

Aus der Abteilung Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin

Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Campus Großhadern

Vorstand: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Heinrich Netz

Hypertonie nach Herz- und Herzlungentransplantation im Kindesalter – eine Langzeitstudie der Barorezeptorsensitivität

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sarah Marie Kohler

München

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Robert Dalla Pozza

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Peter Überfuhr
Prof. Dr. Bernhard Kuch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2012

Veröffentlichungen

Auszüge aus dieser Arbeit wurden in der Fachzeitschrift *Pediatric Transplantation* unter dem Titel Hypertension after heart and heart-lung transplantation in childhood – study on the evolution of short term blood pressure regulation (S. Kohler, J. Reisner, R. Kozlik-Feldmann, K. Januszewska, H. Netz, R. Dalla Pozza) am 22. Juli 2011 angenommen. Die Veröffentlichung steht noch aus.

Zusätzlich wurden Teile der Arbeit auf der 40. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (13. bis 16. Februar 2011) im Rahmen einer Mini Oral Session mit der Überschrift Hypertension after heart and heart-lung transplantation in childhood – insights from a longitudinal study on the baroreceptor function (R. Dalla Pozza, S. Kohler, K. Januszewska, H. Netz) vorgestellt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
2 Grundlagen.....	10
2.1 Barorezeptorsensitivität	10
2.1.1 Anatomie der Barorezeptoren.....	10
2.1.2 Physiologie des Barorezeptorreflexes.....	11
2.1.3 Definition der Barorezeptorsensitivität.....	14
2.1.4 Pathophysiologie des Barorezeptorreflexes	16
2.1.5 Messmethoden des Barorezeptorreflexes	22
2.2 Herzfrequenzvariabilität	27
2.2.1 Definition der Herzfrequenzvariabilität.....	27
2.2.2 Physiologie der Herzfrequenzvariabilität.....	28
2.2.3 Pathophysiologie der Herzfrequenzvariabilität.....	28
2.2.4 Messmethoden der Herzfrequenzvariabilität.....	29
2.3 Hypertonie.....	34
2.3.1 Definition.....	34
2.3.2 Ätiologie	36
2.3.3 Komplikationen	36
2.4 Transplantation.....	37

2.4.1	Operationsverfahren	38
2.4.2	Immunsuppressive Therapie.....	39
2.4.3	Änderung von Herzratenvariabilität und Barorezeptorsensitivität	41
3	Patienten und Methoden	43
3.1	Patienten	43
3.2	Methodik.....	46
3.3	Statistik	49
4	Ergebnisse.....	50
4.1	Gesamte Gruppe – allgemeine Werte.....	50
4.2	Gruppenvergleich abhängig von der Entwicklung der Barorezeptorsensitivität	54
4.3	Gruppenvergleich abhängig von dem Abstand zwischen Transplantation und erster beziehungsweise zweiter Messung	63
4.4	Gruppenvergleich abhängig von der Blutdruckmedikation	65
4.5	Gruppenvergleich abhängig von der immunsuppressiven Therapie.....	68
4.6	Geschlechtsbezogener Vergleich der Barorezeptorsensitivität	72
4.7	Vergleich der Barorezeptorsensitivität bei herz- und herzlungentransplantierten Patienten	73
4.8	Analyse der Patienten ohne messbare Barorezeptorsensitivität.....	74
4.9	Auswertung Patient Nummer 7	77
4.10	Auswertung Patient Nummer 16.....	78

5	Diskussion	80
5.1	Analyse der Barorezeptorsensitivität.....	81
5.1.1	Entwicklung der Barorezeptorsensitivität	81
5.1.2	Keine messbare Barorezeptorsensitivität.....	84
5.2	Medikation als Einflussfaktor	85
5.2.1	Antihypertensive Therapie.....	85
5.2.2	Immunsuppressive Therapie.....	86
5.3	Abstand zur Transplantation als Einflussfaktor	87
5.4	Geschlecht als Einflussfaktor	88
5.5	Transplantationsmethode als Einflussfaktor.....	89
5.6	Erkrankung als Einflussfaktor.....	90
5.6.1	Herzinfarkt.....	90
5.6.2	Carvajal-Syndrom.....	91
5.7	Stärken und Schwächen der Arbeit.....	92
6	Zusammenfassung.....	93
	Literaturverzeichnis.....	95
	Danksagung	111
	Lebenslauf.....	112

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
BRS	Barorezeptorsensitivität
CNI	Calcineurininhibitor
DNS	Desoxyribonukleinsäure
HF	high frequency
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
LF	low frequency
MHC	Major Histocompatibility Complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
RNS	Ribonukleinsäure
SAP	systolische arterielle Blutdruck
sign.	signifikant
Tab.	Tabelle
ULF	ultra low frequency
VLf	very low frequency
vs.	versus

1 Einleitung

Jährlich werden weltweit circa 500 Herztransplantationen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Durch die Entwicklung effektiver und möglichst spezifischer Immunsuppressiva hat sich die Langzeitprognose dieser Patienten in den letzten Jahren deutlich verbessert. In der Betreuung dieser Patienten ist es sehr entscheidend, die Langzeitfolgen der Behandlung, wie zum Beispiel Infektionen, Abstoßungsreaktionen oder maligne Erkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln. Eine weitere häufig nach Transplantation auftretende Erkrankung ist die arterielle Hypertonie. Erhöhte Blutdruckwerte sind einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen des kardiovaskulären Systems. Um die Folgen der Hypertonie zu minimieren, ist gerade bei herztransplantierten Patienten eine effektive antihypertensive Therapie essentiell. Durch Klärung des Entstehungsmechanismus der Hypertonie kann die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie deutlich verbessert werden. Immunsuppressiva, wie Calcineurininhibitoren und Glucocorticoide, sowie renale Veränderungen scheinen eine wichtige Rolle in der Genese dieser Erkrankung zu spielen.

Normalerweise stabilisieren verschiedene Regulationsmechanismen unseren Blutdruck und halten ihn im Normbereich. Eine sehr wichtige Rolle, vor allem im Bereich der kurzfristigen Blutdruckregulation, spielen die Barorezeptoren. Ihre Aktivität kann durch die Barorezeptorsensitivität, einen wichtigen Marker zur Abschätzung der Wirkung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems auf das kardiale System, beurteilt werden (La Rovere, 2000). Im Alter und bei verschiedenen Erkrankungen, wie zum Beispiel Hypertonie, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz, nimmt die Barorezeptorsensitivität ab (Gribbin *et al.*, 1971; Ellenbogen *et al.*, 1989; Mortara *et al.*, 1997; Monahan, 2007; Honziková & Fiser, 2009). Während einer Transplantation erfolgt eine komplette Denervation des Spenderorgans, die eine Reduktion der Einflüsse des autonomen Nervensystems auf das kardiale System mit sich bringt. Dies führt zu einer deutlich verminderten Reaktion der Barorezeptoren auf Blutdruckänderungen und damit zu einer Abnahme der Barorezeptorsensitivität. Auch Dalla Pozza *et al.* wiesen bei herz- und herzlungentransplantierten Kindern eine Verminderung der Barorezeptorsensitivität nach. Jahre nach Transplantation konnte zusätzlich eine Besserung der Barorezeptorsensitivität mit gleichzeitiger Änderung der Blutdruckwerte in Richtung Normwerte dokumentiert werden, weshalb die Autoren über eine mögliche Abhängigkeit zwischen reduzierter Barorezeptorsensitivität und Hypertonie nach Transplantation spekulierten (Dalla Pozza *et al.*, 2006). Mehrfach wurde im postoperativen Verlauf bei einigen

herztransplantierten Patienten eine Neueinsprossung sympathischer und parasympathischer Nervenfasern in das Spenderorgan und damit eine gleichzeitige Besserung der Herzratenvariabilität und Barorezeptorsensitivität beobachtet (Halpert *et al.*, 1996; Tio *et al.*, 1997; Murphy *et al.*, 2000; Bengel *et al.*, 2002; Beckers *et al.*, 2004). Warum jedoch bei vielen Patienten auch Jahre nach Transplantation kein Hinweis auf eine Reinnervation gefunden werden kann, ist noch nicht vollständig erforscht.

Diese wissenschaftliche Arbeit wurde im Rahmen einer Langzeitstudie an 21 herz- und herzlungentransplantierten Patienten mit zwei Messungen im Abstand von drei Jahren durchgeführt. Sie soll zeigen, welche Faktoren die Reinnervation nach Transplantation beeinflussen und ob eine Zunahme der Barorezeptorsensitivität als Zeichen einer solchen Reinnervation mit einer Besserung der Hypertonie verbunden ist, beziehungsweise eine Reduktion der meist notwendigen antihypertensiven Therapie ermöglicht.

2 Grundlagen

2.1 Barorezeptorsensitivität

2.1.1 Anatomie der Barorezeptoren

Die Barorezeptoren, beziehungsweise Pressorezeptoren, sind spezielle druckempfindliche Nervenfasern, die sich als freie Nervenendigungen in der Adventitia und Media des Karotissinus nahe der Bifurkation der *Arteria (A.) carotis communis* und des Aortenbogens befinden (Thews *et al.*, 1999; Huppelsberg & Walter, 2003). Die afferenten, zum Nervensystem führenden Fasern der Barorezeptoren des Karotissinus verbinden sich mit dem *Nervus glossopharyngeus* und übermitteln die Nervenimpulse an den *Nucleus tractus solitarii* in der dorsalen *Medulla oblongata*, dem Sitz des Kreislaufzentrums (Thews *et al.*, 1999; Kougias *et al.*, 2010). Die afferenten Fasern der Barorezeptoren des Aortenbogens senden mit Hilfe eines Astes des *Nervus vagus* Impulse an diesen Hirnstammkern (Kougias *et al.*, 2010). Das Kreislaufzentrum im Hirnstamm wird somit fortwährend über die arteriellen Druckverhältnisse informiert (Thews *et al.*, 1999). Sympathische und parasympathische efferente, vom Nervensystem wegführende Fasern leiten die Informationen des Barorezeptorreflexes an das Herz sowie an die glatten Muskelzellen der peripheren Blutgefäße weiter (Kougias *et al.*, 2010)(siehe Abb. 1).

