

Aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und
Psychotherapie

Universitätsklinikum Ulm

Ärztliche Direktion:

Prof. Dr. med. Harald Gündel

**„Experimentelle Studie zur Antwort auf
mentalen Stress
bei Patienten mit therapierefraktärer
arterieller Hypertonie
vor und nach Hochfrequenzablation der
sympathischen Nerven der Nieren“**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Eva Theresa Apelman

geboren in Ludwigsburg

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christiane Waller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Armin Imhof

Tag der Promotion: 14.12.2017

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	
1.1 Essentielle arterielle Hypertonie – eine Volkskrankheit	1
1.2 Therapierefraktäre arterielle Hypertonie	2
1.3 Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie	3
1.4 Stress, Stressoren und Stressreaktivität	5
1.5 Physiologische, hormonelle Stressantworten	6
1.6 Stress und arterielle Hypertonie	8
1.7 Geschlechterunterschiede in der Stressantwort	9
1.8 Das Prinzip der renalen Denervation	10
1.9 Renale Denervation und therapierefraktäre arterielle Hypertonie – bisherige Studienlage	11
1.10 Einfluss der renalen Denervation auf das sympathische Nervensystem und Stress	12
1.11 Hypothesen	13
2 Material und Methoden	
2.1 Material	
2.1.1 Kriterien der Patientenauswahl	14
2.1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs	15
2.1.3 Messung der Herzfrequenz und des Blutdrucks	15
2.1.4 ‚Trier Social Stress Test‘	16
2.1.5 Schematischer Ablauf der Testphase	16
2.1.6 Psychometrische Diagnostik	18
2.1.7 Labordiagnostik und medizinische Materialien	23
2.2 Methoden	
2.2.1 Vorbereitungen für den ‚Trier Social Stress Test‘	24
2.2.2 Begrüßung der Patienten	25
2.2.3 Ablauf des ‚Trier Social Stress Test‘	26
2.2.4 Aufklärung und Verabschiedung	29
2.2.5 Verarbeitung der Blutproben	29
2.2.6 Analytik der Blutproben	30
2.2.7 Blutdruckmedikation	31
2.2.8 Datenerfassung und statistische Methoden	33

3 Ergebnisse	
3.1 Unterschiede zwischen Männern und Frauen vor der renalen Denervation	
3.1.1 Abbruchrate	34
3.1.2 Unterschiede in der Psychometrie	34
3.1.3 Vergleich der Werte von Blutdruck und Herzfrequenz von Männern und Frauen vor renaler Denervation	40
3.2 Vergleich der Patienten vor und nach renaler Denervation (N=11)	
3.2.1 Unterschiede in der Psychometrie	44
3.2.2 Unterschiede in Blutdruckwerten und Herzfrequenz	54
3.2.3 Auswertung der Blutproben	58
3.3 Blutdruckmedikation der Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie	61
3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	64
4 Diskussion	
4.1 Unterschiede zwischen Männern und Frauen vor renaler Denervation	66
4.2 Vergleich der Patienten vor und nach renaler Denervation	71
4.2.1 Einfluss der RDN auf das subjektive psychische Befinden und die Stressreaktivität von Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie	71
4.2.2 Einfluss der RDN auf Blutdruckwerte und Herzfrequenz	78
4.2.3 Einfluss der RDN auf die hormonellen Stressachsen	82
4.3 Stärken und Schwächen der aktuellen Studie	84
4.4 Schlussfolgerung	86
5 Zusammenfassung	87
6 Literaturverzeichnis	89
Danksagung	98
Lebenslauf	99

Abkürzungsverzeichnis:

ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon / Adrenocorticotropin
ACE:	Angiotensin Converting Enzym
AT:	Angiotensin
Basis-FB:	Demografischer Basisfragebogen
BE:	Blutentnahme
<i>BL:</i>	<i>Beschwerden-Liste</i>
BMI:	Body Mass Index
<i>BSSS:</i>	<i>Berlin Social Stress Scale</i>
CLA:	Chemilumineszenz-Immunoassay
Cor:	Cortisol
CRH	Corticotropin-releasing-Hormon
d.h.	das heißt
dl:	Deziliter
DT:	Determinationstest
EDTA:	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG:	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
GS-Skala:	Skala für Gute – Schlechte Stimmung
<i>HADS:</i>	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
<i>HADS-D:</i>	<i>Deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
<i>HADS-D/A:</i>	<i>Angstwert der Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
<i>HADS-D/D:</i>	<i>Depressivitätswert der Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HPA-Achse:	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HPLC:	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HTN:	Hypertension
I:	Inhibitor
ICD:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ID:	Identifikation
K ⁺ :	Kalium
Kat:	Katecholamine
<i>KFB:</i>	<i>Kurzer Fragebogen zur Erfassung von Belastungen</i>
M:	Männer

MAD:	Mittlerer arterieller Blutdruck
<i>MDBF:</i>	<i>Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen</i>
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
min:	Minute
ml:	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MSH:	Melanozyten-stimulierendes Hormon
MSNA:	Muscle Sympathetic Nerve Activity
MW:	Mittelwert
MZP:	Messzeitpunkt
N:	Anzahl
NPY:	Neuropeptid Y
NPY I:	Neuropeptid Y mit Inhibitor
nRDN	nach renaler Denervation
ns:	nicht signifikant
p:	Signifikanz
<i>PASA:</i>	<i>Primary Appraisal Secondary Appraisal</i>
PD:	Privatdozent/in
pg:	Pikogramm
POMC	Proopiomelanocortin
<i>PSS-14:</i>	<i>Perceived Stress Scale</i> mit 14 Items
RDN:	Renale Denervation
RR:	Blutdruck
RU-Skala:	Skala für Ruhe – Unruhe
SAM-Achse:	Sympathikus-Nebennierenmark-Achse
SD:	Standardabweichung
<i>SF-36:</i>	<i>Medical Outcomes Study 36.Item Short-Form Health Survey</i>
SKID:	Strukturiertes Klinisches Interview für psychische Störungen und Persönlichkeitsstörungen
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
<i>STAI-S1:</i>	<i>State Trait Anxiety Inventory</i> für situative Angst vor Stressexposition
<i>STAI-S2:</i>	<i>State Trait Anxiety Inventory</i> für situative Angst nach Stressexposition
TSST:	Trier Social Stress Test
TZP:	Testzeitpunkt

USA:	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS:	<i>Visuelle Analogskala</i>
vRDN:	vor renaler Denervation
W:	Frauen
WM-Skala:	Skala für Wachheit - Müdigkeit
z. B.	zum Beispiel
μl	Mikroliter
η^2	Effektstärke

1 Einleitung

1.1 Essentielle arterielle Hypertonie – eine Volkskrankheit

Die essentielle arterielle Hypertonie ist eine Volkskrankheit und gehört zu den wichtigsten Gesundheitsproblemen im 21. Jahrhundert. In der im Jahr 2005 im Lancet erschienen Studie „Global burden of hypertension“ wurde die Prävalenz der arteriellen Hypertonie für das Jahr 2000 auf 26,4% aller Erwachsenen weltweit geschätzt und das entsprach in diesem Jahr über einer Milliarde Menschen. Für den Zeitraum von 2000 und 2025 wird ein Anstieg der weltweiten Prävalenz von Bluthochdruck von 9% bei Männern und 13% bei Frauen vorausgesagt (Kearney et al., 2005). So wurde bereits 2008 bei ungefähr 40% der über 25-Jährigen weltweit ein erhöhter Blutdruck diagnostiziert (Day, 2013).

Die steigende Prävalenz ist auf das gesteigerte Bevölkerungswachstum, das stetige Älterwerden der Bevölkerung und auf risikobehaftetes Verhalten wie ungesunde Ernährung, Konsum von Alkohol, Bewegungsmangel, Übergewicht und anhaltende Stressexposition zurückzuführen (Day, 2013). Bluthochdruck zählt als der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder chronischer Nierenerkrankungen. Eine große Anzahl an Menschen mit Bluthochdruck ist nicht ausreichend über ihren Zustand informiert und diejenigen, bei denen die Diagnose Bluthochdruck gestellt wurde, werden häufig unzureichend therapiert (Kearney, Whelton, Reynolds, Whelton, & He, 2004). Aufgrund der hohen Prävalenz und der oft unzureichenden Blutdruckeinstellung bei diagnostizierten Hypertonikern sind die wirtschaftlichen Folgen und die Kosten für das Gesundheitssystem, welche durch die arterielle Hypertonie und ihre Folgen entstehen, immens. Allein im Jahr 2002 beliefen sich die durch Herzkreislauferkrankungen entstandenen Kosten nach der Krankheitskostenberechnung des statistischen Bundesamtes auf 35,4 Milliarden Euro. Das entsprach ca. 16% der gesamten Krankheitskosten im Jahr 2002 (Jacobi & Schmieder, 2004).

1.2 Therapierefraktäre arterielle Hypertonie

In der vorliegenden Studie untersuchten wir ausschließlich Patienten, die an einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie litten. Dabei handelt es sich um eine besonders schwere Form der essentiellen Hypertonie, die trotz einer Vielzahl an Blutdruckmedikamenten nur unzureichend unter Kontrolle zu bekommen ist.

„Die therapierefraktäre arterielle Hypertonie ist als eine nicht leitliniengerechte Blutdruckeinstellung ($> 140/90$ mmHg allgemein, $> 130-139/80-85$ mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus, $> 130/80$ mmHg bei chronischer Nierenerkrankung) trotz antihypertensiver Dreifachtherapie in maximaler oder maximal tolerierter Dosis, unter Einbeziehung eines Diuretikums, definiert“ (Calhoun et al., 2008; Felix Mahfoud et al., 2011).

Bei einem geringen Prozentsatz der Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie kann die zugrundeliegende Ursache eine sekundäre Hypertonieform wie z.B. eine renovaskuläre Hypertonie aufgrund einer Nierenarterienstenose, ein primärer Hyperaldosteronismus, ein Phäochromozytom, ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, eine Hyper- und Hypothyreose oder eine Coarctatio aortae sein (Ram, 2006). Alle sekundären Hypertonie-Ursachen, die eine echte therapierefraktäre Hypertonie vortäuschen können, müssen vor Diagnosestellung einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie ausgeschlossen werden. Auch Pseudoresistenzen, wie zum Beispiel die „Weißkittelhypertonie“, müssen ausgeschlossen werden (Calhoun et al., 2008). Die „Pseudohypertonie“ bei älteren Patienten, bei der eine verhärtete, sklerosierte und schlecht komprimierbare Arterie ursächlich für falsche hohe Blutdruckwerte ist, wird ebenfalls zu den Pseudoresistenzen gezählt und sollte ausgeschlossen werden (Ram, 2006). Des Weiteren muss zwischen falscher und echter therapieresistenter Hypertonie unterschieden werden. Bei einer echten therapieresistenten arteriellen Hypertonie muss von einem Versagen der antihypertensiven Medikation ausgegangen werden, während sich die falsche therapieresistente arterielle Hypertonie durch Anpassung der Medikation verbessern würde. Zu den Hauptursachen einer falschen therapieresistenten Hypertonie zählt mangelnde Compliance in Einnahme der verordneten Medikation und in Änderung des Lebensstils der Patienten (Schirpenbach & Reincke, 2009).

Die genaue Prävalenz der therapierefraktären Hypertonie ist nicht bekannt, jedoch ist ihr Vorkommen nicht außergewöhnlich (Calhoun et al., 2008). Schätzungsweise

sind ca. 10 – 25% aller Patienten mit Hypertension von einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie betroffen (Gradman, 2011). Sarafidis konnte in einer griechischen Studie aus dem Jahr 2011 mit 29474 eingeschlossenen Patienten, die alle eine arterielle Hypertonie diagnostiziert bekommen und bis zum 1-Jahres-Follow-Up teilgenommen hatten, einen Anteil von 9% therapieresistenten Hypertonikern ermitteln (Sarafidis, 2011). In nephrologischen Kliniken und bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung wird das Vorkommen der therapierefraktären, arteriellen Hypertonie sogar auf bis zu 50% geschätzt (Kaplan, 2005).

1.3 Rolle des renalen sympathischen Nervensystems bei Entstehung der arteriellen Hypertonie

Die Pathogenese der essentiellen arteriellen Hypertonie ist multifaktoriell, jedoch leistet das renale sympathische Nervensystem einen erheblichen Beitrag an der Entstehung und dem Fortschreiten dieser Erkrankung. Das konnte sowohl in präklinischen als auch in Untersuchungen an Menschen gezeigt werden (Schlaich, Krum, & Sobotka, 2010).

In Gefahren- und Stresssituationen ist die akute Sympathikusaktivierung ein wertvoller physiologischer Mechanismus, durch den der Körper im Sinne einer „fight or flight response“ in eine erhöhte Leistungsbereitschaft versetzt wird und auf die Gefahrensituation besser reagieren kann. Es kommt zur Steigerung von Herzfrequenz und Blutdruck, Erhöhung des Tonus der Skelettmuskulatur, Glykolyse, Bronchodilatation und Mydriasis (Grüner et al., 2013).

Kommt es jedoch zu einer persistierenden Überaktivierung des sympathischen Nervensystems schädigt das den Organismus und diese abnorme Überaktivität trägt entscheidend zur Entstehung einiger kardiovaskulärer Erkrankungen bei (M. Esler, 2010).

Postganglionäre, efferente sympathische Nervenfasern innervieren alle wichtigen renalen Strukturen einschließlich der renalen Blutgefäße, der Tubuli und des juxtaglomerulären Apparats (Barajas, 1978). Die Aktivierung des renalen Sympathikus führt zu Volumenretention durch Natrium-Reabsorption (Bello-Reuss, Trevino, & Gottschalk, 1976), einer Reduktion des renalen Blutflusses (Kirchheim, Ehmke, & Persson, 1989; Kon, 1989) und zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-

Aldosteron-Systems durch Stimulierung der Renin-Ausschüttung aus dem juxtaglomerulären Apparat (Zanchetti, 1977). Umgekehrt kann Angiotensin II die sympathische Nervenaktivität durch zentrale Mechanismen und durch Erleichterung der adrenergen Neurotransmission an den sympathischen Nervenendigungen stimulieren. Diese Mechanismen zur Regulation der Nierenfunktion sind wesentlich erhöht und tragen maßgeblich zur Erhöhung des Blutdrucks bei (Schlaich et al., 2010).

Auch afferente sensorische Nerven der Niere leisten einen Beitrag zur Entstehung der arteriellen Hypertonie. Die afferente, sensorische Nervenaktivität beeinflusst unmittelbar sympathische Nervenverbindungen zu den Nieren und anderen Organen, welche an der Blutdruckkontrolle beteiligt sind, wie z.B. das Herz oder periphere Gefäße. Dies geschieht durch Modulation der posterioren, hypothalamischen Aktivität (Campese, Kogosov, & Koss, 1995; Campese & Kogosov, 1995). Es konnte gezeigt werden, dass die Unterbrechung dieser afferenten sympathischen Nervenfasern sowohl den Blutdruck als auch andere spezifische Organschädigungen, welche durch eine chronische Überaktivität des Sympathikus entstehen können, reduzieren kann (Dibona, 2002; DiBona, 2003).

Allgemein kann gesagt werden, dass die erhöhte renale sympathische Aktivität eine erhöhte Reninsekretion, eine vermehrte tubuläre Natrium-Reabsorption und Natrium-Retention bewirken sowie die GFR und den renalen Blutfluss mindern. Diese erhöhte renale sympathische Aktivität mit Beeinträchtigung der Natriuresis und Diurese wird als entscheidend in der Entstehung und Aufrechterhaltung der essentiellen Hypertension angesehen (Dibona & Esler, 2010).

Die erhöhte Sympathikusaktivität ist unmittelbar in Beziehung stehend mit dem Schweregrad der arteriellen Hypertension, es kommt also zu einer Zunahme der Sympathikusaktivität je schwerer die Hypertonieform ist (Grassi, 2009). Erst vor Kurzem wurde gezeigt, dass unter allen Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie die Aktivierung des renalen sympathischen Nervensystems bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie am höchsten ist (M. Esler, 2015).

1.4 Stress, Stressoren und Stressreaktivität

Stress ist definiert als ein Zustand, welcher sich durch Einwirken eines Stressors auf den Körper ergibt. Es gibt eine Vielzahl an Stressoren. Unterschieden werden endogene und exogene Stressoren und nach Rensing et al. werden diese wiederum eingeteilt in physische und psychische Stressoren (Rensing et al. 2006). Zu den exogenen physischen Stressoren zählen unter anderem Infektionen, Verletzungen, Blutverlust oder UV-Strahlung. Zu den exogenen psychischen Stressoren dagegen zählen beispielsweise Erwartungs- und Zeitdruck, Reizüberflutung oder Isolation. Zu den endogenen physischen Stressoren zählen z.B. Entzündungen, Krebs oder Autoimmunerkrankungen und zu den endogenen psychischen Stressoren zählen Schmerz, Einsamkeit, Angst, Wut, Schlafstörungen, Krankheitsgefühl oder Versagensängste (Rensing et al. 2006)

Es gibt bestimmte Regulationsmaßnahmen, die hormonellen Stressantworten (siehe 1.5), mit Hilfe derer der Körper versucht die Homöostase wiederherzustellen, wenn diese durch Einwirken eines exogenen oder auch endogenen Stressors aus dem Gleichgewicht gebracht wurde.

Hans Selye beschrieb bereits 1936 drei Phasen der Stressreaktion (Selye, 1998)

1. Alarmphase: der Körper nimmt den Stressor wahr.
2. Anpassungsphase: der Körper leitet Gegenregulationsmaßnahmen ein.
3. Erschöpfungsphase: bei lang anhaltendem Stress kommt es zur überschießenden Stressantwort.

Später unterteilte Hans Selye Stress noch einmal weiter in *distress* und *eustress*. *Distress*, also eine überschießende und andauernde Stressantwort, hat negative Auswirkungen auf den gesamten Organismus. Erkrankungen wie beispielsweise arterielle Hypertension können entstehen oder verstärkt werden. *Eustress* hingegen wird als positiver Stress definiert, der kurzfristig den Organismus vor Gefahren schützen kann (Selye, 1998).

Stressreaktivität wurde von Bolger and Zuckerman folgendermaßen definiert: „*Reactivity is the extent to which a person is likely to show emotional or physical reactions to a stressful event*“ (Bolger & Zuckerman, 1995). Verschiedene

Personen unterscheiden sich also hinsichtlich des Ausmaßes des emotionalen Stressempfindens und der Reaktionen des Körpers auf belastende Situationen. Schulz et al. vermuteten, dass besondere Persönlichkeitsmerkmale mit einer besonders hohen Stressreaktivität einhergehen, darunter beispielsweise hohe Besorgnisneigung und hohe negative Affektivität (P. Schulz, Jansen, & Schlotz, 2005).

1.5 Physiologische, hormonelle Stressantworten

Physischer und emotionaler Stress führen zur Aktivierung hormoneller Stressantworten und nachfolgender Ausschüttung von Stresshormonen ins Blut. Es gibt zwei hormonelle Stressantworten, eine kurzfristige (SAM-Achse) als auch eine langfristige Stressantwort (HPA-Achse). Diese endokrinen Stress-Systeme helfen dem Organismus sich an einen erhöhten Bedarf anzupassen und die hormonelle Homöostase aufrechtzuerhalten (Kudielka, Hellhammer, & Kirschbaum, 2000).

1.5.1 Langfristige Stressantwort – HPA-Stressachse

Eine etwas längerfristige Stressantwort wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-hypopituitary-adrenocortical-axis) vermittelt. Dieses System ist verantwortlich für die Sekretion von Glukokortikoiden ins Blut (Herman & Cullinan, 1997). Eine basale Sekretion von Glukokortikoiden ist für die normale Funktion der meisten Gewebe des Körpers unerlässlich (Turnbull & Rivier, 1999). Unter jeglicher Form von Stress benötigt der Körper eine viel höhere Konzentration an Glukokortikoiden, um adäquat auf den Stress reagieren zu können.

Der Hypothalamus kontrolliert die Sekretion von ACTH aus der Adenohypophyse, welches wiederum die Sekretion von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde stimuliert. Es ist schon länger bekannt, dass Stress, egal ob traumatisch oder psychisch bedingt, mit einer Aktivierung der HPA-Achse einhergeht (Tsigos & Chrousos, 2002). Stresseinwirkung bewirkt, dass CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon), auch Corticotropin genannt, vermehrt aus dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus freigesetzt wird. CRH gilt als der Hauptregulator der

hypophysären ACTH-Ausschüttung. Das Hormon CRH wird in ein kapilläres Netzwerk, die *Eminentia mediana*, ausgeschüttet und gelangt über Portalgefäße, welche aus dem Kapillarbett der *Eminentia mediana* hervorgehen, in die Adenohypophyse. CRH bindet in der Adenohypophyse an spezielle G-Proteingekoppelte Rezeptoren an der Oberfläche von corticotropen Zellen, welche daraufhin das Vorläuferhormon Proopiomelanocortin (POMC) sowie spezifische Proteasen synthetisieren (Turnbull & Rivier, 1999). Die spezifischen Proteasen spalten POMC schließlich in verschiedene Peptidhormone, darunter ACTH (adrenocorticotropes Hormon). Das adrenocorticotrope Hormon wird ins Blut ausgeschüttet und zirkuliert über den Blutkreislauf zur Nebennierenrinde. ACTH wirkt an der Nebennierenrinde auf alle drei funktionellen Schichten (*Zona glomerulosa*, *Zona fasciculata* und *Zona reticularis*). Hauptsächlich wirkt das ACTH jedoch auf die *Zona fasciculata* der Nebennierenrinde, wo es die Abgabe des Glukokortikoids Cortisol in den Blutkreislauf bewirkt (Turnbull & Rivier, 1999). Cortisol wird im Blut an ein Transportprotein gebunden und so transportiert. Rückkopplungsmechanismen verhindern eine überschießende Produktion von Cortisol. Cortisol wirkt über einen Feedback-Mechanismus hemmend auf die Synthese von CRH und somit auch von ACTH (Buckley & Schatzberg, 2005). Generell sollte die Stressantwort mit resultierender Aktivierung der HPA-Achse von nur akuter bzw. von eingeschränkter Dauer sein. Bei einer chronischen Aktivierung tritt die dritte Phase des Stress' von Hans Selye auf, die bereits beschrieben wurde (Selye, 1998; Tsigos & Chrousos, 2002).

1.5.2 Kurzfristige Stressantwort – SAM-Stressachse

Die SAM-Achse (Sympathikus-Nebennierenmark-Achse) löst eine kurzfristige Stressantwort aus. Die kurzfristige Stressantwort ist beispielsweise gefordert, wenn der Körper unmittelbar auf akute Gefahren – oder Stresssituation reagieren muss. Das Ziel ist die schnelle Bereitstellung von Energie, sodass der Körper adäquat auf die unmittelbare Gefahr reagieren kann. Die Hauptakteure bei der kurzfristigen Stressantwort sind das sympathische Nervensystem und das Nebennierenmark.

Stressexposition bewirkt über zentralvenöse Zentren eine Aktivierung des *Locus*

coeruleus (LC). Daraufhin kommt es zur Ausschüttung von hauptsächlich Noradrenalin aus noradrenergen Neuronen des sympathischen Nervensystems. Die direkte Übermittlung zwischen den Neuronen des sympathischen Nervensystems zu den Zielzellen wird über den Neurotransmitter Noradrenalin und bestimmte Co-Transmitter wie beispielsweise Adenosintriphosphat (ATP) oder Neuropeptid Y (NPY) vermittelt (Rensing et al. 2006).

Die Sympathikusaktivierung wirkt auf das Nebennierenmark. Daraufhin schüttet dieses vor allem Adrenalin und etwas weniger Noradrenalin aus. Diese Hormone werden dann über den Blutkreislauf zu den jeweiligen Zielorganen transportiert, wo sie die Wirkung des Sympathikus verstärken und den Körper so in eine erhöhte Leistungsbereitschaft im Sinne einer „fight or flight“-Antwort versetzen.

1.6 Stress und arterielle Hypertonie

Chronischer mentaler Stress und die Entstehung von arterieller Hypertension und weiteren kardiovaskulären Erkrankungen sind eng miteinander verknüpft. Obwohl die Pathogenese der arteriellen Hypertension multifaktoriell bedingt ist, spielt die erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems eine übergeordnete Rolle (M. Esler et al., 2008). Anhaltender Stress kann zu einer Dysregulation in der Kontrolle von Stresshormonen führen und somit auch zu erhöhten Levels von Cortisol und Katecholaminen im Blut (E. a. Lambert & Lambert, 2011). Somit bewirkt anhaltender, mentaler Stress eine erhöhte Sympathikusaktivität und trägt damit entscheidend zur Entstehung der arteriellen Hypertonie bei.

Die Anwendung einer Methode, mit welcher der Übertritt von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen ins Plasma gemessen werden kann, zeigte, dass der renale „Noradrenalin-spillover“ sowohl bei normalgewichtigen als auch bei übergewichtigen Patienten mit essentieller Hypertension um das 2-3fache erhöht ist (Parati & Esler, 2012). Noradrenalin gilt zusammen mit Adrenalin und Cortisol als wichtiges Stresshormon.

1.7 Geschlechterunterschiede in der Stressantwort

In einer Studie von Kudielka et al. unter dem Titel „Sex Differences in Human Stress Response“ wird postuliert, dass Frauen subjektiv mehr Stress empfinden als Männer. Soziokulturell gesehen müssen Frauen bei einem meist niedrigeren sozialen Status oft mehrere soziale Rollen einnehmen. Außerdem sind Frauen im täglichen Leben einer höheren Anzahl an Stressoren ausgesetzt und sie verfügen über eine höhere Stressanfälligkeit als Männer. Diese genannten Unterschiede lassen die Annahme zu, dass Frauen Situationen häufiger als stressig empfinden und bewerten. Außerdem würden Männer im Gegensatz zu Frauen weniger sensibel auf subtile körperliche Veränderungen reagieren und weniger häufig dazu neigen, körperliche oder emotionale Änderungen als signifikant wahrzunehmen (Kudielka et al., 2000).

