

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
im Dr. v. Haunerschen Kinderspital  
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Netz

**Veränderung der Barorezeptorreflex-Sensitivität bei  
herztransplantierten Kindern**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Judith Reisner

aus  
Wertingen

Jahr  
2010



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Robert Dalla Pozza

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz  
Privatdozent Dr. W. Alexander Leber

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2010

---

<b>1. Einleitung und Problemstellung</b> .....	<b>9</b>
1.1. Der Barorezeptor und die Regulation des Blutdruckes .....	9
1.1.1. Historisches .....	11
1.1.2. Anatomie und Neuroanatomie des Barorezeptors .....	11
1.1.2.1. Übersicht.....	11
1.1.2.2. Die Barorezeptoren.....	14
1.1.2.3. Nucleus tractus solitarius .....	15
1.1.2.4. Caudale ventrolaterale Medulla .....	15
1.1.2.5. Rostrale Ventrolaterale Medulla.....	16
1.1.3. Die Physiologie des Barorezeptorreflexes .....	17
1.1.3.1. Regelkreis.....	17
1.1.3.2. Druck-Impuls-Charakteristik arterieller Barorezeptoren .....	18
1.1.3.3. Beat-to-Beat- Kontrolle .....	20
1.1.3.4. Resetting des Barorezeptorreflexes.....	20
1.1.3.5. Physiologie der Lageänderung und die Funktion des Barorezeptors .....	21
1.1.3.6. Arterielle und kardiopulmonale Barorezeptoren.....	22
1.1.4. Die Barorezeptorreflex-Sensitivität (BRS) .....	23
1.1.4.1. Definition und Normwerte .....	23
1.1.4.2. Messmethoden der Barorezeptorreflex-Sensitivität .....	24
1.1.4.3. Einflussgrößen auf die BRS.....	26
1.1.5. Herztransplantation .....	27
1.1.5.1. Operationstechnik.....	27
1.1.5.2. Immunsuppression .....	27
1.1.5.3. Denervation und Reinnervation nach Herztransplantation.....	28
1.2. Aufgabenstellung .....	30
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>31</b>

2.1. Versuchsanordnung .....	31
2.1.1. Probanden und Kontrollgruppe .....	31
2.1.1.1. Probanden .....	31
2.1.1.2. Kontrollgruppe .....	33
2.1.1.3. Subgruppen I und II (Posttransplantationszeit) .....	33
2.1.1.4. Subgruppen III und IV (Prähypertension) .....	34
2.1.1.5. Subgruppen V und VI (Herz- bzw. Herz-Lungentransplantation) .....	35
2.1.1.6. Subgruppe VII und VIII (ACE-Hemmer) .....	35
2.1.1.7. Patienten mit nicht messbarer spontaner BRS: Subgruppe IX und X .....	36
2.1.1.8. Patient mit Cyclosporin A-Therapie .....	37
2.1.1.9. Patient nach Kawasaki-Syndrom .....	37
2.1.1.10. Verstorbene Patientin .....	38
2.1.2. Methoden .....	38
2.1.2.1. Allgemeine Bedingungen .....	38
2.1.2.2. Kipptisch .....	38
2.1.3. Task Force Monitor .....	39
2.1.3.1. Grundlagen .....	39
2.1.3.2. Herzfrequenz- und Blutdruckmessung .....	40
2.1.3.3. Kontinuierliche, nicht-invasive Beat-to-Beat Blutdruckmessung .....	40
2.1.3.4. Berechnung der spontanen Barorezeptorsensitivität .....	41
2.2. Arbeitsprogramme und Statistik .....	42
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
3.1. Hämodynamische Parameter bei gesunden und herztransplantierten Kindern .....	43
3.1.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck bei gesunden und Herztransplantierten Kindern .....	43

---

3.1.2. Herzfrequenz bei gesunden und herztransplantierten Kindern. ....	45
3.1.3. Barorezeptorreflex-Sensitivität bei gesunden und Herztransplantierten Kindern .....	46
3.2. Subgruppe I und II: Posttransplantationszeit.....	49
3.2.1. Definition der Subgruppe I und II .....	49
3.2.2. Subgruppe I und II: Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	49
3.2.3. Subgruppe I und II: Herzfrequenz .....	51
3.2.4. Subgruppe I und II: Barorezeptorsensitivität .....	52
3.3. Subgruppe III und IV: Prähypertension .....	55
3.3.1. Definition der Subgruppen III und IV .....	55
3.3.2. Subgruppe III und IV: Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	55
3.3.3. Subgruppe III und IV: Herzfrequenz.....	57
3.3.4. Subgruppe III und IV: Barorezeptorreflexsensitivität .....	57
3.4. Subgruppe V und VI: Herz- bzw. Herz-Lungentransplantation.....	58
3.4.1. Definition der Subgruppen V und VI.....	58
3.4.2. Subgruppe V und VI: Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	59
3.4.3. Subgruppe V und VI: Herzfrequenz .....	59
3.4.4. Subgruppe V und VI: Barorezeptorsensitivität .....	60
3.5. Subgruppen VII und VIII: ACE-Hemmer.....	61
3.5.1. Definition der Subgruppen VII und VIII.....	61
3.5.2. Subgruppe VII und VIII: Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	61
3.5.3. Subgruppe VII und VIII: Herzfrequenz .....	62
3.5.4. Subgruppe VII und VIII: Barorezeptorsensitivität .....	62
3.6. Subgruppen IX und X: Spontane BRS in Ruhe.....	63
3.6.1. Definition der Subgruppen IX und X.....	63
3.6.2. Subgruppe IX und X: Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	63
3.6.3. Subgruppe IX und X: Herzfrequenz .....	64

3.6.4. Subgruppe IX und X: BRS .....	64
3.7. Patient mit Cyclosporin A-Therapie.....	65
3.8. Patient nach Kawasaki-Syndrom .....	66
3.9. Verstorbene Patientin.....	67
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>68</b>
4.1. Interpretation der Ergebnisse .....	68
4.1.1. Verminderte BRS nach Herztransplantation .....	68
4.1.2. Reinnervierung nach Herztransplantation.....	69
4.1.2.1. Sympathische Reinnervierung nach HTX .....	70
4.1.2.2. Parasympathische Reinnervierung nach HTX .....	71
4.1.2.3. Parasympathische Reinnervation in Abhängigkeit der Operationsmethode? .....	73
4.1.3. Verminderte BRS bei prähypertensiven Patienten.....	75
4.1.4. BRS nach Herz-Lungen-Transplantation .....	77
4.1.5. Pharmakologische Einflüsse auf die Barorezeptorreflex-Sensitivität .....	78
4.1.5.1. Cyclosporin A.....	78
4.1.5.2. ACE-Hemmer .....	79
4.1.6. BRS bei vaskulärer Erkrankung.....	80
4.2. Herabgesetzte BRS als Risikofaktor .....	80
4.2.1. Verminderte BRS als Risikofaktor für arteriellen Hypertonus.....	80
4.2.2. Verminderte BRS als Risikofaktor für Arrhythmien .....	83
4.3. Methodik.....	85
4.3.1. Sequenzmethode zur Bestimmung der Barorezeptorsensitivität.....	85
4.3.2. Sequenzmethode im Vergleich mit BRS-Messung durch pharmakologische Stimulation und andere Verfahren .....	86
4.3.3. Messung der BRS durch die Kipptischmethode.....	87
4.3.4. Einschränkungen der Methodik.....	87

---

<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>89</b>
Literaturverzeichnis .....	91
Abkürzungsverzeichnis.....	105
Danksagung .....	107
Curriculum vitae .....	108

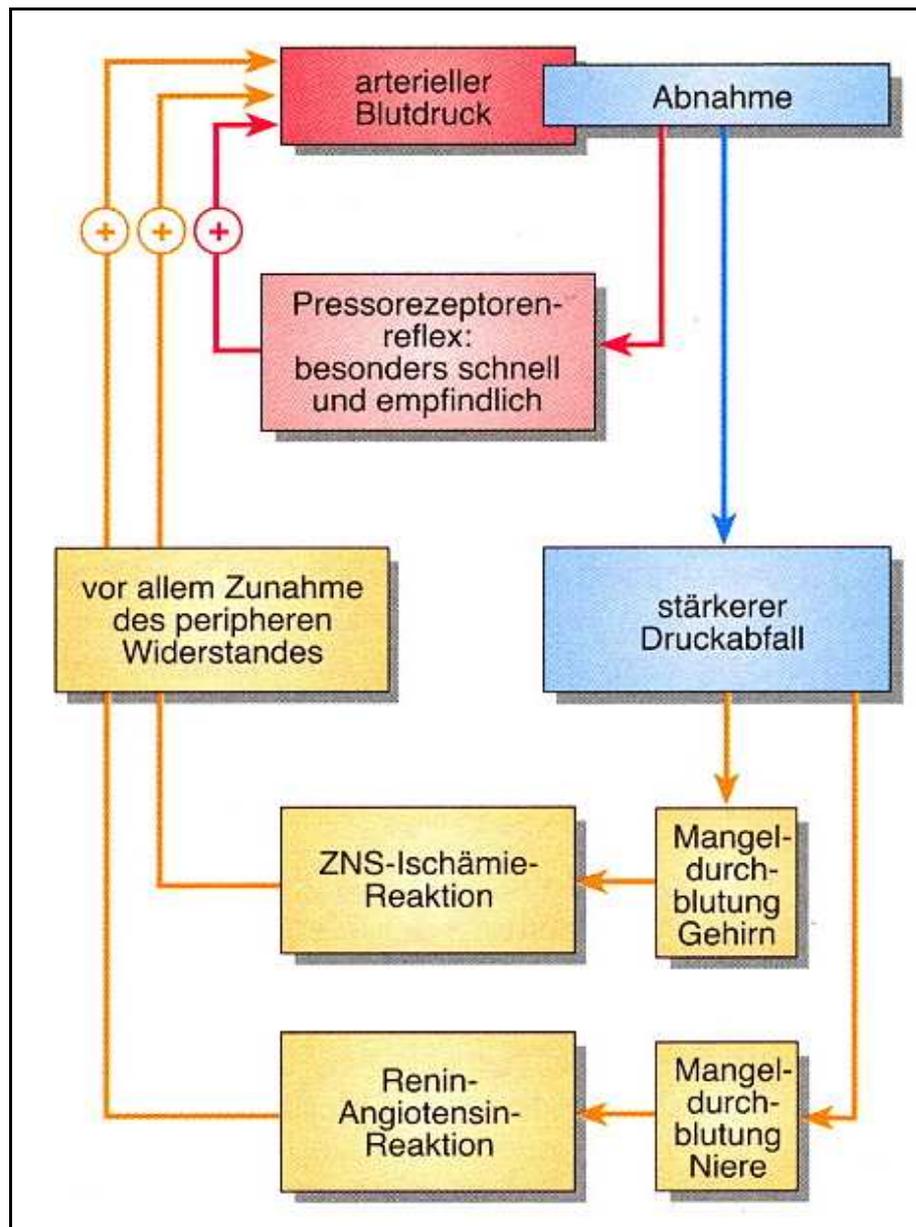
## **1. Einleitung und Problemstellung**

### **1.1. Der Barorezeptor und die Regulation des Blutdruckes**

Das periphere und zentrale Nervensystem spielen eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung und Regulation des Kreislaufes, dem Blutfluss von Herz und Lunge zu den Organen und peripheren Geweben. Dieses Gleichgewicht wird erreicht durch ein Zusammenspiel vegetativer Bahnen und hormoneller Regelkreise.

Zu den innerhalb von Sekunden wirksam werdenden Mechanismen kurzfristiger Blutdruckregulation zählen der Presso- oder Barorezeptor und der Chemorezeptorenreflex, sowie die Ischämiereaktion des ZNS. Diese Regulationsmechanismen reagieren schnell und mit hohem Intensitätsgrad, zeigen aber auch eine langfristige Adaptation an ein dauerhaft verändertes Blutdruckniveau (Schmidt et al. 1993).

Zu den hormonellen Regulationsmechanismen des Blutdruckes gehören die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, sowie von verzögert wirkendem antidiuretischem Hormon.



**Abb 1.** Wichtige Prozesse der Blutdruckregulation beim Menschen (Golenhofen 2000)

Ein wichtiger Aspekt in der Regulation des Blutdruckes ist die Funktion der arteriellen Barorezeptoren, die vor allem für die kurzfristige Anpassung des Kreislaufes an veränderte Bedingungen verantwortlich ist. Durch den Barorezeptorreflex können kurzfristige Schwankungen des Blutdruckes, wie sie bei Lagewechsel oder akutem Blutverlust entstehen, innerhalb von Millisekunden ausgeglichen werden.

Die arteriellen Barorezeptoren sind in der Wand nahezu aller Arterien des Hals-Thoraxbereiches lokalisiert (Guyton et al. 1999). Besonders zahlreich sind sie in der Adventitia und Media des Carotissinus sowie im Aortenbogen vertreten. Durch

Dehnung der Gefäßwand werden sie in Abhängigkeit von der Größe des transmuralen Druckes erregt.

Eine Steigerung des Blutdruckes führt hier über Erregung der Barorezeptoren zu einer Senkung der Herzfrequenz und einer konsekutiven Senkung des Blutdruckes, so dass man von den Barorezeptoren als „Blutdruckzüglern“ spricht: In den Widerstandgefäßen kommt es nach Erregung der Barorezeptoren zur Abnahme des totalen peripheren Widerstandes, in den Kapazitätsgefäßen zur Zunahme der Volumenkapazität, so dass der arterielle Blutdruck insgesamt sinkt (Schmidt et al. 1993).

#### 1.1.1. Historisches

Der Barorezeptorreflex wurde in den späten Zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts erstmals von Heinrich Ewald Hering und Eberhard Koch beschrieben, die für ihre Forschungsarbeit 1934 und 1937 für den Nobelpreis für Medizin und Physiologie vorgeschlagen wurden. Sie erkannten den Zusammenhang und Reflexcharakter zwischen Herzfrequenz- und Blutdruckänderungen, die durch äußerlich an den Hals angewandten Druck oder die Massage der Arteria carotis entstanden. Afferente Bahnen des Barorezeptorreflexes wurden als Nervenenden in der Bifurkation der Arteria carotis entdeckt (Guyton et al. 1999, Schmidt et al. 1993).

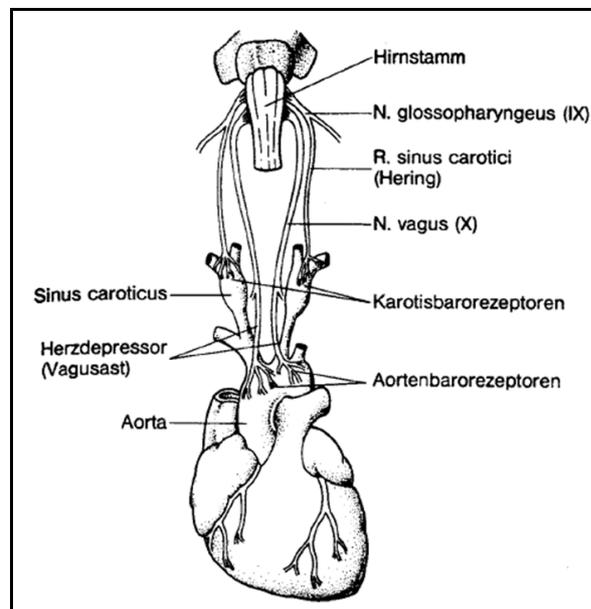
#### 1.1.2. Anatomie und Neuroanatomie des Barorezeptors

##### 1.1.2.1. Übersicht

Man unterscheidet zwei Typen von Barorezeptoren: Die kardiopulmonalen Niederdruck-Barorezeptoren sowie die arteriellen Hochdruck-Barorezeptoren. Die kardiopulmonalen Barorezeptoren sind in der Wand des rechten Vorhofes sowie in der Pulmonalarterie lokalisiert und registrieren dort die Veränderungen des zirkulierenden Blutvolumens. Über den N. vagus verlaufen afferente Signale zum zentralen Nervensystem, wo es zu einer tonischen Inhibierung der sympathischen Vasokonstriktorenaktivität kommt: Eine verminderte enddiastolische Füllung des rechten Vorhofes bzw. der Pulmonalarterie führt über reduzierte atriale Dehnung und herabgesetzten transmuralen Druck zu verminderter Reizung der Barorezeptoren.

Die Depolarisationsrate der afferenten Vagusfasern fällt ab und eine ungehemmte, gesteigerte sympathische Aktivität induziert eine arterielle und venöse Vasokonstriktion (Thames et al. 1977).

Die arteriellen Hochdruck-Barorezeptoren finden sich im Karotissinus und im Aortenbogen: Eine Reduktion der kardialen Vorlast z.B. durch eine orthostatische Provokation oder mittels lower body negative pressure (LBNP), bei der der venöse Rückstrom durch Sog an der unteren Körperhälfte reduziert wird, stimuliert die arteriellen Hochdruck-Barorezeptoren und führt zu einer reaktiven sympathischen Stimulation des Herzens (Peters 2000).

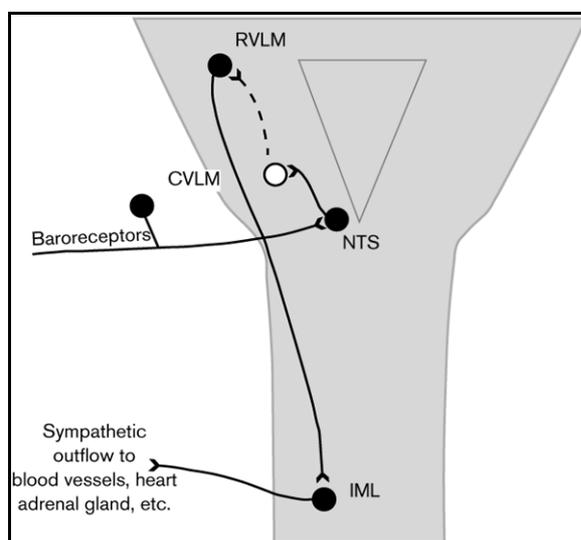


**Abb 2.** Lokalisation der arteriellen Barorezeptoren und ihrer neuralen Verbindungen ins ZNS (Schauff et al, 1990)

Das vegetative Nervensystem gilt als Kontrollorgan für Kreislauffunktionen. Es reguliert den Einfluss verschiedener physiologischer Größen auf das Herz und den Kreislauf und passt deren Leistungen an die erforderlichen Bedingungen an. Der Barorezeptorreflex ist ein Teil dieser Regulationsmechanismen des vegetativen Nervensystems. Die nervale Signalleitung verläuft von den Barorezeptoren des Carotissinus afferent zum N. glossopharyngeus in den Nucleus tractus solitarii (NTS) der dorsalen Medulla oblongata, wo die erste neurale Synapse des Barorezeptorreflexes liegt. Barorezeptoren des Aortenbogens sowie kardiopulmonale Barorezeptoren in Herz- und Lungenvenen leiten ihre neuronalen Afferenzen über

den N. depressor sinister et dexter zusammen mit Fasern des N. vagus ebenfalls in den Nucleus tractus solitarii, der wiederum unter kortikalem und spinalem Einfluss steht (Schmidt et al. 1993). Der Nucleus tractus solitarii bildet den Hirnstammteil, der den afferenten Schenkel des Barorezeptorreflexes empfängt, während die rostrale, ventrolaterale Medulla oblongata (RVLM) als efferente Funktionsstelle für die sympathische Aktivität des Barorezeptorreflexes fungiert.

Ein ursprünglich von Chalmers 1975 vorgeschlagener möglicher Regelkreis, in dem am NTS ankommende exzitatorische neuronale Inputs der Barorezeptoren bulbospinale inhibitorische Neuronen – definiert als vasomotorisches Zentrum – aktivieren, wurde unter dem Aspekt neuer anatomischer, physiologischer und pharmakologischer Erkenntnisse revidiert und erweitert: Man nimmt an, dass sympathische präganglionäre Neuronen in den Rückenmarksbahnen von bulbospinalen sympathoexzitatorischen Neuronen der RVLM und der rostralen ventromedialen Medulla (RVMM) kontrolliert werden. Diese sympathoexzitatorischen Neuronen stehen ihrerseits unter inhibitorischem Einfluss der Barorezeptor-Interneuronen der caudalen ventrolateralen Medulla (CVLM) (Pilowsky et al. 1994, Chalmers 1975)



**Abb 3.** Regelkreis der Barorezeptorreflexkontrolle im Hirnstamm (durchgehende Linien - exzitatorische, unterbrochene Linien - inhibitorische Einflüsse) (Pilowsky et al. 1994)

Bekannt ist auch der Einfluss des Barorezeptorreflexes auf andere ZNS-Funktionen: Bei verstärkter Erregung der Barorezeptoren kommt es zur Hemmung der Atmung,

der Abnahme des Muskeltonus sowie der efferenten  $\gamma$ -Innervation der Muskelspindeln und der Abschwächung von Muskeleigenreflexen. Im EEG beobachtet man eine Tendenz zur Synchronisierung (Schmidt et al. 1993).

#### 1.1.2.2. Die Barorezeptoren

Die funktionell wichtigsten Barorezeptoren sind als „spraytype nerve endings“ (Guyton et al. 1999) in der Adventita und Media der Gefäßwände des Aortenbogens und des Carotissinus, aber auch in den Wänden der Arteriae carotides lokalisiert (Schmidt et al. 1993). In diesen Gefäßabschnitten finden sich Stellen, an denen die Gefäßwand etwas dünner und elastischer und somit durch Veränderungen des Blutdruckes leichter auslenkbar ist (Guiliani et al. 1991).

An den Barorezeptoren enden zwei Typen von Nervenfasern: die Mehrzahl der Fasern sind unmyelinisierte C-, der kleinere Anteil myelinisierte A-Fasern, die sich in ihrem Stimulations- und Leitungsverhalten stark unterscheiden: Fan und Andresen untersuchten hierzu die Physiologie der A- und C-Fasern des N. depressor von Ratten, der bei diesen Tieren nicht mit chemorezeptiven Fasern durchmischt ist, sondern ausschließlich aus barorezeptiven Fasern besteht (Fan et al. 1998) und kamen durch Auswertung des Frequenz- und High- bzw. Low-Voltage-Profiles der beiden Fasertypen zu dem Ergebnis, dass die A-Fasern mehr an „dynamischer Reflexmodulation“, die C-Fasern eher an der Aufrechterhaltung des Steady States des Blutdruckniveaus beteiligt sind. Barorezeptoren im Aortenbogen sind höheren Blutdruckverhältnissen ausgesetzt als im Carotissinus und unterscheiden sich auch funktionell von den Barorezeptoren im Carotissinus: Diese Unterschiede wurden im Tierversuch unter hypotensiven Kreislaufbedingungen, z.B. bei hämorrhagisch ausgelöster Hypovolämie, ersichtlich. Blutdruckwerte von Versuchs-Hunden, deren Pressorezeptoren im Carotissinus denerviert waren, begannen im Vergleich zu aortal denervierten Tieren bereits bei einem geringeren Blutverlust zu sinken. So geht man davon aus, dass im Fall einer hypotensiven Kreislaufsituation die Aufrechterhaltung normotensiver Blutdruckwerte eher von Seiten der Pressorezeptoren im Carotissinus als von den aortalen Pressorezeptoren ausgeht. Des Weiteren scheinen Barorezeptoren im Carotissinus den Verlust aortaler Barorezeptoren teilweise kompensieren zu können (Thrasher 2005, Thrasher 2004, Thrasher et al. 2001).

### 1.1.2.3. Nucleus tractus solitarius

Eine wichtige neuronale Schaltstelle in der Regulation des Blutdruckes ist der Nucleus tractus solitarii (NTS) in der caudalen Medulla oblongata, wo sowohl afferente Fasern der Baro- als auch der Chemorezeptoren enden (Blessing et al. 1999). Die wichtigsten Neurotransmitter des Barorezeptorreflexes am NTS sind Aminosäuren, insbesondere Glutamat (Zhang et al. 1998). Diese haben monosynaptisch an ionotropen non-DMDA Glutamat-Rezeptoren und polysynaptisch an NMDA und non-NMDA Rezeptoren einen exzitatorischen Effekt (Yen et al. 1999). Daneben werden noch eine große Anzahl anderer Substanzen wie z.B. GABA, Stickoxide, Angiotensin II, Purine, Serotonin, Neurotensin, Neuropeptid Y, Prolin, Opiode, Katecholamine sowie Substanz P am NTS wirksam (Somogyi et al. 1989).

Nach Fan und Andresen ist auch die Frequenz der eingehenden Nervenreize entscheidend: Low-voltage-Stimulation, das heißt Stimulation der Barorezeptoren mit einer Stärke unter fünf Volt an den Nn. depressores führt zur selektiven Aktivierung von A-Fasern, während die Aktivierung von C-Fasern oberhalb dieser Schwelle beginnt und ihr Maximum um 20 Volt findet. Bei der Durchtrennung dorsomedialer Regionen oder entsprechender Kommissurenfasern des NTS wurde tierexperimentell der Ausfall des Barorezeptorreflexes beobachtet (Akemi et al. 2001, Nathan et al. 1977). Bei Untergang von Neuronen im menschlichen Gehirn wie z.B. durch multiple Infarkte im Bereich des NTS kommt es ebenfalls zu einem Ausfall der Barorezeptorfunktion, was sich in starken Blutdruckschwankungen, Episoden schwerer Hypertension und Tachykardie des betroffenen Patienten zeigt (Biaggioni et al. 1994).

### 1.1.2.4. Caudale ventrolaterale Medulla

Die Region der caudalen ventrolateralen Medulla hat die Eigenschaft die vom NTS eingehenden exzitatorischen Signale des afferenten Schenkels des Barorezeptorreflexes in einen inhibitorischen Effekt auf die sympathische Aktivität umzuwandeln (Minson et al. 1997). Exzitatorische Signale aus dem NTS erreichen die CVLM, woraufhin es zur Ausschüttung des inhibitorisch wirksamen Neurotransmitters GABA in Richtung der rostralen ventrolateralen Medulla kommt und folglich eine Aktivierung der Inhibition bewirkt wird (Cravo et al. 1993). Auch in Abwesenheit von Signalen von Seiten der Barorezeptoren bleiben die Neuronen der

CVLM auf einem gewissen Niveau inhibitorisch aktiv (Sved et al. 2000). Die anatomische und funktionelle Definition der CVLM gestaltet sich insofern schwierig, da sich in diesem Bereich der ventralen Medulla neben den GABAergen Neuronen aus dem Regelkreis des Barorezeptorreflexes auch eine Vielzahl anderer Neuronen befindet. Die A1 noradrenergen Neuronen, die kaudal der CVLM lokalisiert sind, werden von herabgesetzter Barorezeptor-Aktivität, wie z.B. bei Blutung oder Hypotension, erregt und schütten daraufhin Glutamat, Noradrenalin und ATP aus, was zu einer Aktivierung der Oxytocin- und Vasopressin-ausschüttenden Neuronen im Hypothalamus führt (Smith et al. 1995, Sapru et al. 1977).

#### 1.1.2.5. Rostrale Ventrolaterale Medulla

Von der CVLM ausgeschüttetes GABA wird über sympathoinhibitorische Interneuronen, von denen zahlreiche synaptische Verbindungen zu bulbospinalen, präsympathischen Neuronen bestehen, an der RVLM wirksam (Brignole et al. 2001). Die bulbospinalen Neuronen des RVLM wirken sympathoexzitatorisch und werden von den barorezeptiven Afferenzen aus dem CVLM gehemmt (Bernardi et al. 1998). Das Efferenzmuster der RVLM geht mit dem kardialen Rhythmus synchron, wird aber von Seiten des Baroreflexes gedrosselt (Bealer 2003). Der genaue Mechanismus der Regulation von sympathischen präganglionären Neuronen des Rückenmarkes durch die RVLM ist noch nicht eindeutig wissenschaftlich erklärt: Verschiedene Studien sprechen für eine monosynaptische, exzitatorische Verbindung mit den vasokonstriktorisches sympathischen präganglionären Neuronen (SPN) (Bristow et al. 1969), andere diskutieren die Möglichkeit polysynaptischer Signalwege von der RVLM zu den SPN (Burke et al. 1995). Die sympathischen präganglionären Neuronen, die z.B. im Nucleus intermedius des Rückenmarks lokalisiert sind, werden dann auf postganglionäre sympathische noradrenerge Neurone zu Herz und Gefäßen umgeschaltet.

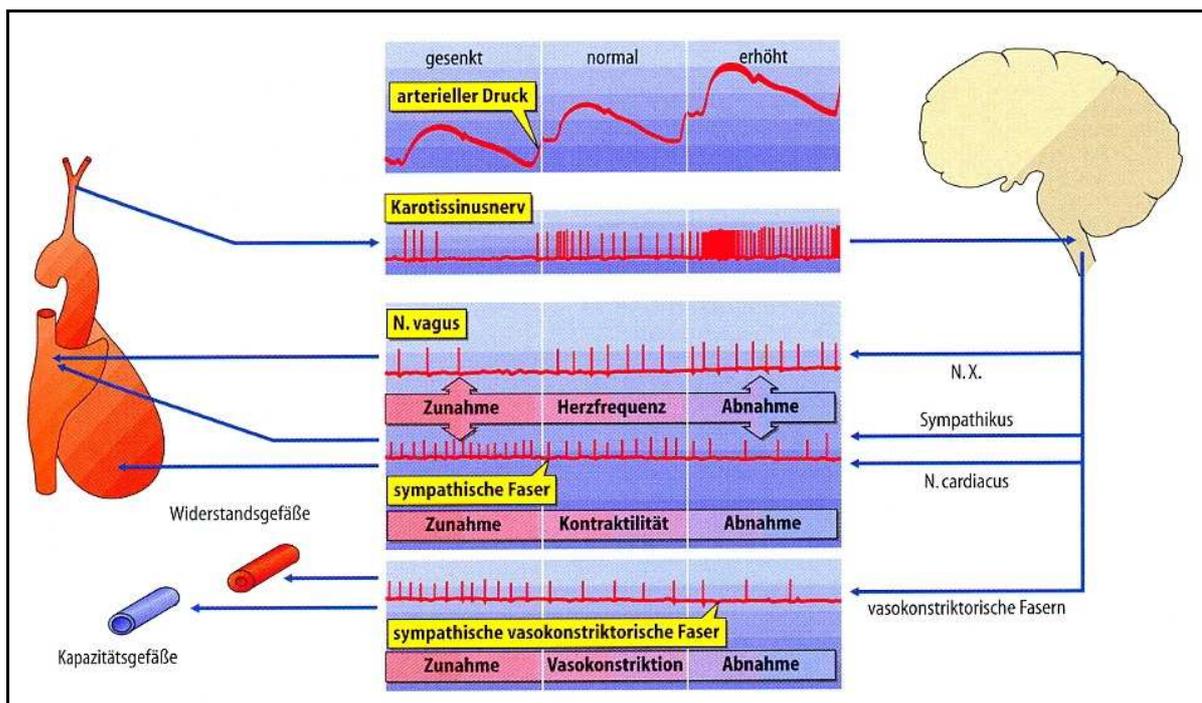
Hökfelt et al. stellten 1973 fest, dass in der Region der RVLM sog. C1-Neuronen existieren, die das Enzym Phenylethanolamin N-Methyltransferase (PNMT) enthalten, das u.a. für die Adrenalin-Biosynthese benötigt wird. Diese Neuronen können Adrenalin synthetisieren, speichern und freisetzen (Hökfelt et al. 1973). Durch Projektion zur Medulla oblongata sind diese Neuronen maßgeblich an der Vermittlung des Barorezeptorreflexes beteiligt. Sie haben Einfluss auf den

Gefäßtonus und wirken über GABAerge Mechanismen inhibierend am NTS. Die Aktivität dieser Neuronen ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung des arteriellen Gefäßtonus (Ross et al. 1984). Besteht allerdings ein ständiger Reiz an der RVLM-Region, so kann dies eine dauerhafte Blutdruckerhöhung über Adrenalinausschüttung zur Folge haben (Mancia et al. 1983).

### 1.1.3. Die Physiologie des Barorezeptorreflexes

#### 1.1.3.1. Regelkreis

Bei Anstieg des systemischen arteriellen Blutdruckes kommt es zu einer Aktivierung der Barorezeptoren und zentralen Verarbeitung der Signale, was letztlich zu einem Anstieg des Vago- und Abfall des Sympathikotonus führt. Reduktion der Herzfrequenz und -kontraktilität, sowie eine venöse und arterielle Vasodilatation sind die Folge. In den arteriellen Widerstandsgefäßen nimmt der periphere Widerstand ab, in den Kapazitätsgefäßen kommt es zur Zunahme des Kapazitätsumens. Infolge dieser Mechanismen sinkt der arterielle Blutdruck (Schmidt et al. 1993). Umgekehrt kommt es bei Abfall des arteriellen Blutdruckes wie z.B. durch akuten Blutverlust zu einer Verminderung der Barorezeptoraktivität und einem konsekutiven Anstieg des Blutdruckes: Das Ergebnis der reduzierten Barorezeptoraktivität ist ein unmittelbarer Anstieg von Herzfrequenz und kardialer Kontraktilität vermittelt über die Inaktivierung schneller Vagusefferenzen, sowie eine Zunahme arterieller Resistance in den peripheren Widerstandsgefäßen (Peters 2000). In den Widerstandsgefäßen von Muskeln, Nieren, dem Splanchnikusgebiet sowie der Haut kommt es zur Vasokonstriktion. Der systemische Gefäßwiderstand steigt und infolge dessen auch die Nachlast des Herzens. Die Konstriktion der venösen Kapazitätsgefäße unterstützt die Aufrechterhaltung der kardialen Vorlast und verbessert so über den Frank-Starling-Mechanismus das Auswurfvolumen des Herzens (Guiliani et al. 1991).