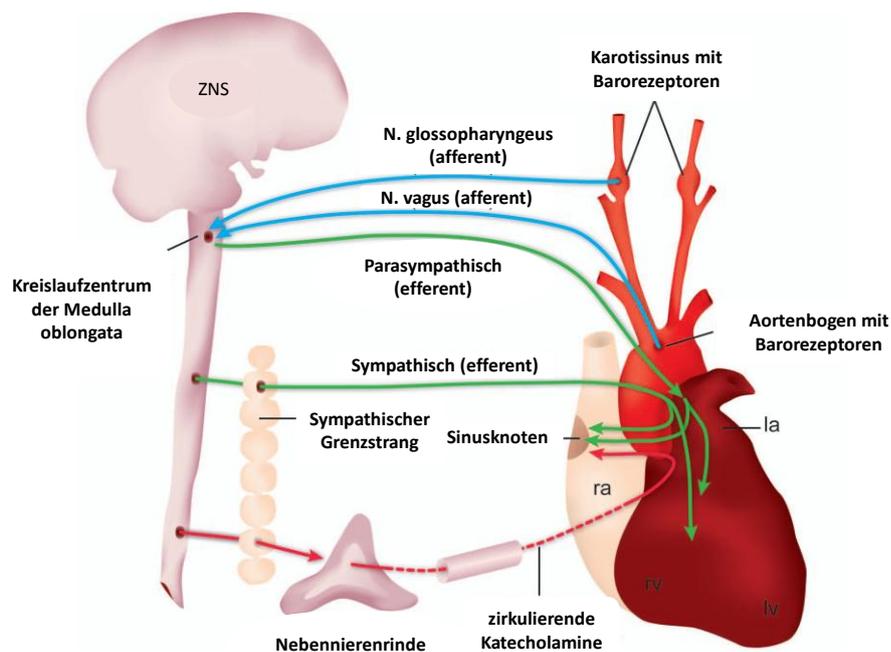


Abb. 1 Schematische Darstellung der sympathischen und parasympathischen Regulation des Barorezeptorreflexes (McNeill *et al.*, 2010)

ra: right atrium; la: left atrium; rv: right ventricle; lv: left ventricle

2.1.2 Physiologie des Barorezeptorreflexes

Der Barorezeptorreflex arbeitet im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus (Kougias *et al.*, 2010). Bereits im Ruhezustand wirken die Barorezeptoren im Kreislaufsystem hemmend auf den Sympathikus und fördernd auf den Parasympathikus, wodurch der Blutdruck konstant auf einem niedrigen Niveau gehalten wird (Huppelsberg & Walter, 2003). Bei einem Anstieg des transmuralen Drucks durch eine Erhöhung des arteriellen Drucks kommt es zu einer deutlich vermehrten Aktivität der Barorezeptoren und somit zu einer starken Hemmung des Sympathikus mit gleichzeitig intensiver Förderung des Parasympathikus. Dies hat eine Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität des Myokards zur Folge. Parallel reduziert sich der totale periphere Widerstand auf Grund einer Dilatation der glatten Muskulatur der peripheren Gefäße. Des Weiteren nimmt der Tonus der Kapazitätsgefäße ab, wodurch diese mehr Blutvolumen speichern können und sich somit der Rückfluss zum Herzen und der Füllungsdruck im Herz verringert. Infolgedessen kommt es zu einem Rückgang des Schlagvolumens und zu einer Reduktion des arteriellen Blutdrucks (Huppelsberg & Walter,

2003). Umgekehrt bewirkt ein Abfall des arteriellen Drucks eine Abnahme der Impulsfrequenz der Barorezeptoren und somit eine Aktivierung des Sympathikus mit gleichzeitiger Hemmung des Parasympathikus (siehe Abb. 2).

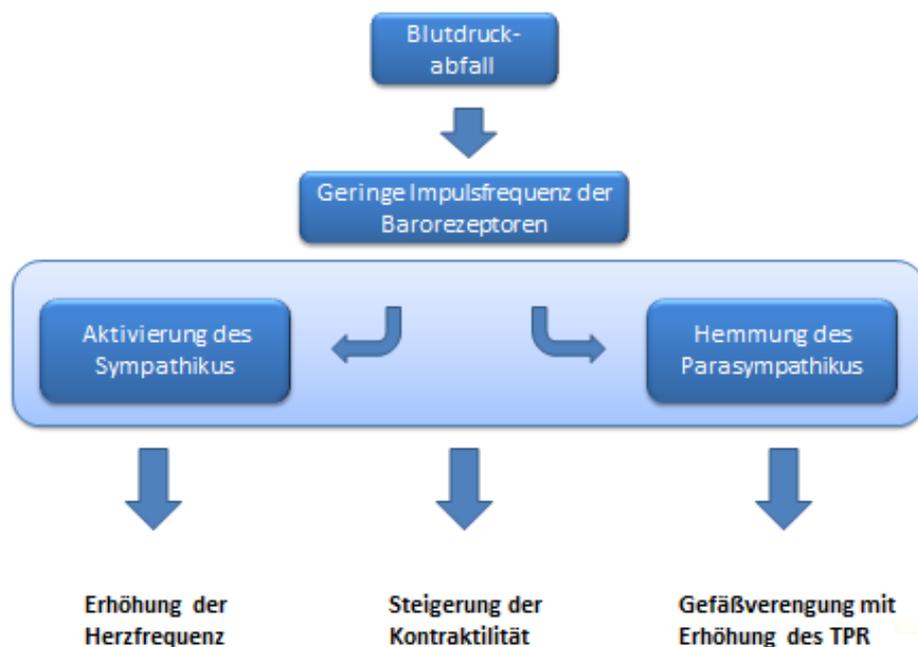


Abb. 2 Barorezeptorreflex bei Blutdruckabfall

TPR: total peripheral resistance

Tierversuche zeigten, dass die schnelle Wirkung der Barorezeptoren auf eine Blutdruckänderung vor allem über das parasympathische Nervensystem übermittelt und nach kurzer Zeit durch die Aktivität des sympathischen Nervensystems ergänzt wird (Coleman, 1980; La Rovere *et al.*, 2008). Die Übermittlung des Barorezeptorreflexes vom Impuls bis zur Auswirkung am Herzen dauert zwischen 0,48 und 0,78 Sekunden (Pickering & Davies, 1973).

Die Barorezeptoren gehören zur Gruppe der Proportional-Differential-Rezeptoren. Aus diesem Grund reagieren sie nicht nur abhängig von der absoluten Höhe des Mitteldrucks, sondern auch in Abhängigkeit von der Änderungsgeschwindigkeit und der Blutdruckamplitude, dem Abstand zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck (Thews *et al.*, 1999; Huppelsberg & Walter, 2003). Sowohl bei erhöhter Geschwindigkeit als auch bei größerer Amplitude ist ihre Reaktion entsprechend verstärkt. Zusätzlich wird die Intensität der

Reizantwort der Barorezeptoren durch die Atmung beeinflusst. Bei gleichzeitiger Inspiration kommt es, im Vergleich zur Exspirationsphase, zu einer Reduktion des Effekts, vor allem nach einer geringen Stimulation der Barorezeptoren. Die Stärke der Unterdrückung des Barorezeptorreflexes ist hierbei direkt proportional zur Atemzugtiefe. Bei einer ausgeprägten Stimulation der Barorezeptoren hat die Atmungsphase jedoch keinen Einfluss auf die Reizantwort (Eckberg & Orshan, 1977; Melcher, 1980; La Rovere *et al.*, 2008).

Der Schwellenwert, der für eine Aktivierung der Barorezeptoren notwendig ist, kann in Richtung des aktuellen Blutdrucks verändert werden. Zwei Arten dieser Neukalibrierung des Schwellenwerts – auch Barorezeptorresetting genannt – können unterschieden werden:

- Akute Neukalibrierung
- Chronische Kalibrierung (Thrasher, 2005; Kougias *et al.*, 2010).

Bei der akuten Form kommt es im Rahmen einer raschen Blutdruckänderung, der die Rezeptoren für maximal 20 Minuten ausgesetzt sind, zu einer Neueinstellung des Schwellenwerts. Hierbei bleibt die Empfindlichkeit der Rezeptoren unverändert. Die Grenzwertverschiebung bleibt für mindestens eine Stunde bestehen und ist anschließend komplett reversibel (Thrasher, 2005; Kougias *et al.*, 2010).

Auch bei der chronischen Form verschiebt sich der Schwellenwert in Richtung des aktuellen arteriellen Blutdrucks. Im Gegensatz zur akuten Neukalibrierung zeichnet sich dieser Typ jedoch zusätzlich durch eine Reduzierung des Ansprechvermögens der Rezeptoren und eine verminderte Reversibilität aus. Diese zweite Form des Barorezeptorresettings taucht im Rahmen der chronischen Hypertonie auf (Kougias *et al.*, 2010). Der genaue Mechanismus, der zur Neukalibrierung des Schwellenwerts führt, ist noch nicht gänzlich erforscht. Die akute Änderung scheint über myelinisierte Nervenfasern übermittelt zu werden, wohingegen unmyelinisierte Fasern bei chronischer Hypertonie eine Rolle spielen. Eine Beschädigung der Barorezeptoren, eine Versteifung der arteriellen Gefäßwand im Bereich des Karotissinus und genetisch festgelegte Eigenschaften der Rezeptoren werden für das chronische Resetting der Barorezeptoren infolge einer persistierenden Blutdruckerhöhung verantwortlich gemacht (Kougias *et al.*, 2010).