Auch Schulz et al. konnten in einer Studie zur Messung der emotionalen Stressreaktivität zeigen, dass Frauen, wahrscheinlich aufgrund einer allgemein höheren Besorgnisneigung, eine höhere Stressreaktivität aufweisen. Frauen sind vor allem bei zwischenmenschlichen Konflikten und bei sozialer Bewertung stressreaktiver als Männer (P. Schulz et al., 2005).

Aber nicht nur in der subjektiven Stresswahrnehmung, sondern auch in stressbedingter Herzfrequenz- und Blutdruckänderung wurden Geschlechterunterschiede beschrieben. Frauen haben bereits eine höhere Ruheherzfrequenz und weisen unter Stress tendenziell einen stärkeren Herzfrequenzanstieg auf, während Männer eher mit einem stärkeren Anstieg des systolischen Blutdrucks auf Stressexposition reagieren. Es scheint, als reagieren Frauen eher „kardial“ auf Stress, während Männer eher „vaskulär“ reagieren (Allen, Stoney, Owens, & Matthews, 1993). Diese Unterschiede wurden jedoch bisher nur für junge und gesunde Probanden und Probandinnen beschrieben.

Des Weiteren scheinen auch in den physiologischen Stressantworten (HPA-Achse und SAM-Achse) Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu bestehen. Eine Konfrontierung mit psychosozialen Aufgaben führt bei Männern zu höheren Levels an ACTH und freiem Cortisol im Blut als bei Frauen. Auch die stressbedingte Ausschüttung von Adrenalin scheint bei Männern höher zu liegen als bei Frauen, wohingegen es im Anstieg der Noradrenalin-Konzentration nach Stress keine geschlechtlichen Unterschiede zu geben scheint (Kudielka et al., 2000).

1.8 Das Prinzip der renalen Sympathikusdenervation

Bereits in den Jahren zwischen 1920 und 1930 wurden chirurgische Herangehensweisen wie die Splanchniektomie und die radikale Sympathektomie zur Senkung des Blutdrucks bei Patienten mit schwerer Hypertension angewandt (Schlaich et al., 2010), da damals keine oral wirksame antihypertensive Behandlung verfügbar war. Die chirurgische Sympathektomie war eine effektive Behandlungsmethode für einige Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (Bhatt et al., 2014), jedoch mit hoher peri – und postoperativer Mortalität und anderen schwerwiegenden Komplikationen wie orthostatische Hypotension, funktionelle Störungen der Blase und des Gastrointestinaltraktes, Anhidrosis, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Paraplegie und Rückenmarksverletzungen (Gerc & Buksa, 2013). Daher wurde dieser chirurgische Ansatz in den 1960er Jahren verlassen, als effektive und besser verträgliche oral wirksame antihypertensive Medikamente verfügbar wurden (Azizi et al., 2012).

In den letzten Jahren wurde diesem Therapieansatz neue Bedeutung beigemessen und die interventionelle Radiofrequenzablation der Aa. Renales, eine deutlich komplikationsärmere, kathetergesteuerte Intervention zur Modulation des renalen sympathischen Nervensystems, wurde entwickelt. Wie bereits beschrieben kommt bei der Entstehung der therapierefraktären arteriellen Hypertension der ausgeprägten Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine zentrale Bedeutung zu. Die renale Denervation greift an den renalen afferenten und efferenten sympathischen Nervenfasern an und verringert die Aktivität des sympathischen Nervensystems durch eine selektive Unterbrechung dieser. Diese funktionelle Denervation sowohl der efferenten als auch afferenten sympathischen Nervenfasern an der menschlichen Niere scheint eine bedeutende Strategie in Behandlung der Hypertension und anderer klinischer Zustände darzustellen, welche mit einer erhöhten sympathischen Aktivität, besonders erhöhter renaler sympathischer Aktivität einhergehen (Schlaich et al., 2010).

Mahfoud et al. beschreiben die Durchführung der renalen Denervation folgendermaßen: *„Über eine Punktion der Arteria femoralis wird ein Ablationskatheter (Symplicity Catheter System, Ardian/Medtronic Inc., California, USA) in die Arteria renalis eingebracht. Durch einen Hochfrequenzstrom (maximal 8 Watt für 2 Minuten) erfolgt eine fokale Erwärmung der Gefäßwand mit 50-70°C. wobei das Gefäß durch den hohen Blutfluss intraluminal gekühlt wird. Hierdurch*

werden die in der Adventitia liegenden sympathischen Nervenfasern verödet. Insgesamt werden durch Zurückziehen des Ablationskatheters von distal nach proximal, im Abstand von mindestens 5 mm, 4-6 Ablationspunkte spiralförmig über das Gefäß verteilt.“ (Felix Mahfoud et al., 2011). Diese Intervention dauert ungefähr 45 Minuten (Gerc & Buksa, 2013).

1.9 Renale Denervation und therapierefraktäre arterielle Hypertonie - bisherige Studienlage

Die ersten Studien zur Wirksamkeit der renalen Denervation wiesen große Erfolge in der Reduktion des Blutdrucks bei therapierefraktären Hypertonikern auf. In den SYMPLICITY HTN-1- und HTN-2-Studien konnte nach dieser Behandlung eine signifikante Verringerung sowohl des systolischen als auch diastolischen Blutdrucks bei therapierefraktären Hypertonikern festgestellt werden. In der SYMPLICITY HTN-2 Studie, einer multizentrischen, randomisierten Studie mit 106 Patienten, konnte im 6-Monats-Follow-Up ein signifikanter Abfall im mittleren Blutdruck festgestellt werden. Diese Blutdruckverringerung blieb bis zum 12-Monats-Follow-Up erhalten (M. D. Esler et al., 2012).

Jedoch erhielt die Begeisterung über die Wirksamkeit der renalen Denervation mit den Ergebnissen der SYMPLICITY HTN-3-Studie einen bedeutenden Rückschlag und es kamen Zweifel auf, ob die renale Denervation in der Behandlung der therapierefraktären Hypertonie einer rein medikamentösen Therapie wirklich überlegen ist. Bei der SYMPLICITY HTN-3-Studie handelt es sich um eine prospektive, einfach verblindete, randomisierte Studie, in welcher 535 Patienten mit therapierefraktärer Hypertension im Verhältnis von 2:1 einer renalen Denervation oder einer Schein-(Sham-)intervention unterzogen wurden. Das Ergebnis der verblindeten Studie zeigte keine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertension 6 Monate nach renaler Denervation im Vergleich mit der Kontrollgruppe, welche einer Scheinintervention unterzogen worden war (Bhatt et al., 2014).

Eine 2015 im International Journal of Cardiology erschienene Studie beschreibt die renale Denervation mithilfe eines Multi-Elektroden-Ablationssystems und zeigt, nach den enttäuschenden Ergebnissen der SYMPLICITY HTN-3-Studie, erneut vielversprechende Erfolge auf. Die EnligHTN 1-Studie weist nach, dass das Multi-Elektroden-Ablationssystem eine sichere Methode der renalen Denervation für

Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie darstellt und begleitet ist von einer frühen und anhaltenden Reduktion des Blutdrucks bis 24 Monate nach dem Eingriff (Tsioufis et al., 2015).

1.10 Einfluss der renalen Denervation auf das sympathische Nervensystem und Stress

Die renale Denervation reduziert die Aktivität des Sympathikus und nimmt neben dem Blutdruck auch Einfluss auf andere Erkrankungen, wie die Glukosetoleranz und Diabetes, sowie das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom und die Herzinsuffizienz (Dibona, 2013). Der genaue Mechanismus ist noch nicht abschließend geklärt, wahrscheinlich ist jedoch, dass dies durch die Modulation des renalen sympathischen Nervensystems geschieht. Da die renale Sympathikusdenervation nachgewiesenermaßen körperliche Funktionen beeinflussen und systemische Erkrankungen bessern kann, scheint eine Beeinflussung der psychischen Befindlichkeit ebenfalls nachvollziehbar und wahrscheinlich. Es wurde bereits dargelegt wie eng die Entstehung von Stress und Hypertension verknüpft sind und wie diese Pathologien mit dem renalen sympathischen Nervensystem zusammenhängen. Theoretisch scheint der Gedanke, dass eine Denervation der renalen sympathischen Nervenfasern sowohl zur Blutdrucksenkung als auch zur Besserung der Stressreaktivität und psychischen Befindlichkeit hilfreich sein kann daher einleuchtend. Diese Zusammenhänge zwischen Stress, arterieller Hypertension und dem renalen sympathischen Nervensystem führen zu den im Folgenden beschriebenen Hypothesen.

1.11 Hypothesen

Folgende Hypothesen sollen im Rahmen der Studie überprüft werden:

1. Frauen und Männer mit therapierefraktärer Hypertonie reagieren in Bezug auf die emotionale Stressreaktivität und die allgemeine, subjektive Empfindlichkeit sowie im Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz unterschiedlich auf mentalen Stress vor der renalen Denervation.
2. Die Reduzierung der Aktivität des sympathischen Nervensystems durch die renale Denervation bewirkt eine Verbesserung der allgemeinen subjektiven Empfindlichkeit bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie.
3. Die Ablation renaler Sympathikusfasern bei Patienten mit therapierefraktärer, essentieller Hypertonie bewirkt eine Senkung der Herzfrequenz und des Blutdruck in Ruhe und unter mentalem Stress.
4. Nach einer renalen Sympathikusdenervation vermindert sich die Ausschüttung von Stresshormonen unter mentalem Stress und es zeigt sich eine geringere Konzentration von Katecholaminen, Cortisol und ACTH im Blut der Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Kriterien der Patientenauswahl

Die in dieser Arbeit beschriebene Untersuchung „Experimentelle Studie zur Antwort auf mentalen Stress bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Hochfrequenzablation der sympathischen Nerven der Nieren“ unter der Leitung von Frau PD Dr. med. Christiane Waller, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universität Ulm, ist Teil der Hauptstudie mit dem Titel: „Effekte der Hochfrequenzablation der sympathischen Nerven der Nieren (Renale Denervation, RDN) bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie“ unter der Studienleitung von Herr PD Dr. med. Armin Imhof, Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Ulm.

Die Studie wurde unter dem Antrag Nr. 01/12 – Hochfrequenzablation der sympathischen Nerven der Nieren (renale Denervation) bei Patienten mit therapierefraktärer, essentieller arterieller Hypertonie: Effekte auf die Stressreaktionen und auf psychische Beschwerden – der Ethikkommission der Universität Ulm vorgelegt.

Die Patienten wurden bei Teilnahme an der Hauptstudie und bei Einwilligung zur Teilnahme am psychosomatischen Teil in die Studie aufgenommen.

Voraussetzungen für die Teilnahme (gemäß der Hauptstudie) waren:

- Therapierefraktäre, essentielle arterielle Hypertonie mit bei Einschluss systolischen Blutdruckwerten > 160 mmHg, bei Diabetikern > 150 mmHg.
- Bestehende antihypertensive Medikation mit mindestens 3 Medikamenten, einschließlich Diuretikum, in therapeutischer Dosierung
- ausreichende Deutschkenntnisse
- Lebensalter über 18 Jahre
- schriftliche Einwilligung in die Studie

Ausschlusskriterien gemäß der Hauptstudie waren:

- Diabetes mellitus Typ 1

- Höhergradig eingeschränkte Nierenfunktion (GFR nach MDRD2-Formel < 45 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche)
- Hochgradige Herzklappenstenosen
- Schwangerschaft
- Kardiales oder cerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der vergangenen 6 Monate
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

Außerdem waren zusätzliche Ausschlusskriterien für die psychosomatische Studie definiert:

- Vorliegen einer lebensbedrohlichen Erkrankung
- Chronische Entzündungsprozesse
- Akute Suizidalität
- Akute Psychose
- Demenz

Die Patienten wurden darauf hingewiesen, am Morgen vor dem Test kein Koffein oder Nikotin zu konsumieren sowie vor Teilnahme ausreichend zu schlafen (mindestens 8 Stunden).

2.1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 20 Patienten (14 Patienten und 6 Patientinnen) in den psychosomatischen Teil der Studie eingeschlossen. Die getesteten Patienten waren im Alter von 32 bis 72 Jahren und litten alle an einer therapierefraktären essentiellen arteriellen Hypertonie.

Elf Patienten (10 männliche und eine weibliche Patientin) nahmen bis zum Studienende teil. 5 Patientinnen wollten aufgrund der subjektiv hohen Stressbelastung nicht am zweiten Termin der psychosomatischen Studie. Zwei Patienten erschienen ohne Angabe von Gründen nicht zur 3-Monatskontrolle der Angiologie und somit auch nicht zum zweiten Testzeitpunkt und waren auch telefonisch nicht erreichbar. Zwei weitere Patienten konnten, da sie erst nach Beginn der Hauptstudie eingeschlossen wurden, nur zu Testzeitpunkt 2 gemessen werden und sind in der Auswertung nicht berücksichtigt worden.

2.1.3 Messung der Herzfrequenz und des Blutdrucks

Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Stressbelastung sind Puls und Blutdruck. Diese Werte wurden während des Experiments mithilfe eines elektronischen Blutdruckmessgerätes der Marke „Boson“ zu jeweils 6 definierten Zeitpunkten kurz vor den jeweiligen Blutentnahmen erfasst (Messzeitpunkte 1-6).

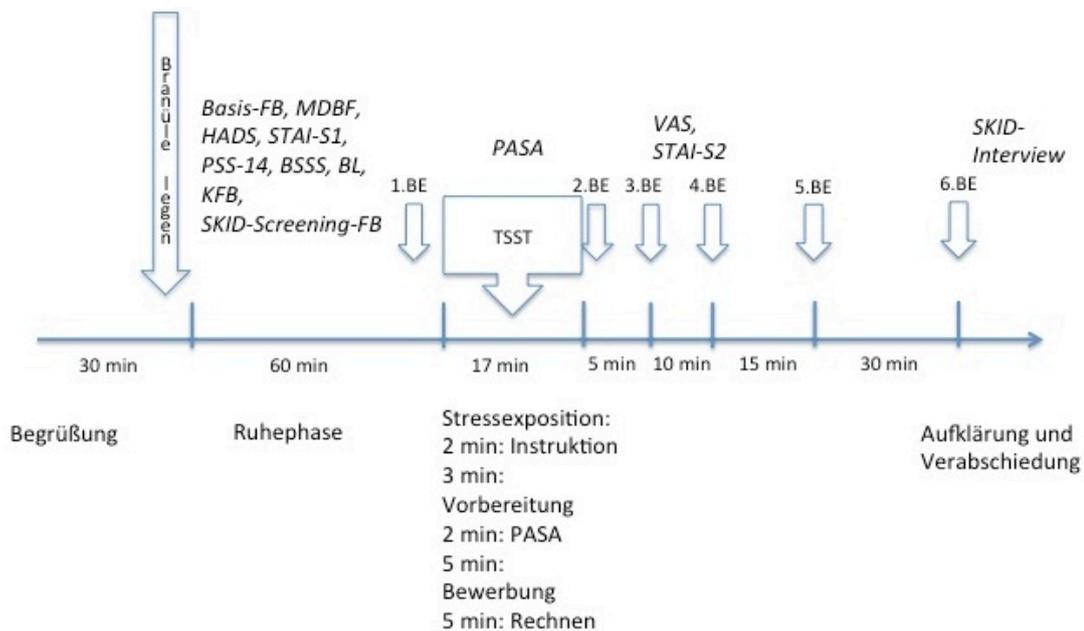
2.1.4 Trier Social Stress Test (C Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993)

Der ‚Trier Social Stress Test‘ wurde 1993 von Kirschbaum et. Al etabliert. Bei dem TSST wird mentaler Stress auf die Testperson ausgeübt und die daraufhin folgenden physiologischen Veränderungen werden gemessen und bewertet. Der Test besteht aus einer Antizipationsphase und einer Testphase, in der die Probanden vor einer Jury frei sprechen sowie rechnen müssen. Auf den genauen Ablauf wird unter 2.2.3 eingegangen.

Der ‚Trier Social Stress Test‘ wurde in unserer Studie zweimal durchgeführt. Einmal zu Testzeitpunkt 1, kurz vor der renalen Denervation, sowie einmal zu Testzeitpunkt 2, drei Monate nach Durchführung der renalen Denervation.

2.1.5 Schematischer Ablauf der Testphase

In der nachfolgenden Abbildung 1 ist der schematische Ablauf der gesamten Testphase zu Testzeitpunkt 1, also vor Durchführung der renalen Sympathikusdenervation dargestellt. Die Testphase zu Testzeitpunkt 2 gleicht der zu Testzeitpunkt 1, außer, dass der Basis-Fragebogen, sowie der SKID-Screening-Fragebogen nicht mehr erhoben wurden und das SKID-Interview nicht ein zweites Mal durchgeführt wurde.



BE:	Blutentnahme	BL:	Beschwerdeliste
TSST:	Trier Social Stress Test	KFB:	Kurzer Fragebogen zur Erfassung von Belastungen
Basis-FB:	Demografischer Basisfragebogen	PASA:	Primary Appraisal Secondary Appraisal
MDBF:	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	VAS:	Visuelle Analogskala
HADS:	Hospital Anxiety and Depression Scale	STAI-S2:	State Trait Anxiety Inventory – nach Stressexposition
STAI-S1:	State Trait Anxiety Inventory – vor Stressexposition	SKID:	Strukturiertes Klinisches Interview für psychische Störungen und Persönlichkeitsstörungen
PSS-14:	Perceived Stress Scale mit 14 Items	min:	Minuten
BSSS:	Berlin Social Support Scale		

Abbildung 1: Testablauf zu Testzeitpunkt 1 (vor renaler Denervation)
 (durchgeführt am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 04/2012 bis 10/2013 bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie die mit einer renalen Sympathikusdenervation behandelt wurden)

2.1.6 Psychometrische Diagnostik:

Zur Beurteilung des Stressempfindens und der Stressreaktivität der Patienten sowie zur Diagnostik psychosozialer Stressoren wurden während der gesamten Testphase zu festgelegten Zeitpunkten ausgewählte Fragebögen ausgefüllt (siehe Abbildung 1).

Den Patienten wurde zum genauen Durchlesen und zur Bearbeitung der Fragen ausreichend Zeit gegeben. Außerdem wurde darauf geachtet, dass alle Fragebögen vollständig ausgefüllt wurden.

Die verwendeten Fragebögen und ihre Funktionen werden im Folgenden genauer beschrieben:

- *Demografischer Basisfragebogen*

Dieser Fragebogen dient zur Erhebung einiger demografischer Fakten der einzelnen Patienten wie Geschlecht, Alter, Familienstand, momentane Partnersituation, Kinderanzahl, Schul- und Berufsausbildung, sowie aktuelle berufliche Situation.

Er wurde nur einmal an Testzeitpunkt 1 erhoben (siehe Abbildung 1).

- *Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen* (Steyer, Schwenkmezger, Notz, & Eid, 1997)

Der *MDBF* ist ein reliables Messinstrument zur Erfassung der aktuellen psychischen Befindlichkeit der Probanden. Er enthält drei bipolar konzipierte Skalen mit insgesamt 24 Items, welche aus einfachen Adjektiven wie „zufrieden“ oder „schlapp“ bestehen. Diese Adjektive werden auf einer fünfstufigen Antwortskala mit den Endpunkten 1 („überhaupt nicht“) und 5 („sehr“) beurteilt. Die drei bipolaren Skalen sind: GS (Gute-Schlechte Stimmung), WM (Wachheit-Müdigkeit) und RU (Ruhe-Unruhe). Ein hoher Skalenwert in der GS-Skala deutet auf eine positive Stimmungslage hin. Hohe Werte in der WM-Skala resultieren bei wachen und ausgeruhten Personen und in der RU-Skala deuten hohe Skalenwerte darauf hin, dass sich der Proband momentan eher ruhig und

gelassen fühlt. Niedrige Skalenwerte deuten jeweils auf die gegenteilige Stimmungslage hin.

- *Hospital anxiety and depression scale – deutsche Version* (Petermann, 2011)

Der *HADS-D* dient als Screeningverfahren zur Erfassung der psychischen Symptome Angst und Depression und wurde speziell für Patienten mit körperlichen Beschwerden bzw. Erkrankungen entwickelt.

Er besteht aus jeweils sieben abwechselnd dargebotenen Items mit vierstufigen itemspezifischen Antwortmöglichkeiten (0 bis 3 Punkte). Dadurch ist eine Beurteilung der Subskalen Angst (*HADS – D/A*) und Depression (*HADS – D/D*) möglich, mit denen die Ausprägung depressiver sowie ängstlicher Symptomatik während der letzten Woche erfasst wird.

Durch Addition der Summenwerte erhält man je Subskala mögliche Wertebereiche von 0 bis 21. Werte von ≤ 7 werden als unauffällig angesehen. Werte von 8 bis 10 gelten als grenzwertig und Werte ≥ 11 als auffällig. Je höher der Wert, desto ausgeprägter scheint eine ängstliche bzw. depressive Symptomatik.

- *State-Trait-Anxiety-Inventory für situative Angst (STAI-S)* (Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981)

Das *State-Trait-Anxiety-Inventory* besteht aus einem Fragebogen mit 20 Items, der nur die situativ erlebte Angst erfragt, Die Antwortmöglichkeiten erstrecken sich über eine vierstufige Skala von „fast nie“ (0 Punkte) bis zu „fast immer“ (3 Punkte). Durch eine Aufsummierung der Werte der einzelnen Skalen können Werte zwischen 20 und 80 erreicht werden, wobei hohe Wert für ein höheres Maß an derzeitiger Anspannung sprechen. Die situative Angst wird im Verlauf des Testes mittels *STAI-S* einmal vor der Stressexposition und einmal nach der Stressexposition zwischen 3. BE und 4. BE erfragt (siehe Abbildung 1).

- *Perceived Stress Scale (PSS-14)* (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983)

Dieser Fragebogen soll abschätzen, inwiefern Probanden ihr Leben als stressig bewerten.

Er besteht aus 7 negativen und 7 positiven Items, welche mit einer fünfstufigen Antwortskala, die von „nie“ (0 Punkte) bis „sehr häufig“ (5 Punkte) reicht, bewertet werden können. Für die Auswertung müssen die Punkte für die positiven Items umgedreht (0=4, 1=3, 2=2, 3=1, 4=0) und dann alle Punkte addiert werden.

Je höher die Summe der Punkte, desto höher ist das subjektive Stresserleben der Probanden. Die *PSS-14*-Stressskala erlaubt nur inter- und intraindividuelle Vergleiche innerhalb der eigenen Stichprobe.

- *Berliner Social Support Scale (BSSS)* (U. Schulz & Schwarzer, 2003)

Die *BSSS* ist ein Fragebogen mit verschiedenen psychometrischen Skalen zur Quantifizierung der sozialen Unterstützung. Der Patient kann zwischen 1 (stimmt nicht) und 4 (stimmt genau) wählen.

In dieser Studie wurden nur die Skalen „*wahrgenommene Unterstützung*“, „*Bedürfnis nach sozialer Unterstützung*“ und „*Suche nach sozialer Unterstützung*“ erfasst. Die Skala „*Wahrgenommene Unterstützung*“ wird mit Hilfe von 8 Items erfasst. Die 4-Item-Skala „*Bedürfnis nach sozialer Unterstützung*“ überprüft die persönliche Präferenz, soziale Unterstützung in Anspruch zu nehmen. „*Suche nach sozialer Unterstützung*“ erfasst das Bemühen, innerhalb der eigenen Umgebung Unterstützung zu mobilisieren. Dieses Bemühen kann sich direkt verbal oder indirekt nonverbal zeigen und ist situationsspezifisch. Diese Skala umfasst 5 Items.

Für die *BSSS* liegen keine Normwerte vor.

- *Beschwerdenliste (B-L)* (von Zerssen, 1976)

Bei der *Beschwerdenliste* handelt es sich um einen Fragebogen, der dazu dient die subjektive Beeinträchtigung eines Probanden durch körperliche Beschwerden zu quantifizieren. Sie gilt als allgemeiner Gesundheitsbelastungsindex. Die Liste besteht aus 24 körperlichen und psychischen Beschwerden wie zum Beispiel „Kopfschmerzen“, „Appetitlosigkeit“ und „Innere Gespanntheit“.

Der Proband hat die Möglichkeit je nach Stärke der Beschwerden zwischen den Antworten „gar nicht“ (0 Punkte) über „kaum“ (1 Punkt) und „mäßig“ (2 Punkte) bis hin zu „stark“ (3 Punkte) zu wählen. Durch Addition aller Punktwerte wird ein Summenwert errechnet, der die Gesamtbelastung der Probanden widerspiegelt. Hohe Werte deuten auf eine hohe subjektive Beeinträchtigung durch die Beschwerden hin.

- *Kurzer Fragebogen zur Erfassung von Belastungen (KFB)* (Flor, 1991)

Dieser Fragebogen erfasst die derzeitige Lebenssituation der Patienten in Bezug auf ihre Belastung. Es werden Stressoren wie z. B. Stress am Arbeitsplatz oder Stress im familiären Umfeld oder Alltagsstressoren erfragt.

Die 16 Items können über eine 6-Punktskala mit 0 (trifft nicht zu) bis 5 (trifft genau zu) bewertet werden. Der *KFB* beinhaltet die Skalen „sozialer Stress“ (3 Items), „Stress bei der Arbeit“ (3 Items), „Stress in der Partnerschaft“ (7 Items) und „Stress im Alltag“ (3 Items).

Je höher der ermittelte Wert auf den einzelnen Skalen ist, desto höher ist die Belastung des Probanden in diesem Bereich.