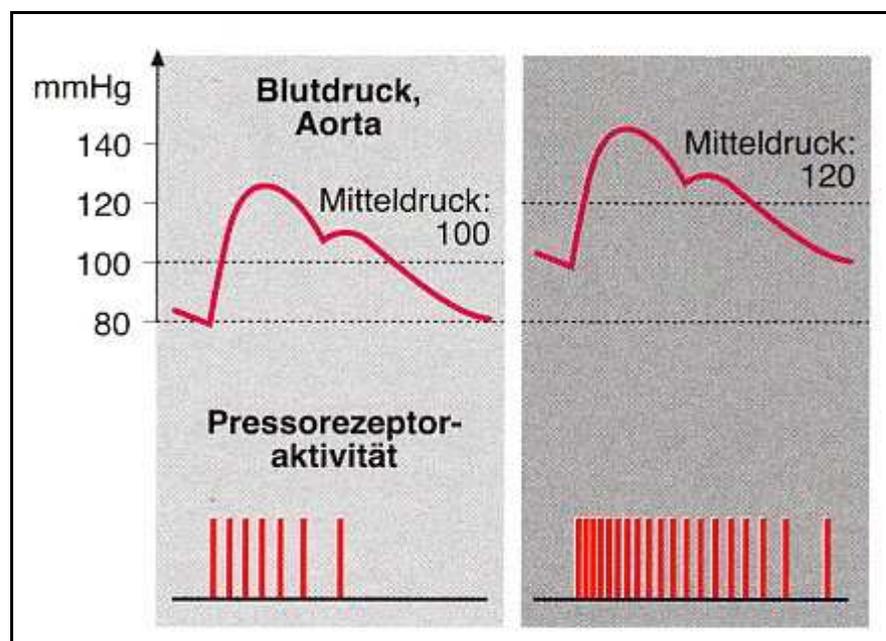
**Abb 4.** Reaktion des Kreislaufes auf Anstieg oder Abfall des arteriellen Blutdruckes (Schmidt et al. 1993)

Die Barorezeptoren sind innerhalb eines weiten Blutdruckbereiches aktiv, so dass ihre Funktion als Blutdruckzügler bereits bei normalen Blutdruckwerten wirksam wird (Schmidt et al. 1993). Der Barorezeptorreflex hält den Blutdruck innerhalb des vom cerebralen Kreislaufzentrum vorgegebenen Grenzbereiches stabil und fungiert somit als „Puffersystem“ der Blutdruckregulation: In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Hunde, deren Barorezeptorefferenzen beider Carotissinus und der Aorta entfernt worden waren, keine konstant funktionierende Blutdruckregulation mehr besaßen: Einfache Situationen wie Fressen, Liegen, Stehen, Erregung, Defäkation oder Bellen riefen bei den Versuchshunden starke Blutdruckschwankungen hervor. So variierten beim denervierten Versuchshund die Blutdruckwerte im Gegensatz zum normalen Hund um das 2,5-fache und erreichten Werte zwischen 50 mmHg und 160 mmHg. Beim gesunden Hund blieben sie einem engen Bereich zwischen 85 und 115 mmHg stabil (Cowley, Jr. et al. 1973).

### 1.1.3.2. Druck-Impuls-Charakteristik arterieller Barorezeptoren

Unter stationärem Dehnungsdruck senden die arteriellen Barorezeptoren kontinuierliche Impulse, deren Frequenz in Abhängigkeit des auf sie einwirkenden Blutdruckes einen S-förmigen Verlauf im Bereich zwischen 80 und 180 mmHg

aufweist (Schmidt et al. 1993): Dabei werden die Barorezeptoren im Bereich unter 60 mmHg nicht stimuliert, reagieren dann mit zunehmender Aussendung von Impulsen und erreichen bei ca. 180 mmHg ihr Maximum an Stimulierbarkeit (Guyton et al. 1999). So lösen bereits geringe Blutdruckänderungen im Bereich physiologisch normaler Blutdruckverhältnisse bei ca. 100mmHg eine starke Reflexantwort aus und justieren somit den arteriellen Blutdruck äußerst effektiv (Guyton et al. 1999). Nach allgemeiner Rezeptorklassifikation handelt es bei den Barorezeptoren aufgrund ihrer Messfähigkeiten um sogenannte Proportional-Differential-Rezeptoren (P/D-Rezeptoren). Die P-Komponente beschreibt die proportionale Messung des absoluten Druckes, die D-Komponente misst den Differentialquotienten, damit also die Blutdruckänderung im Verhältnis zur Zeit. Auf Schwankungen des arteriellen Druckes, d.h. auf Änderung des Dehnungszustandes der Gefäßwände, reagieren die Barorezeptoren auf Grund ihres Proportional-Differential-Verhaltens daher mit einem charakteristischen Impulsmuster: Die Frequenz der ausgesandten Impulse ändert sich umso stärker, je größer die Amplitude und/oder der Quotient aus Blutdruckänderung zu Zeit ( $\Delta P/\Delta t$ ) sind.



**Abb 5.** Entladungen einer afferenten Nervenfasers des Barorezeptors während Schwankungen des Blutdruckes (Golenhofen 2000)

Die Regelgröße im Barorezeptorreflex ist also der arterielle Druck und die Geschwindigkeit der jeweiligen Druckänderung. Die durchschnittliche Impulsfrequenz während der Blutdruckänderungen ist wegen der stärkeren Erregung während eines

Druckanstieges höher als bei vergleichbaren stationären Drücken (Schmidt et al. 1993). Auch steigt die Frequenz der Impulsaussendungen während der Systole und sinkt in der Diastole (Guyton et al. 1999). Die Barorezeptoren liefern nicht nur Informationen über den mittleren arteriellen Druck, sondern auch über die Größe der Druckamplitude, die Steilheit des Druckanstieges sowie die Herzfrequenz (Schmidt et al. 1993).

#### 1.1.3.3. Beat-to-Beat- Kontrolle

Eine Änderung der Herzfrequenz infolge des Barorezeptorreflexes geschieht mit einer kurzen Latenzzeit: Durchschnittlich bedarf es im Versuch durch negativen äußerlichen Druck an den Halsgefäßen nur 260 ms bis zu einer Änderung der Herzfrequenz, durch positiven Druck 440 ms (Guiliani et al. 1991). Bereits ein Anstieg des systolischen Ruhedruckes von 10 mmHg reicht aus, um die Herzfrequenz über den Barorezeptorreflex zu senken. Diese schnelle Regulation erlaubt daher eine effiziente Kontrolle der Herzfrequenz auf Beat-to-Beat-Basis.

Des Weiteren modulieren die arteriellen Barorezeptoren die atrioventrikuläre Überleitung, vor allem durch vagale cholinerge Mechanismen, wobei kein Einfluss auf den ventrikulären Anteil des AV-Leitungssystem genommen wird. So dient diese Funktion des Barorezeptorreflexes als eine Art Gleichrichter zwischen Aktionen auf Vorhof- und Ventrikel Ebene.

#### 1.1.3.4. Resetting des Barorezeptorreflexes

Der Barorezeptorreflex hat die Eigenschaft sich innerhalb kurzer Zeit an den vorherrschenden arteriellen Tonus zu adaptieren und entsprechend der aktuellen Mitteldruckwerte zu reagieren. Dieses Phänomen wird als Resetting bezeichnet und tritt auch bei pathologisch verändertem Blutdruckniveau wie z.B. arterieller Hypertonie auf. In den fünfziger Jahren zeigte McCubbin et al an multifiber-Präparationen von Versuchshunden das Impulsverhalten des Barorezeptorreflexes bei unterschiedlichen arteriellen Mitteldrücken: Bei niedrigen arteriellen Mitteldrücken reagierten nur die Barorezeptoren der normotensiven Tiere, bei einem mittleren arteriellen Druck von 120 mmHg normo- wie hypertensive Tiere, bei arteriellen Drücken im hypertensiven Bereich von 240 mmHg zeigten die normotensiven Tiere eine konstante, die hypertensiven Tiere jedoch eine gleichbleibend phasische

Aktivität des Barorezeptors. Daraus wurde geschlossen, dass die Barorezeptoren der hypertensiven Hunde ein Resetting durchlaufen hatten, d.h. eine Anpassung des Druckbereiches, innerhalb dessen die Reflexantwort der Barorezeptoren am effektivsten arbeitet (McCubbin et al. 1956). Krieger et al zeigte ein abgeschlossenes Resetting innerhalb von 48 Stunden. Dabei wurde zwischen einem schnellen, partiellen Resetting innerhalb der ersten fünf bis fünfzehn Minuten und einem langsamen, vollständigen Resetting nach 48 Stunden unterschieden (Krieger 1988). In Untersuchungen an sino-aortal denervierten Hunden zeigte sich neben der deutlichen Labilität des arteriellen Blutdrucks kein erhöhter arterieller Mitteldruck im Vergleich zu gesunden Kontrollhunden (Cowley, Jr. et al. 1973).

#### 1.1.3.5. Physiologie der Lageänderung und die Funktion des Barorezeptors

Bei einer Lageänderung, wie beispielsweise beim Aufstehen aus liegender Position oder während der Kipptischuntersuchung, kommt es innerhalb der ersten 10 Sekunden zu einer gravitationsbedingten Verlagerung von bis zu 1000 ml Blutvolumen aus der oberen Körperhälfte in die venösen Kapazitätsgefäße unterhalb des Zwerchfelles. Bei längerem Stehen entwickelt sich ein hoher transmuraler Druck in den Kapillarwänden, so dass es zur Filtration Protein-freier Flüssigkeit aus den Gefäßen in das Interstitium kommt. Man nimmt an, dass dieser Vorgang bei gesunden Erwachsenen innerhalb von 10 Minuten nach Lageänderung eine Verminderung des Plasmavolumens von 15-20 % hervorruft (Smit et al. 1999). Konsekutiv sinken mit dem verminderten venösen Rückstrom zum Herzen auch der kardiale Füllungsdruck, das Schlagvolumen und folglich auch der arterielle Blutdruck.

Die Aufrechterhaltung des Blutdruckes erfolgt beim Gesunden vor allem über eine schnell einsetzende Vasokonstriktion, vermittelt über die arteriellen Barorezeptoren. (Brignole et al. 2001, Smit et al. 1999). Durch die Änderung der Körperlage von liegender in stehende Position kommt es im Thorax von einem ursprünglich einige mmHg positiven Druck zu einem negativen Druck von ca. 8-10 mmHg und damit auch zu einer drohenden Verminderung des Herzzeitvolumens durch Verminderung des Blutrückstromes. Das Muster der unmittelbar folgenden Kreislaufantwort ist ein Abfall des systolischen Blutdruckes, leichter Anstieg des diastolischen Blutdruckes und Anstieg der Herzfrequenz. Nach ca. einer Minute steigt sowohl der systolische und diastolische Blutdruck als auch die Herzfrequenz (Andrasyova et al. 1996)

Der sinkende Druck an den arteriellen Barorezeptoren führt in dieser Situation zu einer abnehmenden Impulsfrequenz, was eine Verringerung der Hemmung des zentralen Vasomotorenzentrums hervorruft. Die daraufhin einsetzende sympathische Gegenregulation bewirkt über Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark eine Steigerung der Herzfrequenz und -kontraktilität und minimiert über die Konstriktion der arteriellen Widerstandsgefäße und Erhöhung des Venotonus den Druckabfall in Kopf und Oberkörper. Die Aktivität der Barorezeptoren ist während dieser Regulationsphase herabgesetzt. (Sundblad et al. 1996, Pomeranz et al. 1985). Der totale periphere Widerstand nimmt zu und der arterielle Mitteldruck auf Herzebene gleicht sich dem Normalwert an. Während des Stehens bleiben der systolische Blutdruck, das zentrale Blutvolumen sowie die Blutdruckamplitude geringgradig erniedrigt. Die arteriellen Widerstandsgefäße sowie die venösen Kapazitätsgefäße sind im Stehen anhaltend tonisiert.

Bei der Lageänderung kommen auch andere vaskuläre Regulationsmechanismen wie z.B. die Skelettmuskelpumpe zum Tragen, die einem weiterem Blutpooling in den Extremitätenvenen durch erhöhten Muskeltonus auch ohne aktive Muskelbewegung entgegenwirkt (Smit et al. 1999). Zusätzlich fördert der Blutdruckabfall bei Orthostase über eine Minderperfusion der Nierenarterien die Renin-Ausschüttung und damit die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, das ebenfalls blutdrucksteigernd wirkt.

#### 1.1.3.6. Arterielle und kardiopulmonale Barorezeptoren

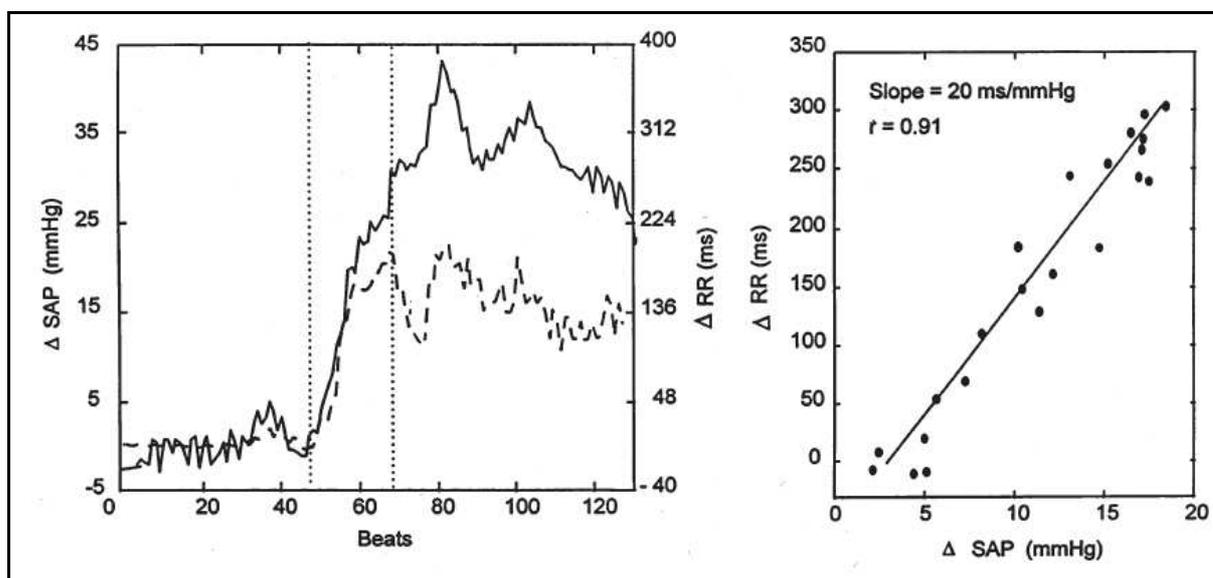
Wie bereits oben beschrieben werden zwei Arten von Barorezeptoren unterschieden: die arteriellen oder Hochdruck-Barorezeptoren in Aorta, Arteria carotis und im Carotissinus sowie die kardiopulmonalen oder Niederdruck-Barorezeptoren im rechten Vorhof und der Pulmonalarterie. Lange Zeit wurde angenommen, dass die kardiopulmonalen Barorezeptoren einen größeren Einfluss auf die Resistance der Muskelgefäße haben als die arteriellen Barorezeptoren und somit maßgeblich an der Aufrechterhaltung des Blutdruckes insbesondere unter orthostatischem Stress beteiligt sind (Mohanty et al. 1987). Neuere Forschungsergebnisse sprechen allerdings für die Dominanz der arteriellen Barorezeptoren gegenüber den kardiopulmonalen Barorezeptoren beim Lagewechsel, gemessen an der Resistance peripherer Gefäße am Unterarm nach Herztransplantation (Jacobsen et al. 1993). In

diesem Zusammenhang bleibt aber zu bedenken, dass auch nach Denervierung kardialer Barorezeptoren im Zuge einer Herztransplantation noch Niederdruck-Afferenzen z.B. aus der Arteria pulmonalis funktionell erhalten sind, die an der Regulation des arteriellen Blutdruckes beteiligt sein könnten.

#### 1.1.4. Die Barorezeptorreflex-Sensitivität (BRS)

##### 1.1.4.1. Definition und Normwerte

Die Barorezeptorreflex-Sensitivität beschreibt die Empfindlichkeit der Barorezeptoren auf Schwankungen des Blutdruckes. Sie ist somit eine Messgröße zur Quantifizierung der aktuellen Effektivität des Barorezeptorreflexes und wird durch das Verhältnis des R-R-Intervalls zur korrespondierenden Blutdruckänderung gemessen. Die Einheit der BRS wird in ms/mmHg angegeben und beschreibt, um wie viele Millisekunden sich das RR-Intervall der Herzschläge bei Änderung des Blutdruckes um 1 mmHg verlängert oder verkürzt. Ist der Barorezeptorreflex aktiv kann man den Blutdruckanstieg gegen die Verlangsamung der Herzfrequenz auftragen, die Steigung der Regressionsgeraden errechnen und die Barorezeptorreflex-Sensitivität in ms Herzfrequenzveränderung pro mmHg Blutdruckänderung (ms/mmHg) angegeben. Normale Werte liegen bei jungen, gesunden Probanden zwischen 14,8 +/- 9,2 ms/mmHg (Bristow et al. 1969).



**Abb 6.** Beispiel einer normalen Barorezeptorreflex-Sensitivität: Links Veränderungen des systolischen Blutdruckes (SAP) (gestrichelte Linie) und des R-R-Intervalles (durchgehende Linie). Rechts Regressionsgerade der R-R-Intervalle und Veränderungen des SAP. (La Rovere 2000).

Die BRS dient als Parameter zur Beschreibung der Interaktion des parasympathischen und sympathischen Nervensystems bei der Regulation des Blutdruckes (La Rovere 2000).

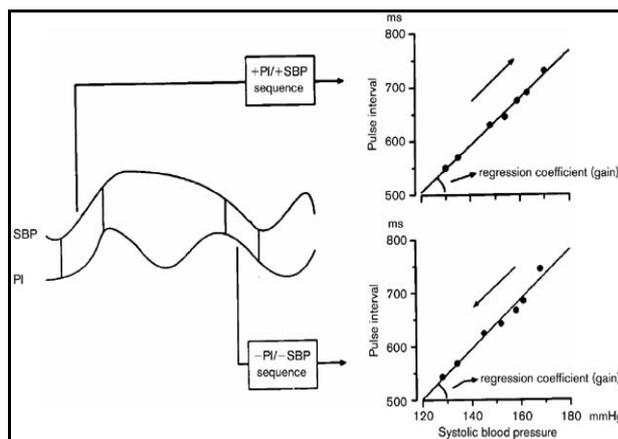
#### 1.1.4.2. Messmethoden der Barorezeptorreflex-Sensitivität

Zu den herkömmlichen Methoden zur Messung der Barorezeptorreflex-Sensitivität zählen unter anderem das Valsalva-Manöver, der Kipptischversuch, die Applikation eines „lower-body negative pressure“, sowie die intravenöse Gabe von vasoaktiven Pharmaka und die sogenannte „neck-chamber“-Methode.

Das einfach anzuwendende Verfahren des Valsalva-Manövers, das den kardialen Einfluss des Baroreflexes anhand der nach anhaltendem expiratorischen Druck von 40 mmHg auftretenden Herzfrequenzänderungen misst, weist für die Beurteilung der BRS eine eingeschränkte Spezifität auf, da auch Chemorezeptoren und kardiopulmonale Rezeptoren erregt werden (Korner et al. 1979, Korner et al. 1976). Auch die Kipptischuntersuchung unterliegt gewissen Einschränkungen in ihrer Spezifität, da durch den beim Kippvorgang verminderten venösen Rückstrom ebenfalls kardiopulmonale Rezeptoren deaktiviert werden und es zu einer Aktivierung des vestibulären Systems kommt, die zu einer zusätzlichen Adaptierung des kardiovaskulären System führen könnte. Die Technik des „lower-body negative pressure“ appliziert stufenregelbaren, kontinuierlichen, negativen Druck in der unteren Körperhälfte, der zu einer Aktivierung der Barorezeptoren und konsekutiven Änderung der Herzfrequenz führt, allerdings ebenfalls eine Beeinflussung der kardiopulmonalen Rezeptoren mit sich bringt (Mancia et al. 1997b, Mancia et al. 1983). Eine weitere Methode zur Messung der Barorezeptorreflex-Sensitivität, die erstmals 1969 von Smyth et al beschrieben wurde, moduliert den arteriellen Blutdruck über intravenöse Injektionen vasopressorisch wirksamer Pharmaka wie Angiotensin oder Phenylepinephrin. Der Anstieg des systolischen Blutdruckes und das reflektorisch verlängerte Pulsintervall werden gegeneinander aufgetragen und die Steilheit der Regressionsgerade als Maß für die Sensitivität des Barorezeptorreflexes in ms/mmHg gewertet (Smyth et al. 1969). Die Bestimmung der

BRS mittels der „neck chamber“-Methode basiert auf durch eine am Hals des Probanden angebrachte Kammer aus rigidem Material, die durch steuerbare Luftdruckveränderungen in der Kammern, den transmuralen Druck in der Arteria carotis moduliert (Ludbrook et al. 1977, Eckberg et al. 1975). So können sowohl die Herzfrequenzänderung als auch die Modulation des Blutdruckes durch den Barorezeptorreflex untersucht werden. Allerdings tritt bei dieser Methode, die lediglich die arteriellen Barorezeptoren im Bereich der Arteria carotis erfasst, eine Gegenreaktion von Seiten der aortalen Barorezeptoren auf. Ein gewisser zu korrigierender Faktor durch die Abschwächung des applizierten Druckes durch das Halsgewebe ist ebenfalls zu beachten (Parati et al. 2000).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden nicht-invasive Methoden zur Bestimmung der spontanen Barorezeptorreflex-Sensitivität entwickelt, wie sie auch in unserer Versuchsanordnung verwendet wurden. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich gemessen, da angenommen wird, dass angesichts der schnellen Beat-to-Beat Kontrolle über vagale Afferenzen, die Veränderung der Herzfrequenz vor allem durch den vorausgegangenen systolischen Spitzenwert des Blutdruckes bedingt ist und daher im Beat-to-Beat-Modus gemessen werden muss. Das Verhältnis zwischen systolischem Spitzenwert und Herzfrequenzänderung wird als linear beschrieben (La Rovere et al. 2001). Die Methode basiert auf der Erkennung von Sequenzen mit entweder systolischem Blutdruckanstieg und paralleler Verlängerung des R-R-Intervalles (+RR/+SBP-Sequenzen) oder fallendem systolischen Blutdruck und Verkürzung des R-R-Intervalles (-RR/-SBP-Sequenzen) (Parati et al. 1997, Parati et al. 1995, Parati et al. 1994, Bertinieri et al. 1988, Parati et al. 1988). Die Steigung der Regressionsgeraden beschreibt die Barorezeptorreflex-Sensitivität in ms/mmHg und damit die Effektivität der Blutdruckmodulation durch die arteriellen Barorezeptoren. Die unteren Grenzwerte der in unserem Versuchsaufbau aufgezeichneten Werte liegen im Bereich des RR-Intervalles bei 6 ms, im Bereich der Blutdruckveränderung bei 1 mmHg (CNSystems The Brain & Heart Company 2002). Besonderheit dieser Methode ist, dass sich durch die einzelne Erfassung der Sequenzen, die durch Anstieg bzw. Abfall des systolischen Blutdruckes charakterisiert sind, die Effekte der spontanen Barorezeptorstimulation bzw. -deaktivierung einzeln erfassen lassen.



**Abb 7.** Sequenzmethode zur Messung der spontanen BRS (Parati et al. 2000).

#### 1.1.4.3. Einflussgrößen auf die BRS

Die BRS vermindert sich mit zunehmendem Alter (Laitinen et al. 1998, Gribbin et al. 1971). Frauen weisen signifikant niedrigere BRS-Werte auf als Männer (10.2 +/- 1.1 versus 15.0 +/- 1,2;  $p < 0.01$ ). Zudem sind die interindividuellen Schwankungen bei Frauen größer als bei Männern (Laitinen et al. 1998). Die BRS zeigt darüber hinaus auch tageszeitliche Schwankungen und weist bei jungen Patienten während des Tages niedrigere Werte auf als nachts. Diese Verteilung Tag-Nacht-Differenzierung der BRS verliert sich zunehmend bei älteren Personen (Parati et al. 1995). Signifikant inverse Korrelation zeigt die BRS in univarianter Analyse mit der Herzfrequenz, BMI und Blutdruck. Darüber hinaus sind vorwiegend sitzender Lebensstil sowie regelmäßiger Alkoholkonsum mit einer niedrigeren BRS assoziiert. Unabhängige Einflussvariablen auf die BRS in multivarianter Analyse sind vor allem Alter, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, BMI, Rauchen und das Geschlecht, die gemeinsam für 47 % der Varianz in BRS-Werten verantwortlich gemacht werden (Kardos et al. 2001). Verminderte BRS-Werte wurden auch während akuter Myokardischämie (Osculati et al. 1990), bei chronischer Herzinsuffizienz (Mortara et al. 1997), bei arteriellem Hypertonus (Mancia et al. 1997a, Head 1994), sowie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankungen und Diabetes mellitus beobachtet (Schwick et al. 1997).

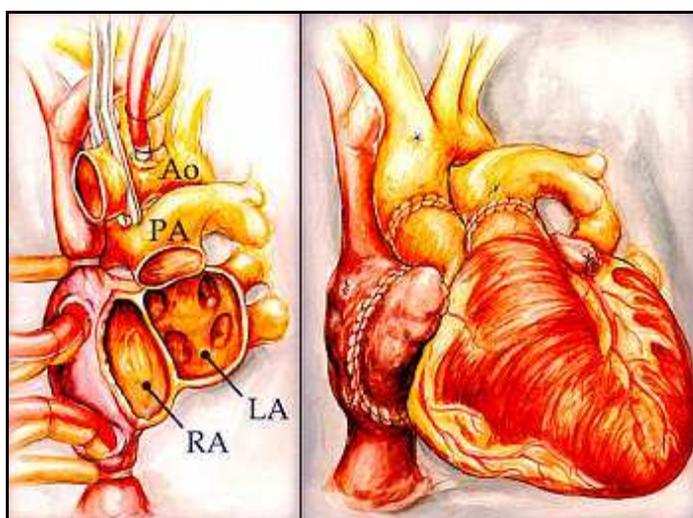
Ein wichtiger Einflussfaktor auf die Funktion der Barorezeptoren ist die Atmung: Die Sensitivität des Barorezeptorreflexes und ihr Einfluss auf die Herzfrequenz ändert sich während des Atemzyklus: Während die BRS in der frühen und mittleren Inspirationsphase gering ist, steigt sie in der späten Inspirationsphase an und

erreicht ihren Maximalwert während der frühen Expirationsphase. Ist die Atmung allerdings beschleunigt, verliert sich diese differenzierte Sensibilität (Eckberg et al. 1980).

### 1.1.5. Herztransplantation

#### 1.1.5.1. Operationstechnik

Am 03. Dezember 1967 erfolgte die erste orthotope, biatriale Herztransplantation am Menschen durch Christian Barnard am Groote Schuur Hospital in Südafrika. Diese Implantationstechnik wurde erstmals von Lower und Shumway an Versuchshunden beschrieben (Lower et al. 1960). Bei den in unserer Studie untersuchten Patienten wurde in der Vorgeschichte eine orthotope, biatriale Herztransplantation durchgeführt. Bei der biatrialen, orthotopen Herztransplantation werden nach Explantation des Empfängerherzens die Vorhöfe des Spenders mit den Anteilen der verbliebenen Vorhöfen des Empfängerherzens anastomosiert. Daraufhin erfolgt der Anschluss von Pulmonalarterie und Aorta.



**Abb 8.** Biatriale Herztransplantation. Links Operationssitus nach erfolgter Kardioektomie, LA - linker Vorhof, Ao - Aorta, RA - rechter Vorhof, PA - Pulmonalarterie. Rechts nach Anastomosierung mit dem Spenderherzen (Backer et al. 1992)

#### 1.1.5.2. Immunsuppression

Aufgrund des implantierten Spenderherzens, das vom Immunsystem als Fremdgewebe identifiziert wird, ist eine lebenslange Immunsuppression zur Unterdrückung einer Abstossungsreaktion bei den herztransplantierten Patienten notwendig: Nach einer individuellen Induktionstherapie folgte bei unseren Patienten eine immunsuppressive Erhaltungstherapie mit Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil bzw. Ciclosporin A.

Tacrolimus und Cyclosporin A sind Calcineurin-Inhibitoren: Tacrolimus hemmt über die Bindung an den Cyclophilin-Calmodulin-Komplex die Expression von T-Zell-Aktivator-Genen für bestimmte Zytokine wie Interleukin 2. Die orale Dosierung liegt bei 0,05 bis 0,1mg/kgKG/d. Der Wirkmechanismus von Cyclosporin A besteht in einer reversiblen Hemmung der Produktion und Freisetzung von Interleukin 2 aus T-Helfer-Zellen durch Bindung von Cyclophilin im T-Zell-Zytoplasma. Die Aktivierung der zellulären Immunantwort wird somit supprimiert. (Mancia et al. 1983). Beide Immunsuppressiva weisen unter anderem ähnliche neuro- und nephrotoxische Nebenwirkungen, sowie die Induktion arterieller Hypertonie und maligner Neoplasien auf (Reichenspurner et al. 1999, Scherrer et al. 1990). Bei Kindern muss das angewandte immunsuppressive Regime individuell und altersgemäß adaptiert werden, da im Kindesalter gegenüber dem Jugend- oder Erwachsenenalter z.B. die absolute Zahl reifer T-Zellen sowie T-Killerzellen vermindert ist, kindliche T-Zellen reagieren sensibler auf Kortikosteroide als erwachsene T-Zellen (Neubert et al. 1998, Kavelaars et al. 1996). Mycophenolat-Mofetil ist ein selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt damit die Synthese von Guanin-enthaltenden Nukleotiden, wodurch eine zytostatische Wirkung auf Lymphozyten ausgelöst wird. Bekannte Nebenwirkungen des Präparates sind Anämie und Thrombopenie, sowie gastrointestinale Probleme. Veränderungen des Blutdruckes werden in der Literatur nicht beschrieben.

#### 1.1.5.3. Denervation und Reinnervation nach Herztransplantation

Bei einer Herztransplantation wird das Spender-Herz dem Empfänger ohne nervale Afferenzen oder Efferenzen implantiert. Trotzdem verhält sich das transplantierte Herz im längerfristigen Verlauf nicht statisch mit einheitlicher Herzfrequenz und starrer Hämodynamik, sondern reagiert adäquat auf Belastung und lässt z.B. auch sportliche Betätigung der Patienten durch eine situative Anpassung von

Herzfrequenz und Blutdruck zu. Daher wird von einigen Autoren angenommen, dass es zu einer Wiedereinsprossung von funktionellen sympathischen bzw. parasympathischen Nervenenden in das Spenderherz kommen müsse, die eine Wiederherstellung der neuralen Reizleitung möglich macht. In Tierversuchen konnte eine beginnende Reinnervation des transplantierten Herzens im Zeitraum von 12 Monaten nach Transplantation beobachtet werden: Nachgewiesen wurden in Abhängigkeit der Länge der Posttransplantationszeit eine Wiederherstellung des Norepinephringehalt im Myokardgewebe, sowie ein Anstieg der Herzfrequenz und der Herzmuskelkontraktilität nach neuraler, sympathischer Stimulation. Parasympathische Reinnervation konnte beim Kaninchen innerhalb von 12 Monaten nach Autotransplantation nachgewiesen werden (Kaye et al. 1977, Kontos et al. 1970, Willman et al. 1962). Beim Menschen ist die sympathische Reinnervierung des Spenderherzens ebenfalls durch pharmakologischer Stimulations- und Belastungstests (Burke et al. 1995, Kaye et al. 1993, Wilson et al. 1991), Beobachtung von durch den Barorezeptorreflex hervorgerufene Blutdruck-Modulationen (Bernardi et al. 1995), sowie durch die Katecholaminaufnahme der myokardialen Nervenendungen (Schwaiger et al. 1991, Schwaiger et al. 1990) belegt worden. Eine parasympathische Reinnervierung wird kontrovers diskutiert: Einige Autoren konnten keine signifikante, vagale Reinnervation nach Herztransplantation beobachten (Arrowood et al. 1997, Halpert et al. 1996, Bernardi et al. 1995, Arrowood et al. 1995, Morgan-Hughes et al. 1993). Andere Autoren hingegen beschrieben Zeichen parasympathischer Reinnervierung (Bernardi et al. 1998, Überfuhr et al. 1997). Überfuhr et al fanden 2000 anhand nicht-invasiver Barorezeptor-Stimulation mittels neck-suction Anzeichen einer möglichen parasympathischen Langzeit-Reinnervation in der Herzfrequenzanalyse, die durch Atropin unterdrückbar war (Überfuhr et al. 2000).

Bernardi et al verglichen in einer Studie den Einfluss der bei der Transplantation angewandten Operationsmethode auf das Auftreten der parasympathischen Reinnervierung des Spenderherzens: Dabei wurde eine deutliche vagale Reinnervierung – sichtbar in einem Low Frequency-Band bei 0,2 Hz in der Spektralanalyse der RR-Intervalle unter Stimulierung durch „neck suction“-Methode - nach erfolgter bicavaler Herztransplantation beobachtet. Der Nachweis parasympathischer Reinnervation nach konventioneller Herztransplantation konnte nur bei wesentlich weniger Patienten erbracht werden (Bernardi et al. 1998).

