

Aus der Klinik für Innere Medizin III –
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Böhm

**Zusammenhänge zwischen Blutdruckänderungen und Lebensqualität sowie
Umgang mit Stress bei Patienten mit resistenter Hypertonie nach
sympathischer Nierenarteriendenerivation**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doctor rerum medicinarum

(Dr.rer.med)

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

vorgelegt von

Julia Anna Ukena

geb. am: 05.03.1981 in Jarocin (PL)

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials hat mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

Dr. rer. med. Dipl.-Psych. Denise Fischer

PD Dr. med. Felix Mahfoud

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderen Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistung für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Ort/Datum

Unterschrift des Promovierenden

Unterschrift der die Versicherung an Eides statt aufnehmenden Beamtin bzw. des aufnehmenden Beamten

Für Emily und Nahla

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
1. Zusammenfassung	10
1.1. Deutsche Zusammenfassung	10
1.2. Englische Zusammenfassung	12
2. Einleitung	14
2.1. Therapie-resistente arterielle Hypertonie	14
2.1.1. Definition, Prävalenz und Prognose	14
2.1.2. Diagnose und Therapie einer resistenten arteriellen Hypertonie.....	15
2.2. Renale Denervation	16
2.2.1. Rolle des autonomen Nervensystems bei arterieller Hypertonie.....	16
2.2.2. Prozedurale Aspekte der renalen Denervation	18
2.2.3. Patientenselektion zur renalen Denervation	19
2.2.4. Klinische Studien.....	20
2.3. Psychosomatische Aspekte der Hypertonie.....	23
2.3.1. Stress	23
2.3.2. Normale und pathologische Angst	26
2.3.3. Depression	29
2.3.4. Typ D-Persönlichkeit.....	32
2.3.5. Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	34
2.3.6. Kognition.....	35
2.3.7. Kopfschmerzen.....	37
2.4. Fragestellungen	39
3. Methoden.....	40
3.1. Stichprobe.....	40
3.2. Studiendesign	43
3.3. Erhebungsmethoden	44
3.3.1. Wiener Determinationstest	44
3.3.2. Typ D – Skala - 14.....	47
3.3.3. Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-12).....	48
3.3.4. Hospital Anxiety and Depression Scale	49
3.3.5. Visuelle Analogskala.....	49
3.4. Statistische Analyse.....	50

4.	Ergebnisse	51
4.1.	Patientencharakteristika.....	51
4.2.	Blutdruckänderung nach renaler Denervation.....	52
4.3.	Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Abhängigkeit des Persönlichkeitstyps .	53
4.4.	Angstempfinden nach renaler Denervation	55
4.5.	Depression nach renaler Denervation.....	57
4.6.	Effekte auf die Lebensqualität.....	60
4.7.	Kognitive Leistung und Stresstoleranz nach renaler Denervation	61
4.8.	Kopfschmerzintensität nach renaler Denervation.....	64
5.	Diskussion	66
5.1	Antihypertensive Effekte einer renalen Denervation	66
5.2.	Angst, Depressivität und Lebensqualität nach renaler Denervation.....	69
5.3	Kognitive Leistung und Stressadaptation	70
5.4	Kopfschmerzen.....	71
5.5	Limitationen	72
5.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	72
6.	Literaturverzeichnis.....	74
7.	Anhang	85
7.1.	Typ-D-Skala-14 (DS14)	85
7.2.	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D).....	86
7.3.	Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-12).....	88
7.4.	Visuelle Analogskala (VAS).....	90
8.	Publikation/Dank.....	91

Abkürzungsverzeichnis

6M	6 Monate nach renaler Denervation
12M	12 Monate nach renaler Denervation
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BMI	Body Mass Index
CRF	Corticotropin-releasing Hormone
DBP	Diastolischer Blutdruck
DS14	Typ D-Skala-14
DT	Wiener Determinationstest
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version
HF	Herzfrequenz
HHNA	Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse
KHK	Koronare Herzkrankheit
LQ	Lebensqualität
N	Stichprobengröße
NA	Negative Affektivität
RDN	Renale Denervation
SAM	Sympatho-adrenomedulläre Systems
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SF-12	Fragebogen zum Gesundheitszustand
SI	Soziale Inhibition
VAS	Visuelle Analogskala

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1 - Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei unkontrollierter arterieller Hypertonie.

Abbildung 2.2 - Interaktionen zwischen dem zentralen Nervensystem und den Nieren zur Regulation der sympathischen Aktivität.

Abbildung 2.3 - Flurooskopische Platzierung und punktuelle Ablation mittels unipolaren RDN Katheter

Abbildung 2.4 - Änderung des systolischen Blutdrucks in unterschiedlichen Studien und Registern mit verschiedenen Kathetersystemen zur RDN.

Abbildung 2.5 - Effekte der Stress-Reaktion auf das Herz-Kreislaufsystem vermittelt über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und das sympathische Nervensystem.

Abbildung 2.6 - Interaktionen zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen am Beispiel der arteriellen Hypertonie.

Abbildung 2.7 - Dimensionen der Typ-D-Persönlichkeit.

Abbildung 3.1. - Testaufbau des Wiener Determinationstests

Abbildung 3.2. - Finometer[®] MIDI der Firma Finapres Medical Systems

Abbildung 4.1. - Blutdruck und Herzfrequenz zu Baseline sowie 6 und 12 Monate nach RDN.

Abbildung 4.2 - Systolischer Blutdruck zu Baseline sowie 6 bzw. 12 Monate nach RDN in Abhängigkeit der D-Typ-Persönlichkeit.

Abbildung 4.3 - Prozentuale Verteilung der Patienten mit unauffälligen Werten, Verdacht auf Angststörung und klinisch relevanter Angst, entsprechend des HADS Fragebogens vor bzw. 6 und 12 Monate nach RDN.

Abbildung 4.4. - Änderung der HADS-Angst-Werte nach 6 und 12 Monaten nach RDN, gruppiert nach dem Vorliegen einer Angststörung zu Studieneinschluss.

Abbildung 4.5. - Änderung des systolischen Blutdruck 6 und 12 Monate nach RDN in Abhängigkeit des Vorliegens unauffälliger, intermediärer und klinisch relevanter Angst-Werte zu Studieneinschluss.

Abbildung 4.6. - Prozentuale Verteilung der Patienten mit unauffälligen, Verdacht auf Depression und klinisch relevanter Depression-Werten entsprechend des HADS Fragebogens vor bzw. 6 und 12 Monate nach renaler Denervation.

Abbildung 4.7. - Änderung der HADS-Depression-Werte nach 6 und 12 Monaten nach RDN, gruppiert nach dem Vorliegen einer Depression zu Studieneinschluss.

Abbildung 4.8. - Änderung des systolischen Blutdruck 6 und 12 Monate nach RDN in Abhängigkeit des Vorliegens unauffälliger, intermediärer und klinisch relevanter Depression-Werte zu Studieneinschluss.

Abbildung 4.9. - Mittlerer Punktwert für die körperliche (Körper) und psychische (Psyche) Lebensqualität zu Studieneinschluss und nach 6 und 12 Monate nach RDN.

Abbildung 4.10. - Mittlere Reaktionszeit auf einen Reiz während des Determinationstests zu Baseline und 6 und 12 Monate nach RDN.

Abbildung 4.11. - Systolischer Blutdruck zu Beginn, Mitte und Ende des Determinationstests bei Studieneinschluss sowie 6 und 12 Monate nach RDN.

Abbildung 4.12. - Kopfschmerzintensität vor bzw. 6 und 12 Monate nach RDN in der Gesamtpopulation sowie in einer Subgruppe von Patienten mit mäßigen bis starken Kopfschmerzen.

Abbildung 4.13. - Änderung der Kopfschmerzintensität aufgeteilt nach Tertilen der Änderung des SBP nach 6 Monaten. 1. Tertile: Reduktion des SBP ≥ 26 mmHg; 2. Tertile: Reduktion des SBP von 8-26 mmHg; 3. Tertil: Reduktion des SBP < 8 mmHg.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1 - 1-Jahres- und Lebenszeitprävalenz von Angststörungen. Zahlen sind Prozentwerte mit 95% - Konfidenzintervall.

Tabelle 2.2 - Einteilung der Kopfschmerzformen nach IHS.

Tabelle 3.2. - Voruntersuchungen vor RDN.

Tabelle 3.3. - Studiendesign und verwendete Erhebungsmethoden.

Tabelle 4.1. - Charakteristika der eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 4.2. - Anteil richtiger, falscher und ausgelassener Antworten beim Determinationstest.

Tabelle 4.3. - Blutdruck und Herzfrequenz während des Determinationstests zu Studieneinschluss sowie Änderung nach 6 und 12 Monate nach RDN.

1. Zusammenfassung

1.1. Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund: Eine arterielle Hypertonie ist mit einem erhöhten Risiko für kognitiven Abbau und anderer psychischer Erkrankungen wie Angst und Panikstörung verbunden. Eine interventionelle Nierenarteriendenerivation (RDN) kann neben einer Blutdruckreduktion auch zu einer Senkung der Sympathikusaktivität führen. Es ist bislang unklar, ob eine RDN Effekte auf das körperliche und psychische Wohlbefinden sowie die Lebensqualität bei Patienten mit Hypertonie hat.

Methoden: Bei 171 Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie (Blutdruck $169/90 \pm 22/16$ mmHg, 5 ± 2 Antihypertensiva) im Alter von 63 ± 10 Jahren (57% männlich) wurde eine RDN durchgeführt. Vor dem Eingriff als auch 6 (n=151) bzw. 12 Monate (n=140) danach wurden Lebensqualität, Schmerz, Schlaf und Stresserleben untersucht. Psychische und körperliche Lebensqualität wurde mittels des SF12 Fragebogens erfasst. Die Stressinduktion erfolgte mittels einer Multi-Tasking-Aufgabe (Wiener Determinationstest). Gemessen wurden neben dem Blutdruck die Anzahl richtiger Reaktionen, Anzahl bearbeiteter Reize, Auslassungen und Fehler. Daneben wurden Angst und Depressivität (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) erfasst. Die Kopfschmerzintensität wurde mittels visueller Analogskala (VAS) gemessen.

Ergebnisse: Sechs bzw. zwölf Monaten nach der RDN reduzierte sich der Blutdruck um $19/9$ (p<0,001) bzw. $19/10$ mmHg (p<0,001). Der Persönlichkeitstyp hatte keinen Effekt auf den Ausgangsblutdruck (systolischer Blutdruck (SBP) D-Typ 170 vs. Non-D-Typ 171 mmHg;

p=0,896) oder die Blutdruckänderung nach dem Eingriff (SBP Änderung nach 12 Monaten: D-Typ -22 mmHg vs. Non-D-Typ -20 mmHg; p=0,799). Nach der RDN verbesserte sich sowohl die körperliche als auch psychische Lebensqualität. Ebenso nahmen Angstepfinden und Depressivität ab (jeweils $p < 0,01$). Die Änderungen des körperlichen und psychischen Wohlbefindens sowie der Angst und Depressivität waren unabhängig vom Persönlichkeitstyp, vom Ausgangsblutdruck und von der Blutdruckänderung. Neben mehr richtigen Reaktionen ($p < 0,001$) sowie weniger Fehlern ($p < 0,001$) wurde der SBP während psychischen Stresses (Multi Tasking Aufgabe) um 14 mmHg ($p < 0,001$) bzw. 18 mmHg ($p < 0,001$) nach 6 bzw. 12 Monaten nach RDN reduziert.

Zusammenfassung: Bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie führte eine RDN neben einer signifikanten Blutdrucksenkung zu einer anhaltenden Besserung des körperlichen und psychischen Wohlbefindens sowie zu einer Zunahme der Lebensqualität, unabhängig vom Ausgangsblutdruck oder von der Blutdruckänderung. Ebenso wurde der Blutdruck während psychischen Stresses sowie die Kopfschmerzintensität reduziert.

1.2. Englische Zusammenfassung

Background: Hypertension is associated with psychological comorbidities and impairments in quality of life (QoL). Catheter-based renal sympathetic denervation (RDN) was shown to reduce sympathetic tone and blood pressure (BP) in certain patients with resistant hypertension. The present study aimed at investigating the effects of RDN on psychological conditions and their association to blood pressure changes.

Methods: RDN was performed in 171 patients (age 63 ± 10 years, 57% male) with resistant hypertension (office BP $169 \pm 22/90 \pm 16$ mmHg, treated with 5 ± 2 antihypertensive agents on average). At baseline, 6 and 12 months after RDN the psychological status, intensity of headache (using the visual analogous scale) and stress tolerance were documented. Stress was induced by a multi-tasking situation (Wiener Determination Task) with assessment of correct reactions and reaction times. Depression and anxiety (Hospital Anxiety and Depression Scale) and QoL (Short Form-12 Health Survey) were also assessed.

Results: Systolic BP and diastolic BP were reduced by 19/9 mmHg after 6 months and by 19/10 mmHg after 12 months ($p < 0.001$ for all), respectively. Type-D-personality had neither an impact on systolic BP at baseline (Type-D 170 vs. Non-Type-D 171 mmHg; $p = 0.896$) nor on the change of systolic BP (12 months: Type-D -18 vs Non-Type-D -23 mmHg; $p = 0.638$). After RDN, patients reported an improvement of physical and mental QoL. Number of patients suffering from clinical relevant anxiety disorders or depression was significantly reduced after RDN. Changes of QoL, anxiety or depression were not related to BP at baseline or changes of BP after RDN. During the multi-tasking testing after RDN, patients showed

more correct reactions ($p < 0.001$) and reacted faster ($p < 0.001$) while systolic BP was significantly reduced while exposure to stress ($p < 0.01$).

Conclusions: RDN has positive effects on anxiety and depression, stress tolerance and QoL and reduces the intensity of headache in patients with resistant hypertension.

2. Einleitung

2.1. Therapie-resistente arterielle Hypertonie

2.1.1. Definition, Prävalenz und Prognose

Die arterielle Hypertonie gehört zu den häufigsten Erkrankungen in westlichen Ländern und ist ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterblichkeit (Lim et al. 2012). Die wachsende Prävalenz sowie Folge- oder Begleiterkrankungen wie Diabetes, Myokardinfarkt und Apoplex sorgen für steigende Kosten des Gesundheitssystems. Entsprechend aktueller Leitlinien ist die arterielle Hypertonie definiert als systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg bei Gelegenheitsmessungen bzw. $\geq 135/85$ mmHg in Heimmessungen und 24-Stunden-Messungen (Mancia et al. 2013). Eine Blutdruckkontrolle, das heißt einen Zielblutdruck von $<140/<90$ mmHg unter Therapie wird nur in einem Teil aller Patienten erreicht. Eine (therapie-)resistente arterielle Hypertonie liegt vor, wenn trotz mindestens 3 antihypertensiver Medikamente (inklusive eines Diuretikums) keine Blutdruckkontrolle erreicht wird. Etwa 5-15% aller Patienten erfüllen diese Kriterien einer Therapieresistenz, allerdings müssen andere Ursachen wie sekundäre Hypertonieformen und Pseudoresistenz ausgeschlossen werden (Calhoun et al. 2008). Die Ätiologie der resistenten arteriellen Hypertonie ist multifaktoriell, allerdings sind gewisse Risikofaktoren und Komorbiditäten mit einer Therapieresistenz assoziiert. Hierzu zählen hohes Lebensalter, Adipositas, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus (Calhoun et al. 2008). Die Komorbiditäten sowie fehlende Blutdruckkontrolle führen dazu, dass Patienten mit einer resistenten Hypertonie ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Tod aufweisen.

2.1.2. Diagnose und Therapie einer resistenten arteriellen Hypertonie

Die Diagnose einer resistenten Hypertonie erfordert ein systematisches diagnostisches Vorgehen (Abbildung 2.1), um reversible oder organische Ursachen einer fehlenden Blutdruckkontrolle auszuschließen (Mahfoud et al. 2011).

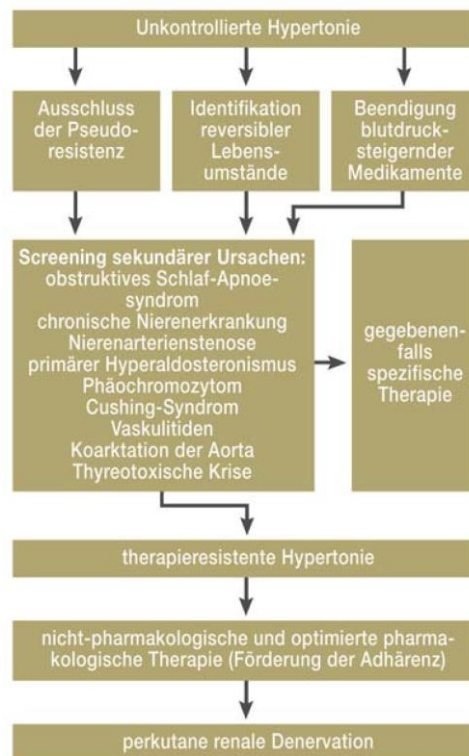


Abbildung 2.1 - Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei nicht kontrollierbarer arterieller Hypertonie. Modifiziert nach (Mahfoud et al. 2011).

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie sollten reversible Lebensumstände wie eine übermäßige Kochzahlzufuhr oder Alkoholkonsum identifiziert werden. Des Weiteren sollte die Einnahme blutdrucksteigernder Medikamente wie zum Beispiel nicht-steroidale Antirheumatika oder Glukokortikoide möglichst vermieden werden. Zu den Pseudoresistenzen gehören die nicht korrekte Blutdruckmessung (zum Beispiel durch eine inadäquate Manschettengröße) als auch die Weißkittelhypertonie (erhöhte Blutdruckwerte in der Arztpraxis bei normalen häuslichen Werten). Zu den sekundären Hypertonieursachen

zählen unter anderem das obstruktive Schlafapnoesyndrom, der primäre Hyperaldosteronismus sowie Nierenarterienstenosen, die jeweils durch entsprechende Diagnostik auszuschließen bzw. zu therapieren sind. Liegt trotz der Einnahme von mindestens 3 antihypertensiven Substanzen keine Blutdruckkontrolle vor, sind die Kriterien der ‚wahren‘ therapieresistenten Hypertonie erfüllt. Sollten trotz pharmakologischer Optimierungen der Dosierung und korrekter Auswahl der antihypertensiven Substanzen (zum Beispiel Hinzunahme eines Aldosteronantagonisten) bei gesicherter medikamentöser Adhärenz der Zielblutdruck nicht erreicht werden, sind auch neue interventionelle Therapien zu erwägen (Mahfoud et al. 2011).

2.2. Renale Denervation

2.2.1. Rolle des autonomen Nervensystems bei arterieller Hypertonie

Sympathische Nervenfasern der Nieren spielen eine zentrale Rolle bei der Modulation der autonomen Aktivität bei unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen (Böhm et al. 2014). Afferente und efferente Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien werden via lokale Chemo- und Mechanorezeptoren aktiviert und können somit die lokale als auch zentrale sympathische Aktivität regulieren (Abbildung 2.2).

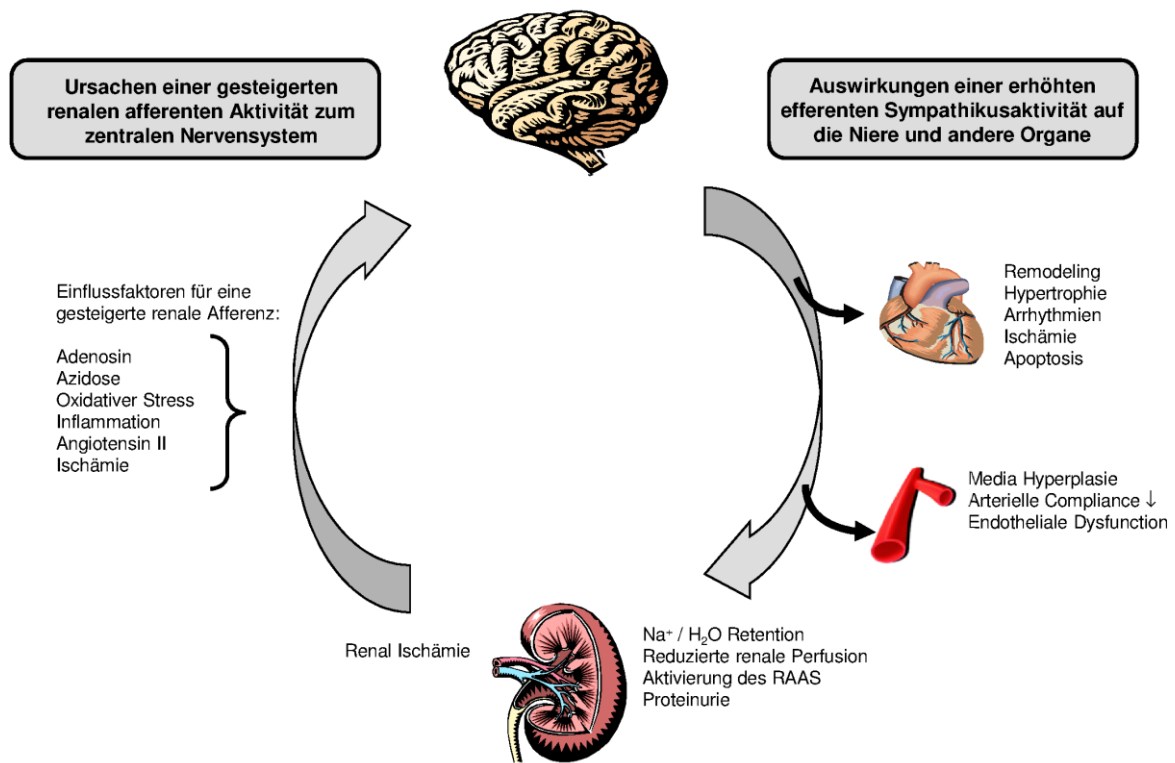


Abbildung 2.2 - Interaktionen zwischen dem zentralen Nervensystem und den Nieren zur Regulation der sympathischen Aktivität. Modifiziert nach Böhm et al. 2014.