- *Primary Appraisal Secondary Appraisal (PASA)* (Gaab, 2009)

Dieser Fragebogen wird eingesetzt, wenn die subjektiv wahrgenommene Belastung auf eine konkrete Situation beurteilt werden soll. Er wird von den Probanden in der Vorbereitungszeit auf das bevorstehende Bewerbungsgespräch ausgefüllt und soll deren Einschätzung der nachfolgenden Situation widerspiegeln.

Der *PASA* besteht aus 16 Aussagen, welche jeweils mit 6 Antwortmöglichkeiten von 1 (ganz falsch) bis 6 (ganz richtig) bewertet werden können.

Grundlage für den Aufbau des *PASA* ist die transaktionale Stresstheorie von Lazarus und Folkman von 1984, die zwei unterschiedliche Bewertungsaspekte von Belastungssituationen postuliert.

In der „Erstbewertung“ („*primary appraisal*“) wird die Situation auf ihren Bedrohungs- und Herausforderungsgehalt hin untersucht. In der „Zweitbewertung“ („*secondary appraisal*“) wird dagegen das Ausmaß der wahrgenommenen persönlichen Bewältigungsmöglichkeiten beurteilt.

Zur Auswertung werden die Erst- und Zweitbewertung anhand der Primärskalen „Bedrohung“ und „Herausforderung“ („Erstbewertung“) sowie anhand der Primärskalen „Selbstkonzept eigener Fähigkeiten“ und „Kontrollüberzeugungen“ („Zweitbewertung“) errechnet.

Eine weitere Skala, die individuelle Gesamtbelastung („Stressindex“), kann über die Differenz von Erst- und Zweitbewertung errechnet werden.

- *Visuelle Analogskala (VAS)*

Diese Skala besteht aus 8 Items, mit deren Hilfe die subjektive Stresswahrnehmung nach den Kriterien von Mason (1968) gemessen wird. Die einzelnen Items geben Aussage zu Neuigkeit, Schwierigkeit, Stressestärke, Kontrollierbarkeit und Unvorhersagbarkeit der im TSST gestellten Aufgaben. Die VAS wird zwischen der 3. BE und 4. BE, d.h. kurz nach der Stressexposition, von den Patienten ausgefüllt.

Die Antwortskala reicht von 0 (nicht) bis 100 (sehr stark). Die Auswertung erfolgte durch Abmessen mithilfe eines Lineals. Jedes Item wird separat bewertet.

Zusätzlich zu den beschriebenen Fragebögen wurde das *SKID*-Interview zur Diagnostik psychischer Störungen eingesetzt.

- *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID)* (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997)

Das *SKID* ist ein semistrukturiertes, klinisches Interview, das dazu dient das Vorliegen ausgewählter psychischer Störungen (Achse I) zu untersuchen. Bei sachgemäßer Anwendung des *SKID* können klinisch relevante Diagnosen gestellt werden.

Es besteht aus mehreren Sektionen, welche während des Interviews durchlaufen werden. Mit Hilfe des *SKID* können unerkannte affektive oder dysthyme Störungen, Abhängigkeitsprobleme, Essstörungen, Angststörungen und Phobien, sowie posttraumatische Belastungsstörungen ausgeschlossen werden.

Vor Beginn des Interviews füllen die Probanden den *SKID*-Screeningfragebogen aus. Dieses Screeninginstrument ermöglicht, vorab abzuschätzen, welche diagnostischen Sektionen genauer durchgeführt werden müssen und welche übersprungen werden können.

2.1.7 Labordiagnostik und medizinische Materialien

Während des TSST wurde zu 6 verschiedenen Zeitpunkten Blut über eine Venenverweilkanüle entnommen (siehe Abbildung 1). Zum Legen der Kanüle sowie zur korrekten Durchführung der Blutentnahmen und des TSST wurden einige Hilfsmittel benötigt.

Für die Aufbewahrung der Blutröhrchen vor und während des TSST stand eine lichtundurchlässige Isolierbox zur Verfügung. In dieser wurden die Blutentnahmeröhrchen bis zur Verarbeitung auf zerkleinertem Eis gekühlt.

Pro Patient wurden folgende Blutentnahmeröhrchen benötigt:

- 6 große Serumröhrchen (7,5 ml)
- 6 große EDTA-Röhrchen (7,5 ml)
- 18 kleine EDTA-Röhrchen (2,7 ml)

Des Weiteren standen eine Zentrifuge der Firma Hettich und eine auf 500 μ l geeichte Pipette der Firma Eppendorf zur Blutverarbeitung sowie Gefrierschränke (- 80 °C) im Institut für molekulare und zelluläre Anatomie der Universität Ulm und

in der Klinik für psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universität Ulm zur Verfügung.

2.2 Methoden

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse des Trierer Social Stress Tests musste der beschriebene standardisierte Ablauf der Testdurchführung eingehalten werden.

2.2.1 Vorbereitungen für den TSST

Vor Beginn des TSST mussten die Blutentnahmeröhrchen und Cryogefäße vorbereitet sowie die Versuchsräume aufgebaut werden.

Vorbereitung der Blutentnahmeröhrchen

Die 30 Blutentnahmeröhren wurden ordentlich beschriftet, so dass es während des Tests zu keiner Verwechslung kommen konnte.

Vor Eintreffen des Patienten wurden die EDTA-Röhrchen in einer festgelegten Reihenfolge in eine mit Eis gefüllte Isolierbox gelegt und vorgekühlt. Die Serumröhrchen wurden nicht gekühlt.

Vorbereitung der Cryogefäße

Auch die 60 benötigten Cryogefäße wurden nach einem festgelegten Schema mit Patienten-ID, zu bestimmendem Hormon und Entnahmezeitpunkt, sowie Testzeitpunkt beschriftet (Beispiel: RP090955, Kat 1, vRDN). Für die unterschiedlichen Hormone wurden verschiedenfarbige Deckel der Cryogefäße verwendet:

- Rot: Plasma zur Bestimmung der Katecholamine
- Weiß: Serum zur Bestimmung von Cortisol
- Gelb: Plasma zur Bestimmung von ACTH

Aufbau der Versuchsräume

Für den TSST wurden zwei verschiedene Räume benötigt, da der Ort der Testdurchführung (Raum B) vom Ort der Ruhephase und der Blutentnahmen (Raum A) getrennt werden muss.

In Raum A fanden die Begrüßung, die Aufklärung, das Legen der Kanüle sowie die Ruhephase mit Beantwortung der Fragebögen und alle Blutentnahmen statt. Dafür wurden in diesem Raum ein Tisch und zwei Stühle bereitgestellt. Auf diesem wurden alle benötigten Materialien zum Legen der Kanüle sowie der Blutentnahme und das elektronische Blutdruckmessgerät platziert. Außerdem wurde ein Computer mit dem Nexus-Gerät zur Aufzeichnung der Atemfrequenz und des EKG's aufgebaut.

In Raum B wurde ein großer Tisch für die Jury aufgestellt, sowie weiße Kittel und die Anleitung für den Stresstest bereitgelegt. Außerdem wurde neben der Jury eine Videokamera mit Stativ aufgestellt, welche sich im Sichtfeld des Probanden befand.

Für den zweiten Zeitpunkt des TSST wurden die Räume getauscht und die Anordnung der Tische variiert. Außerdem wurde darauf geachtet, dass beim zweiten Testzeitpunkt andere Jurymitglieder anwesend waren als zum ersten Testzeitpunkt.

2.2.2 Begrüßung der Patienten

Nach erfolgter Vorbereitung der benötigten Materialien und dem Aufbau der Versuchsräume, wurden die Patienten zu einem vorher vereinbarten Termin in der Angiologie abgeholt und herzlich begrüßt.

Die Patienten wurden in den Versuchsraum A begleitet und dort gebeten die Patienteninformation gründlich durchzulesen. Außerdem wurden die Patienten von einem zuständigen Arzt über Risiken aufgeklärt und es wurde ihnen die Möglichkeit gegeben, aufkommende Fragen zu stellen. Falls keine weiteren Fragen bestanden, unterschrieb der Patient die ihm vorgelegte Einverständniserklärung.

2.2.3 Ablauf des ‚Trier Social Stress Test‘

2.2.3.1 Teil 1: Ablauf des Tests bis zur Stressexposition

Nach der Begrüßung und Aufklärung der Patienten begann das Ausfüllen des TSST-Verlaufsprotokollkopfes. In diesen wurden zu Beginn die verschlüsselte Patienten-ID, Beruf, Datum, Versuchsleiter, Jurymitglieder sowie die aktuelle Anamnese, Größe und Gewicht eingetragen.

In dem Protokoll sind alle Schritte des Testablaufs tabellarisch aufgelistet (siehe Anhang). Während der Testphase wurden in dem Verlaufsprotokoll die Anfangs- und Endzeiten der einzelnen Schritte sowie die gemessenen Blutdruck- und Pulswerte und besondere Vorkommnisse notiert.

Als nächster Schritt folgte das Legen der Venenverweilkanüle in eine Vene des Unterarms des Patienten. Diese wurde, nach Überprüfung des korrekten Sitzes, ordentlich befestigt, so dass ein Verrutschen der Venenverweilkanüle während der Testphase vermieden wurde. Da das Legen der Venenverweilkanüle Schmerzen erzeugt und es daraufhin zu einer Ausschüttung von Stresshormonen kommt, mussten die Patienten nach Legen dieser eine 60-minütige Ruhephase einhalten. Außerdem wurden die Patienten zu Beginn der Ruhephase mit einem 3-Kanal-EKG und einem Brustgurt zur Kontrolle des Pulses und der Atemfrequenz ausgestattet.

In der folgenden 60-minütigen Ruhephase hatten die Patienten genügend Zeit zum Ausfüllen der oben beschriebenen Fragebögen (*Demografischer Basisfragebogen, SKID-Screeningbogen, MDBF, HADS, PSS-14 STAI-S1, BSSS, B-L und KFB*).

Nach der Ruhephase wurde mit dem ‚Trier Social Stress Test‘ begonnen. Dieser beginnt mit der ersten Blutdruck- und Pulsmessung, sowie der ersten Blutentnahme (1.BE). Bei der 1.BE wurden die Röhrchen, welche mit 1 beschriftet waren entnommen und danach sofort wieder gekühlt. Der Entnahmezeitpunkt wurde im Protokoll vermerkt.

Kurz vor der ersten Blutentnahme fand sich das Gremium (2-3 Jurymitglieder) in Raum B ein. Die Jurymitglieder waren in den Ablauf des TSST instruiert und außerdem wurde darauf hingewiesen, während der Stressexposition neutral und vor allem nicht zu freundlich auf den vorsprechenden Probanden zu reagieren.

2.2.3.2 Teil 2: Stressexposition (17 Minuten)

Die Stressexposition begann damit, dass der Proband vor die Jury in Raum B geführt wurde und vor dieser für die erste Aufgabe instruiert wurde (1 Minute).

TSST - Bewerbungsgespräch

1. Der Proband wurde angeleitet sich vor der Kamera und der Jury zu platzieren.
2. Er wurde nun für die erste Aufgabe folgendermaßen instruiert: „Die erste Aufgabe lautet folgendermaßen: Bitte stellen Sie sich vor, dass Sie sich auf eine Arbeitsstelle Ihrer Wahl bewerben und nun die Arbeitgeber überzeugen müssen, dass Sie der perfekte Anwärter für die offene Stelle sind. Dafür müssen Sie 5 Minuten frei vor dem Gremium sprechen. Bitte gehen Sie dabei eher auf Ihre persönlichen Eigenschaften als auf Fakten aus dem Lebenslauf ein. Zur Vorbereitung dieser Aufgaben stehen Ihnen 3 Minuten zur Verfügung, in denen Sie sich Notizen machen dürfen, welche aber später nicht verwendet werden dürfen.“
3. Der Proband wurde daraufhin zurück in Raum A geführt, wo ihm 3 Minuten Vorbereitungszeit sowie 2 Minuten Zeit zum Ausfüllen des *PASA* zur Verfügung standen (5 Minuten).
4. Nach der Vorbereitungszeit wurde der Proband wieder vor das Gremium geführt und gebeten mit seiner freien Rede zu beginnen, sobald die Kamera läuft. Dafür wurde die schon vorher bereitgestellte Kamera auf den Patienten gerichtet und angeschaltet, sodass der Eindruck entstand, dass der Proband aufgenommen werden würde. Am Ende des Experiments wurde der Patient darüber aufgeklärt, dass die Kamera aus einer Attrappe bestand, um den Stress für den Patienten zu erhöhen. Es fand keine Aufzeichnung statt. Die Zeit wurde mit der Stoppuhr gemessen.
5. Der Proband durfte nun mit der freien Rede beginnen. Falls diese vor Ende der 5 Minuten vom Patienten beendet wurde, wurde der Proband vom zuständigen Jurymitglied angewiesen: „Sie haben noch Zeit, bitte erzählen Sie weiter.“

Falls der Proband dennoch nichts sagen konnte, wurden nach 20 Sekunden Wartezeit festgelegte Fragen gestellt:

- Was halten Sie für Ihre eher negativen Eigenschaften?

- Was haben Sie für Hobbies?
- Erläutern Sie, warum Sie sich für teamfähig halten.
- Warum glauben Sie, dass Sie der Beste für den Job sind?

Hierbei war wichtig, dass die Jury darauf achtete, die 20 Sekunden Wartezeit einzuhalten, da durch die unangenehme Schweigepause noch zusätzlich Stress induziert wird.

8. Nach genau 5 Minuten wurde das Bewerbungsgespräch unterbrochen und dem Patienten sofort die zweite Aufgabe erklärt (1 Minute).

TSST - Arithmetischer Test

1. Der Patient musste im zweiten Teil eine schwierige Rechenaufgabe vor der Jury lösen. Er wurde folgendermaßen instruiert: „Bitte zählen Sie so schnell wie möglich von 2083 (bzw. 3095 beim TZP 2) in 17er (bzw. 18er) Schritten rückwärts. Falls Sie einen Fehler machen, beginnen Sie bitte erneut bei 2083 (3095).“
2. Bei Rechenfehlern wurde der Proband immer wieder durch dieselbe Anmerkung darauf aufmerksam gemacht neu beginnen zu müssen: „Stopp, das war falsch. Bitte beginnen Sie erneut bei 2083 (3095).“
3. Die Zeit für den Rechenteil bemaß sich ebenfalls auf 5 Minuten und wurde mit einer Stoppuhr genau gemessen.
4. Nach Ablauf der Zeit wurde der Proband über das Ende des TSST unterrichtet und zurück in Raum A geführt.

2.2.3.3. Ablauf des Tests nach der Stressexposition

Nach Ablauf der Stressexposition erfolgten zu festgelegten Zeitpunkten fünf Blutentnahmen (siehe Abbildung 2.1), welche gekühlt gelagert bzw. zeitnah ins Labor gebracht und dort zentrifugiert wurden. Auch Blutdruck und Puls wurden zu jedem Zeitpunkt gemessen und die Werte auf dem Verlaufsprotokoll notiert.

Die 2. BE und Blutdruckmessung erfolgte sofort, die 3. BE 5 Minuten nach Beendigung des TSST. Zwischen der 3. und 4. BE, welche 15 Minuten nach Stressexposition erfolgte, hatten die Patienten Zeit die Fragebögen *STAI-S2* und *VAS* zu beantworten.

30 Minuten nach Stress erfolgte die 5. BE und Messung von Blutdruck und Puls. Zwischen der 5. und 6. BE lagen 30 Minuten Zeit. In diesem Zeitraum wurden das EKG und der Atembrustgurt entfernt. 60 Minuten nach Stress erfolgte die 6. Messung von Herzfrequenz und Blutdruck sowie die 6. BE. Zu Testzeitpunkt 1 erfolgte im Anschluss die Durchführung des SKID-Interviews (siehe 2.1.4).

2.2.4. Aufklärung und Verabschiedung

Nachdem alle Blutproben entnommen worden waren bzw. an Testzeitpunkt 1 das klinische Interview (SKID) abgeschlossen war, wurde der Patient über den Ablauf des ‚Trier Social Stress Test‘ aufgeklärt und die Hintergründe und Ziele der Studie erläutert. Es wurde klargestellt, dass das Gremium angewiesen worden war, neutral zu reagieren und, dass die Kamera nur eine Attrappe darstellte und während des TSST keine Aufnahmen angefertigt wurden.

Abschließend hatte der Patient die Möglichkeit Fragen zu stellen.

Beim zweiten Termin erhielt der Patient außerdem das Kostenerstattungsformular, so dass ihm die Aufwandsentschädigung (30 €) für die Teilnahme an beiden Testzeitpunkten überwiesen werden konnte.

Schließlich wurde die Venenverweilkanüle am Unterarm entfernt und die Einstichstelle ordnungsgemäß verbunden.

Nach Beendigung der Aufklärung und Beantwortung aller offenen Fragen, wurde der Patient verabschiedet und zurück in die angiologische Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm begleitet.

2.2.5 Verarbeitung der Blutproben

Schon während des TSST wurde mit der Verarbeitung der Blutproben begonnen, indem die ersten Proben zeitnah zur Abnahme zentrifugiert wurden. Spätestens nach Verabschiedung des Patienten wurden alle restlichen Blutproben zentrifugiert.

Alle zu bestimmenden Parameter (außer ACTH) wurden bei 4°C und 2000 G 5 Minuten zentrifugiert. ACTH wurde 10 Minuten zentrifugiert.

Falls Blutplasma oder Blutserum nach der ersten Zentrifugation noch rötlich verfärbt waren, wurden die Proben erneut zentrifugiert, um eine optimale Trennung des Serums von den zellulären Blutbestandteilen zu gewährleisten.

Das Pipettieren erfolgte mithilfe einer auf 500 μ l geeichten Eppendorf Pipette unter Laborbedingungen nach folgendem Pipettierschema.

Tabelle 1: Pipettierschema für Blutproben (Blutproben entnommen bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure Cor: Cortisol
 ml: Milliliter ACTH: Adrenocorticotropes Hormon
 Kat: Katecholamine

Blutröhrchen	Parameter	Portionierung	Cryogefäße
EDTA-Röhrchen (7,5ml) Anzahl: 6	Katecholamine	2 x 1500 μ l	Pipettieren in Kat 1-6 Doppelbestimmung
Serum-Röhrchen (7.5ml) Anzahl: 6	Cortisol	2 x 1500 μ l	Pipettieren in Cor 1-6 Doppelbestimmung
EDTA-Röhrchen (2,7ml) Anzahl: 6	ACTH	2 x 500 μ l	Pipettieren in ACTH 1-6 Doppelbestimmung

Für alle Parameter erfolgte eine Doppelbestimmung. Alle Proben wurden in Cryoboxen, welche mit Patienten-ID und Datum des Versuchstages beschriftet waren, aufbewahrt und bis zur Bestimmung bei - 80° C gelagert.

2.2.6 Analytik der Blutproben

Die Analytik der Katecholaminproben erfolgte am Institut für Physiologische Chemie an der Medizinischen Universität in Graz. Die Proben wurden

tiefgefrorenen (bei -80°C) gesammelt zur Auswertung nach Graz gebracht und dort im Labor ausgewertet. Die Bestimmung erfolgte aus EDTA-Blutentnahmeröhrchen. Zunächst wurden die Proben mittels eines Reagenzienkits von Chromsystems vorbereitet. Anschließend wurde die Analytik mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC Pumpe Agilent 1100 Series und HPLC-Säule von Chromsystems) durchgeführt und die jeweiligen Konzentrationen der Katecholamine über elektrochemische Detektion (Firma Chromsystems) bestimmt.

Die Analytik der Hormone Cortisol und ACTH erfolgte im Labor für Endokrinologie an der Medizinischen Hochschule Hannover. Sowohl Cortisol-Serumkonzentrationen als auch die ACTH-Plasmakonzentrationen wurden anhand von Chemilumineszenz-Immunoassays (CLA) bestimmt. Für die Cortisol-Serumkonzentrationen wurde das Gerät ADVIA Centaur® XP der Firma Siemens und für die ACTH-Plasmakonzentrationen das Gerät LIAISON® der Firma Diasorin verwendet.

2.2.7 Blutdruckmedikation

Da die verschiedenen antihypertensiv wirksamen Medikamente einen entscheidenden Einfluss auf alle untersuchten Parameter, inklusive des psychischen Befindens, nehmen können, werden die eingenommenen Blutdruckmedikamente einschließlich Wirkmechanismus an dieser Stelle genauer erklärt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die eingenommenen Antihypertensiva je nach Wirkmechanismus in 6 verschiedene Gruppen eingeteilt.

Zu Gruppe 1 werden die Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms gezählt, die sogenannten ACE-Hemmer. Insgesamt 5 Patienten nahmen den ACE-Hemmer Ramipril ein, andere Wirkstoffe waren in dieser Gruppe nicht vertreten. Durch eine Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms kommt es zu einer verminderten Umwandlung von Angiotensin-I zu Angiotensin-II. Da AT-II vasokonstriktorisch wirkt, kommt es zu einer verminderten Vasokonstriktion und damit zu einem Abfall des Blutdrucks. Außerdem verringern ACE - Hemmer die durch AT-II vermittelte Katecholaminfreisetzung und nachfolgend kommt es zu

einer Senkung des Sympathikotonus, was sich ebenfalls günstig auf den Blutdruck auswirkt (Herdegen 2013; Karow & Lang-Roth 2011).

In Gruppe 2 werden die Sartane, auch Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten genannt, genauer beschrieben. Jeweils zwei Patienten nahmen die Sartane Candesartan und Valsartan vor und nach renaler Denervation in unveränderter Dosis ein. Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten wirken durch eine selektive Blockade des AT₁-Rezeptors (Herdegen 2013; Karow & Lang-Roth 2011).

Gruppe 3 beinhaltet die β -Blocker. Unter den eingenommenen β -Blockern waren die Wirkstoffe Metoprolol und Bisoprolol vertreten. Die β -Blocker wirken durch eine Blockade von β ₁-Rezeptoren im Herzen negativ chronotrop, dromotrop, inotrop und bathmotrop. Außerdem hemmen sie die Sympathikusaktivität und bewirken durch eine Hemmung der Reninsekretion eine Reduktion des Renin-Angiotensin-Systems. Die Folge ist eine Reduktion des Blutdrucks (Herdegen 2013; Karow & Lang-Roth 2011).

In Gruppe 4 werden die Anzahl und Äquivalenzdosen der eingenommenen Calciumkanalblocker, darunter die in unserem Patientenkollektiv eingenommenen Wirkstoffe Amlodipin und Lercanidipin, miteinander verglichen. Diese Wirkstoffe gehören zur Gruppe der Dihydropyridine und wirken selektiv an der Gefäßmuskulatur peripherer Gefäße (arteriell > venös). Calciumkanalblocker hemmen den Calciumeinstrom in glatte Gefäß- und Herzmuskelzellen, indem sie spannungsabhängige L-Typ-Calciumkanäle reversibel blockieren. Es folgt eine arterielle Gefäßdilatation, die den peripheren Gefäßwiderstand und somit den Blutdruck senkt (Herdegen 2013; Karow & Lang-Roth 2011).

Zu Gruppe 5 zählen alle diuretisch wirksamen Stoffe wie Schleifendiuretika mit den Wirkstoffen Furosemid und Torasemid sowie Thiaziddiuretika mit dem eingenommenen Wirkstoff Hydrochlorothiazid. Des Weiteren werden zu der Gruppe der Diuretika die Aldosteronantagonisten wie Spironolacton sowie die kaliumsparenden Diuretika wie Triamteren gezählt (Herdegen 2013; Karow & Lang-Roth 2011).

Gruppe 6 beinhaltet verschiedene Wirkstoffgruppen, welche keiner der anderen Hauptwirkstoffgruppen zugerechnet werden können, die sogenannten Reserve-Antihypertensiva. Darunter fallen die α_2 -Agonisten mit den Wirkstoffen Clonidin und Moxonidin und die α_1 -Blocker mit dem Wirkstoff Doxazosin. α_2 -Agonisten stimulieren zentrale α_2 -Rezeptoren und zentrale Imidazolinrezeptoren und bewirken eine zentral gesteuerte Senkung des Blutdrucks. Doxazosin bewirkt durch eine Blockade von α_1 -Rezeptoren eine Dilatation des arteriellen Gefäßsystems und somit eine Senkung des Gefäßwiderstandes. Zudem werden der Renin-Antagonisten Aliskiren und die Vasodilatoren Dihydralazin und Minoxidil zu den Reserve-Antihypertensiva gezählt. Aliskiren senkt die Renin-Aktivität und das wirkt sich günstig auf den Blutdruck aus. Minoxidil bewirkt durch eine Öffnung von K^+ -Kanälen in Gefäßmuskelzellen einen K^+ -Ausstrom mit nachfolgender Hyperpolarisation der Zelle und Vasodilatation der Arteriole. Dihydralazin beeinflusst über einen unbekanntem Wirkmechanismus die Dilatation von Arteriolen und kleinen Arterien (Herdegen 2013; Karow & Lang-Roth 2011).

2.2.8 Datenerfassung und statistische Methoden

Die erfassten Daten (Psychometrie, Blutdruckwerte, Herzfrequenz, Stresshormone) wurden in geeignete Tabellen des Programms Microsoft Excel 2010 eingetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS (Statistical Package for Social Sciences, USA, Version 22).

Es wurde für alle Variablen eine deskriptive Statistik durchgeführt welche Mittelwert, Standardabweichung und Häufigkeit beinhaltet.

Die Normalverteilung der jeweiligen Variablen wurde mit dem *Kolmogrov-Smirnov-Test* untersucht. Da der Großteil der Variablen normalverteilt war, wurden parametrische Tests für Signifikanzanalysen verwendet.