Den ersten Hinweis auf ein Resetting der Barorezeptoren fanden McCubbin *et al.* 1956 in einer Studie über die Barorezeptorfunktion von Hunden mit chronisch renaler Hypertonie. Sie konnten nachweisen, dass die Barorezeptoren dieser Tiere im Vergleich zu einer Gruppe normotensiver Hunde erst bei deutlich höheren Blutdruckwerten aktiviert wurden. Um eine Störung des Barorezeptorreflexes als Ursache der Grenzwertverschiebung auszuschließen,

prüften die Wissenschaftler während der Entwicklung der renalen Hypertonie wöchentlich den Barorezeptorreflex durch Verschluss der A. carotis. Sie konnten keinen Unterschied in der Reflexantwort und somit auch keine Störung im Barorezeptorreflex vor und während fortschreitender Hypertonie feststellen (McCubbin *et al.*, 1956).

Wichtige Aufgaben des Barorezeptorreflexes sind die kurzfristige Blutdruckregulation und die Stabilisierung des Blutdrucks im Bereich eines bestimmten Schwellenwerts. Die Rolle der Barorezeptoren für die langfristige Blutdruckregulation ist noch sehr umstritten. Tierversuche zeigten meist einen Anstieg des mittleren arteriellen Drucks kurz nach Denervierung der Barorezeptoren sowie eine vermehrte Blutdruckvariabilität. Ein paar Tage bis mehrere Wochen danach war die Blutdruckänderung fast vollständig reversibel. Aus diesen Ergebnissen folgerten die Forscher, dass die Barorezeptoren zwar für die kurzfristige Blutdruckregulation sowie für die Stabilisierung des Blutdrucks verantwortlich sind, aber keine bedeutende Aufgabe in der langfristigen Blutdruckregulation wahrnehmen (Cowley *et al.*, 1973; Saito *et al.*, 1986; Osborn & England, 1990; Thrasher, 2005; Kougias *et al.*, 2010). Untersuchungen an Menschen nach Barorezeptordenervierung im Rahmen von Tumorsektionen, Tumorbestrahlung oder Asthmatherapie zeigten jedoch nach kompletter Unterbindung der Barorezeptoren des Karotissinus langfristig erhöhte Blutdruckwerte (Holton & Wood, 1965; Sharabi *et al.*, 2003; Thrasher, 2005; Kougias *et al.*, 2010). Reversible Hypertonien wurden auf eine unvollständige Durchtrennung der Barorezeptoren zurückgeführt (Smit *et al.*, 2002). Folglich scheinen die Barorezeptoren und vor allem die Rezeptoren des *Sinus caroticus* beim Menschen nicht nur für die kurzfristige, sondern auch für die langfristige Blutdruckregulation eine entscheidende Rolle zu spielen (Smit *et al.*, 2002).

2.1.3 Definition der Barorezeptorsensitivität

Die Barorezeptorsensitivität (BRS) ist die Änderung des RR-Abstandes in Millisekunden (ms) pro Anstieg oder Abfall des Blutdrucks um einen Millimeter Quecksilbersäule (mmHg). Als RR-Abstand bezeichnet man im EKG das Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Kammererregungen, welche durch R-Zacken dargestellt werden. Zwischen den Abweichungen des RR-Abstandes und des systolischen Blutdrucks besteht eine lineare Beziehung (La Rovere *et al.*, 2008). Grafisch wird die Änderung des systolischen Blutdrucks auf der Abszisse gegen die Veränderung des RR-Intervalls auf der Ordinate aufgetragen. Die Steigung dieser entstehenden Regressionsgeraden gibt die BRS in ms/mmHg wieder. Eine steile Gerade stellt

die BRS eines gesunden Probanden dar (siehe Abb. 3), wohingegen eine flache Gerade für eine pathologische BRS steht (siehe Abb. 4) (La Rovere *et al.*, 2008).

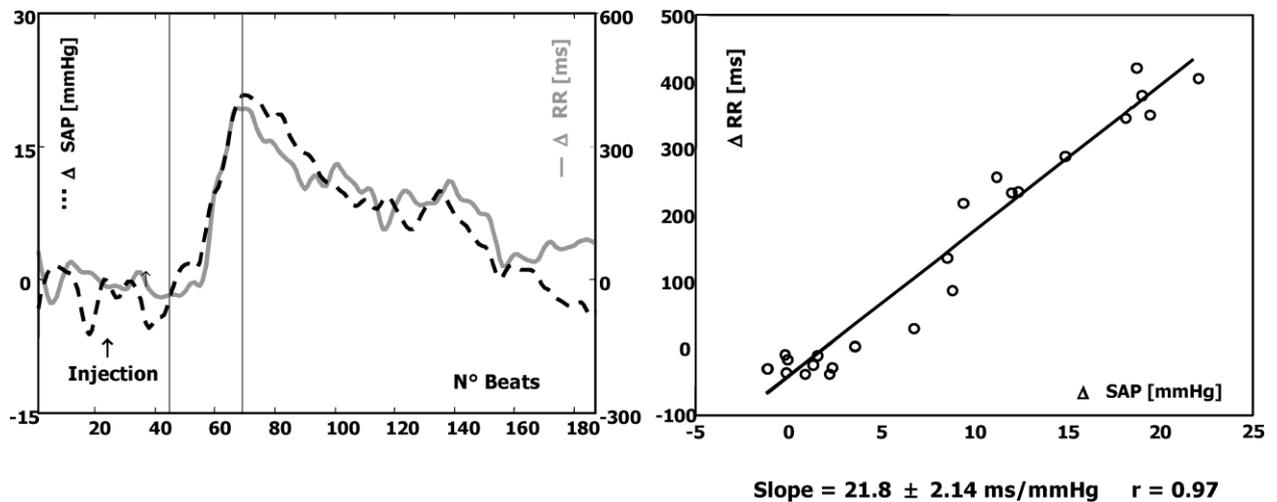


Abb. 3 Beispiel einer normalen Barorezeptorsensitivität (La Rovere *et al.*, 2008)

Das linke Bild zeigt die kontinuierlichen Änderungen des systolischen arteriellen Blutdrucks (SAP) (gestrichelte Linie) sowie des RR-Intervalls (durchgehende Linie). Zur Berechnung der Regressionsgeraden des rechten Bildes wurden die Messwerte vom Beginn bis zum Ende der Zunahme des systolisch arteriellen Blutdrucks mit gleichzeitiger Verlängerung des RR-Intervalls verwendet (Messpunkte zwischen den beiden vertikalen Linien). Eine Erhöhung des systolischen arteriellen Blutdrucks um über 20 mmHg geht zum Beispiel mit einer Zunahme des RR-Intervalls um 400 ms einher. Daraus berechnet sich eine Steigung von 21,8 ms/mmHg (La Rovere *et al.*, 2008).

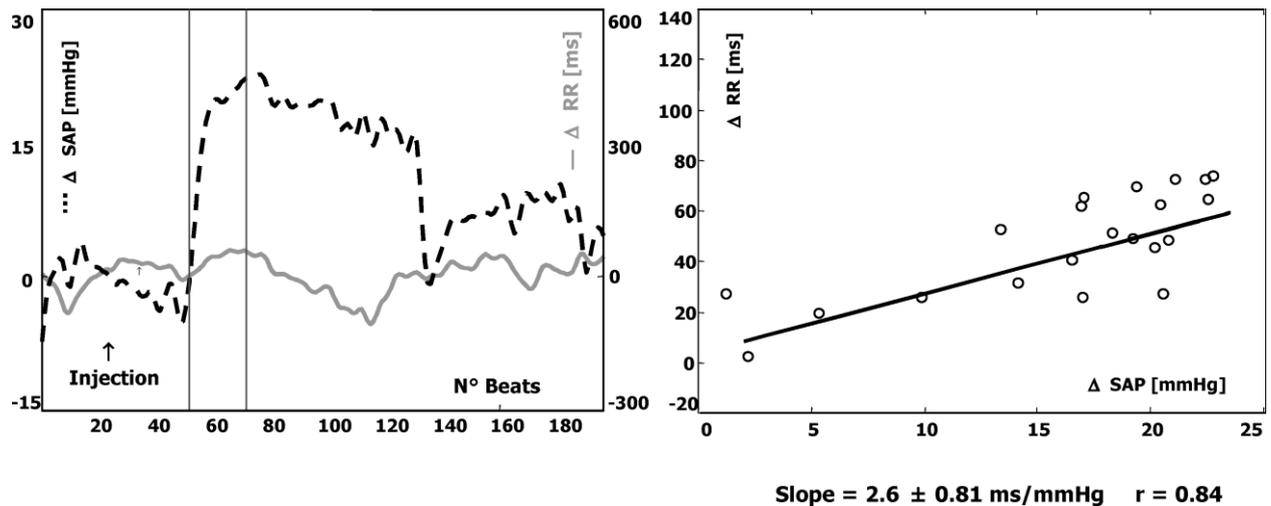


Abb. 4 Beispiel für eine pathologische Barorezeptorsensitivität (La Rovere *et al.*, 2008).

Entsprechend Abb. 3 sind im linken Bild die Änderungen des systolischen arteriellen Blutdrucks (SAP) sowie des RR-Intervalls wiedergegeben. Rechts ist die Regressionsgerade mit einer geringen Steigung von circa 2,6 ms/mmHg dargestellt. Diesmal wird der starke Blutdruckanstieg nur von einer sehr geringen Verlängerung des RR-Intervalls begleitet (La Rovere *et al.*, 2008).

Mit Hilfe der BRS kann die aktuelle Reaktion des Herzens auf Veränderungen des Blutdrucks und somit die Aktivität des Barorezeptorreflexes genauer beurteilt werden. Zusätzlich erlaubt die BRS eine Aussage über die Balance des parasympathischen und sympathischen Nervensystems im Rahmen der Blutdruckregulation (La Rovere, 2000). Kardos *et al.* untersuchten bei 1134 gesunden Probanden zwischen 18 und 60 Jahren die BRS mittels der Sequenzanalysemethode (siehe Kapitel 2.1.5). Sie konnten einen Normwert von 9,3 ms/mmHg (95 Prozent Konfidenzintervall 8,9 ms/mmHg; 9,6 ms/mmHg) nachweisen. Die separate Analyse der Messergebnisse in der Patientengruppe der 18 bis 29-Jährigen erbrachte einen Normwert von 14,0 ms/mmHg (95 Prozent Konfidenzintervall 13,1 ms/mmHg; 14,9 ms/mmHg) (Kardos *et al.*, 2001).