Eine Steigerung der Aktivität der afferenten sympathischen Nervenfasern zum zentralen Nervensystem wird durch verschiedene Mechanismen wie Adenosin und Azidose bei renaler Ischämie hervorgerufen. Dies bedingt eine gesteigerte Aktivität der Efferenzen mit unterschiedlichen Auswirkungen an den Zielorganen. An der Niere führt dies zu einer Natrium- und Wasserretention (über α_{1b} -Adrenorezeptoren) in den Tubuli, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (über β_1 -Adrenorezeptoren im juxtaglomerulären Apparat) sowie eine reduzierte renale Perfusion (über α_{1A} -Adrenorezeptoren) (Böhm et al. 2014). An den Gefäßen wird eine α -Adrenorezeptor-vermittelte Vasokonstriktion hervorgerufen. Die Interaktionen zwischen afferenten und efferenten sympathischen Nervenfasern und deren Interaktion an den Nieren führen zur Progression der arteriellen Hypertonie. Weiterhin führt die renal vermittelte Steigerung des Sympathikotonus am Herzen zu linksventrikulärer Hypertrophie, Myokardischämie und Arrhythmien.

2.2.2. Prozedurale Aspekte der renalen Denervation

Eine chirurgische renale Denervation zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie wurde erstmals 1934 durchgeführt (Page und Heuer 1935). Zur damaligen Zeit waren die medikamentösen Therapiemöglichkeiten noch sehr begrenzt, so dass Patienten mit schwerer arterieller Hypertonie mit einer operativen Entfernung der sympathischen Nervenfasern der Nieren und des paralumbalen Grenzstrangs (Splanchniektomie) behandelt wurden. Eine kontrollierte Studie an 1266 Patienten mit unkontrollierter Hypertonie ergab, dass verglichen mit einer medikamentösen Therapie, die chirurgische Behandlung mit einer deutlichen Blutdruckreduktion und geringerer Sterblichkeit verbunden war (Smithwick und Thompson 1953). Aufgrund der hohen perioperativen Sterblichkeit, der ausgeprägten Nebenwirkungen wie orthostatischem Schwindel und Inkontinenz sowie der Weiterentwicklung pharmakologischer Therapien verlor die chirurgische Splanchniektomie an Bedeutung. Erst in den letzten Jahren wurde das Konzept der renalen sympathischen Denervation (RDN) in Form eines katheter-gestützten perkutanen Verfahrens wiederaufgenommen. Zur perkutanen RDN werden unterschiedliche Kathetersysteme genutzt. In der vorliegenden Studie wurde der Symplicity Flex Katheter (Medtronic) verwendet, welcher aus einer singulären Ablationselektrode besteht und unipolaren Hochfrequenzstrom als Energieform nutzt. Der Katheter wird perkutan über einen Zugang der Arteria femoralis unter Fluoroskopie in den distalen Teil der Nierenarterien eingeführt (Böhm et al. 2013). Vorausgehend ist eine angiographische Darstellung der Nierenarterien zur Darstellung der Gefäßanatomie und Ausschluss relevanter Nierenarterienstenosen. Durch die Abgabe eines Hochfrequenzstroms (8 Watt über 2 Minuten) erfolgt eine fokale Erwärmung der Gefäßwand (50-70° C). Intraluminar kommt es durch den renalen Blutfluss zu einer lokalen Kühlung, so dass die Wärme in die Adventitia fortgeleitet wird und die dort liegenden sympathischen Nervenfasern

verödet werden. Durch Rückzug des Katheters von distal nach proximal werden insgesamt 4-10 solcher Ablationspunkte spiralförmig über das Gefäß verteilt, um die sympathischen Nervenfasern in der kompletten Zirkumferenz zu erreichen (Abbildung 2.3). Die Behandlungsdauer für eine bilaterale RDN beträgt üblicherweise 40-60 Minuten und wird unter Sedation durchgeführt.

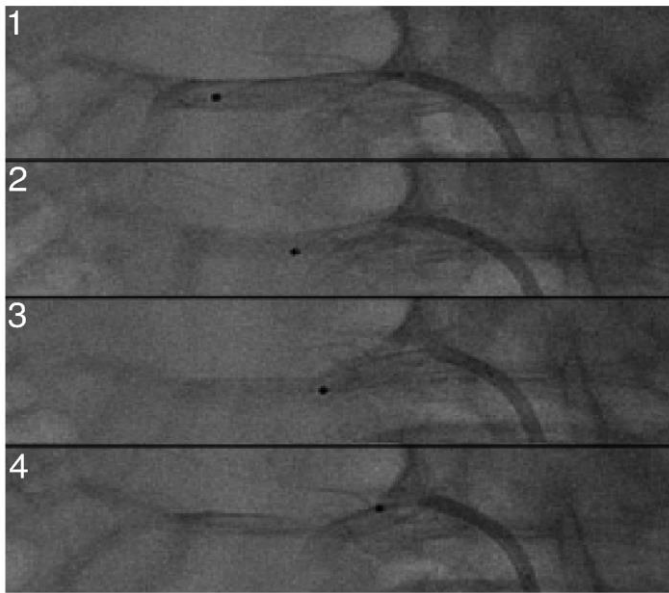


Abbildung 2.3 - Fluoroskopische Platzierung und punktuelle Ablation (von distal (1) nach proximal (4)) mittels unipolaren RDN Katheter (Symplicity Flex[®], Medtronic). Modifiziert nach Böhm et al. (2013).

2.2.3. Patientenselektion zur renalen Denervation

Entsprechend den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Hypertonie Gesellschaft kommen Patient entsprechend folgender Kriterien zur RDN in Frage (Mahfoud et al. 2013):

- Systolischer Praxis-Blutdruck ≥ 160 mmHg beziehungsweise ≥ 150 mmHg bei Diabetes mellitus Typ 2

- Einnahme von ≥ 3 antihypertensiven Substanzen (echte Therapieresistenz bei Therapietreue)
- Ausschluss einer sekundären Hypertonie Ursache
- Normale bis leicht reduzierte Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 45 mL/min/1,73 m²)
- Geeignete Nierenarterienanatomie: keine vorherige Intervention an den Nierenarterien, keine signifikante Stenose oder sonstigen Abnormalitäten der Nierenarterien

2.2.4. Klinische Studien

In der multizentrischen Proof-of-Concept-Studie Symplicity HTN-1 (Schlaich et al. 2009) und in der randomisierten, kontrollierten Symplicity HTN-2 Studie (Esler et al. 2010) wurde die RDN bei Patienten entsprechend der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Patienten der Symplicity HTN-1 Studie (n=45) wiesen vor der RDN unter durchschnittlich 4,7 antihypertensiven Substanzen einen Gelegenheitsblutdruck von 177/101 mmHg auf. Primäre Endpunkte der Untersuchung waren die blutdrucksenkende Wirkung sowie die Sicherheit des Eingriffes. Bereits nach einem Monat zeigte sich eine signifikante Blutdrucksenkung von 14 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch. Diese nahm im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten auf 27/17 mmHg zu (p=0,026). Die Reduktion der Sympathikusaktivität durch die Nierenarteriendenerivation konnte durch eine signifikante Abnahme der renalen Noradrenalinspilloverrate (sekundärer Endpunkt) um 47 % (n=10) bestätigt werden. In die randomisierte, kontrollierte Symplicity HTN-2 Studie wurden insgesamt 106 Patienten mit resistenter Hypertonie eingeschlossen. Nach einer Observationsperiode erfolgte eine Randomisierung in eine Behandlungs- und Kontrollgruppe (Fortführung der medikamentösen Therapie). Der Gelegenheitsblutdruck zum

Studieneinschluss lag im Mittel bei 178/96 mmHg trotz der Einnahme von im Mittel 5,3 antihypertensiven Substanzen. Sechs Monate nach der RDN kam es zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks um 32/12 mmHg ($p < 0,0001$), wohingegen sich der Blutdruck in der Kontrollgruppe nicht änderte. Durch die Blutdrucksenkung konnte bei 20% der Patienten eine Reduktion der antihypertensiven Medikamente erreicht werden. In zahlreichen weiteren Studien und Registern erwies sich die RDN als wirksame antihypertensive Therapie (siehe Abbildung 2.4) (Ott und Schmieder 2015).

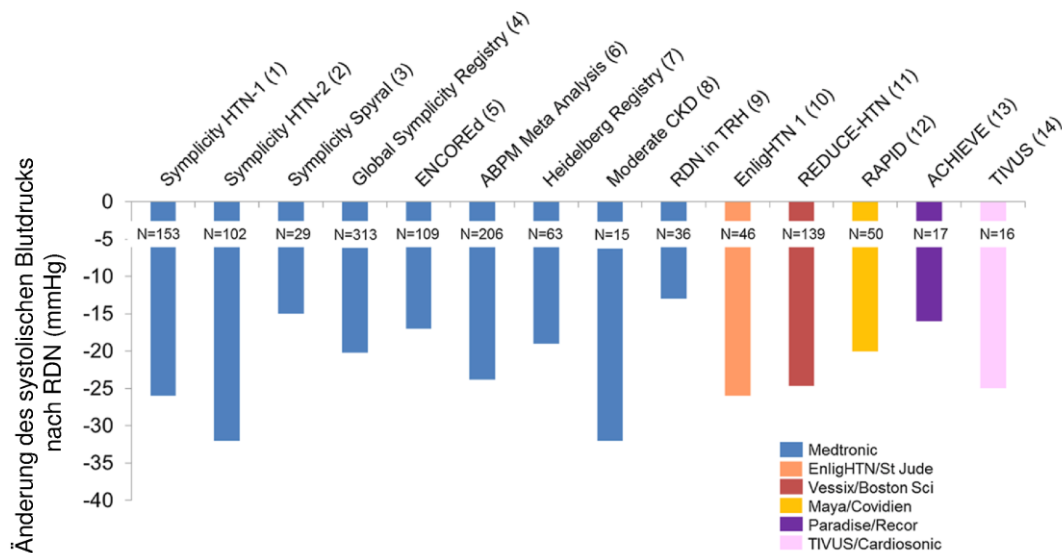


Abbildung 2.4 - Änderung des systolischen Blutdrucks in unterschiedlichen Studien und Registern mit unterschiedlich genutzten Kathetern zur RDN (farblich markiert). Modifiziert nach Ott et al. 2015.

Allerdings konnte in der US-amerikanischen Zulassungsstudie Symplcity HTN-3 ($n=535$) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Blutdrucksenkung zwischen einer Interventions- und einer Scheinbehandlungsgruppe festgestellt werden (Bhatt et al. 2014). Das Besondere an dieser Studie war eine verblindete „Scheinprozedur“: Patienten erhielten unter

Analgosedierung eine renale Angiographie, jedoch – anders als in der Behandlungsgruppe – keine renale Denervation. Der primäre Sicherheitsendpunkt der Studie wurde erreicht. In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Abnahme des Blutdrucks: renale Denervation - 14,1 mmHg, Scheinprozedur: -11,7 mmHg, die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen war nicht signifikant unterschiedlich. Folglich wurde der primäre Effektivitätspunkt einer Überlegenheit der renalen Denervation nicht erreicht. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch mit der Langzeit-Blutdruckmessung. Die methodischen Schwächen der HTN-3 Studie wurden mittlerweile auch von den Autoren der Studie eingeräumt und publiziert (Kandzari et al. 2014).

In der französischen DENERHTN-Studie erhielten Patienten mit therapieresistenter Hypertonie zunächst eine Fixkombination bestehend aus ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker und Diuretikum (Azizi et al. 2015). Dann erfolgte nach einem vordefinierten Schema schrittweise eine Eskalation der antihypertensiven Therapie in beiden Gruppen und führten bei einer Gruppe zusätzlich eine renale Denervation durch. Der primäre Endpunkt einer Überlegenheit der renalen Denervation in der Reduktion des systolischen Tagesblutdrucks wurde erreicht (-5,9 mmHg, 95% CI -12,3–0,5, p=0,03). Ebenso war die Rate an Patienten mit Blutdruckkontrolle (24-Stundenblutdruck <130/80 mmHg) in der Gruppe mit renaler Denervation höher als in der Kontrollgruppe (40 vs. 10%, p=0,02). Die medikamentöse Therapie unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Dies wurde jüngst auch mittels toxikologischer Untersuchung bestätigt (Azizi et al. 2016).

Die PRAGUE-15 Studie randomisierte Patienten mit milder/moderater therapieresistenter Hypertonie zwischen einer optimierten medikamentösen Therapie (hauptsächlich die

Hinzunahme von Aldosteronantagonisten) und einer renaler Denervation (Rosa J, Hypertension 2015 und 2016). In beiden Gruppen kam es sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten zu einer deutlichen Abnahme des 24-Stundenblutdrucks. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant. Allerdings traten in der Gruppe mit optimierter medikamentöser Therapie mehr unerwünschte Nebenwirkungen auf als in der Denervationsgruppe (39 vs. 24%). Weniger als 40% aller Patienten in der Gruppe mit optimierter medikamentöser Therapie wiesen eine Persistenz der Therapie mit Aldosteronantagonisten nach 12 Monaten auf.

2.3. Psychosomatische Aspekte der Hypertonie

2.3.1. Stress

Der Begriff Stress hat seinen Ursprung in der Homöostase, die als das Halten der Werte verschiedener physiologischer Parameter in akzeptablen Grenzen definiert wird (Goldstein und Kopin 2007). Demnach strebt ein Organismus bei ständigen Veränderungen der Lebensbedingungen danach, das von ihm erreichte Gleichgewicht wiederherzustellen oder zu erhalten. Bei der Konfrontation mit diversen Belastungen kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei der gleichzeitigen Hemmung des Parasympathikus, die zu entsprechenden physiologischen Reaktionen führen (Goldstein und Kopin 2007). Die Aktivierung dieser physiologischen Bewältigungsmechanismen (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, das vegetative Nervensystem und die Herz-Kreislauf- und Immun-Systeme) dient zum Schutz des Körpers vor internem oder externem Stress (Brotman et al. 2007).

Man geht davon aus, dass verschiedene Stressoren unterschiedliche kompensatorische Reaktionen hervorrufen, die die Aktivierung und Steuerung des neuroendokrinen und autonomen Stresssystems beeinflussen (Ulrich-Lai und Herman 2009). Als Stressoren werden interne und externe aversive Einflüsse, die eine Bedrohung der Homöostase darstellen, bezeichnet (Chrousos 2009). Man unterscheidet zwischen physischen Stressoren, wie zum Beispiel körperliche Anstrengung, Verletzungen oder auch extreme Temperaturen und nicht physischen (psychozialen) Stressoren. Zu Letzteren zählt das Erleben als auch die Antizipation anstrengender und belastender Situationen (Ulrich-Lai und Herman 2009).

Die psychozialen und physischen Stressoren führen zu Aktivierung der Stresssysteme, der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde-Achse (HHNA) und des sympatho-adrenomedulläre Systems (SAM). Während das SAM bei Auftreten eines Stressors innerhalb weniger Sekunden Wirkungen zeigt, antwortet die HHNA durch den Ablauf einer komplexen neuroendokrinen Kaskade langsamer (Gunnar und Quevedo 2007). Die Bedeutung von Stress für das Auftreten und den Krankheitsprogress ist bei unterschiedlichen psychischen und physischen Erkrankungen nachgewiesen (Brotman et al. 2007, Chrousos 2009). Veränderungen des autonomen Gleichgewichtes werden durch psychischen Stress ausgelöst und wirken sich negativ auf das Herz-Kreislauf-System aus (Abbildung 2.5): Akute Stress-induzierte Ereignisse können einen Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörungen sein. Chronische Effekte treten in Form eines Progresses atherosklerotischer Prozesse oder auch einer linksventrikulären Dysfunktion auf (Brotman et al. 2007).

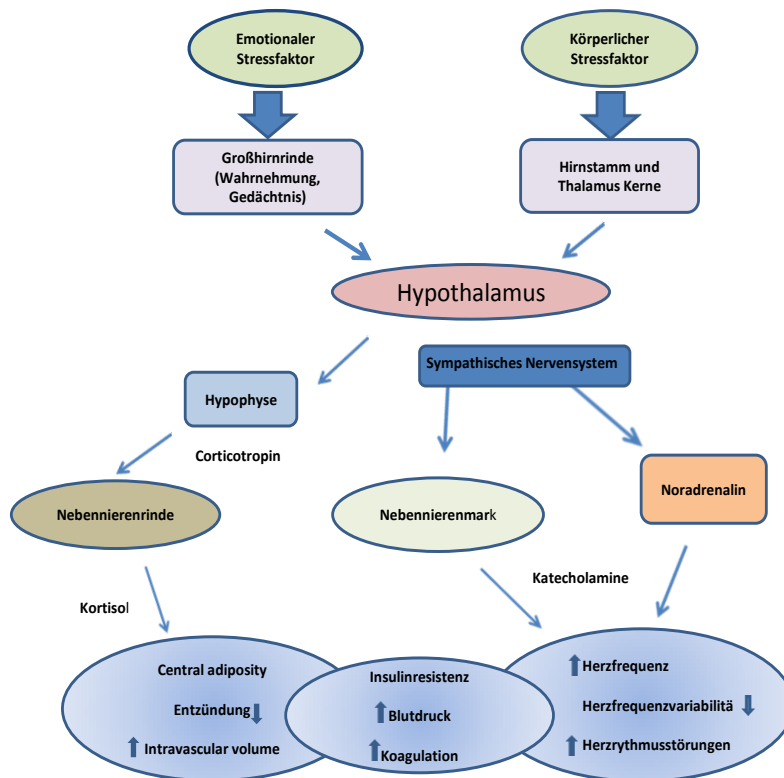


Abbildung 2.5 - Effekte der Stress-Reaktion auf das Herz-Kreislaufsystem vermittelt über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und das sympathische Nervensystem. Modifiziert nach Brotman et al. (2007)

Sparen et al. hatte den langfristigen Einfluss von chronischen Stressoren auf Blutdruck und Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht (Sparen et al. 2004). Es konnte beobachtet werden, dass chronischer Stress im Rahmen der Belagerung der Stadt Leningrad bei den Einwohnern zu einer Blutdruckerhöhung geführt hatte. Die Überlebende hatten auch Jahrzehnte später erhöhte Blutdruckwerte und eine erhöhte Sterblichkeit durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Vergleich zu anderen russischen Einwohner, die nicht in der belagerten Stadt gewesen waren. Eine weitere Langzeitstudie zeigte, dass die Reaktion des systolischen Blutdrucks auf eine akute Stresssituation, die durch eine stressbelastende Aufgabe indiziert wird, das Auftreten einer Hypertonie vorhersagt (Carroll et al. 2012). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Hypertonie zu späterem Zeitpunkt war höher bei stärkerer systolischer

Reaktivität. Diese Befunde deuten darauf hin, dass bestimmte Menschen eine niedrigere Fähigkeit zur Adaptation an Stresssituation haben und daher ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung und Aufrechterhaltung einer arteriellen Hypertonie.