Für abhängige Stichproben wurde der *T-Test für gepaarte Stichproben* verwendet. Für unabhängige Stichproben wurde der *T-Test*, die *einfaktorielle Varianzanalyse* und *Varianzanalyse mit Messwiederholung* verwendet. Die Werte waren für die Faktoren Alter und Body Mass Index korrigiert. Zusätzlich wurde die Effektstärke η^2 errechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Unterschiede zwischen Männern und Frauen vor der renalen Denervation

Die folgende Auswertung bezieht sich nur auf Unterschiede zwischen Männern (N = 12) und Frauen (N = 6) vor der renalen Denervation, also auf Ergebnisse, die zu Testzeitpunkt 1 erhoben wurden. Die Unterschiede sind für Alter und BMI korrigiert.

3.1.1 Abbruchrate

Im Verlauf der Studie fiel auf, dass 5 der 6 Probandinnen, die an Testzeitpunkt 1 teilgenommen hatten, nicht mehr an Testzeitpunkt 2 des psychosomatischen Teils der Studie teilnehmen wollten, wohingegen sie weiterhin an den internistischen Nachuntersuchungen in der Angiologie teilnahmen. Das entspricht einer Abbruchrate von 83 %. 5 von 6 weiblichen Testteilnehmerinnen empfanden den TSST laut eigener Aussagen als zu stressig und führten die Stresssituation als Grund für den Studienabbruch an. Im Gegensatz dazu nahmen lediglich 17% der männlichen Probanden ohne jegliche Angabe von Gründen nicht mehr am zweiten Testzeitpunkt in der Psychosomatik teil bzw. erschienen auch nicht mehr zur Nachkontrolle im Rahmen der Hauptstudie in der Inneren Medizin. Zudem war es insgesamt schwieriger weibliche Probandinnen für die Teilnahme am psychosomatischen Teil der Studie zu gewinnen.

3.1.2 Psychometrie

In diesem Kapitel wird auf ausgewählte psychometrische Fragebögen zur Darstellung der Unterschiede in der allgemeinen subjektiven Befindlichkeit zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie eingegangen (*MDBF*, *HADS*). Des Weiteren werden Unterschiede in der Reaktion auf mentalen Stress durch den TSST zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie anhand spezifischer Fragebögen (*PASA*, *STAI-S*, *VAS*) aufgezeigt.

Tabelle 2: Unterschiede im *MDBF* zwischen Männern und Frauen zu Testzeitpunkt 1 (korrigiert für Alter und BMI) (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

MDBF: Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen SD: Standardabweichung
RDN: Renale Denervation p: Signifikanz
N: Patientenzahl ns: nicht signifikant
MW: Mittelwert η^2 : Effektstärke

<i>MDBF</i>	Männer N = 12		Frauen N = 6		p	η^2
	MW	SD	MW	SD		
Gute – Schlechte Stimmung	16,25	2,38	16,00	1,79	ns	0,001
Wachheit – Müdigkeit	14,00	2,95	11,33	2,58	ns	0,166
Ruhe – Unruhe	14,25	3,31	12,83	1,72	ns	0,037

Tabelle 2 zeigt die Unterschiede zwischen therapierefraktären hypertensiven Männern und Frauen im *Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen* auf. Es werden die Ergebnisse der drei verschiedenen Skalen „Gute Stimmung – Schlechte Stimmung“, „Wachheit – Müdigkeit“ und „Ruhe – Unruhe“ dargestellt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede, jedoch liegen die Männer im Mittel in allen Skalen leicht über den Frauen. Für die Skala „Wachheit – Müdigkeit“ ist die Effektstärke hoch. Das deutet darauf hin, dass ein Unterschied bestehen würde, wenn die Fallzahl größer wäre.

Tabelle 3: Unterschiede im HADS-Fragebogen zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie zu Testzeitpunkt 1 (korrigiert für Alter und BMI) (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale* SD: Standardabweichung
HADS-A: „Angstwert“ p: Signifikanz
HADS-D: „Depressivitätswert“ ns: nicht signifikant
N: Patientenzahl η^2 : Effektstärke
SD: Standardabweichung

HADS	Männer N = 12		Frauen N = 6		p	η^2
	MW	SD	MW	SD		
<i>HADS -A</i>	6,50	3	5,00	1,79	ns	0,084
<i>HADS-D</i>	5,58	2,71	3,33	1,033	ns	0,235

In der *Hospital Anxiety and Depression Scale*, welche die psychischen Symptome Angst und Depressivität quantifizieren kann, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Bei dem *HADS* Depressivitätswert ist die Effektstärke hoch, was auf einen signifikanten Unterschied bei einer höheren Fallzahl hindeutet.

Tabelle 4: Unterschiede im *STAI-S1* und *STAI-S2* zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie zu Testzeitpunkt 1 (korrigiert für Alter und BMI) (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

STAI-S: *State Trait Anxiety Inventory für situative Angst* SD: Standardabweichung
STAI-S1: *STAI-S* vor Stressexposition p: Signifikanz
STAI-S2: *STAI-S* nach Stressexposition ns: nicht signifikant
N: Patientenzahl η^2 : Effektstärke
MW: Mittelwert BMI: Body Mass Index

<i>STAI-S</i>	Männer N = 12		Frauen N = 6		p	η^2
	MW	SD	MW	SD		
<i>STAI-S1</i>	36,83	8,2	34,17	8,47	ns	0,023
<i>STAI-S2</i>	43,67	6,17	52,17	11,18	0,011	0,376

In Tabelle 4 werden die Ergebnisse des *State Trait Anxiety Inventory für situative Angst* zu Testzeitpunkt 1 verglichen. Während Männer und Frauen vor der Stressexposition noch annähernd die gleichen Werte aufwiesen (*STAI-S1*), zeigten sich nach Stressexposition signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen (*STAI-S2*). Die große Effektstärke unterstreicht den Unterschied im Angstepfinden zwischen Männern und Frauen.

Tabelle 5: Unterschiede im PASA zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie zu Testzeitpunkt 1 (korrigiert für Alter und BMI) (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

PASA: Primary Appraisal Secondary Appraisal p: Signifikanz
 N: Patientenzahl ns: nicht signifikant
 MW: Mittelwert η^2 : Effektstärke
 SD: Standardabweichung BMI: Body Mass Index

PASA	Männer N = 12		Frauen N = 6		p	η^2
	MW	SD	MW	SD		
Erstbewertung	3,61	0,79	4,23	0,67	ns	0,221
Bedrohung	3,21	0,91	4,21	1,27	ns	0,278
Herausforderung	4,02	0,73	4,25	0,35	ns	0,057
Zweitbewertung	4,03	0,64	3,00	0,48	0,008	0,408
Selbstkonzept	3,21	1,07	2,17	0,93	ns	0,215
Kontrollüberzeugung	4,85	0,54	3,83	1,00	0,033	0,287
Stressindex	- 0,42	1,10	1,23	0,58	0,003	0,478

Der PASA wurde während der Vorbereitungszeit auf das Bewerbungsgespräch im TSST ausgefüllt. In Tabelle 5 wird die unterschiedliche Bewertung der Stresssituation durch Männer und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie vor der renalen Denervation dargestellt. Im Mittel haben Frauen in den Primärskalen „Bedrohung“ und „Herausforderung“ höhere Werte erreicht als die Männer und in den Primärskalen „Selbstkonzept“ und „Kontrollüberzeugung“ niedrigere Werte. Obwohl diese Unterschiede nur in der Primärskala „Kontrollüberzeugung“ signifikant waren ($p < 0,05$), zeigt sich für fast alle Primärskalen eine große Effektstärke, was bedeutet, dass bei einer größeren Fallzahl wahrscheinlich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestehen würde.

In der Skala „Erstbewertung“, in welcher die nachfolgende Situation auf ihren Herausforderungsgehalt hin beurteilt wird, erzielten die Frauen höhere Werte. Dieser Unterschied ist nicht signifikant, die Effektstärke jedoch hoch.

Dahingegen besteht in der Skala „Zweitbewertung“, die eine Einschätzung des Ausmaßes vorhandener Bewältigungsstrategien gibt, ein sehr signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p < 0,01$).

Auch die letzte Skala „Stressindex“, zeigt signifikant höhere Werte bei den weiblichen Patienten auf ($p < 0,05$).

Tabelle 6: Unterschiede in der Visuellen Analogskala zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie zu Testzeitpunkt 1 (korrigiert für Alter und BMI) (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

VAS: Visuelle Analogskala
 N: Patientenanzahl
 MW: Mittelwert
 SD: Standardabweichung
 p: Signifikanz
 ns: nicht signifikant
 η^2 : Effektstärke
 BMI: Body Mass Index

VAS	Männer N = 12		Frauen N = 6		p	η^2
	MW	SD	MW	SD		
Andere Einschätzung der Situation	54,17	30,89	87,33	21,82	0,005	0,435
Beeinflussung der Situation in Theorie	46,67	28,79	25	34,17	ns	0,108
Herausforderung durch die Situation	74,42	21,06	70,67	41,93	ns	0,025
Zufriedenheit über Ausgang der Situation	65,08	25,57	34,67	48,73	ns	0,145
Beeinflussung der Situation in Praxis	46,75	10,50	28,71	18,63	0,022	0,323
Bedrohung durch die Situation	28,83	11,36	65,83	35,54	0,009	0,396
Wichtigkeit die Situation zu meistern	68,75	26,25	49,50	43,76	ns	0,134

Stress durch die Situation	67,17	24,20	81,83	36,33	ns	0,226
----------------------------	-------	-------	-------	-------	----	--------------

Die obenstehende Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der *Visuellen Analogskala* und stellt die Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie in Bezug auf die Einschätzung des vorangegangenen Bewerbungsgespräches und der Rechenaufgabe dar.

In der Skala „Beeinflussung der Situation in der Praxis“ gab es signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen ($p < 0,05$). In den Skalen „Andere Einschätzung der Situation“ und „Bedrohung durch die Situation“ waren die Unterschiede sehr signifikant ($p < 0,01$). Frauen vergaben also in diesen Skalen deutlich mehr Punkte als die männlichen Testteilnehmer. Die hohe Effektstärke in fast allen Skalen der VAS unterstreicht den deutlichen Unterschied zwischen Männern und Frauen in der mentalen Belastung durch die Stresssituation.

3.1.3 Vergleich der Werte für Blutdruck und Herzfrequenz von Männern und Frauen vor renaler Denervation

Nachfolgend werden die Blutdruck- und Pulsdifferenzen zwischen Männern und Frauen mit einer therapierefraktären, arteriellen Hypertonie vor Durchführung der renalen Denervation (zu TZP 1) in Ruhe und nach Stressexposition verglichen.

Tabelle 7: Vergleich des systolischen Blutdrucks zwischen Männern und Frauen vor renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

Sys.:	Systolisch	MZP:	Messzeitpunkt
RR:	Blutdruck	MW:	Mittelwert
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule	SD:	Standardabweichung
M:	Männer	p:	Signifikanzwert
W:	Frauen	η^2 :	Effektstärke
N:	Probandenanzahl	ns:	nicht signifikant

Sys. RR (mm- Hg)	M N = 12		W N = 6		Gruppe		Zeit		Gruppe x Zeit	
	MW	SD	MW	SD	p	η^2	p	η^2	p	η^2
MZP 1	153,6	18,75	163,3	22,91	ns	0,118	ns	0,037	ns	0,031
MZP 2	174,7	16,09	192,0	17,63						
MZP 3	169,5	14,65	180,7	19,68						
MZP 4	159,8	15,94	171,8	16,70						
MZP 5	153,8	17,23	167,0	14,53						
MZP 6	158,4	16,36	165,0	17,17						

In Tabelle 7 ist der Mittelwert des systolischen Blutdrucks der Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie vor Durchführung der RDN an den 6 verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Ebenfalls dargestellt sind die Signifikanzen und Effektstärken für die Unterschiede im Verhalten des systolischen Blutdrucks in Gruppe, Zeit und Gruppe x Zeit. Es zeigte sich, dass der systolische Blutdruck bei den weiblichen Patienten bereits vor Stressexposition zu MZP 1 im Mittel deutlich über dem mittleren systolischen Blutdruck der männlichen Patienten lag. Unter Stress stieg der systolische Blutdruck bei den Frauen deutlich stärker an und erreichte höhere Werte als bei den Männern. Diese Unterschiede sind nicht signifikant. Die mittlere Effektstärke innerhalb der Gruppe deutet jedoch an, dass es bei einer größeren Patientenanzahl wahrscheinlich einen signifikanten Unterschied geben würde.

Tabelle 8: Vergleich des diastolischen Blutdrucks zwischen Männern und Frauen vor renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

Dias.:	Diastolisch	MZP:	Messzeitpunkt
RR:	Blutdruck	MW:	Mittelwert
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule	SD:	Standardabweichung
M:	Männer	p:	Signifikanzwert
W:	Frauen	η^2 :	Effektstärke
N:	Probandenanzahl	ns:	nicht signifikant

Dias. RR (mm-Hg)	M N = 12		W N = 6		Gruppe		Zeit		Gruppe x Zeit	
	MW	SD	MW	SD	p	η^2	p	η^2	p	η^2
MZP 1	87,5	15,90	94,8	18,65	ns	0,241	ns	0,025	ns	0,047
MZP 2	91,3	16,80	107,2	13,75						
MZP 3	90,8	16,26	104,2	12,98						
MZP 4	88,1	17,02	101,2	16,51						
MZP 5	86,8	18,50	108,2	38,24						
MZP 6	87,8	19,41	101,2	10,50						

In Tabelle 8 sind die diastolischen Blutdruckwerte von Männern und Frauen über die 6 Messzeitpunkte mit den Signifikanzwerten und Effektstärken dargestellt. Es wurden Unterschiede innerhalb von Gruppe, Zeit sowie Gruppe x Zeit untersucht. Wie der systolische Blutdruck lag auch der diastolische Blutdruck bei den Frauen bereits in Ruhe im Mittel deutlich über dem der Männer. Und er stieg unter Stress sehr viel höher und blieb über alle MZP erhöht, wohingegen der diastolische Blutdruck der Männer zu MZP 6 wieder den in Ruhe gemessenen Wert erreicht hatte. Obwohl diese Unterschiede nicht signifikant sind, deutet die hohe Effektstärke darauf hin, dass es zwischen den weiblichen und männlichen Patienten wahrscheinlich signifikante Unterschiede geben würde, wenn die Gruppe größer wäre.

Tabelle 9: Vergleich der Herzfrequenz zwischen Männern und Frauen vor renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

HF: Herzfrequenz
 /min: Schläge pro Minute
 M: Männer
 W: Frauen
 N: Probandenanzahl
 MZP: Messzeitpunkt

MW: Mittelwert
 SD: Standardabweichung
 p: Signifikanzwert
 η^2 : Effektstärke
 ns: nicht signifikant

HF (/min)	M N = 12		W N = 6		Gruppe		Zeit		Gruppe x Zeit	
	MW	SD	MW	SD	p	η^2	p	η^2	p	η^2
MZP 1	63,5	10,83	65,8	14,05	0,003	0,482	ns	0,032	ns	0,078
MZP 2	68,3	12,25	75,2	15,69						
MZP 3	65,4	11,33	70,7	16,86						
MZP 4	64,3	10,21	67,7	17,34						
MZP 5	63,8	11,62	66,7	15,48						
MZP 6	63,9	13,97	68,0	12,95						

Auch der Anstieg der Herzfrequenz unter Stress unterschied sich bei Männern und Frauen. Bei Frauen stieg die Herzfrequenz deutlich stärker an und blieb über die ganze Zeit erhöht. Dieser Unterschied in der Herzfrequenz zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie ist sehr signifikant ($p < 0,01$). Die hohe Effektstärke unterstreicht den Unterschied im Verhalten der Herzfrequenz unter Stress bei Männern und Frauen.

3.2 Vergleich der Patienten vor und nach RDN (N = 11)

Bei der folgenden Auswertung wurden nur die Patienten, die sowohl an Testzeitpunkt 1, d.h. vor der renalen Denervation, als auch an Testzeitpunkt 2, d.h. 3 Monate nach der renalen Denervation teilgenommen hatten, berücksichtigt (N=11).

3.2.1 Psychometrie

In Tabelle 10 werden die Ergebnisse des *Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF)* dargestellt.

Tabelle 10: Vergleich der Skalenwerte des *MDBF* vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

MDBF: *Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen* SD: Standardabweichung
 RDN: Renale Denervation p: Signifikanz
 N: Patientenanzahl ns: nicht signifikant
 MW: Mittelwert

<i>MDBF</i>	N	Vor RDN		Nach RDN		p
		MW	SD	MW	SD	
Gute - Schlechte Stimmung	11	15,73	2,24	17,55	2,38	ns
Wachheit - Müdigkeit	11	13,64	3,38	16,09	2,7	0,055
Ruhe - Unruhe	11	13,55	3,21	15,64	2,34	0,016

Der Vergleich der Summenwerte des *MDBF* vor und drei Monate nach der renalen Denervation zeigt im Mittel einen Anstieg der Werte. Signifikant ist dieser Anstieg bei der bipolaren Skala „Ruhe - Unruhe“ ($p < 0,05$). Bei den Skalen „Gute – Schlechte Stimmung“ und „Wachheit – Müdigkeit“ zeigte sich allerdings die Tendenz, dass die Mittelwerte nach der renalen Denervation höher lagen als vor der renalen Denervation.

In den Abbildungen 2 und 3 werden die Ergebnisse der *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)* graphisch dargestellt.

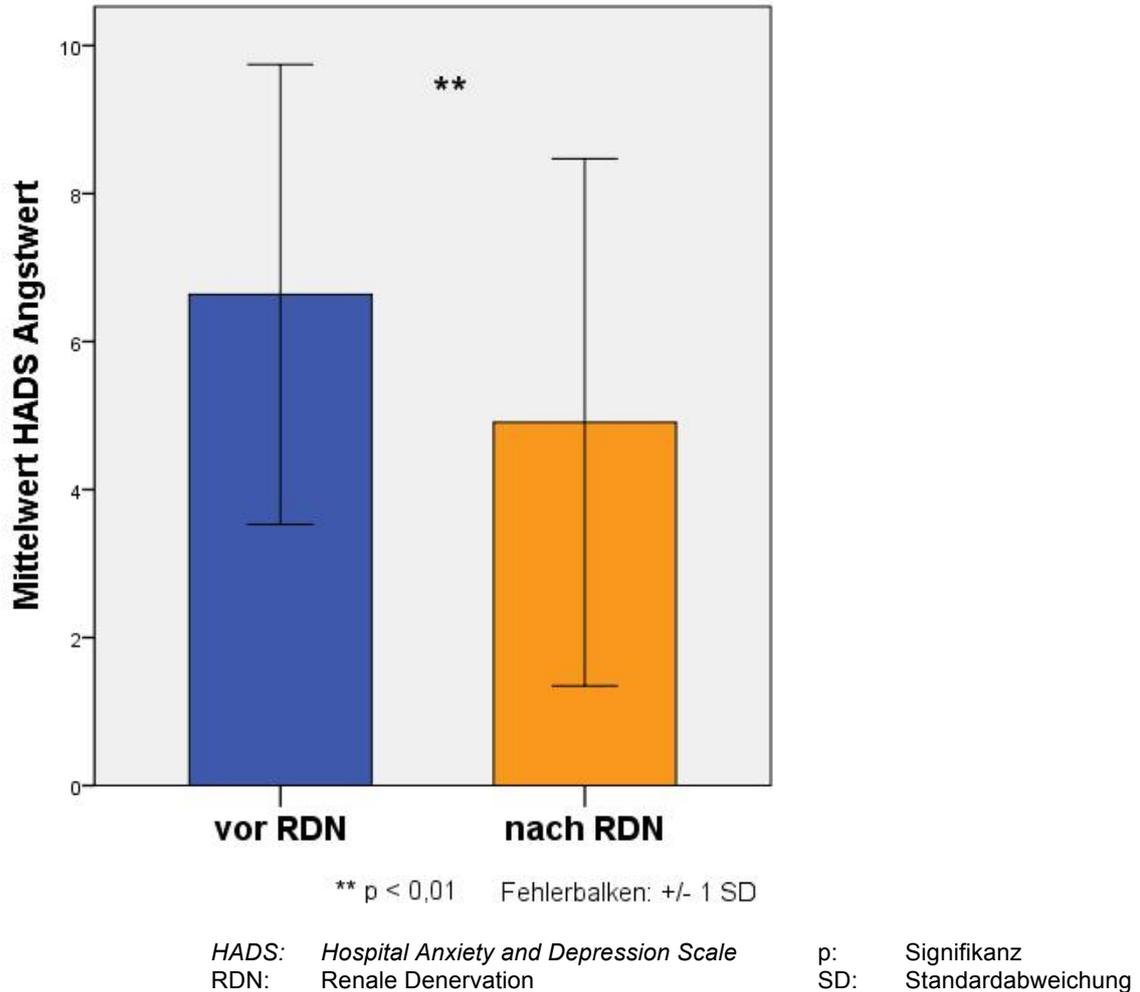
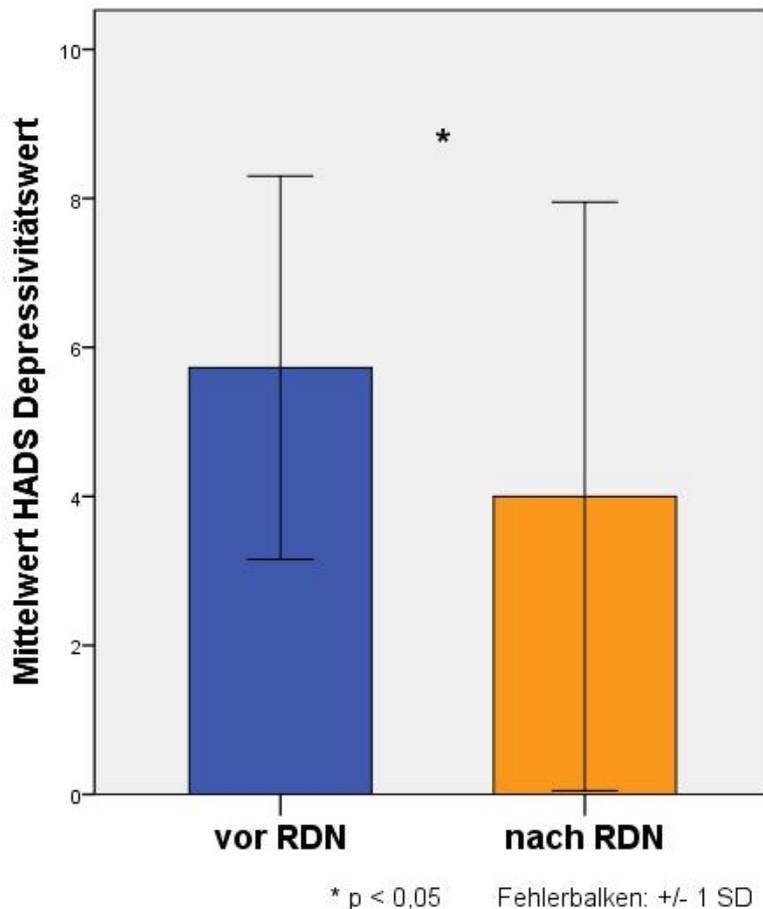


Abbildung 2: Vergleich der Skalenwerte des HADS-D-Angstwerts vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

Die mittleren Angstwerte der *Hospital Anxiety and Depression Scale* lagen bei den Patienten nach der renalen Denervation sehr signifikant niedriger ($p < 0,01$) als vor der renalen Denervation.



HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale
 RDN: Renale Denervation

p: Signifikanz
 SD: Standardabweichung

Abbildung 3: Vergleich der Skalenwerte des *HADS-D-Depressivitätswerts* vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

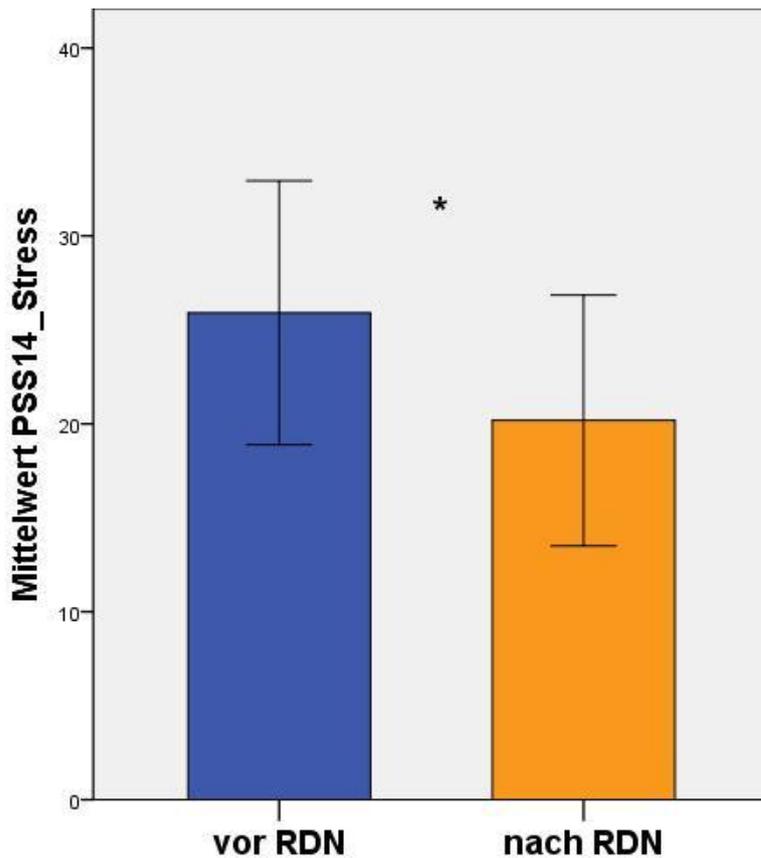
Auch der Vergleich der Mittelwerte der *HADS-D-Depressivitätswerte* zeigt einen signifikanten Unterschied. Nach der renalen Denervation sank der *HADS-D-Depressivitätswert* signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 11: Vergleich der Skalenwerte des STAI-S Fragebogens vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

STAI-S: State Trait Anxiety Inventory für situative Angst SD: Standardabweichung
RDN: Renale Denervation p: Signifikanz
N: Patientenzahl ns: nicht signifikant
MW: Mittelwert

STAI-S	N	Vor RDN		Nach RDN		p
		MW	SD	MW	SD	
STAI-S vor Stress	11	38,18	6,82	36,91	9,64	ns
STAI-S nach Stress	11	42,09	6,32	36,73	9,35	0,055

Tabelle 11 vergleicht die Ergebnisse des STAI-S Fragebogens, mithilfe dessen an beiden Testzeitpunkten und sowohl vor als auch nach Durchführung des TSST die situativ empfundene Angst erfragt wurde. Vor der Stressexposition durch den TSST lagen die Werte sowohl zu Testzeitpunkt 1 als auch Testzeitpunkt 2 annähernd gleich, es gab keine signifikanten Unterschiede. Vor der renalen Sympathikusdenervation zeigte sich eine deutliche Zunahme des situativen Angstepfindens nach der Stressexposition. Dahingegen blieben die Werte für situativ empfundene Angst nach der renalen Denervation vor und nach Stressexposition annähernd gleich und ein Anstieg der Werte blieb aus. Diese Unterschiede nach Stressexposition zwischen den beiden Testzeitpunkten waren zwar nicht signifikant, es zeigte sich aber eine deutliche Tendenz. Nach renaler Denervation stieg die situativ empfundene Angst unter Stress nicht an, wohingegen sie vor der renalen Denervation deutlich angestiegen war.