2.1.4 Pathophysiologie des Barorezeptorreflexes

Die BRS ist im Alter sowie bei verschiedenen Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz deutlich reduziert. Nimmt die BRS im Alter ab, spielen drei Faktoren eine wichtige Rolle:

- erhöhter oxidativer Stress

- vermehrte Gefäßwandversteifung
- verminderte cholinerge Reaktion des Herzens (Monahan, 2007).

Monahan *et al.* untersuchten die Wirkung von Ascorbinsäure auf die kardio-vagale BRS von acht jüngeren (mittleres Alter 23 ± 1 Jahr) und sieben älteren (mittleres Alter 63 ± 1 Jahr) Patienten. Vor der Infusion der Ascorbinsäure lag die kardio-vagale BRS der älteren Probanden um 56 Prozent unter der BRS der anderen Studiengruppe. Nach Infusion kam es bei den älteren Patienten im Gegensatz zu den jungen Testpersonen zu einem deutlichen Anstieg der kardio-vagalen BRS im Vergleich zum Ausgangswert (Monahan *et al.*, 2004). Auch Nightingale *et al.* konnten 2003 zeigen, dass die intravenöse Gabe von Ascorbinsäure die BRS von Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant verbessert, jedoch keinen Einfluss auf die BRS der gesunden Kontrollgruppe hat (Nightingale *et al.*, 2003). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der oxidative Stress ab einem bestimmten Schwellenwert zu einer Reduktion der BRS führt und damit auch für die Entwicklung der altersabhängigen Reduktion der BRS eine Rolle spielt (Monahan *et al.*, 2004; Monahan, 2007). Zusätzlich scheint auch eine Versteifung der Gefäßwand für die Verringerung der BRS im Alter mitverantwortlich zu sein. Durch arteriosklerotische Ablagerungen ist die Dehnbarkeit der Gefäßwand deutlich herabgesetzt. Dies hat bei Blutdruckerhöhung eine fehlende oder nur geringe Aktivierung der Barorezeptoren zur Folge (Thrasher, 2005; Monahan, 2007; Kaye & Esler, 2008; Kougiyas *et al.*, 2010). Durch den nicht vorhandenen beziehungsweise abgeschwächten negativen Feedbackmechanismus bewirkt ein Anstieg des arteriellen Drucks keine Senkung der Sympathikusaktivität. Der so entstehende erhöhte sympathische Tonus verursacht eine arterielle Hypertonie (Thrasher, 2005; Kougiyas *et al.*, 2010). Diese Theorie konnte durch Tiermodelle untermauert werden. Crandall *et al.* stellten zum Beispiel nach einer Verminderung der Dehnbarkeit der Gefäßwand der *A. carotis communis, interna* und *externa* durch speziell entwickelte Plastikklammern eine signifikante Erhöhung des mittleren arteriellen Drucks bei Hunden fest (Crandall *et al.*, 1957). Zusätzlich konnte Kezdi in einem Tiermodell nachweisen, dass erst die Unterbrechung der Nerven am Karotissinus zu einer Blutdruckerhöhung führt, wohingegen eine Verengung der *A. carotis interna* oder *externa* alleine keine Blutdruckänderung nach sich zieht. Somit verursacht nicht eine verminderte zerebrale Durchblutung, sondern eine Störung des Barorezeptorreflexes die Blutdruckerhöhung (Kezdi, 1960). Beim Menschen treten arteriosklerotische Ablagerungen im Alter häufig im Bereich des *Sinus caroticus* auf. Um eine ausreichende Durchblutung der Hirngefäße zu gewährleisten und damit das Risiko eines Schlaganfalls zu verringern, wird bei einer Stenose der *A. carotis* von über 70 Prozent auch bei fehlender Symptomatik die Indikation zur Operation gestellt (Schmid,

2003). Eine mögliche Art der Intervention ist die Endarteriektomie, bei der nach Präparation der *A. carotis communis*, *A. carotis interna* und *externa* sowie deren ersten Abgängen das stenosierte Gefäß durch einen Längsschnitt eröffnet wird. Nach Extraktion des arteriosklerotischen Plaques erfolgt der Verschluss mit Hilfe eines Patches (Roffi *et al.*, 2009) (siehe Abb. 5).

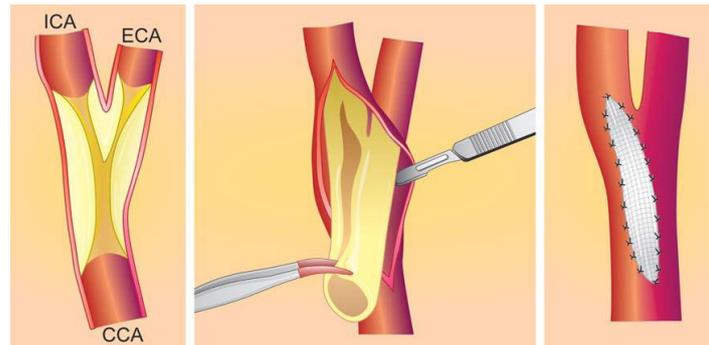


Abb. 5: Methode der Carotis Endarteriektomie (Roffi *et al.*, 2009)

ICA: Arteria carotis interna, ECA: Arteria carotis externa, CCA: Arteria carotis communis

Um die Auswirkungen einer Versteifung der Gefäßwand auf die BRS besser beurteilen zu können, wurden mehrfach Studien an Patienten vor und nach Endarteriektomie der *A. carotis* durchgeführt. 1981 konnten Tydén *et al.* bei einer Untersuchung von acht Patienten allerdings keine Änderung der BRS feststellen (Tydén *et al.*, 1981). Eine Studie an 25 Patienten vor und sechs Monate nach Endarteriektomie zeigte keine Blutdruckänderung, jedoch eine Verbesserung der BRS in 32 Prozent der Fälle (Dehn & Angell-James, 1987). Entsprechend diesen Ergebnissen wiesen zwei Untersuchungen sogar eine signifikante Besserung der BRS nach (Tydén *et al.*, 1980; Hirschl *et al.*, 1991). Dodds *et al.* zeigten zudem eine deutliche Reduktion des arteriellen Blutdrucks (-14,4 mmHg systolisch sowie -12,7 mmHg diastolisch) nach Endarteriektomie (Dodds *et al.*, 1997). Eine Langzeitstudie erbrachte den Beweis, dass es sich bei der Reduktion des Blutdrucks und der Verbesserung der BRS um langanhaltende Veränderungen handelt (Hirschl *et al.*, 1996).

Schließlich machen einige Forscher eine verminderte Aktivität der vagalen Efferenz für die reduzierte BRS im Alter mitverantwortlich. Sowohl eine Reduktion der Muskarinrezeptoren als auch eine verminderte Ansprechbarkeit des Herzens auf die Aktivierung dieser Rezeptoren und eine Reduktion der präsynaptischen Acetylcholinausschüttung scheinen hierbei eine wichtige Rolle zu spielen (Monahan, 2007). Oberhauser *et al.* etwa konnten belegen, dass es bei

über 70-jährigen Probanden zu einer deutlichen Abnahme der Acetylcholinausschüttung im Herzen und dadurch zu einer Reduktion der parasympathischen Aktivität kommt (Oberhauser *et al.*, 2001). Die Ausschüttung von Acetylcholin verursacht normalerweise eine Reduktion der Herzfrequenz über die Aktivierung von muskarinergen Rezeptoren. Im Alter ist dieser Effekt jedoch durch eine verminderte Zahl der Muskarinrezeptoren und einen Verlust ihrer Funktion deutlich abgeschwächt (Brodde *et al.*, 1998; Poller *et al.*, 1997).

Auch im Rahmen der arteriellen Hypertonie konnte bereits vor Jahren eine Änderung der BRS festgestellt werden. Tierversuche zeigten sowohl eine verminderte Aktivität des Barorezeptorreflexes als auch eine verspätete Aktivierung der Rezeptoren im Sinne eines Resettings bei hypertensiven im Vergleich zu normotensiven Kaninchen (Aars, 1968; West & Korner, 1974). Eine Untersuchung an 81 Probanden im Alter von 19 bis 66 Jahren mit einem mittleren arteriellen Druck zwischen 70 und 150 mmHg zeigte auch beim Menschen eine inverse Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und der BRS (Gribbin *et al.*, 1971) (siehe Abb. 6).

