

## **Abschlussbericht zum Projekt**

# **„Additive Effekte des Hildesheimer Gesundheitstrainings (HGT) bei Patienten mit arterieller Hypertonie und kompensierter Niereninsuffizienz“**

I. Alisch

M. Bargfeldt

G.A. Müller

E. Schulz

R. Sievers

G. Unterberger

# Inhalt

1.	Einleitung: Die Ausgangslage für diese Studie	4
2.	Die Logik mentaler Interventionen	5
3.	Hypertonie und kompensierte Niereninsuffizienz	8
3.1.	Hypertonie	8
3.1.1.	Definition und Diagnosesicherung	8
3.1.2.	Epidemiologie	11
3.1.3.	Ätiologie	11
3.2.	Endorganschäden/Nieren	12
3.3.	Therapie	14
3.3.1.	Vorwort	14
3.3.2.	Indikationen zur Therapie	15
3.3.3.	Behandlungsziel	19
3.3.4.	Allgemeinmaßnahmen	19
3.3.5.	Psychotherapeutische Verfahren	19
3.3.6.	Medikamentöse Therapie	21
3.3.7.	Therapieresistente Hypertonie	23
3.3.8.	Langzeitbetreuung des Hypertoniepatienten	24
3.4.	AT-1-Rezeptor-Antagonisten	24
3.4.1.	Renin-Angiotensin-System	24
3.4.2.	Medikamente	31
3.4.3.	Unterschiede von AT1-Rezeptorantagonisten zu anderen Antihypertensiva	32
3.4.4.	Valsartan	33
3.5.	Angriffspunkte für mentale Interventionen	34
4.	Das Hildesheimer Gesundheitstraining	36
4.1.	Das Besondere am Hildesheimer Gesundheitstraining	36
4.2.	Kurzbeschreibung des Hildesheimer Gesundheitstrainings bei Hypertonie und kompensierter Niereninsuffizienz	39
4.2.1.	Wesentliche Elemente der 8 Einheiten des HGTs bei arterieller Hypertonie und kompensierter Niereninsuffizienz im Überblick	40
5.	Die Durchführung der Untersuchung	42
5.1.	Die inhaltliche Abstimmung mit dem Kooperationspartner	42
5.2.	Die Patientengewinnung für die Untersuchung	43
5.3.	Untersuchungsorganisation	45
5.4.	Besonderheiten bei der Durchführung der Untersuchung	46
5.5.	Erfahrungen mit den neuen Materialien	47
5.6.	Die Gruppeneinteilung	48
6.	Ergebnisse bei Blutdruck und Nierenfunktion	53
6.1.	Die Ausgangslage	53

6.2. Die Entwicklung des Blutdrucks	53
6.2.1. Einzelmessungen des Blutdrucks	53
6.2.2. Ergebnisse der 24h-Blutdruckmessung	55
6.2.3. Fazit	59
6.3. Die Entwicklung der Nierenfunktion	60
6.4. Medikamentenkonsum	61
7. Ergebnisse bezüglich Stress und Belastungsemotionen	64
7.1. Beschwerden	64
7.2. Nervosität und innere Anspannung	65
7.3. Entspannung	66
7.4. Stimmungslage	67
7.5. Fazit	68
8. Die Lebensqualität und die Zufriedenheit mit der Behandlung insgesamt und dem Hildesheimer Gesundheitstraining im besonderen	70
8.1. Lebenszufriedenheit	70
8.2. Einschränkung der Lebensqualität durch die Erkrankung	71
8.3. Die Einschätzung der Erkrankungsschwere	72
8.4. Die Zufriedenheit mit der Behandlung	73
8.5. Einstellungen zu mentalen Verfahren und zum HGT	74
9. Zusammenfassung	76
Literaturverzeichnis	78
Mentale Verfahren und Gesundheit	78
Arbeitspapiere und Veröffentlichungen zu den bisherigen HGT-Studien	79
Literatur zur Hypertonie	80

## 1. Einleitung: Die Ausgangslage für diese Studie

Medizinisch stellt die arterielle Hypertonie einen bedeutenden Risikofaktor für Ereignisse wie Schlaganfall, Herzinfarkt und Niereninsuffizienz dar. Die derzeit übliche Bluthochdrucktherapie wird allerdings weder der physiologischen noch der sozialen und wirtschaftlichen Bedeutung dieser Erkrankung gerecht. Arbeiten medizinischer Arbeitsgruppen legen es nahe, daß bereits **relativ niedrig strukturierte**, komplementär zu medikamentöser Therapie eingesetzte hypnotische oder autogene Trainingsverfahren zu additiven positiven Effekten für den Verlauf chronischer Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems führen.

Welche Effekte lassen sich aber mit einem **komplexen**, psychotherapeutisch angelegten und zeitlich eng begrenzten Gesundheitstraining erzielen, das einerseits mit psychologischen Mitteln direkt an Symptomen der Erkrankung arbeitet, andererseits aber auch das psychische Umfeld des Hochdrucks miteinbezieht, indem es über die Entspannung hinaus auch an Stressreaktionen, Risikoverhalten, inneren Konflikte, Krankheitsgewinnen, der mangelnden Compliance usw. arbeitet?

Mit dem Hildesheimer Gesundheitstraining (HGT) stand ein systematisch entwickeltes und bei verschiedenen Erkrankungen überprüftes Gruppentrainingsverfahren zur Verfügung, das diesem Kriterium entsprach. Die neu entwickelte Variante für arterielle Hypertonie und kompensierte Niereninsuffizienz konnte auf das vorliegende HGT - Basismaterial zurückgreifen und wurde für diese Studie um eine Reihe spezifischer Elemente ergänzt, die dem psychischen Hintergrund und dem physiologischen Krankheitsgeschehen entsprechen.

Ziel der Studie war unter anderem die Beantwortung folgender Fragen:

Lässt sich die Effektivität der medizinischen Behandlung der Hypertonie durch den komplementären Einsatz des HGTs steigern?

Lassen sich durch mentale Verfahren Organschädigungen (oder deren Wahrscheinlichkeit) verringern?

Verbessert sich die Compliance?

Verbessert sich die Lebensqualität und die Zufriedenheit mit der Behandlung?

Und schließlich: Sind Einsparungen bei den Therapiekosten möglich?

## 2. Die Logik mentaler Interventionen

Auf den allgemeinen psychoneuroimmunologischen und psychosomatischen Hintergrund mentaler Interventionen möchten wir hier nicht näher eingehen, da wir die Zusammenhänge zwischen emotionalen Reaktionen, Stress und Immunreaktionen als bekannt voraussetzen und die spezifischen Möglichkeiten der Förderung von Heilungsprozessen bei Hochdruck im Folgenden ausgeführt werden.

Stattdessen möchten wir in aller Kürze die Logik verdeutlichen, die hinter unserer Entwicklung mentaler Verfahren steckt. Ausgangspunkt ist dabei

- die Diagnose einer Erkrankung und
- die psychosomatische und psychoneuroimmunologische Analyse der Erkrankung.

Letztere ist notwendig, um die Möglichkeiten mentaler Interventionen abschätzen zu können; eine enge physiologische Sicht der Erkrankung, die systemische Einflüsse ausblendet, würde kaum Anhaltspunkte liefern.

Aus dieser Analyse lassen sich Strategien die zur Förderung von Heilungsprozessen ableiten. Eine zentrale Strategie, die gerade bei chronischen und potentiell lebensbedrohlichen Erkrankungen immer notwendig ist, betrifft emotionale oder gelernte Hemmungen der Selbstheilung. Treten beispielsweise in der Folge massiver innerer oder sozialer Konflikte Stress oder depressive Verstimmungen auf, so werden diese angegangen. Phasen tiefer Entspannung und mentales Training hingegen erhöhen Heilungschancen signifikant (für eine Zusammenstellung der hier einschlägigen Forschungsbefunde für Hypertonie vgl. Ertle & Fahle 1996). Voraussetzung ist dafür oftmals, daß mit äußeren Belastungen und Stress schonender umgegangen werden kann (Reduktion der vegetativen Angespanntheit), innere Konflikte abgebaut und Fähigkeiten erworben werden, die eine "Innenwelt" schaffen helfen, welche das "Gesunden/Heilen" oder "Gesund bleiben" fördert. Es gilt, solche Vorgänge zu unterstützen und nicht durch Stressreaktionen und Angst zu behindern.

Um das zu ermöglichen, kann es notwendig werden, Überzeugungen, die eine Veränderung blockieren, zu entmachten und Krankheitsgewinne überflüssig zu machen. Wenn Patienten andere Ressourcen aktivieren können, um wichtige Ziele leichter zu erreichen als es bisher über die Erkrankung oder risikoreiche

Verhaltensweisen, die die Erkrankung fördern, möglich war, benötigen sie diese sehr problematischen Mittel nicht mehr und heilungsfördernde Prozesse lösen keine inneren Konflikte mehr aus. Dies macht einen stabilen Behandlungserfolg wahrscheinlicher.

Für diese Arbeit sind die Fähigkeiten, Überzeugungen und Visionen des Patienten die zentrale Ressource.

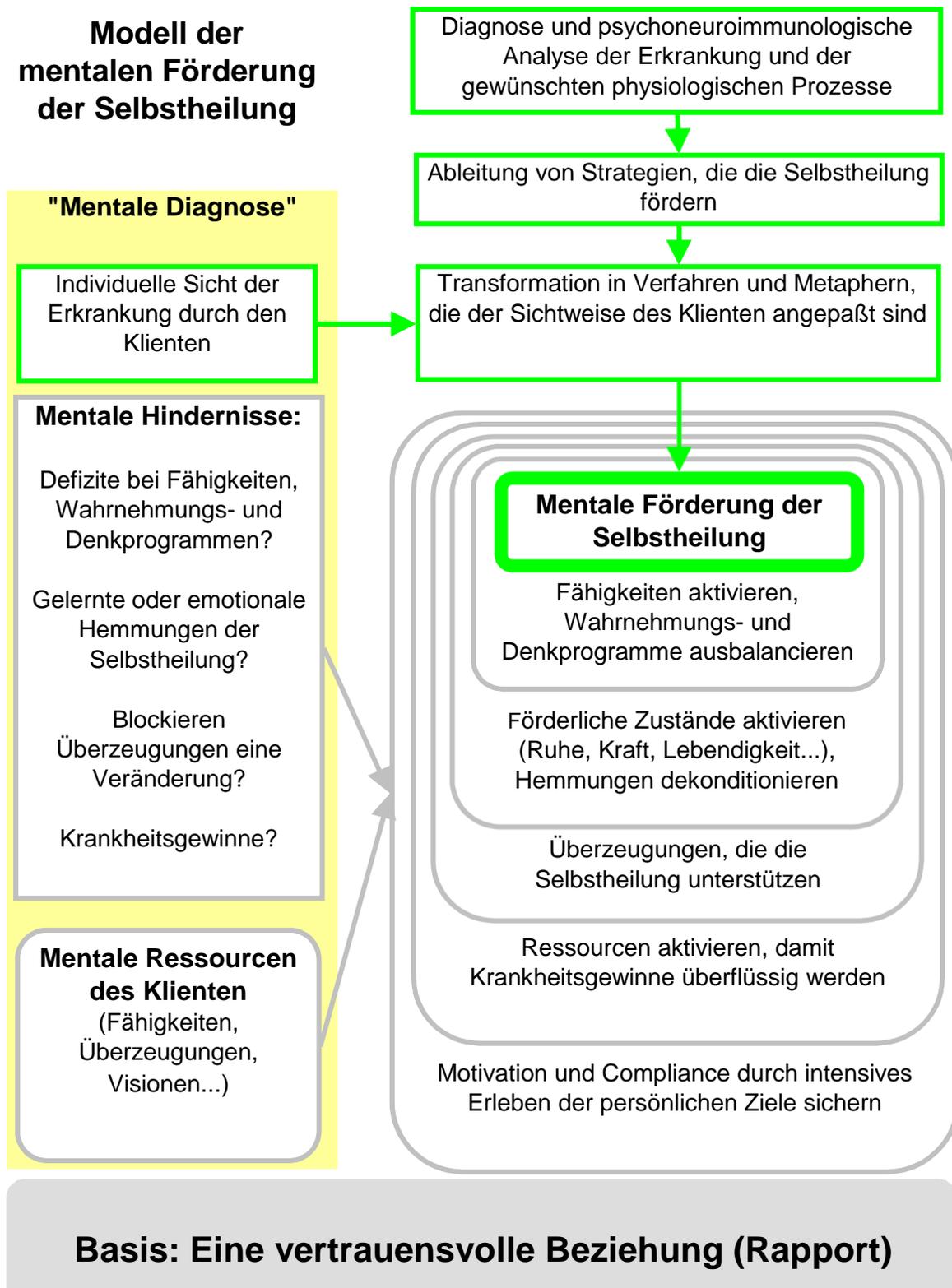
Ist so das psychische und emotionale Umfeld geklärt, so kann die eigentliche Stimulierung von Immunaktivitäten oder anderen heilungsfördernden Prozessen mit Hilfe von hypnotischen Suggestionen und inneren Bildern (Visualisierungen) oder Konditionierungen vorgenommen werden. Viele Untersuchungen zeigen inzwischen, dass erstaunlich weitgehende Beeinflussungen von Immunreaktionen möglich sind (siehe etwa Bongartz 1996, Achterberg 1996, Buske-Kirschbaum 1995 oder Rossi 1991).

Da die vorhandenen inneren Bilder und Vorstellungen des Patienten in einer Analogie zum Computer eine Art „Bedienungsfläche“ darstellen, werden Verfahren wirkungsvoller und begegnen weniger Widerstand, wenn sie diesen Vorstellungen des Patienten angepasst werden oder wenigstens mit sehr allgemeinen bildhaften Vorstellungen arbeiten, die vielen Menschen einer Kultur vertraut sind.

Diese Arbeit setzt ein hohes Maß an Sensibilität und Flexibilität voraus, die am Anfang derartiger Prozesse vor allem dafür eingesetzt werden muss, eine Beziehung zu erzeugen, die die Sicherheit gibt, in intensive innere Prozesse gehen zu können und dabei geschützt und sinnvoll begleitet zu werden. In der Tradition der Hypnose wird diese Form der Beziehung „Rapport“ genannt.

Zur Veranschaulichung haben wir diese Zusammenhänge, die in der Folge am Beispiel der Hypertonie hoffentlich noch sehr viel deutlicher werden, noch einmal als Flussdiagramm dargestellt:

# Modell der mentalen Förderung der Selbstheilung



## **3. Hypertonie und kompensierte Niereninsuffizienz**

### **3.1. Hypertonie**

#### **3.1.1. Definition und Diagnosesicherung**

Diagnostische Maßnahmen bei arterieller Hypertonie zielen darauf ab, die Diagnose „Hypertonie“ zu sichern, Risikofaktoren, Begleitumstände bzw. Begleiterkrankungen und hochdruckbedingte Organschäden, die sich auf den Blutdruck, Krankheitsverlauf sowie auf die Prognose der Patienten auswirken können, zu erfassen und Anhaltspunkte für eine sekundäre Hypertonie, d.h. organisch begründbare Hochdruckursachen, zu erhalten.

Im Rahmen einer schrittweisen Abklärung steht die Diagnosesicherung an erster Stelle. Die Hypertoniedefinition stellt die Grundlage der Diagnosesicherung dar. Unabhängig von klinischen, pathophysiologischen u.a. Klassifikationen gilt nach internationaler Übereinkunft ein Blutdruck ab 140/90 mm Hg als hyperten (WHO-Expertengremien, International Society of Hypertension) [189]. Dieser Grenzwert ist zwar willkürlich festgelegt, reflektiert jedoch epidemiologische und klinische Daten des Anstiegs kardiovaskulärer Folgeerkrankungen bzw. von Morbidität und Mortalität mit zunehmender Blutdruckhöhe.

Laut der amerikanischen Empfehlungen (Joint National Committee on High Blood Pressure der Vereinigten Staaten) [188] werden optimale Werte im systolischen Bereich von 120-130 mm Hg und im diastolischen Bereich von 80-85 mm Hg angegeben. Werte darüber, bis zur Schwelle von 140/90 mm Hg, werden als hochnormal eingestuft und bedürfen einer intensiveren Beobachtung. Auch die weiteren Schweregradeinteilungen der Hypertonie orientieren sich vordergründig an den Blutdruckwerten.

Eine etwas abweichende Schweregradeinteilung der Hypertonie besteht in Europa (WHO und International Society of Hypertension). Hier wird im normotonen Bereich nicht differenziert und es wird ein Borderline-Bereich aufgeführt (systolisch 140-159 mm Hg, diastolisch 90-94 mm Hg). Die Einteilung der Schweregrade richtet sich hier vornehmlich nach dem Auftreten und der Schwere der hypertoniebedingten organischen Folgeerkrankungen im Bereich des Herzens, der Gefäße, des Gehirns oder der Nieren (siehe Tabellen):

**Tabelle 1.1.-2A.** Schweregradeinteilung der Hypertonie nach der WHO/ISH [4]

	<b>systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	<b>diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>
Normotonie	< 140	und < 90
Milde Hypertonie	140–179	und/oder 90–104
– „Borderline“-Hypertonie	140–159	und/oder 90– 94
Mittelschwere und schwere Hypertonie <sup>a)</sup>	≥ 180	und/oder ≥ 105
Isolierte systolische Hypertonie (ISH)	≥ 160	und < 90
– „Borderline“-ISH	140–159	und < 90

<sup>a)</sup> Schweregradeinteilung nach Existenz von Endorganschäden

**Tabelle 1.1.-2B.** Klassifikation der Hypertonie in Abhängigkeit von der Existenz hypertonie-induzierter Endorganschäden [4]

**Schweregrad I:** Keine Endorganschäden

**Schweregrad II:** Nachweis mindestens eines der aufgeführten Symptome oder Organschäden:

- linksventrikuläre Hypertrophie (EKG, Röntgen, Echokardiographie)
- Augenhintergrund: fokale oder generalisierte retinale Gefäßverengung oder Kreuzungsphänomene
- Proteinurie und/oder Plasmakreatininerhöhung zwischen 1,1–2,0 mg%
- Nachweis arteriosklerotischer Plaques (Röntgen, Ultraschall: Aa. carotides, iliacae oder femorales, Aorta)

**Schweregrad III:** Folgende Symptome oder Endorganschäden als Resultat der bestehenden Hypertonie

- Herz      Angina pectoris  
              Myokardinfarkt  
              Herzinsuffizienz
- Gehirn    transitorische Ischämie (TIA)  
              Apoplex  
              hypertensive Enzephalopathie
- Fundus    retinale Blutungen oder/und  
              Exsudate mit/ohne Papillenödem
- Nieren    Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2,0 mg% bzw. 190 µmol/l)
- Gefäße    dissezierendes Aortenaneurysma  
              symptomatische arterielle Verschlusskrankheit

Im Jahr 1999 wurden durch die Erkenntnis, dass das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und Komplikationen kontinuierlich mit der Blutdruckhöhe korreliert ist und selbst in Bereichen, die früher als „normal“ bezeichnet wurden, spürbar erhöht ist, die Grenzen nach „unten“ korrigiert<sup>1</sup> und der Beginn einer pharmakologischen antihypertensiven Therapie vom individuellen Risikostatus des Patienten abhängig gemacht. Damit sind die Definitionen von WHO, ISH und dem amerikanischen Joint National Committee zum Vorteil gemeinsamer und vergleichbarer Strategien und vor

<sup>1</sup> Nach Auswertung neuer Interventionsstudien (z.B. HOT-Studie) und in Analogie zu den amerikanischen Empfehlungen (JNC VI).

allein zum Nutzen der Patienten im Sinne einer frühzeitigen, präventiven Intervention weltweit angeglichen worden (siehe Tabelle):

**Tabelle 1.1.-8. Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen (mmHg)**  
(WHO-ISH, J. Hypert. 1999, 17: 151–183)

Kategorie	systolisch	diastolisch
optimal	< 120	< 80
normal	< 130	< 85
-----		
hochnormal	130–139	85–89
-----		
hyperton		
Schweregrad I	140–159	90–99
Subgruppe: borderline	140–149	90–94
Schweregrad II	160–179	100–109
Schweregrad III	≥ 180	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90
Subgruppe: borderline	140–149	< 90

Anmerkung: Fallen diastolische und systolische Blutdruckwerte in unterschiedliche Kategorien, sollte die jeweils höhere verwendet werden.

Voraussetzung für die Diagnosestellung sind mehrfach, zu unterschiedlichen Tageszeiten und an verschiedenen Tagen gemessene Blutdruckwerte über 140/90 mmHg. Dabei ist die Variabilität dieses Kreislaufparameters außerordentlich hoch. Da zusätzlich weitere Einflüsse, wie tageszeitliche Biorhythmik und hormonelle, psychische und physische Faktoren sowie Genussmittel eine Rolle spielen, fordert die WHO für die Diagnosestellung mindestens drei Messungen unter standardisierten Bedingungen bei wenigstens zwei verschiedenen Gelegenheiten. Liegen die Gelegenheitsblutdruckwerte 6 Monate nach Erstdiagnostik und Durchführung nichtmedikamentöser Maßnahmen noch im Bereich der milden Hypertonie (bis 160/100 mmHg), so ist vor einer medikamentösen Hochdrucktherapie zumindest die Verifizierung derselbigen durch die Selbstmessung unter häuslichen Bedingungen oder besser eine ambulante monitorisierte Blutdruckmessung über 24 Stunden (ABDM) zu fordern. Das ABDM weist gleichzeitig mehrere Vorteile auf: Der sogenannte Weißkitteleffekt wird unterdrückt, da sich temporäre Blutdruckschwankungen in durchschnittlichen Tages- und Nachtwerten nicht niederschlagen. Da weiterhin das ABDM gleichzeitig Rückschlüsse auf sekundäre Hypertonieursachen zulässt, einen medikamentösen Behandlungsbeginn sicherer definiert, zudem besser mit dem Auftreten von hypertoniebedingten Endorganschäden und der Prognose der Patienten korreliert,

sollte dieses diagnostische Verfahren verstärkt in die Basisdiagnostik einbezogen werden, auch dann, wenn zwar normotone Werte in der Praxis gemessen werden, aber Hinweise auf Endorganschäden evident sind, da umgekehrte „Weißkitteleffekte“, d.h. falsch-normotone Blutdruckwerte in praxi in ca. 15% der Fälle und mehr vorkommen.

Es kann eine primäre Hypertonie von einer sekundären Form unterschieden werden. Die primäre Hypertonie stellt eine Ausschlussdiagnose sekundärer Hypertonieformen dar, ihre Ursache ist multifaktoriell.

### 3.1.2. Epidemiologie

Bei der Hypertonie handelt es sich um die häufigste Erkrankung in der westlichen Welt. Die Hypertonieprävalenz bei Erwachsenen liegt bei 20-30%, jenseits des 65. Lebensjahres von 50% und mehr. Das heißt, dass in der Bundesrepublik Deutschland mehr als 15 Millionen Menschen eine Hypertonie aufweisen. Davon leiden 90-95% an einer primären Hypertonie. Von den sekundären Formen sind ca. 80% renal bedingt, der Rest hormonell oder kardiozirkulatorisch.

Die Zahlen verdeutlichen die Bedeutung dieser Erkrankung als eine Volkskrankheit, die eine Ursache der hohen Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen darstellt.

**Tab. 20.10-2** Epidemiologie und Verlauf der arteriellen Hypertonie

<b>Epidemiologie</b>	
▶ arterielle Hypertonie	25–30% der Bevölkerung
▶ Hypertonie bei Personen über 65 Jahre	60–70%
<b>Verlauf</b>	
▶ manifeste Hypertonie	20% Tod durch kardio-vaskuläre Komplikationen (Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt)
<b>5-Jahres-Überlebensrate</b>	
▶ bei maligner Hypertonie	unter 5%
▶ bei primärer Hypertonie	92–95%

### 3.1.3. Ätiologie

Die Ursache der primären arteriellen Hypertonie, auch essentielle Hypertonie genannt, ist zur Zeit nicht eindeutig geklärt. Diese Diagnose kann erst nach Ausschluss sekundärer Formen gestellt werden und ist bedingt durch erhöhten Strömungswiderstand infolge anfangs rein funktioneller, später organischer

Engstellen der arteriellen Strombahn (v.a. der Arteriolen) und begünstigt durch familiär-erbliche Disposition, Konstitution (bevorzugt bei Adipositas), Bewegungsarmut, seelische Belastungen (Zivilisationsschäden, Stress etc.).

Die primäre Hypertonie ist ätiologisch von den sekundären Hypertonieformen, auch symptomatische Hypertonie genannt, zu trennen, deren Ursachen bekannt sind und die etwa nur 5-8 % der Erkrankungen ausmachen, die einen arteriellen Hypertonus verursachen. Diese organgebundene (durch Erkrankung eines Organs ausgelöste) Hypertonie kann in verschiedenen Formen auftreten:

- Renale Hypertonie: als renoparenchymatöse oder renovaskuläre Hypertonie
- Endokrin bedingte Hypertonie: v.a. bei (primärem) Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Hyperparathyroidismus, Akromegalie, reninproduzierenden Tumoren und Hyperthyreose (isolierte systolische Blutdruckerhöhung)
- Medikamentös oder alimentär induzierte Hypertonie: z.B. durch Ovulationshemmer, Lakritze (Glycyrrhinsäure) und Alkohol
- Kardiovaskulär bedingte Hypertonie: z.B. bei Aortenisthmusstenose, Aortensklerose und hyperkinetisches Herzsyndrom
- Schwangerschaftshypertonie
- Neurogen bedingte Hypertonie: z.B. bei Hirndrucksteigerung und Hirntumoren

Gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung einer Hypertonie beeinflussbarer Art sind Übergewicht, physikalische Inaktivität, Hyperinsulinämie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Kochsalz, Nikotin-Abusus und Alkohol. Von unbeeinflussbarer Natur sind genetische Faktoren (Alter, Ethnie, Geschlecht, positive Familienanamnese).

### **3.2. Endorganschäden/Nieren**

Die Höhe des Blutdrucks entscheidet über den Zeitpunkt, an dem sekundäre Schädigungen anderer Organe auftreten. Bei unbehandeltem Krankheitsverlauf sterben etwa die Hälfte der Patienten mit primärer arterieller Hypertonie an den Folgen einer koronaren Herzkrankheit, etwa ein Drittel an der Folge zerebrovaskulärer Komplikationen und etwa 10-15% durch die Entwicklung einer Niereninsuffizienz.

a) Kardiale Komplikationen:

Der arterielle Hypertonus erhöht die linksventrikuläre Wandspannung, was zur adaptativen, meist konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie führt mit am Anfang vorwiegend diastolischer, später auch systolischer Funktionseinschränkung des Ventrikels. Dies mündet schließlich in das Krankheitsbild der kongestiven Herzinsuffizienz (Stauungsinsuffizienz). Die arterielle Hypertonie stellt zusammen mit der koronaren Herzkrankheit die häufigste Ursache dieses Syndroms dar.

Der arterielle Hypertonus begünstigt die Ausbildung der Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen mit der Folge von Angina pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlichem Herztod. Nach epidemiologischen Daten ist die Inzidenz eines Myokardinfarkts bei Patienten mit arterieller Hypertonie etwa doppelt so hoch wie bei Personen mit normalem Blutdruck. Die linksventrikuläre Hypertonie per se stellt einen eigenen Risikofaktor bezüglich des plötzlichen Herztodes dar.

Durch Akzentuierung der Arteriosklerose sowie bedingt durch die hohe Wandspannung prädisponiert der arterielle Hypertonus zur Ausbildung eines Aortenaneurysmas.

b) Zerebrovaskuläre Erkrankung:

Der arterielle Hypertonus stellt einen noch wichtigeren Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen dar als für die koronare Herzkrankheit oder die Erkrankung der Nieren. Man muss annehmen, dass der Hypertonus für etwa 42 bzw. 70% der Schlaganfälle bei Männern und Frauen über 65 Jahre verantwortlich ist. Ursachen der zerebrovaskulären Komplikationen sind atherothrombotische Infarkte und Subarachnoidalblutungen. Transitorisch ischämische Attacken werden gehäuft bei Patienten mit arteriellem Hypertonus gefunden.

c) Nierenschädigung:

Die arterielle Hypertonie kann, insbesondere wenn sie unbehandelt bleibt oder in ihrer malignen Form auftritt, zu einer progressiven renalen Insuffizienz mit Ausbildung einer Nephrosklerose führen. Zudem beschleunigt die Hypertonie eine vorbestehende Nierenerkrankung in ihrer Progression.

d) Schädigung der Augen:

Es können retinale Blutungen oder/und Exsudate mit/ohne Papillenödem auftreten.