* p < 0,05 Fehlerbalken: +/- 1 SD

PSS14_Stress: *Perceived Stress Scale* mit 14 Items
 RDN: Renale Denervation

p: Signifikanz
 SD: Standardabweichung

Abbildung 4: Vergleich der Summenwerte der *Perceived Stress Scale* (PSS-14) vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

Abbildung 4 zeigt, dass der Summenwert der *Perceived Stress Scale* vor der renalen Denervation im Mittel höher lag als nach dem Eingriff. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse der *Berlin Social Support Scale (BSSS)* vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

BSSS: *Berlin Social Support Scale* SD: Standardabweichung
RDN: Renale Denervation p: Signifikanz
N: Patientenzahl ns: nicht signifikant
MW: Mittelwert

BSSS	N	Vor RDN		Nach RDN		p
		MW	SD	MW	SD	
Wahrgenommene soziale Unterstützung	11	2,78	0,52	2,86	0,58	ns
Wahrgenommene emotionale Unterstützung	11	3,07	0,54	3,07	0,62	ns
Wahrgenommene instrumentale Unterstützung	11	2,53	0,67	2,58	0,72	ns
Bedürfnis nach sozialer Unterstützung	11	2,52	0,60	2,48	0,60	ns
Suche nach sozialer Unterstützung	11	2,42	0,63	2,15	0,63	0,006

Tabelle 12 beschreibt die Ergebnisse der *Berliner Social Support Scale (BSSS)*. Die ‚wahrgenommene soziale Unterstützung‘ sowie die ‚wahrgenommene emotionale und instrumentale Unterstützung‘ änderten sich 3 Monate nach der renalen Denervation nicht. Auch das ‚Bedürfnis nach sozialer Unterstützung‘ blieb annähernd gleich, es zeigte sich nur ein geringer Abfall der von den Probanden angegebenen Punktwerte. Lediglich die Skala ‚Suche nach sozialer Unterstützung‘ wies signifikante Unterschiede auf. So lag der Wert auf dieser Skala 3 Monate nach dem operativen Eingriff unterhalb des Werts vor der renalen Denervation. Dieser Unterschied war sehr signifikant ($p < 0,01$).

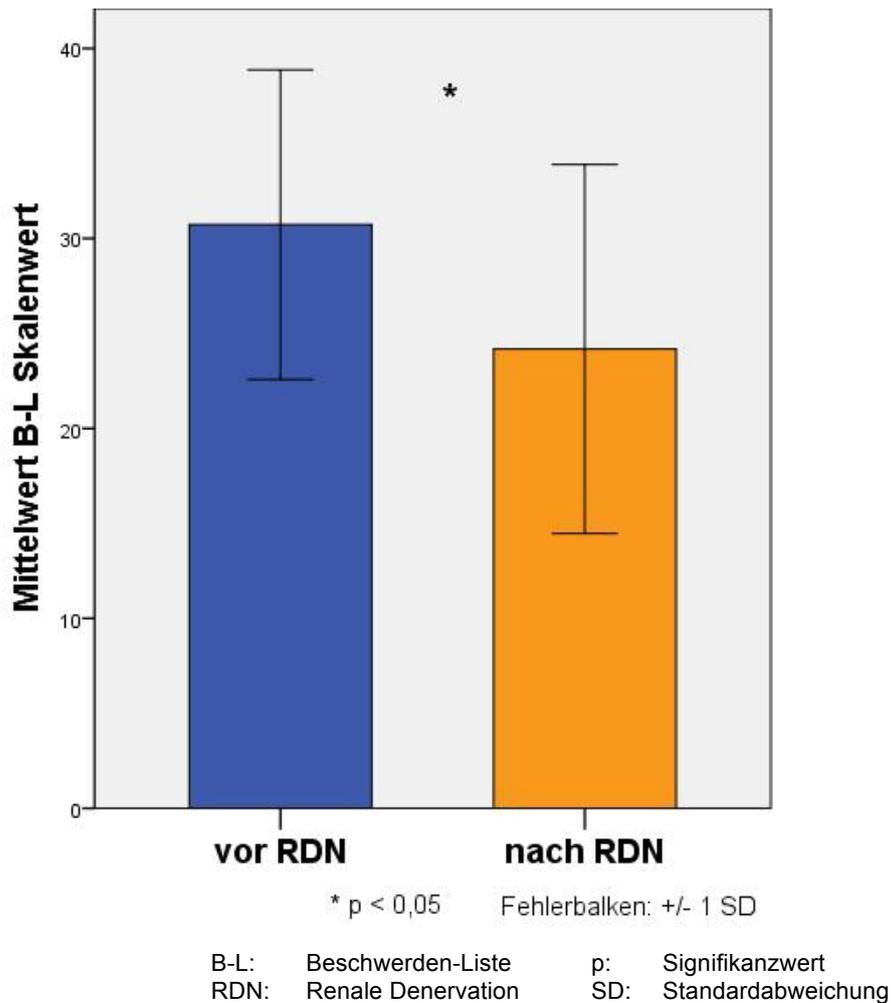


Abbildung 5: Vergleich der Skalenwerte der *Beschwerden-Liste (B-L)* vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

In Abbildung 5 ist erkennbar, dass die Mittelwerte der anhand der *Beschwerden-Liste* erhobenen Skalenwerte vor der renalen Denervation höher lagen als vor dem Eingriff. Dieser Unterschied in den genannten Beschwerden war signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 13: Vergleich der Skalenwerte des Kurzen Fragebogens zur Erfassung von Belastungen (KFB) vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

KFB: Kurzer Fragebogen zur Erfassung von Belastungen
 RDN: Renale Denervation
 N: Patientenzahl
 MW: Mittelwert
 SD: Standardabweichung
 p: Signifikanz
 ns: nicht signifikant

KFB	N	Vor RDN		Nach RDN		p
		MW	SD	MW	SD	
Soziale Beeinträchtigung	11	1,94	1,09	1,88	6,68	ns
Partnerschaft	11	1,16	1,46	1,13	1,06	ns
Arbeitsbelastung	11	1,27	0,90	1,13	0,83	ns
Alltag	11	1,42	0,96	1,36	1,07	ns
Gesamtbelastungen	11	1,19	0,66	1,12	0,30	ns

Die Auswertung der Ergebnisse des Kurzen Fragebogens zur Erfassung von Belastungen (KFB) ist in Tabelle 13 dargestellt. Es wurden 5 verschiedene Aspekte erfragt, die zu Belastungen führen können, darunter die Bereiche „soziale Beeinträchtigung“, „Partnerschaft“, „Arbeitsbelastung“, „Alltagsbelastungen“, sowie die Gesamtbelastung. Zwar liegen die Mittelwerte der einzelnen Skalen nach der renalen Denervation in allen Bereichen etwas niedriger, jedoch war dieser Unterschied in keinem Bereich signifikant.

Tabelle 14: Vergleich der Skalenwerte des *Primary Appraisal Secondary Appraisal (PASA)* vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

PASA: *Primary Appraisal Secondary Appraisal* SD: Standardabweichung
RDN: Renale Denervation p: Signifikanz
N: Patientenzahl ns: nicht signifikant
MW: Mittelwert

PASA	N	Vor RDN		Nach RDN		p
		MW	SD	MW	SD	
Erstbewertung	11	3,42	0,71	3,36	0,82	ns
Bedrohung	11	2,93	0,83	2,89	0,98	ns
Herausforderung	11	3,91	0,67	3,84	0,82	ns
Zweitbewertung	11	4,02	0,74	4,37	0,87	0,05
Selbstkonzept	11	1,19	0,66	1,12	0,30	0,049
Kontrollüberzeugung	11	3,45	0,88	3,95	1,05	ns
Stressindex	11	-0,61	0,97	-1,02	1,58	ns

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse des *Primary Appraisal, Secondary Appraisal* dargestellt. Signifikante Unterschiede der Werte vor und nach der renalen Denervation ergaben sich für die Skalen „Zweitbewertung“ ($p=0,05$) und die Primärskala „Selbstkonzept“ ($p<0,05$). Die Skala „Zweitbewertung“ zeigte einen signifikanten Anstieg der Mittelwerte, die Primärskala „Selbstkonzept“ einen signifikanten Abfall der Werte zu Testzeitpunkt 2. Die Skala „Stressindex“, welche die individuelle Gesamtbelastung widerspiegelt, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten, war jedoch zu Testzeitpunkt 2 tendenziell niedriger.

Tabelle 15: Vergleich der Skalenwerte der *Visuellen Analogskala* vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

VAS: *Visuelle Analogskala* SD: Standardabweichung
RDN: Renale Denervation p: Signifikanz
N: Patientenzahl ns: nicht signifikant
MW: Mittelwert

VAS	N	Vor RDN		Nach RDN		p
		MW	SD	MW	SD	
Andere Einschätzung der Situation	11	60,73	29,01	44,64	34,10	ns
Beeinflussung der Situation in Theorie	11	48,09	29,65	58,55	28,84	ns
Herausforderung durch die Situation	11	75,36	21,51	68,55	24,11	ns
Zufriedenheit über Ausgang der Situation	11	70,27	24,53	58,18	23,45	ns
Beeinflussung der Situation in Praxis	11	43,45	28,47	71,00	16,04	0,031
Bedrohung durch die Situation	11	23,18	21,87	34,36	34,22	ns
Wichtigkeit die Situation zu meistern	11	67,36	27,01	74,91	20,10	ns
Stress durch die Situation	11	58,55	29,14	53,55	36,28	ns

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der *Visuellen Analogskala* dargestellt. Die Werte änderten sich nach der renalen Denervation nur in der Skala „Beeinflussung der Situation in der Praxis“ signifikant ($p < ,05$). Die Patienten gaben deutlich höhere Werte für diese Skala an. In allen andern Skalen sind nur Tendenzen zu erkennen, jedoch keine signifikanten Unterschiede.

In den *klinischen strukturierten Interviews (SKID)* ergaben sich bei keinem Patienten ICD-10 spezifische psychische oder psychosomatische Diagnosen.

2-6) niedriger gemessen als der systolische Blutdruck vor der renalen Denervation. Vor der renalen Denervation werden durch Stress im Mittel höhere systolische Blutdruckwerte erreicht. Signifikant ($p < 0,05$) war dieser Unterschied im Verhalten des systolischen Blutdrucks zu den beiden Messzeitpunkten direkt nach der Stressexposition durch den TSST (MZP 2 und 3).

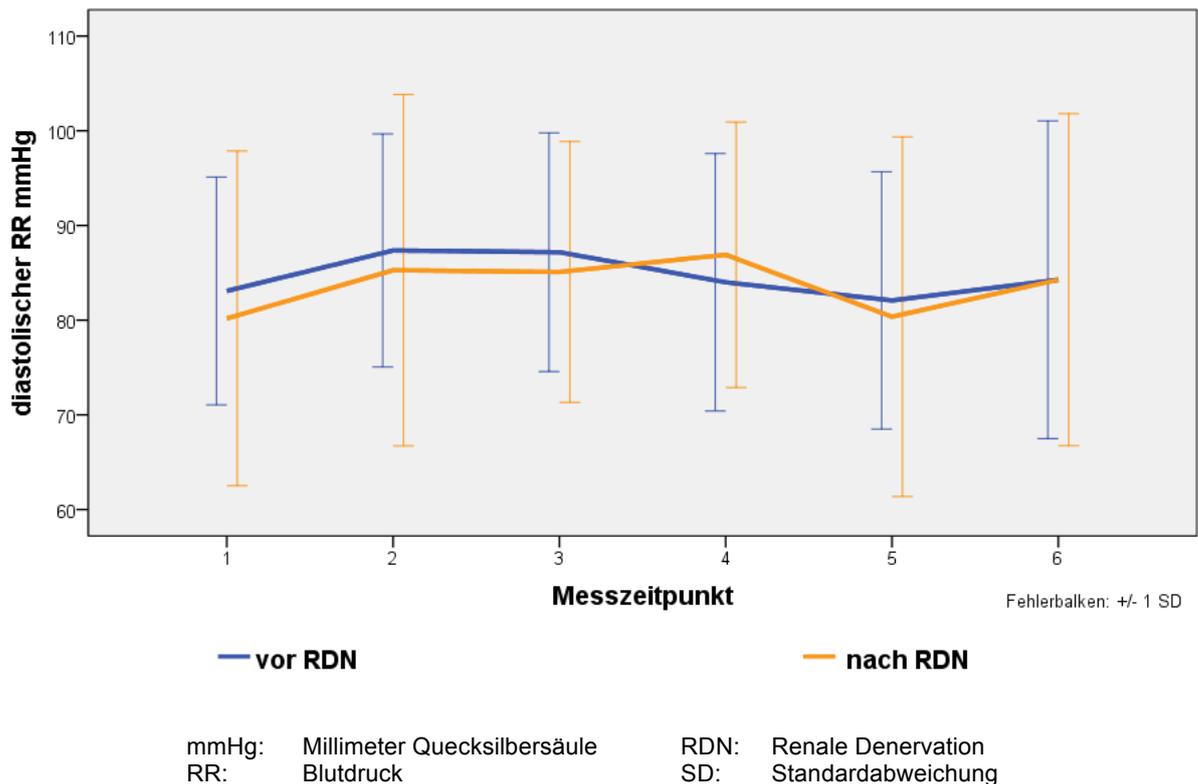


Abbildung 7: Darstellung der diastolischen Blutdruckwerte in mmHg vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

In Abbildung 7 ist dargestellt wie sich der diastolische Blutdruck zu den beiden Testzeitpunkten verhielt. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testzeitpunkten erkennbar. Im Mittel blieb der diastolische Blutdruck im Verlauf des gesamten Tests sowohl vor als auch nach dem Eingriff weitestgehend konstant.

Tabelle 16: Mittlerer arterieller Blutdruck vor und nach renaler Denervation
 (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

RDN: Renale Denervation p: Signifikanz
 MAD: Mittlerer arterieller Blutdruck η^2 : Effektstärke
 MW: Mittelwert MZP: Messzeitpunkt
 SD: Standardabweichung ns: nicht signifikant

MAD	Vor RDN		Nach RDN		p	η^2
	MW	SD	MW	SD		
MZP 1	106,24	13,43	103,94	19,05	ns	0,005
MZP 2	117,12	11,62	111,52	20,88	ns	0,029
MZP 3	115,12	11,8	109,09	16,36	ns	0,047
MZP 4	109,67	12,31	109,67	14,47	ns	0,000
MZP 5	106,30	13,12	103,09	19,96	ns	0,010
MZP 6	109,27	15,42	108,21	19,05	ns	0,001

In Tabelle 16 ist der mittlere arterielle Blutdruck zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Während der MAD nach renaler Denervation tendenziell etwas niedriger lag, ist der Unterschied zu keinem Zeitpunkt signifikant. Am größten waren die Unterschiede im MAD jedoch zu den Messzeitpunkten 2 und 3, d.h. sofort nach Beendigung des TSST. Nach renaler Denervation lag der mittlere arterielle Blutdruck direkt nach Stressexposition niedriger als davor.

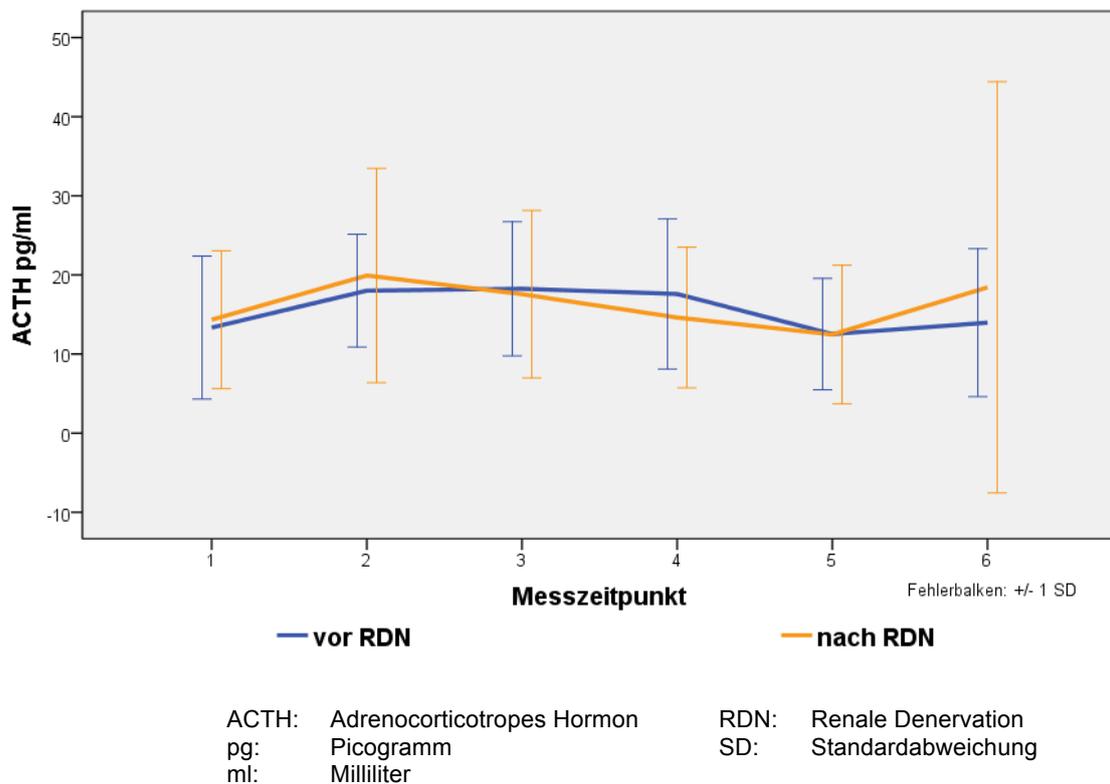


Abbildung 10: Darstellung der Werte von ACTH in pg/ml vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

Die ACTH-Werte in pg/ml waren sowohl vor als auch nach dem Eingriff annähernd konstant und änderten sich auch unter Stress nur minimal. Es konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied in den ACTH-Konzentrationen vor und nach RDN festgestellt werden.

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse der entnommenen Katecholamin-Proben (Noradrenalin und Adrenalin) dargestellt.

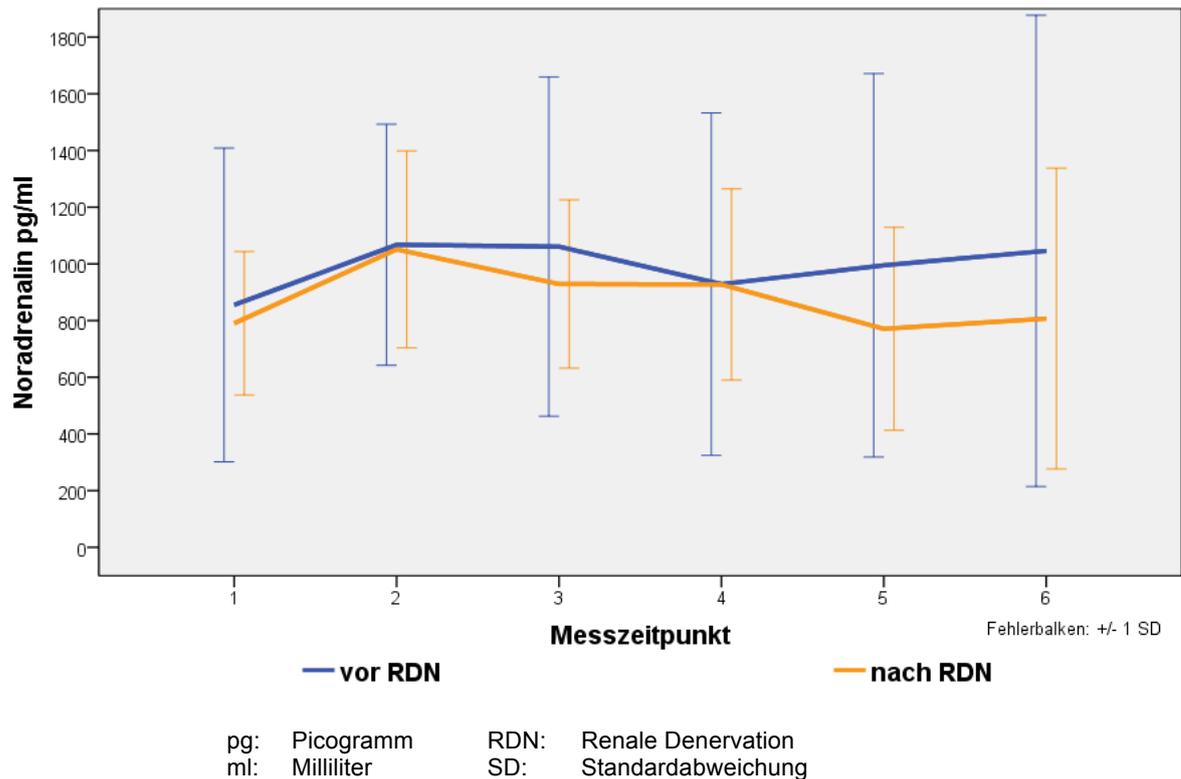


Abbildung 11: Darstellung der Werte von Noradrenalin in pg/ml vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

In der obenstehenden Abbildung 11 ist die Konzentration von Noradrenalin in pg/ml im Blut sowohl vor als auch nach dem Eingriff dargestellt. Das Noradrenalin stieg sowohl vor als auch nach der renalen Denervation unter Stress an. Insgesamt lag die mittlere Konzentration von Nordadrenalin zu Testzeitpunkt 2 minimal unter der mittleren Noradrenalin-Konzentration zu Testzeitpunkt 1 jedoch war dieser Unterschied zu keinem Zeitpunkt signifikant.

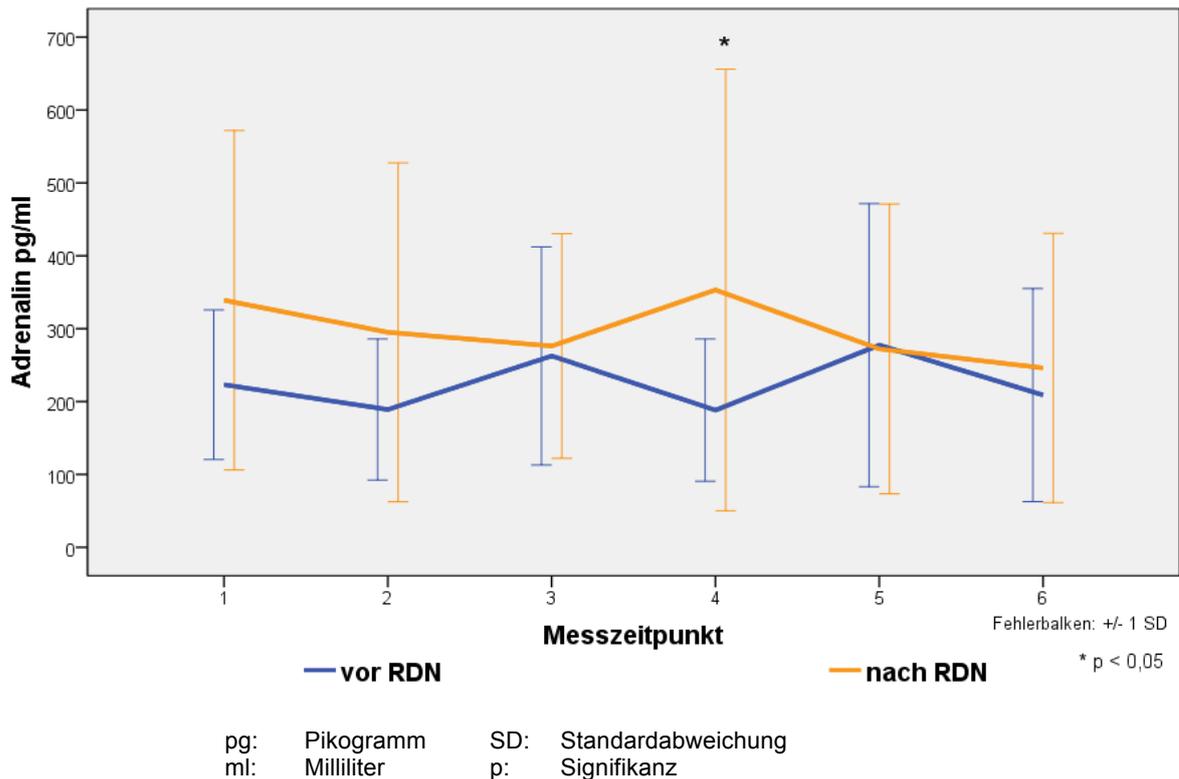


Abbildung 12: Darstellung der Werte von Adrenalin in pg/ml vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

Die mittleren Adrenalinkonzentrationen, die in der Abbildung 12 graphisch dargestellt sind, lagen zu allen Messzeitpunkten nach der renalen Denervation etwas höher als vor dem Eingriff. Signifikant höher war die Adrenalinkonzentration nach dem Eingriff nur zu MZP 4, also 15 Minuten nach Beendigung des TSST.