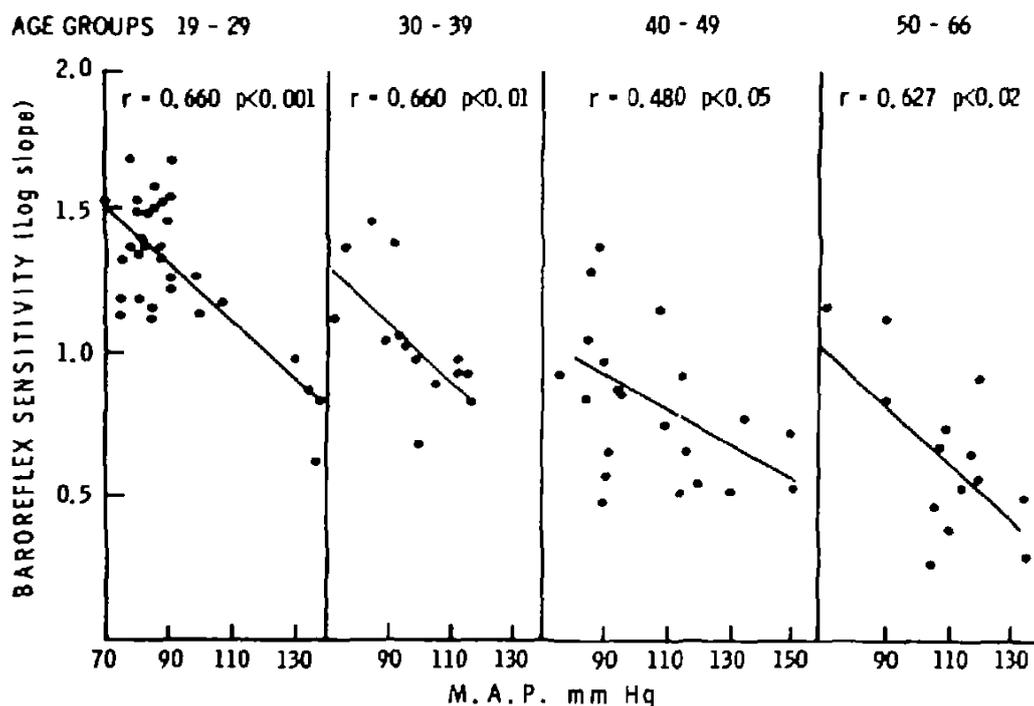


Abb. 6: Zusammenhang zwischen dem mittleren arteriellen Druck (M.A.P.) und der Barorezeptorsensitivität (Gribbin *et al.*, 1971)

Takeshita *et al.* gelang es, diese Ergebnisse sowohl bei Patienten mit ausgeprägter als auch bei Patienten mit grenzwertiger Hypertonie zu bestätigen (Takeshita *et al.*, 1975). Zusätzlich zur

Reduktion der BRS bei Hypertonie (Goldstein, 1983) konnte auch ein Resetting der Barorezeptoren in Richtung eines höheren Blutdrucks festgestellt werden (Eckberg, 1979). Die verringerte BRS lässt sich zum Teil durch eine verminderte Dehnbarkeit der Gefäßwand als Folge der Hypertonie und ein dadurch reduziertes Ansprechen der Barorezeptoren auf Blutdruckveränderungen erklären (Randall *et al.*, 1976; Honziková & Fiser, 2009). Diese Theorie wird ferner durch den Nachweis eines negativen Zusammenhangs zwischen Intima-Media-Dicke und BRS untermauert (Gianaros *et al.*, 2002; Lábrová *et al.*, 2005). Gleichzeitig zeigen mehrere Studien eine genetische Komponente der BRS (Parmer *et al.*, 1992; Jira *et al.*, 2010; Xing-Sheng *et al.*, 2010). So konnten Parmer *et al.* 1992 in einer Studie an 40 hypertensiven Patienten und 24 normotensiven Kontrollen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der BRS und einer positiven Familienanamnese für Hypertonie nachweisen. Sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei den hypertensiven Probanden war die BRS der Patienten mit positiver Familienanamnese im Gegensatz zu den Patienten mit negativer Familienanamnese deutlich reduziert (Parmer *et al.*, 1992). Verglichen mit normotensiven Probanden ohne bekannte Hypertonie in der Familie lag auch bei Iwase *et al.* die BRS normotensiver Probanden mit hypertensiven Verwandten deutlich niedriger. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch weder in den Blutdruckwerten noch in der Dehnbarkeit der Aorta (Iwase *et al.*, 1984). Auf Grund dieser Ergebnisse sehen Wissenschaftler die verminderte BRS nicht nur als Folge der Hypertonie, sondern machen sie auch für deren Entstehung mit verantwortlich. Eine Untersuchung an Kindern und Jugendlichen zeigte, dass es bereits bei einer „Weißkittelhypertonie“ zu einer Reduktion der BRS kommt (Honziková *et al.*, 2006). Diese Erkrankung wird auch isolierte klinische Hypertonie genannt und scheint häufig Vorläufer einer manifesten Hypertonie zu sein. Erhöhte Blutdruckwerte treten nur bei Arztbesuchen oder in der Klinik auf, bei ambulanter Messung liegen die Blutdruckwerte der Betroffenen im Normbereich (Khan *et al.*, 2007). Dass diese kurzfristigen Blutdruckerhöhungen bereits eine Veränderung der Gefäßwand und dadurch eine Reduktion der BRS bewirken, ist sehr unwahrscheinlich. Vielmehr untermauert diese Studie folgende Hypothese: Eine verminderte BRS kann nicht nur die Folge einer Hypertonie sein, sondern auch ihre Entstehung begünstigen (Honziková *et al.*, 2006; Honziková & Fiser, 2009). Higgins *et al.* stellten 1972 bei herzinsuffizienten Hunden nach Injektion von Phenylephrin einen deutlich geringeren Anstieg der BRS im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren fest ($3,3 \pm 0,5$ ms/mmHg versus $22,4 \pm 2,3$ ms/mmHg) (Higgins *et al.*, 1972). Dieses Ergebnis konnte durch weitere Studien an Tieren mehrfach bestätigt werden (White, 1981; Niebauer & Zucker, 1985; Wang *et al.*, 1990; Chen *et al.*, 1991). Bei herzinsuffizienten Hunden ist die BRS nicht nur verringert, sondern auf Grund eines Resettings wird der Barorezeptorreflex auch erst bei

höheren Blutdruckwerten aktiviert (Niebauer & Zucker, 1985; Wang *et al.*, 1990). Um die Änderungen des autonomen Nervensystems bei Herzinsuffizienz genauer beurteilen zu können, wurden herzinsuffizienten Hunden sowie gesunden Kontrolltieren einzeln Atropin und Metoprolol verabreicht. Gleichzeitig dokumentierten die Forscher die Veränderung der Herzfrequenz (Chen *et al.*, 1991). Atropin, ein Parasympatholytikum, verringert die Wirkung des Parasympathikus und bewirkt somit einen Anstieg der Herzfrequenz. Metoprolol, als β_1 -Adrenorezeptorblocker, verringert dagegen die sympathische Wirkung am Herzen und führt dadurch zu einem Abfall der Herzfrequenz. Nach der Gabe von Atropin kam es bei den Kontrolltieren zu einem Anstieg der Ruheherzfrequenz um $115,8 \pm 36,7$ Prozent und damit zu einer signifikanten Herzfrequenzsteigerung, verglichen mit den herzinsuffizienten Tieren ($25,4 \pm 14,5$ Prozent). Metoprolol hingegen verursachte bei den herzinsuffizienten Hunden einen deutlich ausgeprägteren Herzfrequenzabfall als bei den gesunden Tieren. Die geringe Wirkung von Atropin und der deutliche Effekt von Metoprolol auf die Herzfrequenz bei herzinsuffizienten Tieren lässt darauf schließen, dass es bei Herzinsuffizienz zu einer Aktivierung des Sympathikus und einer Hemmung des Parasympathikus kommt (Chen *et al.*, 1991). Auch beim Menschen konnte eine Verringerung der BRS im Rahmen der Herzinsuffizienz mit Beteiligung des sympathischen und des parasympathischen Nervensystems festgestellt werden (Eckberg *et al.*, 1971; Goldstein *et al.*, 1975; Ellenbogen *et al.*, 1989; Sopher *et al.*, 1990; Marin-Neto *et al.*, 1991; Thames *et al.*, 1993; Mortara *et al.*, 1997). Interessanterweise ist die verringerte BRS bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz nach erfolgreicher Therapie mit Salzrestriktion, Diuretika und Bettruhe sowie Vasodilatoren zum Teil reversibel (Marin-Neto *et al.*, 1991). Zusätzlich konnten Wissenschaftler eine vollständige Reversibilität der veränderten BRS bei herzinsuffizienten Patienten nach einer Herztransplantation nachweisen. Die Normalisierung der BRS trat dabei bereits wenige Wochen nach der Transplantation auf. Diese kurze Zeitspanne spricht dafür, dass eher die neurohumoralen Veränderungen im Rahmen der Herzinsuffizienz als ein struktureller Defekt der Rezeptoren für die verminderte BRS verantwortlich sind (Ellenbogen *et al.*, 1989). Die klinische Relevanz der BRS konnten Mortara *et al.* verdeutlichen: Sie fanden heraus, dass eine verminderte BRS bei Herzinsuffizienz mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht (Mortara *et al.*, 1997). Die BRS kann aber nicht nur bei Patienten mit Herzinsuffizienz, sondern auch bei Patienten mit Herzinfarkt zur Risikoeinschätzung herangezogen werden. Takeshita *et al.* konnten mit Hilfe einer Untersuchung an neun Hunden mit akutem Verschluss der Koronararterien eine signifikante Reduktion der BRS bei akutem Myokardinfarkt nachweisen (Takeshita *et al.*, 1980). Auch bei Ratten war die BRS im ersten Monat nach Myokardinfarkt deutlich verringert, normalisierte sich dann jedoch innerhalb der ersten 56 Tage nach

Koronararterienverschluss (Krüger *et al.*, 1997). Eine Untersuchung an 21 gesunden Probanden und 32 Patienten nach Myokardinfarkt zeigte circa zwei Wochen nach dem ischämischen Ereignis eine signifikant reduzierte BRS bei den Herzinfarktpatienten im Vergleich zu den gesunden Probanden ($8,2 \pm 3,7$ ms/mmHg versus $12,3 \pm 2,9$ ms/mm Hg). Die BRS normalisierte sich jedoch rasch, so dass bereits nach drei Monaten bei beiden Gruppen fast identische Werte festgestellt werden konnten (Schwartz *et al.*, 1988). Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer deutlich reduzierten BRS nach Myokardinfarkt und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Kammerflimmern sowie von plötzlichem Herztod nachweisen (Billman *et al.*, 1982; La Rovere *et al.*, 1988; Farrell *et al.*, 1992; La Rovere *et al.*, 1998; La Rovere, 2000). Bei 17 Hunden wurde drei bis vier Wochen nach Myokardinfarkt eine Koronararterie für zwei Minuten verschlossen und gleichzeitig ein Stresstest durchgeführt. Hierbei trat bei elf Tieren Kammerflimmern auf, die anderen sechs zeigten keine Auffälligkeiten. Bei genauerer Betrachtung der drei Gruppen (a: Hunde mit Kammerflimmern und Myokardinfarkt; b: Hunde ohne Kammerflimmern mit Myokardinfarkt; c: gesunde Kontrollen) fiel auf, dass die Hunde der Gruppe a mit Abstand die niedrigste BRS aufwiesen (a: $4,60 \pm 1,77$ ms/mmHg; b: $10,95 \pm 4,68$ ms/mmHg; c: $20,49 \pm 8,59$ ms/mmHg) (Billman *et al.*, 1982). Eine prospektive Studie an 78 Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zeigte eine deutlich verringerte BRS bei Patienten mit plötzlichem Herztod. Während des zweijährigen Studienzeitraums verstarben sechs Probanden auf Grund von kardiovaskulären Veränderungen. Bei ihnen war die BRS im Vergleich zu den restlichen Probanden deutlich reduziert ($2,4 \pm 1,7$ ms/mmHg versus $8,2 \pm 4,8$ ms/mmHg) (La Rovere *et al.*, 1988).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die BRS nach Herzinfarkt reduziert ist und einen wichtigen Marker zur Risikoeinschätzung für das Auftreten sowohl von Kammerflimmern als auch von plötzlichem Herztod darstellt. Die BRS besitzt eine höhere prognostische Aussagekraft als andere, bisher verwendete Marker, wie etwa die Auswurffraktion des linken Ventrikels oder die Herzratenvariabilität (Farrell *et al.*, 1992).