### **3.3. Therapie**

#### **3.3.1. Vorwort**

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen um so größer sind, je höher der Blutdruck ist. Eine antihypertensive Therapie senkt das kardiovaskuläre Risiko und verlängert die Lebenserwartung. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, erhöhte Serum-Gesamt-Konzentration, bzw. LDL-Cholesterin- und erniedrigte HDL-Cholesterin-Konzentration, Nikotinkonsum und Diabetes mellitus können therapeutisch beeinflusst werden.

Voraussetzung für die Diagnose und Beurteilung der Schwere der Hypertonie sind mindestens dreimalige Blutdruckmessungen an zwei verschiedenen Tagen. Dabei soll der Blutdruck nach 2-3 Minuten im Sitzen oder Liegen unter Ruhebedingungen gemessen werden. In bestimmten Fällen muss auch die Selbstmessung durch den Patienten oder die ambulante Blutdrucklangzeitmessung in die Diagnostik einbezogen werden. Bei einer milden Hypertonie sind Kontrollmessungen innerhalb von 1-6 Monaten notwendig, ehe eine Klassifizierung als „milde Hypertonie“ erfolgen kann. Bei mittelschwerer und schwerer Hypertonie muss die Entscheidung zur medikamentösen Therapie nach Kontrollmessungen schneller erfolgen.

Jede chronische arterielle Hypertonie erfordert eine individuelle Behandlung. Wenn Allgemeinmaßnahmen nicht ausreichen müssen zusätzlich blutdrucksenkende Medikamente verabreicht werden.

### 3.3.2. Indikationen zur Therapie

Klassifikation	systolischer BD (mm Hg)		diastolischer BD (mm Hg)	Vorgehen
1. normal	< 140	und	< 90	Kontrolle nach 1 Jahr
2. milde Hypertonie	140 - 180	und/oder	90 - 105	Allgemeinmaßnahmen (s. Seite 6) und individueller Beginn einer Arzneimitteltherapie in 1-6 Monaten (s. Abb. 1)
3. mittelschwere Hypertonie	>180 - 210	und/oder	>105 - 115	Allgemeinmaßnahmen und individueller Beginn der Arzneimitteltherapie innerhalb weniger Tage
4. schwere Hypertonie	> 210	und/oder	>115	Allgemeinmaßnahmen und in der Regel sofortiger Beginn der Arzneimitteltherapie
5. isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90	Allgemeinmaßnahmen und individueller Beginn einer Arzneimitteltherapie bei syst. Werten ≥ 160 mm Hg (s. Text unter 3.)

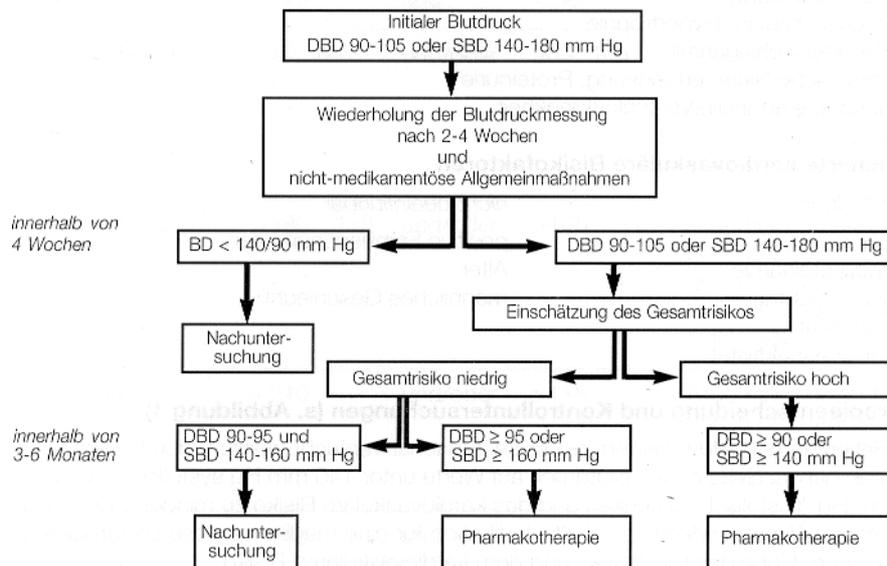
**Tabelle 1:** Klassifikation der Hypertonie nach dem Blutdruck (BD) und Empfehlungen für die Indikation zur medikamentösen Therapie (in Anlehnung an den WHO-Report Hypertension Control. Technical Series No. 862, World Health Organization 1996)

a) **Milde Hypertonie:** Eine milde Hypertonie liegt vor, wenn der Blutdruck bei wiederholten Messungen in Ruhe systolisch auf 140-180 mm Hg und/oder diastolisch auf 90-105 mm Hg erhöht ist. Etwa 20 % aller Erwachsenen haben bei Gelegenheitsmessungen oder Screeninguntersuchungen solche Werte, deren weitere Entwicklung im Einzelfall nicht vorhersehbar ist. Bei etwa der Hälfte dieser Personen normalisiert sich der Blutdruck während weiterer Beobachtung, während bei etwa 15 % der Patienten sich innerhalb von 3-5 Jahren eine mittelschwere oder schwere Hypertonie mit Werten > 180 mm Hg systolisch und > 105 mm Hg diastolisch entwickelt. Bei etwa einem Drittel bleibt der Blutdruck bei wiederholten Messungen in Ruhe langfristig im Bereich der milden Hypertonie. Patienten mit milder Hypertonie sind durch kardiovaskuläre Erkrankungen und Komplikationen bedroht, doch wird deren Ausmaß durch Begleiterkrankungen und Risikofaktoren stärker geprägt als durch den Anstieg des Blutdrucks. Deshalb ist die Entscheidung über die notwendige Diagnostik und Therapie bei dieser häufigen Hochdruckform unter den Gesichtspunkten von Nutzen, Risiko und Kosten besonders schwierig.

Zur Therapieentscheidung und zu Kontrolluntersuchungen ist folgendes zu sagen:  
Bei Patienten mit milder Hypertonie sollte zunächst versucht werden, durch Allgemeinmaßnahmen den Blutdruck auf Werte unter 140 mm Hg systolisch und unter 90 mm Hg diastolisch zu senken und das kardiovaskuläre Risiko zu mindern. Bei unzureichender Wirkung orientiert sich die Indikation für eine medikamentöse Blutdrucksenkung an der Höhe des Blutdrucks und dem kardiovaskulären Risiko. Sinkt der Blutdruck innerhalb von 4 Wochen unter 140/90 mm Hg, so werden Kontrollmessungen alle drei bis sechs Monate für die Dauer eines Jahres vorgeschlagen.

Steigt der Blutdruck auf Werte von 180/105 oder darüber, so wird eine medikamentöse Therapie unter Beibehaltung der Allgemeinmaßnahmen eingeleitet. Bleibt der Blutdruck im Bereich der milden Hypertonie von 90 und 105 mm Hg diastolisch und/oder 140 und 180 mm Hg systolisch, so kann es sich auch um überhöhte Werte in der Sprechstunde handeln. Um Fehlentscheidungen zu vermeiden, sollte der Blutdruck in diesen Fällen nicht nur vom Arzt, sondern auch vom Patienten über mehrere Tage selbst gemessen oder eine Blutdrucklangzeitmessung vorgenommen werden. Liegen die selbstgemessenen Werte oder die Tagesmittelwerte bei Langzeitmessung unter 135/85 mm Hg, so sollten jährliche Kontrollen durch Selbstmessung erfolgen.

Liegen die konventionell gemessenen Blutdruckwerte zwischen 140 und 180 mm Hg systolisch und/oder 90 und 105 mm Hg diastolisch sowie die durch Selbst- oder Langzeitmessung bestimmten Tagesmittelwerte bei 135/85 mm Hg und darüber, so wird mit Allgemeinmaßnahmen begonnen. Das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen richtet sich nach den Ergebnissen der Blutdruckmessungen in den folgenden 6 Monaten und der Risikokonstellation des Patienten (siehe Abbildung). Beispielsweise sollte nach Ablauf von 6 Monaten ein Patient mit Blutdruckwerten von 140-160 mm Hg systolisch und/oder 90-95 mm Hg diastolisch, aber ohne erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zwar mit Allgemeinmaßnahmen, nicht aber medikamentös behandelt werden. Einem Patienten mit den gleichen Blutdruckwerten, aber erhöhtem Risiko sollten Antihypertensiva verordnet werden. Ein Patient mit Blutdruckwerten von 160/95 mm Hg und darüber wird auch ohne erhöhtes Gesamtrisiko medikamentös behandelt.



**Abbildung 1:** Definition der milden Hypertonie und Indikation zur Therapie in Abhängigkeit von Blutdruck und Risikokonstellation (Quelle wie Tabelle 1). BD=Blutdruck, SBD=systolischer BD, DBD=diastolischer BD

Bei langfristig guter Blutdruckeinstellung unter 140 mm Hg systolisch und 90 mm Hg diastolisch bei einer Verlaufsbeobachtung über 1-2 Jahre sollte ein sorgfältig kontrollierter Auslassversuch unternommen werden. Aber auch bei Patienten, deren Blutdruck sich unter Allgemeinmaßnahmen oder ohne Behandlung normalisiert, muss der Blutdruck in Abständen von 3-6 Monaten kontrolliert werden.

b) **Mittelschwere und schwere Hypertonie:** Bei mittelschwerer Hypertonie mit systolischen Werten von 180-210 mm Hg ,bzw. diastolischen Werten von 105-115 mm Hg sind Kontrollmessungen innerhalb weniger Tage notwendig und ggf. ist eine antihypertensive Pharmakotherapie indiziert.

Bei schwerer Hypertonie mit Blutdruckwerten über systolisch 210 mm Hg und diastolisch über 115 mm Hg ist in der Regel der sofortige Beginn der medikamentösen Therapie angezeigt. Bei maligner oder akzelerierter Hypertonie (diastolischer Blutdruck über 120 mm Hg bzw. schneller Blutdruckanstieg mit Blutungen, Exsudaten und/oder Papillenödem am Augenhintergrund oder progredienter Einschränkung der Nierenfunktion) muss die Therapie unmittelbar unter stationären Bedingungen begonnen werden.

**Isolierte systolische Hypertonie:** Diese Form ist gekennzeichnet durch systolische Blutdruckwerte von 140 mm Hg und höher bei diastolischen Werten unter 90 mm Hg.

Sie kommt vor allem bei älteren Patienten vor und ist wie die systolisch-diastolische Hypertonie mit einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos verbunden. Erhöhte und mehrfach gemessene Blutdruckwerte ab 160 mm Hg, die nicht auf Allgemeinmaßnahmen ansprechen, sind medikamentös zu behandeln, wodurch die Morbiditäts- und Mortalitätsrate gesenkt wird.

c) Hypertonie jenseits des 65. Lebensjahres: Diese Hypertonieform ist nach den gleichen Prinzipien wie bei Jüngeren zu behandeln. Jedoch müssen einige Behandlungsgrundsätze berücksichtigt werden: vorsichtige langsame Blutdrucksenkung innerhalb von Wochen oder Monaten, Behandlungsbeginn mit niedrigen Dosen (bei unzureichender Wirkung nur allmähliche Dosissteigerung oder Übergang auf niedrig dosierte Kombinationen), möglichst einfaches Therapieschema, differentialtherapeutische Berücksichtigung der Multimorbidität älterer Patienten (d.h. Wahl des Antihypertensivums unter Berücksichtigung der Begleitkrankheiten und der Gesamtmedikation), regelmäßige Blutdruckkontrollen, regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit Fragen nach subjektiven Nebenwirkungen, Laborkontrollen in Abhängigkeit von den verwendeten Medikamenten (vor allem Kalium, Kreatinin und Blutzucker), Änderung der medikamentösen Therapie bei Störungen des Allgemeinbefindens oder Auftreten von Nebenwirkungen (evtl. Verzicht auf Blutdrucknormalisierung).

d) Hypertensiver Notfall: Ein hypertensiver Notfall, der eine rasche Blutdrucksenkung erforderlich macht, liegt nur dann vor, wenn stark erhöhte Blutdruckwerte mit Folgeerscheinungen wie Hochdruckenzephalopathie (klinische Symptome: Sehstörungen, Schwindel, Bewusstseinsstörungen, neurologische Ausfallerscheinungen), Lungenödem, Angina pectoris oder dissezierendes Aortenaneurysma vorliegen. In solchen Fällen ist die sofortige Klinikeinweisung erforderlich, doch muss die Behandlung außerhalb der Klinik sofort begonnen werden.

Fehlen die oben genannten Folgeerscheinungen und Symptome bei stark erhöhten Blutdruckwerten, so reicht die orale Gabe von Antihypertensiva in üblichen Dosierungen.

### **3.3.3. Behandlungsziel**

Unter der Therapie sollen Hochdruckkomplikationen vermieden und Endorganschäden zurückgebildet werden. Grundsätzlich ist eine Blutdrucknormalisierung anzustreben, d.h. unter Ruhebedingungen sollte der Blutdruck systolisch unter 140 mm Hg und diastolisch unter 90 mm Hg liegen. Bei Diabetikern ist für eine Verlängerung der eingeschränkten Lebenserwartung die konsequente Senkung des Blutdrucks auf Werte unter 140/90 mm Hg erforderlich. Bei deutlicher Mikroalbuminurie und drohender Verschlechterung der Nierenfunktion kann auch schon bei Blutdruckanstiegen innerhalb des Normbereichs (< 140/90 mm Hg) eine Indikation zur antihypertensiven Therapie vorliegen und eine Senkung auf tiefnormale Werte sinnvoll sein.

### **3.3.4. Allgemeinmaßnahmen**

Grundsätzlich sollte zunächst bei allen Patienten mit erhöhtem Blutdruck versucht werden, den Blutdruck mit Allgemeinmaßnahmen zu senken und das kardiovaskuläre Risiko zu mindern. Maßnahmen zur Senkung des Blutdrucks sind Beseitigung eines Übergewichts, Beschränkung des Kochsalzkonsums auf weniger als 6 g/Tag, Senkung des Alkoholkonsums unter 30 g/Tag, regelmäßige körperliche Aktivität, Abbau von Stressfaktoren und Überprüfung der Indikation für eine laufende Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika, Steroiden, oralen Kontrazeptiva und Sexualhormonen in der Postmenopause. Das kardiovaskuläre Risiko wird vermindert durch Aufgabe des Rauchens, Beseitigung einer Fettstoffwechselstörung durch Diät und/oder medikamentöse Therapie und konsequente Behandlung eines Diabetes mellitus.

### **3.3.5. Psychotherapeutische Verfahren**

Bislang wurden psychotherapeutische Verfahren in der Behandlung von Patienten mit essentieller Hypertonie nur komplementär zur medikamentösen Therapie eingesetzt. Wegen der hohen Bewertung der kurzfristig wirkenden psychophysiologischen Kausalkette (und nicht oder kaum wegen der Langzeiteffekte) waren dies ausschließlich auf Entspannung gerichtete Zusatzverfahren, die zum Teil auch als Kombiverfahren Verwendung fanden und dann erwartungskonform sogar verbesserte Effekte hervorriefen.

Zu den bisher in der Bluthochdrucktherapie angewandten psychotherapeutischen Verfahren zählen:

- Entspannungsverfahren:
  - Hypnose und Selbsthypnose,
  - Autogenes Training,
  - Progressive Muskelentspannung,
  - Yoga,
  - analytisch-psychosomatische Entspannung,
  - katathymes Bilderleben,
  - meditative Verfahren (Rosenthal 1986).
- Verhaltensmedizinische Verfahren:
  - Biofeedbacktherapie
- Streßreduktionsverfahren:
  - Coping-Verfahren nach Herrmann (1986)
- Kombinationstherapien:
  - Muskelentspannung und Biofeedback (Glasgow, Gaarder & Engel 1982),
  - Respiratorisches Feedback (RFB) und Entspannung (Herrmann, Berger & Stephanos 1986),
  - Entspannung und Setting (Jacob et al. 1992),
  - Entspannung, komplementär zu variiertem medikamentösem Faktor eingesetzt (Jacob et al. 1986),
  - Entspannung und Angstreduktion (Davison et al. 1991).

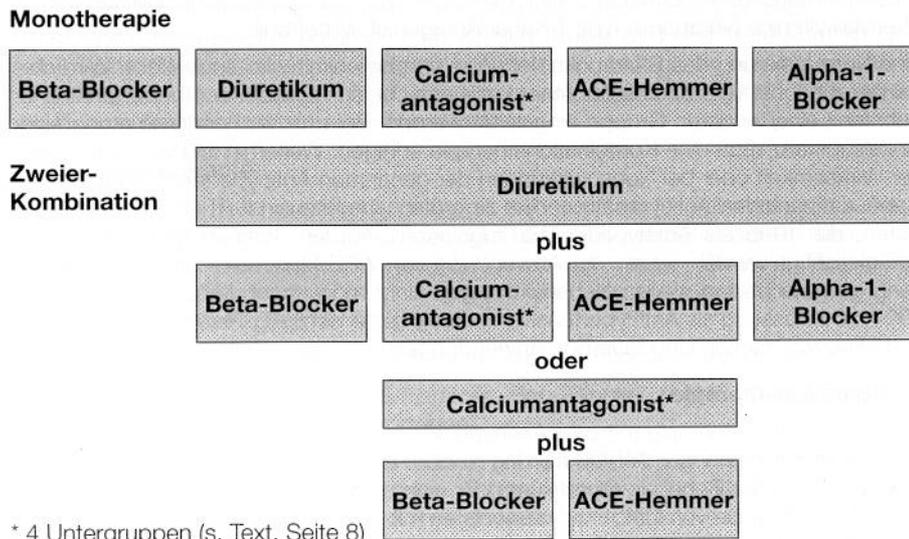
Alle diese Verfahren sind bislang nicht organoprotektiv und nur auf Kurzfristeffekte hin geprüft worden. Aus der Lifestyle Heart-Studie (Ornish et al. 1990) weiß man aber, daß über 1 Jahr stabile Änderungen im Lebensstil der Patienten einen positiven Einfluß auf Koronarerkrankungen haben und sich die Symptome zurückentwickeln.

Kombiniert man Entspannung mit weiteren Verfahren zur Veränderung des Lebensstils und des Umgangs mit Problemlagen sowie zur gezielten Beeinflussung von relevanten Körperreaktionen, so ist zu erwarten, daß die Patienten es lernen, selbstorganisiert einen langfristigen Einfluß auf ihren Blutdruck zu nehmen, der über die Auswirkungen von Entspannung und Stressreduktion allein weit hinausgeht.

### **3.3.6. Medikamentöse Therapie**

#### **3.3.6.1. Monotherapie**

Laut Empfehlungen der Deutschen Liga zur Bekämpfung des zu hohen Blutdrucks e.V. ist es empfehlenswert, die Therapie mit einer von fünf Basissubstanzen ( $\beta$ -Blocker, Diuretika, Ca-Antagonisten, ACE-Hemmer und  $\alpha$ -1-Blocker) zu beginnen (siehe Abbildung)[190]. Das ist bei Patienten mit milder und mittelschwerer Hypertonie zunächst ausreichend. Eine Normalisierung des Blutdrucks bei guter Verträglichkeit wird angestrebt. Wird dies mit der zunächst verordneten Substanz nicht erreicht, sollte eine Monotherapie mit einer Substanz einer anderen Gruppe eingeleitet werden. Bei unzureichender Wirkung einer Einzelsubstanz muss eine Kombinationstherapie erfolgen. Weiterhin ist bei unzureichender Wirksamkeit oder bei Nebenwirkungen der genannten Antihypertensivgruppen die Gabe von zentralen Antisymphotonika zu prüfen. AT-1-Rezeptorantagonisten können besonders dann berücksichtigt werden, wenn die Anwendung von ACE-Hemmern zur Blutdrucksenkung gewünscht und wegen Nebenwirkungen nicht möglich ist. Das Joint National Committee aus den Vereinigten Staaten vertritt eine andere Firstline-Therapie [188]. Hier werden zunächst nur Diuretika oder  $\beta$ -Blocker verordnet, die eine Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in kontrollierten Studien definitiv nachweisen können [222]. Erst bei Vorliegen von gewissen Begleiterkrankungen werden auch andere Substanzen empfohlen (insb. ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz, Ca-Antagonisten und  $\alpha$ 1-Rezeptorenblocker), welche zwar gleichermaßen effektiv bezüglich ihres blutdrucksenkenden Effekts sind, jedoch noch keine langzeitkontrollierten Studien aufweisen können. Bei älteren Patienten ist kürzlich aufgrund der SYST-EUR-Studie eine Mortalitätssenkung für Kalziumantagonisten jedoch gezeigt worden [6,7]. Aufgrund von weltweit durchgeführten klinischen Studien ist jedoch festzustellen, dass auch in den USA Ca-Antagonisten und ACE-Hemmer gleichermaßen als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden wie Diuretika und  $\beta$ -Blocker. In jüngerer Zeit werden auch zunehmend AT1-Rezeptorantagonisten angewandt.



### 3.3.6.2. Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit zwei Antihypertensiva ist indiziert, wenn mit einer Monotherapie Blutdruckwerte < 140/90 mm Hg nicht zu erreichen sind. Die Kombinationstherapie enthält in der Regel ein Diuretikum oder einen Ca-Antagonisten (siehe obige Abbildung). Bei der Kombination von Ca-Antagonisten mit  $\beta$ -Blockern sollten Ca-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ bevorzugt werden. Als Alternative für die genannten Zweierkombinationen kommen die Kombinationen Diuretikum plus zentrales Antisymphotonikum, Diuretikum plus Angiotensin II AT1-Rezeptorantagonist oder Diuretikum plus Reserpin in Betracht. Wirkt keine der angegebenen Zweierkombinationen ausreichend, kann zusätzlich ein zentrales Antisymphotonikum hinzugefügt oder eine der folgenden Dreifachkombinationen angewandt werden: Diuretikum plus  $\beta$ -Blocker plus Vasodilatator, Diuretikum plus ACE-Hemmer plus Ca-Antagonist oder Diuretikum plus Antisymphotonikum plus Vasodilatator. Als Vasodilatoren kommen Ca-Antagonisten, ACE-Hemmer,  $\alpha$ -1-Blocker oder Dihydralazin in Frage. Fixkombinationen können die Zahl der Tabletten vermindern, die Compliance verbessern und häufig die Kosten senken.

Bei vielen Patienten liegen Begleiterkrankungen und Zusatzkriterien vor, die zum bevorzugten Einsatz bestimmter Substanzgruppen Anlass gegen:

- Ältere Patienten (> 65 Jahre) → Diuretika und Ca-Antagonisten
- Linksherzhypertrophie → ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker und Ca-Antagonisten
- Koronare Herzkrankheit →  $\beta$ -Blocker und Ca-Antagonisten; Kontraindikation für Ca-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ bei instabiler Angina pectoris

- Vorausgegangener Myokardinfarkt → ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker;  
Kontraindikation für Ca-Antagonisten vom Nifedipin-Typ innerhalb der ersten vier Wochen nach Infarkt
- Herzinsuffizienz → ACE-Hemmer und Diuretika
- Niereninsuffizienz → Bei Serumkreatinin über 2,0 mg/dl in der Regel Gabe von Schleifendiuretika; ACE-Hemmer unter Kontrolle von Kreatinin und Kalium; verzögerte Elimination mancher Antihypertensiva (Dosisanpassung!) beachten
- Obstruktive Atemwegserkrankungen → Ca-Antagonisten, ACE-Hemmer und  $\alpha$ -1-Blocker; Kontraindikation für  $\beta$ -Blocker
- Diabetes mellitus → Bei jüngeren Patienten mit Typ I und II ACE-Hemmer, niedrig dosierte  $\beta$ -1-selektive Blocker und Ca-Antagonisten; bei älteren Patienten mit Typ II Orientierung der Therapie an den Begleitkrankheiten; Zurückhaltung mit nicht selektiven  $\beta$ -Blockern; bei diabetischer Neuropathie einschließlich isolierter Mikroalbuminurie ACE-Hemmer
- Dyslipoproteinämie → Es liegen bisher keine Langzeitstudien vor, die eine gesonderte Therapie-Empfehlung rechtfertigen
- Gravidität → Einsatz von  $\alpha$ -Methyldopa oder  $\beta$ -Blockern
- Benigne Prostatahyperplasie →  $\alpha$ -1-Blocker

### **3.3.7. Therapierefraktäre Hypertonie**

Eine sogenannte therapierefraktäre Hypertonie liegt vor, wenn die angeführten Dreifachkombinationen in adäquater Dosierung nicht genügend wirksam sind. In diesen Fällen sind andere Gründe auszuschließen, wie Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Steroide, orale Kontrazeptiva, nicht steroidale Antirheumatika) und bislang nicht erkannte sekundäre Hochdruckformen. Wenn derartige Ursachen nicht vorliegen, kann ein Therapieversuch mit Minoxidil in Verbindung mit einem Schleifendiuretikum und einem  $\beta$ -Blocker unternommen werden. Dabei wird das Diuretikum so titriert, dass keine Gewichtszunahme infolge Wasserretention erfolgt. In solchen Fällen ist eine Überweisung an eine Spezialambulanz ratsam. Das gilt auch für niereninsuffiziente Patienten mit schwerer Hypertonie.

### **3.3.8. Langzeitbetreuung des Hypertoniepatienten**

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie und Einnahmetreue des Patienten ist eine vertrauensvolle Zusammenarbeit von Arzt und Patient. Dafür ist eine gute Information und Motivation des Patienten erforderlich. Diese wird durch Einzel- und Gruppengespräche sowie Arzt-Patienten-Seminare verbessert. Mit strukturierten Patientenschulungsprogrammen lässt sich eine bessere Blutdruckeinstellung erreichen.

Bei Behandlungsbeginn sind die Intervalle für Blutdruckkontrollen individuell festzulegen. Nach guter Blutdruckeinstellung genügen in der Regel Blutdruckkontrollen alle 1-4 Monate. Die Blutdruckselbstmessung ist für die meisten Patienten empfehlenswert, in einigen Fällen ist auch die ambulante Blutdrucklangzeitmessung (ABDM) sinnvoll.

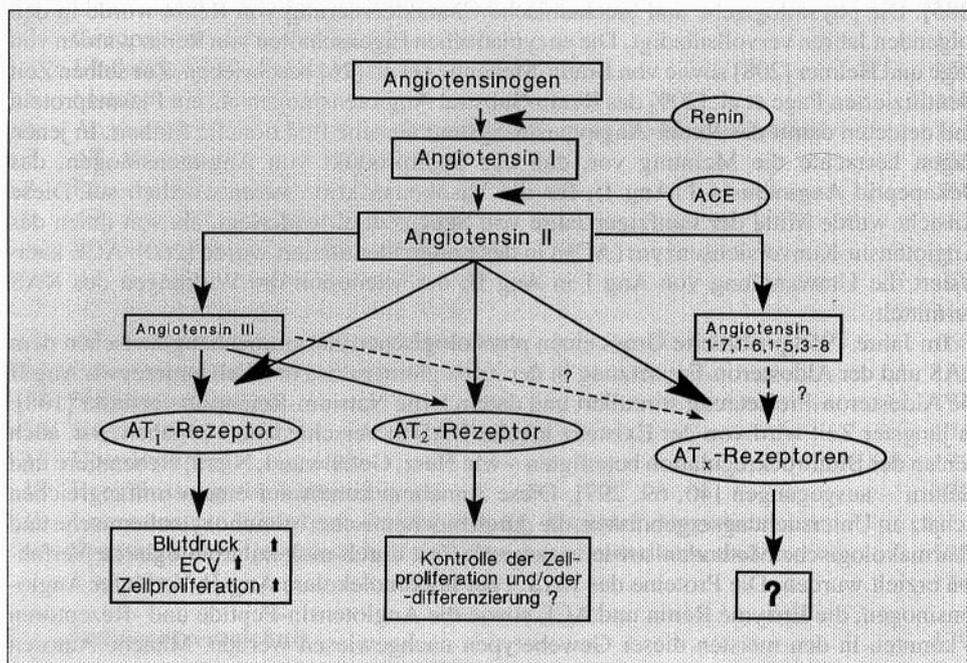
Bei langfristig guter Blutdruckeinstellung (< 140/90 mm Hg) ist versuchsweise eine Dosisreduktion und evtl. das Absetzen der Antihypertensiva unter häufiger Blutdruckkontrolle, eventuell einschließlich ambulanter Blutdrucklangzeitmessung gerechtfertigt. Bei den meisten Patienten ist mit einem Wiederanstieg des Blutdrucks nach 1-6 Monaten zu rechnen. Dann sollte die vorhergehende Therapie wiederaufgenommen werden.