## 1.2. Aufgabenstellung

Diese wissenschaftliche Arbeit wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die Barorezeptorreflex-Sensitivität bei Kindern und Jugendlichen nach Herz- und Herz-Lungen-Transplantation im Vergleich zu gesunden Probanden verändert. Gemessen wurden neben allgemeinen kardialen Parametern wie Herzfrequenz und systolischem und diastolischem Blutdruck vor allem die Barorezeptorsensitivität in Ruhe und unter orthostatischer Belastung während eines Kipptischversuches. Des Weiteren wurde analysiert, ob sich die BRS und andere hämodynamische Parameter innerhalb der Patientengruppe unterscheiden. Ferner wurde untersucht, ob sich die BRS in Abhängigkeit der Dauer der Posttransplantationszeit, bei prähypertensiven Blutdruckwerten, nach zusätzlicher Lungentransplantation oder unter der Einwirkung von Medikamenten wie ACE-Hemmern oder Cyclosporin A verändert. Ein Patient mit vorausgegangenem Kawasaki-Syndrom sowie eine Patientin, die inzwischen verstorben ist, wurden separat analysiert.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Versuchsanordnung

#### 2.1.1. Probanden und Kontrollgruppe

##### 2.1.1.1. Probanden

Die untersuchte Patientengruppe bestand aus 16 transplantierten Kindern. 13 Patienten hatten eine Herztransplantation und 3 eine Herz-Lungentransplantation erhalten, 5 waren weiblich, 11 männlich. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 10,9 ( $\pm$  5,0) Jahren (Schwankungsbereich 0 - 18,6 Jahre). Die mittlere Posttransplantationszeit betrug 4,9 ( $\pm$  3,7) Jahre (Schwankungsbereich 0,8 - 12,8 Jahre). Alle Kinder werden in der Abteilung für Kinderkardiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München Großhadern betreut. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen in NYHA Klasse I und zeigten ein unauffälliges EKG und Echokardiogramm. Patienten, deren EKG Extrasystolen oder anderweitige Rhythmusstörungen aufwies, wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso wie Patienten mit echokardiographisch bestätigter Herabsetzung der systolischen oder diastolischen Funktion. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte der Verdacht auf eine akute oder chronische Abstossungsreaktion dar.

Die immunsuppressive Therapie der Patienten bestand aus Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil bzw. Cyclosporin A: 14 Patienten erhielten Tacrolimus (durchschnittliche Dosierung 0,07  $\pm$  0,03 mg/kg/d), 14 Patienten Mycophenolat-Mofetil (durchschnittliche Dosierung 32  $\pm$  15mg/kg/d), ein Patient wurde mit Cyclosporin A (3,77mg/kg/d), ein weiterer mit Azathioprin (0,4 mg/kg/d) behandelt. Antihypertensive Medikation durch Calciumantagonisten oder ACE-Hemmer wurde insgesamt 14 Patienten verabreicht: 8 Patienten erhielten Calciumantagonisten, 8 Patienten ACE-Hemmer und 4 Patienten eine Kombination aus ACE-Hemmern und Calcium-Antagonisten. Am Tag der Untersuchung wurde die Einnahme der blutdrucksenkenden Medikation ausgesetzt. Keiner der Patienten litt zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer gestörten Glucosetoleranz, bzw. einem Diabetes mellitus. Der mittlere HbA1c-Wert der transplantierten Probanden lag bei 5,4 ( $\pm$  0,2)%.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Alter bei TX	Zeit nach TX	Transplantation	Diagnose
1	M	15,5	6,2	8,3	Herz	CHD
2	M	18,3	17,0	1,3	Herz	DCM
3	W	16,4	12,0	4,4	Herz	CHD
4	M	17,3	4,5	12,8	Herz	DCM
5	W	19,5	7,7	11,8	Herz	RCM
6	W	15,5	10,5	5,0	Herz-Lunge	PPH
7	M	18,8	16,6	2,2	Herz	ARVD
8	W	18,6	13,5	5,1	Herz	DCM
9	M	16,1	10,0	6,1	Herz-Lunge	PPH
10	W	24,0	15,2	8,7	Herz	DCM
11	M	19,4	18,7	0,8	Herz	DCM
12	M	8,6	0,1	8,5	Herz	CHD
13	M	15,9	9,2	6,7	Herz-Lunge	PPH
14	M	11,8	8,5	3,3	Herz	DCM
15	M	18,9	9,6	9,3	Herz	KS
16	M	15,9	14,5	1,4	Herz	DCM

**Tab. 1** Transplantierte Patientengruppe; CHD Kongenitale Herzerkrankung, DCM Dilatative Kardiomyopathie, RCM Restriktive Kardiomyopathie, PPH Primäre Pulmonale Hypertonie, ARVD Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie, KS Kawasaki Syndrom

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an unserer Studie waren damit:

- Klinische Herzinsuffizienzzeichen
- Pathologisches EKG
- Pathologisches Echokardiogramm
- V.a. akute oder chronische Abstossungsreaktion
- Gestörte Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus

Zwei Probanden hatten einen BMI über der 97. Percentile: Bei Patient 11 lag der BMI bei 29, 8, bei Patientin 5 bei 37,7 kg/m<sup>2</sup> und damit 4,0 kg/m<sup>2</sup> bzw. 3,45 kg/m<sup>2</sup> über der altersabhängigen 97. Percentile.

	Patientengruppe	Kontrollgruppe
N	16	16
Geschlecht (m/w)	11/5	7/9
Alter (Jahre)	16,9 +/- 3,4	12,7 +/- 3,4
Gewicht (kg)	64,1 +/- 33,2	52,7 +/- 18,9
Größe (cm)	164,8 +/- 18,7	157,2 +/- 17,1
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20,9 +/- 5,6	20,9 +/- 4,5
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	1,67 +/- 0,31	1,51 +/- 0,32

**Tab. 2** Anthropometrische Daten der Patienten- und Kontrollgruppe

### 2.1.1.2. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe diente uns ein altersgematchtes Kollektiv aus 15 kardiovaskulär gesunden Kindern, die für einen elektiven orthopädischen Eingriff präoperativ stationär im Universitätsklinikum Großhadern aufgenommen worden waren. Die Kontrollgruppe bestand aus 9 Mädchen und 7 Jungen mit einem mittleren Alter von 12,7 Jahren (zwischen 4,4 und 18,0 Jahren). Keiner dieser Patienten zeigte einen erhöhten Ruheblutdruck oder litt unter Adipositas, kardialen Vorerkrankungen oder Diabetes mellitus.

### 2.1.1.3. Subgruppen I und II (Posttransplantationszeit)

In Subgruppe I und II wurden die Ergebnisse hinsichtlich der Dauer der Posttransplantationszeit bewertet: Subgruppe I umfasste die elf Kinder, deren Herztransplantation mehr als vier Jahre, Subgruppe II die fünf Kinder, deren Herztransplantation unter vier Jahre zurück lag. Die mittlere Posttransplantationszeit betrug in Subgruppe I 7,9 ( $\pm$  2,7) Jahre, in Subgruppe II 1,8 ( $\pm$  1,0) Jahre. Die Probanden der Subgruppe I und II waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem mittleren Alter von 16,4 ( $\pm$  3,7) bzw. 16,8 ( $\pm$  3,1) Jahren mit einer Schwankungsbreite von 23,9 bis 8,6 bzw. 19,4 bis 11,8 Jahren. Die Patienten der Subgruppe I waren in einem mittleren Alter von 9,0 ( $\pm$  4,2) Jahren, die Patienten der Subgruppe II in einem mittleren Alter von 15,0 ( $\pm$  3,9) Jahren transplantiert worden. Der mittlere BMI in Subgruppe I lag bei 20,7 ( $\pm$  6,5) kg/m<sup>2</sup>, in Subgruppe II bei 20,6 ( $\pm$  6,1) kg/m<sup>2</sup>. Je ein Patient aus Subgruppe I und Subgruppe II lag mit seinem BMI über der altersabhängigen 97. Percentile. Alle Patienten in Subgruppe I und vier Patienten in

Subgruppe II erhielten Tacrolimus mit einer mittleren Dosierung von 0,067 ( $\pm$  0,030) bzw. 0,076 ( $\pm$  0,033) mg/kg/d. Neun Patienten aus Subgruppe I und drei aus Subgruppe II wurden mit Mycophenolat-Mofetil in mittlerer Dosierung von 35,39 ( $\pm$  15,99), bzw. 23,14 ( $\pm$  9,62) mg/kg/d behandelt. Ein Patient aus Subgruppe II bekam Cyclosporin A in einer Dosierung von 3,77 mg/kg/d. Jeweils vier Patienten aus Subgruppe I und Subgruppe II wurden mit ACE-Hemmern, fünf aus Subgruppe I und drei aus Subgruppe II mit Calciumantagonisten, sowie drei aus Subgruppe I und zwei aus Subgruppe II mit Diuretika behandelt: Insgesamt hatten somit alle Probanden aus Subgruppe II und 7 von 11 Kindern der Subgruppe II eine antihypertensive Dauertherapie, die am Tag der Untersuchung nicht eingenommen wurde. In Subgruppe II waren die Kinder ausschließlich herztransplantiert. In Subgruppe I fanden sich auch zwei Kinder mit Zustand nach Herz-Lungen-Transplantation.

#### 2.1.1.4. Subgruppen III und IV (Prähypertension)

In Subgruppe III und IV wurden die Probanden hinsichtlich ihres systolischen Ruheblutdruckes unterteilt: 13 Kinder mit einem systolischen Ruheblutdruck unter 130 mmHg wurden zu Subgruppe III gezählt, die drei Kinder mit einem systolischen Ruheblutdruck von 130 mmHg und darüber zu Subgruppe IV. Einer der Patienten aus Subgruppe IV war mit einem BMI-Wert von 37,7 kg/m<sup>2</sup> adipös (Gewicht über 97. Percentile), die zwei anderen Patienten hatten einen normalen BMI-Wert (18,8 bzw. 19,5 kg/m<sup>2</sup>, 25.-50. bzw. 75.-90. Percentile). In Subgruppe III war ein Patient mit einem BMI-Wert über der 97. Percentile (29,8 kg/m<sup>2</sup>). Die Probanden der Subgruppe III waren bei der Untersuchung im Mittel 17,2 ( $\pm$  3,4), die Probanden der Subgruppe IV 15,6 ( $\pm$  3,9) Jahre alt. Die mittlere Posttransplantationszeit betrug in Subgruppe III 5,6 ( $\pm$  3,6) Jahre, in Subgruppe IV 7,8 ( $\pm$  4,3) Jahre. Die Patienten der Subgruppe IV waren ausschließlich herztransplantiert, zwei Patienten aus Subgruppe III herz-lungentransplantiert. Bei der Transplantation waren die Patienten in Subgruppe IV mit 7,5 ( $\pm$  1,2) Jahren durchschnittlich jünger als in Subgruppe III mit 11,6 ( $\pm$  5,2) Jahren. Die immunsuppressive Therapie aller drei Patienten aus Subgruppe IV beinhaltete Tacrolimus in einer mittleren Dosierung von 0,067 ( $\pm$  0,027) mg/kg/d und Mycophenolat-Mofetil in einer mittleren Dosierung von 35,45 ( $\pm$  20,23) mg/kg/d. Alle prähypertensiven Patienten der Subgruppe IV wurden mit einer antihypertensiven Dauertherapie mit Calciumantagonisten und/oder ACE-Hemmern behandelt, die am Tag der Untersuchung nicht eingenommen wurde: Ein Patient erhielt ACE-Hemmer

und Calcium-Antagonisten, die anderen beiden eine antihypertensive Monotherapie. Zwölf Patienten der Subgruppe III wurden mit Tacrolimus in einer mittleren Dosierung von 0,080 ( $\pm$  0,043) mg/kg/d, neun zusätzlich mit Mycophenolat-Mofetil in einer mittleren Dosierung von 22,95 ( $\pm$  6,60) mg/kg/d behandelt. Ein Patient aus Subgruppe III erhielt eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A. Neun der 13 Probanden aus Subgruppe III hatten eine antihypertensive Dauertherapie mit Calciumantagonisten, Diuretika und /oder ACE-Hemmern. Sechs Patienten erhielten eine antihypertensive Mono-, drei eine Kombinationstherapie.

#### 2.1.1.5. Subgruppen V und VI (Herz- bzw. Herz-Lungentransplantation)

Subgruppe V umfasst die Kinder, die ausschließlich herztransplantiert, Subgruppe VI die drei Kinder, die zusätzlich lungentransplantiert waren. Mittleres Alter bei Transplantation war in Subgruppe V 11,1 ( $\pm$  5,5) Jahre, in Subgruppe VI 9,9 ( $\pm$ 0,7) Jahre. Die mittlere Posttransplantationszeit betrug 6,0 ( $\pm$  4,1), bzw. 5,9 ( $\pm$  0,8) Jahre. Bei der Untersuchung waren die Probanden in Subgruppe V im Mittel 17,1 ( $\pm$  3,8) Jahre, in Subgruppe VI 15,8 ( $\pm$  0,3) Jahre alt. Der durchschnittliche BMI lag in Subgruppe V bei 21,8 ( $\pm$  6,0) kg/m<sup>2</sup>, in Subgruppe VI bei 17,2 ( $\pm$  0,6) kg/m<sup>2</sup>. An immunsuppressiver Therapie erhielten Zwölf Patienten in Subgruppe V Tacrolimus in einer mittleren Dosierung von 0,070 ( $\pm$  0,033) mg/kg/d, neun Patienten zusätzlich Mycophenolat-Mofetil in einer mittleren Dosierung von 27,22 ( $\pm$  11,65 mg/kg/d). Ein Patient in Subgruppe V erhielt Cyclosporin in oben genannter Dosierung. neun der herztransplantierten Kinder in Subgruppe V wurden mit Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmern und/oder Diuretika behandelt, eine der Herz-Lungentransplantierten Patienten der Subgruppe VII erhielt eine antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern und Calcium-Antagonisten, die beiden anderen standen nicht unter antihypertensiven Therapie. In Subgruppe VI bekamen alle Patienten Tacrolimus in einer mittleren Dosierung von 0,066 ( $\pm$  0,006) mg/kg/d sowie Mycophenolat-Mofetil in einer mittleren Dosierung von 47,64 ( $\pm$  16,51) mg/kg/d.

#### 2.1.1.6. Subgruppe VII und VIII (ACE-Hemmer)

Subgruppe VII umfasste die acht herztransplantierten Probanden mit antihypertensiver Therapie mit ACE-Hemmern. Die anderen acht Patienten der Subgruppe VIII erhielten entweder keine antihypertensive Therapie oder

Calciumantagonisten. Drei Patienten der Subgruppe VII wurden mit Ramipril in einer mittleren Dosierung von 0,11 ( $\pm$  0,04) mg/kg/d, fünf Patienten mit Enalapril in einer mittleren Dosierung von 0,14 ( $\pm$  0,04) mg/kg/d behandelt. Die Probanden der Subgruppe VII waren bei der Untersuchung im Mittel 17,3 ( $\pm$  3,5), die Probanden der Subgruppe VIII 16,5 ( $\pm$  3,5) Jahre alt. Die mittlere Posttransplantationszeit betrug in Subgruppe VII 4,4 ( $\pm$  2,9) Jahre, in Subgruppe VIII 7,6 ( $\pm$  3,9) Jahre. Die Patienten der Subgruppe VII waren ausschließlich herztransplantiert, zwei Patienten aus Subgruppe VIII herzlungentransplantiert. Bei der Transplantation waren die Patienten in Subgruppe VIII mit 9,0 ( $\pm$  5,4) Jahren durchschnittlich jünger als in Subgruppe VII mit 12,8 ( $\pm$  3,9) Jahren. Die immunsuppressive Therapie aller Patienten aus Subgruppe VIII beinhaltete Tacrolimus in einer mittleren Dosierung von 0,057 ( $\pm$  0,034) mg/kg/d, sechs Patienten erhielten zusätzlich Mycophenolat-Mofetil in einer mittleren Dosierung von 23,91 ( $\pm$  9,16) mg/kg/d. In Subgruppe VII wurden sieben Patienten mit Tacrolimus in einer mittleren Dosierung von 0,082 ( $\pm$  0,023) mg/kg/d behandelt, sieben erhielten zusätzlich Mycophenolat-Mofetil in einer mittleren Dosierung von 38,19 ( $\pm$  18,03) mg/kg/d. Ein Patient erhielt eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A in oben genannter Dosierung.

#### 2.1.1.7. Patienten mit nicht messbarer spontaner BRS: Subgruppe IX und X

Bei insgesamt fünf der transplantierten Patienten war die spontane BRS in Ruhe nicht messbar und betrug 0,00 ms/mmHg. Diese Patientengruppe wurde daher separat in Subgruppe X analysiert. Die übrigen Patienten mit messbarer spontaner BRS wurden in Subgruppe IX zusammengefasst. In beiden Subgruppen fand sich je ein Patient mit einem BMI über der 97. Percentile, die übrigen Patienten waren normalgewichtig.

In Subgruppe IX waren die Kinder und Jugendlichen bei der Untersuchung im Mittel 16,8 ( $\pm$  4,06), in Subgruppe X 17,1 ( $\pm$  1,67) Jahre alt. Die mittlere Posttransplantationszeit betrug in Subgruppe IX 7,2 ( $\pm$  3,34) Jahre, in Subgruppe X 3,2 ( $\pm$  3,16) Jahre und hatten damit gegenüber Subgruppe IX eine deutlich kürzerer Posttransplantationszeit. Die Patienten der Subgruppe X waren ausschließlich herztransplantiert, drei Patienten aus Subgruppe IX herzlungentransplantiert. Bei der Transplantation waren die Patienten in Subgruppe IX mit 9,6 ( $\pm$  4,67) Jahren durchschnittlich jünger als in Subgruppe X mit 13,7 ( $\pm$  4,86) Jahren. Die

immunsuppressive Therapie aller Patienten aus Subgruppe IX beinhaltete Tacrolimus in einer mittleren Dosierung von 0,069 ( $\pm$  0,030) mg/kg/d, neun Patienten erhielten zusätzlich Mycophenolat-Mofetil in einer mittleren Dosierung von 37,20 ( $\pm$  14,40) mg/kg/d. Zudem erhielten acht der 11 Patienten aus Subgruppe IX eine antihypertensive Dauertherapie mit Calciumantagonisten und/oder ACE-Hemmern und Diuretika. Vier der fünf Patienten aus Subgruppe X wurden mit Tacrolimus in einer mittleren Dosierung von 0,072 ( $\pm$  0,032) mg/kg/d, drei zusätzlich mit Mycophenolat-Mofetil in einer mittleren Dosierung von 17,72 ( $\pm$  5,24) mg/kg/d behandelt. Ein Patient erhielt eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A in oben genannter Dosierung. Alle Patienten aus Subgruppe X hatten eine antihypertensive Dauertherapie mit Calciumantagonisten, Diuretika und /oder ACE-Hemmern.

#### 2.1.1.8. Patient mit Cyclosporin A-Therapie

Ein Patient (16) erhielt neben Mycophenolat-Mofetil Cyclosporin A in einer Dosierung von 3,77 mg/kg/d als immunsuppressive Therapie und wurde separat analysiert. Er war bei Untersuchung 15,9 Jahre alt, war im Alter von 14,5 Jahren aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie herztransplantiert worden und hatte somit eine Posttransplantationszeit von 1,4 Jahren. Nebenbefundlich litt der Patient an einer Entwicklungsretardierung. Sein BMI lag bei 17,3 m<sup>2</sup>/kg. Er wurde zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Calcium-Antagonisten und ACE-Hemmern behandelt. Mycophenolat-Mofetil erhielt er in einer Dosierung von 0,038 g/kg/d.

#### 2.1.1.9. Patient nach Kawasaki-Syndrom

Ein Patient (15) litt vor der Herztransplantation an einem Kawasaki-Syndrom und wurde ebenfalls separat analysiert. Er war bei Untersuchung 18,9 Jahre alt, war im Alter von 9,6 Jahren herztransplantiert worden und hatte somit eine Posttransplantationszeit von 9,3 Jahren. Sein BMI lag bei 24,1 m<sup>2</sup>/kg. Er wurde zum Zeitpunkt der Untersuchung antihypertensiv mit Calcium-Antagonisten behandelt. Als immunsuppressive Therapie erhielt er Mycophenolat-Mofetil in einer Dosierung von 27,4 mg/kg/d sowie Tacrolimus in einer Dosierung von 0,041 mg/kg/d.

#### 2.1.1.10. Verstorbene Patientin

Eine Patientin (3) verstarb 2,5 Jahre nach unserer Untersuchung im Alter von 18,9 Jahren. Als Ursache ihres Todes wird ein plötzlicher Herztod infolge von Herzrhythmusstörungen angenommen. Ein Obduktionsergebnis liegt nicht vor. Bei Herztransplantation war die Patientin 12,0 Jahre, bei der Kipptischuntersuchung 16,4 Jahre alt. Ihre Posttransplantationszeit lag demnach zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 4,4 Jahren. Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielt sie eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus in einer Dosierung von 0,045 mg/kg/d und Mycophenolat-Mofetil in einer Dosierung von 22,3 mg/kg/d. Zudem wurde sie antihypertensiv mit Calciumantagonisten und einem Diuretikum behandelt. Ihr BMI lag bei 17,9 kg/m<sup>2</sup>.

#### 2.1.2. Methoden

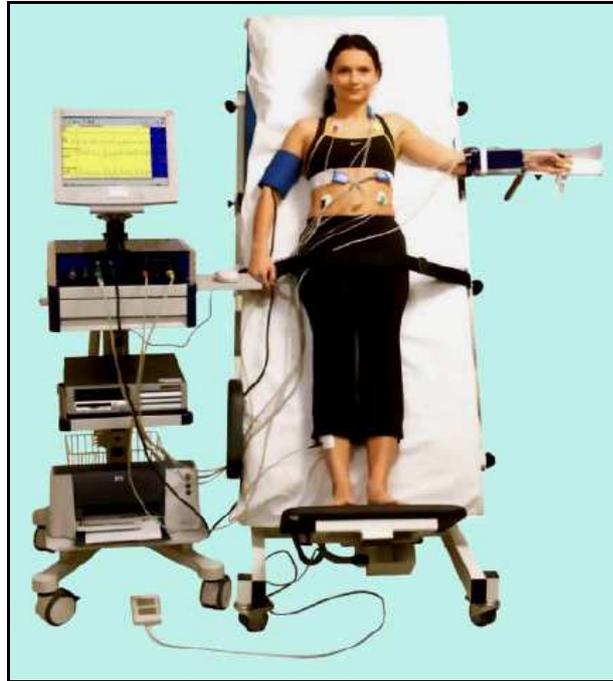
##### 2.1.2.1. Allgemeine Bedingungen

Die Untersuchung fand in einem ruhigen Raum in leiser, ungestörter Umgebung zwischen 8.00 Uhr morgens und 18.00 Uhr abends statt. Auf eine angenehme Raumtemperatur wurde geachtet. Die Kinder wurden aufgefordert zu entspannen und während der Untersuchung möglichst nicht zu sprechen. Eine kontrollierte Atmung wurde nicht durchgeführt, da dies aufgrund des Alters eines Teils der Patienten und der geistigen Behinderung eines weiteren Patienten nicht durchführbar war.

##### 2.1.2.2. Kipptisch

Um eine orthostatische Provokation unter gleich bleibenden Bedingungen zu erzielen, führten wir eine Kipptisch-Untersuchung nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology durch (Brignole et al. 2001). Nach einer Ruhephase von mindestens 15 Minuten in liegender Position erfolgte die passive Kippung um 60 Grad in stehende Position, in der der Proband 45 Minuten verblieb. Der Arm, an dem die kontinuierliche Blutdruckmessung durchgeführt wurde, wurde mittels Armschiene passiv auf Herzhöhe gehalten. Der nüchterne Proband erhielt während dieser Zeit

keine Medikamente, die antihypertensive Therapie wurde für den Tag der Untersuchung nicht eingenommen.



**Abb 9.** Kipptischuntersuchung mit nicht-invasivem Kreislaufmonitoring mittels Task Force Monitor

### 2.1.3. Task Force Monitor

#### 2.1.3.1. Grundlagen

Für unsere Messungen und Berechnungen wurde das Computergerät Task Force Monitor® der Firma CNS Systems Graz, Österreich verwendet. Der Task Force Monitor® ist ein nicht-invasives, rechnergestütztes Messsystem, mit dem sich neben einem Zwei-Kanal-EKG, der oszillometrische Blutdruck und der kontinuierliche Blutdruck auf Beat-to-Beat-Ebene aufzeichnen lassen.

Folgende Analysemöglichkeiten wurden mittels des Task Force ®Monitors erhoben (CNSystems The Brain & Heart Company 2002):

- Nicht-invasive Beat-to-Beat Blutdruckmessung mit automatischer Korrektur der Absolutwerte durch das oszillometrische Blutdruckmessgerät
- Herzfrequenzmessung durch Sechs-Kanal-EKG

- Messung der Barorezeptorreflexsensitivität mittels Sequenzmethode

### 2.1.3.2. Herzfrequenz- und Blutdruckmessung

Für unsere Fragestellung wurden folgende hämodynamische Parameter durch den TFM aufgezeichnet und errechnet:

Die Herzfrequenz (bpm) wurde durch ein Sechs-Kanal EKG mit Messung jedes RR-Intervalls abgeleitet. Die Abtastfrequenz betrug dabei 1000 Hz.

Systolische und diastolische Blutdruckwerte wurden aus der Druckkurve des kontinuierlichen Blutdruckgerätes abgeleitet. Die Absolutwerte wurden vom Gerät durch die oszillometrisch gemessenen Werte korrigiert.

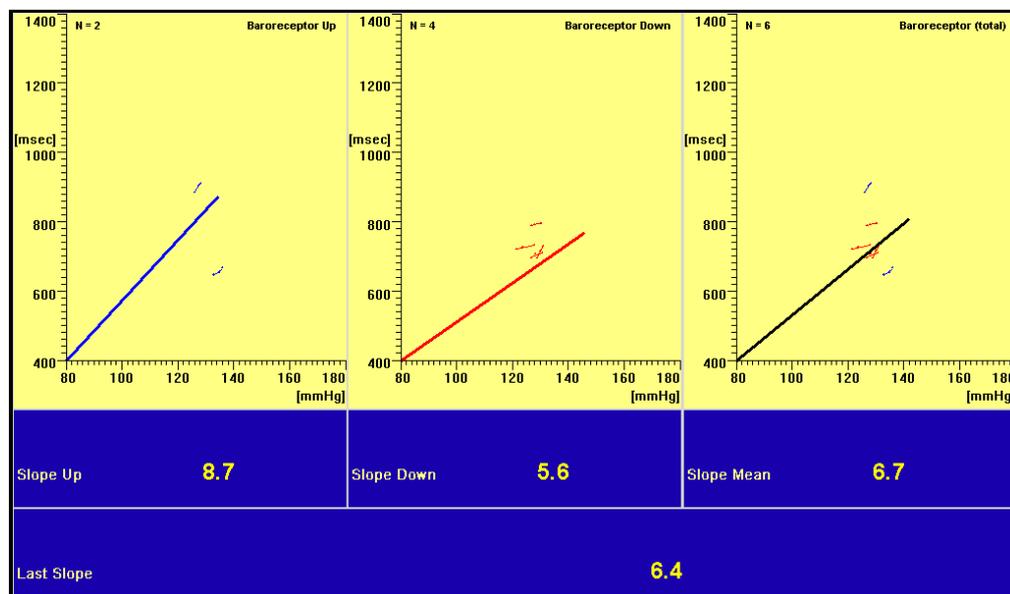
### 2.1.3.3. Kontinuierliche, nicht-invasive Beat-to-Beat Blutdruckmessung

Die kontinuierliche Blutdruckmessung wurde mit dem Finapres®-System (FINGER Arterial PRESSure) durchgeführt. Dieses Blutdruckmesssystem beruht – im Gegensatz zu der lange Zeit angewandten invasiven, „blutigen“ Blutdruckmessung mittels intravasalem Kathetermesssystem – auf einer den Patienten nicht belastenden, nicht-invasiven Methode: An zwei Fingern werden aufblasbare Fingermanschetten angebracht, die durch ein Infrarotplethysmographen das arterielle Blutvolumen des Fingers unter der Manschette messen. Gesteuert über ein schnelles, pneumatisches Servoventil wird der Manschettendurchmesser – und damit das Blutvolumen im Finger – an einem bestimmten Sollwert, an dem intra- und extravasaler Druck angeglichen sind, konstant gehalten. Der transmurale Druck im Bereich der Arterienwand des Fingers beträgt null (vascular unloading) und der Manschettendruck entspricht folglich dem intraarteriellen Druck (Parati et al. 2003, Imholz et al. 1988, Smith et al. 1985). Der Sollwert wird anschließend kontinuierlich durch Adaptierung des Manschettendruckes justiert, der mit Hilfe des Finapres®-Gerätes an die intraarteriellen Blutdruckveränderungen über ein schnelles, elektropneumatisches System angepasst wird (Parati et al. 2003, Smith et al. 1985).

In vergleichenden Studien wurde belegt, dass die nicht-invasiven Blutdruckmessungen mit den invasiven Blutdruckmessungen übereinstimmen und in manchen Bereichen, wie der kurzfristigen Beat-to-Beat-Messung, sogar überlegen sind (Imholz et al. 1988).

#### 2.1.3.4. Berechnung der spontanen Barorezeptorsensitivität

Mit Hilfe der oben beschriebenen Beat-to-Beat-Blutdruckmessung und der Bestimmung der Herzfrequenz kann die spontane Barorezeptorsensitivität auf Beat-to-Beat-Basis gemessen werden. Die spontane Aktivität der Barorezeptoren wurde in unseren Untersuchungen mit Hilfe der Sequenzmethode bestimmt (Di Rienzo et al. 1992). Man unterscheidet Sequenzen mit ansteigenden systolischen Blutdruckwerten und verlängertem RR-Intervall von Sequenzen mit abnehmenden Blutdruckwerten und verkürztem RR-Intervall. Diese Sequenzen werden getrennt ausgewertet und durch das Task Force Monitor ®-Programm als steigende (BP-Up Events), fallende (BP-Down Events) und als Gesamtheit der detektierten Barorezeptorsequenzen dargestellt. Die Steigung der jeweiligen Regressionsgeraden wird vom Task Force Monitor® berechnet und beschreibt die Barorezeptorreflex-Sensitivität in ms/mmHg. Dieser Wert zeigt die aktuelle Effektivität der Blutdruckmodulation durch die arteriellen Barorezeptoren auf Beat to Beat-Ebene an. Die unteren Grenzwerte der Aufzeichnung der RR-Intervalle durch den Task Force Monitor® liegen im Bereich von 6 Millisekunden, bei Blutdruckveränderungen bei 1 mmHg (CNSystems The Brain & Heart Company 2002).



**Abb 10.** Barorezeptoransicht des TFM®: Auf der x-Achse ist der systolische Blutdruck in mmHg, auf der y-Achse das RR-Intervall in ms aufgetragen.

Besonderheit dieser Methode ist, dass sich durch die Erfassung einzelner Sequenzen von Blutdruckveränderungen, die Effekte der spontanen Barorezeptorstimulation bzw. -deaktivierung auf Beat-to-Beat-Ebene erfassen lassen.

Für unsere Auswertungen verwendeten wir jeweils den Mittelwert der einzelnen BRS-Messungen in der Ruhephase, den Mittelwert der ersten Minute des Kippvorganges (Ein-Minuten-Wert) und der gesamten Kippphase von Minute 0 bis 45 (45-Minuten-Wert). Der Ein- bzw. 45-Minuten-Wert steht damit nicht für eine einzelne Messung, sondern beinhaltet den Mittelwert der gemessenen Parameter während der jeweiligen Messphase. Ebenso wurde mit den übrigen analysierten hämodynamischen Parametern verfahren.

## **2.2. Arbeitsprogramme und Statistik**

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Excel-Programm für Word Windows Version 2007 sowie dem Programm SigmaStat Version 3.1. Zur graphischen Darstellung verwendeten wir Sigmaplot 9.0 sowie Adobe Photoshop 7.0. Die Normalverteilung der zu vergleichenden Gruppen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ermittelt. Die vergleichende Analyse zwischen Kontrollgruppe und Patientengruppe, sowie die Unterschiede innerhalb der Patientengruppe nach Herztransplantation wurde je nach vorhandener Normalverteilung der Gruppen mit dem t-Test für ungepaarte Variablen und dem Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrischen Test, durchgeführt. Der Signifikanzwert wurde festgelegt bei  $P < 0.05$  (zweiseitig).