2.3.2. Normale und pathologische Angst

Angst zählt zu den Primäraffekten und ist ein normaler Gefühlszustand wie Freude, Trauer oder Furcht. Angst ist eine Reaktion auf bedrohlich oder unkontrollierbar beurteilte Situationen, Ereignisse oder auch Vorstellungen. Die individuelle Bewertung als gefährlich erlebten Situationen beeinflusst das Ausmaß des Angstgrades und prägt das Verhalten. Die Angst ist aus evolutionspsychologischer Sicht eine sinnvolle und notwendige biologische Reaktion wie Fieber oder Schmerz und sichert das Überleben des Menschen. Damit erfüllt die Angst eine überlebenssichernde Schutzfunktion. Der Angstzustand führt zu einer Alarmreaktion des Körpers zur Vorbereitung auf Kampf oder Flucht. Somit dient Angst der Aktivierung des schnellen Handelns. Bei einer Angstreaktion kommt es zu sympathotonen Reaktionen wie Erhöhung des Blutdrucks, Beschleunigung der Herzfrequenz und der Atmung und verstärkten Perfusion der Skelettmuskulatur. Diese physiologischen Antworten des Organismus helfen zu möglichst schnellem Entkommen aus der wahrgenommenen Gefahr (Morschitzky 2009).

Von pathologischer Angst spricht man, wenn die Angstintensität nicht mehr in realistischem Verhältnis zum Ausmaß der subjektiv erlebten Bedrohung steht (Alwahhabi 2003). Menschen mit pathologischer Angst beschäftigen sich ständig mit ihren Ängsten und vernachlässigen ihre gesunden Bedürfnisse, was zu enormen Lebenseinschränkungen führen kann. Des Weiteren können Angststörungen als Folge anderer somatischen und psychischen

Erkrankungen auftreten, wie z.B. körperbezogene Ängste bei somatoformen Störungen, Hypochondrie, oder als Folge von zerebralen Funktionsstörungen (Morschitzky 2009).

Angststörungen unter Erwachsenen zählen neben den Affektiven- und Suchterkrankungen zu den häufigsten psychischen Störungen (Kessler et al. 2005, Somers et al. 2006). Bei systematischen Studien zur Prävalenz der Angsterkrankungen in der Allgemeinbevölkerung lag die mittlere 1-Jahres-Prävalenz für alle Angststörungen bei 10,6 % und die Lebenszeitprävalenz bei 16,6% weltweit. Frauen leiden häufiger als Männer an Angststörungen und zeigen für Panikstörungen sowie gewisse Phobien wie Agoraphobie eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz.

Tabelle 2.1 - 1-Jahres- und Lebenszeitprävalenz von Angststörungen. Zahlen sind Prozentwerte mit 95% - Konfidenzintervall. Modifiziert nach Somers et al. (2006).

	1-Jahres- Prävalenz (%)	Lebenszeitprävalenz (%)
Panikstörung	1,0 (0,55–1,5)	1,2 (0,7–1,9)
Agoraphobie	1,6 (1,0–2,3)	3,1(2,1–4,4)
Sozialphobie	4,5 (3,0–6,4)	4,9 (3,4–6,8)
Spezifische Phobien	3,0 (1,0–5,8)	2,5 (1,4–4,0)
Generalisierte Angststörung	2,6 (1,4–4,2)	6,2 (4,0–9,2)
Alle Angststörungen	10,6 (7,5–14,3)	16,6 (12,7–21,1)

Zur Diagnostik von Angststörungen werden die Klassifikationssysteme „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM IV) und „International Classification of Diseases Related Health Problems“ (ICD-10) angewendet, welche sich nach deskriptiven psychopathologischen Zeit- und Verlaufskriterien richten (Koner mann und Zaudig 2003). Sie beinhalten die Manifestationshäufigkeit, den Verlauf, den Schweregrad der Erkrankung und das Auftreten der Symptome. In der ICD-10 sind Angststörungen im Abschnitt „Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen“ aufgeführt, wobei zwischen den Subgruppen der phobischen Störungen und anderer Angststörungen unterschieden wird. In dem Klassifikationssystem DSM IV werden sie zusammen mit der posttraumatischen Belastungsstörung, der akuten Belastungsreaktion, sowie Zwangsstörungen in einem Kapitel dargestellt.

In einer Meta-Analyse zeigte sich, dass Angst mit einem 26% erhöhtem Risiko an koronare Herzkrankheit (KHK) und einem 48% erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert war (Roest et al. 2010). In der Genese und Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie spielen auch psychosoziale Faktoren eine relevante Rolle. So haben Patienten mit Angststörungen und/oder Depression ein höheres Risiko an einer Hypertonie zu erkranken (Ho et al. 2015). Schon zur Beginn des 20. Jahrhunderts beobachtete Cannon, dass emotionale Zustände die Körperfunktion beeinflussen. Er zeigte, dass die Aktivierung des vegetativen Nervensystems zu spezifischen Veränderungen im Körper führt, vor allem bei Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung. Langzeitstudien zeigen ein erhöhtes Risiko einer Hypertonieentstehung bei Patienten, die an Angstzuständen leiden (Carroll et al. 2012). Weiterhin konnte beobachtet werden, dass sich die Verlaufsprognose bei gleichzeitigem Bestehen von Angst und Bluthochdruck verschlechtert. Insbesondere Angststörungen erhöhen die autonome Aktivität über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und dies führt zu erhöhten

Katecholaminspiegeln. Gesteigerte Aktivitäten des sympathischen Nervensystems sowie der HHNA bewirken unter anderem einen pro-inflammatorischen Zustand und tragen zur Entstehung und Progression einer arteriellen Hypertonie und einer KHK bei (Player und Peterson 2011).

Zur Entstehung einer Angststörung können vererbte Reaktionsbereitschaft, biochemische, endokrinologische und metabolische Ursachen aber auch Veränderungen der Gehirnstrukturen beitragen (Morschitzky 2009). Eine Erhöhung der Reaktivität des sympathischen Nervensystems kann sowohl zu einer Blutdrucksteigerung als auch zu Angstzuständen führen. Diese erhöhte Sympathikusaktivität führt zu einer übermäßigen Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin. Die HHNA spielt in der Angstenstehung eine wichtige Rolle. Sie wird bei der Anpassungsreaktion ebenso wie bei der wahrgenommenen Bedrohung aktiviert. Durch die erhöhte CRH-Expression werden das autonome und das neuroendokrine System aktiviert. Es kommt zu einer gesteigerten Ausschüttung von Adrenalin, Noradrenalin und Kortisol, was unter anderem eine Erhöhung des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz bewirkt (Morschitzky 2009).

2.3.3. Depression

Depression wird den affektiven psychischen Störungen zugeordnet und ist durch einen Zustand gedrückter Stimmung, Antriebsminderung und Interessenlosigkeit über einen längeren Zeitraum charakterisiert. Zudem kommen häufig verschiedenste körperliche Beschwerden hinzu. Menschen mit einer depressiven Erkrankung sind in ihrer gesamten Lebensweise beeinträchtigt (Harter et al. 2010). Depressionen werden ebenfalls wie Angststörungen mit Hilfe der Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM IV eingeteilt.

Demnach sind die Krankheitsbezeichnungen der häufigsten Formen der Depression die depressive Episode und die rezidivierende depressive Störung. Die Diagnose wird entsprechend nach Symptomen und Verlauf gestellt. Eine depressive Episode ist primär durch eine gedrückte Stimmung, Interessen- und Freudverlust und eine Antriebsminderung gekennzeichnet. Weiterhin werden depressiven Episoden in Abhängigkeit unterschiedlicher Kriterien in leichte, mittelschwere und schwere Episoden unterteilt. Das wiederholte Auftreten depressiver Episoden ist wiederum das Hauptkriterium für eine rezidivierende depressive Störung (Harter et al. 2010).

In den Industrieländern gehören Depression und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten Erkrankungen, die zu einer Erwerbsunfähigkeit führen (Hare et al. 2014). Es besteht eine bidirektionale Beziehung zwischen diesen Erkrankungen: Zum einen leiden kardial erkrankte Patienten häufiger an einer Depression als die allgemeine Bevölkerung, zum anderen besteht bei Patienten mit einer depressiven Störung ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen und eine höhere kardiovaskuläre Sterblichkeit (Hare et al. 2014). Die Lebenszeitprävalenz einer Depression liegt in nationalen und internationalen Untersuchungen zwischen 16-20% in der Allgemeinbevölkerung (Patten et al. 2001). Häufiger leiden Frauen an einer Depression als Männer und ihr Erkrankungsrisiko liegt für eine unipolare Depression doppelt so hoch wie bei Männern (4,8% gegenüber 10,6%) (Harter et al. 2010).

Der Zusammenhang zwischen Bluthochdruck, eines der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, und Depression wird schon seit mehr als einem Jahrhundert untersucht. Bereits 1898 beschrieb Maurice Craig, dass der Blutdruck während einer depressiven Episode ansteigt und sich nach Remission wieder normalisiert (Friedman und

Bennet 1977). Inzwischen wird eine Depression, insbesondere in Form rezidivierender depressiver Episoden oder Bestehen einer langjährigen Depression, als ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie angesehen (Meyer et al. 2004). Ergebnisse einer Metaanalyse prospektiver Langzeitstudien zeigten, dass eine Depression das Risiko für die Entstehung und Progression eines Bluthochdrucks um 42% erhöht (Meng et al. 2012). Unterschiedliche Biologische- und Verhaltensmechanismen werden als Ursachen der Interaktionen zwischen Depression und arterieller Hypertonie diskutiert (Abbildung 2.6) (Hare et al. 2014).

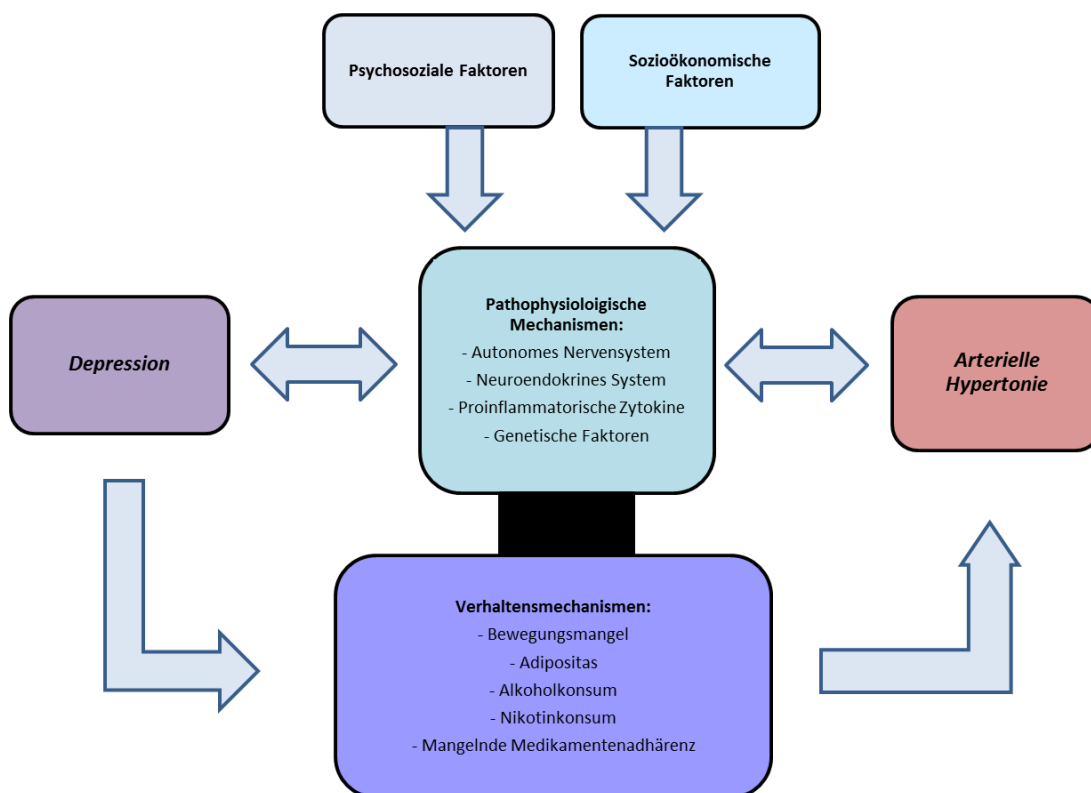


Abbildung 2.6 - Interaktionen zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen wie eine arterielle Hypertonie. Modifiziert nach Hare et al. (2014).

Depressive Patienten haben ein erhöhtes Risiko für einen ungesunden Lebensstil mit Bewegungsmangel, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Adipositas. Diese stellen kardiovaskuläre Risikofaktoren dar und können auch die Ursache für eine Therapieresistenz bei arterieller Hypertonie sein (Mahfoud et al. 2011). Auch besteht ein enger pathophysiologischer und pathobiochemischer Zusammenhang der beiden Erkrankungen. Eine Dysregulation der HHNA und die dadurch erhöhte Freisetzung von CRF, ACTH und Kortisol bei verringertem negativen Feedbackhemmung und die Dysregulation der sympathikoadrenalen Achse kennzeichnen die neuroendokrinen Mechanismen einer Depression (Kapfhammer 2011). Diese Hyperaktivität der HHNA und die Glukokortikoid-Überexpression weisen auf eine Verbindung zwischen dem Auftreten von Depression und Bluthochdruck zum Beispiel als Folge von anhaltendem Stress hin (Buckingham 2006). Eine Depression ist aber auch mit einer Dysbalance des vegetativen Nervensystems assoziiert, was zu einer erhöhten sympathischen Aktivität führt und somit pathomechanistisch zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen kann (Meng et al. 2012).

2.3.4. Typ D-Persönlichkeit

Eine „distressed“ Persönlichkeit (Typ D-Persönlichkeit) ist durch die Kombination von negativer Affektivität und sozialer Inhibition charakterisiert (siehe Abbildung 2.7). Negative Affektivität beschreibt die Tendenz unterschiedliche Situationen mit negativen Emotionen zu bewerten und stellt einen wichtigen Faktor des emotionalen Stresses dar. Menschen mit ausgeprägter negativer Affektivität berichten häufig über Ängste, Dysphorie oder auch Spannungsgefühle. Die Tendenz, das emotionale Erleben für sich zu behalten und das Verhalten zu unterdrücken, wird der sozialen Inhibition zugeordnet. Eine starke soziale Inhibition führt zur Vermeidung sozialer Kontakte (Denollet und Conraads 2011).

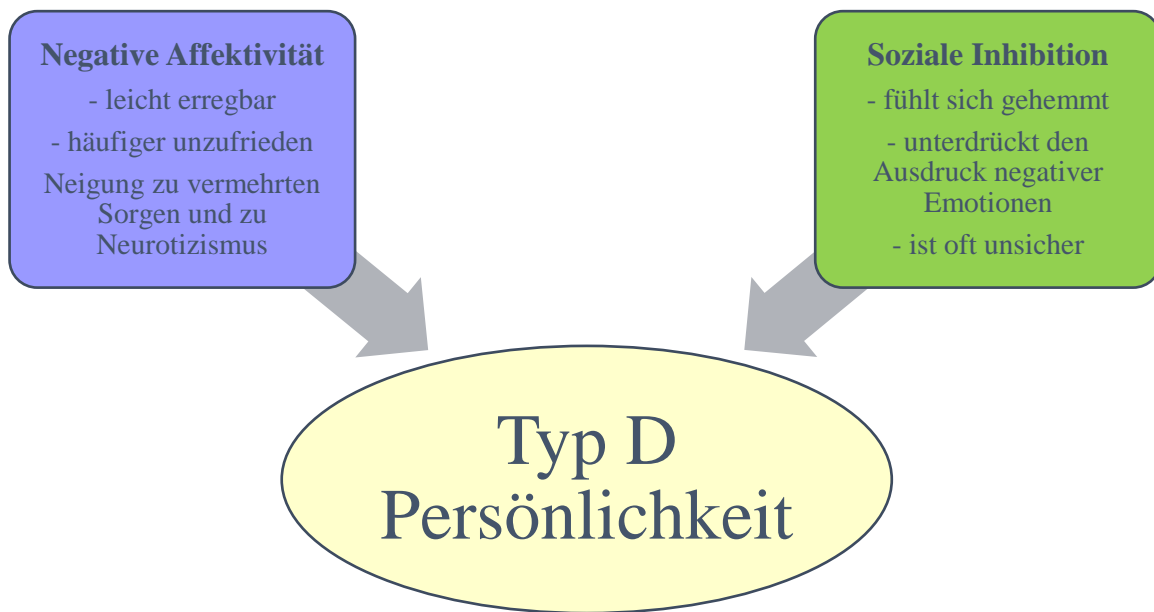


Abbildung 2.7 - Dimensionen der Typ D-Persönlichkeit

Eine Typ D - Persönlichkeit wurde als ein Risikofaktor für unerwünschte kardiale Ereignisse und mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit identifiziert (Lin et al. 2016). Die Prävalenz der Typ D - Persönlichkeit unter Hypertoniker ist höher als in der Allgemeinbevölkerung (53 vs. 21%) (Kupper und Denollet 2007). Studien zeigen, dass eine höhere Prävalenz der Hypertonie auch unter Typ D gegenüber nicht-Typ D-Persönlichkeiten auftritt und liegt im Bereich zwischen 18% auf 50% in der Allgemeinbevölkerung (Hausteiner et al. 2010, Mommersteeg et al. 2010, Svansdottir et al. 2013) und bei über 60% bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Kupper et al. 2013). Der Zusammenhang zwischen Hypertonie und Typ D-Persönlichkeit wird laut Habra auf die Hyperaktivität in Stresssituationen zurückgeführt (Habra et al. 2003). Diese Studie konnte zeigen, dass Männer mit sozialer Inhibition mit einem Anstieg der sympathischen Aktivität reagierten und in Folge dessen einen stärkeren Blutdruckanstieg unter Stress hatten. Sowohl die soziale Inhibition als auch die negative Affektivität führen im Zuge der Stresssituationen

zu einer vermehrten Ausschüttung des Kortisols. Diese erhöhte Kortisol-Ausschüttung und verstärkte HHNA-Aktivität stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie dar. Des Weiteren haben Patienten mit Typ D-Persönlichkeit und koronarer Herzkrankheit nach Koronarintervention eine erhöhte Rate von Sterblichkeit und Myokardinfarkt (Pedersen et al. 2004).

2.3.5. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) ist eine subjektive Bewertung des Gesundheitszustands und spiegelt das psychische, physisch-soziale und emotionale Wohlbefinden wider. Die gesundheitsbezogene LQ berücksichtigt nicht nur die Krankheit selbst, sondern auch die Auswirkung der Krankheit auf die Psyche und das Sozialleben (Zhang et al. 2016). Diese subjektive LQ spielt eine einschneidende Rolle im Verlauf von kardiovaskulären Erkrankungen (Ekman et al. 2011). Sowohl die gesundheitsbezogene LQ, die eng mit physischem Gesundheitszustand assoziiert ist, als auch psychische LQ, die das emotionale Wahrnehmen darstellt, beeinflussen die subjektive Auffassung des Wohlbefindens. Die modernen Fragebögen zur Erfassung der LQ beachten die subjektive Bewertung und psychische Dispositionen des Individuums, dass für das jeweilige Erleben der Krankheit und Therapie entscheidend ist (Rubin und Peyrot 1999). Bisherige Studien konnten einen negativen Einfluss des Bluthochdrucks auf die Lebensqualität nachweisen (Mena-Martin et al. 2003). Dementsprechend zeigen Patienten mit unkontrollierter arterieller Hypertonie niedrigere Werte der LQ als normotensive Menschen (Muller et al. 1994). Weitere Studien lieferten Hinweise darauf, dass eine Behandlung der Hypertonie mit antihypertensiven Medikamenten zu einer Besserung sowohl der gesundheitsbezogenen als auch psychischen LQ führt (Michalsen et al. 2001). Patienten mit resistenter Hypertonie erreichen trotz einer Einnahme verschiedener antihypertensiver Medikamente keine

Blutdruckkontrolle, so dass dies möglicherweise auch Ursache einer schlechteren LQ im Vergleich zu anderen Hypertoniker darstellen kann (Schmieder et al. 2013).

Die subjektive LQ wird ebenfalls durch Vorliegen einer Depression oder Angststörungen beeinflusst. Patienten mit chronischen Erkrankungen und begleitenden psychischen Störungen geben eine deutlich geringere allgemeine LQ an, als Patienten ohne psychische Störungen (Baumeister et al. 2011). Eine Studie von Saboya (2010) zeigte, dass Angst und vor allem depressive Symptome einen signifikanten Einfluss auf eine schlechtere LQ bei hypertensiven Patienten hat (Saboya et al. 2010). Der Verlust an LQ verstärkt sich mit der Anzahl der psychischen Störungen, wobei körperliche Erkrankungen wie Bluthochdruck die gesundheitsbezogene LQ stärker beeinflussen als die psychische LQ. Psychische Erkrankungen wie schwere Depression, Panikstörung, posttraumatische Belastungsstörung und soziale Phobie haben die größten Auswirkungen auf die psychische LQ (Pogosova et al. 2015). Generell lässt sich sagen, dass Depression, Gesundheitsverhalten und gesundheitsbezogene LQ bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eng miteinander verbunden sind (Bachmann et al. 2016).