## **3.4. AT-1-Rezeptor-Antagonisten**

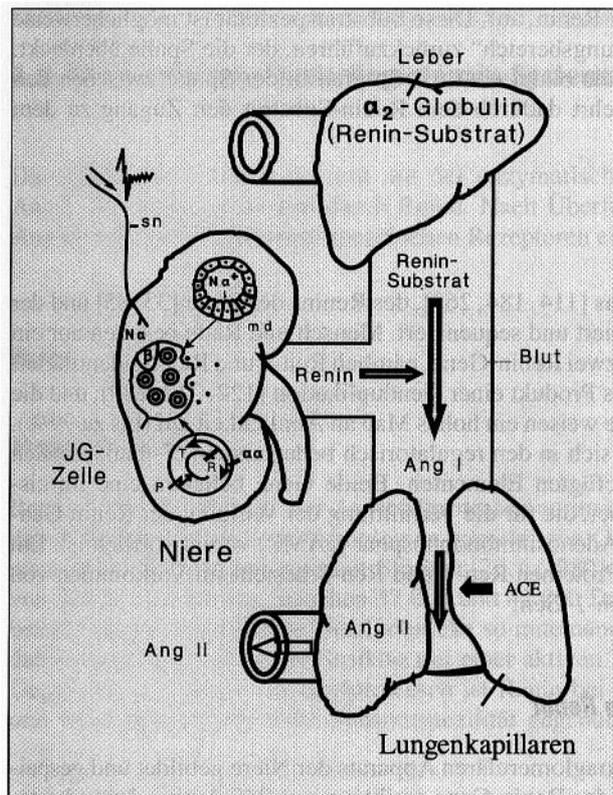
### **3.4.1. Renin-Angiotensin-System**

Das im Blutkreislauf zirkulierende endokrine Renin-Angiotensin-System mit seinem wichtigsten Effektorpeptid Angiotensin II spielt im Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung und Regulation der Natrium-, Volumen- und Herz-Kreislauf-Homöostase eine bedeutende Rolle. Da es sich bei dieser Regulation um ein komplexes System handelt und viele Organe wie Herz, Gehirn, Nieren, Nebennieren und Blutgefäße daran beteiligt sind, wird davon ausgegangen, dass Angiotensin II in diesen Organen parakrine, autokrine und intrakrine Funktionen innehat [192,193,194]. Rückkoppelungsvorgänge garantieren einen homöostatischen Regelkreis. Darüber hinaus interferieren Renin- und Angiotensin-Wirkungen mit sympathoadrenergen Effekten.

Die Angiotensin-II-Biosynthese beginnt mit der enzymatischen Abspaltung des Dekapeptids Angiotensin I von Angiotensinogen durch Renin. Nach Überführung von Angiotensin I durch ACE in Angiotensin II wirkt Angiotensin II auf seine spezifischen Rezeptoren ein. Relevant für den Einsatz von ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten ist hierbei, dass die Bildung von Angiotensin II auch durch Enzyme mit ähnlicher Substratspezifität vorgenommen werden kann, beispielsweise durch die sog. HHC (human heart chymase) oder andere Kininasen, wie CAGE oder Tonin [74,75,240,241,242].



**Abb. 1.1.** Interaktion der unterschiedlichen Komponenten des RAS. Die Fragezeichen deuten noch kontrovers diskutierte Interaktionen oder Effekte an.



**Abb. 1.2.** Klassische enzymatische Kaskade der Angiotensin-II-Entstehung, aa – afferente Arteriole; sn – sympathischer Nerv; md – Macula densa; Na – Noradrenalin; P – Wanddruck; R – Radius; T – Tonus

Renin: Renin wird in den Granula des juxtaglomerulären Apparates der Niere gebildet und gespeichert. Es bestehen folgende Kontrollmechanismen zur Renin-Freisetzung: Renin wird zum Schutz des Volumens der Extrazellulärflüssigkeit oder des lokalen Blutflusses freigesetzt. Zum anderen wird die Renin-Freisetzung durch Vasokonstriktoren und Volumenexpansion der Extrazellulärflüssigkeit gehemmt.

Verschiedene Mechanismen der Renin-Freisetzung können unterschieden werden:

- Intrarenale Mechanismen: Diese Form der Renin-Freisetzung beruht auf der Blutdrucküberwachung in der afferenten Glomerulusarteriole, wobei die Dehnung der Gefäßwand, transmurale Druckgradienten, periphere Wandspannung oder Volumenüberlastung an dieser Stelle sich stimulierend auf die Renin-Freisetzung auswirken. Auch über die Macula densa, die sich am oberen Ende des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife befindet, lässt sich über die Cl-Konzentration die Renin-Freisetzung beeinflussen. Verstärkter Cl-Transport zur Macula densa, wie etwa im Falle einer Salzüberlastung, hemmt die Renin-Freisetzung. Verminderte Cl-Konzentrationen, bspw. bei Natriumchlorid-Verarmung oder nach Verabreichung von Schleifen- und Thiaziddiuretika, stimulieren die Renin-Freisetzung.

- Sympathische Mechanismen: Das sympathische Nervensystem und die Katecholamine haben ebenfalls Einfluss auf die Renin-Sekretion. Eine Freisetzung von Renin erfolgt durch eine Stimulation der Nierennerven, durch die direkte Infusion von  $\beta$ -adrenergen Agonisten oder auch durch einen Blutdruckabfall am Karotissinus. Eine  $\alpha$ -adrenerge Stimulation hemmt die Renin-Freisetzung direkt.
- Humorale Mechanismen: Angiotensin II kann eine negative Feedback-Wirkung auf die Renin-Freisetzung ausüben, da es sogar in nicht pressorisch wirksamen Dosen die juxtaglomerulären Zellen direkt beeinflusst. Weiterhin können Arginin-Vasopressin (AVP), das atriale natriuretische Peptid (ANP) und Kalium in hohen Konzentrationen die Renin-Freisetzung hemmen. Stimuliert wird die Renin-Freisetzung von Prostaglandinen, Histamin, Dopamin,  $\beta$ -Adrenozeptoragonisten und Forskolin.

**Tabelle 1.1.** Den Plasma-Renin-Spiegel beeinflussende Faktoren

<b>Erhöhte Plasma-Renin-Spiegel</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Aufrechte Stellung</li> <li>▶ Natrium-Mangel, Dehydration, Hypovolämie</li> <li>▶ Nebenniereninsuffizienz</li> <li>▶ Renale arterielle Stenose</li> <li>▶ Maligne Hypertonie</li> <li>▶ Renin-sezernierende Tumore</li> <li>▶ ACE-Hemmertherapie, Ang-II-Rezeptorantagonisten, Renin-Inhibitoren, Diuretika, Vasodilatoren</li> <li>▶ Schwangerschaft</li> <li>▶ Essensaufnahme</li> <li>▶ Proteinreiche Diät</li> </ul>
<b>Reduzierte Plasma-Renin-Spiegel</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Liegende Stellung</li> <li>▶ Erhöhte Natrium-Aufnahme</li> <li>▶ Mineralokortikoid- oder Glukokortikoidüberschuß</li> <li>▶ Hyporeninämischer Hypoaldosteronismus</li> <li>▶ Einnahme von Lakritze, Carbenoxolon</li> <li>▶ Therapie mit <math>\beta</math>-Blockern, <math>\alpha</math>-Methyldopa</li> </ul>

a) Angiotensinogen: Angiotensinogen ist das Substrat für Renin und wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert. Stimuliert wird seine Bildung und Freisetzung durch bilaterale Nephrektomie, Glukokortikoide, Östrogene, Schilddrüsenhormone und Angiotensin II [195,196]. Die Konzentrationen von zirkulierendem Angiotensinogen können bei Lebererkrankung [197], Nebenniereninsuffizienz [198], nephrotischem Syndrom und während der Behandlung mit ACE-Hemmern erniedrigt sein [199,200,201,202]. Die Angiotensinogen-mRNA-Konzentration in der Niere reagiert empfindlich auf den

Salzstatus: Bei hoher Kochsalzaufnahme kommt es zu einem Abfall der Angiotensinogen-mRNA-Konzentration, bei geringer Kochsalzaufnahme zu einem Anstieg [203].

**Tabelle 1.2.** Den Plasma-Angiotensinogen-Spiegel beeinflussende Faktoren

<b>Erhöhte Plasma-Angiotensinogen-Spiegel</b>	
▶	Schwangerschaft
▶	Östrogentherapie, orale Kontrazeptiva
▶	Glukokortikoidtherapie
▶	Erhöhte Glukokortikoidsekretion der Nebennieren
▶	Maligne oder essentielle Hypertonie
▶	Nephrektomie
<b>Reduzierte Plasma-Angiotensinogen-Spiegel</b>	
▶	Hohe Renin-Spiegel: Nebenniereninsuffizienz ACE-Hemmung Herzinsuffizienz
▶	Leberzirrhose
▶	Nephrotisches Syndrom

b) Angiotensin-Konversionsenzym (ACE): ACE tritt hauptsächlich im Gefäßendothel auf. Die beiden wichtigsten endogenen Substrate sind Angiotensin I und Bradykinin. Der wichtigste Stoffwechselweg der Angiotensin-II-Bildung läuft über die Wirkung von ACE. Angiotensin II kann jedoch auch über andere Stoffwechselwege als die Umwandlung aus Angiotensin I und von anderen Enzymen als ACE synthetisiert werden (Chymase, Cathepsin G, Tonin, tPA, Gewebe-Kallikrein, CAGE, Elastase u.a.). Diese Enzyme werden durch ACE-Hemmer nicht beeinflusst.

c) Angiotensin II: Als Effektorpeptid, das sich aus 8 Aminosäuren zusammensetzt, übt Angiotensin II eine große Anzahl von Wirkungen auf die verschiedenen Organe aus:

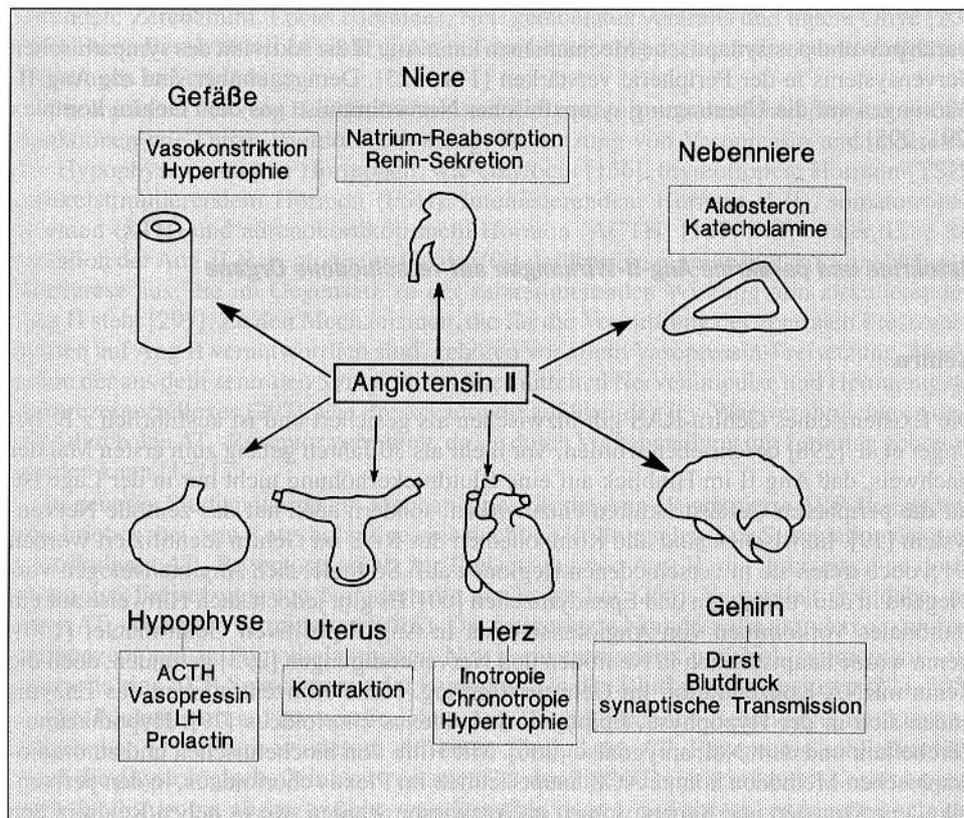


Abb. 1.3. Effekte von Angiotensin II auf die verschiedenen Organe

Somit können den Angiotensin-II-Wirkungen kurzfristige Effekte, wie etwa Vasokonstriktion, Erhöhung des Blutdrucks und Aldosteron-Freisetzung aus der Zona glomerulosa der Nebennieren, und langfristige trophische Effekte, wie etwa Induktion von Gefäß- und Herzhypertrophie und Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen [204,205,206], sowie Induktion von „immediate early genes“ (IEG) und Transkriptionsfaktoren unterschieden werden.

d) Angiotensin-II-Rezeptoren: Differenzierung von zwei verschiedenen Rezeptorsubtypen: AT1- und AT2-Rezeptor. Der AT1-Rezeptor kann weiterhin in einen AT1a- und einen AT1b-Rezeptor differenziert werden, wobei der AT1a-Rezeptor dem „klassischen“ AT1-Rezeptor darstellt, während der AT1b-Rezeptor Unterschiede hinsichtlich der Bindungseigenschaften verschiedener spezifischer Liganden aufweist. Auch konnte ein AT4-Rezeptor gefunden werden, der bisher jedoch noch nicht kloniert und sequenziert wurde, aber pharmakologische Wirkungen aufweist und auch beim Menschen vorkommt [243,244,245].

Es handelt sich bei den AT1- und AT2-Rezeptoren um membranständige Rezeptoren, die sich hinsichtlich ihrer Aminosäuresequenz unterscheiden, wobei die beiden Isoformen 7-transmembranär-G-gekoppelt sind [246].

Über AT1-Rezeptoren werden nahezu alle physiologischen Wirkungen des Angiotensin II wie Vasokonstriktion, Aldosteron-Freisetzung, Katecholamin-Freisetzung und Wachstumsinduktion vermittelt [80,81,82,247,248].

Die Effekte der Bindung von Angiotensin II an den AT2-Rezeptor sind noch nicht eindeutig geklärt [249,250,251,252]. Möglicherweise ergeben sich daraus Einflüsse auf das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung im Sinne von antiproliferativen Effekten [246].

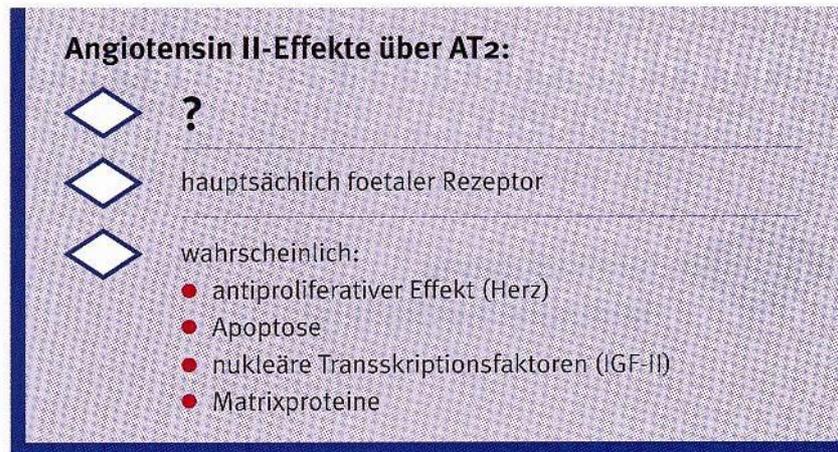
Die Rezeptoren mit der höchsten Affinität für Losartan werden den AT1-Rezeptoren zugeordnet.

**Tabelle 1.3.** Bislang identifizierte Angiotensin-II-Rezeptorsubtypen und deren Verbreitung

	<b>AT<sub>1</sub>-Rezeptor</b>	<b>AT<sub>2</sub>-Rezeptor</b>
Verteilung	Weitverbreitet in adulten Geweben wie z.B. Blutgefäßen, Niere, Nebenniere, Herz und Leber	Weitverbreitet in fetalen Geweben, auch exprimiert im adulten Gehirn, Nebenniere, Ovarien und Uterus, Gefäßendothel, Myokard
Funktion	Vasokonstriktion, Kardiale Kontraktilität, Aldosteron-Freisetzung, Einfluß auf glomeruläre Filtration, renalen Blutfluß, kardiale und vaskuläre Hypertrophie, zentrale Osmoregulation	Mögliche Rolle in Wachstum und Entwicklung (Antiproliferation, Hemmung der Neointimabildung, Zelldifferenzierung)
Struktur	7-Transmembran-Rezeptor, G-Protein-Kopplung	7-Transmembran-Rezeptor, G-Protein-Kopplung?
Liganden	Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Telmisartan, Eprosartan, Tasosartan	PD 123177, CGP 42112A, PD123319, L-161638, L-159686, ECP510
Isoformen	AT <sub>1a</sub> , AT <sub>1b</sub>	?

**Tabelle 2.1.** AT<sub>1</sub>-Rezeptor-vermittelte Wirkungen von Ang II

<b>Spezifische Wirkungen</b>	
Blutdruckanstieg	Katecholamin-Freisetzung (adrenal, neuronal)
Aldosteron-Ausschüttung	Kardiovaskuläre Hypertrophie
Renin-Ausschüttung (negatives Feedback)	Durst
Vasopressin-Ausschüttung	



e) Aldosteron: Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem RAS und der Aldosteron-Freisetzung in der Zona glomerulosa der Nebenniere, wo Angiotensin II die Aldosteron-Freisetzung stimuliert und dadurch die Natrium-Retention verstärkt [191].

### 3.4.2. Medikamente

Während die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sich weiter auf dem Vormarsch befinden, ablesbar an der Zahl der neuen Medikamente und den Verordnungszahlen, haben die  $\beta$ -Blocker nicht nur ihre Position gehalten, sondern mit der Herzinsuffizienz neue Indikationsgebiete hinzubekommen. Dies belegten die Studien Cibis II und Merit Hp. Die erste repräsentative Interventionsstudie zur Hypertoniebehandlung mit ACE-Hemmern (CAPP) ist abgeschlossen, und die vielen Irritationen um Nutzen und Risikopotential von Ca-Antagonisten konnten weitgehend ausgeräumt werden. Jedoch haben vor allem Probleme der Verträglichkeit, wie Beeinflussung des Stoffwechsels und des Elektrolythaushaltes (Diuretika), Müdigkeit und Impotenz ( $\beta$ -Blocker), Flush und Knöchelödeme (Ca-Antagonisten) sowie das auftreten von angioneurotischen Ödemen und Reizhusten (ACE-Hemmer) die Forschungsaktivitäten nicht ruhen lassen. Mit der Entwicklung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten wird nun eine neue Ära in der antihypertensiven Therapie eingeleitet.

### 3.4.3. Unterschiede von AT1-Rezeptorantagonisten zu anderen Antihypertensiva

Zur Zeit sind von der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks 5 Substanzklassen zur Monotherapie der essentiellen Hypertonie empfohlen: ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Diuretika, Ca-Antagonisten und  $\alpha$ 1-Blocker [210].

Vom pharmakologischen Standpunkt aus bestehen wesentliche Unterschiede zwischen AT1-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern. Während die AT1-Rezeptorantagonisten die AT1-Rezeptoren spezifisch und selektiv blockieren und somit die Wirkung von Angiotensin II blockieren, hemmen ACE-Inhibitoren den Abbau von Angiotensin I zu Angiotensin II und damit die physiologischen und pathophysiologischen Effekte von Angiotensin II an seinen Rezeptoren. Jedoch spielt durch die ACE-Hemmung die Bradykinin-Wirkung eine entscheidende Rolle.

Bradykinin stimuliert u.a. die Bildung des EDRF „NO“ und trägt damit entscheidend zur Blutdrucksenkung wie auch zu den organprotektiven Eigenschaften der ACE-Hemmer bei, aber auch zu den unerwünschten Wirkungen [207,208]. (*Ergänzung*)

Da die Bildung von Renin einem negativen Rückkoppelungsmechanismus unterliegt, steigt während der ACE-Hemmung die Renin-Bildung und –Freisetzung an [209].

Renin wird als eigenständiger, unabhängiger proliferativer Faktor angesehen. Da die Angiotensin-II-Bildung auch ACE-unabhängig möglich ist, kann sowohl eine lokal begrenzte als auch eine systemische Angiotensin-II-Generierung erfolgen.

Vom klinisch-pharmakologischen Einsatz her sind sowohl die AT1-Rezeptorantagonisten als auch die ACE-Hemmer ähnlich zu betrachten, insbesondere in Hinsicht auf die Behandlung der essentiellen Hypertonie. Zu berücksichtigen ist bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt, dass der Kenntnisstand bei den ACE-Hemmern, aufgrund der langen Erfahrungszeit, bezüglich der Wirkungen, Nebenwirkungen und unerwünschten Wirkungen sehr gut ist und auch eine hohe Arzneimittelsicherheit gegeben ist. Auch liegen Langzeitstudien zur Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion bei Herzinsuffizienz, Postmyokardinfarkt, diabetischer Nephropathie und auch zur Hypertonie vor [211,212,213,214,215,216]. Ein Vorteil der AT1-Rezeptorantagonisten ist jedoch vor allem in der Nebenwirkungsarmut zu sehen.

$\beta$ -Blocker und Diuretika besitzen einen eher komplexen Wirkungsmechanismus, die ersteren vermindern das HMV und die Renin-Freisetzung über eine spezifische  $\beta$ 1-

Adrenozeptorenblockade, darüber hinaus stimulieren sie die Prostazyklin-Bildung und wirken möglicherweise zentral, letztere senken den Blutdruck zunächst über eine Volumenverminderung und bei Dauertherapie über periphere Vasodilatation.

$\alpha$ 1-Blocker und Ca-Antagonistengreifen vorwiegend an der glatten Gefäßmuskulatur an. Über den Baroreflex kann nach  $\alpha$ 1-Blockade, Gabe von Ca-Antagonisten und Diuretika der Sympathikotonus stimuliert werden.  $\beta$ -Blocker können, je nach Wirkprofil, Plasmakatecholamine erhöhen, vermindern oder unbeeinflusst lassen. Nach Gabe von AT1-Rezeptorantagonisten erschlafft aufgrund der selektiven AT1-Blockade die glatte Gefäßmuskulatur, die exozytotische Noradrenalin- und Adrenalin-Freisetzung sinkt, und die Aldosteron-antagonistische Wirkung kann das Volumen beeinflussen [10]. Für Diuretika und  $\beta$ -Blocker, Ca-Antagonisten und ACE-Hemmer wurden in der Langzeittherapie der essentiellen Hypertonie eine Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion nachgewiesen [167,217]. Für  $\alpha$ 1-Blocker stehen solche Untersuchungen noch aus, wenngleich für einige Begleiterkrankungen günstige Effekte berichtet wurden.

Der AT1-Rezeptorantagonist Losartan wird derzeit in der Langzeitstudie LIFE über 4 Jahre im Vergleich zum  $\beta$ 1-Blocker Atenolol bezüglich kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität an Patienten mit essentieller Hypertonie geprüft, die zusätzlich eine linksventrikuläre Hypertonie aufweisen. Bei positiven Ergebnissen könnten die AT1-Rezeptorantagonisten weltweit in die Empfehlungen zur Monotherapie der Hypertonien aufgenommen werden.

#### **3.4.4. Valsartan**

Bei der Substanz Valsartan handelt es sich um ein Tetrazol-Biphenyl-Valin-Derivat und den ersten nicht-heterozyklischen AT1-Rezeptorantagonisten [13]. Valsartan wurde unter dem Handelsnamen Diovan im Juli 1996 in Deutschland eingeführt. Es steht in Tablettenform entweder zu 80 oder zu 160 mg zur Verfügung, wobei die Tagesdosis einmalig 80-160 mg/d beträgt. Insbesondere aufgrund seiner Nebenwirkungsarmut wurde Valsartan für die vorliegende Studie ausgewählt. Nähere Informationen zu Pharmakologie, Verträglichkeit usw. finden sich im Anhang.

### **3.5. Angriffspunkte für mentale Interventionen**

Die komplexen Wechselwirkungen zwischen Denkprozessen, emotionalen Reaktionen (Stress, ...), körperlicher Aktivität, Ernährung, Drogenkonsum und dem System der Blutdrucksteuerung sowie der Nierenfunktion eröffnen mehrere Fenster für mentale Interventionen:

#### *Fenster 1: Der Einfluss von Stress auf die Hypertonie*

Bekannt ist der Anstieg des Blutdrucks als Teil der Vorbereitung des Organismus auf Kampf oder Flucht. Von besonderer Bedeutung sind dabei lang andauernde Denk- und Fühlstrategien, die den Organismus ständig in Kampf-/Flucht-Bereitschaft halten. Ziel von mentalen Interventionen ist hier die emotionale Umstimmung, die weg von Druck und Stress und hin zu einem höheren Ausmaß an positiven Gefühlen und mehr Spaß am Leben führt.<sup>2</sup>

Psychische Angriffspunkte für mentale Interventionen sind insbesondere die folgenden Bedingungen:

- Emotionale Konditionierungen, die zu massivem Stress führen
- Leitwerte, die den eigenen Körper und die eigenen Gefühle unwichtig erscheinen lassen,
- eine niedrige Sensibilität gegenüber den Körperreaktionen
- Überzeugungen, die Stress und hohen Druck erzeugen
- keine klaren Ziele
- Krankheitsgewinne (wie die Stimmungsverbesserung durch hohen Blutdruck)

#### *Fenster 2: Mentale Förderung von Heilungsprozessen der Nieren und des Arteriensystems*

Es gibt viele Hinweise darauf, dass beispielsweise Konditionierungen oder hypnotische Muster (wie die intensive Vorstellung von Heilungsprozessen) auch zu physiologisch nachweisbaren Immunreaktionen führen. Wichtige physiologische Prozesse in der Regulation des Blutdrucks könnten auf diese Weise beeinflusst werden. Beeinflussbar sind dabei vor allem

---

<sup>2</sup>Über diese Umstimmung würde auch über das sympathische Nervensystem und die Katecholamine die Reninsekretion und damit auch das Renin-Angiotensin-System (und damit auch der Blutdruck) beeinflusst werden.

- die eingeschränkte Nierenfunktion und damit der „Teufelskreis“ des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems,
- die zu hohe Spannung der Arterien und
- die Atherosklerose.

*Fenster 3: Risikofaktor Lebenswandel: Ernährung, Drogenkonsum (Rauchen, Alkohol) und körperliche Aktivität*

Bekannt ist, dass Verbote, Ängste und Drohungen hier nur selten helfen. Gerade bei Menschen, deren Krankheitsbild enge Bezüge zu Stress und psychischem Druck aufweist, sind sie darüber hinaus wirklich kontraindiziert.

Auch pädagogische Maßnahmen im klassischen Sinn – wie Ernährungsberatung oder Sportangebote - sind einerseits wichtig und stoßen andererseits häufig an ihre Grenzen, wenn vertraute Essgewohnheiten geändert werden sollen, wenn etwa Bewegung sehr unattraktiv geworden ist oder gar eine Abhängigkeit besteht. Dies führt dann zum bekannten „Drehtüreffekt“.