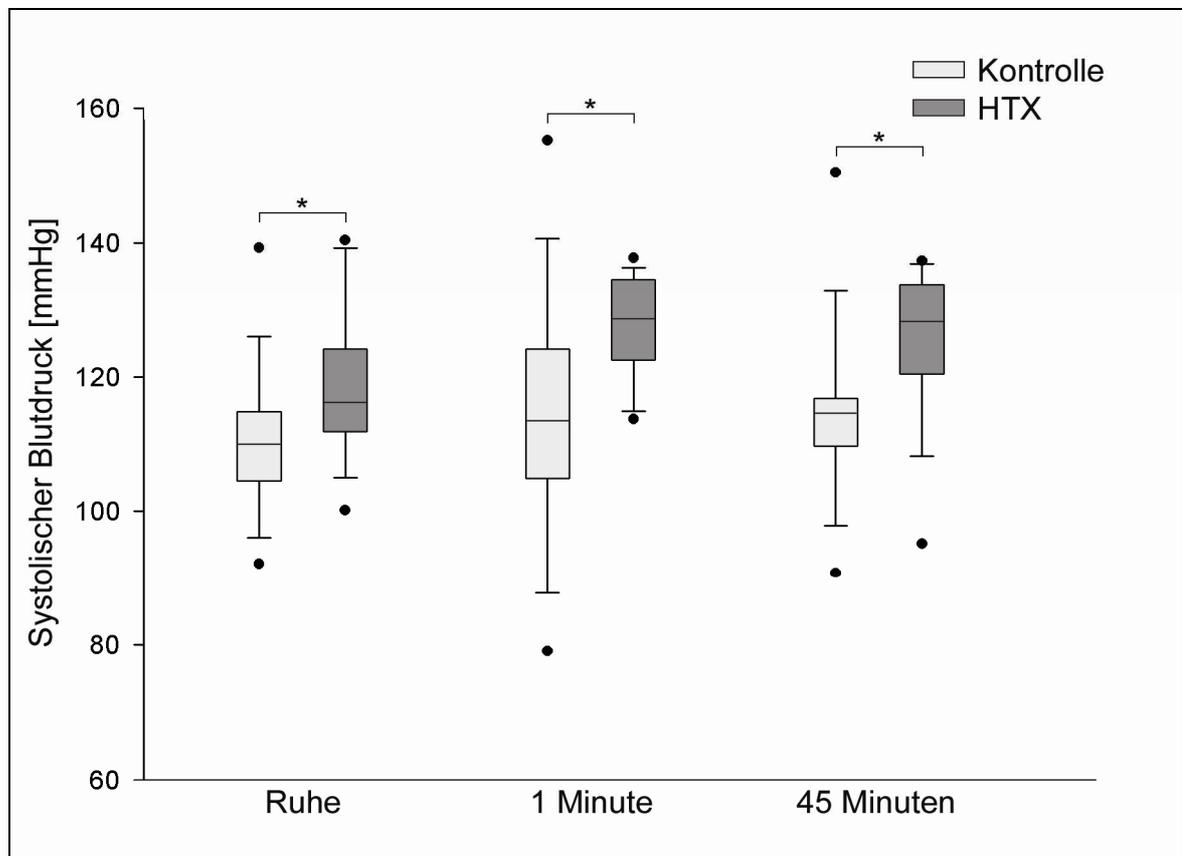
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Häodynamische Parameter bei gesunden und herztransplantierten Kindern

##### 3.1.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck bei gesunden und Herztransplantierten Kindern

Die Mittelwerte des systolischen Ruhe-Blutdruckes der Kontrollgruppe herzgesunder Kinder und der Gruppe der herztransplantierten Kinder unterschieden sich signifikant ohne jedoch pathologische Werte anzunehmen: Bei den gesunden Kindern lag der mittlere systolische Ruhe-Blutdruck bei 110 ( $\pm$  10,5) mmHg, bei den herztransplantierten Kindern bei 119 ( $\pm$  11,0) mmHg ( $p= 0,026$ ). Die Schwankungsbreite des systolischen Ruhe-Blutdruckes innerhalb der gesunden Kontrollgruppe ergab Werte zwischen 92 und 139 mmHg, innerhalb der transplantierten Gruppe Werte zwischen 100 und 140 mmHg. Auch während des Kippvorganges konnten wir bei den transplantierten Kindern einen signifikant erhöhten mittleren systolischen Blutdruck beobachten: In der gesunden Kontrollgruppe ergab sich ein Ein-Minuten- bzw. ein 45-Minuten-Wert von jeweils 115 ( $\pm$  17,3 bzw. 12,5) mmHg, bei der herztransplantierten Gruppe ein Ein-Minuten-Wert von 128 ( $\pm$  7,6) mmHg, bzw. ein 45-Minuten-Wert von 126 ( $\pm$ 11,0) mmHg ( $p= 0,002$  für 1- und 45- Minuten-Werte). Die systolischen Blutdruckwerte schwankten in der Kontrollgruppe für den Ein-Minuten-Wert zwischen 79 und 155 mmHg, für den 45-Minuten-Wert zwischen 91 und 150 mmHg, bzw. in der Studiengruppe zwischen 114 und 138 mmHg und 95 und 137 mmHg. Der relative Anstieg des systolischen Blutdruckes der ersten Minute des Kipptischversuches im Vergleich zum Ruhezustand betrug bei den gesunden Kindern 4,5 %, bei den transplantierten Kindern 7,6%. Während des gesamten Kippvorganges lag der relative Anstieg des mittleren systolischen Blutdruckes bei den gesunden Probanden bei gleichbleibenden 4,5% im Vergleich zum Ruheblutdruck, bei den transplantierten Kindern bei 5,9%. Insgesamt war also bei beiden Gruppen im Vergleich zum Ruhezustand ein leichter Anstieg des systolischen Blutdruckes während des Kippvorganges zu verzeichnen, der bei der Gruppe der Herztransplantierten höher

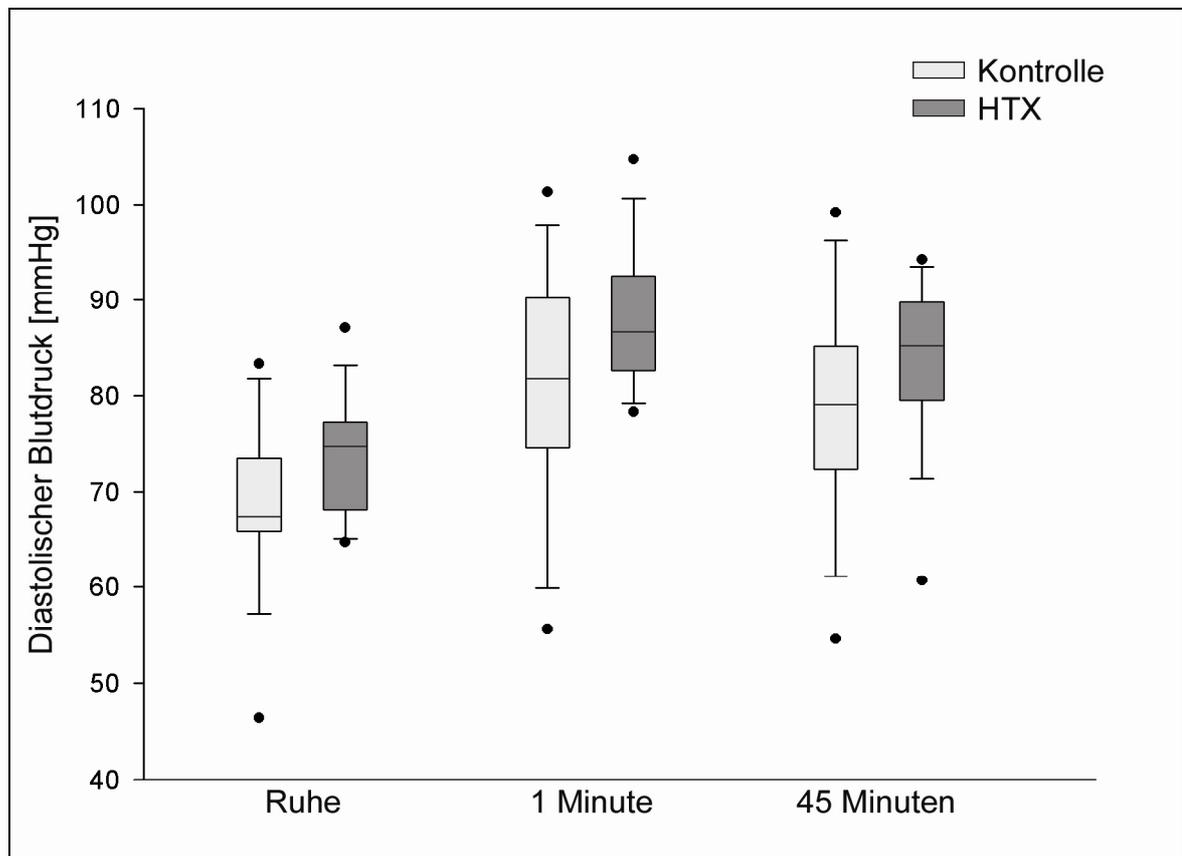
lag. Pathologische Werte des systolischen Blutdruckes in Ruhe (> 95. Perzentile in Bezug auf Alter und Größe) wurden in beiden Gruppen nicht erreicht.



**Abb 11.** Systolischer Blutdruck bei Herztransplantierten und gesunden Kindern. \* =  $p < 0.05$ .

Der mittlere diastolische Blutdruck zeigte in Ruhe keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Studiengruppe ( $p=0,074$ ). Bei der Gruppe der gesunden Kinder lag der mittlere diastolische Blutdruck in Ruhe bei  $69 (\pm 8,4)$  mmHg, im Ein-Minuten-Wert bei  $81 (\pm 12,8)$ , nach 45 Minuten bei  $79 (\pm 11,0)$  mmHg. Innerhalb der Kontrollgruppe schwankten die mittleren diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe zwischen 46 und 83 mmHg, nach einer Minute Kippen zwischen 56 und 101 mmHg und nach 45 Minuten Kippen zwischen 55 und 99 mmHg. Die transplantierten Kinder hatten mittlere diastolische Blutdruckwerte von  $74 (\pm 6,4)$  mmHg in Ruhe, bzw.  $88 (\pm 7,2)$  und  $84 (\pm 8,3)$  mmHg im Mittelwert nach einer und 45 Minuten Kippen. Innerhalb der Studiengruppe schwankten die diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe zwischen 65 und 87 mmHg, nach einer Minute Kippen zwischen 78 und 105 mmHg und nach 45 Minuten zwischen 61 und 94 mmHg. Folglich kam es bei beiden Gruppen zu

einem leichten Anstieg der mittleren diastolischen Blutdruckwerte während des Versuches ohne sich signifikant zu unterscheiden ( $p= 0,059$  bzw.  $0,133$ ). Pathologische Werte des diastolischen Blutdruckes in Ruhe ( $> 95$ . Percentile in Bezug auf Alter und Größe) wurden in beiden Gruppen nicht erreicht.

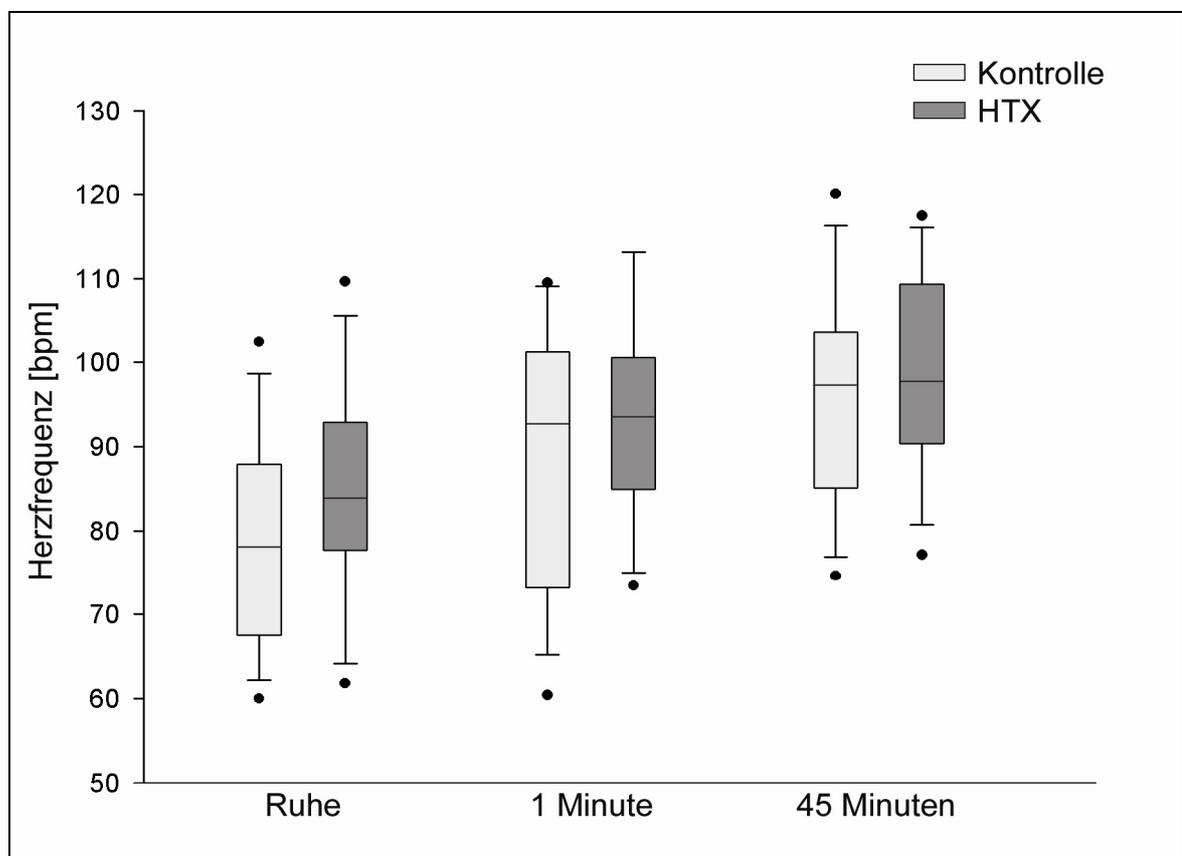


**Abb 12.** Diastolischer Blutdruck bei herztransplantierten und gesunden Kindern

### 3.1.2. Herzfrequenz bei gesunden und herztransplantierten Kindern.

Die mittlere Herzfrequenz in Ruhe war bei den herztransplantierten Kindern mit  $84 (\pm 13,1)$  Schlägen/min (bpm) gegenüber den gesunden Kindern mit  $79 (\pm 12,5)$  bpm leicht erhöht ohne einen signifikanten Unterschied zu erreichen ( $p= 0,22$ ). Es ergab sich eine Schwankungsbreite der mittleren Herzfrequenzwerte in Ruhe von 60 bis 102 bpm in der Kontrollgruppe und von 62 bis 110 bpm bei den transplantierten Kindern. Die mittlere Herzfrequenz stieg sowohl bei den transplantierten als auch bei den gesunden Kindern während der Kippphase an, ein signifikanter Unterschied konnte jedoch weder für den Ein- noch für den 45-Minuten-Wert gefunden werden ( $p= 0,43$  bzw.  $0,63$ ). Nach einer Minute lag die Herzfrequenz der gesunden Kinder im

Mittelwert bei 89 ( $\pm$  15,9) bpm, nach 45 Minuten bei 97 ( $\pm$  12,8) bpm, bei den transplantierten Kinder bei 93 ( $\pm$  12,3) bpm bzw. 99 ( $\pm$  11,6) bpm. Die Schwankungsbreite der gemessenen Herzfrequenzwerte betrug bei den gesunden Kindern nach einer Minute Kippen 60 bis 110 bpm, nach 45 Minuten Kippen 75 bis 120 bpm, bei den transplantierten Kindern 73 bis 113 bpm, bzw. 77 bis 118 bpm. Der prozentuale Herzfrequenzanstieg im Kipptischversuch im Vergleich zum Ruhewert war bei den gesunden höher als bei den transplantierten Kindern: Im Ein-Minutenwert betrug der prozentuale Herzfrequenzanstieg bei den gesunden Probanden 13%, im 45-Minuten-Wert 23%, bei den Transplantierten 11% bzw. 18%.

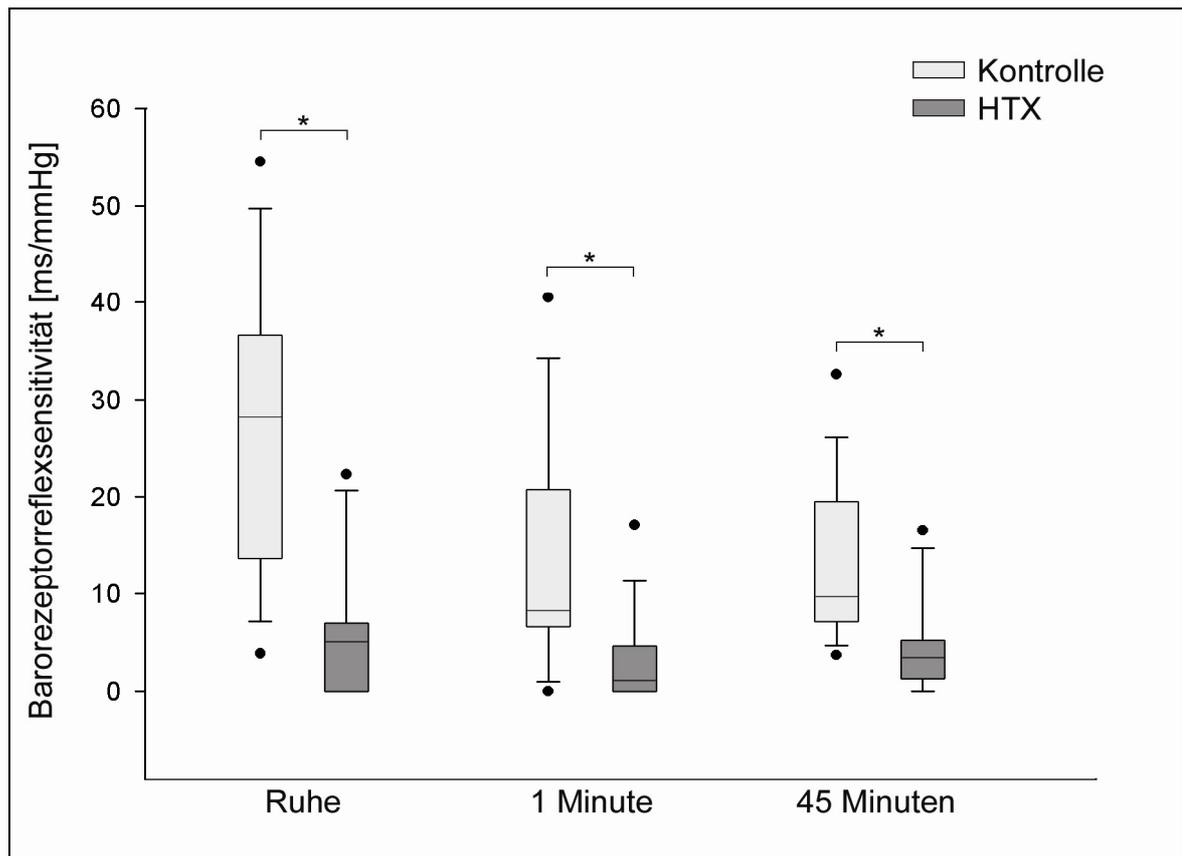


**Abb 13.** Herzfrequenz bei herztransplantierten und gesunden Kindern.

### 3.1.3. Barorezeptorreflex-Sensitivität bei gesunden und Herztransplantierten Kindern

Die Barorezeptorreflex-Sensitivität erwies sich bei den herztransplantierten Kindern gegenüber den Herzgesunden Kindern der Kontrollkindern signifikant erniedrigt. In Ruhe lagen die BRS-Werte der gesunden Kinder bei 27,78 ( $\pm$  14,13) ms/mmHg, die der transplantierten Kinder bei 5,79 ( $\pm$  4,70) ms/mmHg ( $p < 0,001$ ). Die

Schwankungsbreite der gemessenen BRS-Werte lag bei den gesunden Kindern in der Ruhephase zwischen 14,13 und 3,87 ms/mmHg, bei den transplantierten Kindern zwischen 6,67 und 0,00 ms/mmHg. Der Ein-Minutenwert betrug bei der gesunden Kontrollgruppe 13,54 ( $\pm$  11,08) ms/mmHg, der 45-Minuten-Wert 12,77 ( $\pm$  7,94) ms/mmHg, bei den herztransplantierten Kindern 3,07 ( $\pm$  4,70) ms/mmHg, bzw. 4,39 ( $\pm$  4,65) ms/mmHg ( $p < 0,001$  für beide Zeitpunkte). Die BRS-Werte der gesunden Kinder lagen für den Ein-Minuten-Wert zwischen 0,00 und 40,50 ms/mmHg, bzw. für den 45-Minuten-Wert zwischen 3,70 und 7,94 ms/mmHg. Bei den herztransplantierten Kindern bewegten sich die BRS-Werte nach einer Minute zwischen 0,00 und 4,70 ms/mmHg und nach 45 Minuten zwischen 0,00 und 4,65 ms/mmHg. Die BRS-Werte der Herztransplantierten Kinder lagen sowohl in Ruhe als auch während der orthostatischen Belastung unterhalb der in der Literatur publizierten Normwerte. Während des Kipptischversuches fiel die mittlere Barorezeptorsensitivität in beiden Gruppen ab, die gesunden Kinder zeigten jedoch eine stärkere Reduktion der BRS während des Kipptischversuches: Der mittlere BRS-Wert sank gegenüber dem gemessenen mittleren Ruhewert in der Kontrollgruppe in der Ein-Minuten-Messung um 51%, in der 45-Minuten-Messung um 54%. Bei den herztransplantierten Kindern konnte dagegen nur eine Reduktion um 47% im Ein-Minuten-Wert, bzw. um 24% im 45-Minuten-Wert beobachtet werden. Die mittlere Standardabweichung der gemessenen BRS-Werte zeigte bei den gesunden Kindern ein breiteres Verteilungsmuster der BRS-Werte sowohl in der Ruhephase, als auch während des Kippvorganges. Die gesunde Kontrollgruppe hatte eine mittlere Standardabweichung von 9,82 ms/mmHg, die transplantierte Gruppe 2,76 ms/mmHg.



**Abb 14.** Barorezeptorreflex-Sensitivität bei herztransplantierten und gesunden Kindern. \* =  $p < 0.05$ .

Bei fünf von 16 herztransplantierten Kindern ließ sich in der Entspannungsphase keine BRS-Aktivität nachweisen, der gemessene BRS-Wert betrug bei diesen Probanden 0,00 ms/mmHg. Drei der transplantierten Kinder mit in der Ruhephase nicht nachweisbaren BRS-Werten hatten gleichzeitig einen mittleren systolischen Ruheblutdruck von 130 mmHg oder höher. Bei allen fünf Kindern mit nicht nachweisbaren BRS-Werten in der Ruhephase war die BRS auch im Ein-Minuten-Wert nicht messbar. Bei zwei der fünf Patienten blieb die BRS über die gesamte Messphase bei 0,00 ms/mmHg, bei den übrigen bewegten sich die gemessenen mittleren BRS-Werte zwischen 1,14 und 4,57 ms/mmHg (Mittelwert 2,89 ms/mmHg). Die gesunden Kinder der Kontrollgruppe zeigten hingegen in jeder Aufzeichnungsphase eine messbare Barorezeptorsensitivität, lediglich bei einem Kind konnte im Ein-Minuten-Wert keine messbare BRS aufgezeichnet werden. Ansonsten lagen die BRS-Werte dieses Probanden jedoch im Normbereich.

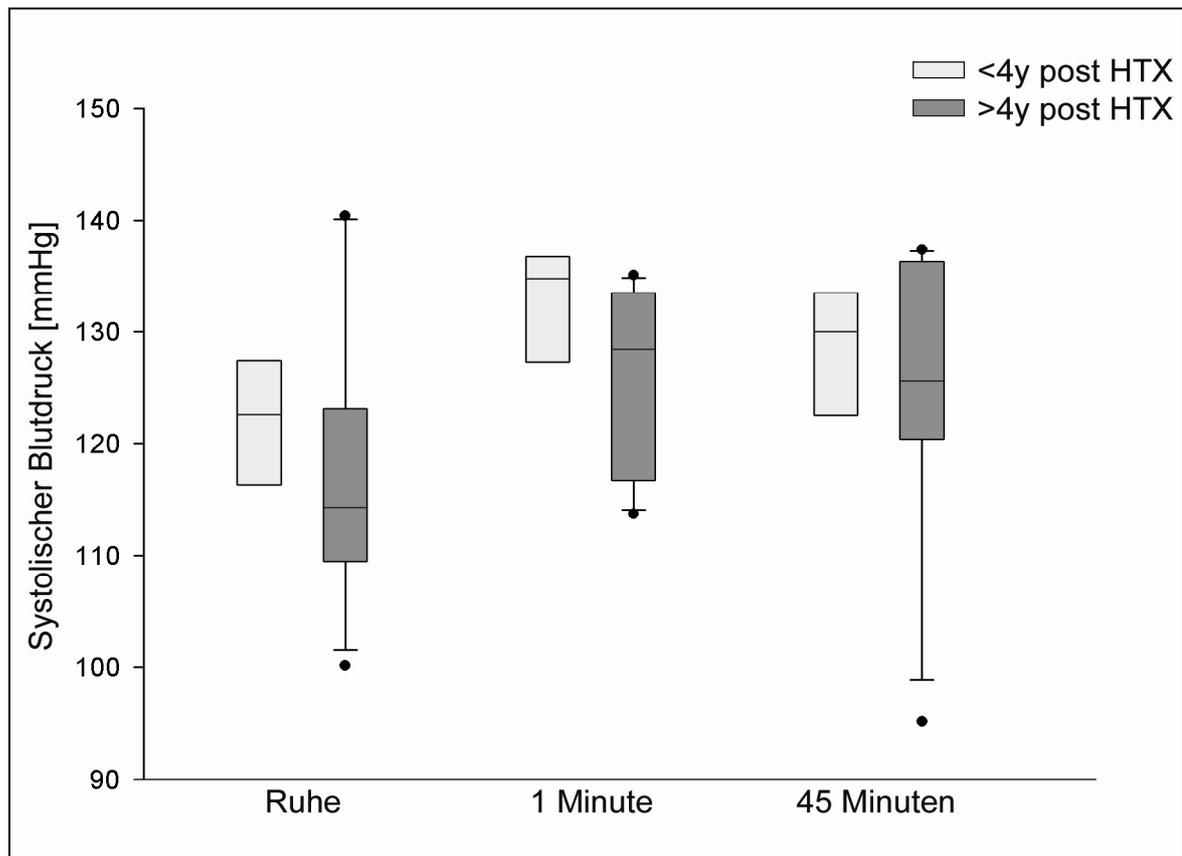
## 3.2. Subgruppe I und II: Posttransplantationszeit

### 3.2.1. Definition der Subgruppe I und II

In Subgruppe I wurden die Kinder mit einer Posttransplantationszeit von über vier Jahren, in Subgruppe II Kinder mit einer Posttransplantationszeit von unter vier Jahren zusammengefasst.

### 3.2.2. Subgruppe I und II: Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der mittlere systolische Blutdruck in Ruhe lag in Subgruppe I mit 117 ( $\pm$  12,5) mmHg leicht unter dem Mittelwert von 122 ( $\pm$  6,7) mmHg der Kinder aus Subgruppe II. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht ( $p= 0,44$ ). Zwei der Kinder aus Subgruppe I (18%) und ein Kind aus der Subgruppe II (20%) zeigten einen prähypertensiven systolischen Ruheblutdruck. Die systolischen Blutdruckwerte in Ruhe schwankten in Subgruppe I zwischen 100 und 140 mmHg, in Subgruppe II zwischen 112 und 130 mmHg. Der Ein-Minuten-Wert des mittleren systolischen Blutdruckes während des Kipptischversuches betrug bei Subgruppe I 126 ( $\pm$  7,9) mmHg, der 45-Minuten-Wert 125 ( $\pm$  12,7) mmHg, bei Subgruppe II 133 ( $\pm$  5,0) mmHg, bzw. 128 ( $\pm$  6,2) mmHg. Die Schwankungsbreite der mittleren systolischen Blutdruckwerte lag bei Subgruppe I zwischen 114 und 135 mmHg, bzw. 95 und 137 mmHg, bei Subgruppe II zwischen 127 und 138 mmHg, bzw. 119 und 134 mmHg. In beiden Gruppen war während des Kipptischversuches ein leichter Anstieg des mittleren systolischen Blutdruckes zu beobachten mit einem leichten Trend zu höheren systolischen Blutdruckwerten in Subgruppe II, ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht errechnet werden ( $p= 0,11$  bzw. 0,59 für beide Zeitintervalle). In der ersten Minute des Kipptischversuches stieg der mittlere systolische Blutdruck in Subgruppe I um 7,6%, in Subgruppe II um 9,0 % im Vergleich zum Ruhewert an. Der prozentuale Anstieg des mittleren systolischen Blutdruckes während des gesamten Kippvorganges war bei Subgruppe I 6,8% im Vergleich zum Ruhezustand, bei Subgruppe II 4,9%. Damit zeigte Subgruppe II gegenüber Subgruppe I insgesamt leicht erhöhte absolute systolische Blutdruckwerte in Ruhe sowie einen stärkeren prozentualen Anstieg des systolischen Blutdruckes zu Beginn der orthostatischer Belastung.



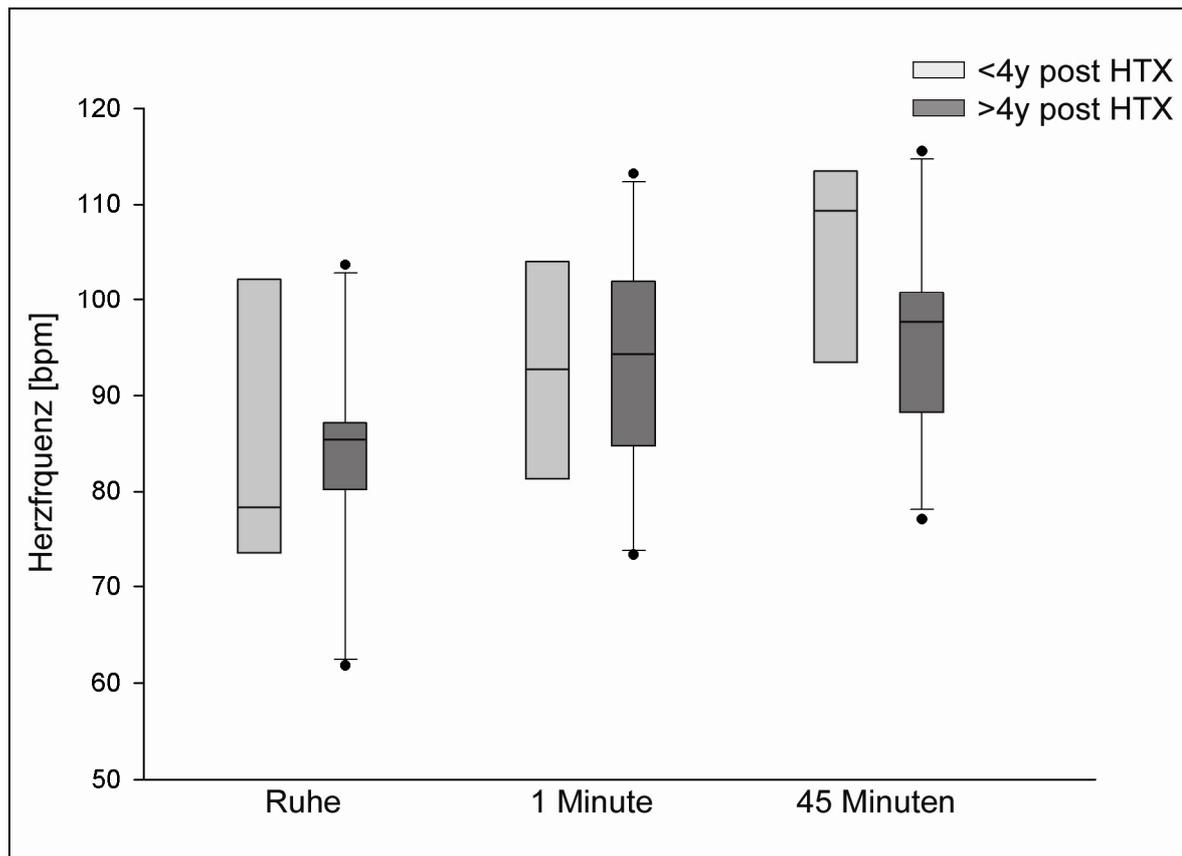
**Abb 15.** Systolischer Blutdruck bei herztransplantierten Kindern der Subgruppe I und II

Der mittlere diastolische Blutdruck unterschied sich zwischen Subgruppe I und II kaum: In Ruhe betrug er bei Subgruppe I  $74 (\pm 7,0)$  mmHg mit einer Schwankungsbreite von 65 bis 87 mmHg, bei Subgruppe II  $72 (\pm 5,4)$  mmHg mit einer Schwankungsbreite von 65 bis 77 mmHg ( $p= 0,67$ ). Im Kipptischversuch kam es zu einem leichten Anstieg des mittleren diastolischen Blutdruckes in beiden Gruppen. Der Ein-Minuten-Wert des mittleren diastolischen Blutdruckes betrug bei Subgruppe I  $87 (\pm 7,7)$  mmHg, der 45-Minuten-Wert  $84 (\pm 9,3)$  mmHg, bei Subgruppe II  $90 (\pm 6,0)$  mmHg, bzw.  $85 (\pm 6,4)$  mmHg. Die Schwankungsbreite umfasste in Subgruppe I Ein-Minuten-Werte des mittleren diastolischen Blutdruckes zwischen 78 und 105 mmHg, 45-Minuten-Werte zwischen 61 bis 94 mmHg, in Subgruppe II zwischen 85 und 99 mmHg, bzw. 76 und 92 mmHg. Die Ein- bzw. 45-Minuten-Werte unterschieden sich nicht signifikant ( $p= 0,39$  bzw.  $0,83$ ). Der prozentuale Anstieg des diastolischen Blutdruckes in der ersten Minute des Kipptischversuches lag in Subgruppe I bei 17,6 % im Vergleich zum Ruhewert, in Subgruppe II bei 25,0%, in der Gesamtmessung während der orthostatischen Belastung in Subgruppe I bei 13,5%, in Subgruppe II bei 18,1%. Der Anstieg des diastolischen Blutdruckes war

während des Kippens in beiden Subgruppen ohne signifikanten Unterschied in den absoluten Mittelwerten zu beobachten, in Subgruppe II war jedoch tendenziell ein größerer relativer Anstieg des diastolischen Blutdruckes im Vergleich

### 3.2.3. Subgruppe I und II: Herzfrequenz

Die mittleren Herzfrequenz-Werte in Ruhe unterschieden sich zwischen den Subgruppen I und II kaum: Die gemessene mittlere Herzfrequenz in Ruhe war bei Subgruppe I 84 ( $\pm 12,4$ ) bpm, bei Subgruppe II 86 ( $\pm 16,1$ ) bpm mit Schwankungsbreiten in Subgruppe I von 62 bis 104 bpm, in Subgruppe II von 70 bis 110 bpm ( $p = 0,76$ ). Im Kipptischversuch kam es bei beiden Subgruppen zu einem Anstieg der mittleren Herzfrequenz. In Subgruppe I betrug der Ein-Minuten-Wert 93 ( $\pm 12,4$ ) bpm, der 45-Minuten-Wert 96 ( $\pm 11,3$ ) bpm, in Subgruppe II 93 ( $\pm 13,4$ ) bpm, bzw. 105 ( $\pm 11,1$ ) bpm. Die Schwankungsbreite der mittleren Herzfrequenz der Subgruppe I im Ein-Minuten-Wert umfasste Werte zwischen 73 und 113 bpm, im 45-Minuten-Wert 77 bis 116 bpm. In Subgruppe II waren dies Herzfrequenz-Werte zwischen 77 und 113 bpm, bzw. 89 und 118 bpm. Die Ein- bzw. 45-Minuten-Werte unterschieden sich in den beiden Subgruppen nicht signifikant ( $p = 0,99$  bzw.  $0,18$ ).