3.3 Blutdruckmedikation der Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie

Nachfolgend werden die im Mittel eingenommenen Blutdruckmedikamente der Patienten die sowohl vor als auch 3 Monate nach der renalen Denervation am psychosomatischen Teil der Studie teilgenommen hatten (N = 11) beschrieben.

Dafür wurden die antihypertensiv wirksamen Medikamente je nach Wirkungsweise in 6 Gruppen aufgeteilt. Die genauen Wirkungsweisen der Wirkstoffe werden im Methodenteil unter Punkt 2.2.7 erklärt.

Vor der renalen Denervation lag die durchschnittlich eingenommene Anzahl an Antihypertensiva bei 5,45 Medikamenten. 3 Monate danach verringerte sich die absolute Anzahl an blutdrucksenkenden Medikamenten auf durchschnittlich 4,64 Medikamente.

Tabelle 17: Absolute und relative Medikamentenanzahl der Patienten (N=11) vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

RDN: Renale Denervation ACE: Angiotensin Converting Enzym
N Patientenanzahl

Medikamentengruppen	Vor RDN		Nach RDN	
	N	%	N	%
1. ACE Hemmer	6	54,5	5	45,5
2. Sartane	5	45,5	4	36,4
3. Beta – Blocker	8	72,7	7	63,6
4. Calciumkanalblocker	10	90,9	10	90,9
5. Diuretika				
5.1 Schleifendiuretika	3	27,3	3	27,3
5.2 Thiaziddiuretika	6	54,5	5	45,5
5.3 Aldosteronantagonisten	1	9,1	1	9,1
5.4 Kaliumsparende Diuretika	2	18,2	2	18,2
6. Reserve – Antihypertensiva				
6.1 Vasodilatoren	3	27,3	3	27,3
6.2 α_2 – Agonisten	7	63,6	7	63,6
6.3 α_1 – Blocker	2	18,2	2	18,2
6.4 Renin – Hemmer	2	18,2	2	18,2

Tabelle 17 zeigt sowohl die absolute als auch relative Anzahl der Medikamente, welche die eingeschlossenen Patienten aus den jeweiligen Medikamentengruppen eingenommen hatten. Es gab keine wesentlichen Änderungen zwischen Testzeitpunkt 1 und Testzeitpunkt 2. In den Gruppen 1 bis 3 konnte jeweils ein Patient nach der renalen Denervation auf ein Medikament der jeweiligen Gruppe verzichten. Auch in der Gruppe der Diuretika gab es eine minimale Änderung, da ein Patient nach RDN ein Thiaziddiuretikum weglassen konnte. In der Gruppe der Calciumkanalblocker und Reserve-Antihypertensiva gab es keine Änderung in der absoluten Anzahl der eingenommenen Medikamente.

Tabelle 18: Äquivalenzdosen der Blutdruckmedikamente der Patienten (N = 11) vor und nach renaler Denervation (erhoben bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation im Zeitraum von 03/2012 bis 10/2013 am Universitätsklinikum Ulm)

N: Patientenanzahl
 RDN: Renale Denervation
 MW: Mittelwert
 SD: Standardabweichung
 p: Signifikanz
 ns: nicht signifikant
 ACE: Angiotensin Converting Enzym

Medikamenten- gruppen	Vor RDN		Nach RDN		p
	MW	SD	MW	SD	
1. ACE Hemmer	1,09	1,04	0,91	1,04	ns
2. Sartane	0,91	1,04	0,73	1,04	ns
3. Beta-Blocker	1,02	0,78	1,02	0,90	ns
4. Calciumkanal- blocker	1,55	0,69	1,55	0,69	ns
5. Diuretika	2,36	2,54	1,91	1,45	ns
6. Reserve- Antihypertensiva	1,85	1,86	1,57	1,78	ns

Die Äquivalenzdosis vor und nach renaler Denervation für alle Blutdruckmedikamente änderte sich nicht signifikant.

Nach der renalen Denervation ist ein geringer Abfall des Mittelwerts der Äquivalenzdosen in den Gruppen der ACE Hemmer, Sartane und Diuretika

erkennbar. Auch die errechnete und summierte Äquivalenzdosis für die Reserve-Antihypertensiva änderte sich nicht signifikant nach dem Eingriff.

Ein Patient nahm zusätzlich den Vasodilatator Minoxidil ein. Für diesen Wirkstoff konnte keine Äquivalenzdosis ermittelt werden und er wird daher an dieser Stelle separat erwähnt. Bei diesem Patienten erfolgte nach renaler Denervation sogar eine Steigerung der Minoxidil-Tagesdosis auf die doppelte Menge.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die teilnehmenden Frauen zeigten mit 83% eine sehr hohe Abbruchrate nach Testzeitpunkt 1, die Abbruchrate unter Männern hingegen lag nur bei 17%.

Auch die Auswertung der psychometrischen Fragebögen weist darauf hin, dass Frauen im Vergleich zu Männern schlechter mit mentalem Stress umgehen konnten und dadurch stärker psychisch belastet waren. Im *State Trait Anxiety Inventory* für situative Angst (*STAI-S*) erzielten die weiblichen Probandinnen nach Stressexposition signifikant höhere Werte als die männlichen Testteilnehmer. Im *Primary Appraisal und Secondary Appraisal* wurde für Frauen ein signifikant höherer Stressindex ermittelt und in der *Visuellen Analogskala* gaben die Probandinnen vermehrt an sich durch die Stresssituation bedroht zu fühlen.

Auch im Blutdruckverhalten vor RDN zeigten sich Unterschiede zwischen therapierefraktären hypertensiven Frauen und Männern. So lag der Blutdruck in Ruhe bei den Frauen bereits viel höher, höchstwahrscheinlich in Erwartung der ungewohnten Situation. Außerdem stiegen sowohl der diastolische als auch systolische Blutdruck bei den weiblichen Testteilnehmerinnen unter Stress stärker an und blieb länger erhöht.

Im Vergleich der Patienten die sowohl vor als auch nach der renalen Denervation am psychosomatischen Studienteil teilgenommen hatten (N=11) konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen in der mentalen Stressreaktivität sowie der allgemeinen psychischen Befindlichkeiten 3 Monate nach der renalen Denervation. Die mittleren *HADS*-Angstwerte und *HADS*-Depressivitätswerte sanken signifikant und im *MDBF* gaben die Patienten an mehr Ruhe zu verspüren und fühlten sich weniger müde. Die anhand der *Beschwerdenliste* erhobenen Werte sanken nach RDN ebenfalls signifikant.

Im Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz ließ sich nach renaler Denervation ein geringerer Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Stress nachweisen. Signifikant niedriger nach RDN war der systolische Blutdruck zu den Messzeitpunkten 2 und 3. Im diastolischen Blutdruckverhalten zeigten sich dagegen keine signifikanten Änderungen. Die Herzfrequenz konnte durch die renale Denervation im Mittel gesenkt werden.

Die Ausschüttung der Stresshormone (Katecholamine, Cortisol, ACTH) ins Blut scheint durch eine renale Denervation nicht beeinflusst. Es zeigten sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede.

In der Blutdruckmedikation gab es bei den Patienten, welche vor und 3 Monate nach renaler Denervation untersucht wurden, in keiner der beschriebenen Medikamentengruppen signifikante Änderungen.

4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung „Experimentelle Studie zur Antwort auf mentalen Stress bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor und nach Hochfrequenzablation der sympathischen Nerven der Nieren“ unter Leitung von PD Christiane Waller, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universitätsklinik Ulm, diskutiert und die Ergebnisse mit der bestehenden Literatur verglichen. Diese Studie ist Teil der Hauptstudie mit dem Titel: „Effekte der Hochfrequenzablation der sympathischen Nerven der Nieren (Renale Denervation, RDN) bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie“ unter der Studienleitung von Herr PD Dr. med. Armin Imhof, Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Ulm.

Im ersten Teil der Diskussion wird auf die bereits bestehenden Unterschiede in der Stressreaktivität und im Blutdruckverhalten unter Stress zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie vor Durchführung einer renalen Denervation eingegangen. Die erste Hypothese (siehe 1.11), welche postuliert, dass Frauen und Männer mit therapierefraktärer Hypertonie vor renaler Denervation unterschiedlich auf mentalen Stress reagieren, wird diskutiert.

Der zweite Teil widmet sich der Diskussion der Hypothesen 2 bis 4 (siehe 1.11). Es werden Unterschiede in Stressreaktivität und im allgemeinen Stressempfinden bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie vor als auch 3 Monate nach einer renalen Sympathikusdenervation zur Blutdrucksenkung postuliert. Außerdem wurde untersucht ob Unterschiede im Blutdruckverhalten und bei der Ausschüttung der Stresshormone ins Blut bestehen.

4.1 Unterschiede zwischen Männern und Frauen vor renaler Denervation

Wir erwarteten in der Studie Unterschiede in der emotionalen Stressreaktivität und im Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz unter Stress zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie. Die Unterschiede beziehen sich nur auf Testzeitpunkt 1, also vor Durchführung einer renalen Denervation. Die erwarteten Unterschiede in der mentalen Stressreaktivität zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer, arterieller Hypertension, welche in der ersten Hypothese

postuliert wurden, konnten durch die Ergebnisse unserer Studie zu großen Teilen bestätigt werden.

Frauen reagierten subjektiv deutlich stärker auf mentalen Stress als Männer. Die sehr hohe Abbruchquote von 83% unter den weiblichen Testteilnehmerinnen mit Angabe des Grundes, dass der TSST als zu stressig empfunden wurde, deutet stark darauf hin, dass den teilnehmenden Frauen die Stresssituation viel näher ging als den männlichen Testteilnehmern und sie sich viel mehr Gedanken um einen positiven Verlauf der Situation machten.

Die Tatsache, dass Frauen stärker auf mentalen Stress reagieren, wurde bereits in der Literatur beschrieben. Eine von Kelly et al. durchgeführte Studie zu Geschlechterunterschieden bei emotionalen und physiologischen Antworten auf den TSST beschreibt, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf den Cortisol-Anstieg und auf andere physiologische, autonome Reaktionen des Körpers auf Stress festgestellt wurden. Jedoch wurde gezeigt, dass Frauen im Gegensatz zu Männern subjektiv mehr Angst, erhöhte Reizbarkeit und weniger Fröhlichkeit unmittelbar nach dem TSST verspürten (Kelly, Tyrka, Anderson, Price, & Carpenter, 2008).

Schulz et. al kamen bei Messung der emotionalen Stressreaktivität ebenfalls zu der Erkenntnis, Frauen seien bei zwischenmenschlichen Konflikten und sozialer Bewertung, also nur bei sozialen Belastungen, stressreaktiver als Männer (P. Schulz et al., 2005).

Die Auswertung der Ergebnisse der psychometrischen Fragebögen unserer Studie unterstützt die in der Literatur beschriebenen Unterschiede in der emotionalen Stressreaktivität zwischen Männern und Frauen. Wir verglichen die emotionale Stressreaktivität auf den TSST sowie die subjektive mentale Befindlichkeit bei Männern und Frauen mit therapierefraktärer, arterieller Hypertension vor Durchführung der renalen Denervation.

Die Reaktion auf den akuten mentalen Stress durch den TSST, welche durch die Fragebögen *PASA*, *STAI-S1* und *STAI-S2* sowie die *Visuelle Analogskala (VAS)* gemessen wurde, zeigte, dass Frauen schlechter mit der gestellten Aufgabe umgehen konnten. Im *PASA* fühlten sich die Patientinnen durch die Stresssituation stärker herausgefordert und bedroht als die männlichen Testteilnehmer. Sie gaben auch eine subjektiv deutlich geringere Kontrollüberzeugung an und verfügten über weniger Bewältigungsstrategien, die

Situation positiv zu beeinflussen. Die Ergebnisse der Skala „Erstbewertung“ im PASA zeigen, dass Frauen die bevorstehende Stresssituation bedrohlicher als die männlichen Patienten empfanden. Die Ergebnisse der Skala „Zweitbewertung“ zeigen, dass Männer in der Selbsteinschätzung über ein deutlich höheres Maß an Bewältigungsstrategien verfügten. Insgesamt fühlten sich Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie durch den TSST deutlich gestresster als Männer mit derselben Erkrankung.

Die Auswertung des *STAI-S* nach Stressexposition (*STAI-S2*) zeigte, bei fast gleichen Ausgangswerten vor Stressexposition (*STAI-S1*), signifikant höhere Werte bei Frauen im Vergleich zu Männern. Das bedeutet, dass die Patientinnen ein deutlich höheres Maß an Anspannung nach dem TSST verspürten.

Zuletzt sind noch die Ergebnisse der *Visuellen Analogskala* anzuführen, welche signifikante Unterschiede in Bezug auf die emotionale Stressreaktivität aufzeigen. Frauen fühlten sich deutlich bedrohter und gestresster und bewerteten die Stresssituation mehrheitlich schlimmer als sie es zuvor erwartet hatten, d.h. im Vergleich zu Männern überschätzten sie die Situation. Zudem hatten Frauen subjektiv weniger das Gefühl, den Verlauf der Situation durch ihr Verhalten beeinflussen zu können und fühlten sich deutlich bedrohter durch die Stresssituation als die männlichen Probanden. Die Unterschiede in diesen Skalen waren jeweils signifikant. Des Weiteren deutet die hohe Effektstärke in fast allen Skalen der *VAS* darauf hin, dass Frauen im Vergleich zu Männern mental durch die Stresssituation deutlich belasteter und gestresster waren und über weniger Ideen und Strategien verfügten, den Verlauf der Situation positiv beeinflussen zu können.

In der allgemeinen mentalen Befindlichkeit bei Patienten mit therapierefraktärer, arterieller Hypertension vor der renalen Denervation zeigten sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Im *MDBF* erzielten die Männer im Mittel tendenziell höhere Werte, was für eine etwas bessere subjektive emotionale Empfindlichkeit der männlichen Patienten spricht. Im *HADS-D* konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Symptomen Angst und Depression festgestellt werden. Die für Männer und Frauen gemessenen Depressivitätswerte lagen sogar nur leicht über dem von Crawford et al. in einer breit angelegten Studie ermitteltem Depressivitätswert für eine gesunde

Population. Die Angstwerte lagen ebenfalls unter dem bzw. im Schnitt des von Crawford et al. gemessenen mittleren Angstwerts (Crawford, Henry, Crombie, & Taylor, 2001).

Auch im Blutdruckverhalten konnten Unterschiede zwischen Frauen und Männern mit therapierefraktärer Hypertonie vor einer renalen Denervation festgestellt werden. Die Patientinnen wiesen im Mittel deutlich höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte als die männlichen Testteilnehmer auf. Sowohl die systolischen als auch diastolischen Blutdruckwerte lagen bereits in Ruhe deutlich höher, was für eine erhöhte Agitation und Anspannung vor Stressexposition bei den weiblichen Testteilnehmerinnen spricht. Unter Stress stiegen sowohl der systolische als auch diastolische Blutdruck bei den Frauen stärker an, und der diastolische Blutdruck blieb während des ganzen Testzeitpunktes erhöht, wohingegen er bei den Männern gegen Ende der Testphase wieder den Ausgangswert erreicht hatte.

Bezüglich der Herzfrequenz waren die Unterschiede zwischen Männern und Frauen signifikant. Die Herzfrequenz gilt als Spiegel der subjektiven Erregbarkeit. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Frauen sich durch die gestellte Aufgabe deutlich gestresster fühlten und mehr gefordert waren. Sie nahmen die ungewohnte Aufgabe viel ernster als die männlichen Patienten und konnten schlechter mit dem implizierten Stress umgehen.

In Zusammenschau der Ergebnisse der Psychometrie und der Auswertung der Blutdruck- und Herzfrequenzunterschiede wird deutlich, dass Frauen viel schlechter mit der unerwarteten Stresssituation umgehen konnten und diese subjektiv als sehr belastend empfanden. Diese subjektive Anspannung und das Gefühl der Hilflosigkeit angesichts der Situation spiegelten sich auch in dem erhöhten Blutdruck und dem größeren Anstieg der Herzfrequenz wider. Die Ergebnisse zeigen auf, dass sich Frauen stärker und länger als Männer mit der Stresssituation beschäftigten und ihnen diese näherhing als den männlichen Probanden. Einen subjektiv schlechten Verlauf führten die Probandinnen im Mittel vermehrt als die Männern auf ihr eigenes Versagen zurück.

Die Ergebnisse der Studie bestätigen die Hypothese, dass Frauen eine unterschiedliche emotionale Stressreaktivität zu Männern aufweisen. Frauen haben größere Angst die gestellten Erwartungen nicht erfüllen zu können und reagieren dementsprechend deutlich ängstlicher und gestresster auf ungewohnte und belastende Situationen. Die bereits erwähnten Studien von Kelly et al. und Schulz et al. stützen diese Hypothese.

Die Annahme, dass es Unterschiede in der allgemeinen subjektiven Empfindlichkeit bei Männern und Frauen mit therapierefraktärer, arterieller Hypertension gibt, konnte dagegen nicht bestätigt werden.

Bisher wurden in unserer Studie nur die Unterschiede in der Stressreaktivität zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie hinsichtlich der Unterschiede in der Psychometrie, also hinsichtlich des mentalen Stressempfindens, sowie hinsichtlich des Blutdruckverhaltens unter Stress untersucht. Leider konnte aufgrund der hohen Abbruchquote unter den Patientinnen bisher nicht untersucht werden, ob die Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der Psychometrie und im Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz unter Stress auch nach renaler Denervation bestehen blieben.

Weitere Untersuchungen des unterschiedlichen Verhaltens der Stresshormone bei Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie stehen noch aus. Zu dem Anstieg der Cortisol-Werte unter mentalem Stress finden sich unterschiedliche Angaben in der Literatur. So stellten Kirschbaum et al. einen stärkeren Anstieg der Cortisol-Werte, induziert durch den TSST, bei männlichen Probanden als bei weiblichen Probanden fest (Clemens Kirschbaum, Wust, & Hellhammer, 1992), wobei Kelly et al. keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Cortisol-Reaktivität feststellen konnte (Kelly et al., 2008). Für die SAM-Achse wurde ein etwas stärkerer Anstieg von Katecholaminen unter Stress bei Männern als bei Frauen beschrieben (Lundberg, 2005).

4.2 Vergleich der Patienten vor und nach renaler Denervation

4.2.1 Einfluss der RDN auf das subjektive psychische Befinden und die Stressreaktivität von Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie

In Zusammenschau der Auswertung der psychometrischen Diagnostik konnte die Hypothese, dass sich das subjektive psychische und physische Befinden der Probanden nach der Denervation des renalen Sympathikus ändert, bestätigt werden. Die Auswertung ergab im Mittel tendenziell eine Besserung des subjektiven Befindens der Probanden im Verlauf der Studie. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der eingesetzten psychometrischen Fragebögen im Einzelnen in Zusammenschau mit bereits bestehender Literatur diskutiert.

Subjektive Besserung des psychischen und physischen Befindens

Bereits im Jahr 1951 konnten Hoobler et al. feststellen, dass die Durchführung einer Splanchniektomie nicht nur Blutdruckveränderungen hervorrief, sondern sich auch andere Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Reizbarkeit oder Nervosität signifikant besserten, bzw. ganz verschwanden (Hoobler et al., 1951). Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine von Crile durchgeführte Studie über eine Entfernung des Ganglion coeliacum's bei Patienten mit essentieller Hypertension aus dem Jahr 1928. Nach einer derartigen Operation zeigte sich bei über dreiviertel der behandelten Patienten neben einem Blutdruckabfall eine wesentliche Besserung von subjektiven Symptomen wie Kopfschmerzen, Nervosität, Erschöpfung, Palpitationen, Schwindel und Reizbarkeit (Crile, 1938).

Auch in unserer Studie zeigte sich eine deutliche subjektive Besserung des Befindens. Die körperlichen Beschwerden hatten nach der renalen Denervation signifikant abgenommen, d.h. die Patienten beklagten deutlich weniger subjektive Beschwerden wie „Kopfschmerzen“, „Verstopfung“ oder „Hitzewallungen“, erhoben mithilfe der *Beschwerden-Liste*. Diese Verringerung der körperlichen Beschwerden scheint auf eine tatsächliche Besserung der Beschwerden durch den Eingriff und die nachfolgende Reduktion der sympathischen Aktivität zurückzuführen zu sein. Allerdings kann der Placebo-Effekt als möglicher Grund für die subjektive Besserung der Beschwerden nicht ausgeschlossen werden.

Lenski et al. untersuchten ebenfalls die Effekte der renalen Denervation auf verschiedene psychische Entitäten. In der im Jahr 2013 im Journal „*EuroIntervention*“ erschienen Studie wurden 119 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie vor und jeweils 3 und 6 Monate nach einer renalen Denervation eingeschlossen. Einer der primären Endpunkte war die Kopfschmerzintensität. Diese Studie ist die wichtigste Studie zu Änderungen in allgemeinen Befindlichkeit und der Lebensqualität bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertension vor und nach Durchführung einer renalen Denervation.

Lenski et al. konnten beobachten, dass sich bei allen Patienten die Kopfschmerzintensität, gemessen anhand von *Visuellen Analogskalen*, nach renaler Denervation signifikant gebessert hatte (Lenski et al., 2013) Auch in unserem Kollektiv wurde anhand der *Beschwerden-Liste* im Mittel eine signifikante Verbesserung körperlicher Symptome wie z.B. Kopfschmerzen nach renaler Denervation festgestellt.

Es scheint als führe die Ablation der renalen Sympathikusfasern durch eine Verminderung der Sympathikusaktivität zu mehr Ruhe und einer verbesserten allgemeinen Befindlichkeit.

Auch eine verringerte Medikamenteneinnahme muss als Ursache für den Rückgang der Beschwerden nach renaler Denervation in Betracht gezogen werden. So ist gerade Kopfschmerz eine häufige Nebenwirkung von antihypertensiven Medikamenten (Liman, Siebert, & Endres, 2010). Die Möglichkeit, dass die Abnahme der körperlichen Beschwerden nach dem Eingriff auf eine Reduktion der bestehenden Blutdruckmedikation zurückzuführen ist, scheint jedoch unwahrscheinlich, da sich für keine Medikamentengruppe eine signifikante Änderung in den errechneten Äquivalenzdosen drei Monate nach der renalen Denervation ergab.

Änderungen in der Lebensqualität

Es ist bisher häufig nachgewiesen worden, dass eine therapierefraktäre Hypertonie mit einer wesentlich niedrigeren Lebensqualität assoziiert ist (Carris & Smith, 2015), und dass diese mit wesentlich erhöhten Stresslevels und vermehrter Angst einhergeht als eine nicht-therapieresistente unkontrollierte Hypertonie (Schmieder, Grassi, & Kjeldsen, 2013). Die Frage, ob dieser Zusammenhang mit der Pathogenese der therapierefraktären Hypertonie zusammenhängt oder die

Folge einer aggressiveren medikamentösen Behandlung ist, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden (Carris & Smith, 2015).

Eine 2012 im Journal „Hypertension“ erschienene Studie von Lambert et al. beschäftigte sich mit der Frage ob eine renale Denervation bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eine Änderung der Lebensqualität hervorruft. In dieser kontrollierten Studie wurde bei 62 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)* sowohl vor als auch 3 Monate nach einer renalen Denervation beurteilt. Die Ergebnisse wurden sowohl mit einer normotensiven Kontrollgruppe als auch mit Patienten mit einer kontrollierten Hypertonie verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eine deutlich verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen aufwiesen, und dass die renale Denervation neben einer signifikanten Blutdrucksenkung auch zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte.

In unserer Studie konnten wir ähnliche Ergebnisse ermitteln. Der Vergleich der Skalenwerte des MDBF zeigt für alle 3 bipolaren Skalen einen Anstieg der Punktwerte, der Anstieg war für die Skala Ruhe- Unruhe signifikant. Vor der renalen Denervation lag der im MDBF ermittelte Wert für alle 3 bipolaren Skalen unter den 2012 von Hinz et. al. ermittelten Referenzwerten für den *Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen*. Die im Querschnitt durch die deutsche Bevölkerung ermittelten Werte liegen für die Skala „Gute Stimmung – Schlechte Stimmung“ bei 16,1 Punkten, für die Skala „Müdigkeit - Wachheit“ bei 15,2 Punkten und für die Skala „Ruhe – Unruhe“ bei 15,3 Punkten. Die Punktwerte für Männer lagen im Mittel etwas höher (Hinz, Daig, Petrowski, & Brähler, 2012). Während die Probanden zu Testzeitpunkt 1 in allen 3 Skalen des MDBF Punktwerte unterhalb der von Hinz et al. ermittelten durchschnittlichen Referenzwerte erzielten, lagen die Punktwerte zu Testzeitpunkt 2 über dem durchschnittlichen Referenzwert und näherten sich damit den für die Allgemeinbevölkerung ermittelten Referenzwerten an, bzw. übertrafen diese sogar. Dies ist ein eindeutiger Hinweis, dass die Probanden nach der renalen Denervation eine bessere Stimmung verspürten, weniger müde und deutlich ruhiger waren. Allgemein gesagt besserte sich die allgemeine Befindlichkeit und damit ebenfalls die Lebensqualität der Probanden nach der renalen Denervation.

Bei Lenski et al. konnte ebenfalls eine signifikante Zunahme der Lebensqualität in den Monaten nach Durchführung einer renalen Denervation festgestellt werden (Lenski et al., 2013).