Mit hypnotischen Mustern können solche Umstellungen außerordentlich erleichtert werden, So kann beispielsweise der „Japp“ nach Zucker oder Zigaretten gelöscht oder die Attraktivität bestimmter Nahrungsmittel auf andere, sinnvollere übertragen werden. So bleibt auch der Spaß am Essen – und am Leben – erhalten. In ähnlicher Weise kann auch körperliche Bewegung über hypnotische Muster wieder deblockiert und attraktiv werden.

*Fenster 4: Nebenwirkungen von Medikamenten*

Mit mentalem Training können Patienten wahrscheinlich mit weniger Medikamenten auskommen und eventuelle Nebenwirkungen von Medikamenten können mental verringert werden.

## 4. Das Hildesheimer Gesundheitstraining

Die Bedeutung der Gesundheitsförderung und ihrer einschlägigen Verfahren wird in den letzten Jahren immer wieder als eigenständige Säule der Therapie (vgl. Saurbier 1991), aber auch als wichtige und effektsteigernde Komplementärmaßnahme zu etablierten medizinischen Vorgehensweisen betont (für Bluthochdruckerkrankungen z.B. von Herrmann 1986). Gesundheitstraining (als ein zentraler Bereich der Gesundheitsförderung) kann dabei eine entscheidende Hilfe für die Krankheitsbewältigung bieten, u.a. durch Vermittlung von Wissen und Fähigkeiten, um Patienten für eine ihrer jeweiligen persönlichen Situation angemessene Lebensführung kompetent zu machen und ihre Selbstverantwortung für Gesundheit und Gesundbleiben anzuregen, die sich dann in entsprechenden Verhaltensänderungen niederschlägt (Brühl 1991). Das primäre Ziel eines Gesundheitstrainings besteht darin, mit psychologisch begründeten Verfahren Heilung zu fördern und die Patienten darin zu unterstützen, ihre Gesundheit aufrechterhalten zu können.

Inzwischen ist in verschiedenen Forschungsvorhaben deutlich worden, dass komplexe Gesundheitstrainings unter Verwendung hypnotischer Muster nicht nur kurzfristig zu deutlich positiveren Einstellungen führen und zu günstigen physiologischen Entwicklungen beitragen, sondern auch so angelegt werden können, dass ihre Wirkung zeitüberdauernde Stabilität mit sich bringt (vgl. auch Brühl 1991).

### 4.1. *Das Besondere am Hildesheimer Gesundheitstraining*

Das Hildesheimer Gesundheitstraining wurde **speziell und gezielt für die mentale Behandlung chronisch Kranker entwickelt und mehrfach klinisch getestet**. Der theoretische Rahmen des Trainingsprogramms wird durch Erkenntnisse der Psychosomatik und der Psychoneuroimmunologie bestimmt.

Entstanden ist ein **umfangreiches Behandlungssystem für Gruppen** von ca. 12 Personen für 8 Sitzungen à 3 Stunden (üblicherweise in wöchentlichen Abständen). Es beinhaltet Stundenentwürfe, Verfahren (Übungen, Trancen, ...) und Materialien, wie auch CDs mit Trancen.

Teilstandardisierte und zeitlich begrenzte Gruppentrainings wie das HGT sind nicht nur leistungsfähig und ökonomisch, sondern durch die Standardisierung auch lernfähig; die Erfahrungen aus klinischen Tests fließen in die Weiterentwicklung des Trainings ein und sind jeweils in Kürze verfügbar.

**Die kognitive Verhaltenstherapie, die Hypnotherapie und NLP** (das Neurolinguistische Programmieren, einer neuere und sehr effektive systemische Kurzzeittherapie) bilden den Hintergrund der Verfahren. Viele Verfahren gehen nicht den schwierigen und langsamen Weg über unser logisches Denken und die bewusste Kontrolle. Stattdessen richten sie sich direkt an unsere automatischen und normalerweise nicht bewussten Programmierungen (wie der Wahrnehmungselektion, der Auslösung emotionaler Reaktionen und der Beeinflussung wichtiger Körperreaktionen über selbsthypnotische Botschaften). Deshalb führen sie in überraschend kurzer Zeit zu weitreichenden Veränderungen. Im einzelnen werden zum Erreichen von Verhaltens- und Einstellungsänderungen Verfahren eingesetzt, wie sie etwa von Weerth (1992), Bandler und Grinder (1981), Grinder und Bandler (1984) oder Dilts, Halborn, & Smith (1991) vorgestellt worden sind. Daneben finden Methoden Anwendung, die von dem Hypnosetherapeuten Milton H. Erickson entwickelt wurden (vgl. z.B. Erickson & Rossi 1993). Durch sie können "klassische" Verfahren wie das Autogene Training durch elegantere und einsatzspezifischere Vorgehensweisen ersetzt werden, die zudem für die meisten Patienten schneller und leichter erlernbar sind.

**„Einzeltherapie in der Gruppe“:** Das HGT verbindet in innovativer Weise die Gruppenarbeit, die Einzeltherapie und die selbständige Arbeit mit Medien (CDs). Die „Einzeltherapie in der Gruppe“ hat den großen Vorteil, dass die Teilnehmer parallel zueinander an ihren speziellen Fragen arbeiten können. Viele Verfahren des HGTs wie auch die speziell entwickelten „kunstvoll vagen“ Trancen übermitteln Strategien, die Menschen jeweils auf ihre individuellen Fragestellungen anwenden können ohne über ihre Probleme sprechen zu müssen. Die Folge dieses Vorgehens ist es, dass in weiten Bereichen bei den einzelnen Teilnehmern ähnliche Effekte wie etwa bei sehr viel aufwendigeren hypnotherapeutischen Einzeltherapien erreicht werden können.

**Einsatz von Medien:** Zwischen den Sitzungen und nach Ende des Trainings können die Teilnehmer mit Hilfe der Problemlösestrategien in den 8 Trancen auf CDs und in den "Hausaufgaben" weiter an ihren Fragen arbeiten.

Das HGT ist **ziel- und ressourcenorientiert** und deshalb ist auch die Atmosphäre in den Gruppen angenehm und lebendig, da sich die Teilnehmer in weiten Bereichen nicht mit Problemen und Beschwerden, sondern mit ihren Zielen, dem Sinn ihres Lebens und ihren Fähigkeiten befassen.

Die Patienten haben eine Reihe von Verfahren gelernt, mit denen sie auch in Zukunft psychische oder physiologische Probleme lösen können. Auch die 8 Trancen können sie dazu verwenden.

Um die **spezifische Anpassung an Krankheiten** zu gewährleisten, wurden insgesamt fünf Formen des HGTs entwickelt und klinisch getestet, und zwar für den Einsatz in der Orthopädie (bei chronischen Rückenerkrankungen), Onkologie, Allergologie (bei Allergien und Asthma) und in der Prävention (die "Gesundheitssupervision"); neu hinzugekommen ist die hier untersuchte Variante.

Die Formen des HGTs haben **das gleiche strategische Konzept**, die verwendeten Verfahren, Materialien, Trancen etc. sind jedoch krankheitsspezifisch. Während des Trainings sollen Bedingungen geschaffen werden, die es den Teilnehmern möglichst leicht machen, in der für sie richtigen Reihenfolge an ihren individuellen Fragestellungen zu arbeiten. Genau dies soll durch das strategische Konzept des HGTs erreicht werden, das man in wenigen Worten so charakterisieren könnte: Der Aufbau einer vertrauensvollen Beziehung (**Rapport**) steht am Anfang neben der **Motivierung** zur Veränderung. Wenn anschließend über spezielle Verfahren **positive emotionale Zustände** wieder häufiger erlebt werden und **die persönlichen Stärken** wieder deutlich werden, ist dies eine gute Voraussetzung dafür, sich mit jenen **Bedingungen der Erkrankung** zu befassen, die auch jetzt noch aktiv sind und einer Heilung im Weg stehen. Die nächsten, parallel verfolgten Ziele **betreffen die emotionale Stabilisierung, den Abbau von Dauerstress oder Depressionen. Krankheitsgewinne** werden in dem Maß überflüssig, in dem alternative Copingstrategien (**Ressourcen** wie z. B. Fähigkeiten zur Lösung sozialer

Probleme...) zur Verfügung stehen. Dies schafft den Freiraum für **die persönliche Vision einer positiven Zukunft**. Die individuellen Ziele (positiv formuliert, individuell ausgeformt und in leichter Trance erlebt) bilden sehr kraftvolle Motive für neue Verhaltensmuster. Und der Weg dorthin wird frei, wenn **blockierende Überzeugungen** verändert werden, **Strategien mentaler Heilungsförderung** ausgeformt werden und mögliche **Hindernisse** in der Familie und am Arbeitsplatz bearbeitet werden. Mit der **Planung und dem intensiven Erleben des Wegs zur Vision** endet das Training und beginnt der neue Weg in die Zukunft.

#### **4.2. Kurzbeschreibung des Hildesheimer Gesundheitstrainings bei Hypertonie und kompensierter Niereninsuffizienz**

Vor diesem Hintergrund und aufgrund unserer Erfahrungen mit anderen Gruppen chronisch Kranker haben wir ein speziell an die Probleme von Patienten mit arterieller Hypertonie und kompensierter Niereninsuffizienz angepasstes Gruppentraining entwickelt.

Spezifisch an diese Gruppe angepasst wurde das Training durch folgende Elemente:

- In den ersten Einheiten wurden verschiedene kurze Techniken zur Entspannung eingebracht, die den Teilnehmern als Soforthilfen zur Blutdrucksenkung dienen sollten.
- Der Anteil an Bewegungsübungen wurde erweitert, um etwaige Spannungen abbauen zu helfen und den Spaß an Bewegung zu fördern, um so dem Risikomerkmals Bewegungsarmut entgegen zu wirken.
- Die Wechselwirkung zwischen dem „Körper“, dem „Geist“ (dem Wahrnehmen und Denken) und der „Seele“ (den Emotionen) wurde mit neuen Verfahren sehr deutlich gemacht, da viele Patienten mit einer Hypertonie nicht nur dazu neigen, ihre Körperreaktionen kaum wahrzunehmen, sondern auch ihre Drogenkonsumgewohnheiten (z.B. Rauchen) und Essgewohnheiten einen wichtigen negativen Beitrag leisten. Es wurde versucht, diesen Aspekt durchgehend auftreten zu lassen (häufig in indirekter Form, um ihn von „Belehrung“ freizuhalten).
- Die 8 zum Programm gehörigen Trancen wurden entweder verändert oder durch neu konzipierte Trancen ersetzt. Beispielsweise wurden die Basistrancen

in Bezug auf die Wortwahl verändert, die nun thematisch auf (emotionalen) „Druck“ etc. bezogen waren und Suggestionen in die Richtung „Abstand und Gelassenheit“ beinhalteten. Die zentrale Heilungsförderungstrance für physiologische Vorgänge (6. HGT-Einheit), die für jedes Krankheitsbild hochspezifisch ist, wurde neu entwickelt. Sie bezieht sich in der für Trancen notwendigen metaphorischen Weise vor allem auf die Heilungsförderung der Nieren und der Arterien.

- Die sechste Einheit enthält eine auf Hypertonie abgestimmte neue Heilungsstrategie (ergänzt durch die erwähnte neue Trance).
- In die siebte Einheit, die den sozialen Freiraum für neue Verhaltensweisen erweitert, wurde ein Konfliktmodell aufgenommen, das es den Teilnehmern ermöglichen soll, (bisher nicht wahrgenommene) Werte des Gegenübers wahrzunehmen und unter ihrer Einbeziehung Lösungen zu finden.
- In die achte HGT-Einheit, die sich der zukünftigen Entwicklung widmet, wurde eine erweiterte Integration des in den sieben vorhergehenden Einheiten Erworbenen aufgenommen.

#### **4.2.1. Wesentliche Elemente der 8 Einheiten des HGTs bei arterieller Hypertonie und kompensierter Niereninsuffizienz im Überblick**

##### 1. Einheit:

- Vorstellen der Inhalte, Ziele und Vorgehensweisen im Training
- Veränderungsbereitschaft und HGT-Akzeptanz anregen
- Erlernen mentaler Basistechniken (z.B. Visualisierung)
- Erlernen einer ersten Entspannungstechnik

##### 2. Einheit:

- Informationen und Übungen zum Einfluss des mentalen Trainings auf Heilungsprozesse
- Erleben intensiver Zustände von Ruhe und Gelassenheit
- Verändern belastender und hoch aktivierender Erinnerungen und Erlebnisse
- Entwickeln von hilfreichen Vorstellungen (vereinfachte psychoneuroimmunologische Modelle) zu Entstehung und Verlauf der arteriellen Hypertonie und kompensierten Niereninsuffizienz und zu psychischen Beeinflussungsmöglichkeiten

- Erlernen einer weiteren Entspannungstechnik

### 3. Einheit:

- Erkennen der Bedeutung von Krankheitsgewinnen
- Sensibilitätstraining hinsichtlich heilungshemmender Zustände
- Dissoziieren zu negativen emotionalen Reaktionen auf vergangene Ereignisse erlernen
- Sich der vorhandenen und zu erarbeitenden Ressourcen bewusst werden

### 4. Einheit:

- Erarbeiten und Erleben der Zielvision vom zukünftigen Leben
- Erkennen mentaler und anderer Hindernisse auf dem Weg zum Ziel
- Entwickeln von Alternativen zum Krankheitsgewinn und Risikoverhalten

### 5. Einheit:

- Überwinden von prägenden einschränkenden Überzeugungen und Hindernissen

### 6. Einheit:

- Aktivierung und Erlernen von Heilungsmustern
- Erlernen verschiedener Selbstheilungstechniken für Bluthochdruck und Niereninsuffizienz

### 7. Einheit:

- Schaffen von positiven Bedingungen im (beruflichen/privaten) Umfeld
- Stressmanagement
- Erlernen von Strategien zur Umstellung von Ernährung und Bewegungsverhalten

### 8. Einheit:

- Lebensplanung
- Übung zum selbstbestimmten „in die Zukunft gehen“ unter Nutzung aller Ressourcen und auf die Vision eines „gesunden“ Lebens zu

## **5. Die Durchführung der Untersuchung**

### **5.1. Die inhaltliche Abstimmung mit dem Kooperationspartner**

Zum Kooperationspartner waren zahlreiche Kontakte im Vorfeld der Antragsstellung und nach Aufnahme der Projektarbeit hergestellt worden. Sie bezogen sich zunächst auf Fragen der Anlage der Untersuchung, der geeigneten Messgrößen und der Eigenschaften der potentiellen Untersuchungspersonen. Nicht alles, was in diesen Kontakten umsetzbar schien, konnte in die eigentliche Untersuchung übernommen werden, das wurde bereits im Rahmen von organisatorischen Vorgesprächen deutlich. Die anfänglich erwogene flächendeckende Einbeziehung von Patienten niedergelassener Allgemeinmediziner mit entsprechendem Symptombild erwies sich in der praktischen Durchführung als kaum realisierbar. Patienten des Universitätsklinikums konnten zeitlich und auch von der Kostenseite her besser in den Behandlungsalltag des Kooperationspartners eingegliedert werden. Um aber anderen Patienten den Zugang zum Projekt dennoch zu eröffnen, wurden Informationsveranstaltungen in weit größerem Umfang und mit höherem Werbeaufwand geplant, als ursprünglich angedacht.

Eine weitere organisatorische Absprache betraf die Erhebung der medizinischen Daten, ihre Aufnahme und Kodierung sowie die Vereinheitlichung des methodischen Vorgehens zu ihrer Analyse. Dazu mussten Doktoranden des Kooperationspartners in das Projektvorhaben eingewiesen und Absprachen zur Erzielung des gewünschten Formats der Daten und ihrer Übermittlung getroffen werden.

Um die Forschergruppe der FH Hildesheim hinsichtlich des medizinischen Forschungsstands auf einen für das Projekt notwendigen Kenntnisstand zu bringen, wurde von den Göttinger Medizinern eine Informationsveranstaltung für die FH-Gruppe durchgeführt. Dabei wurde die FH-Gruppe detailliert mit dem klinischen Krankheitsbild der essentiellen Hypertonie mit Niereninsuffizienz bekannt gemacht sowie mit der Funktionsweise der AT 1-Behandlung im Vergleich zu anderen blutdrucksenkenden Medikationen. Ferner wurden die den Medizinern bekannten Complianceprobleme und Aspekte der stationären Dialysebehandlung angesprochen, die sich für die HGT-Durchführung als wichtig erweisen konnten.

Schließlich fand noch eine gemeinsame Beratung statt, die der Abfassung einer Stellungnahme für die Ethikkommission des Uni-Klinikums Göttingen diente. Die Kommission hat jedes am Klinikum geplante Forschungsprojekt auf die Einhaltung ethischer Standards hin zu prüfen. Ihr Nachfragebedarf war erhöht, weil das HGT-Projekt psychotherapeutische und psychosomatische Schwerpunkte (neben den naturwissenschaftlich-medizinischen) enthielt, die im Forschungsalltag des Klinikums eher zu den selteneren Interventionsformen zu rechnen sind.

## **5.2. Die Patientengewinnung für die Untersuchung**

Nach der erwähnten Absprache mit dem Kooperationspartner wurden für Bluthochdruckpatienten allgemein und speziell für potentielle HGT-Trainingsgruppenteilnehmer drei große (mehrstündige) Informationsveranstaltungen zu alternativen Wegen in der Bluthochdrucktherapie durchgeführt. Eingeladen wurde dazu vom Klinikum Göttingen. Eingeladene waren Bluthochdruckpatienten, praktizierende Mediziner und Mediziner des Klinikums. Die Einladung erfolgte für Patienten des Klinikums (Hypertoniker aus der Patientendatei) schriftlich und über Tageszeitungsannoncen bzw. längere informative Tageszeitungsartikel, die auch auf das HGT-Projekt hinwiesen. Insgesamt nahmen ca. 600 Patienten an den drei Veranstaltungen teil. Die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer setzte sich aus Hypertonikern ohne Niereninsuffizienz zusammen. Interessierte, die das untersuchungsrelevante Krankheitsbild Hypertonie und Niereninsuffizienz aufwiesen, konnten sich in ausgelegte Listen eintragen, die eine Teilnahme am HGT und an der Untersuchung in Aussicht stellten (wegen der begrenzten Teilnehmerplätze wurde auf eine ggf. notwendig werdende Auswahl (nach Zufall) und die Zuordnung in Kontrollgruppen verwiesen; es wurde auch gesagt, dass Kontrollgruppenmitglieder nach Abschluss der Untersuchung ein Kurztraining erhalten würden). Auf den Veranstaltungen wurden vom Kooperationspartner Informationen zum Krankheitsbild und zur AT 1-Therapie präsentiert, von der FH-Gruppe zum HGT, zur geplanten Studie und den zeitlichen Durchführungsmodalitäten für die Teilnehmer. Zur Ergänzung der Gesamtfallzahl wurden anschließend noch Patienten der Klinikum-Ambulanz angerufen und zur Teilnahme an der Untersuchung aufgefordert. Ebenso wurden einige allgemeinmedizinische Praxen gebeten, Patienten zur Teilnahme anzuregen.

Alle an der Untersuchungsteilnahme interessierten Patienten sollten sich nach den Informationsveranstaltungen und neben dem Eintrag in die Teilnehmerlisten zum eigentlichen Projekt noch einmal in der Ambulanz des Klinikums anmelden (um auch die notwendigen Absprachen für die medizinischen Voruntersuchungen durch den Kooperationspartner treffen zu können). In gewissem Sinne ist die Patientengruppe (Stichprobe), aus der dann die Teilnehmer an Experimental- und Kontrollgruppen zufallsausgewählt wurden, schief. Die Patienten mussten entweder Bereitschaft zur Teilnahme an einer Informationsveranstaltung gezeigt haben oder Klinikpatienten sein oder andere Merkmale aufweisen, die sie eigenständig zu dem Teilnahmeentschluss führten. Außerdem stellte die Anmeldung in der Ambulanz eine örtliche Schwelle dar, die vermutlich sehr viel leichter von denen überwunden werden konnte, die mit dem Klinikum bereits vertraut waren.

Aus der Gesamtmenge der in der Ambulanz eingegangenen Anmeldungen bildete der Kooperationspartner die Gesamtstichprobe. Alle Patienten dieser Gesamtstichprobe mussten den folgenden Einschlusskriterien genügen:

- Alter  $\geq$  18 Jahre  $\leq$  80 Jahre
- antihypertensive Therapie mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten
- keine nebenläufigen Medikationen, die blutdrucksteigernd wirken
- SiDBP 95-115 mmHg;
- Kreatinin Clearance 20-60 ml/min,
- Proteinurie, Mikroalbuminurie.

Die Ausschlusskriterien waren die folgenden:

- zu geringe psychische Belastbarkeit
- psychiatrische Behandlung
- Nierenarterienstenose
- Schwangerschaft
- Phäochromozytom
- maligner Hypertonus
- akutes Nierenversagen
- Herzinsuffizienz
- zerebrovaskuläre Ereignisse
- hypertensive Enzephalopathie
- Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten

- instabile AP
- unbehandelter Diabetes mellitus
- unbehandelte Hyper- bzw. Hypothyreose
- klinisch wichtige hepatische, gastrointestinale, hämatologische, pulmonale oder neurologische Störungen
- $K^+ < 3,5 \text{ mmol/l}$  oder  $> 5,5 \text{ mmol/l}$
- Transaminasenerhöhung
- Gerinnungsstörungen
- Steroide in der Medikation
- Alkohol- oder Medikamentenabusus
- Hypersensitivität oder Kontraindikationen für die eingesetzten  $AT_1$ -Rezeptorblocker

Die Gesamtstichprobe wurde dann der FH-Gruppe mitgeteilt und von ihr nach Zufall in Experimental- und Kontrollgruppe aufgeteilt, die nach Alter, Geschlecht und sozialen Aspekten ihrer Mitglieder vergleichbare Charakteristika aufwiesen. Aus der Experimentalgruppe wurden vier Übungsgruppen gebildet, die feste wöchentliche Trainingstermine einzuhalten hatten (Samstagvormittag, Samstagnachmittag, Montagnachmittag und Montagabend).

### **5.3.      *Untersuchungsorganisation***

Die praktische Durchführung des Projektes erfolgte in mehreren Schritten.

- Die Teilnehmer (Patienten) wurden schriftlich zur Aufnahme des Hypertonie-HGT in einer Experimentalgruppe eingeladen, das in den Räumlichkeiten des Klinikums durchgeführt wurde. Der Einladung wurden die psychometrischen Erhebungsinstrumente für die erste Untersuchungswelle der FH-Gruppe beigelegt, die die Patienten bearbeiten sollten (parallel dazu bekamen die Kontrollgruppenmitglieder die Erhebungsinstrumente ebenfalls zugesandt). Zuvor hatte der Kooperationspartner schriftlich schon zur Aufnahme der klinischen Voruntersuchung eingeladen. Die Einladung zum Hypertonie-HGT bekamen nur die Patienten, die bereits an dieser Voruntersuchung teilgenommen hatten.

- Die Patientenrekrutierung nahm mehr Zeit in Anspruch als im AGIP-Antrag geplant (auch deshalb, weil die Teilnehmerzahlen zunächst geringer ausfielen, als es zur Auswertung der Daten notwendig war; insgesamt fielen die vorab angestellten Schätzungen des Kooperationspartners zu hoch aus, wie groß die Anzahl der zur Verfügung stehenden Patienten mit dem Erkrankungsbild sein würde, so dass sich die Rekrutierung von Versuchspersonen durch notwendige weitere Maßnahmen nach den drei Informationsveranstaltungen verzögerte). Deshalb musste die Termingestaltung für die Durchführung der Untersuchung abgeändert werden. Der spätere Beginn des HGTs machte es zudem notwendig, auf die (Oster-)Schulferien Rücksicht nehmen. Das führte u.a. dazu, dass der Ein-Wochen-Rhythmus der HGT-Trainingsveranstaltungen einmal unterbrochen (Ostern) und dementsprechend ein Training in einem Zweiwochenabstand durchgeführt wurde. Damit verlief das HGT an dieser Stelle untypisch, möglicherweise mit ungünstigen Auswirkungen auf die Teilnehmer. Eine Verschiebung des Untersuchungsbeginns auf die Zeit nach Ostern hätte jedoch den gesamten Terminplan der Untersuchung (wegen ihrer Anlage als Langzeitstudie) gefährdet.
- Der Raum, in dem das HGT stattfand, wurde durch den Kooperationspartner bereitgestellt. Der Raum war einer der wenigen im Klinikum mit Tageslicht. Ungünstig wirkte sich jedoch auf einige Patienten eine nicht abstellbare Klimaanlage aus. Andere Störungen traten manchmal dadurch auf, dass der Schließdienst nicht pünktlich für den Zugang zum Raum sorgte (was einige Patienten ebenfalls monierten). Außerdem lag der Raum direkt auf der Dialysestation, die einige Patienten evtl. mit negativen Vorerfahrungen assoziierten. Die Ausschilderung im Klinikum war dagegen sehr gut, so dass sich die Patienten auch bei unvorhergesehenen Änderungen immer orientieren konnten.

#### **5.4. *Besonderheiten bei der Durchführung der Untersuchung***

Einige im vorhinein nicht abschätzbare Ereignisse nahmen Einfluss auf den normalen Ablauf des HGT und damit evtl. auch auf die Experimentalbedingung:

- An einem Montag war der Raum, in dem das HGT stattfand, ohne Vorankündigung anderweitig belegt worden. Der Beginn des HGT-Abschnittes

erfolgte wegen der Suche nach einem Alternativraum für die 3. Gruppe verspätet und für die Teilnehmer nicht in der sonst üblichen affektiven Grundstimmung. Auch die 4. Gruppe war noch durch den Raumwechsel und damit verbundene kurze Irritationen betroffen.

- Zu einem anderen Termin war der Raum abermals in der Zeit der 3. Gruppe belegt. Diese musste also zweimal das Training in ungünstigeren und ungewohnten Raumverhältnissen durchführen.
- Ein Mal stand für eine gesamte HGT-Einheit (Samstag und Montag) kein Overheadprojektor zur Verfügung. Es musste improvisiert werden.
- Patientenausfallzeiten: Zweimal fehlten zwei Patienten wegen geschäftlicher Termine; zweimal eine Patientin wegen Urlaubs, einmal zwei Patienten wegen Erkrankung. Eine Patientin beendete nach der 3. HGT-Einheit ihre Teilnahme, zwei Patienten schon nach der ersten HGT-Einheit, weil sie die Informationsveranstaltung nicht besucht und nicht mit einem mehrwöchigen Engagement gerechnet hatten: Ein Patient musste seine Teilnahme nach der ersten HGT-Einheit beenden, weil er gerade eine Herzoperation überstanden hatte und noch nicht lange konzentriert am HGT mitarbeiten konnte. Ein Patient litt unter Herzflimmern. Er nahm zwar an allen Sitzungen teil, war aber im Bewusstsein aller immer ein potentieller Notfall mit hoher Gefährdung.
- Sehr alte Teilnehmer hatten oft Konzentrationsprobleme und wurden manchmal durch den Arbeitsrhythmus ihrer Gruppe kognitiv überfordert. Das spricht dafür, das HGT nach oben hin entweder altersbegrenzt oder zumindest altershomogen anzubieten.
- Einige Patienten äußerten, wegen der Osterunterbrechung aus dem Wochenrhythmus gekommen zu sein und sich nur mit großer Mühe zu einer Wiederaufnahme des HGTs bewogen zu haben. Das spricht dafür, dass die übliche Anlage des HGTs (1-Wochen-Takt) angemessen ist.
- Ältere Patienten hatten vereinzelt Probleme mit der Nutzung der CD-Player (obwohl es sich um ein einfach zu bedienendes Gerät handelte).

### **5.5. Erfahrungen mit den neuen Materialien**

- Es wurden 4 CDs mit je 2 Trancen ausgegeben sowie die HGT-Patientenmappe (für Hypertoniepatienten) und zusätzliche Übungsmaterialien,

die der Mappe während der Trainingseinheiten hinzugefügt wurden, um die jeweilige HGT-Einheit zu Hause aufarbeiten, ihre Effekte festigen und vertiefen zu können.

- Die Versuchspersonen hatten keine Probleme im Umgang mit der Mappe und den Materialien sowie mit ihren Hausarbeiten, das Feedback – insbesondere zu den Trancen auf CD war sehr positiv.