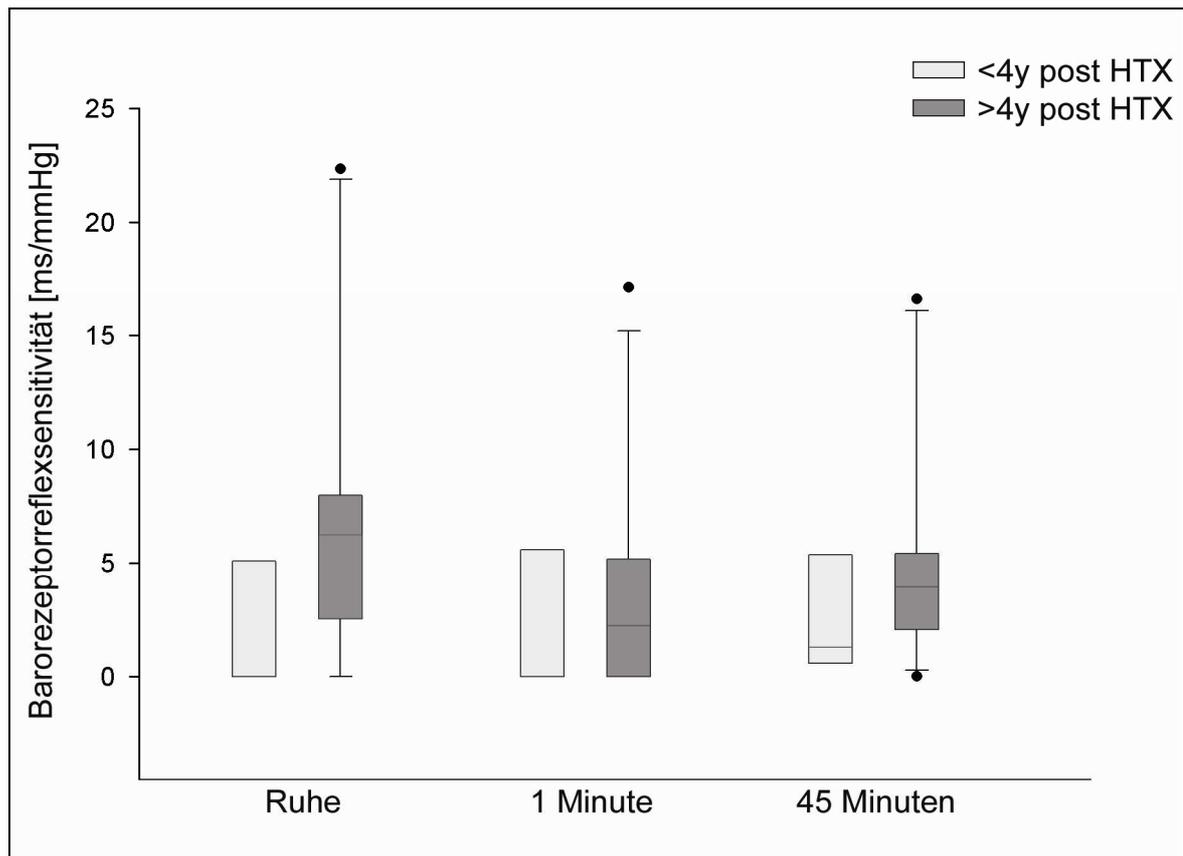
**Abb 16.** Herzfrequenz bei herztransplantierten Kindern der Subgruppe I und II

Der prozentuale Anstieg der Herzfrequenz während der orthostatischen Belastung lag in Subgruppe I bei 14%, in Subgruppe II bei 22% im Vergleich zum Ruhewert. Drei von fünf Probanden (60%) der Subgruppe II hatten während des gesamten Kippvorganges eine mittlere Herzfrequenz über 100 bpm, in Subgruppe I waren dies drei von elf Probanden (27%)

#### 3.2.4. Subgruppe I und II: Barorezeptorsensitivität

Patienten in Subgruppe I, deren Posttransplantationszeit mehr als vier Jahre betrug, zeigten gegenüber Patienten aus Subgruppe II mit kürzerer Posttransplantationszeit eine höhere Barorezeptorsensitivität ohne signifikante Werte anzunehmen. Die mittlere BRS der Subgruppe I war in Ruhe  $7,50 (\pm 7,30)$  ms/mmHg, in Subgruppe II  $2,03 (\pm 2,82)$  ms/mmHg, die Schwankungsbreite in Subgruppe I zwischen 0,00 und 22,34 ms/mmHg, in Subgruppe II zwischen 0,00 und 5,75 ms/mmHg. Der Unterschied der mittleren BRS-Werte in Ruhe zwischen Subgruppe I und II war zwar nicht signifikant, bei den Kindern mit längerer Posttransplantationszeit zeichnete sich

jedoch ein deutlicher Trend zu einer höheren BRS ab ( $p= 0,07$ ). Die mittlere gemessene BRS fiel während des Kipptischversuches in Subgruppe I ab, in Subgruppe II dagegen stieg sie im Mittelwert leicht an, da zwei der fünf Kinder, deren Ruhe-BRS-Werte nicht messbar war, eine nachweisbare Barorezeptoraktivität während des Kipptischversuches zeigten. Bei den anderen Kindern der Subgruppe II bewegten sich die BRS-Werte des 45-Minuten-Wertes um oder unter der Ruhe-BRS. Der mittlere Ein-Minuten-Wert in Subgruppe I betrug  $3,45 (\pm 5,17)$  ms/mmHg, der 45-Minuten-Wert  $5,19 (\pm 5,25)$  ms/mmHg, in Subgruppe II  $2,24 (\pm 3,84)$  ms/mmHg, bzw.  $2,63 (\pm 2,60)$  ms/mmHg. In Subgruppe I wurde für diese Zeitpunkte eine Schwankungsbreite zwischen  $0,00$  und  $17,14$  ms/mmHg, bzw.  $0,00$  und  $16,59$  ms/mmHg beobachtet. In Subgruppe II lagen die aufgezeichneten Werte zwischen  $0,00$  und  $8,86$  ms/mmHg, bzw.  $0,00$  und  $6,15$  ms/mmHg. Auch unter orthostatischer Belastung war in Subgruppe II ein Trend zu niedrigeren BRS-Werten zu beobachten, der jedoch im Vergleich zum Ruhewert geringer ausfiel ( $p= 0,69$  bzw.  $p= 0,40$ ). Die mittlere Standardabweichung der gemessenen BRS-Werte zeigte in Subgruppe I ein etwas breiteres Verteilungsmuster der BRS-Werte während der Messung im Vergleich zu Subgruppe II mit kürzerer Posttransplantationszeit. Subgruppe I hatte eine mittlere Standardabweichung von  $3,42$  ms/mmHg, Subgruppe II  $1,79$  ms/mmHg.



**Abb 17.** BRS bei herztransplantierten Kindern der Subgruppe I und II

Es fällt auf, dass Kinder mit einer Posttransplantationsdauer unter 1,5 Jahren (0,8, 1,3 und 1,4 Jahre) in Ruhe und im Ein-Minuten-Werte jeweils die niedrigsten BRS-Werte aller von uns untersuchten herztransplantierten Kinder (0,00 ms/mmHg) erreichten, dagegen die Kinder mit den höchsten BRS-Werten (19,99 und 22,34 ms/mmHg in Ruhe) beide Posttransplantationszeiten von über 8 Jahren aufwiesen. Demgegenüber finden sich unabhängig von der Dauer der Posttransplantationszeit in beiden Subgruppen auch Kinder mit mittleren BRS-Werten zwischen 2,00 und 9,00 ms/mmHg.

Drei von fünf Kindern der Subgruppe II (60%) zeigten in Ruhe keine messbare Barorezeptorsensitivität. In Subgruppe I waren dies 2 von 11 Kindern (18%). Im Ein-Minuten-Messwert wurden in Subgruppe I fünf Kinder (45%), in Subgruppe II drei Kinder (60%) beobachtet, im 45-Minuten-Wert in Subgruppe I vier Kinder (36%), in Subgruppe II ein Kind (20%). In Ruhe, einer Minute Kippen und während des gesamten Kippvorganges ohne nachweisbare Barorezeptoraktivität blieben in Subgruppe I und II je ein Kind (9 bzw. 20%).

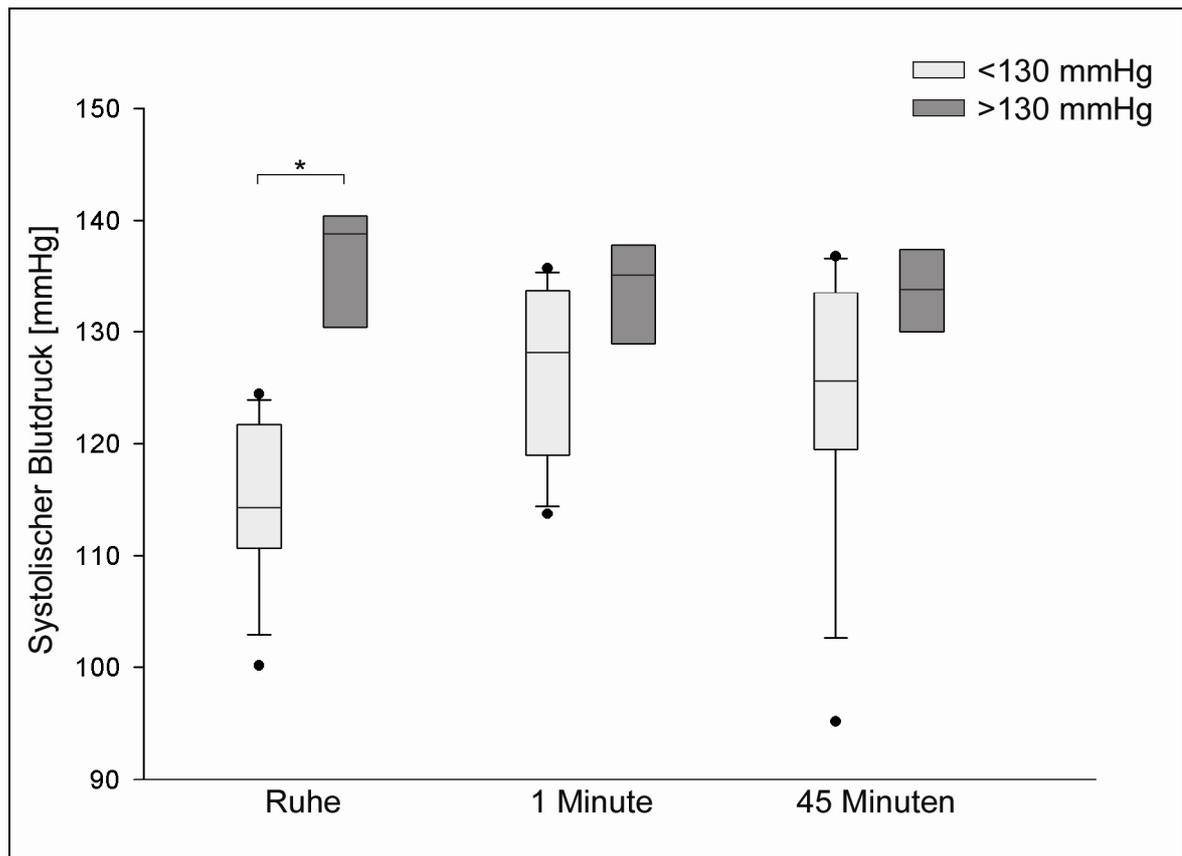
### 3.3. Subgruppe III und IV: Prähypertension

#### 3.3.1. Definition der Subgruppen III und IV

In Subgruppe III wurden Kinder mit systolischem Ruheblutdruck unter 130mmHg, in Subgruppe IV über 130mmHg zusammengefasst.

#### 3.3.2. Subgruppe III und IV: Systolischer und diastolischer Blutdruck

Bei Subgruppe III lag der mittlere systolische Ruhe-Blutdruck bei 115 ( $\pm 7,0$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite zwischen 100 und 124 mmHg, in Subgruppe IV bei 137 ( $\pm 5,4$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite zwischen 130 und 140 mmHg. Die Werte des systolischen Ruheblutdruckes unterschieden sich in den Subgruppen signifikant ( $p < 0,001$ ). Im Ein-Minuten-Wert kam es in Subgruppe III zu einem leichten Anstieg des mittleren systolischen Blutdruckes auf 127 ( $\pm 7,6$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 114 bis 136 mmHg. In Subgruppe IV betrug der mittlere systolische Blutdruck 134 ( $\pm 4,6$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 129 bis 138 mmHg. Im 45-Minuten-Wert lag der mittlere systolische Blutdruck in Subgruppe III bei 124 ( $\pm 11,4$ ) mmHg, in Subgruppe IV bei 134 ( $\pm 3,7$ ) mmHg. Trotz gegenüber Subgruppe III leicht angehobenem systolischem Ruhe-Blutdruckniveau in Subgruppe IV verringerte sich die Differenz der beiden Subgruppenwerte während des Kippvorganges und zeigte im Gegensatz zum Ruhewert keinen signifikanten Unterschied mehr ( $p=0,14$  bzw.  $0,19$ ).



**Abb 18.** Syst. Blutdruck bei normotensiven und prähypertensiven Kindern nach HTX \* =  $p < 0.05$

Der mittlere diastolische Blutdruck in Ruhe war in Subgruppe III  $73 (\pm 4,9)$  mmHg, in Subgruppe IV  $78 (\pm 11,3)$  mmHg mit einer Schwankungsbreite von 65 bis 79 mmHg in Subgruppe I und 65 bis 87 mmHg in Subgruppe II. Diese Werte unterschieden sich zwischen den Subgruppen nicht signifikant ( $p = 0,19$ ). Die gemessenen diastolischen Ruheblutdruckwerte in Subgruppe III und IV lagen unter der altersentsprechenden 95. Percentile. Im Kipptischversuch stieg der diastolische Blutdruck in beiden Subgruppen leicht an. In Subgruppe III war der Ein-Minutenwert des mittleren diastolischen Blutdruckes  $89 (\pm 7,2)$  mmHg mit einer Schwankungsbreite von 80 bis 105 mmHg, in Subgruppe IV  $82 (\pm 3,5)$  mmHg mit einer Schwankungsbreite von 78 bis 85 mmHg. Der 45-Minuten-Wert betrug in Subgruppe III  $85 (\pm 8,8)$  mmHg mit einer Schwankungsbreite von 61 bis 94 mmHg, in Subgruppe IV  $80 (\pm 4,7)$  mmHg mit einer Schwankungsbreite zwischen 76 und 85 mmHg. Während des Kippvorganges waren die diastolischen Blutdruckwerte in Subgruppe III gegenüber Subgruppe IV leicht erhöht ohne signifikant unterschiedlich zu sein ( $p = 0,13$  bzw.  $0,36$ ).

### 3.3.3. Subgruppe III und IV: Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz in Ruhe betrug in Subgruppe III 79 ( $\pm 8,9$ ) bpm mit einer Schwankungsbreite von 62 bis 110 bpm, bei Subgruppe IV 79 ( $\pm 8,9$ ) bpm mit einer Schwankungsbreite von 70 bis 87 bpm. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen ergab sich nicht ( $p= 0,48$ ). Während des Kipptischversuches stieg die mittlere Herzfrequenz in beiden Gruppen an: In Subgruppe III war der Ein-Minuten-Wert 94 ( $\pm 12,9$ ) bpm mit einer Schwankungsbreite von 73 bis 113 bpm, in Subgruppe IV 88 ( $\pm 9,5$ ) bpm mit einer Schwankungsbreite von 77 bis 94 bpm. Der 45-Minuten-Wert lag in Subgruppe III bei 98 ( $\pm 12,5$ ) bpm mit einer Schwankungsbreite von 77 bis 118 bpm, in Subgruppe IV bei 102 ( $\pm 6,7$ ) mit einer Schwankungsbreite von 98 bis 109 bpm. Die Herzfrequenzwerte in Subgruppe III und IV unterschieden sich auch während des Kipptischversuches nicht signifikant ( $p= 0,45$  bzw.  $0,65$ ).

### 3.3.4. Subgruppe III und IV: Barorezeptorreflexsensitivität

Die gemessenen mittleren BRS-Werte der als normotensiv bewerteten Subgruppe III waren in Ruhe etwas höher als die BRS-Werte der Subgruppe IV ohne einen signifikanten Unterschied zu erreichen ( $p= 0,79$ ): In Ruhe lag die mittlere BRS in Subgruppe III bei 6,20 ( $\pm 7,25$ ) ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite von 0,00 bis 22,34 ms/mmHg, in Subgruppe IV bei 3,99 ( $\pm 3,46$ ) ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite von 0,00 bis 6,21 ms/mmHg. Der Ein-Minuten-Wert betrug in Subgruppe III 3,10 ( $\pm 4,82$ ) ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite zwischen 0,00 und 17,14 ms/mmHg, in Subgruppe IV 2,95 ( $\pm 5,12$ ) ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite zwischen 0,00 und 8,86 ms/mmHg. Der 45-Minuten-Wert ergab in der Subgruppe III 4,55 ( $\pm 5,12$ ) ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite von 0,00 bis 16,59 ms/mmHg, in Subgruppe IV 3,72 ( $\pm 2,15$ ) ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite von 2,05 bis 6,15 ms/mmHg. Die gemessenen Werte unterschieden sich auch während der orthostatischen Belastung zwischen den Subgruppen nicht signifikant ( $p= 0,89$  bzw.  $0,79$ ). Während der orthostatischen Belastung im Kipptischversuch fiel der mittlere BRS-Wert im Vergleich zum Wert der Barorezeptorsensitivität in Ruhe in beiden Subgruppen leicht ab. Die Kinder mit normotensiven systolischen Ruheblutdruckwerten in Subgruppe III zeigten jedoch eine stärkere Reduktion der BRS während des Kipptischversuches als Kinder aus

Subgruppe IV mit prähypertensiven Blutdruckwerten. Die mittlere BRS fiel gegenüber dem gemessenen Ruhewert in Subgruppe III um 50% in der Ein-Minuten-Messung, um 26% im 45-Minuten-Wert ab. Subgruppe IV zeigte dagegen in der Ein-Minuten-Messung eine Reduktion des mittleren BRS-Wertes um 26%, in der 45-Minuten-Messung um 7%. Die mittlere Standardabweichung der gemessenen BRS-Werte zeigte bei den Probanden in Subgruppe III ein etwas breiteres Verteilungsmuster in Ruhe- und Kippphase. Subgruppe III hatte eine mittlere Standardabweichung von  $3,00 (\pm 3,97)$  ms/mmHg, Subgruppe IV  $1,69 (\pm 1,40)$  ms/mmHg.

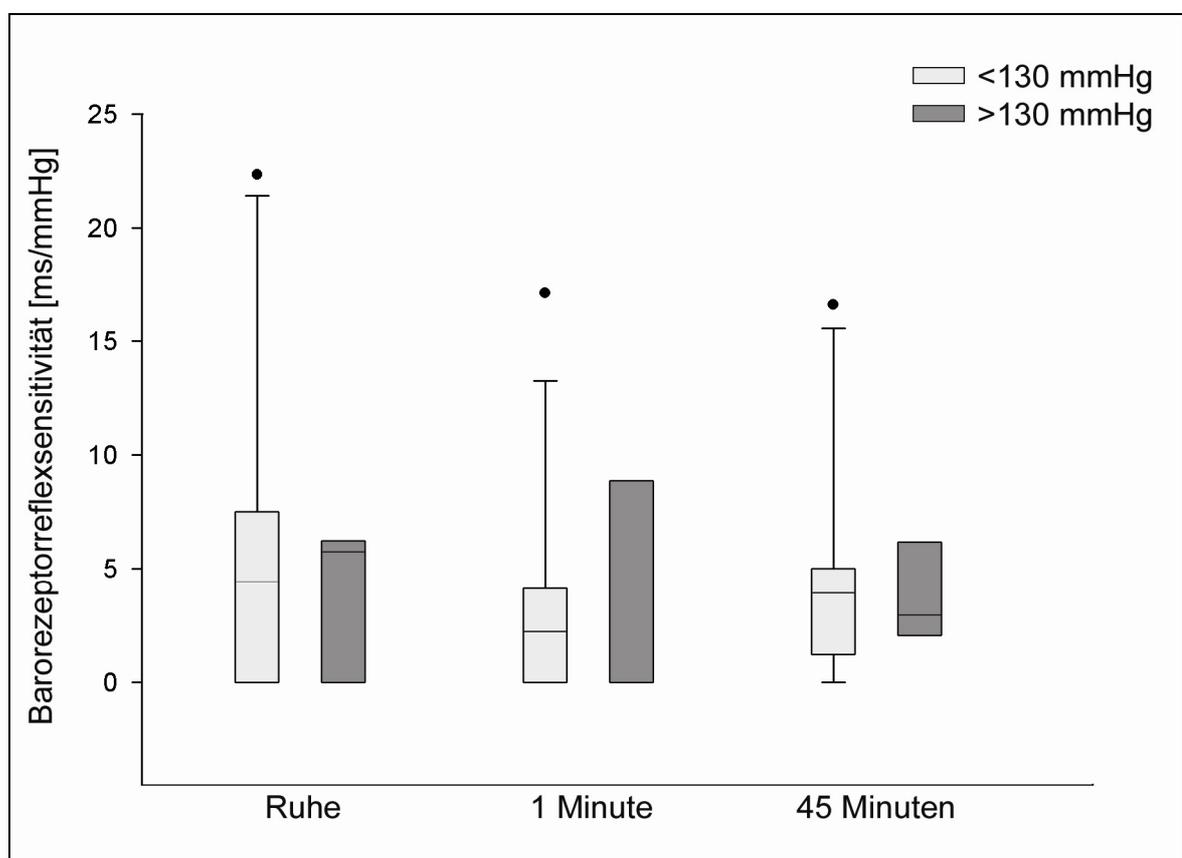


Abb 19. BRS bei normotensiven und prähypertensiven Herztransplantierten Kindern

### 3.4. Subgruppe V und VI: Herz- bzw. Herz-Lungentransplantation

#### 3.4.1. Definition der Subgruppen V und VI

In Subgruppe V wurden die Patienten nach Herz-, in Subgruppe VI nach Herz-Lungentransplantation zusammengefasst.

### 3.4.2. Subgruppe V und VI: Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der mittlere systolische Ruhe-Blutdruck lag bei den herztransplantierten Patienten etwas höher als bei den herzlungentransplantierte Patienten: Bei den herztransplantierten Kindern der Subgruppe V betrug er im Mittel 120 ( $\pm 12,1$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 100 bis 140 mmHg, bei den herzlungentransplantierten Kindern der Subgruppe VI bei 115 ( $\pm 2,6$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 112 bis 117 mmHg. In beiden Gruppen stieg der mittlere systolische Blutdruck in der ersten Minute des Kipptischversuches leicht an, in Subgruppe V auf 129 ( $\pm 6,9$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 115 bis 138 mmHg, in Subgruppe VI ebenfalls auf 123 ( $\pm 10,2$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 114 bis 134 mmHg. Der mittlere systolische Blutdruck lag im Wert über 45 Minuten in Subgruppe V bei 126 ( $\pm 12,0$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 95 bis 137 mmHg, in Subgruppe VI bei 125 ( $\pm 6,3$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 123 bis 132 mmHg. In Subgruppe V wurde ein Anstieg des mittleren systolischen Blutdruckwertes um 7,5% in der ersten Minute, um 5 % während des gesamten Kippvorganges beobachtet, in Subgruppe VI waren dies 6,9 bzw. 8,7%. Der mittlere diastolische Ruheblutdruck betrug in Subgruppe V 73 ( $\pm 6,9$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 65 bis 87 mmHg, in Subgruppe VI bei 77 ( $\pm 2,9$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 74 bis 79 mmHg. Der mittlere diastolische Blutdruck stieg in beiden Gruppen während der ersten Minute der orthostatischen Belastung an, in Subgruppe V auf 88 ( $\pm 6,0$ ), in Subgruppe VI auf 90 ( $\pm 12,9$ ) mmHg. Die mittleren gemessenen Werte variierten zwischen 78 und 99, bzw. 82 und 105 mmHg. Der 45-Minuten-Wert des mittleren diastolischen Blutdruckes lag in Subgruppe V bei 83 ( $\pm 8,5$ ) mmHg, in Subgruppe VI bei 88 ( $\pm 7,7$ ) mmHg. Mittlere Minimal- und Maximalwerte dieser Messung betragen in Subgruppe V 61 und 93 mmHg, in Subgruppe VI 79 und 94 mmHg. In Subgruppe V wurde ein Anstieg des mittleren diastolischen Blutdruckwertes um 14,3 % in der ersten Minute, um 13,7 % während des gesamten Kippvorganges beobachtet, in Subgruppe VI waren dies 16,9 bzw. 14,3%.

### 3.4.3. Subgruppe V und VI: Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz in Ruhe war bei den herzlungentransplantierten höher als bei den herztransplantierten Kindern: Der Ruhewert betrug in Subgruppe V 83 ( $\pm$

13,9) bpm, in Subgruppe VI 91 ( $\pm 7,8$ ) bpm mit mittleren Werten zwischen 62 und 110, bzw. 85 und 100 bpm. Unter orthostatischer Belastung stieg die mittlere Herzfrequenz in beiden Gruppen leicht an: Der Ein-Minuten-Wert lag bei den Herztransplantierten Kindern bei 91 ( $\pm 12,5$ ) bpm mit einer Schwankungsbreite von 73 bis 113 bpm, bei den Herz-Lungentransplantierten Kindern bei 99 ( $\pm 11,4$ ) bpm mit einer Schwankungsbreite von 87 bis 109 bpm. Während der gesamten Kippphase erreichten Subgruppe V eine mittlere Herzfrequenz von 98 ( $\pm 12,3$ ) bpm, Subgruppe VI 102 ( $\pm 9,2$ ) bpm. Minimale und Maximale Werte lagen in Subgruppe V bei 77 und 118 bpm, in Subgruppe VI bei 93 und 111 bpm.

#### 3.4.4. Subgruppe V und VI: Barorezeptorsensitivität

Die gemessenen BRS-Werte unterschieden sich in den beiden Subgruppen kaum: In Ruhe war die mittlere BRS bei Subgruppe V 5,88 ( $\pm 7,38$ ) ms/mmHg, bei Subgruppe VI 5,40 ( $\pm 2,50$ ) mit einer Schwankungsbreite von jeweils 0,00 bis 22,34 ms/mmHg, bzw. 2,52 bis 7,05 ms/mmHg. Im Ein-Minuten-Wert wurde ein Abfall der mittleren BRS-Werte in beiden Subgruppen beobachtet. Subgruppe V hatte einen mittleren BRS-Wert von 3,55 ( $\pm 5,08$ ) ms/mmHg mit minimalen und maximalen mittleren Werten zwischen 0,00 und 17,14 ms/mmHg, Subgruppe VI 1,02 ( $\pm 1,76$ ) ms/mmHg mit 0,00 und 3,05 ms/mmHg. Zwei der herz-lungentransplantierten Probanden der Subgruppe VI hatten in der Ein-Minuten-Messung eine nicht messbare Barorezeptorsensitivität, einer dieser Patienten zusätzlich auch in Ruhe und im 45-Minuten-Wert jeweils einen niedrige BRS-Wert von 2,52, bzw. 1,33 ms/mmHg. Der mittlere 45-Minuten-Wert betrug in Subgruppe V 4,67 ( $\pm 5,12$ ) ms/mmHg, in Subgruppe VI 3,17 ( $\pm 1,60$ ) ms/mmHg, die Schwankungsbreiten jeweils 0,00 bis 16,59 bzw. 1,33 bis 4,26 ms/mmHg. Die mittlere Standardabweichung der BRS-Werte während des Kipptischversuches war in beiden Subgruppen ähnlich hoch. In Subgruppe V betrug sie 2,90 ( $\pm 4,02$ ) ms/mmHg, in Subgruppe VI 2,14 ( $\pm 0,90$ ) ms/mmHg.

### 3.5. Subgruppen VII und VIII: ACE-Hemmer

#### 3.5.1. Definition der Subgruppen VII und VIII

Subgruppe VII umfasste die Patienten, die eine antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern erhielten, Subgruppe VIII Patienten ohne eine Therapie mit ACE-Hemmern.

#### 3.5.2. Subgruppe VII und VIII: Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der mittlere systolische Blutdruck der Subgruppe VII und VIII unterschied sich in Ruhe und unter orthostatischer Belastung kaum: In Subgruppe VII lag er in Ruhe bei 121 ( $\pm 11,0$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 107 bis 140 mmHg, in Subgruppe VIII bei 117 ( $\pm 11,4$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 100 bis 139 mmHg. Ein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen den Subgruppen nicht ( $p=0,86$ ). In beiden Gruppen stieg der mittlere systolische Blutdruck in der ersten Minute des Kipptischversuches leicht an, in Subgruppe VII auf 128 ( $\pm 9,1$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 114 bis 138 mmHg, in Subgruppe VIII ebenfalls auf 128 ( $\pm 6,4$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 117 bis 135 mmHg. Der mittlere systolische Blutdruck lag im Wert über 45 Minuten in Subgruppe VII bei 127 ( $\pm 6,9$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 119 bis 136 mmHg, in Subgruppe VIII bei 125 ( $\pm 14,3$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 95 bis 137 mmHg. Die Werte des mittleren systolischen Blutdruckes unterschieden sich zwischen den beiden Subgruppen nicht signifikant ( $p=0,95$ , bzw.  $0,71$ ). In Subgruppe V wurde ein Anstieg des mittleren systolischen Blutdruckwertes um 6% in der ersten Minute, um 5% während des gesamten Kippvorganges beobachtet, in Subgruppe VI waren dies 9, bzw. 7%. Der mittlere diastolische Ruheblutdruck betrug in Subgruppe VII 72 ( $\pm 6,4$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 65 bis 82 mmHg, in Subgruppe VIII bei 75 ( $\pm 6,6$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 65 bis 87 mmHg. Der mittlere diastolische Blutdruck stieg in beiden Gruppen während der ersten Minute der orthostatischen Belastung an, in Subgruppe VII erreichte er 86 ( $\pm 6,6$ ), in Subgruppe VIII auf 90 ( $\pm 7,6$ ) mmHg. Die mittleren gemessenen Werte variierten zwischen 78 und 99, bzw. 82 und 105 mmHg. Der 45-Minuten-Wert des mittleren diastolischen Blutdruckes lag in Subgruppe VII bei 83 ( $\pm 5,7$ ) mmHg, in Subgruppe VIII bei 85 ( $\pm 10,6$ ) mmHg. Mittlere Minimal- und Maximalwerte dieser Messung betragen in

Subgruppe VII 76 und 92 mmHg, in Subgruppe VIII 61 und 94 mmHg. Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen waren weder in Ruhe ( $p=0,27$ ) noch während des Kippvorganges ( $p=0,21$  bzw.  $0,08$ ) signifikant. In Subgruppe V wurde ein Anstieg des mittleren diastolischen Blutdruckwertes um 19% in der ersten Minute, um 14% während des gesamten Kippvorganges beobachtet, in Subgruppe VI waren dies 25, bzw. 23%.

### 3.5.3. Subgruppe VII und VIII: Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz in Subgruppe VII und VIII unterschied sich kaum: Der Ruhewert betrug in Subgruppe VII  $84 (\pm 15,6)$  bpm, in Subgruppe VIII  $85 (\pm 11,3)$  bpm mit mittleren Werten zwischen 62 und 110, bzw. 65 und 104 bpm. Die mittleren Herzfrequenzwerte in Ruhe unterschieden sich zwischen den Subgruppen nicht signifikant ( $p=0,84$ ). Unter orthostatischer Belastung stieg die mittlere Herzfrequenz in beiden Gruppen leicht an: Der Ein-Minuten-Wert lag bei den Patienten mit ACE-Hemmern bei  $92 (\pm 13,9)$  bpm mit einer Schwankungsbreite von 73 bis 113 bpm, bei nicht mit ACE-Hemmern therapierten Patienten bei  $93 (\pm 11,3)$  bpm mit einer Schwankungsbreite von 76 bis 113 bpm. Während der gesamten Kippphase erreichten Subgruppe VII eine mittlere Herzfrequenz von  $100 (\pm 11,8)$  bpm, Subgruppe VIII  $97 (\pm 12,1)$  bpm. Minimale und Maximalwerte lagen in Subgruppe VII bei 82 und 118 bpm, in Subgruppe VIII bei 77 und 116 bpm. Signifikante Unterschiede für den Parameter der Herzfrequenz ergaben sich zwischen den beiden Subgruppen auch während der Kippphase nicht ( $p=0,97$  bzw.  $0,66$ ).