2.3.6. **Kognition**

Der Begriff Kognition beschreibt die Strukturen oder Prozesse des Erkennens und Wissens wie zum Beispiel die Prozesse des Wahrnehmens, Erinnern, Denkens, Schlussfolgern und Entscheidens (Drechsler 2007). Zu Kognitionen gehören die exekutiven Funktionen, die einem Individuum situationsangepasstes und zielorientiertes Handeln ermöglichen. Sie werden aktiviert, wenn die Situation von Handlungsroutinen abweichen oder wenn unerwartete oder neue Ereignissen eintreten (Drechsler 2007). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie

Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie und Adipositas gelten als Risikofaktoren für die Entstehung von kognitiven Defizite. Insbesondere Blutdruckschwankungen (niedriger und erhöhter) wird mit Abbau der kognitiven Funktion speziell mit der Konzentrationsminderung in Verbindung gebracht (Frances et al. 2016). Hypertonie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer vaskulären Demenz und auch einer Alzheimer Demenz (Moretti et al. 2008). Eine Blutdruckerhöhung ist mit gravierenden periventrikulären und subkortikalen Läsionen der weißen Substanz (ischämische Schädigung) assoziiert. Infolgedessen haben Patienten mit unkontrollierter Hypertonie ein höheres Risiko für zerebrale ischämische Läsionen, die zu kognitiven Beeinträchtigungen führen, als Patienten ohne Bluthochdruck bzw. kontrollierter Hypertonie (Tzourio et al. 1999). Des Weiteren zeigen bis zu 50% aller älteren hypertensiven Patienten mittlere bis schwere Einbußen bei kognitiven exekutiven Funktionen (Hajjar et al. 2012). Bluthochdruck führt somit zu Veränderungen in der Struktur der zerebralen Blutgefäße, zum Beispiel werden artherosklerotische Prozesse der Arterien gefördert, was zu relevanten Stenosingen führen kann (Iadecola et al. 2009). Die verminderten kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen die Entscheidungsfindung und verringern die selbstbezogene Achtsamkeit wie Krankheitsmanagement und Medikamentenadhärenz (Dickson et al. 2007). Eine langjährige Hypertonie ist mit der Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung und Demenz im späteren Leben assoziiert. Diese kognitiven Defizite können zu erhöhten Hospitalisierungs- und der Mortalitätsraten sowie einer verminderten Adhärenz führen (Fitzgerald et al. 2011). Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass eine antihypertensive Behandlung jüngerer Patienten mit Bluthochdruck eine präventive Wirkung auf den Erhalt kognitiver Fähigkeiten im späteren Leben haben kann (Frances et al. 2016). Der Einsatz von Angiotensin-Rezeptor-Blocker ist mit einer Verbesserung exekutiver Funktionen bei älteren hypertensiven Patienten verbunden, was auf eine Beteiligung des RAS bei der Einbuße kognitiver exekutiver Funktionen hindeutet (Hajjar et al. 2012).

2.3.7. Kopfschmerzen

In vielen Ländern gehören Kopfschmerzen zu den häufigsten gesundheitlichen Beeinträchtigungen (Straube et al. 2013). Die weltweite Prävalenz für wiederholten Kopfschmerzen in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 46. In Asien, Australien, Europa und Nordamerika ist die Kopfschmerzen-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung etwa 50%; in Afrika liegt die Prävalenz deutlich niedriger bei 20%. Die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS) unterteilt die Kopfschmerzen in zwei große Hauptgruppen (Lipton et al. 2004): Spannungskopfschmerzen und primären (idiopathischen) Kopfschmerz (Tabelle 2.2). Laut IHS gehört Migräne zu der häufigsten idiopathischen, primären Kopfschmerzerkrankung. Die Migräne wird in zwei Hauptsubtypen unterteilt: Mit und ohne Aura. Die Migräne mit Aura ist durch fokale neurologische Symptome gekennzeichnet, die den Kopfschmerz begleiten oder vorangehen. Zu den Symptomen der Vorboten- und Resolutionsphase zählen Hyper- oder Hypoaktivität, Depression und Heißhunger. Der Kopfschmerz von Spannungstyp, zeigt zwar die größere Lebenszeitprävalenz, aber die Betroffenen fühlen sich nicht so stark beeinträchtigt (Headache Classification Committee of the International Headache 2013).

Tabelle 2.2: Einteilung der Kopfschmerzformen nach IHS

Primäre Kopfschmerzerkrankungen	Symptomatische Kopfschmerzerkrankungen bei
<ul style="list-style-type: none"> - Migräne - Kopfschmerz vom Spannungstyp - Clusterkopfschmerz und andere trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen - andere primäre Kopfschmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> - Kopf- und/oder Wirbelsäulentrauma - Gefäßstörungen im Bereich des Kopfes oder des Halses - nichtvaskuläre intrakranielle Störungen - Infektionen - einer Störung der Homöostase - Erkrankungen des Schädels sowie von Hals, Augen, Ohren, Nase, Nebenhöhlen, Zähnen, Mund oder anderen Gesichts- oder Schädelstrukturen - psychiatrische Störungen - kraniale Neuralgien - nicht klassifizierbare Kopfschmerzen

Kopfschmerzen bei arterieller Hypertonie zählen häufig zu den symptomatischen Kopfschmerzen und sind auf eine Störung der Hämostase zurückzuführen. Bei Patienten mit Hypertonie ist die Prävalenz von Kopfschmerzen deutlich höher als bei normotensiven Vergleichspersonen (Middeke et al. 2008). Des Weiteren ist die Hypertonie die häufigste Komorbidität bei chronischem Kopfschmerz (Ferreira et al. 2012). Laut IHS werden bedeutsame Veränderungen im arteriellen Blutdruck als Ursachen für sekundäre Kopfschmerzerkrankungen genannt. Die Kopfschmerzattacken werden von Symptomen wie Schwitzen, Angst, Tachykardie begleitet und dauern weniger als eine Stunde, insbesondere nach Normalisierung des Blutdrucks. In der prophylaktischen Behandlung von Migräne werden Beta-Blocker und ACE-Hemmer eingesetzt (Barbanti et al. 2011).

2.4. Fragestellungen

Basierend auf den oben aufgeführten Zusammenhängen zwischen arterieller Hypertonie, dem autonomen Nervensystem und psychosozialer Faktoren wurde eine Studie zu den Effekten der RDN bei Patienten mit resistenter Hypertonie untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchung sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Hat eine renale Denervation in der untersuchten Stichprobe einen signifikanten Einfluss auf die Änderung des Blutdruckes?
2. Hat eine renale Denervation einen Einfluss auf die Angstausrprägung und Depressivität der Patienten?
3. Führt eine renale Denervation zu einer Veränderung der psychischen und physischen Werte der Lebensqualität?
4. Hat eine renale Denervation einen Einfluss auf die Veränderung der Selbsteinschätzungswerte des psychischen und körperlichen Befindens?
5. Verbessert eine renale Denervation auch Adaptation an Stressoren bei Patienten mit resistenter Hypertonie?
6. Hat die Typ D- Persönlichkeit einen Einfluss auf die blutdrucksenkende Effektivität einer renalen Denervation und kann der Persönlichkeitstyp Hinweise auf ein späteres Ansprechen liefern?

3. Methoden

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine RDN bei Patienten mit einer resistenten Hypertonie eine Auswirkung auf Lebensqualität, Kopfschmerzen, Angst, Depression, Stress und Stresstoleranz hat. Weiterhin wird überprüft, ob eine Typ-D Persönlichkeit einen Einfluss auf die Veränderung der erhobenen Faktoren hat.

3.1. Stichprobe

Die eingeschlossenen Patienten für die vorliegende Studie wurden in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes rekrutiert. Die Stichprobe für die vorliegende Studie wurde nach den Kriterien der therapieresistenten Hypertonie ausgewählt. Patienten, die zum Studieneinschluss einen systolischen Gelegenheits-Blutdruck von ≥ 160 mmHg aufwiesen (≥ 150 mmHg bei Patienten mit Typ-2-Diabetes), die mindestens 18 Jahre alt waren und mit mindestens drei antihypertensiven Medikamenten (inklusive eines Diuretikums) behandelt wurden und die keines der in Tabelle 3.1. aufgeführten Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Untersuchung eingeschlossen.

Zudem musste die Medikation der Patienten vor dem Eingriff seit mindestens zwei Wochen stabil sein und sollte bis zum 6-Monats-Follow-up unverändert bleiben. Im Vorfeld der Studie wurden umfangreiche medizinische Untersuchungen zur Klärung der Eignung für den interventionellen Eingriff durchgeführt (siehe Tabelle 3.1.). Alle Probanden unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung.

Tabelle 3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none"> - Systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg bei Typ-2-Diabetes) - Einnahme von mindestens 3 Antihypertensiva inkl. Diuretikum - Schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme
Ausschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none"> - Eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 45 mL/min/1,73 m²) - Stenose oder vorherige Intervention der Nierenarterien - Anatomische Abnormalitäten, die eine renale Denervation nicht zulassen (z. B. Diameter der Nierenarterie < 4 mm, Länge des Hauptstamms < 20 mm) - Schwangerschaft oder während der Studie geplante Schwangerschaft - Zerebrovaskuläres Ereignis in den letzten sechs Monaten - Psychose oder Demenz - Relevante kardiale Erkrankungen wie hämodynamisch relevante Klappenvitien - Instabile Angina pectoris

Die Daten von insgesamt 171 Probanden gingen in die statistische Analyse zu Baseline ein. Zu den Nachbeobachtungszeitpunkten nach 6 und 12 Monaten erschienen 151 bzw. 140 Patienten. Die Höhe der Drop-out-Rate zu den vereinbarten Follow-up Terminen (sechs bzw. zwölf Monaten) erklärt sich durch die Verlegung des Wohnsitzes der Probanden vom Studienort, Verweigerung der Teilnahme an einer Nachuntersuchung sowie andere Gründe der Probanden.

Tabelle 3.2. Voruntersuchungen vor renaler Denervation

Voruntersuchungen vor renaler Denervation
<ul style="list-style-type: none">- Ausführliche Anamnese inklusive Erfassung von Vorerkrankungen (z.B. Schlaganfall, Myokardinfarkt)- Erfassung der Medikation und der Medikamentenadhärenz- Erfassung psychischer Störungen- Körperliche Untersuchung- Messung des Gelegenheitsblutdrucks nach standardisiertem Protokoll- Messung des 24-Stunden-Blutdrucks- Messung des Heimblutdrucks über 14 Tage (2x/Tag, Tagebuch)- 12-Kanal-Elektrokardiogramm- Laborchemische Untersuchung inklusive Serum-Kreatinin, Elektrolyte, Cystatin C, Urinuntersuchung- Anatomische Untersuchung der renalen Arterie mittels Nierenduplex, Computertomographie, Kernspintomographie oder renaler Angiographie- Ausschluss einer sekundären Hypertonie

3.2. Studiendesign

In einem Prätest-Treatment-Posttest-Design wurden unter 2.4 beschriebenen Fragestellungen untersucht. Im Anschluss an die medizinischen Voruntersuchungen wurden die Daten von 171 Patienten zum Baseline-Zeitpunkt (unmittelbar vor der RDN) und nach 6 und 12 Monaten (Follow-up) erhoben. Tabelle 3 gibt einen Überblick über das Design und über die verwendeten Erhebungsmethoden. Die Erhebungszeitpunkte sechs bzw. zwölf Monate nach RDN wurden gewählt, um sicherzustellen, dass keine Übungs- und Gedächtniseffekte auftreten und sich der Blutdruck der Patienten und die Medikamentengabe nach dem Eingriff stabilisiert haben. Die Erhebung der Daten (siehe Tabelle 3.3.) fand in der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg statt.

Tabelle 3.3. Studiendesign und verwendete Erhebungsmethoden

Baseline	Intervention	Follow-Up nach 6 und 12M
Demographische Daten Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, Vorerkrankungen	R D N	
Klinische Daten Blutdruck, Herzfrequenz, Gewicht,		Klinische Daten Blutdruck, Herzfrequenz, Gewicht, Nebenwirkungen nach der Intervention
Typ-D-Persönlichkeit DS14 Angst und Depression HADS Lebensqualität SF-12 Stress DT mit Finapress		Angst und Depression HADS Lebensqualität SF-12 Stress DT mit Finapress

3.3. Erhebungsmethoden

Die Paper-Pencil-Verfahren (DS14, SF-12, HADS-D, VAS) wurden im Anhang dieser Arbeit beigelegt.

3.3.1. Wiener Determinationstest

Die Auswirkung der RDN auf die Stresstoleranz und -stabilität wurde mit dem Wiener Determinationstest (DT, Testform S1- adaptiv kurz) erhoben (Neuwirth und Benesch 2012). Der Determinationstest ist ein besonders messgenaues computergestütztes Diagnostikum zur Erfassung der reaktiven Belastbarkeit, der Prüfung der Fähigkeit zu anhaltender Mehrfach-Wahl-Reaktion auf rasch wechselnde Reize, als auch zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen (siehe Abb. 3.1). Der Test erfordert als kognitive Teilleistungen die Unterscheidung verschiedener Töne und Farben. Das Belastende liegt laut Neuwirth und Benesch (2012) beim DT „im fortlaufenden, möglichst anhaltend schnellen und unterschiedlichen Reagieren auf schnell wechselnde Reize“ (Neuwirth und Benesch 2012). Die Vorgabegeschwindigkeit in der Testform S1 ist adaptiv, das heißt, sie passt sich der Leistung des Probanden an. Aufgrund der Adaptivität - je schneller der Proband reagiert, desto schneller werden die Reize vorgegeben - kann es zu einer Überforderungssituation kommen. Die Probanden sind dann nicht mehr in der Lage, die geforderten Reaktionen konstant und sicher zu erbringen, was bei den Probanden Stress auslöst. Erhoben werden folgende Variablen:

- Mediane Reaktionszeit: Median der Zeitspanne zwischen Beginn der Darbietung eines Reizes und Betätigung einer Taste des Panels
- Anzahl der Richtigen: Anzahl der insgesamt reizadäquaten Reaktionen (pro Reiz wird bei mehrfachem Tastendruck nur eine richtige Reaktion gezählt)
- Anzahl der Falschen: Jede nicht adäquate Reaktion auf einen Reiz

- Anzahl der ausgelassenen Reaktionen: entspricht der Summe der insgesamt nicht beantworteten Reizen
- Anzahl der Reize insgesamt: Zahl der vorgegebenen Reize, dient als Kontrollvariable



Abbildung 3.1. – Testaufbau des Wiener Determinationstests

Der DT setzt sich aus einer Instruktionsphase, Übungsphase und der eigentlichen Testphase zusammen. Mit einer Erklärung der farbigen Tasten des Panels beginnt die Instruktionsphase. Danach wird der Proband mit den Tönen vertraut gemacht. Die Testperson wird aufgefordert, auf hohe und tiefe Töne mit entsprechendem Tastendruck zu reagieren. Auf gleiche Weise erfolgt die Instruktion der Fußpedale. Darauf folgt eine kurze Übungssequenz und unmittelbar danach schließt die Testphase an. Die eigentliche Testphase dauert etwa vier Minuten, in der

dem Probanden über den Bildschirm verschiedene visuelle Reize und über die Lautsprecher verschiedene akustische Reize präsentiert werden, auf welche die Probanden so schnell und so genau wie möglich durch das Drücken der entsprechenden Fußpedale oder Tasten reagieren müssen (Neuwirth und Benesch 2012). Der DT ist als ein valides und objektives Testverfahren, dessen Retest-Reliabilität bei $r=0.89$ liegt. Die Validität wurde durch eine Normierungsstudie an einer gesunden Probandenstichprobe bestätigt (Neuwirth und Benesch 2012). Dieses Testverfahren wurde aufgrund der hohen Retest-Reliabilität für diese Studie ausgewählt, um Übungseffekte auszuschließen.

Während des gesamten DT wurde bei den Probanden mittels der „Finapres“- Methode (Finapres = „finger arterial pressure“) eine kontinuierliche, nicht-invasive arterielle Blutdruckmessung aufgezeichnet. Es wurde das Finometer[®] MIDI der Firma Finapres Medical Systems zur Messung des Blutdrucks verwendet (Abbildung 3.2). Den Probanden wurde eine Fingermanschette um den linken Mittelfinger angelegt, darüber wurde der Fingerarteriendruck gemessen. Nach jedem 2. Herzschlag wurden u.a. Systole und Diastole erfasst. Mit dieser Methode ließ sich überprüfen, wie sich der Blutdruck in ‚real time‘ unter Stressbelastung verändert. Somit konnte unter der Annahme, dass die Induktion von Stress zu einem Blutdruckanstieg führt (Jennings und Heim 2012), zum einen die Stresstoleranz der Probanden beurteilt werden, zum anderen der Anpassungsverlauf des Blutdrucks über die Aufgabe hinweg untersucht.



Abbildung 3.2. – Finometer[®] MIDI der Firma Finapres Medical Systems

3.3.2. Typ D – Skala - 14

Die Typ D - Persönlichkeit wurde mit der deutschen Version der Typ D Skala - 14 (DS14) erfasst, einem Selbstbeurteilungsfragebogen (Denollet 2005). Die DS14 Fragebogen beinhaltet 14 Items. Die Items werden von den Probanden auf einer 5-stufigen Skala bewertet, die von „trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft voll und ganz zu“ reicht (siehe Anhang). Der DS14 erfasst auf zwei Subskalen mit je 7 Items negative Affektivität (NA) und soziale Inhibition (SI). Die Subskala NA misst Dysphorie, Reizbarkeit und Sorge, die Subskala SI Unbehagen in sozialen Situationen, Fehlen von sicherem sozialen Auftreten und Zurückhaltung. Je Subskala sind Punktwerte von 0-28 erreichbar. Probanden die sowohl bei NA als auch bei SI einen Wert von ≥ 10 erreichen, werden als Typ D - Persönlichkeit definiert. Der Anteil der Hypertoniker (n=732) mit Typ D - Persönlichkeit lag in der Normierungsgruppe der DS14 (n=3813) bei 53%, verglichen mit einem Anteil von 21% in der Gesamtnormstichprobe (Denollet 2005). Die deutsche Version der DS14 zeigt sich als ein

valides Erhebungsinstrument für die Typ D - Persönlichkeit (Grande et al. 2004). In einer repräsentativen deutschen Normierungsstichprobe (n=2495) lag die Prävalenzrate in Deutschland bei 31% (Grande et al. 2010). Weil die Persönlichkeit als ein über die Zeit stabiles Merkmal gilt (Amelang et al.2006), wurde sie nur zum Studienanschluss erhoben.

3.3.3. Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-12)

Zur Erhebung der Lebensqualität wurde die deutsche Version der 12-Item Short Form Health Survey Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-12) verwendet (Bullinger und Kirchberger 1998). Der SF 12 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument und erfasst auf zwei Summenskalen mit insgesamt 12 Items (6 Items pro Summenskala) die psychische und physische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die psychische Summenskala umfasst die Dimensionen soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, mentales Wohlbefinden und Validität. Die physische Summenskala deckt die Bereiche Schmerz, körperliche Rollenfunktion (d.h. Beeinträchtigung in der Ausübung alltäglicher Aktivitäten durch den körperlichen Zustand), allgemeine Gesundheitswahrnehmung und körperliche Funktionsfähigkeit ab. Die Antwortmöglichkeiten variieren je nach Item und reichen vom binären Antwortformat („ja“ oder „nein“) bis hin zu einer sechsstufigen Antwortskala. Die Probanden sollen immer diejenige Antwort ankreuzen, welche sie als am Zutreffendsten empfinden. Die erreichbaren Skalenwerte liegen zwischen 0 (schlechteste Lebensqualität) und 100 (beste Lebensqualität). Für den SF-12 Fragebogen liegen Daten sowohl einer deutschen Normierungsstichprobe von Hypertonikern (n=610) als auch einer deutschen Normierungsstichprobe (n=2914) aus der Gesamtpopulation vor, die in Geschlechts- und Altersstufen unterteilt sind. In einer deutschen Studie mit n=2041 konnte die Konstruktvalidität der deutschen Version des SF-12 gezeigt werden (Romppel et al. 2013). Cronbach's α liegt laut dieser Studie bei $\alpha=0,86$.