2.1.5 Messmethoden des Barorezeptorreflexes

Zur Messung der BRS wurden im Laufe der Jahre verschiedene Methoden entwickelt. Neben invasiven Verfahren, wie der Phenylephrin-Methode, gibt es zahlreiche nicht-invasive Möglichkeiten, die entweder die BRS in Ruhe oder nach Provokation erfassen. Da die Aktivität der Barorezeptoren durch sehr viele Faktoren, wie zum Beispiel Unruhe und Atmung, beeinflusst werden kann, ist es, unabhängig von der Messmethode, empfehlenswert, die

Untersuchung in einem ruhigen Raum durchzuführen, damit die Testpersonen nicht abgelenkt werden. Die Probanden sollten sich vor der Messung ein paar Minuten entspannen und zur Ruhe kommen, da auch körperliche Aktivität die Resultate verändert. Die Untersuchung kann sowohl bei spontaner Atmung als auch unter einer kontrollierten Atemfrequenz durchgeführt werden.

2.1.5.1 Invasive Messmethoden

1969 haben Smyth *et al.* erstmals die BRS durch die intravenöse Verabreichung von Angiotensin, einem Vasokonstriktor, an 13 freiwilligen Probanden untersucht (Smyth *et al.*, 1969). Angiotensin führt über eine Gefäßverengung zu einer Blutdruckerhöhung. Die darauf folgende Abnahme der Herzfrequenz wird durch den Barorezeptorreflex übermittelt (Smyth *et al.*, 1969). Da Angiotensin nicht nur eine vasokonstriktive Wirkung auf die Gefäße hat, sondern auch die kardiale Kontraktilität beeinflusst und somit die Berechnung der BRS verfälschen könnte, wird es inzwischen meist durch Phenylephrin, ein Sympathomimetikum, ersetzt. Dieser α_1 -Adrenorezeptor-Agonist bewirkt über die Aktivierung der α -Rezeptoren fast ausschließlich eine Konstriktion der Gefäße. Während der Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms und einer kontinuierlichen Blutdruckmessung erhalten die Probanden wiederholt Injektionen mit Phenylephrin, beginnend mit ein bis zwei $\mu\text{g}/\text{kg}$, bis zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 20 bis 30 mmHg (La Rovere *et al.*, 2008). Nach Injektion dieses vasokonstriktiven Medikaments kommt es vor allem durch eine gesteigerte parasymphatische Aktivität reflektorisch zu einer Verlängerung des RR-Abstands.

Vasodilatoren (zum Beispiel Nitroglycerin) werden verwendet, um auch den sympathischen Arm des Barorezeptorreflexes quantifizieren zu können. Derartige Medikamente bewirken durch eine Erweiterung der Gefäße einen deutlichen Blutdruckabfall, dem vor allem eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems mit Verkürzung des RR-Intervalls entgegenwirkt (Osculati *et al.*, 1990; Eckberg & Sleight, 1992; La Rovere *et al.*, 2008).

Die Aussagekraft dieser Messmethode wird jedoch durch die nicht ganz selektive Wirkung der vasoaktiven Medikamente, welche gleichzeitig die kardiopulmonalen Rezeptoren aktivieren, verringert. Auch eine direkte Wirkung sowohl auf das zentrale Nervensystem als auch auf den Sinusknoten ist nicht ganz auszuschließen (Eckberg & Sleight, 1992; La Rovere *et al.*, 2008).

2.1.5.2 Nicht-invasive Messmethoden

Neben dem genannten invasiven Untersuchungsverfahren gibt es zahlreiche nicht-invasive Messmethoden der BRS. Einerseits besteht die Möglichkeit, die BRS nach Provokation zu messen. Häufig verwendete Methoden sind hier das Vasalva-Manöver, die sogenannte „neck-chamber“-Methode und der Kipptisch. Da die Barorezeptoren bereits bei kleinen Blutdruckschwankungen reagieren, kann andererseits auch die spontane Aktivität des Barorezeptorreflexes mit Hilfe der Sequenz- und Spektralanalyse berechnet werden.

2.1.5.2.1 Vasalva-Manöver

Das Vasalva-Manöver beschreibt die forcierte Ausatmung gegen einen erhöhten Widerstand, zum Beispiel bei gleichzeitig verschlossenem Mund und Nase. Hierbei kommt es zu einer Erhöhung des intrathorakalen und intraabdominellen Drucks. Die Reaktion des Herzkreislaufsystems auf dieses Manöver kann in vier Phasen eingeteilt werden:

- Direkt nach Beginn der forcierten Ausatmung kommt es zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks mit gleichzeitiger Abnahme der Herzfrequenz.
- Bei reduziertem venösen Rückfluss folgt eine Reduktion des Blutdrucks mit Erhöhung des Pulses. Eine partielle bis komplette Erholung des arteriellen Blutdrucks auf Normwerte schließt sich an.
- Direkt nach Beendigung der forcierten Expiration tritt ein sehr kurzer, erneuter Abfall des Blutdrucks mit gleichzeitigem Anstieg der Herzfrequenz auf.
- Schließlich kommt es zu einem anhaltenden Anstieg des arteriellen Blutdrucks mit Reduktion der Herzfrequenz (Eckberg & Sleight, 1992).

Zur Messung der BRS wird das Vasalva-Manöver mehrfach hintereinander in liegender Position mit gleichzeitiger Dokumentation des kontinuierlichen Blutdrucks sowie eines Elektrokardiogramms durchgeführt. Mit Hilfe der Regressionsgeraden der Änderungen von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz während der vierten Phase des Vasalva-Manövers wird die BRS berechnet (La Rovere *et al.*, 2008). Gerade bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkt ist eine Darstellung der Phase vier des Vasalva-Manövers häufig nicht möglich und dadurch der Einsatz dieser Untersuchungsmethode begrenzt (Raczak *et al.*, 2001; La Rovere *et al.*, 2008). Zusätzlich bestehen sehr große Unterschiede in der Ausführung des Manövers. So kann etwa die forcierte Expiration im Anschluss an eine maximale, tiefe oder normale Inspiration stattfinden. Diese Variabilität im Untersuchungsaufbau erschwert die

Interpretation der Ergebnisse und den Vergleich mit anderen Messungen (Eckberg & Sleight, 1992; La Rovere *et al.*, 2008).

2.1.5.2.2 „Neck-chamber“-Methode

Die „neck-chamber“-Methode ist ein Beispiel für die mechanische Beeinflussung des Barorezeptorreflexes. Auf die Halsregion wird hierbei von außen ein positiver oder negativer Druck ausgeübt und dadurch die Aktivität des Barorezeptors beeinflusst. Eine Erhöhung des äußeren Drucks bewirkt eine Abnahme des arteriellen Drucks und damit eine Reduktion der Aktivität der Barorezeptoren mit Förderung des Sympathikus und gleichzeitiger Steigerung des Pulses. Wirkt dagegen ein negativer Druck auf die Halsregion, kommt es zu einem Anstieg des arteriellen Drucks mit Aktivierung der Barorezeptoren und simultaner Senkung der Herzfrequenz. Die Steigung der Regressionsgeraden aus der Änderung des RR-Intervalls und dem Druck der „neck-chamber“ ergibt die BRS. Ein großer Vorteil dieser Methode ist die weite Druckspanne, die zur Messung der BRS verwendet werden kann. Leider ist das Tragen der „neck-chamber“ äußerst unangenehm, so dass diese Methode vor allem in der Forschung Verwendung findet (Eckberg & Sleight, 1992; La Rovere *et al.*, 2008).

2.1.5.2.3 Sequenzanalyse

Die Sequenzanalyse oder auch „time domain“-Methode ist ein computergestütztes Verfahren zur Messung der spontanen BRS. Aus einer zehnmütigen bis 24-stündigen Aufzeichnung von Herzfrequenz und kontinuierlichem Blutdruck werden die Sequenzen von mindestens drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen ermittelt, bei denen ein synchroner Abfall oder Anstieg des systolischen Blutdrucks sowie des RR-Intervalls auftritt (Hohage & Gerhardt, 2000; Persson *et al.*, 2001; La Rovere *et al.*, 2008). Die Grenzwerte zur Registrierung der Änderung des Blutdrucks und des Pulsintervalls betragen einen Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) sowie sechs Millisekunden (ms). Entsprechend der Phenylephrin-Methode wird auch bei diesem Verfahren die BRS durch die Steigung der Regressionsgeraden aus Änderung von RR-Intervall und Blutdruck wiedergegeben (Hohage & Gerhardt, 2000; Persson *et al.*, 2001) (siehe Abb. 7).