### 3.5.4. Subgruppe VII und VIII: Barorezeptorsensitivität

Auch die mittleren BRS-Werte unterschieden sich in den beiden Subgruppen nur geringfügig: In Ruhe war die mittlere BRS bei Subgruppe VII  $5,59 (\pm 6,65)$  ms/mmHg, bei Subgruppe VIII  $5,98 (\pm 7,15)$  mit einer Schwankungsbreite von jeweils 0,00 bis 19,99 ms/mmHg, bzw. 0,00 bis 22,34 ms/mmHg. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied der BRS in Ruhe zwischen den Subgruppen ( $p=1,00$ ). Im Ein-Minuten-Wert wurde ein Abfall der mittleren BRS-Werte in beiden Subgruppen beobachtet. Subgruppe VII hatte einen mittleren BRS-Wert von  $2,97 (\pm 3,68)$  ms/mmHg mit minimalen und maximalen mittleren Werten zwischen 0,00 und 8,86 ms/mmHg, Subgruppe VIII  $3,17 (\pm 5,81)$  ms/mmHg mit 0,00 und 17,14 ms/mmHg. Der mittlere

45-Minuten-Wert betrug in Subgruppe VII 4,76 ( $\pm 4,09$ ) ms/mmHg, in Subgruppe VIII 4,03 ( $\pm 5,42$ ) ms/mmHg, die Schwankungsbreite jeweils 1,14 bis 14,01 bzw. 0,00 bis 16,59 ms/mmHg. Die Subgruppen unterschieden sich auch unter orthostatischer Belastung hinsichtlich der BRS nicht signifikant ( $p = 0,87$  bzw.  $0,034$ ). Die mittlere Standardabweichung der BRS-Werte während des Kipptischversuches war in beiden Subgruppen ähnlich hoch. In Subgruppe VII betrug sie 3,13 ( $\pm 3,86$ ) ms/mmHg, in Subgruppe VIII 2,39 ( $\pm 3,60$ ) ms/mmHg.

### 3.6. Subgruppen IX und X: Spontane BRS in Ruhe

#### 3.6.1. Definition der Subgruppen IX und X

Die Subgruppe IX bestand aus den Patienten mit in Ruhe messbarer spontaner BRS. In Subgruppe X wurden die Patienten, deren BRS in Ruhe nicht messbar war zusammengefasst.

#### 3.6.2. Subgruppe IX und X: Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der mittlere systolische Blutdruck in Ruhe lag bei den Patienten ohne messbare spontane BRS über dem der übrigen Patienten: In Subgruppe X wurde ein mittlerer systolischer Blutdruck in Ruhe von 123 ( $\pm 11,2$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 112 bis 140 mmHg gemessen, in Subgruppe IX dagegen 117 ( $\pm 10,9$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 100 bis 139 mmHg. Nach einer Minute Kippen war der mittlere systolische Blutdruck in Subgruppe X 133 ( $\pm 3,1$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 128 bis 133 mmHg, in Subgruppe IX 126 ( $\pm 7,8$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 114 bis 138 mmHg. Der mittlere Wert des systolischen Blutdruckes über 45 Minuten betrug in Subgruppe X 129 ( $\pm 6,8$ ) mmHg mit Maximal- und Minimalwerten zwischen 119 und 134 mmHg, in Subgruppe IX 125 ( $\pm 12,5$ ) mmHg bzw. 95 bis 137 mmHg. In der ersten Minute des Kippens zeigten Subgruppe IX und X einen Anstieg des systolischen Blutdruckes um 8%, im 45-Minuten-Wert waren dies in Subgruppe IX 7%, in Subgruppe X 5%. Der Niveau des diastolischen Blutdruckes lag in Subgruppe IX ebenfalls dezent über dem in Subgruppe X: In Ruhe war der mittlere diastolische Blutdruck der Subgruppe X 74 ( $\pm 5,8$ ) mmHg mit einer Schwankungsbreite zwischen 68 und 72 mmHg, in Subgruppe IX 73 ( $\pm 6,9$ ) mmHg

und einer Schwankungsbreite zwischen 65 und 87 mmHg. Nach einer Minute Kippen wurde in Subgruppe X ein mittlerer diastolischer Blutdruck von 91 (+/- 7,9) mmHg mit einer Schwankungsbreite von 78 bis 99 mmHg, in Subgruppe IX 87 (+/- 6,7) mmHg mit Schwankungen zwischen 61 und 94 mmHg. Als Mittelwert des diastolischen Blutdruckes über 45 Minuten wurde in Subgruppe X 85 (+/- 5,5) mmHg und in Subgruppe IX 84 (+/- 9,5) mmHg ermittelt. Die jeweiligen Schwankungsbreiten lagen zwischen 79 und 92 mmHg und 61 und 94 mmHg. In Subgruppe IX ergab sich daraus in Subgruppe IX ein prozentualer Anstieg in der ersten Minute des Kippens von 19%, in Subgruppe X um 23%. Im 45-Minuten-Wert betrug dies in Subgruppe IX und X 15%.

### 3.6.3. Subgruppe IX und X: Herzfrequenz

Auch das Herzfrequenzniveau war in Subgruppe X etwas höher als in Subgruppe IX: In Ruhe betrug die mittlere Herzfrequenz in Subgruppe X 90 (+/- 12,8) bpm mit einer Schwankungsbreite von 78 bis 110 bpm, in Subgruppe IX 82 (+/- 13,1) bpm mit einer Schwankungsbreite von 62 bis 104 bpm. In der ersten Minute des Kippvorganges stieg die mittlere Herzfrequenz in Subgruppe X auf 96 (+/- 10,5) bpm mit einer Schwankungsbreite von 85 bis 113 bpm, in Subgruppe IX auf 91 (+/- 13,3) bpm mit einer Schwankungsbreite von 73 bis 113 bpm. Die mittlere Herzfrequenz über 45 Minuten Kippen lag in Subgruppe X bei 102 (+/- 11,5) bpm mit einer Schwankungsbreite von 77 bis 116 bpm, in Subgruppe IX bei 97 (+/- 11,9) bpm mit einer Schwankungsbreite von 100 bis 139 bpm.

### 3.6.4. Subgruppe IX und X: BRS

Die gemessenen mittleren Barorezeptorsensitivitätswerte lagen in Subgruppe X sowohl in Ruhe als auch in der ersten Minute des Kippvorganges bei 0,00 (+/- 0,00) ms/mmHg. Die Patienten der Subgruppe IX zeigten hingegen eine mittlere Ruhe-BRS von 8,42 (+/- 6,51) ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite von 2,52 bis 22,34 ms/mmHg. In der ersten Minute des Kipptischversuches lag die mittlere BRS in Subgruppe IX bei 4,47 (+/- 5,13) ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite von 0,00 bis 17,14 ms/mmHg. Die mittlere BRS über 45 Minuten Kippen erbrachte in Subgruppe X einen Wert von 1,73 (+/- 1,99) ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite von 0,00 bis 4,57 ms/mmHg. In Subgruppe IX hingegen lag der 45-Minuten-Wert bei

5,60 (+/-5,08)ms/mmHg mit einer Schwankungsbreite von 1,27 bis 16,59 ms/mmHg. Die mittlere Standardabweichung der BRS-Werte während des Kipptischversuches unterschied sich in den Subgruppen IX und X deutlich: In Subgruppe IX betrug sie 3,46 ( $\pm 4,06$ ) ms/mmHg, in Subgruppe X 1,20 ( $\pm 1,90$ ) ms/mmHg.

### 3.7. Patient mit Cyclosporin A-Therapie

Der Patient (16), der immunsuppressiv mit Cyclosporin A behandelt wurde, zeigte im Vergleich zu den übrigen herztransplantierten Patienten einen leicht erhöhten systolischen Blutdruck. In Ruhe betrug dieser 124 mmHg, in der ersten Minute des Kippens 136 mmHg, während der Kippphase über 45 Minuten 133 mmHg, bei den übrigen herztransplantierten Patienten im Mittel 118 ( $\pm 10,90$ ) mmHg in Ruhe, in der ersten Minute 127 ( $\pm 7,32$ )mmHg und während der gesamten Kippphase 126 ( $\pm 10,82$ ) mmHg. Der diastolische Blutdruck lag ebenfalls leicht über dem Mittelwert der übrigen Patienten: In Ruhe zeigte der Patient unter Cyclosporin A Therapie einen diastolischen Blutdruck von 76 mmHg, im Ein-Minuten-Wert 99 mmHg, im 45-Minuten-Wert 92 mmHg. Die herztransplantierten Patienten ohne Cyclosporin A-Therapie hatten zu diesem Zeitpunkten Werte von 73 ( $\pm 6,37$ ) mmHg, 87 ( $\pm 6,56$ ) mmHg und 84 ( $\pm 8,02$ ) mmHg. Die Herzfrequenz des Patienten 16 war gegenüber den anderen herztransplantierten Patienten erhöht: In Ruhe lag sie bei 110 bpm, nach einer Minute Kippen bei 113 bpm und über 45 Minuten bei 118 bpm. Die übrigen Patienten hatten eine mittlere Herzfrequenz in Ruhe von 83 ( $\pm 11,25$ ) bpm, nach einer Minute Kippen von 91 ( $\pm 11,03$ ) bpm und nach 45 Minuten Kippen von 97 ( $\pm 10,44$ ) bpm. Die gemessene Barorezeptor-Sensitivität in Ruhe und nach einer Minute orthostatischer Belastung im Kipptischversuch war bei dem Patienten unter Cyclosporin A- Therapie nicht messbar und betrug 0,00 ms/mmHg. Über 45 Minuten Kippen erreichte der Patient einen BRS-Wert von 1,14 ms/mmHg. Die anderen Patienten hatten mittlere BRS-Werte von 6,17 ( $\pm 6,49$ ) ms/mmHg in Ruhe und 3,28 ( $\pm 4,63$ ) ms/mmHg im Ein-Minuten-Wert, bzw. 4,61 ( $\pm 4,57$ ) ms/mmHg über den gesamten Kippvorgang. Die mittlere Standardabweichung der BRS-Werte während des Kipptischversuches lag bei dem Patienten unter Cyclosporin A Therapie bei 0,68 ms/mmHg, bei der übrigen Gruppe bei 2,90 ( $\pm 3,58$ ) ms/mmHg.

### 3.8. Patient nach Kawasaki-Syndrom

Der Patient (15), der vor seiner Herztransplantation an einem Kawasaki-Syndrom erkrankt war, zeigte im Vergleich zu den übrigen herztransplantierten Patienten ähnliche systolische und diastolische Blutdruckwerte, allein der mittlere systolische und diastolische Blutdruck im 45-Minuten-Wert lag über dem Mittelwert der übrigen Herztransplantierten Patienten. Der systolische Blutdruck betrug in Ruhe betrug 123 mmHg, in der ersten Minute des Kippens 128 mmHg, während der gesamten Kippphase 137 mmHg, bei den übrigen herztransplantierten Patienten im Mittel 118 ( $\pm 11,33$ ) mmHg in Ruhe, während der ersten Minute 128 ( $\pm 7,87$ ) mmHg und der gesamten Kippphase 125 ( $\pm 10,97$ ) mmHg. Der diastolische Blutdruck war dem der übrigen Patienten ebenfalls sehr ähnlich: In Ruhe zeigte der Patient 15 einen diastolischen Blutdruck von 73 mmHg, im Ein-Minuten-Wert 89 mmHg, im 45-Minuten-Wert 93 mmHg. Die anderen herztransplantierten Patienten hatten zu diesen Zeitpunkten Werte von 74 ( $\pm 6,62$ ) mmHg, 88 ( $\pm 7,42$ ) mmHg und 83 ( $\pm 8,18$ ) mmHg. Die Herzfrequenz des Patienten nach Kawasaki-Syndrom lag deutlich unter dem mittleren Wert der anderen herztransplantierten Patienten: In Ruhe war sie 65 bpm, nach einer Minute Kippen 76 bpm und über 45 Minuten bei 77 bpm. Die übrigen Patienten hatten eine mittlere Herzfrequenz in Ruhe von 86 ( $\pm 12,51$ ) bpm, nach einer Minute Kippen von 94 ( $\pm 11,82$ ) bpm und nach 45 Minuten Kippen von 100 ( $\pm 10,39$ ) bpm. Die Barorezeptorreflex-Sensitivität lag bei dem Patienten mit Zustand nach Kawasaki-Syndrom deutlich über der BRS der anderen untersuchten Patienten: In Ruhe betrug sie 22,34 ms/mmHg, im Ein-Minuten-Wert 17,14 ms/mmHg, über 45 Minuten Kippen erreichte der Patient einen BRS-Wert von 16,59 ms/mmHg. Dies waren zu allen drei Zeitpunkten die höchsten BRS-Werte der untersuchten herztransplantierten Patienten. Die anderen Patienten hatten mittlere BRS-Werte von 4,68 ( $\pm 5,18$ ) ms/mmHg in Ruhe und 2,13 ( $\pm 2,93$ ) ms/mmHg im Ein-Minuten-Wert, bzw. 3,58 ( $\pm 3,45$ ) ms/mmHg über den gesamten Kippvorgang. Die mittlere Standardabweichung der BRS-Werte während des Kipptischversuches lag bei dem Patienten nach Kawasaki-Syndrom bei 10,94 ms/mmHg, bei der übrigen Gruppe bei 2,21 ( $\pm 3,00$ ) ms/mmHg.

### 3.9. Verstorbene Patientin

Eine herztransplantierte Patientin ist in der Zwischenzeit verstorben. Die verstorbene Patientin (3) hatte bei Untersuchung systolische und diastolische Blutdruckwerte in Ruhe und unter orthostatischer Belastung, die den Werten der übrigen Herztransplantierten Patienten ähnlich waren: Der mittlere systolische Ruhe-Blutdruckwert lag bei 114 mmHg, in der ersten Minute des Kippens bei 134 mmHg, während des gesamten Kippvorganges 126 mmHg. Bei den übrigen Herztransplantierten Kindern in Ruhe bei 119 ( $\pm 11,32$ ) mmHg, im Ein-Minuten-Wert bei 128 ( $\pm 7,72$ ) mmHg, im 45-Minuten-Wert bei 126 ( $\pm 11,36$ ) mmHg. Der diastolische Blutdruck war bei der ersten verstorbenen Patientin in Ruhe 69, im Ein-Minuten-Wert 95 und im 45-Minuten-Wert 85 mmHg. Bei den übrigen Patienten betrug der diastolische Blutdruckwert in Ruhe 74 ( $\pm 6,48$ ) mmHg, im Ein-Minuten-Wert 88 ( $\pm 7,15$ ) mmHg und im 45-Minuten-Wert 84 ( $\pm 8,56$ ) mmHg. Die Herzfrequenz lag bei der verstorbenen Patientin leicht unter den Werten der übrigen Patienten: In Ruhe betrug sie bei 80 bpm, im Ein-Minuten-Wert 85 bpm, im 45-Minuten-Wert 88 bpm. Bei den restlichen Patienten betrug der mittlere Herzfrequenzwert in Ruhe 85 ( $\pm 13,53$ ) bpm, im Ein-Minuten-Wert 93 ( $\pm 12,53$ ) bpm und im 45-Minuten-Wert 99 ( $\pm 11,62$ ) bpm. Die BRS-Werte der verstorbenen Patientin waren während der gesamten Untersuchung nicht messbar und lagen bei 0,00 ms/mmHg. Die anderen Herztransplantierten Kinder hatten einen mittleren BRS-Wert in Ruhe von 6,17 ( $\pm 6,72$ ) ms/mmHg, im Ein-Minuten-Wert von 3,28 ( $\pm 4,79$ ) ms/mmHg und im 45-Minuten-Wert von 4,68 ( $\pm 4,66$ ) ms/mmHg.

## 4. Diskussion

### 4.1. Interpretation der Ergebnisse

#### 4.1.1. Verminderte BRS nach Herztransplantation

In unserer klinischen Studie konnten wir beobachten, dass die Barorezeptorsensitivität bei Kindern nach Herztransplantation gegenüber gesunden Kindern signifikant herabgesetzt war. Dies traf sowohl für die spontane BRS im Ruhezustand, als auch unter orthostatischer Belastung zu und ist als Anzeichen einer deutlichen Störung der Kurzzeitregulation des systolischen Blutdruckes der herztransplantierten Patienten auf Beat-to-Beat-Ebene zu werten.

Mit der Transplantation wird dem Empfänger ein denerviertes Spenderorgan implantiert, das postoperativ zunächst keine nervale Verbindungen zum Empfänger aufweist. Infolge der Denervierung zeigt das transplantierte Herz ein niedrig-normales Herzzeitvolumen, verändertes hämodynamisches Verhalten unter Belastung, veränderte diastolische Compliance des linken Ventrikels, sowie eine größere myokardiale Sensitivität gegenüber zirkulierenden Katecholaminen (Cooper et al. 1990). Auch der Regelkreis des Barorezeptorreflexes wird mit der Transplantation unterbrochen. Die physiologische Interaktion zwischen arteriellen Barorezeptoren in Arteria carotis und Aorta mit kardialen Impulsgebern über zentralvenöse Strukturen findet durch Verlust des efferenten Schenkels des Barorezeptorreflexes postoperativ nicht mehr statt. Ein Anstieg des systolischen Blutdruckes signalisiert über den Nervus vagus zwar noch immer eine Verminderung der Herzfrequenz auf den je nach Operationsmethode verbliebenen Sinusknoten des Patienten, kann aber bei fehlender nervaler Verbindung nicht auf das Spenderherz übertragen werden. Die Barorezeptorsensitivität der herztransplantierten Patienten unserer Studiengruppe war gegenüber den gesunden Kindern mit intakter sinuatrialen Überleitung signifikant vermindert und lag unterhalb der in der Literatur beschriebenen Normwerte der entsprechenden Altersgruppe. Zudem fiel auf, dass die transplantierte Gruppe eine geringere Modulation der mittleren BRS-Werte während der gesamten Messphase zeigte und das mittlere BRS-Niveau im Gegensatz zu den gesunden Kindern nur wenig modulieren konnte. So war die

gesunde Kontrollgruppe im Gegensatz zu den herztransplantierten Kindern zu einer mehr als doppelt so hohen Reduktion der BRS während des Kippvorganges im Vergleich zum Ruhewert fähig. Die individuelle Modulation der BRS – ersichtlich an der nur geringen Standardabweichung der gemessenen BRS-Werte – war bei den herztransplantierten Kindern ebenfalls während der gesamten Messperiode stark eingeschränkt. In der Studiengruppe der herztransplantierten Kinder und Jugendlichen fanden sich im Gegensatz zur Kontrollgruppe herzgesunder Kinder darüber hinaus auch Probanden mit z.T. über den gesamten Messzeitraum gänzlich fehlender BRS-Aktivität. Bei diesen Patienten ist eine schwerwiegende Regulationsstörung des Barorezeptorreflexes anzunehmen.

#### 4.1.2. Reinnervierung nach Herztransplantation

Trotz anatomischer Denervierung verhält sich das transplantierte Herz im längerfristigen klinischen Verlauf nicht statisch mit einheitlicher Herzfrequenz und starrer Hämodynamik, sondern reagiert adäquat auf Belastung und lässt z.B. auch sportliche Betätigung der Patienten durch eine effektive Anpassung von Herzfrequenz und Blutdruck zu. In diesem Zusammenhang wird eine mögliche anatomische oder funktionelle Reinnervierung des transplantierten Spenderherzens kontrovers diskutiert. Bekannt ist unter anderem die progressive Übersensibilität des transplantierten Herzens gegenüber zirkulierenden Katecholaminen wie Adrenalin oder Noradrenalin, die als treibende Kraft der kardialen Kreislaufmodulation beschrieben wird (Yusuf et al. 1987). In der Literatur wird ein Anheben des Plasma-Noradrenalin-Spiegels 30 - 210 Sekunden nach Beginn einer körperlichen Belastungssituation beschrieben (Braith et al. 1998, Perini et al. 1993). Marconi et al, die die Herzfrequenzveränderungen herztransplantiierter Kinder unter körperlicher Belastung untersuchten, fanden jedoch ein wesentlich schnelleres Ansteigen der Herzfrequenz mit Beginn der körperlichen Anstrengung, das nicht der Katecholaminwirkung zugeordnet werden konnte (Marconi et al. 2002). Von einigen Autoren wird daher angenommen, dass es zu einem Wiedereinsprossen von funktionellen, sympathischen bzw. parasympathischen Nervenenden in das Spenderherz kommt, die eine Wiederherstellung der neuralen Reizleitung über die Suturlinien des transplantierten Herzens möglich machen. In Tierversuchen konnte eine Reinnervation des transplantierten Herzens im Zeitraum von 12 Monaten nach Transplantation beobachtet werden: Nachgewiesen wurden in Abhängigkeit von der

Dauer der Posttransplantationszeit die Wiederherstellung des Norepinephringehaltes im Myokardgewebe, sowie ein Anstieg der Herzfrequenz und der Herzmuskelkontraktilität nach neuraler, sympathischer Stimulation. Eine beginnende parasympathische Reinnervation konnte beim Kaninchen innerhalb von 12 Monaten nach Autotransplantation nachgewiesen werden (Kaye et al. 1977, Kontos et al. 1970, Willman et al. 1962).

#### 4.1.2.1. Sympathische Reinnervierung nach HTX

Beim Menschen ist die sympathische Reinnervierung des Spenderherzens ebenfalls durch pharmakologische Stimulations- und Belastungstests (Burke et al. 1995, Wilson et al. 1991, Kaye et al. 1977), Beobachtung von durch den Barorezeptorreflex hervorgerufene Blutdruck-Modulationen (Bernardi et al. 1995), sowie durch die Katecholaminaufnahme der myokardialen Nervenendungen belegt worden (Schwaiger et al. 1991, Schwaiger et al. 1990). Bernardi et al fanden eine sympathische Reinnervierung 14 Monate nach HTX, Überfuhr et al diskutieren erste Anzeichen sympathischer Reinnervierung 12 Monate nach HTX (Überfuhr et al. 2000, Bernardi et al. 1995).

Bezüglich der Veränderung der BRS durch die orthostatische Belastung während des Kipptischversuches fanden sich bei unseren herztransplantierten Patienten Ergebnisse wie in der Literatur beschrieben (Dietrich et al. 2006, Scaramuzza et al. 1998, Veerman et al. 1994): Die in der Ruhephase gemessenen BRS-Werte waren bei den von uns untersuchten, transplantierten wie auch bei den gesunden Kindern höher als während des Kipptischversuches. Wie oben beschrieben erzeugt die Umverteilung des venösen Blutvolumens beim Lagewechsel eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und eine gleichzeitige Deaktivierung des vagalen Systems mit Verminderung der Impulsfrequenz der Barorezeptoren (Sundblad et al. 1996, Pomeranz et al. 1985). Die relative Verminderung der BRS-Werte während des Kipptischversuches gegenüber dem Ruhezustand lag bei den Kindern aus der Kontrollgruppe bei über 50%. Bei Kindern nach Herztransplantation fielen neben einer ohnehin deutlich erniedrigten spontanen BRS in Ruhe auch wesentlich geringere Veränderungen der BRS-Werte während des Lagewechsels auf. Es kam nicht wie bei den Gesunden zum deutlichen Absinken der Barorezeptorsensitivität um über 50% im Stehen, sondern zur Reduktion der BRS um nur 24% im Vergleich

zum Ausgangswert in Ruhe. Vergleicht man die BRS-Werte von Patienten hinsichtlich der Dauer der Posttransplantationszeit, so wird ersichtlich, dass sich die Barorezeptorsensitivität bei Patienten mit einer über vier Jahre zurück liegenden Herz- bzw. Herz-Lungentransplantation wieder dem Verhalten der gesunden Kinder gleicht und unter orthostatischer Belastung deutlicher abfällt als bei Patienten mit kürzerer Posttransplantationszeit.

Im Vergleich zu den herztransplantierten Kindern wiesen die gesunden Kinder der Kontrollgruppe einen höheren prozentualen Anstieg der Herzfrequenz unter orthostatischer Belastung im Kipptischversuch auf, während das Herzfrequenzniveau der gesunden Kinder stets etwas unter dem der herztransplantierten Patienten lag. Bei Patienten, deren Herztransplantation mehr als vier Jahre zurücklag, zeigte sich ebenfalls ein im Vergleich zum übrigen Kollektiv der herztransplantierten Kinder mit kürzerer Posttransplantationszeit ein etwas niedrigeres Herzfrequenzniveau mit gleichzeitig höherem prozentualen Anstieg der Herzfrequenz im 45-Minuten-Wert. Darüber hinaus hatte ein Anteil von 50% der Patienten mit Posttransplantationszeit unter vier Jahren eine tachykarde mittlere Herzfrequenz von über 100/min im 45-Minuten-Wert. In der Patientengruppe mit längerer Posttransplantationszeit war dies nur ein Anteil von 27%, bei den Gesunden 20%. Mit der Dauer der Posttransplantationszeit scheinen die Patienten ein den Gesunden ähnliches Regulationsmuster der Herzfrequenz unter orthostatischer Belastung anzunehmen, das eine effiziente Änderung der Herzfrequenz zulässt ohne ein anhaltend tachykardes Herzfrequenzniveau zu erzeugen. Dies könnte für eine mit Dauer der Posttransplantationszeit zunehmende sympathische Reinnervierung sprechen. Diese scheint, wie in der Literatur beschrieben vor der parasympathischen Reinnervierung statt zu finden, was sich im erhöhten Herzfrequenz- und Blutdruckniveau bei der Patientengruppe mit kürzerer Transplantationszeit zeigt.

#### 4.1.2.2. Parasympathische Reinnervierung nach HTX

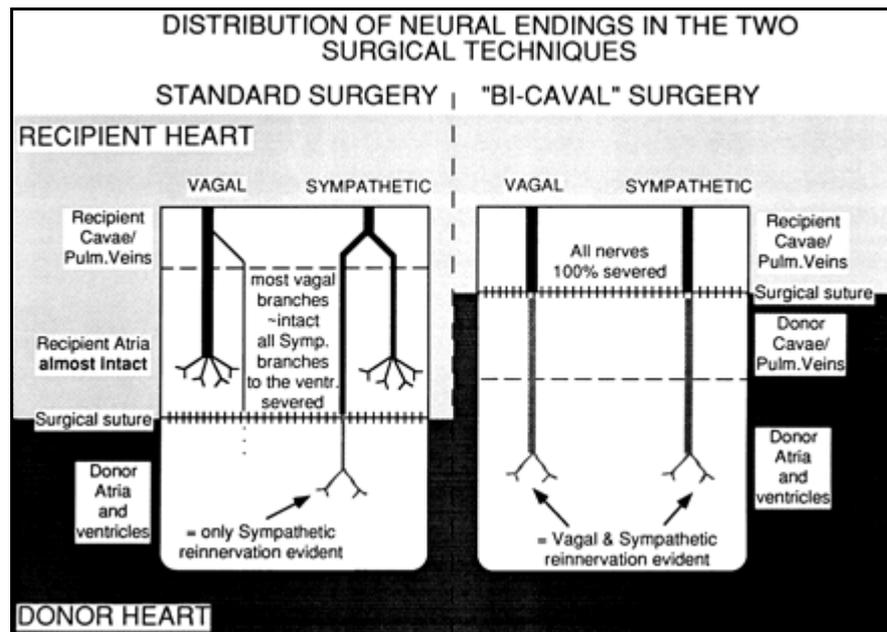
Die Möglichkeit einer parasympathischen Reinnervierung nach Herztransplantation wird kontrovers diskutiert: Einige Autoren beobachteten keine signifikante, vagale Reinnervation nach Herztransplantation (Arrowood et al. 1997, Halpert et al. 1996, Bernardi et al. 1995, Arrowood et al. 1995, Morgan-Hughes et al. 1993). Raczak et al konnten - zumindest bei Herztransplantation nach der Lower-Shumway-Methode -

keine vagale Reinnervierung bis zu einer Posttransplantationszeit von 24 Monaten feststellen (Raczak et al. 1999). Andere Autoren hingegen beschrieben Zeichen parasympathischer Reinnervierung (Bernardi et al. 1998, Überfuhr et al. 1997). Überfuhr et al berichteten 2000 anhand non-invasiver Barorezeptor-Stimulation mittels neck-suction Anzeichen über die Möglichkeit einer parasympathischen Langzeit-Reinnervation in der Herzfrequenzanalyse, die durch Atropin unterdrückbar und damit eindeutig parasympathisch induziert war. (Überfuhr et al. 2000). Eine weitere Untersuchung von Überfuhr et al zeigte Anzeichen parasympathischer Reinnervierung durch Spektralanalyse der Herzfrequenz-Variabilität bei erwachsenen Patienten vier Jahre nach Herztransplantation (Überfuhr et al. 1997). Wir entschieden uns daher für eine Subgruppen-Einteilung der Patienten mit einem Cut-Off-Wert der Posttransplantationszeit von vier Jahren, da zu diesem Zeitpunkt eine parasympathische Reinnervierung nach vorherrschender Studienmeinung möglich erscheint.

Bei unseren untersuchten Patienten fanden sich Zeichen einer möglichen parasympathischen Reinnervierung nach Herztransplantation: Die Barorezeptorsensitivität zeigte sich in Abhängigkeit der Dauer der Posttransplantationszeit sowohl in Ruhe als auch unter orthostatischer Belastung verbessert. Kinder, deren Herztransplantation länger als vier Jahre zurück lag, wiesen sowohl in Ruhe als auch unter orthostatischer Belastung eine höhere Barorezeptorsensitivität auf als Kinder, die vor weniger als vier Jahren transplantiert worden waren. Dies spricht für einen zunehmenden vagalen Einfluss und damit verbesserte vagale Reizleitung zum Spenderorgan. Diese Ergebnisse sind nicht zwar signifikant, zeigen jedoch insbesondere hinsichtlich der spontanen BRS in Ruhe einen starken Trend zu höherer Effektivität des Barorezeptorreflexes nach längerer Posttransplantationszeit und stimmen mit einer Studie an erwachsenen, herztransplantierten Patienten überein (Bernardi et al. 1995). Ein Wiedereinsprossen vagaler Nervenfasern über die Suturlinien der Vorhofanteile des Empfänger- und Spenderherzens wie bei Hunden von Murphy et al beschrieben erscheint somit auch bei Menschen möglich (Murphy et al. 2000). Diese Beobachtung müsste jedoch im weiteren Krankheitsverlauf dieser Patienten validiert werden, um eine sich noch weiter verbesserte BRS in Abhängigkeit der Posttransplantationszeit zu beweisen.

#### 4.1.2.3. Parasympathische Reinnervation in Abhängigkeit der Operationsmethode?

Die Patienten unserer Studiengruppe hatten alle in der Vorgeschichte wie oben beschrieben eine biatriale Herztransplantation erhalten und zeigen in Abhängigkeit der Posttransplantationsdauer erste Anzeichen parasympathischer und sympathischer Reinnervierung. Einen Zusammenhang zwischen der angewandten Operationsmethode und einer in der Folge auftretenden parasympathischen Reinnervierung stellte Bernardi et al 1998 in einer Studie her: Bei erwachsenen Patienten wurden nach bicavaler Herztransplantation Anzeichen vagaler Reinnervierung sichtbar. In der Spektralanalyse der RR-Intervalle wurde unter Stimulierung durch die „neck suction“-Methode ein nicht atemabhängiges Low-Frequency-Band von 0,2 Hz beobachtet, das eindeutig von vagaler Aktivität herrührte. Der Nachweis parasympathischer Reinnervation nach konventioneller, biatrialer Herztransplantation konnte bei einem wesentlich geringeren Anteil der Patienten erbracht werden. Dies liegt nach Bernardi et al vor allem an der in der bicavalen Operationstechnik angewandten Durchtrennung von sympathischen wie parasympathischen Nervenfasern auf der Höhe des Empfängeratriums. Eine Durchtrennung von Nervenfasern ist bekanntermaßen die Voraussetzung für die Möglichkeit ihrer Regeneration, werden sie in situ ohne den Stimulus der Unterbrechung belassen, kommt es nicht zum weiteren Aussprossen (Sunderland 1972). Während bei der biatrialen Herztransplantation, die das Empfänger-Atrium zu weiten Teilen intakt lässt und somit keine Durchtrennung parasympathischer Nervenstränge herbeiführt, keine Einsprossung der vagalen Fasern in das Spenderherz erfolgen könne, setzt der Stimulus der Faserdurchtrennung bei der bicavalen Methode die Voraussetzung für eine parasympathische Reinnervierung (Bernardi et al. 1998).