## **5.6. Die Gruppeneinteilung**

Die Auswahl der Patienten für die Experimentalgruppe (HGT-Gruppe) und die Kontrollgruppe erfolgte zufällig, wobei die beiden Gruppen in Bezug auf die erhobenen demographischen Variablen *Alter*, *Geschlecht*, *Bildungsgrad*, *Erwerbstätigkeit* und *Familienstand* parallelisiert wurden. Die statistische Unabhängigkeit dieser Variablen von der Gruppenzuweisung (und damit die erfolgreiche Parallelisierung) lässt sich mittels graphischer Darstellungen der Häufigkeitsverteilungen veranschaulichen und mittels Kreuztabellen zeigen.

Die Werte der Variablen *Alter* wurden in drei Klassen eingeteilt: 25 bis 45 Jahre, 45 bis 65 Jahre und 65 bis 85 Jahre. Aus der zugehörigen Kreuztabelle ist ersichtlich, dass keine der Zellen eine erwartete Häufigkeit von kleiner als fünf aufweist; d. h., die  $\chi^2$ -Verteilung darf verwendet werden. Bei einem  $\chi^2$  von 0,84 und 2 Freiheitsgraden ergibt sich keine statistische Abhängigkeit zwischen der Variable *Alter* und der Gruppenzuweisung ( $p = 0,6578$ ).

### Alter

	25 bis 45	45 bis 65	65 bis 85	<i>Summen</i>		
<i>HGT</i>						
Häufigkeit	7	16	12		35	
Erwartete Häufigkeit	7,11	17,50	10,39			
<i>Kontrollgruppe</i>						
Häufigkeit	6	16	7		29	
Erwartete Häufigkeit	5,89	14,50	8,61			
Summen	13	32	19		64	
<b>% Zellen mit E.H. &lt; 5</b>	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>Freiheitsgrade</b>	<b>P</b>	<b>Kontingenz-Koeffizient</b>	<b>Cramer's V</b>	
0,00	0,8376	2	0,6578	0,1137	0,1144	

Auch für die Variable *Geschlecht* ist die Verwendung dieses Verfahrens zulässig. Hier ergibt sich bei einem Freiheitsgrad ein  $\chi^2$  von 0,12, so dass p den Wert 0,7295 aufweist; d. h., die Gruppenzuweisung ist auch unabhängig vom Geschlecht.

### Geschlecht

	männlich	weiblich	<i>Summen</i>			
<i>HGT</i>						
Häufigkeit	22	13		35		
Erwartete Häufigkeit	21,33	13,67				
<i>Kontrollgruppe</i>						
Häufigkeit	17	12		29		
Erwartete Häufigkeit	17,67	11,33				
Summen	39	25		64		
<b>% Zellen mit E.H. &lt; 5</b>	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>Freiheitsgrade</b>	<b>P</b>	<b>Kontingenz-Koeffizient</b>	<b>Cramer's V</b>	
0,00	0,1196	1	0,7295	0,0432	0,0432	

Der Bildungsgrad wurde durch Fragen nach dem Schul- bzw. Ausbildungsabschluss ermittelt. Die Variable *Bildungsgrad* kann drei verschiedene Werte annehmen: hoch, mittel und niedrig. Wie beim Alter und beim Geschlecht zeigt sich auch beim Bildungsgrad eine statistische Unabhängigkeit von der Gruppenzuweisung ( $\chi^2 = 0,43$ ; 2 Freiheitsgrade;  $p = 0,8083$ ).

		Bildungsgrad			
		hoch	mittel	niedrig	Summen
<i>HGT</i>					
Häufigkeit		8	16	11	35
Erwartete Häufigkeit		7,22	17,22	10,56	
<i>Kontrollgruppe</i>					
Häufigkeit		5	15	8	28
Erwartete Häufigkeit		5,78	13,78	8,44	
Summen		13	31	19	63
<b>% Zellen mit E.H. &lt; 5</b>	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>Freiheitsgrade</b>	<b>P</b>	<b>Kontingenz-Koeffizient</b>	<b>Cramer's V</b>
0,00	0,4257	2	0,8083	0,0819	0,0822

Beim Merkmal *Erwerbstätigkeit* darf die  $\chi^2$ -Verteilung nicht verwendet werden, da in der zugehörigen Kreuztabelle Zellen mit einer erwarteten Häufigkeit von weniger als 5 existieren. Fasst man jedoch die Merkmalsausprägungen *Teilzeit* und *Vollzeit* zur Merkmalsausprägung *erwerbstätig* und die Merkmalsausprägungen *arbeitslos*, *Haushalt* und *Rente* zur Merkmalsausprägung *nicht erwerbstätig* zusammen, so zeigt sich, dass die Gruppeneinteilung auch statistisch unabhängig vom Merkmal *Erwerbstätigkeit* ist ( $\chi^2 = 2,18$ ; 1 Freiheitsgrad;  $p = 0,1396$ ).

### Erwerbstätigkeit

	erwerbstätig	nicht erwerbstätig	Summen		
<i>HGT</i>					
Häufigkeit	15	20	35		
Erwartete Häufigkeit	12,22	22,78			
<i>Kontrollgruppe</i>					
Häufigkeit	7	21	28		
Erwartete Häufigkeit	9,78	18,22			
Summen	22	41	63		
<b>% Zellen mit E.H. &lt; 5</b>	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>Freiheits- grade</b>	<b>P</b>	<b>Kontingenz- Koeffizient</b>	<b>Cramer's V</b>
0,00	2,1826	1	0,1396	0,1830	0,1861

Auch beim Merkmal *Familienstand* darf die  $\chi^2$ -Verteilung unter der zunächst vorgesehenen Kategorisierung nicht verwendet werden, da in der zugehörigen Kreuztabelle Zellen mit einer erwarteten Häufigkeit von weniger als 5 existieren. Fasst man jedoch hier die Merkmalsausprägungen *verheiratet* und *Partner* zur Merkmalsausprägung *mit Partner* und die Merkmalsausprägungen *ledig, geschieden* und *verwitwet* zur Merkmalsausprägung *ohne Partner* zusammen, so zeigt sich auch bei diesem Merkmal, dass die Gruppeneinteilung hiervon statistisch unabhängig ist ( $\chi^2 = 0,42$ ; 1 Freiheitsgrad;  $p = 0,5175$ ).

## Familienstand

	mit Partner	ohne Partner	<i>Summen</i>
<i>HGT</i>			
Häufigkeit	25	10	35
Erwartete Häufigkeit	26,11	8,89	
 <i>Kontrollgruppe</i>			
Häufigkeit	22	6	28
Erwartete Häufigkeit	20,89	7,11	
Summen	47	16	63

<b>% Zellen mit E.H. &lt; 5</b>	<b>Chi-Quadrat</b>	<b><i>Freiheits-</i> <b>grade</b></b>	<b>P</b>	<b>Kontingenz- Koeffizient</b>	<b>Cramer's V</b>
0,00	0,4189	1	0,5175	0,0813	0,0815

## 6. Ergebnisse bei Blutdruck und Nierenfunktion

Hypothesen:

- **Das physiologische Geschehen bei essentieller Hypertonie und renaler Schädigung kann durch psychische Interventionen komplementär zu medizinischen Therapieverfahren positiv verändert werden.**
- **Die unter HGT-Einsatz eingeleiteten Veränderungen tragen zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit langfristiger Organschädigungen bei.<sup>3</sup>**
- **Die erzielten Änderungen (Behandlungserfolge) sind stabil.**

### 6.1. Die Ausgangslage

Bei den Teilnehmern dieses klinischen Tests handelt es sich um Personen, die wegen Bluthochdruck und renaler Schädigungen in Behandlung waren und medikamentös gut eingestellt waren. Dies zeigt sich auch in folgenden Daten:

Systolischer Blutdruck: 24h-Mittelwert der Gesamtgruppe (vorher)	136,24 mm Hg
Diastolischer Blutdruck: 24h-Mittelwert der Gesamtgruppe (vorher)	82,78 mm Hg
Kreatinin (vorher)	1,26 mg/dl
Proteinurie (vorher)	445,46 mg / 24h

### 6.2. Die Entwicklung des Blutdrucks

#### 6.2.1. Einzelmessungen des Blutdrucks

In den Einzelmessungen des Blutdrucks während der medizinischen Untersuchung nahm der systolische Blutdruck in der HGT-Gruppe hoch signifikant<sup>4</sup> ab – sowohl im Anschluss an das Training als auch langfristig –, während sich bei der Kontrollgruppe

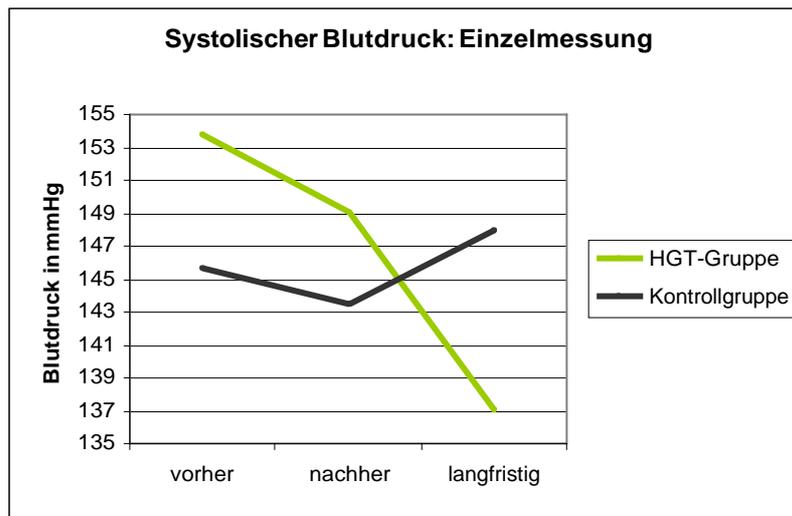
---

<sup>3</sup> Wir hatten geplant, diese Hypothese mit der Hilfe von Lebensdaueranalysen (event history) zu untersuchen. Die Erprobung dieses Verfahrens hat jedoch gezeigt, dass dieses Verfahren hier ungeeignet ist, da es keine Verbesserungen, sondern nur Verschlechterungen zulässt. Ein weiteres Manko war das Fehlen sinnvoller Events.

<sup>4</sup> Im Text nicht angegebene Signifikanzen sind im Anhang 1 aufgelistet.

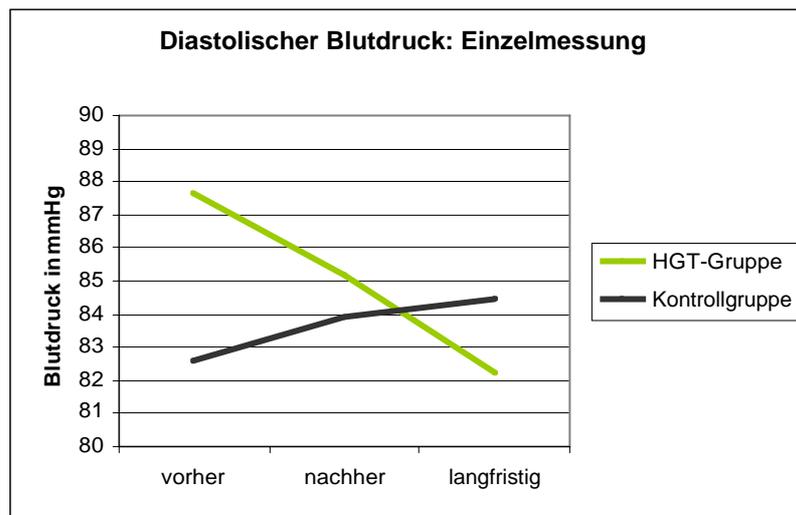
keine signifikante Veränderung zeigte. Auch die Größenordnung der Abnahme von ca. 16 mm Hg ist für medikamentös gut eingestellte Patienten relevant.

<b>Systolischer Blutdruck:</b>	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
<b>Einzelmessung [mm Hg]</b>		
vorher	153,80	145,71
nachher	149,11	143,48
langfristig	137,12	148,00



Beim diastolischen Blutdruck ist in der HGT-Gruppe die langfristige Abnahme signifikant, während sich wieder bei der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung zeigte.

<b>Diastolischer Blutdruck:</b>	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
<b>Einzelmessung [mm Hg]</b>		
vorher	87,63	82,61
nachher	85,20	83,89
langfristig	82,21	84,48



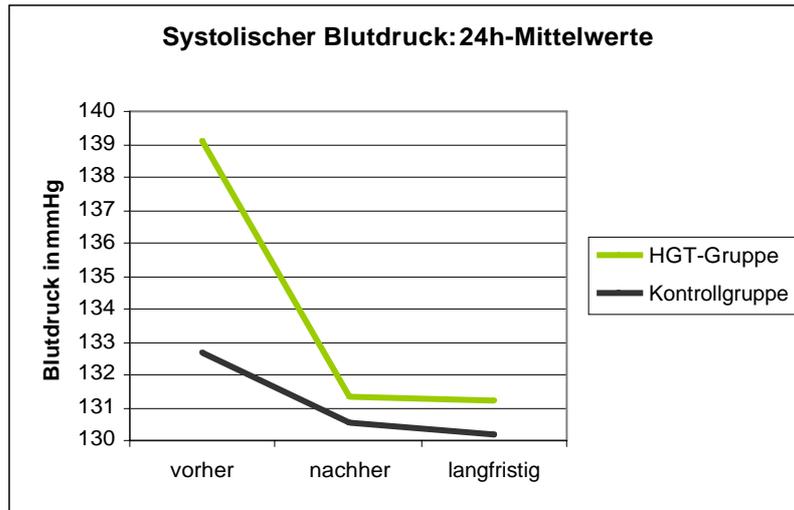
Da auch der Puls in der HGT-Gruppe in der medizinischen Untersuchung hoch signifikant niedriger ausfällt, liegt die Deutung nahe, dass es sich hier nur um den Effekt einer – auch schon bedeutsamen – gelösteren, entspannteren Haltung in der Untersuchungssituation handelt, die sich auch auf den Blutdruck auswirkt. Doch lässt sich diese Deutung nicht mehr aufrecht halten, wenn ähnliche Effekte auch in der 24h-Messung bzw. bei Nierenfunktionswerten auftreten.

### 6.2.2. Ergebnisse der 24h-Blutdruckmessung

Wir haben die Mittelwerte, die Maxima und die Schwankungsbreiten des systolischen und des diastolischen Blutdrucks herausgegriffen, um die Effekte zu verdeutlichen.

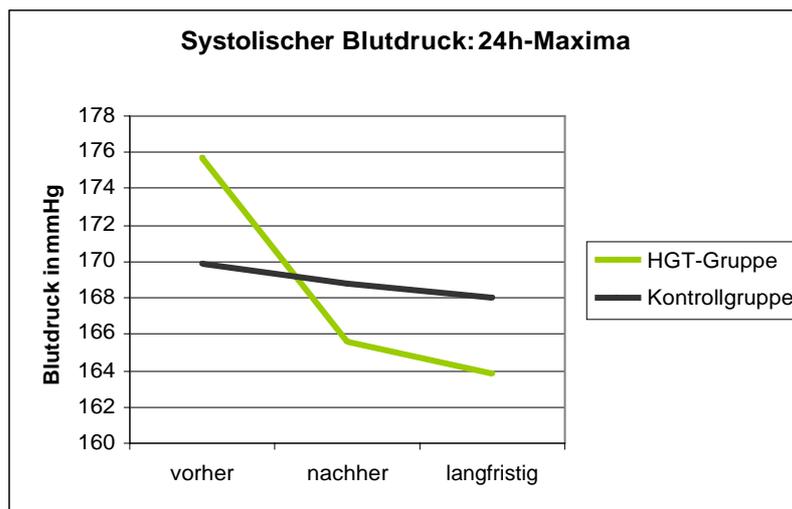
#### 6.2.2.1. Der systolische Blutdruck

<b>Systolischer Blutdruck:</b>	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
<b>24h-Mittelwerte [mm Hg]</b>		
vorher	139,11	132,64
nachher	131,35	130,56
langfristig	131,24	130,19



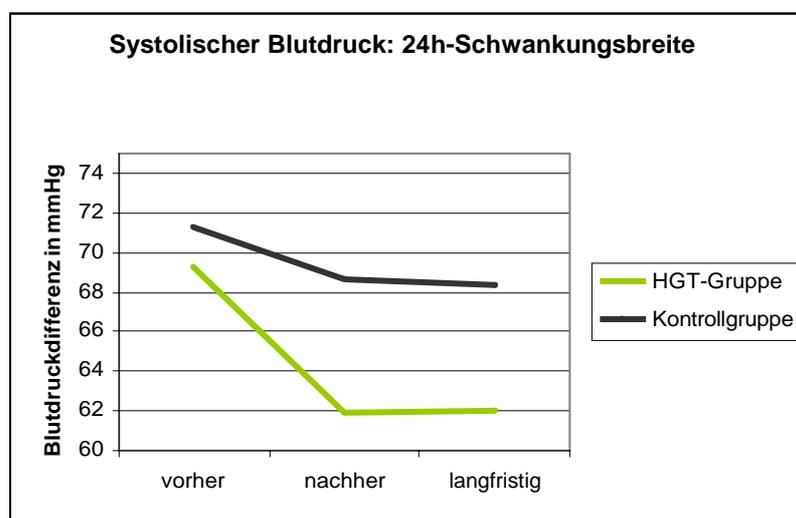
Die 24h-Mittelwerte des systolischen Blutdrucks nehmen in der Experimentalgruppe hoch signifikant ab, während in der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung auftritt. Ein ähnlicher Effekt zeigt sich auch bei den Maxima:

Systolischer Blutdruck:	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
<b>24h-Maxima [mm Hg]</b>		
vorher	175,74	169,89
nachher	165,62	168,74
langfristig	163,82	168,04



Die Schwankungsbreite des systolischen Blutdrucks während der 24h-Messung nimmt ebenfalls signifikant ab<sup>5</sup>; damit verringert sich das Risiko von Folgeschäden weiter.

<b>Systolischer Blutdruck:</b>	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
<b>24h-Schwankungsbreite</b>		
<b>[mm Hg]</b>		
vorher	69,26	71,29
nachher	61,91	68,70
langfristig	62,03	68,37



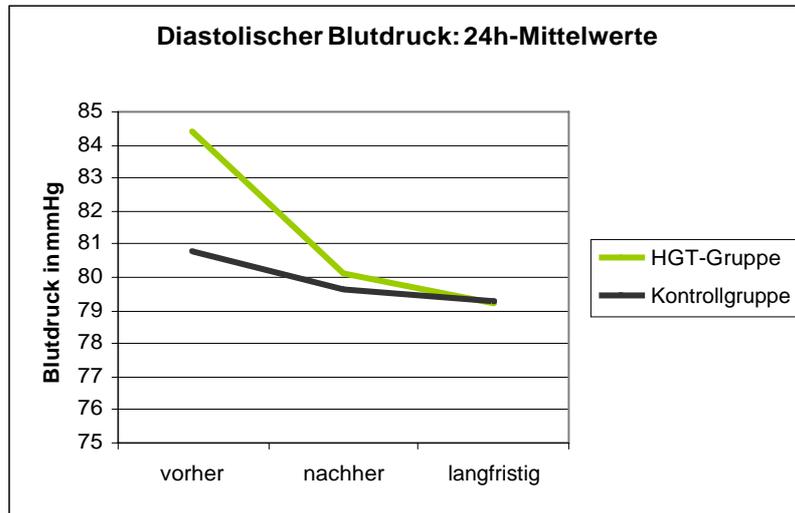
### 6.2.2.2. *Der diastolische Blutdruck*

Auch hier zeigt sich die gleiche Tendenz, ebenfalls mit hoch signifikanten Abnahmen der 24h-Mittelwerte und der 24h-Maxima in der HGT-Gruppe. Allerdings sind die Unterschiede zur Kontrollgruppe hier nicht so stark ausgeprägt.

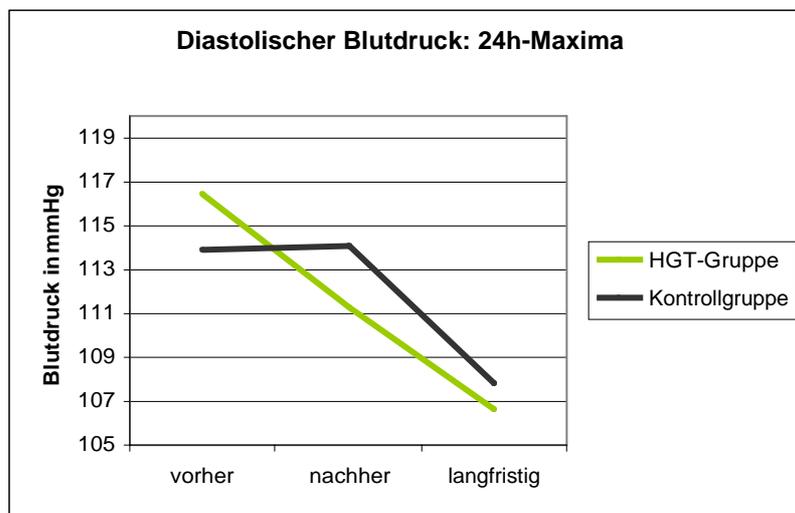
<sup>5</sup>

<b>Schwankungsbreite</b>		<b>HGT-Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
		p	Signifikanz	p	Signifikanz
vorher	nachher	0,0438	sign.	0,3665	nicht sign.
nachher	langfristig	0,9634	nicht sign.	0,9005	nicht sign.
vorher	langfristig	0,0286	sign.	0,4417	nicht sign.

Diastolischer Blutdruck: 24h-Mittelwerte [mm Hg]	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	84,37	80,79
nachher	80,12	79,63
langfristig	79,21	79,26

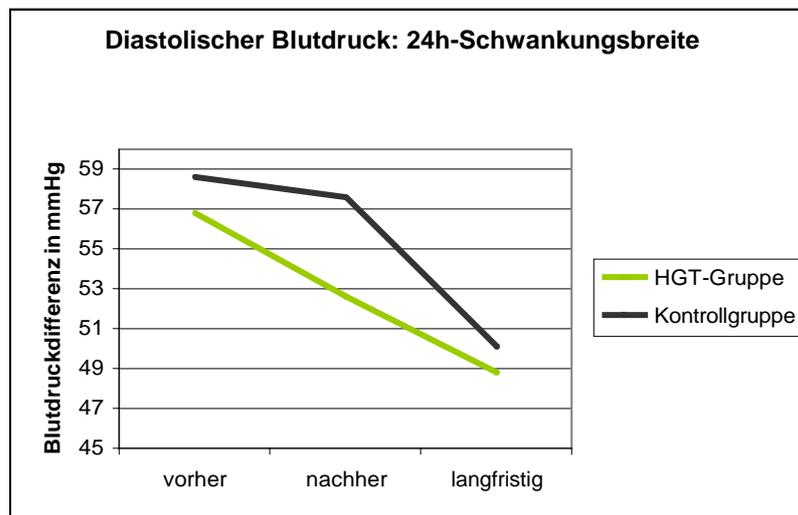


Diastolischer Blutdruck: 24h-Maxima [mm Hg]	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	116,43	113,89
nachher	111,29	114,11
langfristig	106,65	107,85



Was die Schwankungsbreiten betrifft, so zeigen sich beim diastolischen Blutdruck auch in der Kontrollgruppe signifikante Abnahmen<sup>6</sup>. Bei Interpretation dieser Ergebnisse muss man berücksichtigen, dass in der HGT-Gruppe der Medikamentenkonsum ab- und in der Kontrollgruppe zugenommen hat; wir vermuten hier in der Kontrollgruppe einen Effekt höherer Medikamentengaben.

<b>Diastolischer Blutdruck: 24h-Schwankungsbreite [mm Hg]</b>	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	56,80	58,57
nachher	52,59	57,59
langfristig	48,79	50,07



### 6.2.3. Fazit

Es zeigen sich sehr deutliche zusätzliche Effekte der mentalen Interventionen im Hildesheimer Gesundheitstraining auf den Blutdruck, und das sowohl in der Einzelmessung als auch während der 24h-Messung. Mentale Interventionen haben

<sup>6</sup>

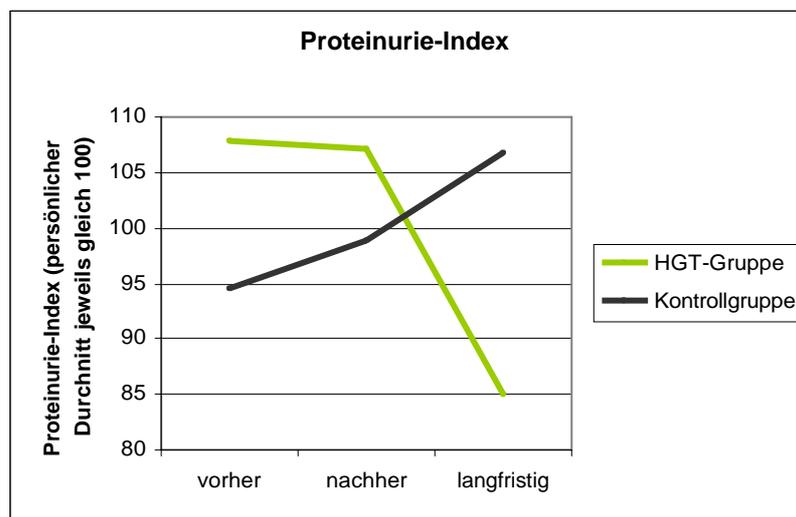
Schwankungsbreite		HGT-Gruppe		Kontrollgruppe	
		p	Signifikanz	p	Signifikanz
vorher	nachher	0,1818	nicht sign.	0,5325	nicht sign.
nachher	langfristig	0,1968	nicht sign.	0,0200	sign.
vorher	langfristig	0,0341	sign.	0,4967	sign.

demnach einen relevanten Einfluss auf den Blutdruck, können seine Einstellung verbessern und führen durch die geringere Schwankungsbreite zu einem verbesserten Schutz der Organe.

### 6.3. Die Entwicklung der Nierenfunktion

Während sich beim Kreatinin und der Kreatinin-Clearance keine wesentlichen Veränderungen zeigten, nahm die Proteinurie in der Experimentalgruppe deutlich ab. Angesichts der sehr großen Differenzen in den individuellen Proteinuriewerten haben wir die Werte individuell (in Anlehnung an Prozentzahlen) normiert, indem wir jeweils die Mittelwerte der einzelnen Personen gleich 100 gesetzt haben. Würde man mit Absolutwerten rechnen, könnte ein einzelner Extremwert die Tendenz verschleiern. Bei dieser Form der Auswertung wird deutlich, wie sich bei der Mehrzahl der Personen die Proteinurie im Laufe der Untersuchung entwickelt hat.

Proteinurie-Index	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	107,90	94,63
nachher	107,13	98,93
langfristig	84,97	106,68



Die Proteinurie hat sich bei den Mitgliedern der Experimentalgruppe nach 6 Monaten um 23 Punkte (das sind 23% ihres persönlichen Mittelwerts) gesenkt, während die Proteinurie in der Kontrollgruppe um 12 Punkte zunahm. Das scheint uns ein sehr

bemerkenswerter (und hoch signifikanter<sup>7</sup>) Effekt zu sein. Diese Abnahme lässt sich auch nicht als ein Effekt der Blutdrucksenkung deuten, da Proteinurie und Blutdruck nicht miteinander korrelieren (-0.08 in der Experimentalgruppe und 0.04 in der Kontrollgruppe). Deshalb gehen wir davon aus, dass es sich hier um einen direkten Effekt hypnotischer Interventionen auf den gesundheitlichen Zustand und die Funktion der Nieren handelt.

