz für die renale Denervation?

The effect of renal denervation on cardiovascular risk factors and individual cardiovascular risk in patients with therapy-resistant hypertension. D. Michels da Silva, J. Weil, T. Graf (Lübeck).

Publikation in Hypertension: An Open Access am 28.02.2019

Michels da Silva D, Weil J, Graf T. The Effect of Renal Denervation on Cardiovascular Risk Factors and Individual 10-Year Cardiovascular Risk in Patients with Resistant Hypertension. *Hypertens Open Access* 2:104. DOI: 10.29011/HTOA-104.000104.

Publikation in International Journal of Molecular Sciences am 10.05.2019

Michels da Silva D, Langer H, Graf T. Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure – Ischemia, HFpEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci* 2019;20(9), 2322.

Ausstehende Publikation in Journal “Scientific reports”, Ausgabe “Interventional treatment of complex cardiac disease”

Schibilsky D, Takatani S, Schibilsky B, Graf T, Michels da Silva D, et al. Hemocompatibility of a new magnetically levitated centrifugal pump technology compared to the CentriMag adult pump.