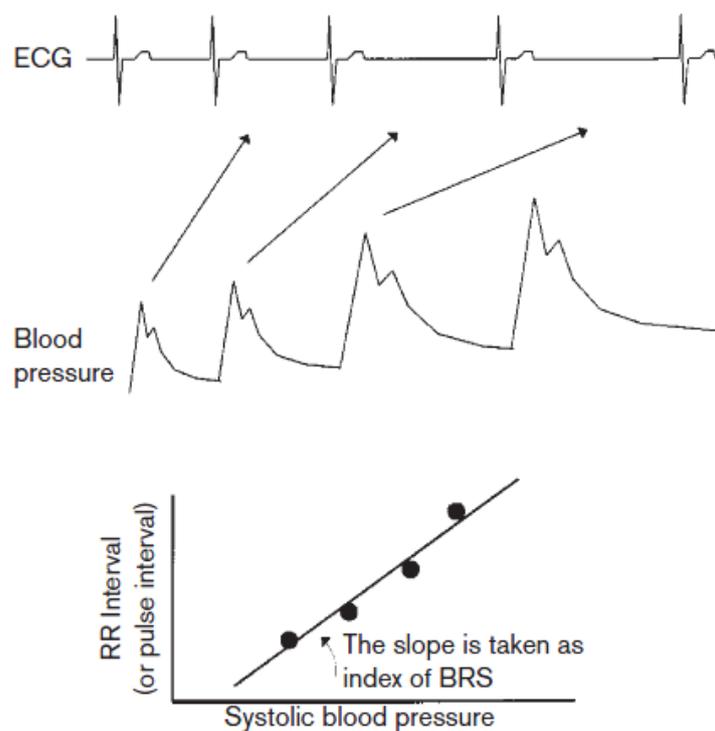


Abb. 7 Darstellung der Berechnung der Barorezeptorsensitivität mit Hilfe der Sequenzanalyse (Persson *et al.*, 2001)

ECG: electrocardiogram

Die computergestützte und damit standardisierte Aufzeichnung und Auswertung ist ein großer Vorteil dieser Methode, denn dadurch können individuelle Messfehler größtenteils verhindert werden. Zusätzlich kann die Reaktion der Barorezeptoren auf eine Abnahme oder Zunahme des Blutdrucks getrennt gemessen und somit die unterschiedliche Intensität der Reizantwort der Barorezeptoren auf Blutdruckänderungen berücksichtigt werden (La Rovere *et al.*, 2008).

2.1.5.2.4 Spektralanalyse

Die Nutzung der Spektralanalyse zur Ermittlung der BRS beruht auf der Annahme, dass jede Abweichung des Blutdrucks über den Barorezeptorreflex eine entsprechende Änderung des Pulsintervalls auf der gleichen Frequenz bewirkt. Hierbei lassen sich einerseits Schwankungen bei circa 0,1 Hertz (Hz) im Bereich des „low frequency“-Bandes (LF) (0,04 – 0,15 Hz) sowie andererseits Abweichungen im Bereich des „high frequency“-Bandes (HF) (0,15 – 0,40 Hz) unterscheiden (La Rovere *et al.*, 2008). Letztere treten vor allem bei vermehrter Aktivität der Atmung auf. Zur Berechnung der BRS bei der Spektralanalyse gibt es verschiedene Ansätze.

1988 beschrieben Pagani *et al.* erstmals den α -Index als ein Maß für die BRS. Abhängig von dem verwendeten Frequenzband können zwei α -Indices unterschieden werden: α -LF und α -HF. Die Quadratwurzel aus dem Quotienten von Pulsintervall und systolischem Blutdruck des jeweiligen Frequenzbandes ergibt den entsprechenden α -Index (Pagani *et al.*, 1988; Hohage & Gerhardt, 2000; Persson *et al.*, 2001; La Rovere *et al.*, 2008). Voraussetzung für diese Berechnung ist eine Kohärenz des Pulsintervalls und des Blutdrucks von über 0,5 sowie das Fehlen von Artefakten im Messbereich. Bereits vereinzelt auftretende Extrasystolen können das Messergebnis sehr stark beeinflussen. Zusätzlich ist es bei dieser Methode nicht möglich, die Antwort der Barorezeptoren auf eine Zunahme oder eine Abnahme des Blutdrucks getrennt zu berechnen (Persson *et al.*, 2001; La Rovere *et al.*, 2008).

2.2 Herzfrequenzvariabilität

2.2.1 Definition der Herzfrequenzvariabilität

Als Herzratenvariabilität (HRV) oder Herzfrequenzvariabilität bezeichnet man die Summe der Schwankungen der aktuellen Herzfrequenz sowie des RR-Intervalls (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Sztajzel, 2004). Die kontinuierlichen Änderungen der Herzfrequenz sind eine Folge der Reaktion des sympathischen und parasympathischen Arms des autonomen Nervensystems auf aktuelle Reize. Bei einem gesunden Herzen mit intaktem autonomen Nervensystem schwankt der Puls als Zeichen der Balance zwischen parasympathischem und sympathischem Nervensystem ständig. Ein Defekt des autonomen Nervensystems, bei dem einer der beiden Arme überwiegt, führt dagegen zu geringeren Fluktuationen der Pulsrate und somit zu einer reduzierten HRV. Aktivierungen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems bewirken Änderungen des Pulses auf unterschiedlichen Frequenzen (Rajendra Acharya *et al.*, 2006). Oszillationen der Herzrate bei einer Frequenz von 0,04 – 0,15 Hz („low frequency“), spiegeln die Aktivität des sympathischen Nervensystems wider. Dagegen bewirkt das parasympathische Nervensystem Abweichungen des Pulses im Bereich der „high frequency“ bei 0,15 – 0,4 Hz. Dadurch ist es möglich, die Pulsschwankungen den entsprechenden Teilen des autonomen Nervensystems genau zuzuordnen. Die HRV ist ein guter, nicht-invasiver Marker zur Bestimmung des aktuellen Tonus des autonomen Nervensystems sowie des Gleichgewichts zwischen sympathischem und parasympathischem

Arm (Sztajzel, 2004). Sie wird aus den Änderungen der Abstände zwischen den einzelnen Herzschlägen mit Hilfe eines Elektrokardiogramms berechnet.

2.2.2 Physiologie der Herzfrequenzvariabilität

Die HRV zeigt einen zirkadianen Rhythmus mit tagüber höheren Werten im Bereich der „low frequency“ und nachts vermehrter Fluktuation innerhalb der „high frequency“ (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Zusätzlich konnten unter anderem Bonnemeier *et al.* eine kontinuierliche Abnahme der HRV im Alter feststellen (Davy *et al.*, 1998; Bonnemeier *et al.*, 2003; Rajendra Acharya *et al.*, 2006). Körperlich aktive Personen zeigten außerdem eine höhere HRV als sportlich inaktive Probanden der gleichen Altersgruppe (Davy *et al.*, 1998). Die einzelnen Komponenten der HRV werden durch unterschiedliche Reize beeinflusst. So kommt es etwa bei stehender Position sowie körperlicher und geistiger Anstrengung zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und damit zu einer Erhöhung der LF. Kontrollierte Atmung und einzelne Stimuli, wie Kälte im Gesicht oder Drehbewegungen, führen zu einer Erhöhung des parasympathischen Tonus und dadurch zu einem Anstieg der HF (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

2.2.3 Pathophysiologie der Herzfrequenzvariabilität

Verschiedene Erkrankungen, wie zum Beispiel Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder diabetische Nephropathie, bewirken eine Änderung der HRV. Im Rahmen der Framingham-Studie untersuchten Singh *et al.* 931 Männer und 1.111 Frauen, um einen eventuellen Unterschied zwischen der HRV normotensiver und hypertensiver Probanden aufzudecken. Sie konnten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine deutlich reduzierte HRV sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Hypertonie nachweisen. Des Weiteren fiel eine Abhängigkeit zwischen der verminderten HRV und dem Risiko für die Entstehung einer Hypertonie bei normotensiven Männern auf (Singh *et al.*, 1998). Bei einem Herzinfarkt verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem in Richtung Sympathikus. Zusätzlich scheint der Sinusknoten weniger auf die Reize des autonomen Nervensystems zu reagieren (Task Force of The European Society of

Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Beides verursacht eine Reduktion der HRV. Eine niedrige HRV ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod verbunden und daher ein guter Marker zur Abschätzung der Prognose nach Herzinfarkt (La Rovere *et al.*, 2001). Auch im Rahmen einer Herzinsuffizienz ist die HRV herabgesetzt. Bei stark fortgeschrittener Erkrankung mit deutlich verminderter HRV konnte bei vielen Patienten trotz klinischer Zeichen sympathischer Aktivität, wie Tachykardie oder erhöhte Katecholaminkonzentration, kein Potential der LF festgestellt werden. Dieses Phänomen ist auf eine drastisch reduzierte Antwort des Sinusknotens auf Reize des autonomen Nervensystems bei fortdauernder sympathischer Aktivität zurückzuführen (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Neben kardialen Erkrankungen führen auch Störungen des Nervensystems zu einer Abnahme der HRV. So kommt es beispielsweise im Rahmen der diabetischen Neuropathie zur Reduktion der HRV. Interessanterweise geht eine verminderte HRV teilweise bereits klinischen Symptomen der diabetischen Neuropathie voraus (Pfeifer *et al.*, 1982; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Rajendra Acharya *et al.*, 2006).