Unterstützend können die Ergebnisse der *Berlin Social Support Scale* angebracht werden. Hier ergaben sich nur bei der Skala „Suche nach sozialer Unterstützung“ signifikante Unterschiede. Es fiel der Mittelwert auf dieser Skala 3 Monate nach der renalen Denervation stark ab. Diese Tatsache deutet auf eine verminderte aktive Suche nach sozialer Unterstützung nach der Sympathikusdenervation hin und führt zu der Annahme zu, dass die Patienten sich nach dem Eingriff generell in ihrem häuslichen Umfeld sicherer fühlten. Obwohl sich das Bedürfnis nach sozialer Unterstützung und die wahrgenommene Unterstützung nicht änderten, suchten die Patienten weniger danach, d.h. sie benötigten subjektiv weniger soziale Unterstützung

Abnahme von psychischen Symptomen wie Angst und Depressivität

Die von Hermann-Lingen et al. entwickelte deutsche Version der *Hospital Anxiety and Depression Scale* erfasst die psychischen Symptome Angst und Depression, speziell bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen und bezieht sich auf die vorangegangenen Wochen. Patienten mit einem gegenwärtig erhöhtem Blutdruck haben eine höhere Prävalenz für Angststörungen (Wells, Golding, & Burnam, 1989) und klinische Beobachtungen legten nahe, dass hypertensive Patienten ängstlicher sind als Menschen mit einem normalen Blutdruck (Moses, Daniels, & Nickerson, 1956).

In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Abnahme der Mittelwerte des HADS-D-Angstwertes, sowie des HADS-D-Depressivitätswertes drei Monate nach der renalen Denervation. Es scheint also, als führe die renale Ablation zu verminderten Angst und Depressivitätssymptomen bei Patienten mit therapierefraktärer, essentieller Hypertension.

Auch die Auswertung des STAI-S (*State Trait Anxiety Inventory für situative Angst*) zeigt einen Rückgang der situativen Angst nach der durch den TSST implizierten Stresssituation. Während die Patienten sowohl vor als auch nach der renalen Denervation vor der Stressexposition ähnliche Werte für die situativ empfundene

Angstangaben, war die situativ empfundene Angst nach Stressexposition zu Testzeitpunkt 2 signifikant niedriger als zu Testzeitpunkt 1.

Die Patienten zeigten zu Testzeitpunkt 1 eine deutlich erhöhte Nervosität und Verärgerung über die Stresssituation und sie schienen länger zu brauchen nach überwundener Stressexposition in den Ruhezustand zurückzufinden.

Ähnliche Ergebnisse konnten Lambert et al. 2012 in ihrer bereits erwähnten Studie zur Änderung der Lebensqualität bei Patienten nach renaler Denervation feststellen. In dieser Studie wurde neben der Lebensqualität auch die psychische Befindlichkeit mithilfe des *Beck Depression Inventory's* und des *State Trait Anxiety Inventory's*, welches auch in unserer Studie verwendet wurde, eingeschätzt (G. W. Lambert et al., 2012).

Der Score, der mit dem *Beck Depression Inventory* erhoben worden war, besserte sich ebenfalls. Besonders auffällig waren die Verbesserungen von subjektiven Symptomen wie Traurigkeit und Müdigkeit sowie eine gesteigerte Libido (G. W. Lambert et al., 2012). Diese Beobachtungen passen zu den in unserer Studie festgestellten Veränderungen.

Im *State Trait Anxiety Inventory* ergaben sich in der Studie von Lambert et al. nach Sympathikusdenervation nur minimale Verbesserungen sowohl der situativ empfundenen Angst als auch der Angst als Eigenschaft. Jedoch wurden diese Werte in Ruhe erhoben und nicht wie in unserer Studie in Bezug auf akuten mentalen Stress. Bei unserem Patientenkollektiv ließ sich eine Abnahme der subjektiv empfundenen situativen Angst (*STAI – S*) unter Stress nach der renalen Denervation feststellen.

Die psychologischen Symptome Angst und Depressivität wurden in der Studie von Lenski et al. wie in unserer Studie anhand der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) ermittelt. Sowohl die Werte für Angst als auch für Depressivität änderten sich 3 Monate nach renaler Denervation signifikant. Nach dem Eingriff erzielten die Patienten im Mittel signifikant niedrigere Werte als davor, d.h. die Patienten waren deutlich weniger depressiv und ängstlich. Diese Ergebnisse sind kongruent zu unseren Beobachtungen. Auch in unserem Patientenkollektiv konnte ein signifikanter Abfall der Angst und Depressivitätswerte nach RDN beobachtet werden.

Des Weiteren sind Patienten mit essentieller Hypertension durch erhöhte „state anxiety“ und „trait anxiety“ – Werte charakterisiert (Nasiłowska-Barud & Kowalik, 2004) und auch im Vergleich zu gesunden Probanden wurden signifikant höhere „state anxiety“ und „trait anxiety“ Werte bei hypertensiven Patienten gefunden (Bajkó et al., 2012). Außerdem wurden Ärger und Ängstlichkeit als die psychologischen Faktoren beschrieben, welche am häufigsten mit Hypertension in Verbindung gebracht werden (Friedman et al., 2001).

In unserer Studie untersuchten wir nur die situative Angst („state anxiety“) bei therapierefraktären Hypertonikern in Bezug auf die Stresssituation im TSST. Die Frage, ob Angst als Wesenszug („trait anxiety“) bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertension stärker ausgeprägt ist als bei Patienten mit kontrollierbarer Hypertension, bleibt offen.

Beeinflussung der Stressreaktivität und des allgemeinen Stressempfindens

Lenski et al. untersuchten in ihrer bereits erwähnten Studie ebenfalls die Effekte der renalen Denervation auf die Stresstoleranz, ein anderer primärer Endpunkt dieser Studie.

Die Stresstoleranz wurde mit Hilfe des Wiener Determinationstests (DT) gemessen und es wurde gezeigt, dass diese nach RDN signifikant gebessert war (Lenski et al., 2013). In unserer Studie wurde die Stressreaktivität anhand des TSST gemessen, ein sehr verlässliches Tool zur Erzeugung von psychologischem Stress. Auch in unserer Studie zeigte sich eine deutliche Verbesserung der allgemeinen Stressreaktivität, besonders deutlich sichtbar anhand unserer Ergebnisse der *Visuellen Analog Skalen*, sowie des *Primary Appraisal Secondary Appraisal*.

Die genauere Betrachtung der Ergebnisse des PASA zeigt keine signifikante Änderung in der Skala „Erstbewertung“ („primary appraisal“) nach dem Eingriff. Das bedeutet, die Probanden fühlten sich durch die nachfolgende Stresssituation vor und nach dem Eingriff gleichermaßen bedroht und herausgefordert. Dies ist auch ein Hinweis dafür, dass der TSST auch bei Wiederholung als genauso bedrohlich und stressig empfunden wird wie bei der ersten Testdurchführung. Es fand keine Adaptation an die wiederholte Stresssituation statt.

Dahingegen zeigen Ergebnisse der Skala „Zweitbewertung“ („secondary appraisal“) deutlich, dass die Probanden nach der renalen Denervation besser mit

den nachfolgenden gestellten Aufgaben umgehen konnten. Auch zeigen die Ergebnisse des PASA und der VAS, dass die Patienten nach dem Eingriff vermehrt das Gefühl verspürten, die Kontrolle über die Situation wahrnehmen zu können und durch ihr eigenes Verhalten den Verlauf der durch den TSST implizierten Stresssituation positiv beeinflussen zu können. Ihre eigene Kontrollüberzeugung ist nach der renalen Denervation also gestiegen.

Vor allem die Unterschiede in der Skala „Stressindex“, in welcher die individuelle Gesamtbelastung durch die nachfolgende Situation berechnet wurde zeigen, dass die Probanden nach der Sympathikusdenervation durch die bevorstehende Stresssituation weniger psychisch belastet waren als vor dem Eingriff.

Unsere Ergebnisse der *Perceived Stress Scale* zeigen, dass die Probanden ihr Leben nach der renalen Denervation als weniger stressig bewerteten und besser mit Stress im Alltag umgehen konnten. Diese Entwicklung scheint logisch, wenn man sich vor Augen führt, dass der Sympathikus mitverantwortlich ist für ein verstärktes Stressempfinden. Nach renaler Denervation scheint es nachvollziehbar, dass die Patienten nach einem solchem Eingriff weniger Stress empfinden. Es wurde bereits gezeigt, dass ein hohes subjektiv empfundenes Stresslevel im Job einen blutdrucksteigernden Einfluss hat (Steptoe & Willemsen, 2004). Es liegt die Vermutung nahe, dass im Umkehrschluss eine Reduktion des Blutdrucks und der sympathischen Aktivität zu einer Verringerung des subjektiven Stressempfindens führen kann.

In einer Studie von Hellhammer und Schubert wurde der wahrgenommene Stress anhand von *Visuellen Analogskalen* („perceived stress“) vor, während und direkt nach dem TSST an gesunden männlichen Probanden gemessen. Obwohl die ermittelten Werte für Stresswahrnehmung und Angstepfinden nach dem TSST signifikant höher lagen als die Ausgangswerte vor dem TSST, konnten die höchsten Werte für wahrgenommenen Stress und Angstepfinden direkt während des TSST ermittelt werden (Hellhammer & Schubert, 2012). Das spricht dafür, dass der wahrgenommene Stress höchstwahrscheinlich während der Stressexposition noch viel höher war als danach angegeben wurde.

Zusätzlich sind die Ergebnisse des *Kurzen Fragebogens zur Erfassung von Belastungen* zu erwähnen. Die anhand dieses Fragebogens erfassten Mittelwerte lagen nach der renalen Denervation niedriger als vor dem Eingriff. Diese Tendenz

ist in Zusammenschau mit den Ergebnissen der anderen psychometrischen Fragebögen hinweisgebend, dass die Probanden nach der renalen Sympathikusdenervation bestimmte Lebenssituationen, die als Stressor fungieren können, subjektiv als weniger belastend empfinden und besser damit umgehen können.

Abschließend kann gesagt werden, dass unsere Ergebnisse sind trotz einer sehr kleinen Studienpopulation von nur 11 Patienten in allen Punkten übereinstimmend mit den Ergebnissen der Studie von Lenski et al. mit 119 Patienten und der Studie von Lambert et al. mit 62 Patienten. Sowohl das subjektive Empfinden, als auch die Lebensqualität und die Stressreaktivität besserten sich nach einer renalen Denervation und bestärken die zweite Hypothese.

Die Frage, ob die beobachteten Verbesserungen in der mentalen Stressreaktivität und allgemeinen psychischen Befindlichkeit wirklich auf die Reduzierung der sympathischen Aktivität durch die renale Denervation zurückzuführen sind oder auch teilweise durch den Placebo-Effekt bedingt sein können, kann allerdings nicht abschließend geklärt werden.

4.2.2 Einfluss der renalen Denervation auf Blutdruckwerte und Herzfrequenz

Die dritte, zentrale Hypothese der Studie, welche überprüft werden sollte, lautete, ob die Durchführung der renalen Denervation eine Änderung der Blutdruckwerte, sowie der Herzfrequenz bewirkt. Im Folgenden werden unsere Ergebnisse in Zusammenhang mit dem aktuellen Stand der Forschung diskutiert.

Die Annahme, dass durch die renale Denervation eine signifikante Reduktion des Blutdrucks in Ruhe herbeigeführt wird, hat sich nicht bestätigt. In unserer Studienpopulation konnte nach renaler Denervation keine signifikante Reduktion des Blutdrucks in Ruhe festgestellt werden. Mit durchschnittlichen Werten von über 150 mmHg lag der systolische Blutdruck auch nach renaler Denervation noch deutlich über dem Optimum von 120 mmHg.

Damit passen unsere Ergebnisse zu den neueren Erkenntnissen der SYMPPLICITY HTN-3 Studie. In dieser kontrollierten Studie konnte im Gegensatz zu den

vorangegangenen Studien SYMPPLICITY HTN-1 und -2 keine signifikant höhere Blutdruckreduktion in der RDN-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche einer Scheinintervention unterzogen worden waren, festgestellt werden (Patel, Hayward, & Di Mario, 2014).

Die renale Denervation wirkt nicht bei jedem Patienten, es wird immer von einem gewissen Anteil an Non-Respondern berichtet. Da wir nur eine kleine Patientengruppe von 11 Patienten vor und nach renaler Denervation einschließen konnten, besteht die Möglichkeit, dass sich aufgrund eines gewissen Anteils an Non-Respondern im Mittel keine signifikante Blutdruckänderung zeigte.

Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass sich der systolisch Blutdruck in Ruhe 3 Monate nach dem Eingriff noch nicht geändert hat. Eine Senkung des Blutdrucks kann bis zu 6 Monate nach renaler Denervation auftreten, jedoch wurde diese Zeitspanne in unserem Teil der Studie nicht untersucht. In einer Studie von Mahfoud et al. sank der Blutdruck zwischen dem 3 - und 6 - Monat-Follow-Up nach der renalen Denervation noch weiter ab (F. Mahfoud et al., 2013).

Im Gegensatz zu dem systolischen Blutdruck in Ruhe, der vor und nach renaler Denervation gleichgeblieben war, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Blutdruckwerten vor und nach renaler Denervation zu MZP 2 und 3, also direkt nach der Stressexposition. Der systolische Blutdruck stieg unter Stress 3 Monate nach der renalen Denervation kaum an. Das deutet darauf hin, dass die Patienten nach Durchführung der renalen Denervation weniger auf den durch den TSST verursachten mentalen Stress reagierten. In einer Studie von Ewen et al. unter dem Titel „Effekte der renalen Sympathikusdenervation auf Blutdruck, Herzfrequenz und Leistungsstärke unter Belastung bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie“ konnte 6 Monate nach der RDN ein signifikant geringer Anstieg des systolischen Blutdrucks unter körperlicher Belastung verzeichnet werden (Ewen et al., 2014). In dieser Studie wurde interessanterweise auch bei den Non-Respondern auf eine renale Sympathikusdenervation ein geringer Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung festgestellt, obwohl sich bei diesen Patienten keine signifikante Reduktion des Blutdrucks in Ruhe gezeigt hatte.

Anders als bei den systolischen Blutdruckwerten zeigte sich bei den diastolischen Blutdruckwerten zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung. Er blieb weitgehend konstant. Die Ausgangswerte des diastolischen Blutdrucks lagen zwar vor der renalen Denervation im Mittel etwas höher, aber zu beiden Testzeitpunkten stets im gewünschten Zielbereich. Unter Stress stiegen die Werte nur leicht an.

Im Gegensatz zum diastolischen Blutdruck, der im Verlauf der Studie annähernd gleich blieb, zeigte sich, dass die Herzfrequenz nach der renalen Denervation zu allen Messzeitpunkten (MZP 1 – 6) ca. 7 mmHg niedriger lag als davor. Der Unterschied war zwar zu keinem Zeitpunkt signifikant, er zeigt aber auf, dass die Probanden zu Testzeitpunkt 2 im Mittel ruhiger waren.

Diese Ergebnisse sind ähnlich den Ergebnissen einer von Ukena et al. 2013 publizierten Studie zu „Effekten der renalen Denervation auf Herzfrequenz und atrioventrikuläre Überleitung bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertension“. In dieser Studie konnte eine Reduktion der Herzfrequenz nach renaler Sympathikusdenervation festgestellt werden, welche unabhängig zur Änderung des systolischen Blutdrucks war. Die Änderung war ausgeprägter, je höher die Grundherzfrequenz war. 61 % aller Patienten zeigten eine Reduktion der Herzfrequenz um ≥ 3 Schlägen/min. 57 % der Non-Responder zeigten trotz ausbleibender Blutdrucksenkung ebenfalls eine Reduktion der Herzfrequenz (Ukena et al., 2013). Es scheint also, als beeinflusse die renale Sympathikusdenervation Blutdruck und Herzfrequenz unabhängig voneinander.

In einer bereits erwähnten Studie von Ewen et al., welche die Effekte der renalen Denervation auf Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und unter körperlicher Belastung bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie untersucht hatte, zeigte sich 6 Monate nach der renalen Denervation ein Abfall der Ruheherzfrequenz sowie ein geringerer Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung (Ewen et al., 2014).

Die tendenziell niedrigere Herzfrequenz bei unseren Patienten nach dem Eingriff scheint also durchaus auf die renale Ablation und eine erfolgreiche Modifizierung der Sympathikusaktivität zurückgeführt werden können. Der Einfluss einer Änderung der Medikamente auf die Herzfrequenzänderung kann ausgeschlossen

werden, denn es wurde gezeigt, dass die eingenommenen Äquivalenzdosen nach dem Eingriff annähernd gleich blieben.

Die Herzfrequenz spiegelt das momentane Stressempfinden der Probanden sehr gut wider. Unter Stress kommt es zu einer Aktivierung des Sympathikus, der Körper wird in eine erhöhte Leistungsbereitschaft gesetzt und um adäquat auf den Stress reagieren zu können, kommt es zu einigen wichtigen, physiologischen Änderungen, wie z.B. dem Anstieg der Herzfrequenz (Grüner et al., 2013). Es konnte gezeigt werden, dass der ‚Trier Social Stress Test‘ als Tool zur Induktion von psychosozialen Stress signifikante Erhöhungen der Herzfrequenz induziert (C Kirschbaum et al., 1993). Betrachtet man die Änderung unter Stress, also von MZP 1 zu MZP 2, zeigte sich auch bei unserer Studie zu Testzeitpunkt 1 ein Anstieg der Herzfrequenz direkt nach der Stressexposition. Obwohl dieser Anstieg nicht signifikant war, lässt das darauf schließen, dass die Probanden auf die gestellten Aufgaben gestresst reagierten. Zu Testzeitpunkt 2 zeigte sich dagegen nach Stressexposition überraschenderweise fast keine Änderung der Herzfrequenz. Das deutet darauf hin, dass die Patienten nach der renalen Denervation besser mit der induzierten Stresssituation umgehen konnten und sich durch die schwierigen Aufgaben weniger unter Druck setzen ließen als zuvor. Damit passen auch diese Ergebnisse zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Ewen et al., die, wie bereits erwähnt, einen geringeren Anstieg der Herzfrequenz unter körperlicher Belastung nach der renalen Denervation feststellen konnte (Ewen et al., 2014).

Es muss auch in Erwägung gezogen werden, dass es sich um eine Adaption an den TSST handelt, welcher zum zweiten Mal durchgeführt wurde. Eine Adaption könnte zu einer Verringerung der Stressantwort führen. Jedoch wurde die Wiederholbarkeit des TSST im Gruppensetting getestet und bestätigt (Boesch et al., 2014) und es kann daraus geschlossen werden, dass diese Wiederholbarkeit auch für die Einzeldurchführung des TSST gilt. Außerdem gaben die Patienten in Fragebögen wie *PASA* und *VAS* an, sich auch beim zweiten Durchlauf des TSST genauso gefordert gefühlt zu haben wie beim ersten Mal.

4.2.3 Einfluss der RDN auf die hormonellen Stressachsen

Veränderungen in der HPA-Achse

Bei unserer Studienpopulation zeigte sich vor und nach der renalen Denervation kein signifikanter Unterschied in den Cortisol-Werten. Unter Stress zeigte sich sowohl vor als auch nach RDN nur ein minimaler Anstieg. Die Cortisol-Werte blieben nach der Stressexposition über eine kurze Plateauphase erhöht und fielen danach unter die ursprünglichen Ausgangswerte ab. Nach der renalen Denervation fiel die Cortisol-Konzentration im Blut etwas steiler ab als vor der RDN. Keiner dieser Unterschiede war jedoch signifikant.

Auch die ACTH-Werte blieben während des gesamten Testablaufes mehr oder weniger konstant. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Testzeitpunkt 1 und 2 festgestellt werden. Außerdem zeigte sich auch nach der Stressexposition, sowohl vor als auch nach RDN, kein signifikanter Anstieg der ACTH-Werte.

Die HPA-Antwort ist stark abhängig von der Tageszeit. Es gibt Hinweise darauf, dass es nachmittags zu einer höheren Cortisol-Ausschüttung durch den im TSST hervorgerufenen psychosozialen Stress kommt als vormittags (Kudielka, Schommer, Hellhammer, & Kirschbaum, 2004), obwohl die Cortisol-Konzentration physiologischerweise morgens am höchsten ist. Es wurde daher darauf geachtet, dass bei allen Patienten, soweit möglich, um ca. 8.30 Uhr morgens mit der Durchführung des Tests begonnen wurde.

Obwohl in vielen Studien Cortisol als der beste Parameter für die Messung der HPA-Antwort ermittelt werden konnte, wurde auch eine enorme interindividuelle Variation in der Stressantwort festgestellt. Diese Variation ist begründet auf demografischen Unterschieden wie Alter und Geschlecht sowie biologischen und psychologischen Unterschieden, darunter z.B. Unterschiede in der Persönlichkeit. Auch eine unterschiedliche medikamentöse Behandlung nimmt Einfluss auf die Stressantwort (Foley & Kirschbaum, 2010).

In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Cortisol-Anstieg unter Stress. Dabei gilt der TSST als verlässliches Tool in der Erzeugung von Stress. Kirschbaum et al. stellten bei gesunden Probanden in Zusammenhang mit dem TSST einen signifikanten Anstieg der Cortisol-Konzentration im Blut fest (C Kirschbaum et al., 1993).

Die Vielzahl von Einflussfaktoren, denen die Cortisol-Konzentration unterliegt, ist höchstwahrscheinlich die Ursache dafür, dass sich in dem kleinen Kollektiv von nur 11 Patienten keine signifikanten Unterschiede in den ermittelten Werten für Cortisol und ACTH zeigten. Die renale Denervation beeinflusste die Ausschüttung von Cortisol oder ACTH ins Blut in unserer Studie also nicht.

Veränderungen in der SAM-Achse

Auch die Messungen der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin als Parameter der SAM-Achse zeigten keine signifikanten Änderungen der Werte. Vor der renalen Denervation lag die Adrenalin-Konzentration paradoxerweise sogar tendenziell etwas niedriger als nach RDN. Eigentlich würde man nach Denervation sympathischer Nervenfasern eine Ausschüttung von Katecholaminen unter Stress erwarten. Brinkmann et al. beobachteten in ihrer Studie ebenfalls eine umgekehrte Korrelation zwischen Änderungen im systolischen Blutdruck und den Änderungen in Katecholamin-Konzentrationen. Es scheint, dass eine umgekehrte Korrelation zwischen den Blutdruckveränderungen und den Änderungen in MSNA und Katecholaminen bestünde (Brinkmann et al., 2012). Das bedeutet, dass obwohl der Blutdruck nach der renalen Denervation gesunken ist, die Katecholamin-Ausschüttung ins Blut trotzdem erhöht oder unverändert sein kann. Ein scheint also, als würde eine renale Sympathikusdenervation keine konsistente zentrale Sympathikolyse bewirken. Mögliche Erklärungen dafür sind laut Brinkmann et al., dass es bei einer renalen Sympathikusdenervation mit Radiofrequenzablation zu keiner vollständigen Denervation der renalen sympathischen Fasern kommt oder, dass der Behandlungserfolg dieser Intervention von Patient zu Patient sehr individuell sein kann (Brinkmann et al., 2012).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei unserer Studie. In unserer Studienpopulation lag die Konzentration von Adrenalin nach der renalen Denervation im Mittel minimal höher als davor. Die Noradrenalin-Konzentrationen blieben unverändert. Die Ergebnisse zeigen nicht wie vor Studienbeginn erwartet nach einer renalen Denervation eine niedrigere Katecholaminausschüttung unter Stress. Jedoch ist diese Beobachtung aufgrund der kleinen Population von nur 11 Patienten nur eingeschränkt aussagekräftig.

Des Weiteren ist eine Beurteilung unter einer fortgesetzten Einnahme von Beta-Blockern und ACE-Hemmern schwierig. Diese antihypertensiv wirksamen

Medikamente verringern den Sympathikotonus und beeinflussen daher unabhängig von einer renalen Sympathikusdenervation die Ausschüttung von Katecholaminen ins Blut. Die ACE-Hemmer und Beta-Blocker wurden nach renaler Denervation in unveränderter Dosis weiter eingenommen. Des Weiteren gibt inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Ausschüttung von Katecholaminen ins Blut.

Die Hypothese, dass eine renale Denervation eine Änderung in den Konzentrationen der unter Stressexposition ausgeschütteten Hormone wie Katecholamine, Cortisol oder ACTH hervorruft, konnte demnach nicht bestätigt werden.

Diese Tatsache ist überraschend, da durch die renale Denervation sympathische Nervenfasern in den Nierengefäßen verödet werden. Es wurde daher vermutet, dass durch die Denervation dieser Nervenfasern auch die Konzentration der Stresshormone sinken würde. Eventuell wird die Ausschüttung durch andere sympathische Fasern kompensiert oder die renale Denervation erfasst nicht alle renalen Nervenstrukturen. Auch eventuelle Fehler bei der Blutentnahme, der Zentrifugierung und der abschließenden Analytik können die Ergebnisse beeinflusst haben.

4.3 Stärken und Schwächen der aktuellen Studie

Zu den Stärken des psychosomatischen Teils der Studie kann sicherlich die Ausführlichkeit der psychometrischen Diagnostik gezählt werden. Es wurde eine Vielzahl validierter Fragebögen verwendet und somit ein breites Bild der psychischen Befindlichkeit der Patienten gezeichnet. Es wurde deutlich, dass die Ablation renaler Sympathikusfasern zu einer verringerten mentalen Stressreaktivität führt. So konnten bereits in der Literatur beschriebene Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die mentale Stressreaktivität durch die Ergebnisse der aktuellen Studie unterstützt werden.