3.3.4. Hospital Anxiety and Depression Scale

Mithilfe der deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) wurden Angst und Depression erhoben, die speziell für Patienten mit körperlichen Erkrankungen oder Körperbeschwerden konzipiert wurde (Herrmann et al. 1995). Auf einer vierstufigen Skala wird die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptomatik während der vergangenen Woche erfasst. Um eine Konfundierung durch somatische Komorbidität zu vermeiden, wird gezielt auf psychische Angst- und Depressionssymptome fokussiert. Angst und Depression werden jeweils die auf zwei Subskalen mit je sieben Items erfasst (siehe Anlage). Bei möglichen Werten von 0-21 auf jeder Subskala, deuten Werte ≥ 8 auf Ängste und Depressivität hin, bei Werten ≥ 11 kann eine klinisch relevante Depression oder Angststörung vorliegen. Herrmann gibt eine Retest-Reliabilität von $r=0,84$ bei der Subskala Angst und $r=0,85$ bei der Subskala Depressivität (Herrmann 1997). Cronbach's α und Split-half-Reliabilitäten liegen für beide Subskalen bei je 0,80-0,81 anhand der Daten einer deutschen Normierungsstichprobe ($n=6200$). Die Validität der deutschen Versionen wurde ebenso bestätigt.

3.3.5. Visuelle Analogskala

Die Kopfschmerzintensität wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) erhoben (siehe Anlage). Die VAS verwendet eine Linie mit Graduierung (0-10). Die Intensität des Schmerzes kann durch eine Markierung zwischen den Endpunkten auf der Linie angegeben werden. Werte ≥ 3 wurden als moderate bis starke Schmerzen interpretiert (Collins et al. 1997).

3.4. Statistische Analyse

Die Daten in der vorliegenden Arbeit werden als Mittelwert \pm Standardabweichung, Median (1. Quartil – 4. Quartil) oder als Anzahl (Prozentanteil) angegeben. Statistische Vergleiche zwischen Gruppen wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test für kategorische Variablen oder mit dem Wilcoxon-Ranksummentest oder einem gepaarten T-Test für kontinuierliche Variablen durchgeführt. Veränderungen zwischen Gruppen über unterschiedliche Zeitpunkte wurde mit der ANOVA („repeated measures Modell“) analysiert. Die statistischen Berechnungen sind mit der Software SPSS für PC, Version 21 (IBM Corp.) erstellt worden. Die statistische Signifikanz wurde auf das Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

In die vorliegende Studie wurden 171 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eingeschlossen. In Tabelle 4.1. sind die klinischen Patientencharakteristika zusammengefasst. Im Durchschnitt lag das Alter der Patienten bei $63,3 \pm 9,8$ Jahren, 57% waren Männer. Trotz der Einnahme von im Durchschnitt $5,1 \pm 1,7$ antihypertensiven Medikamenten lag der durchschnittliche Blutdruck bei $169/90 \pm 22/16$ mmHg. Die Nierenfunktion ausweislich der Cystatin C GFR war mit $79,6 \pm 34,9$ mL/min im Mittel erhalten. Bei 14% der Patienten war ein Schlaganfall aufgetreten. Eine vorbekannte Depression bestand bei 18 (11%) Patienten, wovon 17 Patienten Antidepressiva bei Studieneinschluss einnahmen.

Tabelle 4.1. Charakteristika der eingeschlossenen Patienten. Werte entsprechend jeweils Mittelwert \pm SD oder Anzahl (Prozent).

	Wert	N
Demographische Daten		
Alter (Jahre)	63,3 \pm 9,8	171
Männliches Geschlecht	97 (57%)	171
BMI (kg/m ²)	30,5 \pm 5,2	171
Risikofaktoren und Endorganschaden		
Diabetes Typ II	54 (32%)	171
KHK	33 (19%)	170
Schlaganfall	23 (14%)	170
GFR (mL/min)	79,6 \pm 34,9	171
Praxis-Blutdruck und Herzfrequenz		
SBP (mmHg)	169 \pm 22	171
DBP (mmHg)	90 \pm 16	171
Pulsdruck (mmHg)	79 \pm 21	171
Herzfrequenz (/min.)	67 \pm 10	171
Antihypertensive Therapie		
Anzahl Antihypertensiva	5,1 \pm 1,7	171
ACE-I/ARB	160 (94%)	171
Beta-Blocker	139 (81%)	171
Diuretika	126 (74%)	171
Aldosteronantagonisten	26 (16%)	171
Calciumkanalblocker	114 (67%)	171
Sympatholytika	89 (52%)	171
Alpha-Blocker	54 (32%)	171

4.2. Blutdruckänderung nach renaler Denervation

Nach 6 bzw. 12 Monaten nach RDN konnte eine signifikante Blutdruckabnahme (SBP/DBP) um 18/8 \pm 25/15 bzw. 19/9 \pm 28/14 mmHg dokumentiert werden (Abbildung 4.1.). Die Rate der Non-Responder, definiert als Patienten mit einer Abnahme des SBP von <10 mmHg, lag sowohl nach 6 als auch 12 Monaten bei 36%. Der Anteil der Patienten, bei denen eine

Blutdruckkontrolle (SBP <140 mmHg) erreicht werden konnte, lag bei 34% nach 6 und 12 Monaten. Neben den Blutdruckänderungen zeigte sich zudem eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz um $2,5 \pm 10,3$ und $1,7 \pm 10,1 \text{ min}^{-1}$ zu den jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkten.

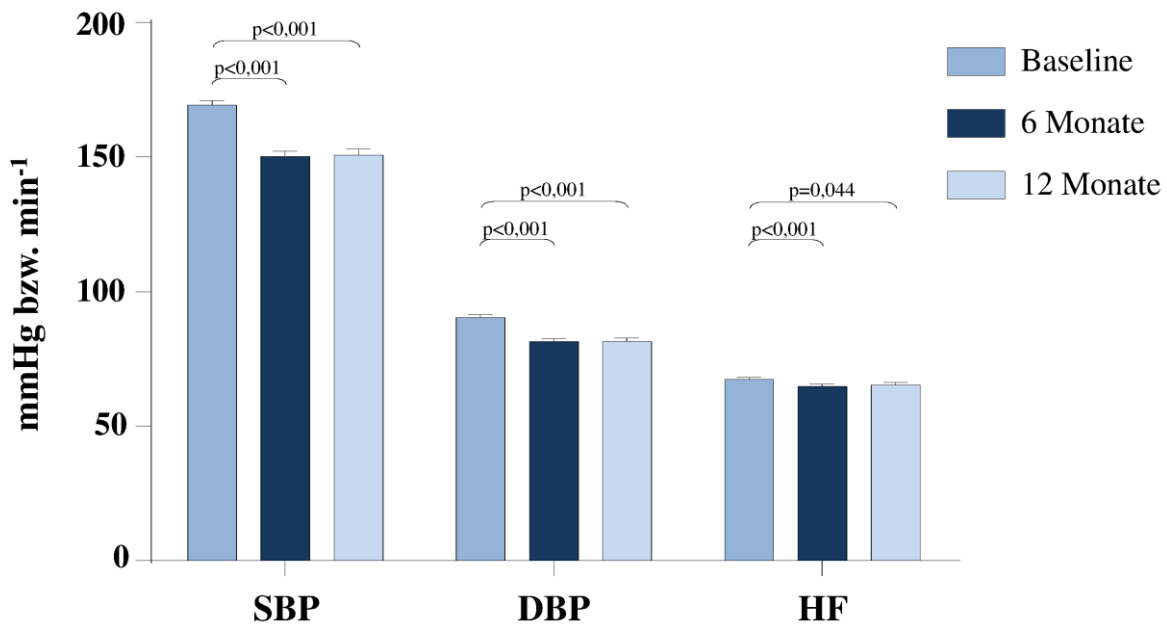


Abbildung 4.1. - Blutdruck und Herzfrequenz zu Baseline sowie 6 und 12 Monate nach RDN. SBP: Systolischer Blutdruck, DBP: Diastolischer Blutdruck, HF: Herzfrequenz.

4.3. Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Abhängigkeit des Persönlichkeitstyps

Bei 93 Patienten erfolgte zu Studieneinschluss eine Erhebung der Typ-D- Persönlichkeit. Eine Typ-D Persönlichkeit lag bei 23 (25%) Patienten vor. Patienten mit einer Typ-D- Persönlichkeit unterschieden sich nicht hinsichtlich des Geschlechts (47,8% vs. 52,2% männlich, $p=0,452$), des Alters ($65,6 \pm 9,6$ vs. $63 \pm 9,8$ Jahre, $p=0,275$) oder des Vorliegens von Komorbiditäten wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2 (42,9% vs. 46,5%, $p=0,53$)

verglichen mit Non-D-Typ-Persönlichkeiten. Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit zeigten erhöhte Werte bei HADS-Angst ($8,9 \pm 3,6$ vs. $6,4 \pm 3,8$, $p=0,009$) und HADS-Depression ($7,1 \pm 3,2$ vs. $4,5 \pm 3,9$, $p=0,007$) bei Studieneinschluss. Hinsichtlich des SBP ($169,1 \pm 23,5$ vs. $171,4 \pm 24$ mmHg, $p=0,695$) und DBP ($89,5 \pm 11,9$ vs. $90,8 \pm 15,5$ mmHg, $p=0,71$) zu Studieneinschluss bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Ebenso war die Blutdruckreduktion in beiden Gruppen gleich ausgeprägt (siehe Abbildung 4.2): SBP -14 ± 34 vs. -20 ± 26 (6M, $p=0,379$) und -18 ± 34 vs. -21 ± 27 (12M, $p=0,638$) und DBP -8 ± 11 vs. -9 ± 15 (6M, $p=0,716$) und -11 ± 13 vs. -8 ± 14 (12M, $p=0,495$) jeweils Typ-D - vs. Non-D-Typ Persönlichkeit. Die Herzfrequenz zum Studieneinschluss war signifikant niedriger bei Patienten mit Typ D-Persönlichkeit ($63,5 \pm 7$ vs. $68,7 \pm 9,8$ min.⁻¹, $p=0,021$). Es zeigten sich allerdings keine signifikanten Änderungen der Herzfrequenz nach 6 und 12 Monaten sowohl bei Patienten mit Typ D-Persönlichkeit und mit Non – Typ D – Persönlichkeit.

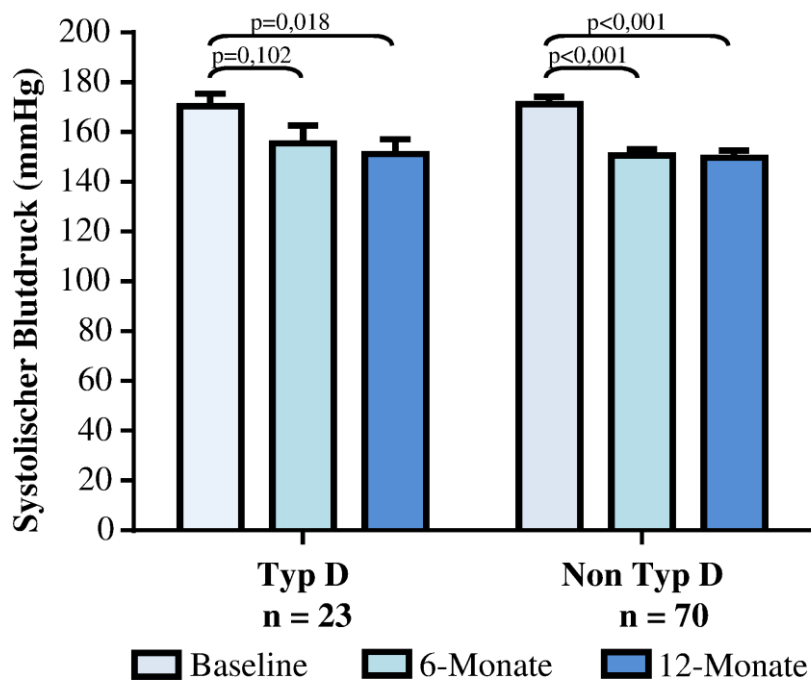


Abbildung 4.2 - Systolischer Blutdruck zu Baseline sowie 6 bzw. 12 Monate nach RDN in Abhängigkeit der Typ D-Persönlichkeit.

4.4. Angstempfinden nach renaler Denervation

Bei allen Patienten wurde zum Studieneinschluss der HADS Fragebogen erhoben. Der Mittelwert der Angstkomponente lag bei $7,5 \pm 3,9$. Verdacht auf eine Angststörung aufgrund eines Punktwertes von 8-10 bestand bei 42 (24,7%) Patienten. Eine klinisch relevante Angststörung mit Punktwerten ≥ 11 lag bei 38 (22,4%) Patienten vor. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich des Alters (unauffällig: 64 ± 10 vs. V.a. Angststörung: $62,7 \pm 9,6$ vs. klinisch relevante Angst: $62,5 \pm 9,7$ Jahre, $p=0,672$), des Geschlechts (männlich: 60,9% vs. 50% vs. 48,4%, $p=0,346$) sowie des SBP ($170,5 \pm 22,7$ vs. $166,2 \pm 18,6$ vs. $170,5 \pm 24,3$ mmHg, $p=0,57$). Nach 6 bzw. 12 Monaten nach RDN nahm der Anteil der Patienten mit auffälligen Punktwerten signifikant ab (Abbildung 4.3).

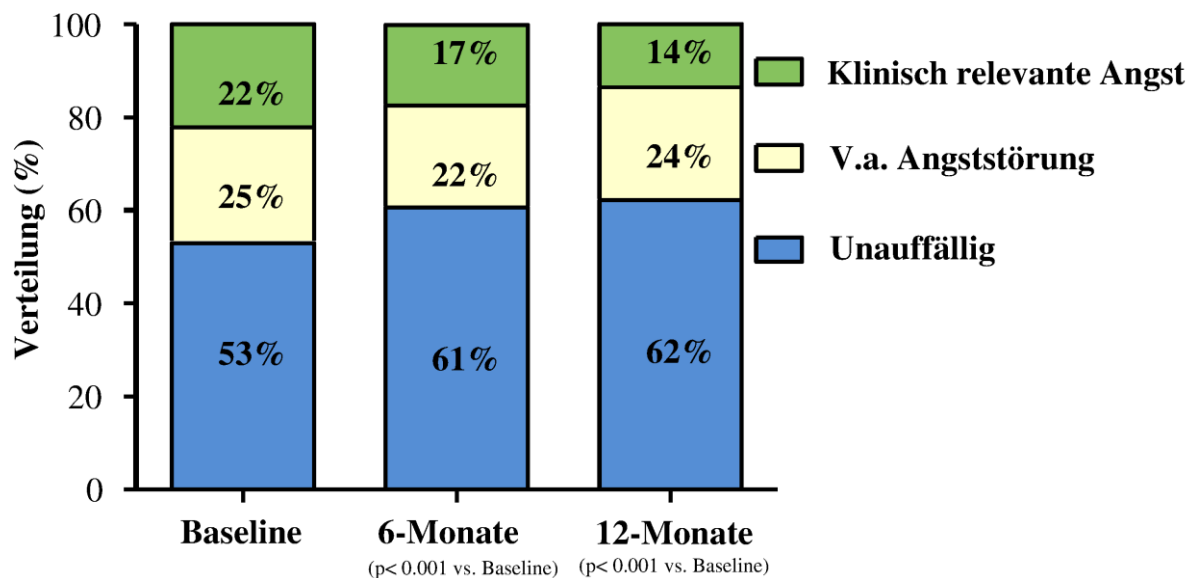


Abbildung 4.3 - Prozentuale Verteilung der Patienten mit unauffälligen Werten, Verdacht auf Angststörung und klinisch relevanter Angst entsprechend des HADS Fragebogens vor bzw. 6 und 12 Monate nach renaler Denervation.

Insbesondere bei Patienten mit Verdacht auf Angststörung und klinisch relevanter Angst zum Studieneinschluss zeigte sich eine signifikante Abnahme der HADS-Angst-Werte 6 und 12

Monate nach RDN (Abbildung 4.4.). Allerdings korrelierte die Änderung der Angst-Werte nicht mit der Änderung des SBP nach RDN. In allen Gruppen stellte sich nach 6 bzw. 12 Monaten eine Abnahme des SBP ein, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab (Abbildung 4.5.)

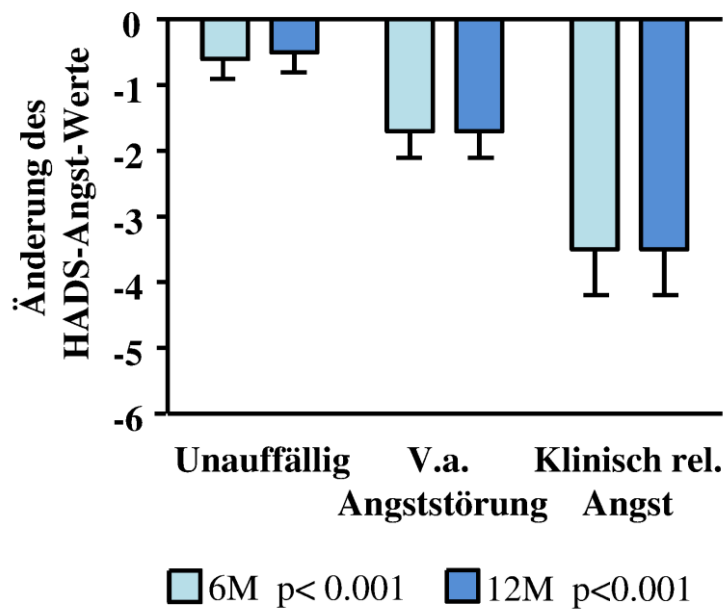


Abbildung 4.4. - Änderung der HADS-Angst-Werte nach 6 und 12 Monaten nach RDN, gruppiert nach dem Vorliegen einer Angststörung zu Studieneinschluss.

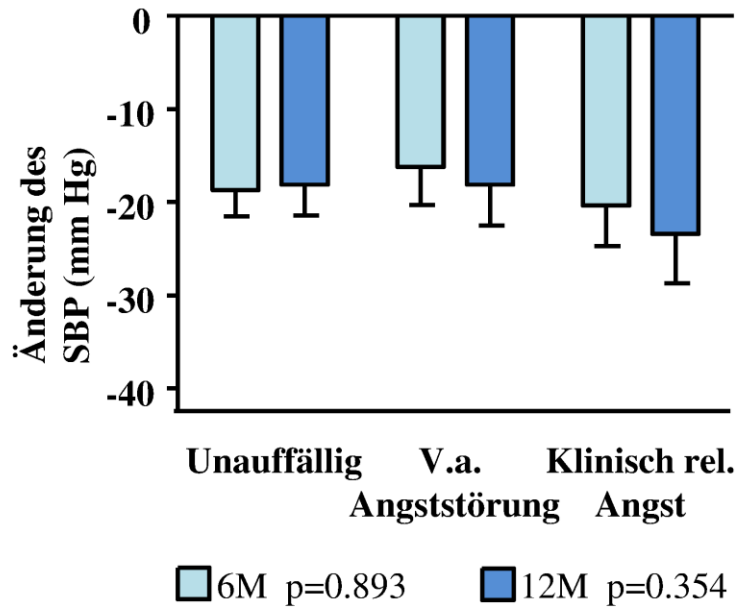


Abbildung 4.5. – Änderung des systolischen Blutdruck 6 und 12 Monate nach RDN in Abhängigkeit des Vorliegens unauffälliger, intermediärer und klinisch relevanter Angst-Werte zu Studieneinschluss.

4.5. Depression nach renaler Denervation

Analog zu den Angstwerten erfolgte eine Erhebung der Depression mittels HADS. Zu Studieneinschluss lag der Mittelwert der Depressionskomponente bei $5,1 \pm 4,1$. Verdacht auf eine Depression aufgrund eines Punktwertes von 8-10 bestand bei 24 (14%) Patienten. Verdacht auf eine klinisch relevante Depression mit Punktwerten ≥ 11 lag bei 31 (18%) Patienten vor. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (unauffällig – V.a. Depression – klinisch relevante Depression) bezüglich des Alters ($63,3 \pm 9,5$ vs. $65,8 \pm 11,2$ vs. $61,5 \pm 9,8$ Jahre; $p=0,286$), des Geschlechts (männlich 60,9% vs. 50% vs. 48,4%; $p=0,346$) sowie des SBP ($169,9 \pm 21,6$ vs. $170,4 \pm 24,5$ vs. $167 \pm 22,8$ mmHg; $p=0,8$). Nach 6 bzw. 12 Monaten nach RDN nahm der Anteil der Patienten mit auffälligen Punktwerten signifikant ab (Abbildung 4.6.).