#### 6.4. **Medikamentenkonsum**

Um abzusichern, dass die beschriebenen Abnahmen von Blutdruck und Proteinurie sich nicht etwa auf einen höheren Konsum an Medikamenten zurückführen lassen, haben wir den Medikamentenkonsum detailliert überprüft:

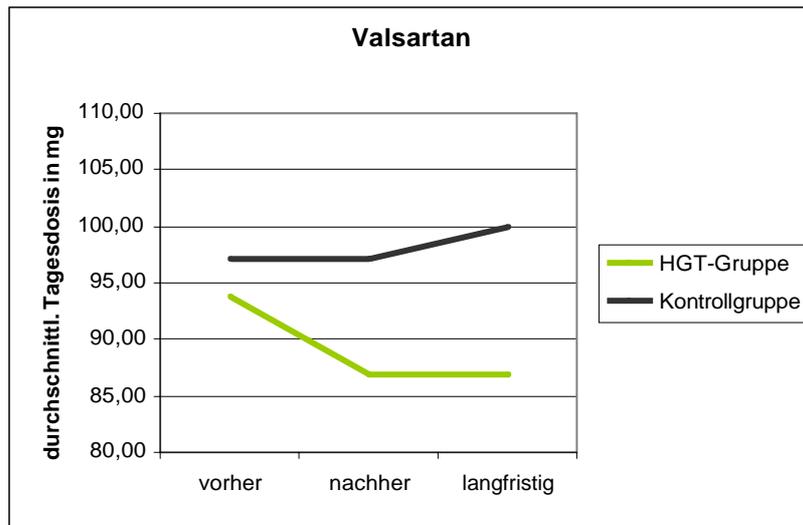
- einerseits, indem wir die Aufzeichnungen der behandelnden Ärzte auswerteten,
- und andererseits, indem wir die Patienten nach ihrem Medikamentenkonsum und einer eventuellen Veränderung befragten. So konnten wir auch individuelle Abweichungen von der ärztlichen Verordnung miteinbeziehen.

Die Mehrzahl der Patienten bekam im Untersuchungszeitraum konstant ein Medikament (Valsartan) oder mehrere Medikamente zur Hochdruckbehandlung verordnet. In einer Reihe von Fällen wurde die medikamentöse Behandlung den Veränderungen der Blutdruckwerte angepasst. Dies drückt sich exemplarisch am Leitmedikament Valsartan folgendermaßen aus:

<b>Valsartan (mg pro Tag)</b>	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	93,71	97,14
nachher	86,86	97,14
langfristig	86,86	100,00

7

<b>Proteinurie-Index</b>		HGT-Gruppe		Kontrollgruppe	
		p	Signifikanz	p	Signifikanz
vorher	nachher	0,9405	nicht sign.	0,6775	nicht sign.
nachher	langfristig	0,0200	sign.	0,3912	nicht sign.
vorher	langfristig	0,0079	hochsign.!	0,2662	nicht sign.



Während also die durchschnittliche verordnete Tagesdosis in der Experimentalgruppe um ca. 8% sank, erhöhte sie sich in der Kontrollgruppe.

Ähnliche Befunde ergab die Befragung der Patienten:

**Medikationsänderung (nach dem Beginn der Untersuchung)**

	keine Änd.	mehr Med.	weniger Med.	Summen
<b>HGT-Gruppe</b>				
Häufigkeit	18	5	12	35
Erwartete Häufigkeit	18,59	7,66	8,75	
<b>Kontrollgruppe</b>				
Häufigkeit	16	9	4	29
Erwartete Häufigkeit	15,41	6,34	7,25	
<b>Summen</b>	34	14	16	64

% Zellen mit E.H. < 5	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P	Kontingenz-Koeffizient	Cramer's V
0,00	4,7397	2	0,0935	0,2626	0,2721

Zusammengenommen gibt es daher keinen Grund zur Annahme, dass ein eventuell höherer Medikamentenkonsum in der Experimentalgruppe die beobachteten Effekte in Bezug auf Blutdruck und Proteinurie erklären könnte.

## 7. Ergebnisse bezüglich Stress und Belastungsemotionen

Hypothesen:

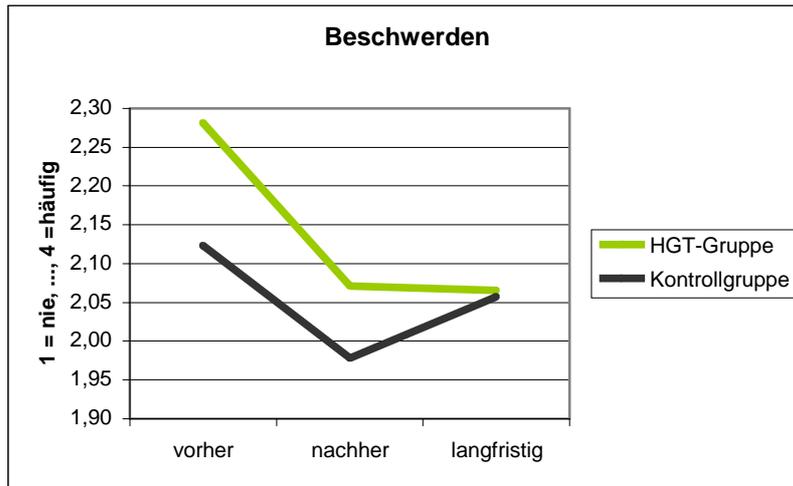
- Die mentale Beeinflussung von relevanten psychischen Variablen (wie von negativen Kognitionen, Belastungsemotionen oder Stressreaktionen) durch das HGT führt zu Symptomveränderungen.
- Die durch den HGT-Einsatz erzielten Änderungen (Behandlungserfolge) sind stabil.

### 7.1. *Beschwerden*

Im Vergleich mit anderen chronisch Erkrankten leiden Menschen mit hohem Blutdruck im allgemeinen relativ wenig unter Beschwerden. Dies zeigt sich auch in unserer Untersuchung mit Hilfe der leicht verkürzten Beschwerdeliste von Krampfen. In den Ergebnissen wird deutlich, dass die Experimentalgruppe ihre Beschwerden – wie auch einige weitere psychologischen Variablen – tendenziell anfangs etwas negativer beurteilt, dass aber bei ihr deutliche und signifikante Veränderungen auftreten, die auch langfristig stabil bleiben. Da sich bei einigen psychologischen Variablen auch bei der Kontrollgruppe eine Verbesserung von „vorher“ auf „nachher“ zeigt, vermuten wir, dass sich hier auch Effekte von Jahreszeit und evtl. Osterurlaub zeigen.

Es ergaben sich folgende Veränderungen:

<b>Beschwerden</b>	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	2,28	2,12
nachher	2,07	1,98
langfristig	2,07	2,06

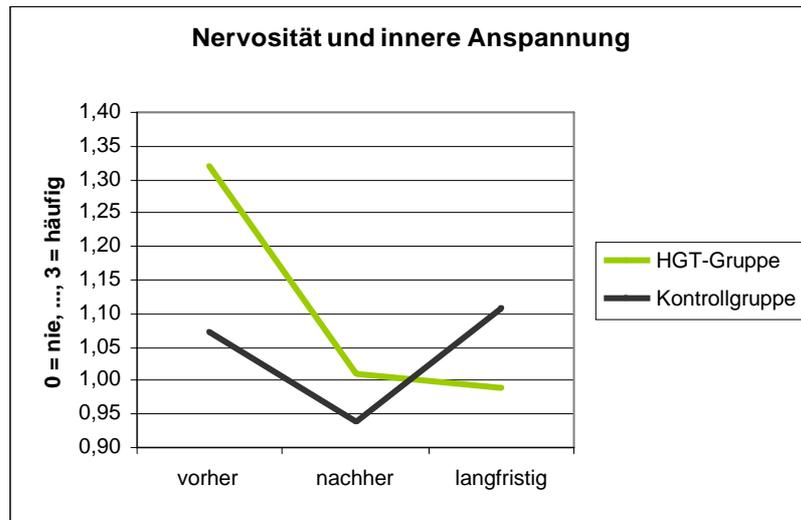


Beschwerden		HGT-Gruppe		Kontrollgruppe	
		p	Signifikanz	p	Signifikanz
vorher	nachher	0,0073	hochsign.!	0,0496	sign.
nachher	langfristig	0,9064	nicht sign.	0,1738	nicht sign.
vorher	langfristig	0,0111	sign.	0,4967	nicht sign.

## 7.2. Nervosität und innere Anspannung

Da einige Gruppen der in der Beschwerdenliste von Krampfen zusammengefassten Beschwerden für diese Patientengruppe nicht besonders relevant sind und andererseits aber „Nervosität und innere Anspannung“ ein Leitsymptom für Stress darstellt, haben wir diese spezielle Gruppe von Beschwerden gesondert ausgewertet:

Nervosität und innere Anspannung	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	1,32	1,07
nachher	1,01	0,94
langfristig	0,99	1,11

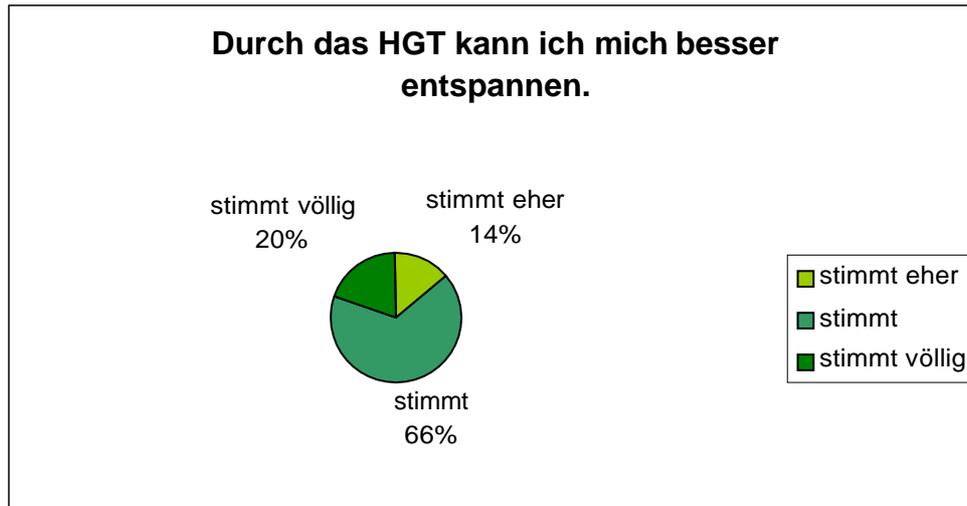


Nervosität und innere Anspannung		HGT-Gruppe		Kontrollgruppe	
		p	Signifikanz	p	Signifikanz
vorher	nachher	0,0049	hochsign.!	0,2506	nicht sign.
nachher	langfristig	0,8188	nicht sign.	0,0227	sign.
vorher	langfristig	0,0039	hochsign.!	0,2649	nicht sign.

Hier zeigt sich ein sehr deutliches Ergebnis: In der HGT-Gruppe kommt es zu einer hoch signifikanten Abnahme von Nervosität und innerer Anspannung, und dieser niedrigere Level bleibt auch langfristig stabil. Ob sich in der signifikanten Zunahme in der Kontrollgruppe eine grundlegende Tendenz widerspiegelt, kann nicht beurteilt werden.

### 7.3. Entspannung

Dass der Experimentalgruppe die Entspannung jetzt leichter fällt, zeigt sich auch in der folgenden Grafik:

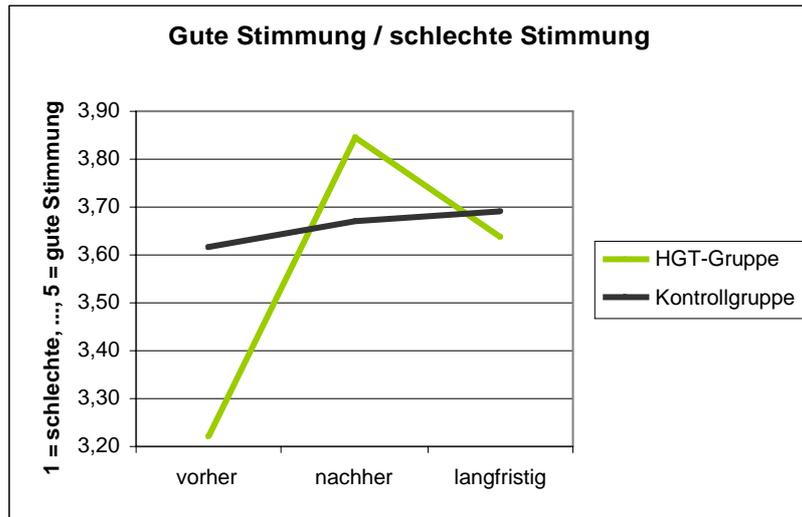


Auch in bezug auf „Leistungs- und Verhaltensschwierigkeiten“ verbesserte sich die HGT-Gruppe hoch signifikant. Auf der Skala „Handlungskompetenz“ aus dem RPD zeigte sich eine hoch signifikante Verbesserung während der Trainingsphase, die aber anschließend nicht stabil blieb.

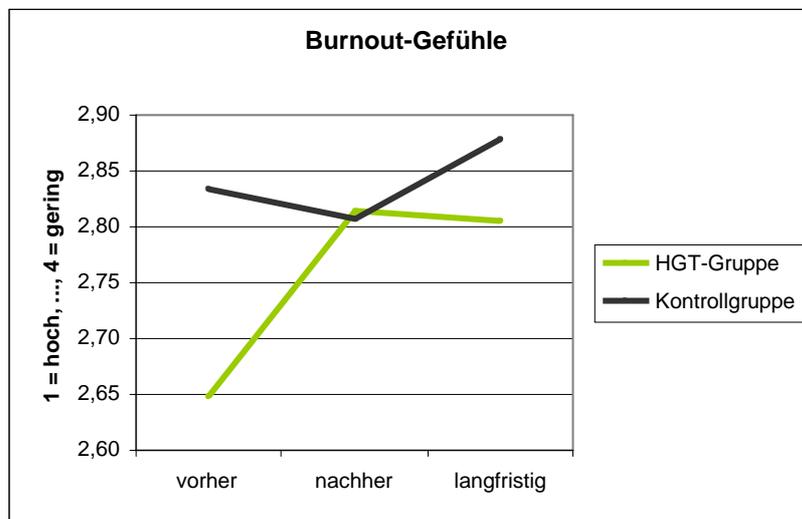
#### **7.4. Stimmungslage**

Die Stimmungslage verbesserte sich bei der etwas tiefer gestarteten Experimentalgruppe hoch signifikant und stabilisiert sich auf dem von Anfang an relativ hohem Level der Kontrollgruppe. Wahrgenommene „Burn-out-Gefühle“ veränderten sich in ähnlicher Weise.

<b>Gute Stimmung / schlechte Stimmung</b>	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	3,22	3,62
nachher	3,85	3,67
langfristig	3,64	3,69



Burnout-Gefühle	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	2,65	2,83
nachher	2,81	2,81
langfristig	2,81	2,88



## 7.5. Fazit

In der Folge des Trainings zeigen sich in der HGT-Gruppe deutliche und stabile Verbesserungen in einer Reihe von Messwerten, die mit Stress und Belastungsemotionen zusammenhängen. Insbesondere zeigt sich

- eine deutliche und stabile Verringerung von „Nervosität und innerer Anspannung“ und

- eine deutliche und stabile Verbesserung der Stimmungslage.

Die Veränderungen in den psychischen Variablen sind im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen relativ gering, da auch das Ausmaß an Beschwerden durch den hohen Blutdruck relativ gering ist. Es kann auch eine Rolle gespielt haben, dass viele Menschen mit hohem Blutdruck dazu neigen, ihre körperlichen Reaktionen kaum wahrzunehmen, so dass ihnen auch Veränderungen im Rückblick relativ klein erscheinen.

## 8. Die Lebensqualität und die Zufriedenheit mit der Behandlung insgesamt und dem Hildesheimer Gesundheitstraining im besonderen

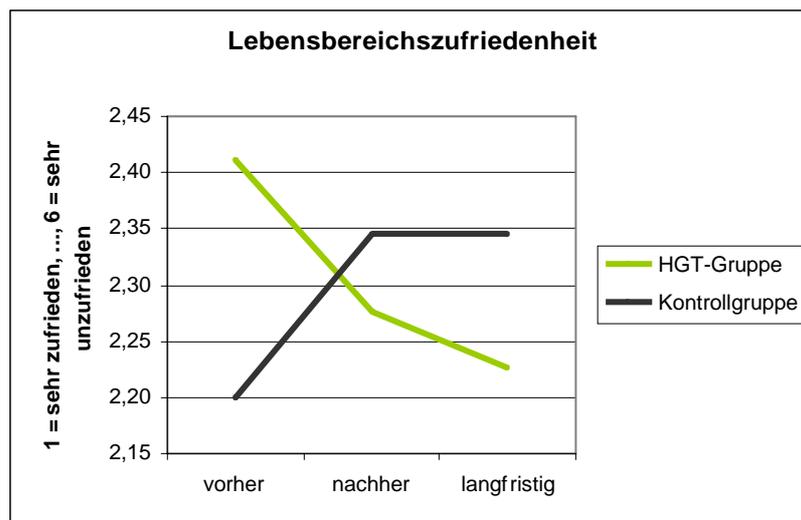
Hypothese:

- **Psychische Begleitvariablen und internale Kontrollüberzeugungen<sup>8</sup> werden durch das HGT positiv verändert.**

### 8.1. Lebenszufriedenheit

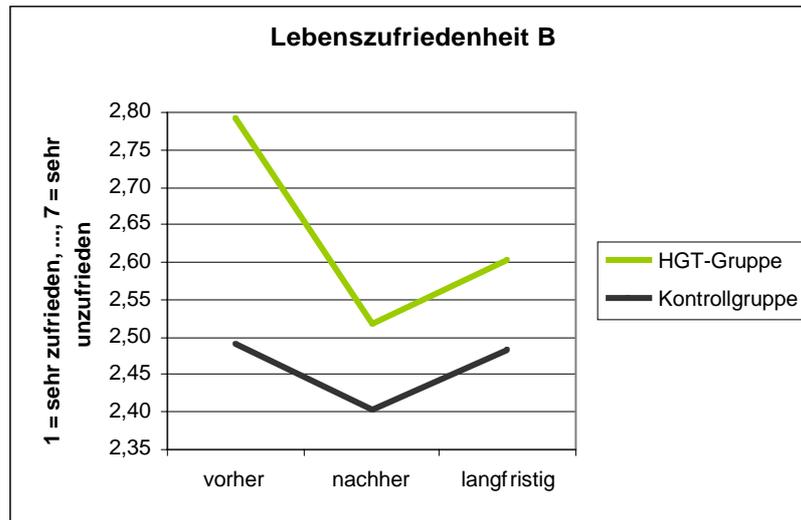
Nach dem Training sind die Menschen mit ihrem Leben zufriedener. Auf einigen unterschiedlichen Skalen haben wir die Zufriedenheit mit dem Leben gemessen und in der Experimentalgruppe durchweg eine deutliche Zunahme erhalten.

Lebensbereichs- zufriedenheit	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	2,41	2,20
nachher	2,28	2,35
langfristig	2,23	2,35



<sup>8</sup> Eine Veränderung der Kontrollüberzeugungen konnten wir nicht quantitativ nachweisen, obwohl sie sich indirekt in vielen Ergebnissen und Aussagen ausdrückt. Wir haben deshalb das verwendete Messinstrument noch einmal überprüft und halten es nicht für geeignet, die differenzierte Veränderung der Sichtweise, wie sie sich im HGT ergibt, abzubilden.

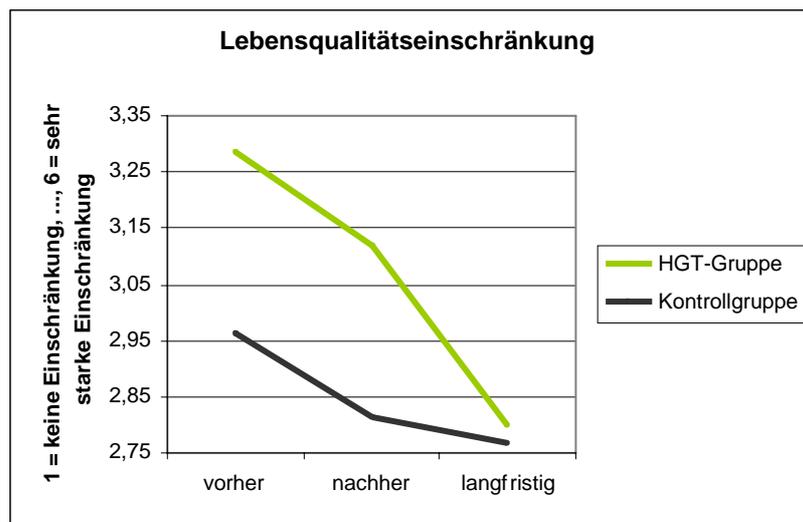
Lebenszufriedenheit B	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	2,79	2,49
nachher	2,52	2,40
langfristig	2,60	2,48



## 8.2. *Einschränkung der Lebensqualität durch die Erkrankung*

Auch bei der Einschränkung der Lebensqualität zeigt sich in der Selbstbeurteilung die tendenziell ungünstigere Ausgangslage der Experimentalgruppe. Die hoch signifikante Abnahme dieser Einschränkung im Laufe des Trainings setzt sich auch nachher fort und führt schließlich auf den gleichen Level wie in der Kontrollgruppe, die sich von Anfang an deutlich unbelasteter eingeschätzt hat.

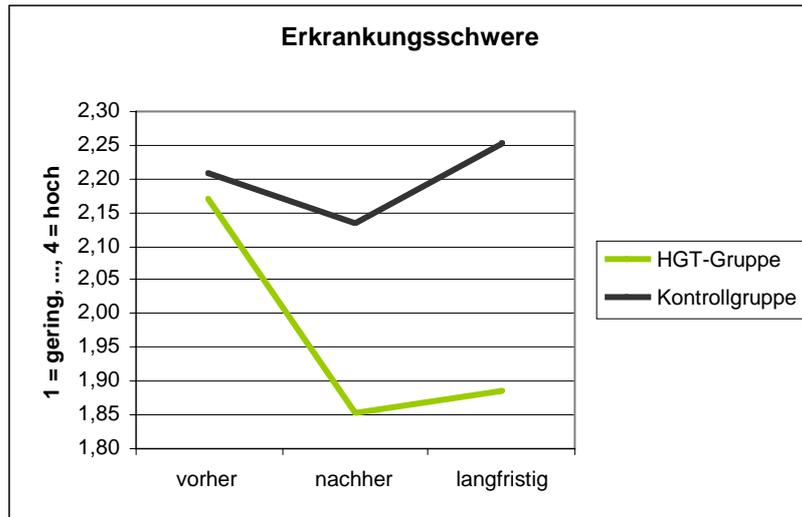
Lebensqualitäts- einschränkung	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	3,29	2,96
nachher	3,12	2,81
langfristig	2,80	2,77



### 8.3. Die Einschätzung der Erkrankungsschwere

Die Schwere der Erkrankung wird am Anfang dieser Untersuchung von den Mitgliedern der Experimental- und der Kontrollgruppe gleich hoch eingeschätzt. Dies ändert sich in der HGT-Gruppe deutlich. Wir deuten dies einerseits als eine Folge der veränderten Sichtweise, die beim Übergang von der „Problemorientierung“ zur „Ziel- und Ressourcenorientierung“ auftritt, und andererseits als eine Folge der im Training erlebten Veränderungen. Beides führt dazu, dass man mehr Möglichkeiten wahrnimmt (und hat), mit der Erkrankung und ihren Vorbedingungen umzugehen – und dies aus dem guten Gefühl heraus, selbst etwas Wichtiges zur Gesundheit beitragen zu können.

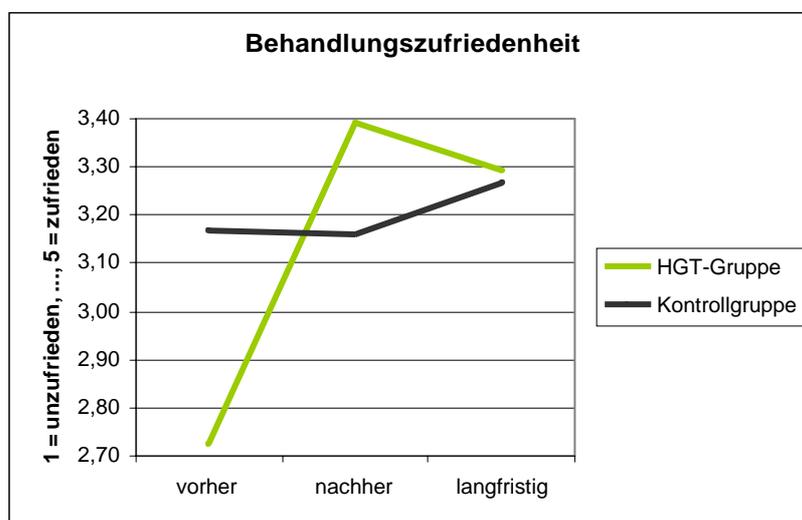
Erkrankungsschwere	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	2,17	2,21
nachher	1,85	2,13
langfristig	1,89	2,25



#### 8.4. Die Zufriedenheit mit der Behandlung

In beiden Gruppen sind am Ende die Menschen mit der Behandlung zufrieden. Die HGT-Gruppe war allerdings anfangs wenig zufrieden, erst mit dem HGT nahm ihre Zufriedenheit hoch signifikant zu; das HGT erhöht in einem bedeutenden Umfang die Zufriedenheit mit der Behandlung.

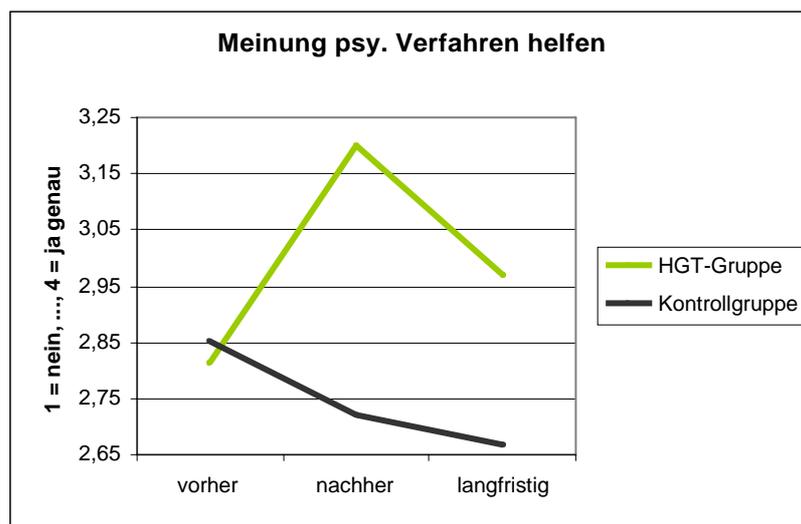
Behandlungszufriedenheit	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	2,73	3,17
nachher	3,39	3,16
langfristig	3,29	3,27



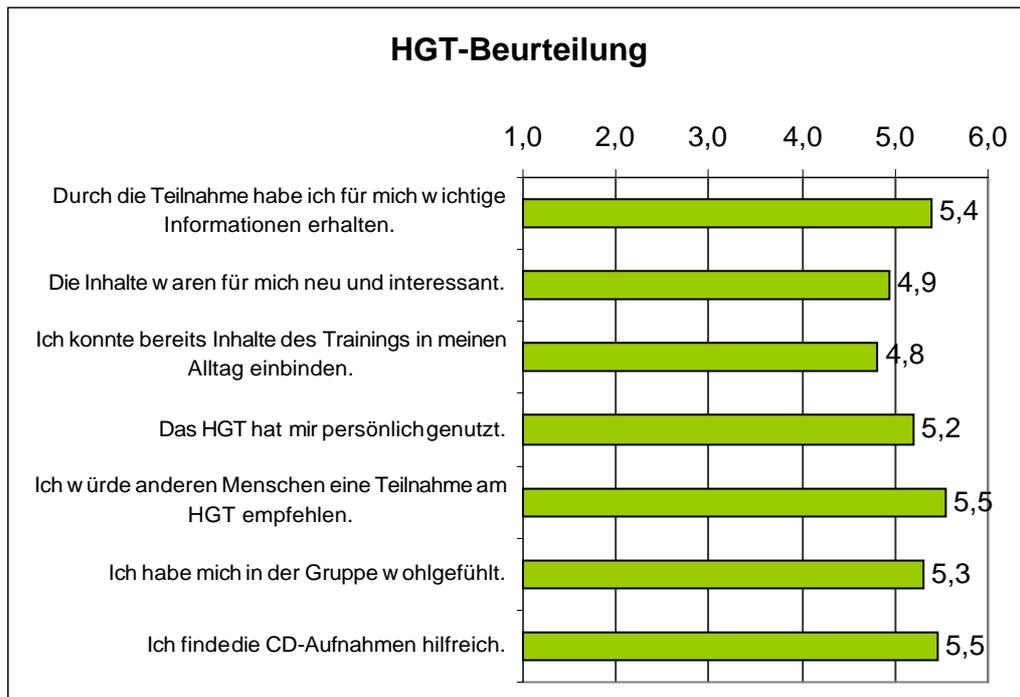
## 8.5. Einstellungen zu mentalen Verfahren und zum HGT

Auch wenn viele Effekte von mentalen Trainings mit hypnotischen Mustern auch dann auftreten, wenn eine Person nicht daran glaubt, dass psychologische Verfahren helfen, so ist diese Meinung doch ein Hinweis auf Erfahrungen, die im Training gemacht wurden.