Des Weiteren ist die Studienlage zu Beeinflussung psychischer Befindlichkeit und der Stressreaktivität durch eine Denervation renaler Sympathikusfasern bisher relativ dünn. Lediglich eine 2012 erschienene Studie zur Beurteilung der Effekte einer renalen Denervation auf die Lebensqualität und eine 2013 erschienene Studie,

welche die Parameter Angst, depressive Symptome, Lebensqualität und Stress bei therapierefraktären Hypertonikern vor und nach einer renalen Denervation untersuchte, wurden bisher zu dieser Thematik durchgeführt (G. W. Lambert et al., 2012; Lenski et al., 2013).

Ein Schwachpunkt der Studie ist die geringe Patientenzahl von nur 11 Patienten. Jedoch wird diese Zahl durch die Tatsache gerechtfertigt, dass die renale Denervation auch heute noch einen relativ seltenen Eingriff darstellt. Von dem Anteil der Patienten mit therapierefraktärer essentieller Hypertension, die sich in Ulm einem solchem Eingriff unterzogen haben, verweigerte außerdem eine Vielzahl der Patienten die Teilnahme an der Studie. Zudem nahmen 39% der Patienten, darunter hauptsächlich Frauen, nach Testzeitpunkt 1 nicht mehr weiter am psychosomatischen Teil der Studie teil und konnten daher nur teilweise in der Auswertung berücksichtigt werden.

Außerdem kann das Fehlen einer Kontrollgruppe als Schwachpunkt gewertet werden. Der Vergleich der bisher in dieser Studie erhobenen Daten mit einer gesunden Kontrollgruppe ist jedoch bereits in Arbeit.

Als ein weiterer Schwachpunkt der Studie kann die Wiederholung des TSST nach 3 Monaten genannt werden. Es ist nicht bewiesen, dass es bei Wiederholung des Tests zu keiner Adaptation an die Stresssituation kommt. Die Stressantwort könnte also bei Wiederholung des TSST dementsprechend geringer ausfallen. Jedoch wurde durch Fragebögen wie *PASA* und *VAS* gezeigt, dass der TSST auch beim zweiten Mal genauso bedrohlich und herausfordernd empfunden wurde wie beim ersten Mal. Außerdem wurde, wie bereits erwähnt, der TSST im Gruppensetting als nützliches Instrument beurteilt, um auch wiederholt mentale Stressantworten hervorzurufen (Boesch et al., 2014).

Zuletzt kann noch angeführt werden, dass die Auswahl der eingesetzten psychometrischen Fragebögen trotz einer bereits bedeutenden Anzahl an Fragebögen, noch erweitert hätte werden können. So konnte zum Beispiel keine Einschätzung der „trait anxiety“ bei therapierefraktären Hypertonikern ermittelt werden, da nur der STAI-S, also ein Fragebogen, welcher die situativ empfundene Angst erfragt, eingesetzt wurde. Auch wurde kein Fragebogen eingesetzt, welcher die Lebensqualität bei therapierefraktären Hypertonikern erfragt und ob diese sich nach der renalen Denervation subjektiv bessert.

4.6 Schlussfolgerung

Anhand der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie vor Durchführung einer renalen Denervation viel stressreaktiver sind als Männer mit dieser Erkrankung. Damit unterstützt die Studie bereits in der Literatur beschriebene ähnliche Beobachtungen zum Geschlechterunterschied in der Stressreaktivität. Ein Vergleich zwischen Männern und Frauen nach renaler Denervation konnte aufgrund der hohen Abbruchrate unter den weiblichen Testteilnehmerinnen bisher leider nicht durchgeführt werden. Im Vergleich der Patienten vor und nach renaler Denervation zeigte sich, dass eine renale Denervation über einen noch ungeklärten Mechanismus zu einer Verbesserung der psychischen Befindlichkeit bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie führte. Der Blutdruck hingegen besserte sich nach einer renalen Denervation nicht signifikant. Auch die Ausschüttung von Stresshormonen, darunter Katecholamine, Cortisol und ACTH, ins Blut wurde überraschenderweise in dieser Studie durch eine renale Denervation nicht beeinflusst.

Trotz der ausbleibenden signifikanten Blutdrucksenkung konnte gezeigt werden, dass die renale Denervation durchaus Effekte auf die psychische Befindlichkeit hatte und sich diese signifikant besserte. Die Patienten in der vorliegenden Studie profitierten im Mittel also von der renalen Denervation, auch wenn die Veränderungen im Blutdruckverhalten nicht so ausgeprägt ausgefallen waren wie erhofft. Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist die renale Denervation weiterhin als Verfahren in der Behandlung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie zu empfehlen. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob sich die renale Sympathikusdenervation als Verfahren in der Behandlung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie weiter etablieren wird oder ob diese Behandlungsstrategie in Zukunft wieder an Bedeutung verlieren wird.

5. Zusammenfassung

Mit der renalen Sympathikusdenervation steht ein relativ neues, nebenwirkungsarmes und doch umstrittenes Verfahren zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei therapierefraktären Patienten zur Verfügung. Durch die interventionelle Ablation der renalen sympathischen Fasern mithilfe eines spezifischen Ablationskatheters soll der systemische Sympathikotonus gesenkt und so eine Verbesserung der therapierefraktären Hypertension erreicht werden. Ziel unserer Studie war es, das subjektive Stresserleben sowie das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz der Patienten mit therapierefraktärer, arterieller Hypertonie zu zwei verschiedenen Testzeitpunkten, kurz vor und 3 Monate nach Durchführung einer renalen Denervation, zu vergleichen. Wir untersuchten auch ob die renale Denervation die Ausschüttung von Stresshormonen ins Blut unter Stressexposition beeinflusst. Zusätzlich verglichen wir die Unterschiede im subjektiven Stresserleben und im Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz zwischen Männern und Frauen mit therapierefraktärer Hypertonie vor Durchführung einer renalen Denervation.

18 Patienten (12 Männer, 6 Frauen) mit therapierefraktärer Hypertonie, bei denen eine renale Denervation durchgeführt wurde, konnten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden. 5 Patientinnen brachen die Studie laut eigenen Angaben aufgrund zu hoher subjektiver Belastung durch den durchgeführten Stresstest bereits nach Testzeitpunkt 1 ab und zwei Patienten erschienen ohne Angabe von Gründen nicht mehr zu Testzeitpunkt 2. Daher nahmen nur 11 Patienten zu beiden Testzeitpunkten am ‚Trier Social Stress Test‘ teil. Dieser stellt ein validiertes Testverfahren zur Induktion von mentalem Stress dar und setzt sich aus einer freien Rede und einem Rechentest zusammen. Der Proband muss vor einem Gremium aus 2-3 neutralen, weißbekittelten Personen vorsprechen. Die Blutdruck- und Pulswerte wurden kurz vor und zu fünf verschiedenen Zeitpunkten nach dem Trier Social Stress Test gemessen. Zu den gleichen Zeitpunkten wurde Blut aus einer Venenverweilkanüle zur Bestimmung der Stresshormone Cortisol und Adrenocorticotropin sowie der Katecholamine entnommen. Das subjektive Stress- und Krankheitserleben wurde unter anderem mithilfe verschiedener psychometrischer Fragebögen, darunter beispielsweise *HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale)*, *STAI-S (State-Trait Anxiety Inventory-S)*, *BL (Beschwerdeliste)*, *PASA (Primary Appraisal Secondary*

Appraisal) und VAS (*Visuellen Analogskala*), erfasst.

Es konnte ein deutlicher Unterschied in der subjektiven Stressreaktivität von Frauen und Männern vor Durchführung der renalen Denervation festgestellt werden. Bereits die hohe Abbruchrate von 83% verdeutlicht, dass die weiblichen Testteilnehmer schlechter mit der gestellten Aufgabe umgehen konnten. Auch im Blutdruckverhalten zeigten sich Unterschiede zwischen Männern und Frauen. So lagen die systolischen Blutdruckwerte bereits vor Stressexposition deutlich höher und der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz stiegen bei den weiblichen Testteilnehmerinnen unter Stressexposition deutlich stärker an.

Im Vergleich der Patienten vor und 3 Monate nach renaler Denervation zeigten sich deutliche Verbesserungen in der mentalen Stressreaktivität. Sowohl die Angst- und Depressivitätswerte, die mithilfe der *Hospital Anxiety and Depression Scale* erhoben worden waren, als auch die Skalenwerte für subjektiv erlebten Stress (*Perceived Stress Scale*) zeigten einen signifikanten Abfall zu Testzeitpunkt 2. Die Auswertung des *State Trait Anxiety Inventory für situativ empfundene Angst* ergab, dass sich Patienten zu Testzeitpunkt 1 im Vergleich zu Testzeitpunkt 2 nach der Stressexposition viel angespannter fühlten. Körperliche Beschwerden wie z. B. Kopfschmerzen, erhoben anhand der *Beschwerdenliste*, hatten 3 Monate nach dem Eingriff signifikant abgenommen.

Der systolische Blutdruck zeigte unter Stressexposition nach der renalen Denervation einen signifikant geringeren Anstieg an als davor ($p=0.040$). Der diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz änderten sich jedoch kaum. Auch in der Ausschüttung der Stresshormone zeigten sich überraschenderweise keine signifikanten Änderungen nach Durchführung einer renalen Denervation.

Die Ergebnisse, insbesondere der Psychometrie, zeigen, dass sich die untersuchten Patienten nach einem derartigen Eingriff subjektiv weniger gestresst fühlten und auch körperlich weniger auf Stress reagierten. Vieles deutet darauf hin, dass eine Modulation des peripheren sympathischen Nervensystems zu einer Verbesserung der subjektiven Empfindlichkeit führt. Die renale Denervation erbrachte zwar insgesamt keine signifikante Blutdruckverbesserung, führte jedoch zu einer signifikanten Verbesserung der mentalen Stressreaktivität und sollte daher trotz Ausbleiben einer signifikanten Blutdrucksenkung weiterhin als mögliche Option in der Behandlung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie in Betracht gezogen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Allen, M. T., Stoney, C. M., Owens, J. F., & Matthews, K. A. (1993). Hemodynamic adjustments to laboratory stress: the influence of gender and personality. *Psychosomatic Medicine*, 55, 505–517.
2. Azizi, M., Steichen, O., Frank, M., Bobrie, G., Plouin, P. F., & Sapoval, M. (2012). Catheter-based radiofrequency renal-nerve ablation in patients with resistant hypertension. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 43, 293–299.
3. Bajkó, Z., Szekeres, C. C., Kovács, K. R., Csapó, K., Molnár, S., Soltész, P., Nyitrai, E., Magyar, M. T., Oláh, L., Bereczki, D., Csiba, L. (2012). Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension. *Journal of the Neurological Sciences*, 317, 112–116.
4. Barajas, L. (1978). Innervation of the renal cortex. *Federation Proceedings*, 37, 1192–1201.
5. Bello-Reuss, E., Trevino, D. L., & Gottschalk, C. W. (1976). Effect of Renal Sympathetic Nerve Stimulation. *Journal of Clinical Investigation*, 57, 1104–1107.
6. Bhatt, D. L., Kandzari, D. E., O'Neill, W. W., D'Agostino, R., Flack, J. M., Katzen, B. T., Leon, M. B., Liu, M., Mauri, L., Negoita, M., Cohen, S. A., Oparil, S., Rocha-Singh, K., Townsend, R. R., Bakris, G. L. (2014). A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 370, 1393–1401.
7. Boesch, M., Sefidan, S., Ehlert, U., Annen, H., Wyss, T., Steptoe, A., & La Marca, R. (2014). Mood and autonomic responses to repeated exposure to the Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G). *Psychoneuroendocrinology*, 43, 41–51.
8. Bolger, N., & Zuckerman, A. (1995). A Framework for Studying Personality in the Stress Process. *Journal of Personality and Social Psychology*, 69, 890–902.

9. Brinkmann, J., Heusser, K., Schmidt, B. M., Menne, J., Klein, G., Bauersachs, J., Haller, H., Sweep, F. C., Diedrich, A., Jordan, J., Tank, J. (2012). Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: Prospective case series. *Hypertension*, 60, 1485–1490.
10. Buckley, T. M., & Schatzberg, A. F. (2005). On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 3106–3114.
11. Calhoun, D. A., Jones, D., Textor, S., Goff, D. C., Murphy, T. P., Toto, R. D., White, A., Cushman, W. C., White, W., Sica, D., Keith, F., Giles, T. D., Falkner, B., Carey, R. M. (2008). Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 51, 1403–1419.
12. Campese, V. M., & Kogosov, E. (1995). Renal Afferent Denervation Prevents Hypertension in Rats With Chronic Renal Failure. *Hypertension*, 25, 878–882.
13. Campese, V. M., Kogosov, E., & Koss, M. (1995). Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis*, 26, 861–865.
14. Carris, N. W., & Smith, S. M. (2015). Quality of Life in Treatment-Resistant Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 17, 1-8
15. Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 385–396.
16. Crawford, J. R., Henry, J. D., Crombie, C., & Taylor, E. P. (2001). Normative data for the HADS from a large non-clinical sample. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, 40, 429–434.
17. Crile, G. (1938). The clinical results of celiac ganglionectomy in the treatment of essential hypertension. *Annals of Surgery*, 107, 909–916.
18. Day, W. H. (2013). World Health Day 2013. A Global Brief on Hypertension, 9-15.

19. Dibona, G. F. (2002). Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 11, 197–200.
20. DiBona, G. F. (2003). Neural Control of the Kidney: Past, Present, and Future. *Hypertension*, 41, 621–624.
21. Dibona, G. F. (2013). Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*, 61, 556–560.
22. Dibona, G. F., & Esler, M. (2010). Translational medicine : the antihypertensive effect of renal denervation, 245–253.
23. Esler, M. (2010). The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 108, 227–237.
24. Esler, M. (2015). The Sympathetic Nervous System in Hypertension: Back to the Future? *Current Hypertension Reports*, 17:11, 1-7.
25. Esler, M. D., Krum, H., Schlaich, M., Schmieder, R. E., Böhm, M., & Sobotka, P. a. (2012). Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: One-year results from the symplicity htn-2 randomized, controlled trial. *Circulation*, 126, 2976–2982.
26. Esler, M., Eikelis, N., Schlaich, M., Lambert, G., Alvarenga, M., Dawood, T., Kaye, D., Barton, D., Pier, C., Guo, L., Brenchley, C., Jennings, G., Lambert, E. (2008). Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: Presence of biological markers of stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 35, 498–502.
27. Ewen, S., Mahfoud, F., Linz, D., Pöss, J., Cremers, B., Kindermann, I., Laufs, U., Ukena, C., Böhm, M. (2014). Effects of Renal Sympathetic Denervation on Exercise Blood Pressure, Heart Rate, and Capacity in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*, 1–7.
28. Flor, H. (1991). Kurzer Fragebogen zur Erfassung von Belastungen. *Psychobiologie Des Schmerzes*, Huber, Bern.
29. Foley, P., & Kirschbaum, C. (2010). Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings.

- Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35, 91–96.
30. Friedman, R., Schwartz, J. E., Schnall, P. L., Landsbergis, P. a, Pieper, C., Gerin, W., & Pickering, T. G. (2001). Psychological variables in hypertension: relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosomatic Medicine*, 63, 19–31.
 31. Gaab, J. (2009). PASA - Primary appraisal secondary appraisal. *Verhaltenstherapie*, 19, 114–115.
 32. Gerc, V., & Buksa, M. (2013). Are We on the Path to Solve the Enigma of Resistant Hypertension: Renal Sympathetic Denervation. *Medical Archives*, 67, 454-459.
 33. Gradman, A. H. (2011). Renal nerve ablation for resistant hypertension. *Current Hypertension Reports*, 13, 173–175.
 34. Grassi, G. (2009). Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: Achievements and perspectives. *Hypertension*, 54, 690–697.
 35. Grüner, P., Koppelstätter, C., Mc, B., Jh, H., Brussee, H., Hohenstein, K., Lambert, T., Auer, J., Hoppe, U.C., Eber, B. (2013). Sympathikusdenervierung : Neues aus der Medizintechnik. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2013; 17 (3), 110-116
 36. Hellhammer, J., & Schubert, M. (2012). The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 119–124.
 37. Herdegen, T. (n.d.). *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*.
 38. Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20, 78–84.
 39. Hinz, A., Daig, I., Petrowski, K., & Brähler, E. (2012). Die Stimmung in der deutschen Bevölkerung: Referenzwerte für den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen MDBF. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 62, 52–57.
 40. Hoobler, S. W., Manning, J. T., Paine, W. G., McClellan, S. G., Helcher, P. O., Renfert, H., Peet, M. M., Kahn, E. A. (1951). The effects of splanchnicectomy

- on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation*, 4, 173–183.
41. Jacobi, J., & Schmieder, R. E. (2004). Volkskrankheit Hypertonie – „Deutschland ist Europameister“. *Bayerisches Ärzteblatt*, 564–568.
 42. Kaplan, N. (2005). Resistant Hypertension. *Journal of Hypertension*, 23, 1441–1444.
 43. Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. (2005). Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*, 365, 217–223.
 44. Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Whelton, P. K., & He, J. (2004). Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *Journal of Hypertension*, 22, 11–19.
 45. Kelly, M. M., Tyrka, A. R., Anderson, G. M., Price, L. H., & Carpenter, L. L. (2008). Sex differences in emotional and physiological responses to the Trier Social Stress Test. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39, 87–98.
 46. Kirchheim, H., Ehmke, H., & Persson, P. (1989). Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion. *Klinische Wochenschrift*, 67, 858–864.
 47. Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The “Trier Social Stress Test”-a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76–81.
 48. Kirschbaum, C., Wust, S., & Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 54, 648–657.
 49. Kon, V. (1989). Neural control of renal circulation. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 15, 33–43.
 50. Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2000). Sex Differences in Human Stress Response. *Encyclopedia of Stress*, Volume 3, 424-429
 51. Kudielka, B. M., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to

- psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 983–992.
52. Lambert, E. a., & Lambert, G. W. (2011). Stress and its role in sympathetic nervous system activation in hypertension and the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*, 13, 244–248.
 53. Lambert, G. W., Hering, D., Esler, M. D., Marusic, P., Lambert, E. A., Tanamas, S. K., Shaw, J., Krum, H., Dixon, J. B., Barton, D. A., Schlaich, M. P. (2012). Health-Related Quality of Life After Renal Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*, 60, 1479–1484.
 54. Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., 1970) - Deutsche Version. Das State Trait Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI G Form X 1 und Fragebogen STAI G Form X 2).
 55. Lenski, D., Kindermann, I., Lenski, M., Ukena, C., Bunz, M., Mahfoud, F., & Böhm, M. (2013). Anxiety, depression, quality of life and stress in patients with resistant hypertension before and after catheter-based renal sympathetic denervation. *EuroIntervention*, 3, 700–708.
 56. Liman, T., Siebert, E., & Endres, M. (2010). Kopfschmerz und Bluthochdruck - Mythos und Evidenz. *Nervenarzt*, (April), 1–9.
 57. Lundberg, U. (2005). Stress hormones in health and illness: The roles of work and gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1017–1021.
 58. Mahfoud, F., Himmel, F., Ukena, C., Schunkert, H., Böhm, M., & Weil, J. (2011). Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108, 725–731.
 59. Mahfoud, F., Ukena, C., Schmieder, R. E., Cremers, B., Rump, L. C., Vonend, O., Weil, J., Schmidt, M., Hoppe, U. C., Zeller, T., Bauer, A., Ott, C., Blessing, E., Sobotka, P. A., Krum, H., Schlaich, M., Esler, M., Bohm, M. (2013). Ambulatory Blood Pressure Changes After Renal Sympathetic Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *Circulation*, 128, 132–140.
 60. Moses, L., Daniels, G. E., & Nickerson, J. L. (1956). Psychogenic Factors in

Essential Hypertension: Methodology and Preliminary Report. *Psychosomatic Medicine*, 18, 471–485.

61. Nasilowska-Barud, A., & Kowalik, M. (2004). Characteristics of depressive changes and anxiety in patients with essential hypertension. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio D: Medicina*, 59, 428–433.
62. Parati, G., & Esler, M. (2012). The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*, 33, 1058–1066.
63. Patel, H. C., Hayward, C., & Di Mario, C. (2014). SYMPLICITY HTN 3: The death knell for renal denervation in hypertension? *Global Cardiology Science & Practice*, 2014, 94–98.
64. Petermann, F. (2011). Hospital anxiety and depression scale, Deutsche version (HADS-D). *Zeitschrift Fur Psychiatrie, Psychologie Und Psychotherapie*.
65. Ram, C. V. C. (2006). Review of resistant hypertension. *Current Hypertension Reports*, 8, 398–402.
66. Rensing, L., Koch, M., Rippe, B., Rippe, V. (2006). *Mensch im Stress. Psyche, Körper, Moleküle*. Elsevier GmbH Spektrum Akademischer Verlag, München.
67. Sarafidis, P. A. (2011). Epidemiology of Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13, 523–528.
68. Schirpenbach, C., & Reincke, M. (2009). Epidemiology and etiology of therapy-resistant hypertension. *Der Internist*, 50, 7–16.
69. Schlaich, M. P., Krum, H., & Sobotka, P. a. (2010). Renal sympathetic nerve ablation: The new frontier in the treatment of hypertension. *Current Hypertension Reports*, 12, 39–46.
70. Schmieder, R. E., Grassi, G., & Kjeldsen, S. E. (2013). Patients with treatment-resistant hypertension report increased stress and anxiety: a worldwide study. *Journal of Hypertension*, 31, 610–615.
71. Schulz, P., Jansen, L. J., & Schlotz, W. (2005). Stressreaktivität: Theoretisches Konzept und Messung. *Diagnostica*, 51, 124–133.

72. Schulz, U., & Schwarzer, R. (2003). Social Support in Coping with Illness: The Berlin Social Support Scales (BSSS). *Diagnostica*, 49(BSSS), 73–82.
73. Selye, H. (1998). A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10, 230–231.
74. Steptoe, A., & Willemsen, G. (2004). The influence of low job control on ambulatory blood pressure and perceived stress over the working day in men and women from the Whitehall II cohort. *Journal of Hypertension*, 22, 915–920.
75. Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., & Eid, M. (1997). *Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)*. Hogrefe, Verlag Für Psychologie, Göttingen, Deutschland.
76. Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic – pituitary – adrenal axis , neuroendocrine factors and stress, 53, 865–871.
77. Tsioufis, C. P., Papademetriou, V., Dimitriadis, K. S., Kasiakogias, A., Tsiachris, D., Worthley, M. I., Sinhal, A. R. , Chew, D. P., Meredith, I. T., Malaiapan, Y., Thomopoulos, C., Kallikazaros, I., Tousoulis, D., Worthley, S. G. (2015). Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Twenty-four month results of the EnligHTN™ I first-in-human study using a multi-electrode ablation system. *International Journal of Cardiology*, 201, 345–350.
78. Turnbull, a V, & Rivier, C. L. (1999). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiological Reviews*, 79, 1–71.
79. Ukena, C., Mahfoud, F., Spies, A., Kindermann, I., Linz, D., Cremers, B., Laufs, U., Neuburger, H-R., Böhm, M. (2013). Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *International Journal of Cardiology*, 167, 2846–2851.
80. von Zerssen, D. (1976). *Die Beschwerden-Liste Manual*. Beltz Test GmbH, München.
81. Wells, K. B., Golding, J. M., & Burnam, M. a. (1989). Affective, substance use, and anxiety disorders in persons with arthritis, diabetes, heart disease, high

blood pressure, or chronic lung conditions. *General Hospital Psychiatry*, 11, 320–327.

82. Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Hogrefe, Göttingen, Germany.

83. Zanchetti, A. S. (1977). Neural Regulation of Renin Release: Experimental Evidence and Clinical Implications in Arterial Hypertension. *Circulation*, 56, 691–698.

Danksagung

Ich möchte mich besonders bei Frau Prof. Dr. med. Christiane Waller für die sehr gute und zuverlässige Betreuung und die langjährige Unterstützung bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Edit Rottler bedanken, die mich kontinuierlich unterstützt hat und besonders viel Geduld in den unzähligen Sitzungen mit mir gezeigt hat.

Ich möchte mich auch bei allen Personen bedanken, die während der vielen Versuchstage als Jury ausgeholfen haben. Hier ganz besonderen Dank an Ann-Cathrin Bischof, Alex Demel und Heidi Kuhfs.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinen Freunden für die Motivation Weiterzumachen, das Verständnis für die vielen Rückschläge und die uneingeschränkte Unterstützung während der ganzen Zeit danken.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Eva Theresa Apelman
Geburtsjahr: 1988
Geburtsort: Ludwigsburg

Assistenzarztausbildung:

1. Februar 2016 – 31.01.2017 – Assistenzärztin, Krankenhaus Barmherzige Brüder
München, Abteilung für Viszeralchirurgie
seit 1. Februar 2017 Assistenzärztin, Krankenhaus Barmherzige Brüder
München, Abteilung für Innere Medizin

Hochschulausbildung:

Oktober 2008 – Mai 2015 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
September 2010 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juni 2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2015 Erhalt der Approbation

Schulbildung:

September 1999 – Mai 2008 Besuch des Lise-Meitner-Gymnasiums, Remseck
am Neckar
Juni 2008 Erhalt der Allgemeinen Hochschulreife

Praktisches Jahr

Mai 2014 – September 2014 Erstes Tertial: Pädiatrie, Universitätsklinikum Ulm
September 2014 – Dezember 2014 Zweites Tertial: Chirurgie, L'Hôpital L'Archet, L'Hôpital
St. Roch, Nizza, Frankreich
Januar 2015 – April 2015 Drittes Tertial: Innere Medizin, Kantonsspital St.
Gallen, St. Gallen, Schweiz

Famulaturen:

Februar 2011

Unfallchirurgie, Klinikum Ludwigsburg

März 2011

Neurologie, Universitätsklinikum Ulm

August 2011

Urologie/ Allgemeinchirurgie, Tongji Hospital, Shanghai,
China

März 2012

Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Eppendorf,
Hamburg

München, 14.12.2017