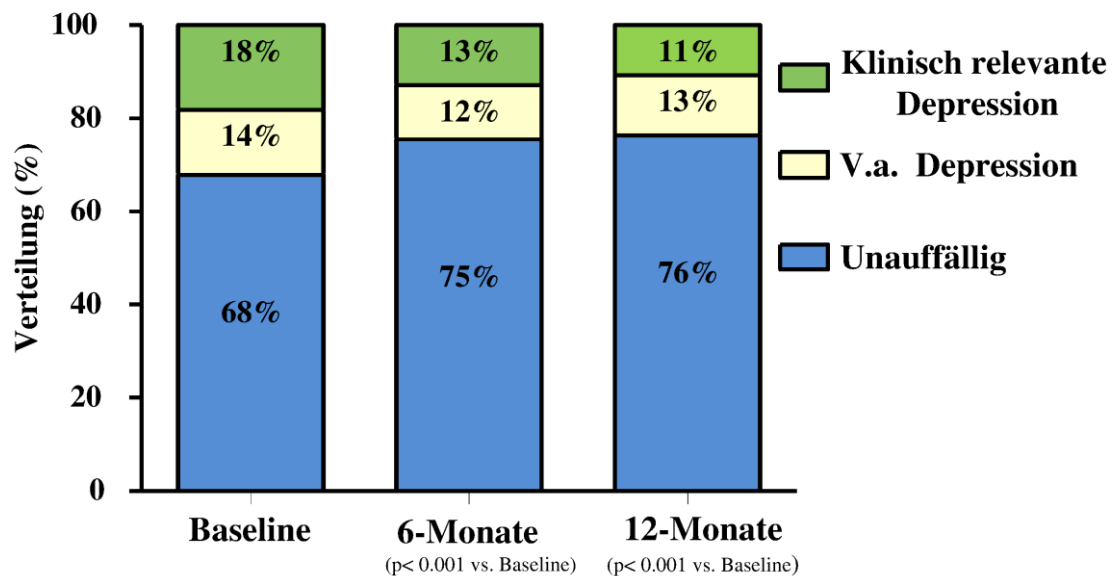


Abbildung 4.6. - Prozentuale Verteilung der Patienten mit unauffälligen, Verdacht auf Depression und klinisch relevanter Depression-Werten entsprechend des HADS Fragebogens vor bzw. 6 und 12 Monate nach renaler Denervation.

Bei insgesamt geringerem Anteil an Patienten mit auffälligen Depressionswerten im Vergleich zu oben dargestellten Angstwerten zeigten insbesondere Patienten mit Verdacht auf Depression oder klinisch relevanter Depression bei Studieneinschluss eine tendenzielle Abnahme der HADS-Depressionswerte nach RDN (Abbildung 4.7.). Es bestand allerdings keine Abhängigkeit zwischen der Blutdruckreduktion und der Reduktion der Depressionswerte (Abbildung 4.8.).

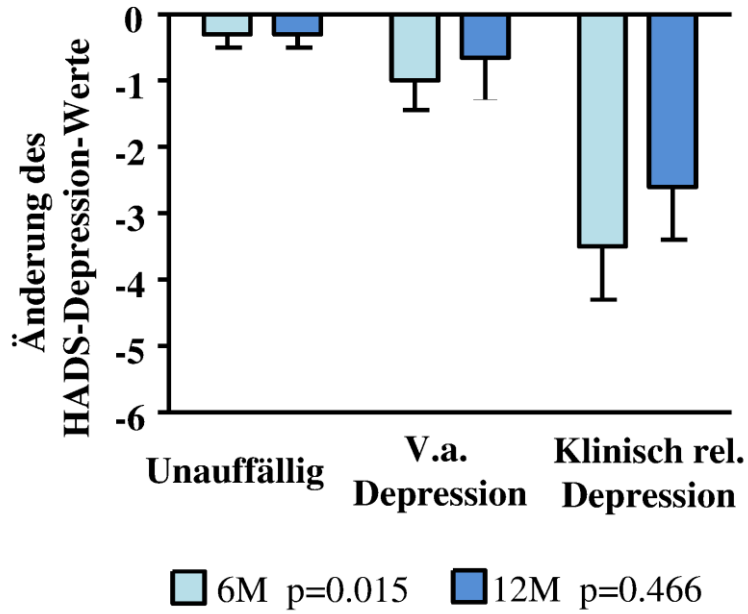


Abbildung 4.7. - Änderung der HADS-Depression-Werte nach 6 und 12 Monaten nach RDN, gruppiert nach dem Vorliegen einer Depression zu Studieneinschluss.

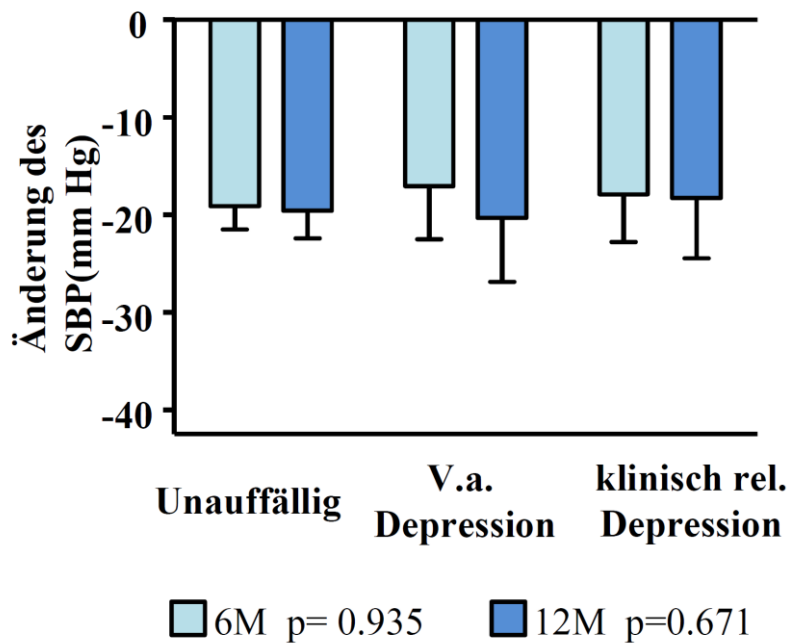


Abbildung 4.8. - Änderung des systolischen Blutdruck 6 und 12 Monate nach RDN in Abhängigkeit des Vorliegens unauffälliger, intermediärer und klinisch relevanter Depressions-Werte zu Studieneinschluss.

4.6. Effekte auf die Lebensqualität

Bei Studieneinschluss lag der mittlere Punktwert für die körperliche Lebensqualität bei $60,7 \pm 20,4$, der Punktwert für die psychische Lebensqualität bei $69,5 \pm 21,9$. Nach 6 und 12 Monaten (Abbildung 5.6.1) kam es zu einer Besserung der körperlichen (6M: $+6,7 \pm 18,8$; 12M: $+8,1 \pm 20,6$) und psychischen Lebensqualität (6M: $4,8 \pm 19,7$; 12M: $6,4 \pm 19,7$). Die Änderung der Lebensqualität korrelierte nicht mit der Änderung des systolischen Blutdrucks (Körperlich Lebensqualität 6M: $r=-0,099$, $p=0,24$; 12M: $r=-0,084$, $p=0,335$; psychische Lebensqualität 6M: $r=0,061$, $p=0,47$; 12M: $r=0,014$, $p=0,87$).

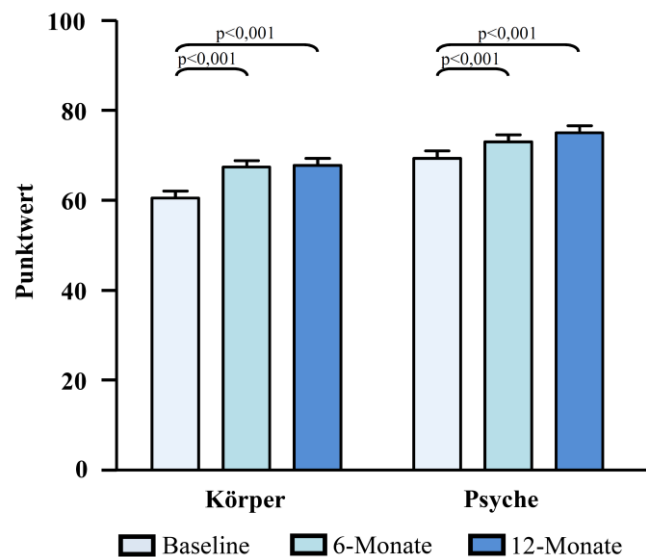


Abbildung 4.9. – Mittlerer Punktwert für die körperliche (Körper) und psychische (Psyche) Lebensqualität zu Studieneinschluss und nach 6 und 12 Monate nach RDN.

4.7. Kognitive Leistung und Stresstoleranz nach renaler Denervation

Bei der Baseline Untersuchung des Wiener Determinationstests lag der Anteil richtiger Antworten im Mittel bei $85,1 \pm 9\%$, der Anteil falscher Antworten lag bei $6,6 \pm 7,8\%$ und der Anteil ausgelassener Antworten bei $8,4 \pm 4,1\%$. Nach 6 und 12 Monaten zeigte sich eine geringe Zunahme richtiger Antworten (siehe Tabelle 4.2.).

Tabelle 4.2. - Anteil richtiger, falscher und ausgelassener Antworten beim Determinationstest.

	Baseline	6M	p vs. Baseline	12M	p vs. Baseline
Richtige	$85,1 \pm 9\%$	$86,9 \pm 7,4\%$	0,002	$87,1 \pm 10,8\%$	0,001
Falsche	$6,6 \pm 7,8\%$	$6 \pm 4,8\%$	0,977	$6,1 \pm 8,9\%$	0,481
Ausgelassene	$8,4 \pm 4,1\%$	$7,1 \pm 4,9\%$	<0,001	$6,8 \pm 4,4\%$	<0,001

Die mittlere Reaktionszeit auf einen Reiz lag bei der Baseline-Untersuchung bei 1051 ± 223 ms und verkürzte sich nach 6 bzw. 12 Monaten signifikant (siehe Abbildung 4.10.).

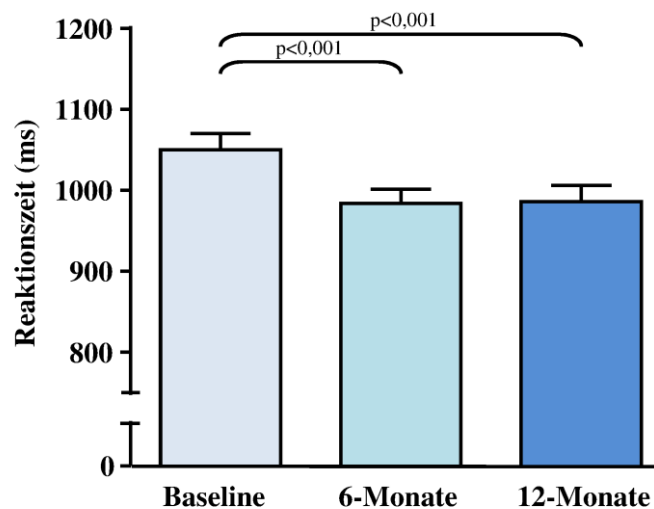


Abbildung 4.10. - Mittlere Reaktionszeit auf einen Reiz während des Determinationstests zu Baseline und 6 und 12 Monate nach renaler Denervation.

Der SBP vor RDN lag zu Beginn/Mitte/Ende des DT bei $165,2 \pm 29,3/169,3 \pm 27,6/162,9 \pm 27$ mmHg, der DBP bei $88,9 \pm 15,4/94,4 \pm 15,7/88,8 \pm 16,9$ mmHg und die Herzfrequenz bei $67,8 \pm 11,3/71 \pm 10,7/66,6 \pm 10,1 \text{ min}^{-1}$. Sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz stiegen im Laufe des Tests signifikant an. Nach 6 sowie 12 Monaten konnte eine signifikante Abnahme des SBP und des DBP zu allen Zeitpunkten des DT beobachtet werden (Abbildung 4.11. und Tabelle 4.3.). Die Herzfrequenz wurde nach RDN vor allem in Ruhsituationen (Beginn und Ende des DT), allerdings nicht während des Tests, signifikant reduziert.

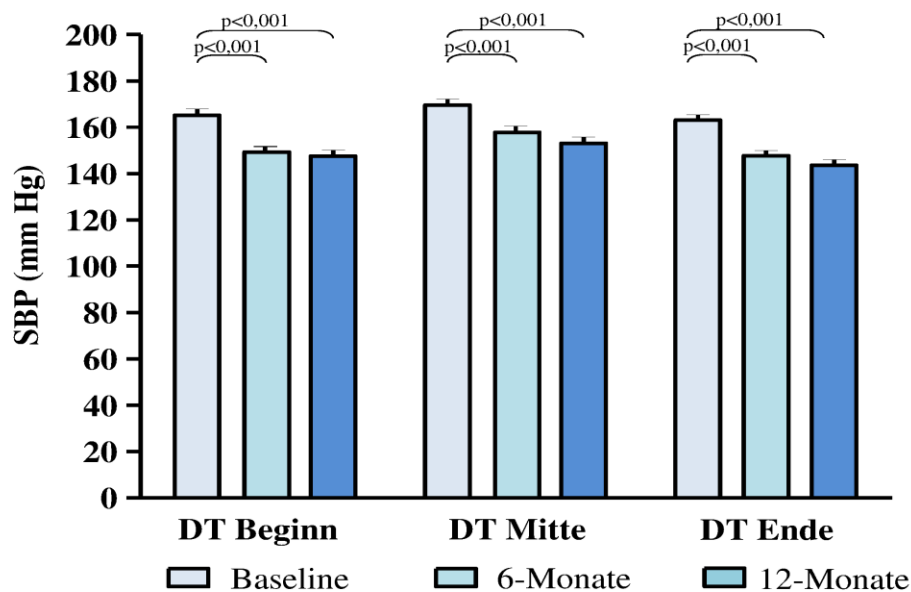


Abbildung 4.11. - Systolischer Blutdruck zu Beginn, Mitte und Ende des Determinationstests bei Studieneinschluss sowie 6 und 12 Monate nach renaler Denervation.

Tabelle 4.3. - Blutdruck und Herzfrequenz während des Determinationstests zu Studieneinschluss sowie Änderung nach 6 und 12 Monate nach renaler Denervation.

	Baseline	Δ 6M	p vs. Baseline	Δ 12M	p vs. Baseline
SBP Beginn	165,2 \pm 29,3	-15,3 \pm 29,4	<0,001	-17,7 \pm 32,8	<0,001
SBP Mitte	169,3 \pm 27,6	-13,6 \pm 31,6	<0,001	-17,3 \pm 33,6	<0,001
SBP Ende	162,9 \pm 27	-15,6 \pm 30,2	<0,001	-17,2 \pm 31,8	<0,001
DBP Beginn	88,9 \pm 15,4	-7,1 \pm 13,8	<0,001	-9,1 \pm 13,9	<0,001
DBP Mitte	94,4 \pm 15,6	-7,5 \pm 18,1	<0,001	-7,5 \pm 20	<0,001
DBP Ende	88,8 \pm 16,8	-5,8 \pm 14,9	<0,001	-8,1 \pm 17,6	<0,001
HF Beginn	67,8 \pm 11,3	-3,8 \pm 10,1	<0,001	-3,9 \pm 10,9	0,005
HF Mitte	71 \pm 10,7	-1,9 \pm 11,6	0,067	-2,5 \pm 11,2	0,46
HF Ende	66,6 \pm 10,1	-2,1 \pm 9,3	0,015	-2,5 \pm 8,7	0,014

4.8. Kopfschmerzintensität nach renaler Denervation

Vor RDN lag die mittlere Kopfschmerzintensität der Gesamtpopulation bei $2,5 \pm 3$. Bei 65 (39%) Patienten bestanden moderate bis starke Kopfschmerzen (definiert als Kopfschmerzintensität ≥ 3). Diese Patienten unterschieden sich von den restlichen Probanden hinsichtlich des diastolischen ($93,5 \pm 16,9$ vs. $88,2 \pm 15,6$ mmHg, $p = 0,039$), aber nicht hinsichtlich des systolischen Blutdrucks ($172,4 \pm 24,3$ vs. $166,7 \pm 20,2$ mmHg, $p = 0,108$). Nach 6 bzw. 12 Monaten nahm die Kopfschmerzintensität signifikant um $0,9 \pm 2,7$ und $0,8 \pm 3$ ab (Abbildung 4.12.). In der Subgruppe der Patienten mit relevanten Kopfschmerzen konnte eine deutliche Abnahme zu den 6- bzw. 12-Monats-Nachfolgezeitpunkten dokumentiert werden ($-2,5 \pm 3,3$ und $-2,7 \pm 3$, jeweils $p < 0,001$).

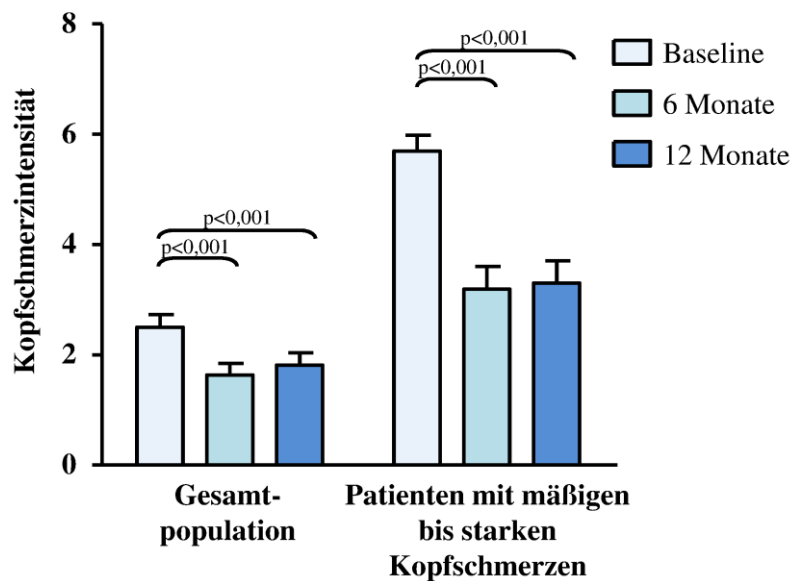


Abbildung 4.12. - Kopfschmerzintensität vor bzw. 6 und 12 Monate nach RDN in der Gesamtpopulation sowie in einer Subgruppe von Patienten mit mäßigen bis starken Kopfschmerzen.

Es zeigte sich kein direkter Zusammenhang zwischen der Änderung des SBP und der Abnahme der Kopfschmerzintensität. Es erfolgte eine Gruppierung der Patienten in Tertile entsprechend der Änderung des SBP nach 6 Monaten. Es bestanden keine signifikanten

Unterschiede der Abnahme der Kopfschmerzintensität zwischen den Tertilen (Abbildung 4.13.). Ebenso zeigte sich keine signifikanten Änderungen der Kopfschmerzintensität zwischen Respondern und Non-Respondern (-2,5 vs. -3.2; $p=0,427$). Dies bedeutet, dass stärkere Blutdruckabnahmen nach RDN nicht mit einer stärkeren Abnahme der Kopfschmerzintensität verbunden waren.

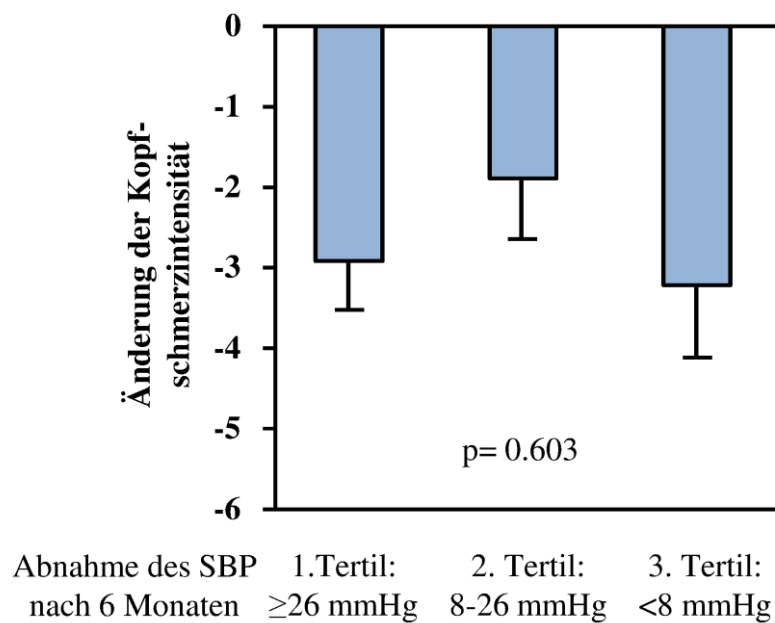


Abbildung 4.13. - Änderung der Kopfschmerzintensität aufgeteilt nach Tertilen der Änderung des SBP nach 6 Monaten. 1. Tertil: Reduktion des SBP ≥ 26 mmHg; 2. Tertil: Reduktion des SBP von 8-26 mmHg; 3. Tertil: Reduktion des SBP < 8 mmHg.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Effekte einer RDN auf psychosoziale Faktoren wie Angst, Depression, Lebensqualität und Stresstoleranz bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie zu untersuchen. Bei diesen Patienten führte eine RDN neben einer signifikanten Blutdrucksenkung zu einer anhaltenden Besserung der körperlichen und psychischen Lebensqualität sowie der Angst und Depression. Ebenso wurde der Blutdruck während psychischen Stresses sowie die Kopfschmerzintensität reduziert. Die Effekte auf die untersuchten psychologischen Parameter waren unabhängig vom Ausgangsblutdruck sowie der Änderung des Blutdrucks.