„psychologische Verfahren helfen“	HGT-Gruppe	Kontrollgruppe
vorher	2,81	2,85
nachher	3,20	2,72
langfristig	2,97	2,67



Noch deutlicher wird die positive Bewertung des HGTs in einigen Fragen, in denen bis zu 6 Punkte vergeben werden konnten:



Hier zeigen sich die Vorteile einer Behandlungsstrategie, die moderne medizinische Therapie mit einem zeitlich begrenzten Gruppenverfahren kombiniert, das Menschen in einem guten Klima wieder daran erinnert, was für sie wirklich wichtig ist und welche Ressourcen und Kompetenzen sie haben – und wie sie diese Ressourcen einsetzen können, um ihre Ziele auf einem Weg zu erreichen, der es auch ihrem Körper ermöglicht, seine Heilungsressourcen intensiv zu nutzen um gesünder zu werden.

## 9. Zusammenfassung

### *Ziel der Studie*

Aus der Literatur war uns bekannt, dass verhaltensmedizinische, insbesondere hypnotische Verfahren bei essentieller Hypertonie zu deutlichen Effekten führen. Wir wollten überprüfen, ob der Einsatz eines komplexen psychologischen Kurzzeitverfahrens – des Hildesheimer Gesundheitstrainings (HGT) – darüber hinaus auch bei Personen einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung ihres Gesundheitszustandes leisten kann, die

- chronisch unter essentieller Hypertonie leiden,
- bereits Nierenschäden erworben haben und
- medikamentös gut eingestellt sind.

### *Design*

Wir untersuchten diese Frage mit Hilfe eines Designs mit Experimental- und Kontrollgruppe und drei Untersuchungszeitpunkten (zu Beginn, nach 2 Monaten, nach 6 Monaten) an 63 Personen, die diesen Kriterien entsprachen und mit einem AT1-Rezeptorantagonisten behandelt wurden. Beide Gruppen wurden in der gleichen Weise medizinisch betreut, die Experimentalgruppe bekam zusätzlich das Hildesheimer Gesundheitstraining (die speziell für Hypertonie und Nierenschädigung entwickelte Variante) über 8 x 3 Stunden.

### *Ergebnisse*

- **In der HGT-Gruppe nimmt der Blutdruck signifikant und in einer relevanten Größenordnung ab.**

Insbesondere nimmt der systolische Blutdruck langfristig hoch signifikant ab, und zwar mit einer bedeutsamen Differenz – und das sowohl in der Einzelmessung als auch in der 24-Stunden-Messung. Die Schwankungsbreite des systolischen Blutdrucks nimmt ebenfalls hoch signifikant ab. Damit sinkt auch die Wahrscheinlichkeit von Folgeschäden.

- **Unter mentalem Training verbessert sich der gesundheitliche Zustand der Nieren.**

Die Proteinurie hat nach 6 Monaten hoch signifikant abgenommen, und zwar

um 23% der mittleren Proteinurie der einzelnen Personen. Da Blutdruck und Proteinurie in unserer Untersuchung auch nicht miteinander korrelieren, lässt sich dies nicht auf die Abnahme des Blutdrucks zurückführen: Dies spricht dafür, dass sich hier ein Effekt der suggestiven Beeinflussung der Nierenfunktion zeigt.

- **Nervosität und innere Anspannung nehmen ab, und die Stimmungslage verbessert sich.**
- **Diese Ergebnisse lassen sich nicht auf eine höhere Medikation zurückführen, da diese in der Experimentalgruppe ab- und in der Kontrollgruppe zugenommen hat.**
- **Die Zufriedenheit mit der Behandlung erhöht sich ebenfalls signifikant.**
- **Das Hildesheimer Gesundheitstraining wird durchweg sehr positiv beurteilt.**

#### *Fazit*

**Diese Ergebnisse sprechen für eine Therapie der Hypertonie, die auf 3 Säulen ruht:**

- **einer nebenwirkungsarmen medikamentösen Therapie,**
- **allgemeinen nichtmedikamentösen und pädagogischen Maßnahmen (Ernährungsberatung, Sport, ...) und**
- **komplexen psychologischen Kurzzeitverfahren – wie dem Hildesheimer Gesundheitstraining.**

# Literaturverzeichnis

## ***Mentale Verfahren und Gesundheit***

Achterberg, J. et al. (1996). *Rituale der Heilung. Die Kraft von Phantasiebildern im Gesundungsprozeß.* Goldmann, München.

Andreas, C. & Andreas, S. (1992). *Mit Herz und Verstand.* Junfermann-Verlag Paderborn.

Bandler, R. & Grinder, J. (1981). *Neue Wege der Kurzzeit-Therapie - Neurolinguistische Programme.* Paderborn: Junfermann.

Bongartz, Walter (1996). *Der Einfluß von Hypnose und Streß auf das Blutbild* Peter Lang Verlag.

Brühl, A. (1991). *Evaluation von Reha-Maßnahmen am Beispiel des Gesundheitstrainings (RehaKlinikum Bad Salzdetfurth).* Unveröffentlichtes Manuskript.

Buske-Kirschbaum A. (1995). *Klassische Konditionierung von Immunfunktionen beim Menschen.* Beltz, Weinheim.

Davison, G.C., Williams, M.E., Nezami, E., Bice, T.L. & DeQuattro, V.L. (1991). *Relaxation, reduction in angry articulated thoughts and improvements in borderline hypertension and heart rate.* *Journal of Behavioral Medicine*, 14, 453-468.

Dilts, R.B. (1993). *Die Veränderung von Glaubenssystemen.* Junfermann-Verlag Paderborn.

Dilts, R.B., Halbom, T. & Smith, S. (1991). *Identität, Glaubenssysteme und Gesundheit.* Paderborn: Junfermann.

Erickson, M.H. & Rossi, E.L. (1993). *Hypnotherapie: Aufbau – Beispiele – Forschungen.* München: Pfeiffer.

Ertle, D. & Fahle, A. (1996). *Zur Wirkung von Ericksonscher Hypnotherapie bei essentieller Hypertonie.* Unveröff. Diplomarbeit. Technische Hochschule Darmstadt.

Glasgow, M.S., Gaarder, K.R. & Engel, B.T. (1982). *Behavioral treatment of high blood pressure. Acute and sustained effects of relaxation and systolic blood pressure biofeedback.* *Psychosomatic Medicine*, 46, 398-414.

Grinder, J. & Bandler, R. (1984). *Kommunikation und Veränderung - Die Struktur der Magie 2.* Paderborn: Junfermann.

Hennig, J. (1998). *Psychoneuroimmunologie.* Hogrefe, Göttingen.

Herrmann, J.M. (1986). *Psychosomatische Therapie bei Hypertonie.* *Münchener Medizinische Wissenschaftszeitschrift*, 869-872.

Herrmann, J.M., Berger, F. & Stephanos, S. (1986). *Spezielle psychosomatische Aspekte der Therapie von Patienten mit essentieller Hypertonie.* In J. Rosenthal (Hrsg.), *Arterielle Hypertonie (88-104).* Berlin: Springer.

Jacob, R.G., Shapiro, A.P., O'Hara, P., Portser, S., Kruger, A. et al. (1992). *Relaxation therapy for hypertension: Setting-specific effects.* *Psychosomatic Medicine*, 54, 87-101.

Jacob, R.G., Shapiro, A.P., Reeves, R.A., Johnson, A.M., McDonald, R.H. & Coburn, C. (1986). Relaxation therapy for hypertension: Comparison of effects with concomitant placebo, diuretic and beta-blocker. Archives of International Medicine, 146, 2335-2340.

Lautsch, E. & Lienert, G.A. (1993). Binärdatenanalyse für Psychologen, Mediziner und Sozialwissenschaftler. Weinheim: Beltz.

Ornish, D. et al. (1990). Können Veränderungen des Lebensstils die koronare Herzkrankheit rückgängig machen? Die "Lifestyle Heart"-Studie. The Lancet – Deutsche Ausgabe, 4, 11, 591-596.

Rosenthal, J. (1986). Antihypertensive Therapie. In J.Rosenthal (Hrsg.), Arterielle Hypertonie (710-765). Berlin: Springer.

Rossi, E. L. (1991). Die Psychobiologie der Seele-Körper-Heilung. Synthesis, Essen.

Saubier, B. (1991). Gesundheitsrelevante Einstellungen und deren Veränderungen in der stationären Heilbehandlung (Gesundheitskonzept der Reha-Klinik Bad Oeynhausen). Deutsche Rentenversicherung, Nr. 2/3.

Schwarz, M. & Hünerfauth, T. (1997). Rehabilitationspsychologisches Diagnosesystem RPD. psyDiag, Bad Brückenau.

Weerth, R. (1992). NLP & Imagination - Grundannahmen Methoden Möglichkeiten und Grenzen. Paderborn: Junfermann.

## **Arbeitspapiere und Veröffentlichungen zu den bisherigen HGT-Studien**

Engel, M. & Unterberger G. (1995). Neurolinguistisches Programmieren - neue Verfahren für die Gesundheitsförderung. Prävention, 2, 1995.

Alisch, I., Altmeyer, H.-J., Witt, K. & Unterberger, G. (1997). Hildesheimer Gesundheitstraining sichert den Erfolg einer Rehamaßnahme. Apropos Reha, 2, 3, 26-28.

Alisch, I., Altmeyer, H.-J., Witt, K. & Unterberger, G. (1997). Erfahrungen mit dem HGT (Hildesheimer Gesundheitstraining) für an Krebs Erkrankte. MultiMind, 6, 6, 8-11.

Unterberger, G., Alisch, I., Altmeyer, H.-J., Ulbrich, H., Witt, K. (1997). Das Hildesheimer Gesundheits-Training HGT in der Rehabilitation chronisch Erkrankter. Abschlußbericht.

Alisch, I., Altmeyer, H.-J., Witt, K. & Unterberger, G. (1998). Lassen sich Spontanremissionen begünstigen? Das Hildesheimer Gesundheits-Training (HGT) – ein mentaler Beitrag zur Krebstherapie.

Alisch, I., Altmeyer, H.-J., Witt, K. & Unterberger, G. (1998). Mentale Heilungsförderung. Prävention 3, 1998.

Unterberger, G. & Witt, K. (1998). Abschlußbericht zur Evaluation des Hildesheimer Gesundheitstrainings (HGT) bei Rhinitis und allergischem Asthma.

Witt, K. I. (1999). Effekte Mentaler Allergiebehandlung. Evaluation des Hildesheimer Gesundheitstrainings zur mentalen Beeinflussung der allergischen Immunantwort auf Birkenpollen. Hamburg: Lit.

## **Literatur zur Hypertonie**

1. Collins R, Peto R, McMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. (1990) Pressure, stroke and coronary heart disease. Part II, Short time reductions in blood-pressure: Overview of randomised drug trials in the epidemiological context. *Lancet* 335: 827-838
2. Hanson L (1996) The benefits of lowering elevated blood pressure: a critical review of studies of cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *J Hypertens* 14: 537-554
3. Kaplan NM (1996) Long-term antihypertensive therapy. *Circulation* 93: 697-703
4. Bulpitt CJ, Palmer AJ, Fletcher AE et al. (1994) Optimal blood pressure control in treated hypertensive patients. Report from the Department of Health Hypertension Care Computing Projekt (DHCCP). *Circulation* 90: 225-233
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers LG for the HOT study group (1998) Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dos aspirin in patients with hypertension: principle results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-1762
6. Amery A, Birkenhäger W, et al.: Syst-Eur. A multicenter trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: objectives, protocol, and organization. *Aging* 1991; 3: 287-302
7. Staessen J, Amery A, et al.: Syst-Eur. A multicenter trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: first interim report. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 120-125
8. Catelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1984; 76 (suppl 2A): 4-12
9. Smith RD, Chiu AT, Wong PC, Herblin WF, Timmermans PBMWM (1992) Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 32: 136-165
10. Timmermans PBMWM, Wong PC, Shiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ et al. (1993) angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacology Rev* 45: 205-251
11. Cachofeiro V, Nasjletti A (1991) Role of kinins and nitric oxide in the acute depressor effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in SHR. *Hypertension* 18:386
12. Wong PC, Price WA, Chiu AT, Duncia JV Carini DJ, Wexler RR et al. (1990) Non-peptide angiotensin II receptor antagonists. IX Antihypertensive activity in rats of DUP753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 252: 726-732
13. Criscione L, Bradly WA, Bühlmayer P, Whitebread S, Glazer R, Lloyd P, Müller P, de Gasparo M (1995) Valsartan: Preclinical and clinical profile of an antihypertensive angiotensin II antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 13: 230-259
14. Kirby RF, Nanda A, Henry M, Johnson AK (1992) Prewaning losartan treatment reduces adult blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *FASEB J* 6: A1872
15. Morton JJ, Beattie EC, MacPherson F (1992) Angiotensin II receptor antagonist losartan has persistent effects on pressure in the young spontaneously hypertensive rat: lack of relation to vascular structure. *J Vasc Res* 29: 264-269
16. Oddi CJ, Dilley RJ, Kanellakes P, Bobik A (1993) Chronic angiotensin II type receptor antagonism and genetic hypertension: effects on vascular structure and reactivity. *J Hypertens* 11: 717-724

17. Foucart S, Patrick SK, Oster L, De Champlain J (1994) Effect of chronic treatment with losartan and enalaprilat on [3H] noradrenaline release from isolated atria SHR rats [abstract 488]. *J Hypertens* 12 (Suppl 3): S88
18. Kavano Y, Yoshida K, Koramochi M, Omae T (1992) Chronic effects of losartan, an angiotensin AT1-receptor antagonist on blood pressure and baroreceptor reflex in spontaneously hypertensive rats [abstract]. *J Hypertens* 10 (Suppl 4): 244
19. Soltes EE (1993) Alterations in vascular structure and function after short-term losartan treatment in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 266: 642-646
20. Kahan T (1998) The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. *J Hypertens Suppl* 16 (7): S23-9
21. Littlejohn T, Saini RK, Badiak H et al. (1997) Long-term safety and antihypertensive efficacy of irbesartan, the angiotensin II receptor antagonist: pooled results of six open-label studies. *Am J Hypertension* 10: 119A
22. Pool JL, Guthrie RM, Littlejohn III TW (1998) Dose-related effects of irbesartan in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertension* 11: 462-470
23. Nagano M, Higaki J, Mikami H, Ogihara T (1994) Role of the renin angiotensin system in hypertension in the elderly. *Blood pressure* 3 (Suppl 5): 130-133
24. Critchley JAJH, Gilchrist N, Ikeda L, Dubois C, Bradstreet DC, Shaw WC, Goldberg AI, Sweet CS (1996) A randomised double-masked comparison of the antihypertensive efficacy and safety of combinational therapy with losartan and hydrochlorothiazide versus captopril and hydrochlorothiazide in elderly and younger patients. *Curr Ther Res* 57: 392-407
25. Chan JCN, Critchley JAJH, Lappe JT, Raskin SJ, Snively D, Goldberg AI, Sweet CS (1995) Randomized double-blind parallel study of the antihypertensive efficacy and safety of losartan compared with felodipine ER in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Human Hypertens* 9: 765-771
26. MacFayen RJ, Reid JL, (1994) Angiotensin receptor antagonists as a treatment for hypertension. *J Hypertens* 12: 1333-1338
27. Dahlöf B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY (1995) Efficacy and tolerability of losartan and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens* 8: 578-583
28. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda L, Nelson EB, Snively DB, Sweet CS (1995) Randomized placebo-controlled double-blind parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 25: 1345-1350
29. Goldberg AI, Dunlay NC, Sweet CS (1995) Safety and tolerability of losartan potassium and angiotensin II receptor antagonist compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER and angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 75: 793-795
30. Stumpe KO, Haworth D, Hoglund C, Kerwin L, Martin A, Simon T, Masson C, Kassler-Taub K, Osbaaken M (1998) Comparison of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan with atenolol for treatment of hypertension. *Blood pressure* 7: 31-37

31. Mimran A, Ruilope L, Kerwin L et al. (1998) A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild to moderate hypertension. *J Human Hypertension* 12: 203-208
32. Gruen A, Francillon A, Bodin F et al. (1995) Comparison of efficacy and tolerability of a new angiotensin II antagonist Valsartan with Enalapril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Eur Heart J* 16 (abstract, suppl): 61
33. Integrated Summary of Efficacy for Valsartan (CGP48933) (1995) Ciba Geigy Cooperation, Summit, USA
34. Angiotensin II antagonist Eprosartan. Satellite Symposium, American Society of Hypertension, San Francisco, CA, USA
35. Schoenberger JA for the Losartan Research Group (1995) Losartan with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 13 (Suppl 1): S43- S47
36. Ruilope LM, Simpson RL, Tho J, Arcuri KE, Goldberg AI, Sweet CS (1996) Controlled trial of losartan given concomitantly with different doses of hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Blood Pressure* 5: 32-40
37. Rosenstock J, Rossi L, Cin CS, MacNeil D, Osbakken M (1997) The efficacy and safety of irbesartan added to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients non responsive to hydrochlorothiazide alone. *J Hypertension* 15 (suppl 4): 189A
38. Gadsbøll N, Nielson MD, Giese J, Leth A, Lonborg-Jensen H (1990) Diurnal monitoring of blood pressure and the renin angiotensin system in hypertensive patients in long-term angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 8: 733-740
39. Mooser V, Nussberger J, Juillerat L, Burnier M, Waeber B, Bideville J, Pauly N, Brunner HR (1990) Reactive hyperreninemia is a major determinant of plasma angiotensin II during ACE-inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 15: 276-282
40. Azizi M, Chatellier G, Guyene TT, Murieta-Geoffroy D, Menard J (1995) Additive effects of combined angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium depleted normotensives. *Circulation* 92:825-834
41. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpuss M, Husain A (1990) Angiotensin II is forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 66: 883-890
42. World Health Organisation – International Society of Hypertension (1999) Guidelines for the Management Hypertension. *J Hypertension* 17: 151-183
43. Ichikawa I (1996) Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Intern* 50: 684-692
44. Mann J (1996) Angiotensin II Rezeptor Antagonisten. *DMW* 121: 568-72
45. Gomez RA (1994) Angiotensin receptors: relevance in development and disease states. *Exp Nephrol* 2: 259-268
46. Gomez AH, Norwood VF (1995) Developmental consequences of the renin-angiotensin system. *Am J Kidney Dis* 26: 409-431
47. Kon V, Fogo A, Ichikawa I, Hellings AE, Bills T (1993) Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Intern* 44: 545-550

48. Komers R, Cooper ME (1995) Acute renal hemodynamic effects of ACE inhibition in diabetic hyperfiltration: role of kinins. *Am J Physiol* 37: F588-F594
49. Veelken R, Hilgers KF, Stetter A, Siebert HG, Schmieder RE, Mann JFE (1996) Nerve-mediated antidiuresis and antinatriuresis after air-jet stress is modulated by angiotensin II. *Hypertension* 28: 825-832
50. Baboolal K, Meyer TW (1994) The effect of acute angiotensin II blockade on renal function in rats with reduced renal mass. *Kidney Int* 46: 980-985
51. Xie MH, Liu FY, Wong PC, Timmermanns PBMWM, Cogan MG (1990) Proximal nephron and renal effects of DUP 753, a non-Peptide angiotensin II antagonist. *Kidney Intern* 38: 473-479
52. Burnier M, Hageman M, Nussberger J, Biollaz J, Armagnac A, Brouard R, Waeber B, Brunner HR (1995) Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension* 25: 602-609
53. Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, Versaggi J, Shahinfar S, Waeber B, Brunner HR (1993) Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension* 22 : 339-347
54. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Kanamura M (1992) Pilot study of the uricosurie effect of DUP 753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Pharmacol* 42: 333-335
55. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE (1993) Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinurie effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 44: 579-584
56. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE (1994) Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Intern* 45: 861-867
57. Hutchison FN, Webster SK, (1992) Effect of Angiotensin II receptor antagonist on albuminuria and renal function in passive Heymann nephritis. *Am J Physiol* 32: F311-F318
58. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TK (1992) Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 90: 766-711
59. Holdaas (1999) Effects of amoldipine and losartan in non-diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplantat*. In press
60. Toto R, Shultz P, Raij L, Mitchell H, Shahinfar S (1998) Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. *Hypertension* 31:684-691
61. Hollenberg NK (1997) Non-insulin dependent diabetes mellitus, nephropathy, and the renin system. *J Hypertension* 15 (suppl 7): S7-S13
62. Trenkwalder P (1997) Effects of candesartan in patients with microalbuminuria. 12<sup>th</sup> Scientific Meeting, ASH, abstract 685
63. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD (1993) The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med* 329: 1456-1462
64. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zuccelli P (1996) Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *New Engl J Med* 334: 939-945
65. Ichikawa I (1996) Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Intern* 50: 684-692

66. Ots M, Mackenzie HS, Troy JL, Rennke HG, Brenner BM (1998) Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J Am Soc Nephrol* 9: 224-230
67. Ziai F, Ots M, Provoost AP, Troy JL, Rennke HG, Brenner BM, Mackenzie HS (1996) The angiotensin receptor antagonist, irbesartan, reduces renal injury in experimental renal failure. *Kidney Int* 50 (suppl 57): S132-S136
68. Remuzzi A, Perico N, Amuchastignui CS, Malanchini B, Mazerska M, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G (1993) Short- and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 4: 40-49
69. Nakamura T, Takahashi T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Tomino Y, Koide H (1995) Enalapril attenuates increased gene expression of extracellular matrix components in diabetic rats *J Am Soc Nephrol* 5: 1492-1497
70. Faulhaber H, Mann JFE, Mann J, Oddou-Stock P (1999) The effects of chronic treatment with Valsartan in hypertensive patients with renal failure. *J Hypertension* (in press)
71. Pohl M, Cooper M, Ulrey J, Pauls J, Rhode R (1997) Safety and efficacy of irbesartan in hypertensive patients with type II diabetes and proteinuria. *Am J Hypertens* 10: 105A
72. Lacourciere Y, Brunner HR, Irwin I, Karlberg BE, Ramsay LE, Snavely DB, Dobbins TW, Faison EP, Nelson EB and losartan cough study group (1994) Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertension* 12: 1387-1393
73. Imamura A, Mackenzie HS, Lacy HR, Hutchison FN, Fitzgibbon WR, Ploth DW (1995) Effects of chronic treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin receptor antagonist in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Kidney Intern* 45: 1394-1402
74. Johnston CI (1993) Angiotensin Converting Enzyme Inhibition. In: Robertson JIS, Nichols MG (eds) *The renin angiotensin system* Gower Medical Publication. pp 87.1-87.15
75. Urata H, Boehm K, Philip A (1993) Human Chymase: cellular localization and regional distribution of a major angiotensin II-forming enzyme in the heart. *J Clin Invest* 91: 1269-1281
76. Baumann G (1996) ACE Inhibition after Myocardial Infarction. In: Tan LB, Ball SG (eds) *ACE Inhibition*. Science Press Limited, London, pp 7-12
77. Schieffer B, Paxton WG, Marrero MB, Bernstein KE (1996) Importance of tyrosine phosphorylation in Angiotensin II AT1 receptor mediated signalling. *Hypertension* 27: 476-480
78. Whelton PK (1994) Epidemiology of Hypertension, *Lancet* 334: 101-104
79. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, LeJemtel T, DeKock M (1993) Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 88: 1602-1609
80. Schieffer E, Herrmann G, Müller B, Günther R, Simon R, Studer R, Drexler H (1996) Expression of Angiotensin II forming enzymes in atherosclerotic human coronary arteries: selective upregulation in unstable angina. *Europ Heart J (Suppl 1)*: 2274
81. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari S, Metzger R, Unger T (1994) The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 95: 651-657
82. Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF (1991) Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 12: 55-62

83. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kanel WB, Castelli WP (1990) Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham study *N Engl J Med* 322: 1561-1566
84. Bunkenburg B, van Amelsvoort T, Rogg H, Wood JM (1992) Receptor-mediated effects of angiotensin II on growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens* 20: 746-754
85. Yonezawa T, Umemoto S, Fujii A, Katayama K, Matsuzaki M (1996) Comparative effects of type 1 angiotensin II-receptor blockade with angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular distensibility and collagen metabolism in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 27: 119-124
86. Zierhut W, Studer R, Laurent D, Kästner S, Allegrini P, Whitebread S, Cumin F, Baum HP, de Gasparo M, Drexler H (1996) Left ventricular wall stress and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase gene expression in renal hypertensive rats: dose-dependent effects of ACE inhibition and AT<sub>1</sub>-receptor blockade. *J Cardiovasc Res* 31: 758-768
87. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, Haunso S, Remes J, Hall C, Kjekshus J (1995) Comparison of the effects of Losartan and Enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 26: 438-445
88. Smits JFM, van Krimpen C, Schoemakers RG, Cleutjens JPM, Daemen MJAP (1992) Angiotensin II Receptor Blockade after Myocardial Infarction in Rats: Effect on Hemodynamics, Myocardial DNA Synthesis and Interstitial Collagen Content. *J Cardiovasc Res* 20: 272-278
89. Schieffer B, Wirger A, Meybrunn M, Seitz, Neragi S, Holtz J, Riede UN, Drexler H (1994) Comparative effects of chronic ACE-inhibition and AT<sub>1</sub>-blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 89: 2273-2282
90. Dickstein K, Gottlieb S, Fleck E, Kostis J, Levine B, DeKock M, LeJemtel T (1994) Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with heart failure. *J Hypertens Suppl* 12: 31-35
91. Milavetz JJ, Raya TE, Johnson C, Morkin E, Goldmann S (1996) Survival after myocardial infarction in rats: Captopril versus losartan. *J Am Coll Cardiol* 27:714-719
92. Johnston CI (1995) Angiotensin receptor antagonist: focus on losartan. *Lancet* 346: 1403-1407
93. Wollert KC, Studer R, Kästner S, Doerfer K, Schieffer E, Holubarsch C, Just HJ, Drexler H (1997) Differential effects of kinins on cardiomyocyte hypertrophy and interstitial collagen matrix in the surviving myocardium. *Circulation* 95: 1910-1917
94. Gohlke P, Pees C, Unger T (1998) AT<sub>2</sub> receptor stimulation increases aortic cGMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension* 31: 349-355
95. Milavetz JJ, Raya TE, Johnson C, Morkin E, Goldmann S (1996) Survival after myocardial infarction in rats: Captopril versus losartan. *J Am Coll Cardiol* 27: 714-719
96. Keidar S, Kaplan M, Hofman A, Aviram M (1995) Angiotensin II stimulates macrophage-mediated oxidation of low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 115: 201-215
97. Crozier I, Ikram H, Awan N (1995) Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 91: 691-697