**Abb 20.** Einfluss der angewandten Operationstechnik auf das Wiedereinsprossen sympathischer und parasympathischer Nervenfasern in das Transplantat (Bernardi et al. 1998)

In unserem herztransplantierten Patientenkollektiv zeigten sich dennoch Zeichen einer parasympathischen Reinnervierung nach biatrialer Herztransplantation und damit eine effektivere Barorezeptor-Kontrolle in Abhängigkeit der Posttransplantationszeit. Eine mögliche Erklärung liegt im jugendlichen Alter und damit einer erhöhten neuronalen Plastizität der untersuchten Patienten. Auch Marconi et al beschrieben eine mit dem Alter der Patienten bei Transplantation abnehmende Fähigkeit, mit adäquater Herzfrequenz auf körperliche Belastung zu reagieren und schrieben dies einer möglicherweise abnehmenden Reinnervierungsfähigkeit mit steigendem Alter bei Transplantation zu (Marconi et al. 2002). Die von Bernardi untersuchten bicaval operierten Patienten waren erwachsen und könnten bereits über ein geringeres Reinnervierungspotential verfügt haben. Möglich wäre auch eine trotz biatrialer Operationsmethode erfolgte Durchtrennung parasympathischer Nervenfasern auf Vorhofebene im Zuge individuellen intraatrialen Verlaufes der parasympathischen Nervenbahnen und intraoperativ leicht unterschiedlicher Höhe der atrialen Anastomosierung. Dies würde auch die z.T. divergierenden parasympathischen Reinnervierungszeichen der einzelnen Patienten unabhängig von der Dauer der Posttransplantationszeit erklären. Zur genaueren Differenzierung des Einflusses der Operationsmethode auf die Barorezeptorsensitivität wäre allerdings eine nach bicavalen Methode operierte

Kontrollgruppe herztransplantiertem Kinder und Jugendlichen erforderlich, da unsere Patienten alle nach biatrialer Operationsmethode transplantiert worden waren.

#### 4.1.3. Verminderte BRS bei prähypertensiven Patienten

Es ist bekannt, dass Kinder mit erhöhten Blutdruckwerten, wie auch Erwachsene mit unbehandelter arterieller Hypertonie eine eingeschränkte Barorezeptorsensitivität aufweisen (Honzikova et al. 2006b). Dies ließ sich auch bei den Herztransplantierten Patienten unserer Studie beobachten: Drei Patienten mit prähypertensiven systolischen Ruhe-Blutdruckwerten zeigten BRS-Werte, die dem Niveau der Patientengruppe mit Posttransplantationszeit unter vier Jahren entsprachen, obwohl zwei dieser Patienten deutlich längere Posttransplantationszeiten hatten. Die mittleren Ruhe-BRS-Werte der normotensiven Patienten lagen über der BRS der prähypertensiven Patienten und auch die mittlere Standardabweichung der gemessenen BRS-Werte war bei den normotensiven Patienten höher und verwies somit auf eine besser ausgeprägte Modulationsfähigkeit. So kann diskutiert werden, ob bei den prähypertensiven Patienten eine geringere oder auch fehlende vagale Reinnervation statt gefunden haben könnte als dies bei den übrigen herztransplantierten Patienten unserer Studiengruppe der Fall ist. Möglich erscheint eine in der Folge weniger gut ausgebildete Kurzzeitkontrolle des Blutdruckes über den Barorezeptorreflex und ein konsekutiv erhöhtes Blutdruckniveau durch Überwiegen des Sympathikotonus. Das Auftreten arterieller Hypertonie bei herztransplantierten Patienten ist gegenüber Gesunden insgesamt deutlich erhöht. (Taylor et al. 2007). Bei herztransplantierten Kindern tritt laut dem zehnten offiziellen Bericht pädiatrischer Herztransplantation der International Society of Heart and Lung Transplantation im ersten Jahr nach der Transplantation bei 47% der Patienten eine arterielle Hypertonie auf, nach fünf Jahren steigt der Anteil auf 63%, nach 10 Jahren auf 72% an. Die Patienten wurde in diesem Bericht als Gesamtkollektiv betrachtet und die angewandten Operationsmethoden nicht unterschieden, so dass sich nicht ersehen lässt, wie groß der Anteil an nach konventioneller oder bicavalärer Operationsmethode transplantiertem Kinder war. Eventuelle Unterschiede hinsichtlich bereits beginnender Reinnervierung und verbesserter Blutdruckkontrolle in Abhängigkeit von der angewandten Operationsmethode lassen sich aus diesem Bericht somit nicht eruieren, wobei die insgesamt ansteigende Zahl hypertensiver Patienten nach HTX jedoch auffällt. (Boucek et al. 2007). Im Gegensatz zum oben

genannten Bericht waren in unserer Studie der systolische Ruheblutdruckwerte der Kinder mit einer Posttransplantationszeit von über vier Jahren tendenziell niedriger als bei den Kindern mit kürzerer Posttransplantationszeit. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist eine schrittweise Erholung des Barorezeptorreflexes durch vagale Reinnervation über die Zeit und eine effizientere Blutdruckkontrolle über den Barorezeptorreflex auf Beat-to-Beat-Basis. Für diese Hypothese sprechen auch die niedrigen BRS-Werte der drei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten aus der Gruppe mit längerer Posttransplantationszeit. Bei diesen Patienten ist aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation daran zu denken, ob sich die erhöhten systolischen Blutdruckwerte aus einer ausgebliebenen Regeneration der Barorezeptor-Funktion und fehlenden oder weniger ausgebildeten vagalen Reinnervation entwickelt haben könnten. Ein weiterer Anhaltspunkt für diese Hypothese ist die bei den prähypertensiven Patienten geringere Reduktion der BRS während der orthostatischen Belastung, die wiederum auf eine gleichzeitig verminderte sympathische Kontrolle unter orthostatischer Belastung und eventuell auch geringer ausgeprägter sympathischer Reinnervierung hinweist. Hinsichtlich anderer Risikofaktoren für die Entstehung erhöhter arterieller Blutdruckwerte bestand bei einem der drei prähypertensiven Patienten ein erhöhter Bodymaßindex, die beiden anderen hatten jedoch normales Körpergewicht und wiesen bis auf die medikamentöse Behandlung mit Tacrolimus keine weiteren Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie auf. Keiner der prähypertensiven Patienten wurde mit Cyclosporin A, von dem die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bei transplantierten Patienten beschrieben ist, behandelt (Gerhardt et al. 1999). Obwohl auch die immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus Auslöser arterieller Hypertonie bei herztransplantierten Patienten sein kann, geschieht dies nach aktueller Datenlage weitaus seltener als unter immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin A (Crespo-Leiro 2003). In der Literatur findet sich darüber hinaus kein Hinweis auf die Reduktion der Barorezeptorfunktion unter Tacrolimus. Zudem erhielten auch die meisten der übrigen Herztransplantierten Patienten mit normotensiven systolischen Ruheblutdruckwerten Tacrolimus in ähnlicher Dosierung, so dass die Prähypertension dieser Patientengruppe nicht oder nicht allein in der Einnahme von Tacrolimus begründet ist. Die Auslöser für das mögliche Ausbleiben einer vagalen Reinnervierung bei einem Teil der herztransplantierten Patienten und

anzunehmender beginnender sympathischer und parasympathischer Reinnervierung bei einem anderen Teil bleiben jedoch noch unklar.

Insgesamt lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl prähypertensiver Patienten in unserer Studie nur von einer möglichen Erklärung der erhöhten Blutdruckwerte durch die fehlende Regeneration des Barorezeptorreflexes sprechen, hier wären weiterführende Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an herztransplantierten Patienten mit anhaltendem arteriellen Hypertonus erforderlich.

#### 4.1.4. BRS nach Herz-Lungen-Transplantation

Die Barorezeptorsensitivität unterschied sich in unserer Studie bei herztransplantierten und herzlungentransplantierten Patienten nicht signifikant. Beide Patientengruppen hatten eine biatriale Herztransplantation erhalten, so dass bei im Vorhof verlaufenden Suturlinien ein ähnliches vagales Reinnervierungsmuster und damit auch ähnliches Verhalten des Barorezeptorreflexes bei herz- wie herzlungentransplantierten Patienten zu erwarten ist. Bei Patienten mit alleiniger Lungentransplantation wurde in einer Studie von Berakis et al 2002 eine reduzierte parasympathische Aktivität mit gleichzeitigem Überwiegen des Sympathikus beschrieben, zu ersehen an erhöhten Plasma-Epinephirin-Spiegeln und erhöhter Herzfrequenz gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Da es bei der Lungentransplantation zur Durchtrennung pulmonaler, parasympathischer Afferenzen kommt, die beim Gesunden afferente Signale der pulmonalen Pressorezeptoren über Äste des Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus an das ZNS weiterleiten, kann eine verminderte Vagusaktivierung zu einer eingeschränkten Hemmung des Sympathikus führen (Berakis et al. 2002). Es resultieren damit wie in der Studie von Berakis et al beschriebene Veränderungen von Herzfrequenz und Katecholamingehalt im Plasma. Bei den von uns beobachteten Patienten lag jedoch immer eine Herz- und Lungentransplantation vor, so dass anzunehmen ist, dass bei ähnlichen BRS-Werten gegenüber den nur herztransplantierten Kindern die zusätzliche Denervierung pulmonaler, parasympathischer Afferenzen bei der Lungentransplantation hinsichtlich der Veränderung der Barorezeptor-Kontrolle nicht signifikant wird und das Gewicht der kardialen Denervierung hier zu überwiegen scheint.

#### 4.1.5. Pharmakologische Einflüsse auf die Barorezeptorreflex-Sensitivität

Diskutiert werden müssen auch pharmakologische Einflüsse auf die Effektivität des Barorezeptorreflexes. Die von uns untersuchte herztransplantierte Patientengruppe erhielt Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil bzw. Cyclosporin A als immunsuppressive Therapie. Die antihypertensive Therapie der Studiengruppe bestand aus einer Mono- oder Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern, Calcium-Antagonisten bzw. Diuretika.

##### 4.1.5.1. Cyclosporin A

In unserer Studie wurde ein herztransplantiertes Patient unter Cyclosporin-A-Therapie untersucht, dessen gemessene Barorezeptor-Sensitivität in Ruhe sowie während der ersten Minute des Kipptischversuches in einem nicht messbaren, während der gesamten Kippphase in einem deutlich erniedrigten Bereich lag. Der Patient erhielt eine eher niedrige Cyclosporin A-Dosis (3,77 mg/kg/d). Eine mögliche Erklärung dieser deutlich deprimierten BRS mag in der kurzen Posttransplantationszeit des Patienten von 1,4 Jahren liegen. In der Literatur finden sich aber auch Berichte, dass Cyclosporin A neben anderen Nebenwirkungen die Aktivität des sympathischen Nervensystems bei Tieren (Ryuzaki et al. 1997, Morgan et al. 1991) und Menschen erhöht (Scherrer et al. 1990), und die somit indirekt auch die Barorezeptorreflexsensitivität beeinflusst. Bei unserem Patienten sahen wir als Anzeichen eines erhöhten Sympathikotonus eine erhöhte Herzfrequenz in Ruhe, jedoch kein Anzeichen eines arteriellen Hypertonus. Gerhardt et al untersuchten die Auswirkungen verschiedener Dosierungen der Cyclosporin A-Therapie auf die Barorezeptor-Sensitivität und beschrieben erhöhte +RR/+HF-Sequenzen neben erniedrigten -RR/-HF-Sequenzen unter höher dosiertem Cyclosporin A neben anderen Hinweisen für eine sympathische Aktivierung (Gerhardt et al. 1999). In verschiedenen Studien wurde beobachtet, dass Cyclosporin A Vasokonstriktion, bzw. eine Abschwächung der Vasodilatation (Stein et al. 1995, Cavero et al. 1994), sowie eine herabgesetzte Mikroperfusion der Gefäßwand hervorruft (Andreassen et al. 1995). Mögliche Erklärungsansätze sind unter anderem in diesem Zusammenhang eine Imbalance von sezernierten Prostaglandin<sub>2</sub>- und Thromboxan A<sub>2</sub>-Spiegeln, da bekannt ist, dass Prostaglandin<sub>2</sub> zum einen eine positive Wirkung auf die BRS hat (Chapleau et al. 1995), Cyclosporin A jedoch den Thromboxan A-Spiegel – dem Gegenspieler des Prostaglandin<sub>2</sub> – anhebt (Perico et al. 1986). Dieses

Missverhältnis könnte ein Grund für die beobachtete Verminderung der BRS unter Cyclosporin A-Therapie sein. In einer anderen Studie an nierentransplantierten Kindern zeigte sich unter Cyclosporin A-Therapie lediglich eine etwas verminderte, jedoch nicht signifikant reduzierte BRS im Vergleich zu gesunden Kindern (Dalla Pozza et al. 2006). Der Patient wurde daher nicht aus dem Kollektiv der untersuchten herztransplantierten Kinder ausgeschlossen. Ob es sich bei der verminderten BRS unseres Patienten mit Cyclosporin A-Therapie um eine medikamentös bedingte Verminderung der Barorezeptorsensitivität im Rahmen einer Sympathikusaktivierung oder um eine noch fehlende parasympathische Reinnervierung im Rahmen der kurzen Posttransplantationszeit handelt, lässt sich an der Beobachtung dieses Einzelfalles nicht entscheiden. Grundsätzlich muss aber auch die bei diesem Patienten vorliegende Entwicklungsretardierung mit in die Überlegungen um eine mögliche medikamentös bedingte Sympathikusaktivierung mit einbezogen werden, da dieser Patient die Untersuchung eventuell auch nicht völlig angstfrei erlebt haben mag, was die Untersuchungsergebnisse beeinflusst haben könnte. Für eine eindeutige Bewertung einer eventuell Cyclosporin bedingten BRS-Veränderung nach HTX wäre eine größere Patientengruppe zum Vergleich notwendig.

#### 4.1.5.2. ACE-Hemmer

In der Literatur finden sich einige Studien, die eine Verbesserung der Effektivität des Barorezeptorreflexes bei Therapie mit ACE-Hemmern (Bealer 2003, Chan et al. 2002, Tomiyama et al. 1998), bzw. eine gleich bleibende Funktion des Barorezeptors unter ACE-Hemmer-Therapie beschreiben (Klein et al. 2003). In unserer Studiengruppe konnten wir keinen positiven oder negativen Effekt auf die Barorezeptorfunktion beobachten. In oben genannten Untersuchungen wurden allerdings entweder Tierversuche, z.B. an hypertensiven Ratten oder aber Langzeituntersuchungen an erwachsenen, hypertensiven Patienten (z.B. bei renovaskulärer Hypertension) durchgeführt. Pädiatrische Studien hinsichtlich der Veränderung der Barorezeptorfunktion unter ACE-Hemmer-Therapie liegen derzeit noch nicht vor.

#### 4.1.6. BRS bei vaskulärer Erkrankung

Eine mögliche Ursache beeinträchtigter Barorezeptorsensitivität könnte auch im Vorbestehen einer vaskulären Erkrankung, wie bei unserem Patienten mit Zustand nach Kawasaki-Syndrom liegen. In der Literatur findet sich hinsichtlich der Koinzidenz von Vaskulitiden und der Veränderung der Barorezeptorsensitivität lediglich eine Beschreibung verminderter BRS-Werte bei Takayasu-Arteriitis (Takeshita et al. 1977). Während bei der Takayasu-Arteriitis die Aorta und ihre Hauptäste betroffen sind, handelt es sich beim Kawasaki-Syndrom um eine Vaskulitis kleiner und mittlerer Gefäße, wie z.B. der kardialen Koronargefäße. Bei unserem Patienten war es im Rahmen des Kawasaki-Syndroms vor der Herztransplantation zu einer schweren Dilatation der Koronararterien und zu einer kongestiven Herzinsuffizienz gekommen. Unter der Annahme eventuell vorhandener Veränderungen anderer Gefäßabschnitte wurde dieser Patient separat untersucht. Er zeigte jedoch im Vergleich zur übrigen Gruppe der herztransplantierten Kinder eine hohe Barorezeptorsensitivität, sowohl in Ruhe als auch während der orthostatischen Belastung, so dass bei ihm derzeit nicht von einer besonderen den Barorezeptorreflex verändernden Gefäßmorphologie ausgegangen werden muss. Zudem sind bei der dem Kawasaki-Syndrom assoziierten Vaskulitis weniger die Barorezeptor-tragenden Gefäße wie Aorta, Aa. carotides oder die Aa. Pulmonales betroffen, sondern eher mittelgroße Arterien, insbesondere die Koronar- und Muskelarterien, an denen eine transmurale Entzündung statt findet, so dass der Patient nicht vom untersuchten Patientenkollektiv ausgeschlossen werden musste (Burns 2001).

## 4.2. Herabgesetzte BRS als Risikofaktor

### 4.2.1. Verminderte BRS als Risikofaktor für arteriellen Hypertonus

Im Allgemeinen ist die Prävalenz arterieller Hypertension nach Herztransplantation erhöht und wird in der Literatur mit einer Prävalenz von 50 bis 90% der erwachsenen, herztransplantierten Patienten angegeben (Lindenfeld et al. 2005). Gribbin et al beschrieben bereits 1971, dass die BRS bei hypertensiven Patienten erniedrigt ist (Gribbin et al. 1971). Ursächlich wird diesbezüglich vor allem die Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren und eine konsekutive Niereninsuffizienz

angesehen (Weber 1999, Widdop et al. 1999). Drei Patienten aus unserer Studiengruppe herztransplantierte Kinder zeigten prähypertensive systolische Blutdruckwerte in Ruhe. Gleichzeitig fiel bei diesen Patienten eine erniedrigte Barorezeptorreflexsensitivität auf, die im Mittel unter den BRS-Werten der anderen transplantierten Patienten lag. Es soll in diesem Zusammenhang diskutiert werden, ob die verminderte BRS bei herztransplantierten Patienten einen Risikofaktor für die Entstehung oder weitere Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie darstellt.

Dass der Barorezeptorreflex maßgeblich an der kurzfristigen Regulation des Blutdruckes auf Beat-to-Beat-Basis beteiligt ist, ist bekannt. Ob er auch eine Rolle in der Langzeitkontrolle des Blutdruckes, insbesondere für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie spielt, wird kontrovers diskutiert. Wie bereits beschrieben, findet bei erhöhten arteriellen Blutdruckwerten ein Resetting des Barorezeptorreflexes statt. Infolgedessen arbeitet der Barorezeptorreflex bei erhöhten Blutdruckwerten mit eingeschränkter Sensitivität, wie auch an der verminderten BRS unserer prähypertensiven Patienten ersichtlich war. Ob dies sekundär als Reaktion auf das veränderte Blutdruckniveau geschieht oder ein herabgesetzter Barorezeptorreflex auch selbst an der Veränderung des Blutdruckniveaus beteiligt ist, ist noch nicht vollständig geklärt. In früheren Untersuchungen schien der Barorezeptorreflex sich zwar an ein erhöhtes Blutdruckniveau anpassen zu können und mit entsprechender Impulsfrequenz auf die kurzfristigen Schwankungen innerhalb der neuen Grenzen des arteriellen Blutdruckes zu reagieren, jedoch keine Langzeitregulation des arteriellen Blutdruckes zu induzieren (Krieger 1988, Cowley, Jr. et al. 1973, McCubbin et al. 1956). Neuere Studien hingegen ergaben einen anderen Blick auf die Rolle des Barorezeptorreflexes als Einflussgröße auf die Langzeitkontrolle des Blutdruckes: Lohmeier et al. kamen in ihren Versuchen mit unilateral renal und an den Barorezeptoren denervierten Versuchshunden unter Angiotensin II-Infusion zum Ergebnis, dass es während einer Beobachtungsphase von fünf bzw. zehn Tagen zumindest in Hinsicht der renal-sympathischen Aktivität nicht zu einem vollständigem Resetting der Barorezeptoren kommt (Lohmeier et al. 2002, Lohmeier et al. 2001, Lohmeier et al. 2000). Des Weiteren konnte in den Neuronen des Nucleus tractus solitarii sowie der CVLM von Versuchshunden, denen über die Dauer von 5 Tagen eine hypertensiv wirkende Dosis Angiotensin II infundiert wurde, eine 2-3fach erhöhte Menge an Fos-like Protein gefunden werden. Dies spricht für eine erhöhte

Aktivität dieser medullären Areale und lässt damit zumindest ein nicht vollständiges Resetting des Barorezeptorreflexes annehmen (Lohmeier et al. 2002, Lohmeier et al. 2000). Seagard et al fanden darüber hinaus zwei funktionell unterschiedliche Barorezeptor-Nervenfasern, von denen Typ I im Gegensatz zu Typ II ein schnelles Resetting unterläuft, Typ II hingegen durch das fehlende Resetting eventuell die Fähigkeit hat die Langzeitveränderungen des arteriellen Mitteldruckes an die medullären Strukturen weiter zu vermitteln, die dann Einfluss auf den sympathischen Outflow nehmen und damit den Blutdruck regulieren können (Seagard et al. 1992). Eine verminderte Aktivität des Barorezeptorreflexes könnte damit durch herabgesetzten parasympathischen Einfluss auf das Herzkreislaufsystem nach Herztransplantation mitverantwortlich für die Entstehung eines arteriellen Hypertonus, bzw. prähypertensiver Blutdruckwerte der beobachteten Patienten unserer Studie sein. Auch bei herzgesunden Probanden wurde eine erniedrigte BRS als Risikofaktor oder Prädiktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie gewertet: Honzikova et al untersuchten Kinder und Jugendliche mit arterieller Hypertension und sogenannter „Weiß-Kittel-Hypertension“, letztere mit physiologischen Langzeit-Blutdruckwerten und fand in beiden Gruppen eine im Vergleich zu normotensiven Probanden erniedrigte Barorezeptorsensitivität, die bei den Kindern mit „Weiß-Kittel-Hypertension“ sogar noch stärker herabgesetzt war als bei der Gruppe mit manifestem arteriellem Hypertonus. Dies wurde als Anzeichen reduzierter parasympathischer Modulation der Herzfrequenz und als möglicher Risikofaktor der Entwicklung eines manifesten arteriellen Hypertonus gewertet (Honzikova et al. 2006b). Möglich erscheint auch eine durch den vorherrschenden Sympathikotonus zusätzlich verschlechterte Barorezeptorfunktion: Es wird angenommen, dass die sympathische Reinnervierung nach Herztransplantation einer parasympathischen Reinnervierung zeitlich vorausgeht (Bernardi et al. 1995, Kaye et al. 1993). Ein Überwiegen des Sympathikus könnte bei den noch nicht parasympathisch reinnervierten Patienten jedoch dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte erzeugen, die ihrerseits wiederum zu einer Verminderung der BRS führen. Honzikova et al beschrieben 2006 die Korrelation zwischen der Dicke der Intima media der Karotiden, arterieller Hypertension und erniedrigter BRS: Dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte führen nach Honzikova et al zu einer Umwandlung der Arterienwand, die sich in der Folge zunehmend versteift, worauf der Sinus carotis bei Blutdruckveränderungen weniger dehnbar wird. Die in der Gefäßwand lokalisierten

Barorezeptoren, deren Stimulus das Ausmaß der Dehnung der Gefäßwand ist, werden daraufhin bei Blutdruckanstiegen weniger stark erregt, die Barorezeptorreflex-Sensitivität ist in der Folge herabgesetzt (Honzikova et al. 2006a). So ist eine verspätete oder ausbleibenden parasymphatische Reinnervierung bei unseren prähypertensiven Patienten zu diskutieren, die durch erhöhten sympathischen Einfluss die BRS zusätzlich vermindert. Ob genetische Faktoren oder interindividuelle organische Besonderheiten eine zusätzliche Rolle bei der Entwicklung einer sekundären arteriellen Hypertonie nach Herztransplantation spielen, könnte Gegenstand weiterer Forschung sein.

#### 4.2.2. Verminderte BRS als Risikofaktor für Arrhythmien

Eine herztransplantierte Patientin (3) ist in der Zwischenzeit infolge eines plötzlichen Herztodes verstorben. Zweieinhalb Jahre vor ihrem Tod zeigte sie in unserer Untersuchung eine deutlich verringerte Barorezeptorsensitivität, die während der gesamten Untersuchung in einem nicht messbaren Bereich lag. Die übrigen gemessenen Parameter wie Blutdruck und Herzfrequenz unterschieden sich nicht von den anderen Patienten. Neben dieser Patientin zeigte noch ein weiterer herztransplantiertes Jugendlicher eine während der gesamten Untersuchung nicht messbare BRS. Bei drei weiteren Patienten lag BRS in Ruhe und im Ein-Minuten-Wert bei 0,00 ms/mmHg. Eine erhöhte Gefährdung dieser Patientengruppe durch das Auftreten maligner Arrhythmien ist zumindest zu diskutieren, da der Zusammenhang zwischen erniedrigter BRS und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen in der Literatur gut beschrieben ist: Die elektrische Stabilität des Myokardgewebes ist abhängig von den synergistisch wirkenden Einflüssen des autonomen Nervensystems: Ungünstige Einflüsse wie ein erhöhter Sympathikotonus sowie protektive Faktoren durch vagale Reflexe sind seit langem bekannt. (Leclercq et al. 1988, Schwartz et al. 1984, Kolman et al. 1975, Eckberg et al. 1971). Nach einem Myokardinfarkt wird eine erniedrigte Barorezeptorreflex-Sensitivität als wichtiger Indikator für das Auftreten maligner Arrhythmien und plötzlichen Herztodes angesehen (Billman et al. 1982). Es konnte im Tierversuch nachgewiesen werden, dass Hunde nach einer experimentell ausgelösten Myokardischämie eine signifikant reduzierte BRS aufwiesen (Schwartz et al. 1988, Schwartz et al. 1984) und das Risiko schwerer Arrhythmien nach Myokardischämie zudem mit der zuvor gemessenen BRS korrelierte: Bei den Hunden mit einer BRS von über 15 ms/mmHg

belieft sich das durchschnittliche Risiko ventrikulärer Arrhythmien auf 20%, während die Hunde mit einer BRS von unter 9 ms/mmHg ein relatives Risiko von 91% aufzeigten (Schwartz et al. 1984). La Rovere et al. untersuchte an Patienten nach Myokardinfarkt die prognostische Aussagekraft der BRS hinsichtlich kardialer Arrhythmien während einer Beobachtungsdauer von zwei Jahren: Von 78 Patienten nach Myokardinfarkt verstarben während dieser Zeit sechs durch kardiovaskuläre Ursachen, darunter vier an einem plötzlichen Herztod. Die BRS der Verstorbenen war im Vergleich zu den Überlebenden signifikant herabgesetzt. Die Mortalität lag in der Patientengruppe mit normaler BRS bei 2,9%, bei den Patienten mit einer BRS von unter 3 ms/mmHg bei 40%. (La Rovere et al. 1988). Farrell et al bestätigte 1991 diese Forschungsergebnisse und fand heraus, dass die herabgesetzte BRS bei Patienten nach Myokardinfarkt im Vergleich zu anderen Parameter wie Herzfrequenzvariabilität, linksventrikulärer Auswurffraktion, Infarktlokalisierung u.a., der signifikanteste Prädiktor für die durch ventrikuläre Stimulation induzierbaren anhaltenden, monomorphen, ventrikulären Tachykardie-Ereignisse und damit der elektrischen Vulnerabilität darstellt (Farrell et al. 1991). Diese Ergebnisse bestätigten sich in der Follow-up-Studie. Bei den 10 Patienten mit arrhythmischen Ereignissen war die BRS deutlich erniedrigt. Im Vergleich zu verminderter Herzfrequenzvariabilität und beeinträchtigter linksventrikulärer Auswurffraktion beinhaltete eine erniedrigte BRS das höchste, relative Risiko für Arrhythmien von 23,1%. Die ATRAMI-Studie zeigte, dass ein BRS-Wert unter 3 ms/mmHg nach Herzinfarkt mit einem signifikant erhöhten Risiko kardial bedingter Mortalität einhergeht (La Rovere et al. 1998). Es bleibt also zu überdenken, ob die verminderte BRS nach Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter ebenfalls ein Risikofaktor für das Auftreten maligner Arrhythmien darstellt. Eine regelmäßiges non-invasives Screening der herztransplantierten Kinder und Jugendlichen bezüglich der Barorezeptorreflex-Sensitivität könnte mögliche Risikopatienten erfassen und prophylaktische Therapieoptionen für die betroffenen Patienten erschließen.

### 4.3. Methodik

#### 4.3.1. Sequenzmethode zur Bestimmung der Barorezeptorsensitivität

In unserer Studie wurde die Barorezeptorsensitivität mit der Sequenzmethode bestimmt. Wie oben beschrieben benötigt dieses Verfahren keine invasive Technik wie z.B. die intravasale Gabe von Pharmaka. Diese gehen nicht nur mit einer Belastung des Patienten durch eventuelle Nebenwirkungen einher, sondern lassen auch keine Messung einer spontanen Barorezeptorsensitivität zu, da Kreislaufveränderungen wie etwa ein Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck durch eine Epinephrin-Gabe pharmakologisch bedingt und damit nicht mehr als spontan zu bezeichnen sind. Mit der Sequenzmethode lassen sich jedoch die spontane Barorezeptorsensitivität im Ruhezustand wie auch BRS-Werte unter Belastung unabhängig darstellen. Die Sequenzmethode ermöglicht zudem die Erfassung einzelner Sequenzen der Barorezeptoraktivität und damit auch eine Kurzzeitanalyse wie zum Beispiel die Veränderung der BRS in der ersten Minute nach orthostatischer Belastung. Die Methode weist eine hohe experimentelle Spezifität durch die festgelegten Schwellenwerte der Messung auf: Nur Veränderungen des systolischen Blutdruckes ab 1 mmHg und RR-Intervalle ab 5 Millisekunden werden erfasst, unspezifische Schwankungen dagegen gehen nicht in die Messung ein. Bertinieri et al zeigten im Tierversuch, dass die aufgezeichneten Sequenzen, in denen jeweils Blutdruckveränderungen nach Schwankungen der RR-Intervalldauer beobachtet wurden, auch tatsächlich durch den Barorezeptorreflex hervorgerufen werden: An wachen Katzen mit und ohne sinuortaler Denervation (SAD) wurden Blutdruck und Herzfrequenz für 3-4 Sekunden kontinuierlich gemessen. Bei den Tieren ohne SAD wurden 100 Sequenzen entweder des +RR/+SBP- oder des -RR/-SBP-Typs ermittelt, während die Anzahl der bei den denervierten Tieren aufgezeichneten Sequenzen vernachlässigbar gering war. Die Versuchstiere ohne nervale sinuortale Überleitung und somit unterbrochenem Barorezeptorreflex zeigten somit kein der BRS entsprechendes Sequenzmuster. (Bertinieri et al. 1988). Die Sequenzmethode reflektiert vor allem den vagalen Einfluss des Barorezeptorreflexes auf die kardiale Funktion, insbesondere wegen der kurzen Latenz auf Beat-to-Beat-Ebene und der Supprimierbarkeit durch parasympholytische Pharmaka (Parlow et al. 1995, Saul et al. 1991, Borst et al. 1983). Darüber hinaus erwies sich die mittels der

Sequenzmethode ermittelte durchschnittliche BRS unter standardisierten Bedingungen bei einer ausreichend langen Messdauer von mindestens 10-15 Minuten als eindeutig reproduzierbar (Iellamo et al. 1996).

#### 4.3.2. Sequenzmethode im Vergleich mit BRS-Messung durch pharmakologische Stimulation und andere Verfahren

In einigen Studien wurde die Sequenzmethode mit pharmakologischen Stimulationsmethoden zur Messung der BRS, die vasoaktive Pharmaka wie z.B. Phenylepinephrin oder Nitroglycerin anwandten, verglichen. Diese Studien zeigten eine hohen Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Methoden zur Messung der BRS (Pitzalis et al. 1998, Parlow et al. 1995, Di Rienzo et al. 1992). Die absoluten BRS-Werte entsprachen sich in den verglichenen Methoden jedoch nicht vollständig, dies ist sehr wahrscheinlich durch die pharmakologisch induzierten Veränderungen der Eigenschaften der Gefäßwände, in denen die Barorezeptoren lokalisiert sind, bedingt: So wird durch die pharmakologische Intervention ein größerer und gleichzeitig weniger physiologischer Stimulus für die reflektorischen Veränderungen der Herzfrequenz unabhängig von der Höhe des Blutdruckes beobachtet (Pitzalis et al. 1998). Gleichzeitig wird mit der pharmakologischen Intervention die Barorezeptoraktivität durch die Möglichkeit relativ hohe und niedrige Blutdruckwerte zu erreichen in ihrem funktionellen Grenz- und Sättigungsbereich getestet, wo sie wie oben beschrieben geringer ist als in ihrem mittleren Funktionsbereich zwischen 80 und 180 mmHg (Schmidt et al. 1993). Wir entschieden uns in unserer Versuchsanordnung auch gegen andere gängige Messmethoden der BRS wie die Anwendung der „neck chamber“ oder des einfachen Valsalva-Manövers. Die Anwendung der „neck chamber“ hat den Nachteil, dass nur die Barorezeptoren der Arteriae carotides untersucht werden können und es bei der Messung zu einer Interaktion u.a. mit den Barorezeptoren in der Aorta kommen kann. Das Valsalva-Manöver triggert neben den arteriellen Barorezeptoren auch Chemorezeptoren, kardiopulmonale Barorezeptoren und über die Erhöhung des expiratorischen Muskeltonus auch Rezeptoren der Skelettmuskulatur, so dass die gemessene Herzfrequenzantwort weniger spezifisch ist (Parati et al. 2000).

#### 4.3.3. Messung der BRS durch die Kipptischmethode

Neben der spontanen BRS untersuchten wir in unserer Versuchsanordnung auch die BRS unter orthostatischer Belastung im Kipptischversuch. Der Kipptischversuch stellt eine einfache Methode zur Testung der Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems bei der Aufrechterhaltung des Blutdruckes dar. Der Barorezeptorreflex kann unter physiologischer Belastung durch die Orthostase beim passiven Aufrichten von liegender in stehende Position und dem konsekutiven venösen Pooling in den unteren Extremitäten beobachtet werden. Durch die Kipptischmethode wird die BRS vor allem durch die reflektorischen Effekte auf die Herzfrequenz und den peripheren Gefäßwiderstand quantifiziert. Der Einfluss durch Veränderungen des arteriellen Blutdruck sind eher geringer, da der Barorezeptorreflex nach Lagewechsel ja gerade darauf ausgerichtet ist Blutdruckschwankungen zu minimieren. Man geht von einer gegenüber der spontanen BRS verminderten Spezifität der BRS-Messung mittels Kipptischmethode aus, da diese Methode über die Reduktion des venösen Flusses und zentralen Blutvolumens während der Kippphase auch eine Deaktivierung kardiopulmonaler Rezeptoren und darüber hinaus eine vestibuläre Stimulation hervorruft (Parati et al. 2000, McCubbin et al. 1956). Insofern sind besonders die deutlich verminderten Werte der spontanen BRS der herztransplantierten Kinder gegenüber der gesunden Kontrollgruppe zu beachten.