5.1 Antihypertensive Effekte einer renalen Denervation

In zahlreichen kontrollierten, randomisierten Studien und Registern konnte gezeigt werden, dass eine RDN zu einer Reduktion der sympathischen Aktivität und des Blutdrucks bei Patienten mit resistenter Hypertonie führen kann (Böhm et al. 2014, Azizi et al. 2015, Böhm et al. 2015). In die vorliegende Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine schwere resistente Hypertonie ausweislich der deutlich hypertensiven Blutdruckwerte ($169 \pm 22 / 90 \pm 16$ mmHg) trotz der Einnahme von $5,1 \pm 1,7$ antihypertensiven Substanzen vorlag. Die in die vorliegende Studie eingeschlossenen Probanden sind den Studienpopulationen der größeren multizentrischen Studien sehr ähnlich (Esler et al. 2010, Bhatt et al. 2014, Azizi et al. 2015) und weisen typische Charakteristika von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie auf. Die Blutdruckreduktion nach RDN (6M: $-18 \pm 25 / -8 \pm 15$ mmHg; 12M: $-19 \pm 28 / -9 \pm 14$ mmHg) sowie der Anteil der Non-Responder (36%) entspricht ebenfalls den Ergebnissen der genannten multizentrischen Studien.

Mit der Symplicity HTN-3 Studie wurden Zweifel an der Effektivität der renalen Denervation als antihypertensive Therapieoption aufgebracht. In dieser multizentrischen, prospektiven Studie wurden 535 Patienten mit resistenter Hypertonie auf die Sicherheit und Effektivität einer RDN mit einem mono-polaren Katheter untersucht (Bhatt et al. 2014). Im Gegensatz zu vorherigen Studien, inklusive der Symplicity HTN-1 und HTN-2 Studie, handelte es sich um eine verblindete Studie, die auch eine Scheinbehandlung (Sham-Prozedur) im Kontrollarm beinhaltete. Hierfür wurden Patienten im Herzkatheterlabor randomisiert, die Scheinbehandlung bestand aus einer Renovasographie jedoch ohne nachfolgende renale Denervation. Alle Patienten erhielten eine Analgosedierung. Der primäre Sicherheitsendpunkt, eine Kombination von Auftreten von Tod, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, embolischer Ereignisse, hypertensiver Krisen oder renovaskulärer Komplikationen, war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen, so dass der primäre Sicherheitsendpunkt der Studie erfüllt wurde. In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks, allerdings bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe, womit der primäre Effektivitätseindpunkt der Studie nicht erreicht wurde.

Möglicherweise spielte bei der Blutdrucksenkung auch ein Placebo- bzw. der Hawthorneeffekt eine Rolle. Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Placeboeffekten spielen die Erwartungen auf Seiten der Patienten eine entscheidende Rolle. Sie werden durch die Instruktion, Konditionierung und soziales Lernen aufgebaut und moduliert. Die Stärke der positiven Erwartungen beeinflusst weiterhin die Höhe der Placeboreaktion (Krell et al. 2004). Positiv konnotierte Instruktionen sowie erfolgversprechende Erwartungen lösen gesteigerte Selbstwirksamkeitserwartungen aus und setzen den persönlichen Fokus auf die positiven Ausblicke der bevorstehenden Behandlung. Dadurch können mögliche negative Einflüsse wie

zum Beispiel Angst vermindert werden (Klinger et al. 2014). Interessanterweise waren in der vorliegenden Studie die Veränderungen der psychosozialen Faktoren nach 6 und 12 Monaten unabhängig von den Blutdruckänderungen. Somit hatten Patienten eine Blutdruckreduktion trotz nur geringer Änderung psychosozialer Faktoren und vice versa. Dies könnte gegen einen signifikanten und zugleich andauernden Placeboeffekt zu diesen Zeitpunkten sprechen, schließt diesen aber nicht endgültig aus. Des Weiteren ist ein Einfluss der Studienergebnisse durch einen Hawthorne – Effekt zu berücksichtigen. Dieser beschreibt den Effekt, dass eine Teilnahme in einer Beobachtungsstudie das natürliche Verhalten der Probanden ändert. In der vorliegenden Studie könnte eine verbesserte Medikamentenadhärenz im Rahmen der Studie die beobachteten antihypertensiven Effekte nach RDN verstärkt haben und somit auch Effekte auf die erhobenen psychosozialen Parameter haben. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Adhärenz der antihypertensiven Medikamente nach RDN unverändert bleibt (Ewen et al. 2015). Somit ist eine relevante Beeinflussung der Studienergebnisse durch einen Hawthorne-Effekt unwahrscheinlich.

Bei 25% der eingeschlossenen Patienten lag eine Typ D - Persönlichkeit vor, was somit vergleichbar ist mit der Prävalenz in der deutschen Normierungsstichprobe (Grande et al. 2010). Patienten mit Typ D - Persönlichkeit zeigten erhöhte Angst- und Depressionswerte bei Studieneinschluss, allerdings bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des SBP und DBP. Ebenso war die Blutdruckreduktion bei Patienten mit Typ D - Persönlichkeit gleich ausgeprägt wie bei Nicht-Typ D - Persönlichkeit. Die erhöhten Angst- und Depressionswerte bei Typ D - Persönlichkeit sind durch ein erhöhtes Maß negativer Affektivität zu erklären. Personen, die diese Persönlichkeitszüge aufweisen, besitzen eine habituelle Tendenz zu negativen Emotionen wie Depressivität und Ängstlichkeit. Trotz dieser psychosozialen Unterschiede waren sowohl Ausgangsblutdruck als auch Blutdruckreduktion nach einer RDN

in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Zwar sind Merkmale der Typ D - Persönlichkeit wie negative Affektivität potentiell durch das autonome Nervensystem beeinflusst, allerdings sind dies keine Prädiktoren eines besseren Ansprechens auf die RDN.

5.2. Angst, Depressivität und Lebensqualität nach renaler Denervation

Patienten mit einer Hypertonie leiden häufiger als die Allgemeinbevölkerung unter Angst und Depressivität (Saboya et al. 2010). Allerdings gibt es nur wenig Daten zu Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie, die definitionsgemäß keine oder nur unter intensiver medikamentöser Therapie eine Blutdruckkontrolle erreichen können. In einer Studie von Davies et al. konnten zwar hohe Angst- und Depressionswerte festgestellt werden, allerdings ohne Unterschiede zwischen therapieresistenten und nicht-therapieresistenten Hypertonikern (Davies et al. 1997). Die Patienten in der vorliegenden Untersuchung wiesen zu Studieneinschluss in 22% klinisch relevante Angst und in 18% klinisch relevante Depression auf. Die genauen Ursachen für die gehäuft auftretende Angst und Depressivität bei Hypertonikern sind ungeklärt, aber es werden unter anderem eine Überaktivität des sympatho-adrenomedulläre Systems (SAM) und der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) diskutiert (Morschitzky 2009). Somit könnte eine Sympathikusmodulation durch eine RDN auch direkte positive Effekte auf Angst und Depressivität haben. Alternativ könnte die Besserung dieser psychologischen Parameter auch durch die verbesserte Blutdruckeinstellung nach RDN vermittelt sein. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine statistisch bedeutsame Abnahme sowohl der Angst- als auch der Depressivitätswerte nach der RDN. Die Blutdruckänderungen nach RDN waren in allen Angst- und Depressionsgruppen gleich ausgeprägt. Weiterhin wurde untersucht, ob die RDN auch zu einer Verbesserung der LQ der hypertensiven Patienten führen kann. Hierbei konnte eine bedeutsame Verbesserung sowohl der psychischen LQ als auch physischen LQ nach einer RDN dokumentiert werden.

Dies bestätigt die Ergebnisse von Lambert et al., die in einer kleineren Stichprobe eine verbesserte LQ beobachteten (Lambert et al. 2012). Ursächlich für die Änderungen der Angst, Depressivität und LQ nach RDN könnten die subjektiven (geringere Symptome des erhöhten Blutdrucks) und objektiven (niedrigere Blutdruckwerte bei Selbstmessungen) Wahrnehmungen des Blutdrucks sein. Eine verbesserte Blutdruckeinstellung nach RDN könnte zu einer erhöhten Zufriedenheit und geringeren Einschränkungen im Alltag der Patienten führen, was die LQ positiv beeinflussen kann. Des Weiteren könnte auch die reduzierte sympathische Gesamtaktivität nach RDN pathophysiologische Effekte auf Angst und Depressivität haben, was möglicherweise auch unabhängig von den Blutdruckänderungen eintreten könnte. Eine verbesserte Adhärenz der antidepressiven Medikation im Rahmen der Studie ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht auszuschließen. Allerdings bestand eine therapierte Angststörung oder Depression bei Studienbeginn lediglich bei 10% der Patienten vor, so dass eine Adhärenzverbesserung dieser Patienten nur geringe Effekte in der Gesamtpopulation bewirken würde.

5.3 Kognitive Leistung und Stressadaptation

Bei der Stressreaktion ist eine Aktivierung des Sympathikus wie auch des HHNA mit vermehrter Ausschüttung von Glukokortikoiden beteiligt. Chronischer Stress kann über diese Mechanismen zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie beitragen. Bei Hypertonikern besteht eine geringere Stresstoleranz insofern, als dass die Aktivität des SNS in Ruhe bereits erhöht ist und auf Stress mit einer übermäßigen Aktivitätssteigerung reagiert wird (Kaushik et al. 2004). Zudem können Einschränkungen der kognitiven Leistungen, insbesondere der exekutiven Funktionen, auftreten und sich eine dementielle Störung entwickeln (Hajjar, Hart et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit wurde die kognitive Leistung und Stressadaptation mittels Wiener Determinationstests unter kontinuierlicher Messung des Blutdrucks untersucht.

Zwischen der Baseline- und den Folgeuntersuchungen ergaben sich nur geringe Unterschiede der Performance ausweislich der richtigen Antworten. Der Blutdruck und die Herzfrequenz nahmen zu allen Tests Zeitpunkten zu, was für eine adäquate Stresssituation während des Tests spricht. Nach einer RDN nahm zwar die absolute Höhe des Blutdrucks ab, nicht aber das adaptive Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz während des Stresstests. Das beobachtete Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten nach RDN wurde bereits bei körperlicher Belastung (Spiroergometrie) im Rahmen einer klinischen Studie untersucht (Ukena et al. 2011). Hier konnte gezeigt werden, dass eine RDN zu einer deutlichen Reduktion des Ausgangsblutdrucks und vor allem zu einer signifikanten Reduktion des Maximalblutdrucks führen kann, die Blutdruckadaptation im Rahmen der körperlichen Aktivität nicht negativ beeinflusst wird. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung ergeben sich somit keine erkennbaren negativen Effekte der Sympathikusmodulation mittels RDN in Rahmen von körperlichen bzw. psychischen Belastungssituationen. Ausweislich der verkürzten Reaktionszeit können möglicherweise auch positive kognitive Effekte der RDN postuliert werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass bei computergestützten Leistungstests die tatsächliche kognitive Verbesserung auch durch Übungseffekte kommen können, da die Probanden eine Vertrautheit mit dem Test und Computer durch die Wiederholung gewinnen (Schranz und Osterode 2009).

5.4 Kopfschmerzen

Die Prävalenz von Kopfschmerzen bei Patienten mit Hypertonie ist deutlich höher als bei normotensiven Patienten (Middeke et al. 2008). Da die Befunde bezüglich des Zusammenhangs von Hypertonie und Kopfschmerzen widersprüchlich sind (vgl. Tronvik et al., 2008; Middecke et al., 2008; Ferreira et al., 2012; Liman et al., 2010), wurde in dieser Arbeit untersucht, ob sich die Intensität der Kopfschmerzen nach einer RDN ändert. Die

Intensität der Kopfschmerzen wurde mit einer Visuellen Analog Skala erhoben. Sechs bzw. 12 Monate nach RDN nahm die Kopfschmerzintensität signifikant ab. Insbesondere in der Subgruppe der Patienten mit relevanten Kopfschmerzen (39%) konnte eine deutliche Abnahme dokumentiert werden. Erneut zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Blutdruckabnahme nach RDN und der Änderung des Kopfschmerzes.

5.5 Limitationen

Einige potentielle Limitationen der vorliegenden Studie müssen diskutiert werden. Es handelt sich um eine einarmige, unverblindete Studie ohne Kontrollgruppe. Da eine randomisierte bzw. parallelisierte Zuweisung der Probanden zur Behandlungs- und Kontrollgruppe fehlte, können keine kausalen Aussagen über die Effekte einer RDN auf die erhobenen psychologischen Parameter gemacht werden. Insbesondere kann ein Placebo-Effekt durch die invasive Prozedur auf das Angstempfinden sowie der Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden. Eine weitere Limitation könnte in den gewählten Erhebungsmethoden liegen. Die untersuchten psychologischen Parameter wurden überwiegend mittels Selbstbefragungsbögen erfasst. Obgleich die Selbstbefragungsbögen validierte und standardisierte psychologische Erhebungsmethoden darstellen, ist eine mögliche Verzerrung der Antworten im Sinne eines Retrospektionseffekts nicht auszuschließen. Es erschienen 88% der Patienten nach 6 Monaten und 82% nach 12 Monaten und somit die überwiegende Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten, so dass eine relevante Beeinflussung durch einen Drop-Out nicht anzunehmen ist.

5.6 Zusammenfassung und Ausblick

Es besteht eine wechselseitige Beziehung zwischen psychosozialen Faktoren wie Angst und Depression und der Entstehung und dem Ausmaß einer arteriellen Hypertonie. Eine

Gemeinsamkeit ist die pathophysiologische Beteiligung des autonomen Nervensystems, insbesondere der Sympathikusaktivität. Eine Sympathikusmodulation mittels RDN war in der vorliegenden Arbeit mit einer Blutdruckreduktion bei therapieresistenten Hypertonikern assoziiert. Dieses Verfahren hatte zudem positive Effekte auf psychosoziale Parameter wie Angst, Depression, Lebensqualität und Kopfschmerzempfinden. Nachteilige Effekte im Sinne einer kognitiven Verlangsamung konnten ausgeschlossen werden. Aktuell wird die RDN in weiteren randomisierten, prospektiven, schein-kontrollierten Studien in unterschiedlichen hypertensiven Patientenpopulationen untersucht. Hiermit soll unter anderem auch die Bedeutung und das Ausmaß eines möglichen Placebo- bzw. Hawthorne-Effektes an den nachgewiesenen blutdrucksenkenden Effekten der RDN untersucht werden. In Abhängigkeit dieser Studienergebnisse sind weitere Untersuchungen notwendig, die psychosoziale Faktoren und deren Beeinflussung durch eine RDN zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

Alwahhabi, F. Anxiety symptoms and generalized anxiety disorder in the elderly: a review." *Harv Rev Psychiatry*. 2003, 11(4): 180-193.

Azizi, M., M. Sapoval, P. Gosse, M. Monge, G. Bobrie, P. Delsart, M. Midulla, C. Mounier-Vehier, P. Y. Courand, P. Lantelme, T. Denolle, C. Dourmap-Collas, H. Trillaud, H. Pereira, P. F. Plouin, G. Chatellier. 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.

Bachmann, J. M., K. M. Goggins, S. K. Nwosu, J. S. Schildcrout, S. Kripalani and K. A. Wallston. Perceived health competence predicts health behavior and health-related quality of life in patients with cardiovascular disease. *Patient Educ Couns*. 2016.

Barbanti, P., C. Aurilia, G. Egeo and L. Fofi. Migraine prophylaxis: what is new and what we need? *Neurol Sci*. 2015, 32 Suppl 1: S111-115.

Baumeister, H., N. Hutter, J. Bengel and M. Harter. Quality of life in medically ill persons with comorbid mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2011, 80(5): 275-286.

Bhatt, D. L., D. E. Kandzari, W. W. O'Neill, R. D'Agostino, J. M. Flack, B. T. Katzen, M. B. Leon, M. Liu, L. Mauri, M. Negoita, S. A. Cohen, S. Oparil, K. Rocha-Singh, R. R. Townsend, G. L. Bakris. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014, 370(15): 1393-1401.

Böhm, M., D. Linz, C. Ukena, M. Esler and F. Mahfoud. Renal denervation for the treatment of cardiovascular high risk-hypertension or beyond? *Circ Res*. 2014, 115(3): 400-409.

Böhm, M., D. Linz, D. Urban, F. Mahfoud and C. Ukena. Renal sympathetic denervation: applications in hypertension and beyond. *Nat Rev Cardiol*. 2013, 10(8): 465-476.

Böhm, M., F. Mahfoud, C. Ukena, U. C. Hoppe, K. Narkiewicz, M. Negoita, L. Ruilope, M. P. Schlaich, R. E. Schmieder, R. Whitbourn, B. Williams, U. Zeymer, A. Zirlik, G. Mancia

and G. S. R. Investigators. 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.

Brotman, D. J., S. H. Golden and I. S. Wittstein. The cardiovascular toll of stress. *Lancet*. 2007, 370(9592): 1089-1100.

Buckingham, J. C. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol*. 2006, 147 Suppl 1: S258-268.

Bullinger, M. and I. Kirchberger. Fragebogen zum Gesundheitszustand. . Göttingen. 1998: Hogrefe.

Calhoun, D. A., D. Jones, S. Textor, D. C. Goff, T. P. Murphy, R. D. Toto, A. White, W. C.ushman, W. White, D. Sica, K. Ferdinand, T. D. Giles, B. Falkner, R. M. Carey and C. American Heart Association Professional Education. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008, 117(25): e510-526.

Carroll, D., A. T. Ginty, R. C. Painter, T. J. Roseboom, A. C. Phillips and S. R. de Rooij. Systolic blood pressure reactions to acute stress are associated with future hypertension status in the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Int J Psychophysiol*. 2012, 85(2): 270-273.

Chrousos, G. P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009, 5(7): 374-381.

Collins, S. L., R. A. Moore and H. J. McQuay. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*. 1997, 72(1-2): 95-97.

Davies, S. J., P. Ghahramani, P. R. Jackson, J. Hippisley-Cox, W. W. Yeo and L. E. Ramsay. Panic disorder, anxiety and depression in resistant hypertension--a case-control study. *J Hypertens*. 1997, 15(10): 1077-1082.

Denollet, J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med.* 2005, 67(1): 89-97.

Denollet, J. and V. M. Conraads. Type D personality and vulnerability to adverse outcomes in heart disease. *Cleve Clin J Med.* 2011, 78 Suppl 1: S13-19.

Dickson, V. V., N. Tkacs and B. Riegel. Cognitive influences on self-care decision making in persons with heart failure. *Am Heart.* 2007, J 154(3): 424-431.

Drechsler, R. Exekutive Funktionen: Übersicht und Taxonomie. *Zeitschrift für Neuropsychologie.* 2007, 18: 233-248.

Ekman, I., O. Chassany, M. Komajda, M. Böhm, J. S. Borer, I. Ford, L. Tavazzi and K. Swedberg. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J.* 2011, 32(19): 2395-2404.

Esler, M. D., H. Krum, P. A. Sobotka, M. P. Schlaich, R. E. Schmieder and M. Böhm . Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010, 376(9756): 1903-1909.

Ewen S., M. R. Meyer, B. Cremers, U. Laufs, A. G. Helfer, D. Linz, I. Kindermann, C. Ukena, M. Burnier, S. Wagenpfeil, H. H. Maurer, M. Böhm, F. Mahfoud. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015, 104(12):1097-105.