98. Regitz-Zagrosek V, Neuss M, Fleck E (1995) Effects of angiotensin receptor antagonists in heart failure: clinical and experimental aspects. *Europ Heart J* 16: 86-91
99. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari S, Metzger R, Unger T (1994) The angiotensin AT<sub>2</sub>-receptor mediates inhibition of coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 95: 651-657
100. Johnston CI, Risvanis J (1997) Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists; update and outstanding issues. *Am J Hypertens Dec*; 10 (12 Pt 2): 306-310
101. Weber MA (1997) Comparison of type 1 angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl Dec*; 15 (6): 31-36
102. Belcher G, Hubner R, George M, Elmfeldt D, Lunde H (1997) Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. *J Hum Hypertens Sep*; 11 Suppl 2: 85-89
103. McIntyre M, Caffè SE, Michalak RA, Reid JL (1997) Losartan, an orally active angiotensin (AT<sub>1</sub>) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol Ther* 74 (2): 181-94
104. Oparil S, Guthrie R, Lewin AJ, Marbury T, Reilly K, Triscari J, Witcher JA (1998) An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II-receptor blockers, irbesartan and losartan. *Irbesartan/Losartan Study Investigators. Clin Ther May-Jun*; 20 (3): 398-409
105. Reif M, White WB, Fagan TC, Oparil S, Flanagan TL, Edwards DT, Cushing DJ, Michelson EL (1998) Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. *Candesartan Cilexetil Study Investigators. Am J Cardio Oct* 15; 82 (8): 961-5
106. Scholze J (1996) Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten. *Klinische Relevanz Internist* 37: 636-642
107. Tedesco Ma, Ratti G, Aquino D, Limongelli G, di Salvo G, Mennella S, Galzerano D, Iarussi D, Iacono A (1998) Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass: a long-term study [see comments]. *J Hum Hypertens Aug*; 12 (8): 505-10
108. Weber M (1997) Clinical safety and tolerability of losartan. *Clin Ther Jul-Aug*; 19 (4): 604-16; discussion 603
109. Ciba-Geigy Limited, Diovan (Valsartan CGP 48933). Expert report on the clinical Documentation. Basle, Switzerland 22-Nov-95
110. Ciba-Geigy GmbH, Diovan Angiotensin II-Antagonist Produktmonographie -Diovan-Fachinformation, Wehr
111. Fritschka E, Philipp T (1993) Spektrum und Häufigkeit von klinischen Nebenwirkungen unter Gabe von Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmern. In: Bönner, Rahn, ACE-Hemmer Handbuch, Schattauer Verlag 1993, ISBN 3-7945-1409-2
112. Andersson OK, Neldam S (1998) The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Press Jan*; 7 (1): 53-9
113. Hansson L (1995) The future role of losartan. *J Hum Hypertens* 9 suppl. 5 : 55-8
114. Velasquez MT (1996) Angiotensin II receptor blockers. A new class of antihypertensive drugs. *Arch Fam Med* 5 (6): 351-6

115. Weber MA, Byyny RL, Pratt JH, Faison EP, Snively DB, Goldberg AI, Nelson E (1995) Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker losartan. *Arch Intern Med* 155 (4): 405-11
116. Fachinformation Teveten
117. Man in 't-Veld AJ (1997) Clinical overview of irbesartan: expanding the therapeutic window in hypertension. *J Hypertens Suppl Dec*; 15 (7): 27-33
118. Marino MR, Langenbacher K, Ford NF, Uderman HD (1998) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in healthy subjects. *J Clin Pharmacol Mar*; 38 (3): 246-55
119. Pouleur HG (1997) Clinical overview of irbesartan: a new angiotensin II receptor antagonist. *Am J Hypertens Dec*; 10 (12 Pt 2): 318-324
120. Sever PS (1997) Clinical profile of the novel angiotensin II type I blocker candesartan cilexetil. *J Hypertens Suppl Dec*; 15 (6): 9-12
121. Simon TA, Gelarden RT, Freitag SA, Kassler-Taub KB, Davies R (1998) Safety of irbesartan in the treatment of mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardio Jul* 15; 82 (2): 179-82
122. Goldberg MR, Bradstreet TE, McWilliams EJ, Tanaka WK (1995) Biochemical effects of losartan, a non-peptide angiotensin II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 37-46
123. Larochelle P, Flack JM, Marbury TC, Sareli P, Krieger EM, Reeves RA (1997) Effects and tolerability of irbesartan versus enalapril in patients with severe hypertension. Irbesartan Multicenter Investigators. *Am J Cardiol Dec* 15; 80 (12): 1613-5
124. Mallion JM, Bradstreet DC, Makris L, Goldberg AI, Halasz S, Sweet CS, Lim NY, Madonna Land O (1995) Antihypertensive efficacy and tolerability of once daily losartan potassium compared with captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Journal of Hypertension* 13 (suppl 1): 35-41
125. Roca-Cusachs A, Oigman W, Lepe L, Cifkova R, Karpov YA, Harron DW (1997) A randomised, double-blind comparison of the antihypertensive efficacy and safety of once-daily losartan compared to twice-daily captopril in mild to moderate essential hypertension. *Acta Cardiol* 52 (6): 495-506
126. Aronow WS (1998) The ELITE Study. What are its implications for the drug treatment of heart failure? Evaluation of Losartan in the Elderly Study. *Drugs Aging Jun*; 12 (6): 423-8
127. Scholze J, Stapff M (1998) Start of therapy with the angiotensin II antagonist losartan after immediate switch from pretreatment with an AEC inhibitor. *Br J Clin Pharmacol Aug*; 46 (2): 169-72
128. Wilson TW, Lacourciere Y, Barnes CC (1998) The antihypertensive efficacy of losartan and amlodipine assessed with office and ambulatory blood pressure monitoring. Canadian Cozaar Hyzaar Amlodipine Trial Study Group [see comments]. *CMAJ Sep* 8; 159 (5): 469-76
129. Dahlöf B, Lindholm LH, Carney S, Pentikainen PJ, Ostergren J (1997) Main results of the losartan versus amlodipine (LOA) study on drug tolerability and psychological general well-being. LOA Study Group. *J Hypertens Nov*; 15 (11): 1327-35
130. Tedesco MA, Ratti G, Aquino D, Caccavale A, Acitorio M, Rocereto A, Cosimi R, Coppolino P, Iarussi D, Iacono A (1998) The effectiveness and tolerability of losartan and effect on left ventricular mass in patients with essential hypertension, *Cardiologia Jan*; 43 (1): 53-9

131. Sharma PK, Yium JJ (1997) Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonist losartan. *South Med J* May; 90 (5): 552-3
132. Cifkova R, Peleska J, Hradec J, Rosolava H, Pinterova E, Zeman K, Oddou-Stock P, Thirlwell J, Botteri F (1998) Valsartan and atenolol in patients with severe essential hypertension. *J Hum Hypertens* Aug; 12 (8): 563-7
133. Acker CG, Greenberg A (1995) Angioedema induced by the angiotensin II blocker Losartan. *N Engl J Med* 1572
134. Frye CB, Pettigrew TJ (1998) Angioedema and photosensitive rash induced by Valsartan. *Pharmacotherapy* Jul-Aug; 18 (4): 866-8
135. Lasek R (1998) "SystemPHOENIX" (Gemeinsame Datenbasis des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) zur Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen 12/1998
136. Rijnsoever man EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J (1998) Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* Oct 12; 158 (18): 2063-5
137. Vane J (1995) Trumping the ACE. *Lancet* 346:916
138. Ahmad S (1995) Losartan and severe migraine. *JAMA* 16: 1266
139. Karlberg BE (1993) Cough and inhibition of the renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension* 11 (suppl. 3): 49-52
140. Ramsey LE, Yeo W (1995) On behalf of the Losartan cough study group. Double-blind comparison of Losartan, Lisinopril and Hydrochlorothiazide in hypertensive patients with a previous angiotensin converting enzyme inhibitor-associated cough. *J Hypertens* 13 (suppl. 1) : 73-76
141. Benz J, Oshrain C, Henry D, Avery C, Chiang YT, Gatlin M (1997) Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* Feb; 37 (2): 101-7
142. Lacourciere Y, Lefebvre J (1995) Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system and cough. *Can J Cardiol* 11 suppl. F: 33-39
143. Burnier M, Waeber B, Brunner HR (1994) The advantages of angiotensin II antagonism. *J Hypertens* suppl. 12/2 : 7-15
144. Hamad K, Nakajima Y, Nirei H, Nakajima C, Nagashima A, Sogabe K, Notsu Y, Ono T (1993) The pharmacological characterization of FK 739, a new angiotensin II-receptor antagonist. *JPN J Pharmacol* 63/3 : 335-343
145. Faison EP, Snavely DB, Thiyagarajan B, Nelson ER (1994) The incidence of cough with the angiotensin II receptor antagonist (Ang II RA), losartan, is significantly less than with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (ACEI) and is similar to that of placebo. *Am Hypertens* 7: 34A
146. Schwarzbeck A, Wittenmeier KW, Hallfritsch U (1998) Anaemia in dialysis patients as a side-effect of sartanes [letter; comment]. *Lancet* Jul 25; 352 (9124): 286
147. Shand BI, Gilchrist NL, Nicholls MG (1995) Effect of losartan on haematology and haemorheology in elderly patients with essential hypertension: a pilot study. *J Hum Hypertens* 9: 233-235

148. Brookman LJ, Rolan PE, Benjamin IS, Palmer KR, Wyld PJ, Lloyd P, Flesch G, Waldmeier F, Sioufi A, Mullins F (1997) Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther Sep*; 62 (3): 272-8
149. Hoogkamer JF, Kleinboesem CH, Ouwkerk M, Hogemann A, Nokhodian A, Kirch W, Weidekamm E (1998) Pharmacokinetics and safety of candesartan cilexetil in subjects with normal and impaired liver function. *Eur J Clin Pharmacol Jun*; 54 (4): 341-5
150. Fachinformation Atacand/Blopress
151. de-Zeeuw D, Remuzzi G, Kirch W (1997) Pharmacokinetics of candesartan cilexetil in patients with renal or hepatic impairment. *J Hum Hypertens Sep*; 11 Suppl 2: 37-42
152. Marino MR, Langenbacher KM, Raymond RH, Ford NF, Lassetter KC (1998) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Pharmacol Apr*; 38 (4): 347-56
153. Birck R, Keim V, Fiedler F, van der Woude FJ Rohmeiss P (1998) Pancreatitis after losartan [letter]. *Lancet Apr 18*; 351 (9110): 1178
154. Bosch X (1997) Losartan-induced hepatotoxicity [letter]. *JAMA Nov 19*; 278 (19): 1572
155. Meiracker van de AH, Admiraal PJ, Jansson JA (1995) Hemodynamic and biochemical effects of the AT<sub>1</sub> receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hypertension 25*: 22-29
156. Soffer BA, Wright JT Pratt JH (1995) Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension 26*: 112-117
157. Edwards RM, Trizna W, Stack EJ, Weinstock J (1996) Interaction of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists with the urate transporter in rat renal brush-border membranes. *J Pharmacol Exp Ther 276 (1)*: 125-9
158. Minghelli G, Seydoux C, Goy JJ, Burnier M (1998) Uricosuric effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan in heart transplant recipients. *Transplantation Jul 27*; 66 (2): 268-71
159. Moan A, Risanger T, Eide I (1994) The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous system activity in primary hypertension. *Blood pressure 3*: 185-188
160. Chow L, De-Gasparo M, Levens N (1995) Improved glucose metabolism following blockade of angiotensin converting enzyme but not angiotensin AT<sub>1</sub> receptors. *Eur J Pharmacol 25*, 282 (1-3), 77-86
161. De Zeeuw D, Gansevoort RT, Dullaart RPF, de Jong PE (1995) Angiotensin II antagonism improves the lipoprotein profile in patients with nephrotic syndrome. *Journal of hypertension 13 (suppl. 1)*: 53-58
162. Lerch M, Teuscher AU, Beissner P, Schneider M, Shaw SG, Weidmann P (1998) Effects of angiotensin II-receptor blockade with losartan on insulin sensitivity, lipid profile and endothelin in normotensive offspring of hypertensive parents. *J Cardiovasc Pharmacol Apr*; 31 (4): 576-80
163. Ostermann M, Goldsmith DJ, Doyle T, Kingswood JC, Sharpstone P (1997) Reversible acute renal failure induced by losartan in a renal transplant recipient. *Postgrad Med J Feb*; 73 (856): 105-7
164. Johnston J (1995) Angiotensin receptor antagonists: focus on Losartan. *Lancet 346*: 1403-07
165. Ciba-Geigy Limited, Single-centre, randomised, double-blind within patient trail to assess the tolerability and effect on renal function of Valsartan 80 mg once daily, in comparison to placebo, in

patients with renovascular arterial hypertension treated for four days. Protocol 25. Basel, Switzerland, 20-Jun-95

166. Ducloux D, Fournier V, Bresson-Vautrin C, Chalopin JM (1998) Long-term follow-up of renal transplant recipients treated with losartan for post-transplant erythrocytosis. *Transpl Int* 11 (4): 312-5
167. Sica DA, Lo MW, Shaw WC (1995) The pharmacokinetics of losartan in renal insufficiency. *J Hypertens* 13 (suppl 1): 49-52
168. Sica DA, Marino MR, Hammett JL, Ferreira I, Gehr TWB, Ford NF (1997) The pharmacokinetics of irbesartan in renal failure and maintenance hemodialysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 62 No 6: 610-18
169. Pitt B, Chang P, Timmermans PB (1995) Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: rationale and design of the evaluation of losartan in the elderly (ELITE) trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 9 (5): 693-700
170. Pitt B, Segal R, Martinez FA (1997) Randomised trial of Losartan versus Captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 349: 747-51
171. Lo MW, Toh J, Emmert SE, Ritter MA, Furtek CI, Lu H, Colucci WS, Uretsky BR, Rucinska E (1998) Pharmacokinetics of intravenous and oral losartan in patients with heart failure. *J Clin Pharmacol* Jun; 38 (6): 525-32
172. Sioufi A, Marfil F, Jaouen A, Cardot JM, Godbillon J, Ezzet F, Lloyd P (1998) The effect of age on the Pharmacokinetics of Valsartan. *Biopharm Drug Dispos* May; 19 (4): 237-44
173. Sever P, Holzgreve H (1997) Long-term efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* Sep; 11 Suppl 2: 69-73
174. McInnes GT, O'Kane KP, Jonker J, Roth J (1997) The efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in an elderly hypertensive population. *J Hum Hypertens* Sep; 11 Suppl 2: 75-80
175. Trenkwalde P, Lehtovirta M, Dahl K (1997) Long-term treatment with candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in mild hypertensives with type II diabetes. *J Hum Hypertens* Sep; 11 Suppl 2: 81-3
176. Fachinformation Karvea
177. Kong AN, Tomasko L, Waldman SA, Osborne B, Deutsch PJ, Goldberg MR, Bjornsson TD (1995) Losartan does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 35 (10): 1008-15
178. Jonkman JH, van Lier JJ, van Heiningen PN, Lins R, Sennewald R, Hogemann A (1997) Pharmacokinetic drug interaction studies with candesartan cilexetil. *J Hum Hypertens* Sep; 11 Suppl 2: 31-5
179. Kazierad DJ, Martin DE, Ilson B, Boike S, Zariffa N, Forrest A, Jorkasky DK (1998) Eprosartan does not affect the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* Jul; 38 (7): 649-53
180. De Smet M, Schoors DF, De Meyer G, Verbesselt R, Goldberg MR, Fitzpatrick V, Somers G (1995) Effect of multiple doses of losartan on the Pharmacokinetics of single doses of digoxin in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 40 (6): 571-5
181. Barthelmebs M, Al Tebacher M, Madonna O, Grima M, Imbs JL (1995) Absence of a losartan interaction with renal lithium excretion in the rat. *Br J Pharmacol* 116 (4): 2166-9

182. Imbs JL, Barthlmebs M, Danion JM, Singer L (1997) Mechanisms of drug interactions with renal elimination of lithium. *Bull Acad Natl Med Apr*; 181 (4): 585-95; discussion 695-7
183. Di Pasquale P, Bucca V, Scalzo S, Paterna S (1998) Safety, tolerability, and neurohormonal changes of the combination Captopril plus losartan in the elderly postinfarction period: a pilot study. *Cardiovasc Drugs Ther May*; 12 (2): 211-6
184. Ciba-Geigy Corporation, Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel design trial of twelve to fourteen weeks duration to determine the effect of food on the antihypertensive response of CPR 48933 80 mg in patients with mild to moderate essential hypertension. Protocol 17, Summit, USA, 13-Dec-94
185. Riddell JG (1997) Bioavailability of candesartan is unaffected by food in healthy volunteers administered candesartan cilexetil. *J Hum Hypertens Sep*; 11 Suppl 2: 29-30
186. Vachharajani NN, Shyu WC, Mantha S, Park JS, Greene DS, Barbhaiya RH (1998) Lack of effect of food on the oral bioavailability of irbesartan in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol May*; 38 (5): 433-6
187. Sorensen AM, Christensen S, Jonassen TE, Andersen D, Petersen JS (1998) Teratogenic effects of ACE-inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Ugeskr Laeger Mar 2*; 160 (10): 1460-4
188. National Institutes of Health: The sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157 (21) (1997), 2413-2446
189. Zanchetti A, Chalmers JP, Arakava K et al.: The 1993 guide-lines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Blood Press* 2 (1993), 86-100
190. Empfehlung der Deutschen Hochdruckliga, Heidelberg, 1994
191. Gross F (1958) Renin and hypertension, physiologische und pathophysiologische Wirkstoffe. *Klin Wochenschr* 36: 693-705
192. Campell DJ, Habener DF (1987) Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 79: 1-6
193. Dzau VJ (1988) Circulating versus local renin angiotensin systems in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 77 [suppl I]: I4-I13
194. Unger Th, Badoer E, Ganten D, Lang RE, Rettig R (1988) Brain angiotensin: pathways and pharmacology. *Circulation* 77 [suppl I]: I40-I54
195. Campell DJ, Habener FJ (1986) Angiotensin gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest* 78: 31-39
196. Menard J, Bouhnik J, Clauser E, Richoux JP, Corvol P (1983) Biochemistry and regulation of Angiotensinogen. *Clin Exp Hypertens A5* [7&8]: 1005-1019
197. Ayers CR (1967) Plasma renin activity and renin substrate concentration in patients with liver disease. *Circ Res* 20: 594-598
198. Carretero O, Gross F (1976) Renin substrate in plasma under various experimental conditions in the rat. *Am J Physiol* 213: 695-700
199. Rasmussen S, Nielson MD, Giese J (1981) Captopril combined with Thiazide-lowers renin substrate concentration: implications for methodology in renin assays. *Clin Sci* 60: 591-593

200. Unger Th, Yukimura T, Martin-Grez M, Lang RE, Rascher W, Ganten D (1982) SA446, a new orally active converting enzyme inhibitor: antihypertensive action and comparison with Captopril in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 78: 411-420
201. Unger Th, Ganten D, Lang RE, Schölkens BA (1984) Is tissue converting enzyme inhibition a determinant of the antihypertensive efficacy of converting enzyme inhibitors? Studies with two different compounds, HOE498 and MK421, in spontaneously hypertensive rats *J Cardiovasc Pharmacol* 6: 872-880
202. Unger Th, Moursi M, Ganten D, Hermann K, Lang RE (1986) Antihypertensive action of the converting enzyme inhibitor perindopril (S9490-3) in spontaneously hypertensive rats: comparison with enalapril (MK421) and ramipril (HOE498). *J Cardiovasc Pharmacol* 8: 276-285
203. Pratt RE, Zou WM, Naftilan AJ, Ingelfinger JR, Dzau VJ (1989) Altered sodium regulation of renal angiotensinogen mRNA in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 256: 469-474
204. Campbell-Boswell M, Robertson AL (1981) Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro. *Exp Mol Pathol* 35: 265
205. Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK (1988) Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 62: 749-756
206. Griffin SA, Brown WCB, MacPherson F (1991) Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension* 17: 626-635
207. Dendorfer A, Simon M, Dominiak P (1996) Herzwirksame Hormone: Bradykinin. *Z Kardiol* 85 (Suppl 6): 211-218
208. Dominiak P, Bönner G (1996) ACE-Hemmer in Klinik und Praxis. Aktuelle Therapieprinzipien in Kardiologie und Angiologie. Springer, Berlin, Heidelberg
209. Unger T, Gohlke P, Gruber MG (1990) Converting enzyme inhibitors. In: Ganten D, Mulrow PJ (eds) *Pharmacology of Antihypertensive Therapeutics. Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol 93. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 739-481
210. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft, Heidelberg: Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle. 12. Auflage, Stand November 1996
211. Captopril multicenter Research group (1983) A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Amer Coll Cardiol* 2: 755-763
212. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lauke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire V, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE (1999) Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 20, 353: 611-616
213. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RO (for the Collaborative Study Group) (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med* 329: 1456-1462
214. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators (1993) Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 342: 821-828

215. The consensus trial study group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 316: 1429-1325
216. The studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327: 685-691
217. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G (1988) Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 259: 1976-1982
218. Criscone L, de Gasparo M, Buehlmayer P, Whitebread S, Ramjouw HP, Wood JM (1993) Pharmacological profile of Valsartan: A potent, orally active, nonpeptide antagonist of the Ang II AT1-receptor subtype. *Br J Pharmacol* 110: 761-771
219. De Gasparo M, Whitebread S (1995) Binding of Valsartan to mammalian AT1 receptors. *Regul Pept* 59: 303-311
220. Müller P, Cohen T, deGasparo M, Sioufi A, Racinepoon A, Howald H (1994) Ang II receptor blockade with single doses of valsartan in healthy, normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 47: 231-245
221. Data on file, Ciba
222. Alderman MH (1992) Which antihypertensive drugs first and why? *JAMA* 267: 2786-2787
223. Carini DJ, Dunica JV (1988) Angiotensin II receptor blocking imidazoles. *Eur Patent Application* 0253310
224. Kohara K, Mikami H, Okoda N, Ogihara T (1993) Peripheral versus central blockade of the renin angiotensin system in spontaneously hypertensive rats: Comparison of novel AT1-receptor antagonist TCV-116 with angiotensin converting enzyme inhibitor delapril. *Hypertens Res* 16: 239-246
225. Morimoto S, Ogihara T (1994) TCV-116: An new angiotensin II type 1 receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 12: 153-164
226. Ogihara T, Nagano M, Mikami H, Higaki J, Kohara K, Aruma J, Aoki T, Hamanaka Y (1994) Effects of the angiotensin II receptor antagonist, TCV-116, on blood pressure and the renin angiotensin II system in healthy subjects. *J Clin Therap* 16: 74-86
227. Delacretaz E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR (1995) Characterization of the angiotensin II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers. *Hypertension* 25: 14-21
228. Brunier M, Hagman M, Nussberger J, Biollaz J, Armagnac C, Brouar DR, Waeber B, Brunner HR (1995) Short-term and systemic effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension* 25 [Part I]: 602-609
229. Christen Y, Waeber B, Nussberger J et al. (1991) Oral administration of DUP753, a specific angiotensin II receptor antagonist to normal male volunteers. *Circulation* 83: 1333
230. Goldberg MR, Tanaka W, Barchiowsky A, Bradstreet TE, McCrea J, Lo MW, McWilliams jr EJ, Bjornsson TD (1993) Effects of losartan on blood pressure, plasma renin activity, and angiotensin II in volunteers. *Hypertension* 21: 704-713
231. Christen Y, Waeber W, Nussberger J, Lee RJ, Timmermans PBMWM, Brunner HR (1991) Dose response relationships following oral administration of DuP753 to normal humans. *Am J Hypertens* 4: 350S-353S

232. Mazzolai L, Maillard M, Rossat J, Nussberger J, Brunner HR (1999) Angiotensin II Receptor Blockade in Normotensive Subjects. A direct comparison of three AT1 Receptor Antagonists. *Hypertension* 33: 850-855
233. Byyny RL (1995) Losartan potassium lowers blood pressure measured by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 13 (suppl 1): S29-S33
234. Fogari R, Ambrosoli S, Corradi L et al. (1997) 24-hour blood pressure control by once-daily administration of irbesartan assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertension* 15: 1511-1518
235. Zanchetti A (1997) Twenty four ambulatory blood pressure evaluation of antihypertensive agents. *J Hypertension* 15 (Suppl 7): 21-25
236. Kassler Taub K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler E (1998) Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild to moderate hypertension. *Am J Hypertension* 11: 445-453
237. Anderson K, Neldam S (1997) A comparison of the antihypertensive effects of candesartan, cilexetil and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 11 (Suppl 2): S63-S64
238. Loth RA, Lassman MN, Tan SY et al. (1977) Age and the renin aldosterone system. *Arch Intern Med* 137: 1414-1427
239. Nakamaru M, Ogihara T, Higaki J et al. (1981) Effect of age on active and inactive plasma renin in normal subjects and in patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc* 29: 379-382
240. Urata H. et al. (1989) Angiotensin II receptors in normal and failing human hearts. *J Clin Endocrin Metabol* 69; 54-66
241. Dominiak P. (1995) AT1-Rezeptorantagonisten. *MMW* 137, 48 794-796
242. Dzau VJ. et al. (1993) Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: Physiological and pharmacological implications. *J Hypertens*, 11 Suppl. 3: 13-18
243. Chang RSL, Lotti VJ (1990) Two distinct angiotensin II receptor binding sites in rat adrenal revealed by new selective nonpeptide ligands. *Mol Pharmacol* 37: 347-351
244. Chiu AT et al. (1989) Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 165: 196-203
245. Whitebread S et al. (1989) Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 163; 284-291
246. Chung O et al. (1989) Mögliche therapeutischen Vorteile einer selektiven Blockade des Angiotensin II AT1-Rezeptors. *Kassenarzt* 35, 46, 45-50
247. De Gasparo M et al. (1994) Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology, In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Physiology, Diagnosis and Management*, 2<sup>nd</sup> ed. New York, Raven Press: 1695-1720
248. Jackson EK, Garrison JC (1996). Renin and Angiotensin in: Goodman/Gilman (Hrsg): *The pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill New York etc S. 733
249. Grady EF et al. (1991) Expression of AT2 receptors in the developing rat fetus. *J. Clin Invest*, 88: 921-933

250. Guidelines for the management of mild hypertension (1993) Memorandum from WHO/ISH meeting. Clin Exp Hypertension; 15 (6), 1363-1395
251. Tsutsumi K, Saavedra JM (1991) Characterization of AT<sub>2</sub> angiotensin II receptors in rat anterior cerebral arteries. Am J Physiol. 261: H667-H670
252. Viswanathan M et al. (1991) Changes in expression of angiotensin receptor subtypes in the rat aorta during development. Biochem. Biophys. Res. Commun. 179: 1361-1367
253. Criscione L et al. (1995) Preclinical and Clinical Profile of an antihypertensive Angiotensin II-Antagonist. Cardiovascular Drug Reviews, 13, Nr. 3: 230-250
254. DIOVAN (Valsartan CGP 48933) (1995). Summary of Clinical Pharmacology. Ciba Pharmaceuticals, Horsham, UK
255. Sioufi A et al. (1996) The effect of age on the Pharmacokinetics of valsartan. Europ J Drug Metab Pharmacokinet, Special Issue, 93
256. DIOVAN (Valsartan CGP 48933) (6. Nov. 1995) Expert Report on the Toxicological and Pharmacological Documentation. Ciba-Geigy Limited, Basel
257. Zierhut W (April 1994) Vergleich der Wirkungen von ACE-Inhibitoren und Angiotensin AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade auf Hypertrophie und Funktion des linken Ventrikels von renal hypertensiven Ratten. Z Kardiol (D) 83, Suppl. 1, 100
258. Ramjouw HP et al. Valsartan prevents angiotensin II induced cardiac myocyte necrosis. Experimental Hypertension, 567
259. Oparil et al. (1996) The Efficacy and Safety of Valsartan Compared with Placebo in the Treatment of Patients with Essential Hypertension. Clinical Therapeutics, Vol. 18, 797-810
260. Flesch G et al. (April 1996) Absolute oral bioavailability of Valsartan in healthy volunteers. Europ J Drug Metabol Pharmacokinetics, Special Issue, (6<sup>th</sup> Europ Congr of Biopharmaceuticals and Pharmacokinetics, Athen, Griechenland, 34)
261. Holwerda et al. (1996) Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension. Efficacy and safety compared to placebo and enalapril. J Hypertens, 14: 1147-1151
262. Corea L et al. (1996) Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension : A comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. Clin Pharmacol Ther, 60: 341-346
263. Scholze J (Hrsg.) (1999) Hypertonie, Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen
264. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.) Produktmonographie Diovan
265. Dominiak P, Unger T (Hrsg.) (1999) AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, Angiotensin II