#### 4.3.4. Einschränkungen der Methodik

Die Sequenzmethode zur Messung der spontanen BRS stellt durch die eher geringen Blutdruckveränderungen innerhalb der Sequenzen die Barorezeptorsensitivität in einem physiologischen Bereich dar, kann aber gleichzeitig keine Abbildung des gesamten Leistungsspektrums der Barorezeptoraktivität an Sättigungs- und Grenzbereichen des arteriellen Blutdruckspektrums wiedergeben. Das volle Leistungsspektrum der BRS, das beispielsweise durch die Applikation von Pharmaka ausgetestet werden kann, wird mit der Sequenzmethode nicht dargestellt. (Parlow et al. 1995). Dies beinhaltet aber auch eine sicher realistische Darstellung der BRS innerhalb eines physiologischen Blutdruckbereiches ohne mögliche pharmakologisch bedingte Verfälschungen. In unserer Untersuchung wurde auf die Anwendung einer kontrollierten Atmung verzichtet. Es ist bekannt, dass die BRS neben anderen Faktoren wie Tageszeit und Geschlecht auch vom Atemzyklus

abhängig ist (Eckberg et al. 1980). Aufgrund des Alters einiger Patienten und der Entwicklungsretardierung eines einzelnen Patienten war eine kontrollierte Atmung nicht durchführbar, weshalb wir bei unseren Messungen darauf verzichten mussten.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden klinischen Studie untersuchten wir Kinder und Jugendliche nach Herz- und Herz-Lungentransplantation hinsichtlich ihrer Barorezeptorreflex-Sensitivität, um deren Veränderung nach Herztransplantation im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu erfassen. Es wurde in verschiedenen Subgruppen der Herztransplantierten Patienten analysiert, in wie weit sich die gemessene BRS hinsichtlich der Dauer der Posttransplantationszeit, dem Vorliegen prähypertensiver Blutdruckwerte oder der Einnahme von ACE-Hemmern unterscheidet. Die Messdaten von Patienten mit zusätzlicher Lungentransplantation, Cyclosporin A-Einnahme und Vaskulopathie wurden ebenso gesondert ausgewertet wie die gemessenen Parameter einer in der Zwischenzeit verstorbenen Patientin. Patienten, deren BRS nicht messbar war, wurden ebenfalls separat analysiert. Aufgezeichnet wurde neben allgemeinen kardialen Parametern wie Herzfrequenz und systolischem und diastolischem Blutdruck vor allem die spontane Barorezeptorsensitivität in Ruhe und unter orthostatischer Belastung während eines Kipptischversuches. Für die Messungen und Berechnungen verwendeten wir das Computergerät Task Force Monitor® der Firma CNS Systems Graz, Österreich. Der Task Force Monitor® ist ein nicht-invasives, rechnergestütztes Messsystem, mit dem sich neben einem Zwei-Kanal-EKG, der oszillometrische Blutdruck und der kontinuierliche Blutdruck auf Beat-to-Beat-Ebene aufzeichnen lassen.

Die Barorezeptorreflexsensitivität war bei den herztransplantierten Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe sowohl in Ruhe als auch während der orthostatischen Belastung im Kipptischversuch signifikant erniedrigt, was als Zeichen einer durch die Transplantation bedingten schweren Störung des Barorezeptorreflexes gewertet wurde. Der zudem signifikant erhöhte systolische Blutdruck der transplantierten Patienten scheint ebenfalls ein Ausdruck der Störung der Blutdruckregulation auf Beat-to-Beat-Ebene zu sein. In den analysierten Subgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede der BRS errechnet werden, auffallend sind jedoch eine mit Dauer der Posttransplantationszeit verbesserte BRS, bzw. eine erniedrigte BRS bei transplantierten Kindern mit prähypertensiven systolischen Blutdruckwerten in Ruhe. Die Einnahme von ACE-Hemmern, eine zusätzliche Lungentransplantation oder Zustand nach Vaskulopathie konnten

hingegen keine erkennbare Veränderung der BRS in der jeweiligen Subgruppe erbringen. Höhere BRS-Werte in Abhängigkeit der Dauer der Posttransplantationszeit deuten auf eine mögliche parasympathische Reinnervierung bei den Patienten nach Herztransplantation hin. Auffallend sind einige herztransplantierte Patienten mit fehlender Barorezeptorreflexsensitivität, von denen eine Patientin bereits verstorben ist. Bei diesen Patienten könnte eine fehlende bzw. insuffizientere vagale Reinnervierung vorliegen. Eine verminderte BRS könnte in diesem Zusammenhang wie bei Patienten nach Myokardinfarkt beschrieben ein Risiko für maligne Arrhythmie darstellen gleichzeitig aber auch durch verminderte Langzeitkontrolle des Blutdruckes zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie bei herztransplantierten Patienten beitragen.

Schlussfolgerungen: In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die spontane Barorezeptor-Sensitivität wie auch die BRS unter orthostatischer Belastung bei Kindern und Jugendlichen nach Herztransplantation signifikant erniedrigt ist. Gleichzeitig scheint sich die BRS in Abhängigkeit der Dauer der Posttransplantationszeit zu verbessern. Nach Herztransplantation kann eine sich langsam verbessernde BRS Anzeichen einer beginnenden parasympathischen Reinnervierung darstellen. Bei herztransplantierten Patienten mit prähypertensiven Blutdruckwerten in Ruhe konnten insgesamt niedrigere BRS-Werte nachgewiesen werden als bei den transplantierten Patienten mit normotensiven Blutdruckwerten. Dies spricht ebenfalls für ein Überwiegen des Sympathikus und noch insuffiziente sympathische Reinnervierung. Aufgrund aktueller Studienlage stellt eine verminderte BRS einen Risikofaktor für das Auftreten maligner Arrhythmien z.B. nach Myokardinfarkt dar. Daher wäre in Folgearbeiten zu klären, ob sich die Messung der BRS in der Langzeit-Kontrolle herztransplantierten Kinder und Jugendlicher als Prognoseparameter für das Auftreten maligner Arrhythmie und der Entstehung arterieller Hypertonie einsetzen lässt, um gefährdeten Patienten eine suffiziente Prophylaxe und Therapie zukommen zu lassen und das Langzeit-Überleben nach Herztransplantation zu verbessern.

## Literaturverzeichnis

1. Akemi SM, Vanderlei MJ, Ubriaco LO, Colombari E (2001); Lesions of the commissural nucleus of the solitary tract reduce arterial pressure in spontaneously hypertensive rats; *Hypertension* 38(3 Pt 2):560-564
2. Andraszova D, Kellerova E (1996); Blood pressure and heart rate response to head-up position in full-term newborns; *Early Hum Dev* 44(3):169-178
3. Andreassen AK, Simonsen S, Bjornerheim R, Kvernebo K (1995); Attenuated microvascular perfusion and reactivity in cardiac transplant recipients treated with cyclosporine; *Int J Microcirc Clin Exp* 15(3):117-124
4. Arrowood JA, Goudreau E, Minisi AJ, Davis AB, Mohanty PK (1995); Evidence against reinnervation of cardiac vagal afferents after human orthotopic cardiac transplantation; *Circulation* 92(3):402-408
5. Arrowood JA, Minisi AJ, Goudreau E, Davis AB, King AL (1997); Absence of parasympathetic control of heart rate after human orthotopic cardiac transplantation; *Circulation* 96(10):3492-3498
6. Backer CL, Zales VR, Idriss FS, Lynch P, Crawford S, Benson DW, Jr. et al. (1992); Heart transplantation in neonates and in children; *J Heart Lung Transplant* 11(2 Pt 1):311-319
7. Bealer SL (2003); Peripheral hyperosmolality reduces cardiac baroreflex sensitivity; *Auton Neurosci* 104(1):25-31
8. Berakis A, Williams TJ, Naughton MT, Martin JH, Muhlmann M, Krum H (2002); Altered sympathetic and parasympathetic activity in lung transplantation patients at rest and following autonomic perturbation; *Chest* 122(4):1192-1199
9. Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, Leuzzi S, Valle F, Marchesi E et al. (1995); Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval; *Circulation* 92(10):2895-2903
10. Bernardi L, Valenti C, Wdowczyk-Szulc J, Frey AW, Rinaldi M, Spadacini G et al. (1998); Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic reinnervation after cardiac transplantation; *Circulation* 97(14):1368-1374

11. Bertinieri G, Di RM, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancina G (1988); Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats; *Am J Physiol* 254(2 Pt 2):H377-H383
12. Biaggioni I, Whetsell WO, Jobe J, Nadeau JH (1994); Baroreflex failure in a patient with central nervous system lesions involving the nucleus tractus solitarii; *Hypertension* 23(4):491-495
13. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL (1982); Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death; *Circulation* 66(4):874-880
14. Blessing WW, Yu Y, Nalivaiko E (1999); Medullary projections of rabbit carotid sinus nerve; *Brain Res* 816(2):405-410
15. Borst C, Karemaker JM (1983); Time delays in the human baroreceptor reflex; *J Auton Nerv Syst* 9(2-3):399-409
16. Boucek MM, Aurora P, Edwards LB, Taylor DO, Trulock EP, Christie J et al. (2007); Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: tenth official pediatric heart transplantation report--2007; *J Heart Lung Transplant* 26(8):796-807
17. Braith RW, Plunkett MB, Mills RM, Jr. (1998); Cardiac output responses during exercise in volume-expanded heart transplant recipients; *Am J Cardiol* 81(9):1152-1156
18. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE et al. (2001); Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope; *Eur Heart J* 22(15):1256-1306
19. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS (1969); Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure; *Circulation* 39(1):48-54
20. Burke MN, McGinn AL, Homans DC, Christensen BV, Kubo SH, Wilson RF (1995); Evidence for functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans; *Circulation* 91(1):72-78
21. Burns JC (2001); Kawasaki disease; *Adv Pediatr* 48:157-177

22. Cavero PG, Sudhir K, Galli F, DeMarco T, Keith F, Chatterjee K (1994); Effect of orthotopic cardiac transplantation on peripheral vascular function in congestive heart failure: influence of cyclosporine therapy; *Am Heart J* 127(6):1581-1587
23. Chalmers JP (1975); Brain amines and models of experimental hypertension; *Circ Res* 36(4):469-480
24. Chan SH, Chao YM, Tseng CJ, Chan JY (2002); Down-regulation of basal Fos expression at nucleus tractus solitarii underlies restoration of baroreflex response after antihypertensive treatment in spontaneously hypertensive rats; *Neuroscience* 112(1):113-120
25. Chapleau MW, Hajduczuk G, Sharma RV, Wachtel RE, Cunningham JT, Sullivan MJ et al. (1995); Mechanisms of baroreceptor activation; *Clin Exp Hypertens* 17(1-2):1-13
26. CNSystems The Brain & Heart Company (2002); Task Force Monitor 3040i. CNSystems Medizintechnik GmbH, Graz
27. Cooper D, Novitzky D (1990); *The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs*. Elsevier Science, Amsterdam
28. Cowley AW, Jr., Liard JF, Guyton AC (1973); Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs; *Circ Res* 32(5):564-576
29. Cravo SL, Morrison SF (1993); The caudal ventrolateral medulla is a source of tonic sympathoinhibition; *Brain Res* 621(1):133-136
30. Crespo-Leiro MG (2003); Tacrolimus in heart transplantation; *Transplant Proc* 35(5):1981-1983
31. Dalla Pozza R, Kleinmann A, Bechtold S, Netz H (2006); Hypertension in heart and heart-lung transplanted children: does impaired baroreceptor function play a role?; *Transplantation* 81(1):71-75
32. Di Rienzo M, Mancia G, Parati G, Pedotti A, Zanchetti A (1992); *Blood Pressure and Heart Rate Variability*. IOS Press, Amsterdam
33. Dietrich A, Riese H, van Roon AM, van EK, Ormel J, Neeleman J et al. (2006); Spontaneous baroreflex sensitivity in (pre)adolescents; *J Hypertens* 24(2):345-352

34. Eckberg DL, Cavanaugh MS, Mark AL, Abboud FM (1975); A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors; *J Lab Clin Med* 85(1):167-173
35. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E (1971); Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease; *N Engl J Med* 285(16):877-883
36. Eckberg DL, Kifle YT, Roberts VL (1980); Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness; *J Physiol* 304:489-502
37. Fan W, Andresen MC (1998); Differential frequency-dependent reflex integration of myelinated and nonmyelinated rat aortic baroreceptors; *Am J Physiol* 275(2 Pt 2):H632-H640
38. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D et al. (1991); Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction; *Circulation* 83(3):945-952
39. Gerhardt U, Riedasch M, Hohage H (1999); Cyclosporine A modulates baroreceptor function in kidney transplant recipients; *Int J Cardiol* 68(2):203-208
40. Golenhofen K (2000); *Blutkreislauf; Physiologie heute*, Urban & Fischer Verlag München Jena 2. Auflage:219-270
41. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R (1971); Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man; *Circ Res* 29(4):424-431
42. Guiliani E, Fusler V, Gersh B, McGoon D, McGoon D (1991); *Cardiology: fundamentals and practice*. Mosby Year Book, St. Louis
43. Guyton AC, Hall J. (1999); *Textbook of Medical Physiology*. Saunders W.B., Philadelphia
44. Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, Levine TB, Kornberg R, Kelly C et al. (1996); Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies; *Am J Cardiol* 77(2):180-183
45. Head GA (1994); Cardiac baroreflexes and hypertension; *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21(10):791-802
46. Hokfelt T, Fuxe K, Goldstein M, Johansson O (1973); Evidence for adrenaline neurons in the rat brain; *Acta Physiol Scand* 89(2):286-288

47. Honzikova N, Labrova R, Fiser B, Maderova E, Novakova Z, Zavodna E et al. (2006a); Influence of age, body mass index, and blood pressure on the carotid intima-media thickness in normotensive and hypertensive patients; *Biomed Tech (Berl)* 51(4):159-162
48. Honzikova N, Novakova Z, Zavodna E, Paderova J, Lokaj P, Fiser B et al. (2006b); Baroreflex sensitivity in children, adolescents, and young adults with essential and white-coat hypertension; *Klin Padiatr* 218(4):237-242
49. Iellamo F, Legramante JM, Raimondi G, Castrucci F, Massaro M, Peruzzi G (1996); Evaluation of reproducibility of spontaneous baroreflex sensitivity at rest and during laboratory tests; *J Hypertens* 14(9):1099-1104
50. Imholz BP, van Montfrans GA, Settels JJ, van der Hoeven GM, Karemaker JM, Wieling W (1988); Continuous non-invasive blood pressure monitoring: reliability of Finapres device during the Valsalva manoeuvre; *Cardiovasc Res* 22(6):390-397
51. Jacobsen TN, Morgan BJ, Scherrer U, Vissing SF, Lange RA, Johnson N et al. (1993); Relative contributions of cardiopulmonary and sinoaortic baroreflexes in causing sympathetic activation in the human skeletal muscle circulation during orthostatic stress; *Circ Res* 73(2):367-378
52. Kardos A, Watterich G, de MR, Csanady M, Casadei B, Rudas L (2001); Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population; *Hypertension* 37(3):911-916
53. Kavelaars A, Cats B, Visser GH, Zegers BJ, Bakker JM, van Rees EP et al. (1996); Ontogeny of the responses of human peripheral blood T cells to glucocorticoids; *Brain Behav Immun* 10(3):288-297
54. Kaye DM, Esler M, Kingwell B, McPherson G, Esmore D, Jennings G (1993); Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans; *Circulation* 88(3):1110-1118
55. Kaye MP, Randall WC, Hageman GR, Geis WP, Priola DV (1977); Chronology and mode of reinnervation of the surgically denervated canine heart: functional and chemical correlates; *Am J Physiol* 233(4):H431-H437

56. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ (2003); Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure; *J Am Soc Nephrol* 14(2):425-430
57. Kolman BS, Verrier RL, Lown B (1975); The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions; *Circulation* 52(4):578-585
58. Kontos HA, Thames MD, Lower RR (1970); Responses to electrical and reflex autonomic stimulation in dogs with cardiac transplantation before and after reinnervation; *J Thorac Cardiovasc Surg* 59(3):382-392
59. Korner PI, Tonkin AM, Uther JB (1976); Reflex and mechanical circulatory effects of graded Valsalva maneuvers in normal man; *J Appl Physiol* 40(3):434-440
60. Korner PI, Tonkin AM, Uther JB (1979); Valsalva constrictor and heart rate reflexes in subjects with essential hypertension and with normal blood pressure; *Clin Exp Pharmacol Physiol* 6(1):97-110
61. Krieger EM (1988); Mechanisms of complete baroreceptor resetting in hypertension; *Drugs* 35 Suppl 6:98-103
62. La Rovere MT (2000); Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification; *Z Kardiol* 89 Suppl 3:44-50
63. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ (1998); Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators; *Lancet* 351(9101):478-484
64. La Rovere MT, Gnemmi M, Vaccarini C (2001); Baroreflex sensitivity; *Ital Heart J Suppl* 2(5):472-477
65. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ (1988); Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study; *Circulation* 78(4):816-824
66. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E (1998); Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects; *J Appl Physiol* 84(2):576-583

67. Leclercq JF, Maisonblanche P, Cauchemez B, Coumel P (1988); Respective role of sympathetic tone and of cardiac pauses in the genesis of 62 cases of ventricular fibrillation recorded during Holter monitoring; *Eur Heart J* 9(12):1276-1283
68. Lindenfeld J, Page RL, Zolty R, Shakar SF, Levi M, Lowes B et al. (2005); Drug therapy in the heart transplant recipient: Part III: common medical problems; *Circulation* 111(1):113-117
69. Lohmeier TE, Lohmeier JR, Haque A, Hildebrandt DA (2000); Baroreflexes prevent neurally induced sodium retention in angiotensin hypertension; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279(4):R1437-R1448
70. Lohmeier TE, Lohmeier JR, Reckelhoff JF, Hildebrandt DA (2001); Sustained influence of the renal nerves to attenuate sodium retention in angiotensin hypertension; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281(2):R434-R443
71. Lohmeier TE, Lohmeier JR, Warren S, May PJ, Cunningham JT (2002); Sustained activation of the central baroreceptor pathway in angiotensin hypertension; *Hypertension* 39(2 Pt 2):550-556
72. Lower RR, Shumway NE (1960); Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart; *Surg Forum* 11:18-19
73. Ludbrook J, Mancia G, Ferrari A, Zanchetti A (1977); The variable-pressure neck-chamber method for studying the carotid baroreflex in man; *Clin Sci Mol Med* 53(2):165-171
74. Mancia G, Di RM, Parati G, Grassi G (1997a); Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension; *J Hum Hypertens* 11 Suppl 1:S3-S8
75. Mancia G, Mark AL (1983); Arterial baroreflexes in humans; *Handbook of physiology, Section 2 The cardiovascular systems IV, Vol 3(Part 2):755-793*
76. Mancia G, Mark AL (1997b); Reflex control of circulation in experimental and human hypertension; *Handbook of hypertension, Vol 17:568-601*
77. Marconi C, Marzorati M, Fiocchi R, Mamprin F, Ferrazzi P, Ferretti G et al. (2002); Age-related heart rate response to exercise in heart transplant recipients. Functional significance; *Pflugers Arch* 443(5-6):698-706

78. McCubbin JW, GREEN JH, Page IH (1956); Baroreceptor function in chronic renal hypertension; *Circ Res* 4(2):205-210
79. Minson JB, Llewellyn-Smith IJ, Chalmers JP, Pilowsky PM, Arnold LF (1997); c-fos identifies GABA-synthesizing barosensitive neurons in caudal ventrolateral medulla; *Neuroreport* 8(14):3015-3021
80. Mohanty PK, Thames MD, Arrowood JA, Sowers JR, McNamara C, Szentpetery S (1987); Impairment of cardiopulmonary baroreflex after cardiac transplantation in humans; *Circulation* 75(5):914-921
81. Morgan BJ, Lyson T, Scherrer U, Victor RG (1991); Cyclosporine causes sympathetically mediated elevations in arterial pressure in rats; *Hypertension* 18(4):458-466
82. Morgan-Hughes NJ, Dark JH, McComb JM, Kenny RA (1993); Vasovagal reactions after heart transplantation; *J Am Coll Cardiol* 22(7):2059
83. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O et al. (1997); Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications; *Circulation* 96(10):3450-3458
84. Murphy DA, Thompson GW, Ardell JL, McCraty R, Stevenson RS, Sangalang VE et al. (2000); The heart reinnervates after transplantation; *Ann Thorac Surg* 69(6):1769-1781
85. Nathan MA, Reis DJ (1977); Chronic labile hypertension produced by lesions of the nucleus tractus solitarius in the cat; *Circ Res* 40(1):72-81
86. Neubert R, Delgado I, Abraham K, Schuster C, Helge H (1998); Evaluation of the age-dependent development of lymphocyte surface receptors in children; *Life Sci* 62(12):1099-1110
87. Osculati G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G, Valagussa F, Zanchetti A et al. (1990); Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction; *Circulation* 81(3):939-948
88. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A et al. (1988); Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans; *Hypertension* 12(2):214-222

89. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P et al. (1997); Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep; *J Hypertens* 15(12 Pt 2):1621-1626
90. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G (2000); How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life; *J Hypertens* 18(1):7-19
91. Parati G, Frattola A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Pedotti A, Mancia G (1995); Effects of aging on 24-h dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects; *Am J Physiol* 268(4 Pt 2):H1606-H1612
92. Parati G, Mutti E, Frattola A, Castiglioni P, Di Rienzo M, Mancia G (1994); Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients; *Hypertension* 23(6 Pt 2):992-996
93. Parati G, Ongaro G, Bilo G, Glavina F, Castiglioni P, Di Rienzo M et al. (2003); Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments; *Blood Press Monit* 8(1):31-36
94. Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L (1995); Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses; *Hypertension* 25(5):1058-1068
95. Perico N, Benigni A, Zoja C, Delaini F, Remuzzi G (1986); Functional significance of exaggerated renal thromboxane A<sub>2</sub> synthesis induced by cyclosporin A; *Am J Physiol* 251(4 Pt 2):F581-F587
96. Perini R, Orizio C, Gamba A, Veicsteinas A (1993); Kinetics of heart rate and catecholamines during exercise in humans. The effect of heart denervation; *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 66(6):500-506
97. Peters J (2000); Die reflektorische Kreislaufregulation durch das Barorezeptorsystem. Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München, München
98. Pilowsky P, Llewellyn-Smith IJ, Arnolda L, Minson J, Chalmers J (1994); Intracellular recording from sympathetic preganglionic neurons in cat lumbar spinal cord; *Brain Res* 656(2):319-328

99. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A, Massari F, Ligurgo L, Forleo C et al. (1998); Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients; *Circulation* 97(14):1362-1367
100. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D et al. (1985); Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis; *Am J Physiol* 248(1 Pt 2):H151-H153
101. Raczak G, La Rovere MT, Mortara A, Assandri J, Prpa A, Pinna GD et al. (1999); Arterial baroreflex modulation of heart rate in patients early after heart transplantation: lack of parasympathetic reinnervation; *J Heart Lung Transplant* 18(5):399-406
102. Reichenspurner H, Kur F, Treede H, Meiser BM, Welz A, Vogelmeier C et al. (1999); Tacrolimus-based immunosuppressive protocols in lung transplantation; *Transplant Proc* 31(1-2):171-172
103. Ross CA, Ruggiero DA, Park DH, Joh TH, Sved AF, Fernandez-Pardal J et al. (1984); Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin; *J Neurosci* 4(2):474-494
104. Ryuzaki M, Stahl LK, Lyson T, Victor RG, Bishop VS (1997); Sympathoexcitatory response to cyclosporin A and baroreflex resetting; *Hypertension* 29(2):576-582
105. Sapru HN, Krieger AJ (1977); Carotid and aortic chemoreceptor function in the rat; *J Appl Physiol* 42(3):344-348
106. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ (1991); Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation; *Am J Physiol* 261(4 Pt 2):H1231-H1245
107. Scaramuzza A, Salvucci F, Leuzzi S, Radaelli A, d'Annunzio G, Fratino P et al. (1998); Cardiovascular autonomic testing in adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: an 18-month follow-up study; *Clin Sci (Lond)* 94(6):615-621

108. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S et al. (1990); Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation; *N Engl J Med* 323(11):693-699
109. Schmidt R, Thews G (1993); *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag GmbH, Heidelberg
110. Schwaiger M, Hutchins GD, Kalff V, Rosenspire K, Haka MS, Mallette S et al. (1991); Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography; *J Clin Invest* 87(5):1681-1690
111. Schwaiger M, Kalff V, Rosenspire K, Haka MS, Molina E, Hutchins GD et al. (1990); Noninvasive evaluation of sympathetic nervous system in human heart by positron emission tomography; *Circulation* 82(2):457-464
112. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL (1984); Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death; *Circulation* 69(4):790-800
113. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD (1988); Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction; *Circulation* 78(4):969-979
114. Schwick N, Seidl K, Hauer B, Polak S, Zahn R, Senges J (1997); [Problems in carrying out baroreflex sensitivity measurements in clinical routine practice: practicability and complications]; *Z Kardiol* 86(3):165-170
115. Seagard JL, Gallenberg LA, Hopp FA, Dean C (1992); Acute resetting in two functionally different types of carotid baroreceptors; *Circ Res* 70(3):559-565
116. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W (1999); Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure; *J Physiol* 519 Pt 1:1-10
117. Smith DW, Sibbald JR, Khanna S, Day TA (1995); Rat vasopressin cell responses to simulated hemorrhage: stimulus-dependent role for A1 noradrenergic neurons; *Am J Physiol* 268(5 Pt 2):R1336-R1342

118. Smith NT, Wesseling KH, de WB (1985); Evaluation of two prototype devices producing noninvasive, pulsatile, calibrated blood pressure measurement from a finger; *J Clin Monit* 1(1):17-29
119. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW (1969); Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity; *Circ Res* 24(1):109-121
120. Somogyi P, Minson JB, Morilak D, Llewellyn-Smith I, McIlhinney JR, Chalmers J (1989); Evidence for an excitatory amino acid pathway in the brainstem and for its involvement in cardiovascular control; *Brain Res* 496(1-2):401-407
121. Stein CM, He H, Pincus T, Wood AJ (1995); Cyclosporine impairs vasodilation without increased sympathetic activity in humans; *Hypertension* 26(4):705-710
122. Sundblad P, Linnarsson D (1996); Slowing of carotid-cardiac baroreflex with standing and with isometric and dynamic muscle activity; *Am J Physiol* 271(4 Pt 2):H1363-H1369
123. Sunderland S (1772); *Nerves and Nerve Injuries*. Churchill Livingstone, London
124. Sved AF, Ito S, Madden CJ (2000); Baroreflex dependent and independent roles of the caudal ventrolateral medulla in cardiovascular regulation; *Brain Res Bull* 51(2):129-133
125. Takeshita A, Tanaka S, Orita Y, Kanaide H, Nakamura M (1977); Baroreflex sensitivity in patients with Takayasu's aortitis; *Circulation* 55(5):803-806
126. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J et al. (2007); Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007; *J Heart Lung Transplant* 26(8):769-781
127. Thames MD, Donald DE, Shepherd JT (1977); Behavior of cardiac receptors with nonmyelinated vagal afferents during spontaneous respiration in cats; *Circ Res* 41(5):694-701
128. Thrasher TN (2004); Baroreceptors and the long-term control of blood pressure; *Exp Physiol* 89(4):331-335

129. Thrasher TN (2005); Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288(4):R819-R827
130. Thrasher TN, Shifflett C (2001); Effect of carotid or aortic baroreceptor denervation on arterial pressure during hemorrhage in conscious dogs; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280(6):R1642-R1649
131. Tomiyama H, Kimura Y, Sakuma Y, Shiojima K, Yamamoto A, Saito I et al. (1998); Effects of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension; *Am J Hypertens* 11(6 Pt 1):682-689
132. Überfuhr P, Frey AW, Fuchs A, Paniara C, Roskamm H, Schwaiger M et al. (1997); Signs of vagal reinnervation 4 years after heart transplantation in spectra of heart rate variability; *Eur J Cardiothorac Surg* 12(6):907-912
133. Überfuhr P, Frey AW, Reichart B (2000); Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation; *J Heart Lung Transplant* 19(10):946-950
134. Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Karemaker JM, van Montfrans GA (1994); Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions; *Hypertension* 24(1):120-130
135. Weber MA (1999); Interrupting the renin-angiotensin system: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension; *Am J Hypertens* 12(12 Pt 3):189S-194S
136. Widdop RE, Sampey DB, Jarrott B (1999); Cardiovascular effects of angiotensin-(1-7) in conscious spontaneously hypertensive rats; *Hypertension* 34(4 Pt 2):964-968
137. Willman VL, Cooper T, CIAN LG, Hanlon CR (1962); Auto-transplantation of the canine heart; *Surg Gynecol Obstet* 115:299-302
138. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD (1991); Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans; *Circulation* 83(4):1210-1220

139. Yen JC, Chan JY, Chan SH (1999); Differential roles of NMDA and non-NMDA receptors in synaptic responses of neurons in nucleus tractus solitarii of the rat; J Neurophysiol 81(6):3034-3043
140. Yusuf S, Theodoropoulos S, Mathias CJ, Dhalla N, Wittes J, Mitchell A et al. (1987); Increased sensitivity of the denervated transplanted human heart to isoprenaline both before and after beta-adrenergic blockade; Circulation 75(4):696-704
141. Zhang J, Mifflin SW (1998); Differential roles for NMDA and non-NMDA receptor subtypes in baroreceptor afferent integration in the nucleus of the solitary tract of the rat; J Physiol 511 ( Pt 3):733-745

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ARVD	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
AV	Atrioventrikulär
BMI	Bodymassindex
Bpm	Beats per minute/ Schläge pro Minute
BRS	Baroreceptor-Sensitivität
Ca	Calcium
CHD	Kongenitale Herzerkrankung
CVLM	Kaudale ventrolaterale Medulla
D	die
DBP	diastolic blood pressure = diastolischer Blutdruck
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EEG	Elektroencephalographie
EKG	Elektrokardiographie
GABA	Gammaaminobuttersäure
HTX	Herztransplantation
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
KS	Kawasaki-Syndrom
LBNP	Lower body negative Pressure
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
N	Nervus

---

NTS	Nucleus tractus solitarii
NYHA	New York Heart Association
PPH	Primäre Pulmonale Hypertension
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RVLM	Rostrale ventrolaterale Medulla
RVMM	Rostrale ventromediale Medulla
SBP	Systolic blood pressure = systolischer Blutdruck
SPN	Sympathische präganglionäre Neuronen
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Robert Dalla Pozza, Oberarzt der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin des Klinikum Großhadern für die Vergabe des Dissertationsthemas, seine stets konstruktive Kritik und Anregung in allen wissenschaftlichen Fragen. Durch sein Engagement wurde diese Arbeit erst ermöglicht.

Des Weiteren danke ich Herrn Chefarzt Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Netz, Leiter der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern für seine stets freundliche und großzügige Unterstützung.

Den Kindern und Jugendlichen, die an dieser Studie teilgenommen haben sowie ihren Eltern möchte ich für Ihre Geduld und ihr Engagement ebenfalls recht herzlich danken.

Des Weiteren danke ich für die freundliche Unterstützung der Station G9 des Klinikums Großhadern und insbesondere Sr. Wilma für ihre stets tatkräftige Hilfe.

Meinen Eltern Annette und Ludwig Reisner möchte ich an dieser Stelle ebenfalls danken: Für Ihre konstante Unterstützung bei meinem Studium und Ihrem stets offenen, verständigen Ohr für alle Lebenslagen.

Mein besonderer Dank aber gilt Herrn Dr. med. Florian Haasters, der mir zu jeder Tages- und Nachtzeit mit unermüdlicher Geduld beigestanden ist. Sein beständiger Optimismus und seine warmherzige Art hat mich viele Male motiviert und ist an der Fertigstellung dieser Arbeit ganz wesentlich beteiligt.

## Curriculum vitae

### ***Persönliche Daten***

Name Judith Maria Reisner  
Geburtsdatum 08. Februar 1980  
Geburtsort Wertingen  
Nationalität Deutsch

### ***Schulbildung***

1986-1990 Peter-Schweizer-Volksschule (Grundschule), Gundelfingen a. d. Donau  
1990-1999 Albertus-Gymnasium, Lauingen a. d. Donau

### ***Hochschulbildung***

2000-2006 Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilian-Universität München  
2006 Praktisches Jahr  
Tertial Innere Medizin: Schwabinger Krankenhaus, München, Infektiologie und Tropenmedizin und University Hospital of Kuala Lumpur, Emergency Unit. Tertial Chirurgie: Kinderchirurgie Städtisches Klinikum München Schwabing Tertial Pädiatrie: Kinderklinik Dritter Orden  
2006 Approbation

### ***Klinische Tätigkeit***

04/2007-05/2009 Assistenzärztin, Kinderklinik Neuburg a. d. Donau und Perinatalzentrum Ingolstadt a. d. Donau  
seit 06/2009 Assistenzärztin, Abteilung Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Klinikum der Universität München