Ferreira, T. P., A. C. Coan and C. A. Guerreiro. Comorbidities associated with epilepsy and headaches. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012, 70(4): 274-277.

Fitzgerald, A. A., J. D. Powers, P. M. Ho, T. M. Maddox, P. N. Peterson, L. A. Allen, F. A. Masoudi, D. J. Magid and E. P. Havranek. Impact of medication nonadherence on hospitalizations and mortality in heart failure. *J Card Fail.* 2011, 17(8): 664-669.

Frances, A., O. Sandra and U. Lucy. Vascular cognitive impairment, a cardiovascular complication. *World J Psychiatry*. 2016, 6(2): 199-207.

Friedman, M. J. and P. L. Bennet (1977). Depression and hypertension. *Psychosom Med*. 1977, 39(2): 134-142.

Goldstein, D. S. and I. J. Kopin. Evolution of concepts of stress. *Stress*. 2007, 10(2): 109-120.

Grande, G., J. Jordan, M. Kummel, C. Struwe, R. Schubmann, F. Schulze, C. Unterberg, R. von Kanel, B. M. Kudielka, J. Fischer and C. Herrmann-Lingen. [Evaluation of the German Type D Scale (DS14) and prevalence of the Type D personality pattern in cardiological and psychosomatic patients and healthy subjects]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2004, 54(11): 413-422.

Grande, G., M. Romppel, H. Glaesmer, K. Petrowski and C. Herrmann-Lingen. The type-D scale (DS14) – Norms and prevalence of type-D personality in a population-based representative sample in Germany. *Personality and Individual Differences*. 2010, 48: 935-939.

Gunnar, M. and K. Quevedo. The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol*. 2007, 58: 145-173.

Habra, M. E., W. Linden, J. C. Anderson and J. Weinberg. Type D personality is related to cardiovascular and neuroendocrine reactivity to acute stress. *J Psychosom Res*. 2003, 55(3): 235-245.

Hajjar, I., M. Hart, Y. L. Chen, W. Mack, W. Milberg, H. Chui and L. Lipsitz. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 2012, 172(5): 442-444.

Hare, D. L., S. R. Toukhsati, P. Johansson and T. Jaarsma. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014, 35(21): 1365-1372.

Harter, M., C. Klesse, I. Bermejo, F. Schneider and M. Berger. Unipolar depression: diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 2010, 107(40): 700-708.

Hausteiner, C., D. Klupsch, R. Emeny, J. Baumert, K. H. Ladwig and K. Investigators. Clustering of negative affectivity and social inhibition in the community: prevalence of type D personality as a cardiovascular risk marker. *Psychosom Med.* 2010, 72(2): 163-171.

Headache Classification Committee of the International Headache. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013, 33(9): 629-808.

Herrmann, C., U. Buss and R. P. Snaith. HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version; Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern, 1995: Hans Huber.

Herrmann, C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997, 42(1): 17-41.

Ho, A. K., C. T. Thorpe, N. Pandhi, M. Palta, M. A. Smith and H. M. Johnson. Association of anxiety and depression with hypertension control: a US multidisciplinary group practice observational study. *J Hypertens.* 2015, 33(11): 2215-2222.

Iadecola, C., L. Park and C. Capone. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke.* 2009, 40(3 Suppl): S40-44.

Jennings, J. R. and A. F. Heim. From Brain to Behavior: Hypertension's Modulation of Cognition and Affect. *Int J Hypertens.* 2012: 701385.

Kapfhammer, H. P. The relationship between depression, anxiety and heart disease - a psychosomatic challenge. *Psychiatr Danub.* 2011, 23(4): 412-424.

Kaushik, R. M., S. K. Mahajan, V. Rajesh and R. Kaushik. Stress profile in essential hypertension. *Hypertens Res.* 2004, 27(9): 619-624.

Kessler, R. C., P. Berglund, O. Demler, R. Jin, K. R. Merikangas and E. E. Walters. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005, 62(6): 593-602.

Klinger, R., L. Colloca, U. Bingel and H. Flor. Placebo analgesia: clinical applications. *Pain.* 2014, 155(6): 1055-1058.

Konermann, J. and M. Zaudig (2003). Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Angststörungen nach ICD-10. *Psychotherapie.* 2003, 8. Jahrg.: 72-85.

Krell, H. V., A. F. Leuchter, M. Morgan, I. A. Cook and M. Abrams (2004). Subject expectations of treatment effectiveness and outcome of treatment with an experimental antidepressant. *J Clin Psychiatry.* 2004, 65(9): 1174-1179.

Kupper, N. and J. Denollet. Type D personality as a prognostic factor in heart disease: assessment and mediating mechanisms. *J Pers Assess.* 2007, 89(3): 265-276.

Kupper, N., J. Denollet, J. Widdershoven and W. J. Kop. Type D personality is associated with low cardiovascular reactivity to acute mental stress in heart failure patients. *Int J Psychophysiol.* 2013, 90(1): 44-49.

Lambert, G. W., D. Hering, M. D. Esler, P. Marusic, E. A. Lambert, S. K. Tanamas, J. Shaw, H. Krum, J. B. Dixon, D. A. Barton and M. P. Schlaich. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension.* 2012, 60(6): 1479-1484.

Lim, S. S., T. Vos, A. D. Flaxman, M. A. AlMazroa and Z. A. Memish. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012, 380(9859): 2224-2260.

Lin, I. M., S. Y. Wang, I. H. Chu, Y. H. Lu, C. S. Lee, T. H. Lin and S. Y. Fan. The Association of Type D personality with Heart Rate Variability and Lipid Profiles Among Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Behav Med*. 2016, doi:10.1007/s12529-016-9571-x.

Lipton, R. B., M. E. Bigal, T. J. Steiner, S. D. Silberstein and J. Olesen. Classification of primary headaches. *Neurology*. 2004, 63(3): 427-435.

Mahfoud, F., F. Himmel, C. Ukena, H. Schunkert, M. Böhm and J. Weil. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2011, 108(43): 725-731.

Mahfoud, F., F. Himmel, C. Ukena, H. Schunkert, M. Böhm and J. Weil. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2011, 108(43): 725-731.

Mahfoud, F., T. F. Lüscher, B. Andersson, I. Baumgartner, R. Cifkova, C. Dimario, P. Doevendans, R. Fagard, J. Fajadet, M. Komajda, T. Lefevre, C. Lotan, H. Sievert, M. Volpe, P. Widimsky, W. Wijns, B. Williams, S. Windecker, A. Witkowski, T. Zeller, M. Böhm. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J*. 2013, 34(28): 2149-2157.

Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Böhm, M. Volpe and D. A. Wood. 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). *Eur Heart J*. 2013, 34(28): 2159-2219.

Mena-Martin, F. J., J. C. Martin-Escudero, F. Simal-Blanco, J. L. Carretero-Ares, D. Arzuamouronte and V. Herreros-Fernandez. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Horteiga study. *J Hypertens*. 2003, 21(7): 1283-1289.

Meng, L., D. Chen, Y. Yang, Y. Zheng and R. Hui. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens.* 2012, 30(5): 842-851.

Meyer, C. M., H. K. Armenian, W. W. Eaton and D. E. Ford. Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *J Affect Disord.* 2004, 83(2-3): 127-133.

Michalsen, A., R. R. Wenzel, C. Mayer, M. Broer, T. Philipp and G. J. Dobos. Quality of life and psychosocial factors during treatment with antihypertensive drugs. A comparison of captopril and quinapril in geriatric patients. *Herz.* 2001, 26(7): 468-476.

Middeke, M., B. Lemmer, B. Schaaf and L. Eckes. Prevalence of hypertension-attributed symptoms in routine clinical practice: a general practitioners-based study. *J Hum Hypertens.* 2008, 22(4): 252-258.

Mommersteeg, P. M., N. Kupper and J. Denollet. Type D personality is associated with increased metabolic syndrome prevalence and an unhealthy lifestyle in a cross-sectional Dutch community sample. *BMC Public Health.* 2010, 10: 714.

Moretti, R., P. Torre, R. M. Antonello, D. Manganaro, C. Vilotti and G. Pizzolato. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vasc Health Risk Manag.* 2008, 4(2): 395-402.

Morschitzky, H. *Angststörungen. Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe.* Wien, 2009: Springer.

Muller, A., P. Montoya, R. Schandry and L. Hartl. Changes in physical symptoms, blood pressure and quality of life over 30 days. *Behav Res Ther.* 1994, 32(6): 593-603.

Neuwirth, W. and M. Benesch. *Wiener Testsystem. Manual Determinationstest.* Testautor: Schuhfried, G. (1986). Mödling: Schuhfried GmbH.

Ott, C. and R. E. Schmieder. Renal Denervation for Resistant Hypertension: Past, Present, and Future. *Curr Hypertens Rep.* 2015, 17(8): 65.

Page, I. H. and G. J. Heuer. The Effect of Renal Denervation on the Level of Arterial Blood Pressure and Renal Function in Essential Hypertension. *J Clin Invest.* 1935, 14(1): 27-30.

Patten, S. B., B. Sedmak and M. L. Russell. Major depression: prevalence, treatment utilization and age in Canada. *Can J Clin Pharmacol.* 2001, 8(3): 133-138.

Pedersen, S. S., P. A. Lemos, P. R. van Vooren, T. K. Liu, J. Daemen, R. A. Erdman, P. C. Smits, P. W. Serruys and R. T. van Domburg. Type D personality predicts death or myocardial infarction after bare metal stent or sirolimus-eluting stent implantation: a Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 44(5): 997-1001.

Player, M. S. and L. E. Peterson. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med.* 2011, 41(4): 365-377.

Pogosova, N., H. Saner, S. S. Pedersen, M. E. Cupples, H. McGee, S. Hofer, F. Doyle, J. P. Schmid, R. von Kanel, P. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2015, 22(10): 1290-1306.

Roest, A. M., E. J. Martens, P. de Jonge and J. Denollet. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010, 56(1): 38-46.

Romppel, M., E. Braehler, M. Roth and H. Glaesmer. What is the General Health Questionnaire-12 assessing? Dimensionality and psychometric properties of the General Health Questionnaire-12 in a large scale German population sample. *Compr Psychiatry.* 2013, 54(4): 406-413.

Rosa J., P. Widimský, P. Toušek, O. Petrák, K. Čurila, P. Waldauf, F. Bednář, T. Zelinka, R. Holaj, B. Štrauch, Z. Šomlóová, M. Táborský, J. Václavík, E. Kociánová, M. Branny, I. Nykl,

O. Jiravský, J. Widimský. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015,65(2):407-13.

Rubin, R. R. and M. Peyrot. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999, 15(3): 205-218.

Saboya, P. M., P. R. Zimmermann and L. C. Bodanese. Association between anxiety or depressive symptoms and arterial hypertension, and their impact on the quality of life. *Int J Psychiatry Med*. 2010, 40(3): 307-320.

Schlaich, M. P., P. A. Sobotka, H. Krum, E. Lambert and M. D. Esler. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009, 361(9): 932-934.

Schmieder, R. E., G. Grassi and S. E. Kjeldsen. Patients with treatment-resistant hypertension report increased stress and anxiety: a worldwide study. *J Hypertens*. 2013, 31(3): 610-615; discussion 615.

Schranz, S. and W. Osterode. Training effects in computer-assisted psychological performance tests. *Wien Klin Wochenschr*. 2009, 121(11-12): 405-412.

Smithwick, R. H. and J. E. Thompson. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953, 152(16): 1501-1504.

Somers J. M., E. M. Goldner, P. Waraich, L. Hsu. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2006, 51(2):100-13.

Sparen, P., D. Vagero, D. B. Shestov, S. Plavinskaja, N. Parfenova, V. Hoptiar, D. Paturot and M. R. Galanti. Long term mortality after severe starvation during the siege of Leningrad: prospective cohort study. *BMJ*. 2004, 328(7430): 11.

Straube, A., B. Aicher, S. Forderreuther, T. Eggert, J. Koppel, S. Moller, R. Schneider and G. Haag. Period prevalence of self-reported headache in the general population in Germany from

1995-2005 and 2009: results from annual nationwide population-based cross-sectional surveys. *J Headache Pain*. 2013, 14: 11.

Svansdottir, E., J. Denollet, B. Thorsson, T. Gudnason, S. Halldorsdottir, V. Gudnason, K. C. van den Broek and H. D. Karlsson. Association of type D personality with unhealthy lifestyle, and estimated risk of coronary events in the general Icelandic population. *Eur J Prev Cardiol*. 2013, 20(2): 322-330.

Tzourio, C., C. Dufouil, P. Ducimetiere and A. Alperovitch. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology*. 1999, 53(9): 1948-1952.

Ukena, C., F. Mahfoud, I. Kindermann, C. Barth, M. Lenski, M. Kindermann, M. C. Brandt, U. C. Hoppe, H. Krum, M. Esler, P. A. Sobotka and M. Böhm. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011, 58(11): 1176-1182.

Ulrich-Lai, Y. M. and J. P. Herman. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009, 10(6): 397-409.

Wancata, J., M. Freidl and F. Fabrian. Epidemiologie der Angststörungen. *J Neurol Neurochir Psychiatr*. 2011, 12(4): 332-335.

Wittchen, H. U., F. Jacobi, J. Rehm, A. Gustavsson, M. Svensson, B. Jonsson, J. Olesen, C. Allgulander, J. Alonso, C. Faravelli, L. Fratiglioni, P. Jennum, R. Lieb, A. Maercker, J. van Os, M. Preisig, L. Salvador-Carulla, R. Simon and H. C. Steinhausen. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011, 21(9): 655-679.

Zhang, Y., Z. Zhou, J. Gao, D. Wang, Q. Zhang, Z. Zhou, M. Su and D. Li. Health-related quality of life and its influencing factors for patients with hypertension: evidence from the urban and rural areas of Shaanxi Province, China. *BMC Health Serv Res*. 2016, 16: 277.

7. Anhang

7.1. Typ-D-Skala-14 (DS14)

Nachstehend finden Sie einige Aussagen, die Menschen häufig verwenden, um sich selbst zu beschreiben. Dabei gibt es keine richtigen oder falschen Antworten: **Nur Ihr eigener Eindruck zählt!** Bitte geben Sie dabei an, wie Sie sich üblicherweise oder im Allgemeinen einschätzen!

	trifft überhaupt nicht zu	trifft eher nicht zu	unentschieden	trifft eher zu	trifft voll und ganz zu
Es fällt mir leicht, Kontakt mit anderen Menschen zu knüpfen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich rege mich oft über unwichtige Dinge auf.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich unterhalte mich oft mit Fremden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich fühle mich oft unglücklich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich bin oft gereizt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich fühle mich oft im Umgang mit anderen gehemmt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich sehe die Dinge pessimistisch.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Es fällt mir schwer, mit anderen ein Gespräch zu beginnen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich bin oft schlechter Laune.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich bin vom Wesen her verschlossen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich neige dazu, andere Leute auf Abstand zu halten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich mache mir oft Sorgen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich bin oft schlecht drauf.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich weiß nicht, worüber ich mit Anderen reden soll.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7.2. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)

Seite 1

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Wir bitten Sie, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!

A. Ich fühle mich angespannt und überreizt.

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

H. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

B. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

I. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

C. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

J. Ich habe das Interesse an meiner Erscheinung verloren.

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

D. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

K. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

E. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/ nie

L. Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

F. Ich fühle mich glücklich.

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

G. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

M. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

N. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen.

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

7.3. Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-12)

Seite 1

Im folgenden Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, nachzuvollziehen wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten diejenige ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger	Schlech
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie *in den vergangenen 4 Wochen auf Grund Ihrer körperlichen Gesundheit* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen)?

	Ja	Nein
4. Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie *in den vergangenen 4 Wochen auf Grund seelischer Probleme* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	Ja	Nein
6. Ich habe weniger geschafft als ich wollte.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie jede Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

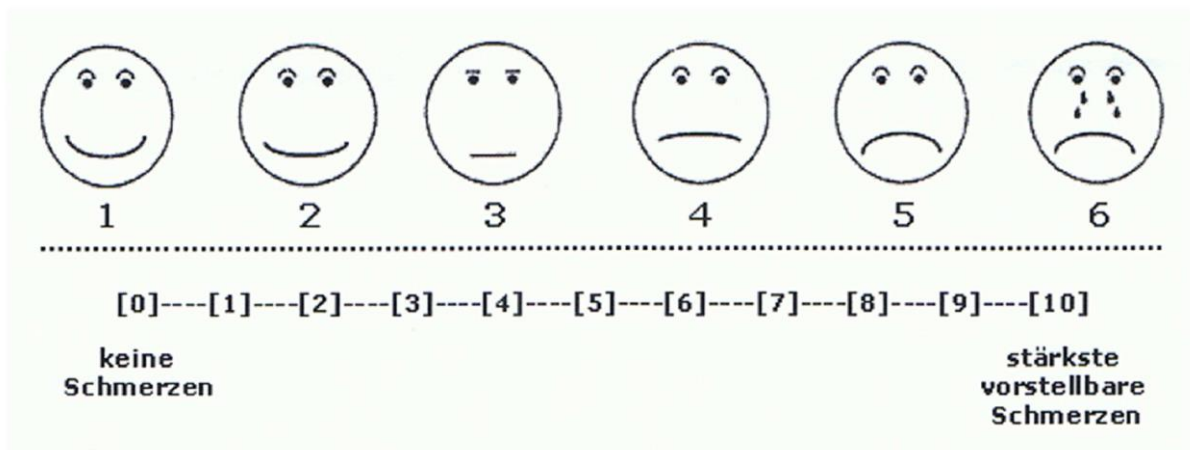
Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9. ... ruhig und gelassen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ... voller Energie?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ... entmutigt und traurig?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Selten	Nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7.4. Visuelle Analogskala (VAS)



8. Publikation/Dank

J. Ukena, F. Mahfoud, D. Lenski, M. Böhm, I. Kindermann. Zusammenhang zwischen Blutdruckänderungen und Lebensqualität und Umgang mit Stress bei Patienten mit resistenter Hypertonie nach sympathischer Nierenarteriendenervation. Clin Res Cardiol 2014, 103, Suppl 1: P1681.

J. Ukena, D. Lenski, D. Lenski, M. Böhm, I. Kindermann. Zusammenhang zwischen Blutdruckänderungen und Lebensqualität und Umgang mit Stress bei Patienten mit resistenter Hypertonie nach sympathischer Nierenarteriendenervation. DGIM, Wiesbaden, 2014.

J. Ukena, S. Wedegärtner, M. Böhm, I. Kindermann. Psychologische Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz. Aktuel Kardiol 2016, 5:198-201.

Danksagung

Die Erstellung dieser Doktorarbeit wäre ohne die Hilfe verschiedener Personen, denen ich hiermit danken möchte, nicht möglich gewesen.

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Böhm, Direktor der Klinik für Innere Medizin III, für die Möglichkeit danken, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen und mich stets unterstützt und motiviert hat.

Frau Dr. rer. med. Dipl.-Psych. Denise Lenski danke ich besonders für die Themastellung, die Betreuung und ihre Hilfsbereitschaft.

Mein großer Dank gilt Herrn PD. Dr. med. Felix Mahfoud für die Themastellung sowie die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens, vor allem aber für seine langjährige Unterstützung und liebevolles Entgegenkommen in dieser anstrengenden Zeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau PD. Dr. med. Ingrid Kindermann für ihre Hilfsbereitschaft und die vielen aufbauenden Worte während der Erarbeitung meiner Dissertation bedanken.

Den vielen Kollegen in und außerhalb von Homburg wie Dipl.-Psych. Maxie Bunz und Dipl.-Psych. Sonja Wedegärtner möchte ich danken, die mich bei der wissenschaftlichen Arbeit unterstützt haben.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Freunden und Verwandten, für die Ausdauer und Geduld, womit sie mir stets zur Seite standen und mich immer wieder aufgemuntert haben.

Meinen Eltern danke ich für die liebevolle Unterstützung und Motivation während der Anfertigung der Dissertation. Besonders möchte ich meinem Mann Dr. med. Christian Ukena danken, der mich stets bestärkt haben, wenn ich an mir gezweifelt habe, immer Verständnis hatte und stets motiviert hat meine Dissertation zu vollenden. Ihr habt mir die Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen beiden Töchtern Emily und Nahla, die an dieser Stelle nicht mehr zu kurz kommen sollen. Danke, dass Ihr mit mir diesen mühsamen Weg der Promotion gegangen seid und mich stets daran erinnert habt, worauf es im Leben wirklich ankommt. Ich danke Euch für die Zeit die Ihr mir gegeben hattet, damit ich mich wissenschaftlich verwirklichen konnte und daher widme ich Euch diese Arbeit.