2.2.4 Messmethoden der Herzfrequenzvariabilität

Die Berechnung der HRV beruht auf der Analyse des Abstands zwischen normalen QRS-Komplexen, die durch eine Erregung des Sinusknotens entstanden sind. Dadurch kann die HRV nur bei Patienten mit Sinusrhythmus und einer geringen Anzahl von Extrasystolen bestimmt werden (Sztajzel, 2004). „Time domain“ und „frequency domain“ sind Messmethoden, die am häufigsten zur Bestimmung der HRV verwendet werden. Diese Untersuchungstechniken können entweder in Ruhe oder während diverser Provokationen wie etwa Valsalva-Manöver, Kipptisch oder Infusion von Phenylephrin durchgeführt werden. Zusätzlich kann die HRV sowohl im Rahmen einer Kurzzeit- als auch bei einer Langzeitmessung berechnet werden. Bei kurzer Messdauer findet die „frequency domain“ und bei längerer Messdauer die „time domain“-Methode bevorzugt Verwendung (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Um die HF-Komponente bestimmen zu können, sind Messungen von circa einer Minute notwendig. Dagegen erfordert die Analyse der LF eine Messdauer von mindestens zwei Minuten (Task Force of The European Society of Cardiology and The North

American Society of Pacing and Elektrophysiology, 1996). Für aussagekräftige Messergebnisse sollten die einzelnen Untersuchungen stets in vergleichbarer Umgebung stattfinden.

2.2.4.1 Time domain

Die „time domain“-Methode oder Sequenzanalyse bestimmt die Änderungen der Herzfrequenz eines bestimmten Zeitraums beziehungsweise den Abstand zwischen aufeinander folgenden QRS-Komplexen, die durch die Erregung des Sinusknotens entstanden sind (NN-Intervall) (Sztajzel, 2004). Zwei Bestandteile der HRV der „time domain“ können unterschieden werden: Kurz- und Langzeitvariabilität.

Die Kurzzeitvariabilität spiegelt schnelle Fluktuationen der Herzfrequenz wider. Dagegen entspricht die Langzeitvariabilität langsamen Änderungen der Pulsrate mit weniger als sechs Änderungen pro Minute (Rajendra Acharya *et al.*, 2006). Zur Beurteilung der HRV mit Hilfe der „time domain“-Methode werden vor allem fünf Werte berechnet: Diese beziehen sich entweder auf den NN-Abstand beziehungsweise die aktuelle Herzfrequenz selbst (SDNN, SDANN, SD) oder auf die Differenz der NN-Intervalle (RMSSD und pNN50) (siehe Tab. 1) (Sztajzel, 2004).

Tab. 1 Variablen der „time domain“-Methode (Sztajzel, 2004)

Messwerte	Definition	Einheit
SDNN	Standardabweichungen aller NN-Intervalle	Millisekunden
SDANN	Standardabweichung des Mittelwerts der NN-Intervalle aller Segmente (Dauer: fünf Minuten)	Millisekunden
SD	Standardabweichung der Unterschiede zwischen aufeinander folgenden NN-Intervallen	Millisekunden
RMSSD	Wurzel des quadratischen Mittelwerts aller Differenzen benachbarter NN-Intervalle	Millisekunden
pNN50	Prozentsatz der Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen, die länger als 50 ms sind	Prozent

SDNN ermöglicht eine Abschätzung der HRV über den gesamten Messzeitraum. Dieser Messwert ist stark von der Dauer der Aufzeichnung abhängig, so dass man einzelne SDNN Werte nur bei identischer Messdauer miteinander vergleichen darf (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Dank der SDANN Variable kann eine Aussage über die Langzeitkomponente der HRV getroffen werden. SD spiegelt die tageszeitlichen Änderungen der HRV wider. Eine genauere Beurteilung der Kurzzeitkomponente der HRV ist durch RMSSD und pNN50 möglich. Beide sind vom Tageszeitpunkt unabhängig und beschreiben vor allem Änderungen des parasympathischen Nervensystems. Auf Grund seiner besseren statistischen Aussagekraft sollte RMSSD dem Messwert pNN50 vorgezogen werden (Sztajzel, 2004). Vorhofflimmern und Sick Sinus Syndrom führen durch vermehrte Variabilität des RR-Intervalls zu einer Erhöhung der gerade beschriebenen Variablen. Dagegen bewirkt eine verminderte Variabilität des RR-Intervalls wie bei Linksschenkelblock oder Kardiomyopathie eine Abnahme dieser Werte (Rajendra Acharya *et al.*, 2006).

Die Abfolge der NN-Abstände kann auch durch geometrische Modelle dargestellt werden. Diese werden durch reduzierte Messqualität nur gering beeinflusst, erfordern jedoch eine Messdauer von mindestens 20 Minuten (Sztajzel, 2004). Die Normwerte der einzelnen Variablen sind in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 2 Normwerte der Variablen der Sequenzanalyse (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Messwert	Einheit	Normwert (Mittelwert \pm Standardabweichung)
SDNN	ms	141 \pm 39
SDANN	ms	127 \pm 35
RMSSD	ms	27 \pm 12

2.2.4.2 Frequency domain

Die „frequency domain“-Methode oder auch Analyse der spektralen Leistungsdichte beschreibt die periodischen Schwankungen der Herzfrequenz aufgeteilt auf verschiedene Frequenzen (Sztajzel, 2004). Zusätzlich gibt die Methode die Intensität der Pulsänderungen der jeweiligen Frequenzbänder an. Um die Messungen vom Zeitbereich in den Frequenzbereich umzuwandeln, können entweder nicht-parametrische Tests, wie die Fast Fourier Transformation (FFT), oder parametrische Methoden, wie der Algorithmus der Adaptiven Autoregressiven Parameter, verwendet werden. Das Analysespektrum erstreckt sich von 0 bis 0,5 Hertz und kann in die vier Frequenzbanden „ultra low frequency“ (ULF), „very low frequency“ (VLF), „low frequency“ (LF) und „high frequency“ (HF) eingeteilt werden (siehe Tab. 3), wobei ULF nur während Langzeitmessungen registriert werden kann (Sztajzel, 2004).

Tab. 3 Erläuterung der Variablen der „frequency domain“-Methode (Sztajzel, 2004)

Messwerte	Definition	Frequenzen	Einheit
Total power	Intensität aller NN-Intervalle	< 0,4 Hz	ms ²
ULF	Ultra low frequency	< 0,003 Hz	ms ²
VLF	Very low frequency	0,003 – 0,04 Hz	ms ²
LF	Low frequency	0,04 – 0,15 Hz	ms ²
HF	High frequency	0,15 – 0,4 Hz	ms ²
LF/HF	Verhältnis low zu high frequency		

Neben der Frequenz werden die spektralen Komponenten auch bezüglich ihrer Amplitude beurteilt. Diese wird durch die Leistungsdichte jeder einzelnen Komponente berechnet. Die Leistungen der einzelnen Frequenzbänder werden als Absolutwerte in Quadratmillisekunden (ms²) angegeben. Um die Auswirkungen von Artefakten und Änderungen der Gesamtintensität

zu reduzieren, werden zusätzlich die normalisierten Werte der HF und LF in Prozent berechnet. Sie stellen das Verhältnis der jeweiligen Komponente zur Gesamtintensität abzüglich der VLF dar (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Elektrophysiology, 1996; Sztajzel, 2004). Die „high frequency“ ist ein Marker der Aktivität des parasympathischen Nervensystems und wird durch die Atmung beeinflusst. Sie zeigt eine gute Korrelation zu den Variablen pNN50 und RMSSD der „time domain“-Analyse (Sztajzel, 2004). Die Aktivität des sympathischen Nervensystems gibt die „low frequency“ wieder. Ein guter Messwert zur Bestimmung des Gleichgewichts zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem ist der Quotient LF/HF. Dieser sollte bei einem gesunden Erwachsenen in Ruhe zwischen eins und zwei liegen (Sztajzel, 2004). Die Bedeutung der „very low frequency“ ist noch nicht vollkommen geklärt. Sie scheint langsamere Regulationsmechanismen wie das Renin-Angiotensin-System beziehungsweise die Thermoregulation widerzuspiegeln (Rajendra Acharya *et al.*, 2006). Die Summe aller vier Frequenzbänder gibt die gesamte Leistung wieder und wird als „total power“ bezeichnet. Sie ist vergleichbar mit SDNN der Sequenzanalyse (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Elektrophysiology, 1996; Sztajzel, 2004). Tab. 4 beschreibt die Normwerte der einzelnen Parameter der Spektralanalyse.

Tab. 4 Normwerte der Variablen der „frequency domain“-Analyse (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Elektrophysiology, 1996)

Messwert	Einheit	Normwert (Mittelwert \pm Standardabweichung)
Total power	ms ²	3466 \pm 1018
LF (Absolutwert)	ms ²	1170 \pm 416
HF(Absolutwert)	ms ²	975 \pm 203
LF (normalisierter Wert)	Prozent	54 \pm 4
HF (normalisierter Wert)	Prozent	29 \pm 3
LF/HF		1,5 – 2,0

2.3 Hypertonie

2.3.1 Definition

Im Kindes- und Jugendalter spricht man bei einem systolischen und diastolischen Blutdruck unter der 90. Perzentile von Normalwerten. Die zur Beurteilung des Blutdrucks verwendeten Perzentilen sind von Geschlecht, Alter und Größe abhängig. Liegt der systolische oder diastolische Blutdruckwert bei mindestens drei Messungen auf oder über der 95. Perzentile, besteht eine arterielle Hypertonie. Werte zwischen der 90. und 95. Perzentile werden als hoch normal bezeichnet und gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie einher (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004). Entsprechend den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga von Juni 2008 besteht bei Erwachsenen ab einem systolischen Blutdruck von 140 mmHg beziehungsweise einem diastolischen Blutdruck von 90 mmHg eine arterielle Hypertonie. Werte zwischen 130 – 139 mmHg systolisch und 85 – 89 mmHg diastolisch werden allgemein als hochnormale Blutdruckwerte bezeichnet (Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2008). Eine Übersicht über die Stadieneinteilung der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen gibt Tab. 5.

Tab. 5 Stadieneinteilung der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen (Luma & Spiotta, 2006; Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2008).

	Einteilung	systolische Werte	diastolische Werte
Kinder und Jugendliche	Normwerte	< 90. Perzentile	< 90. Perzentile
	Hochnormale Werte	90. – 95. Perzentile	90. – 95. Perzentile
	Hypertonie Grad 1	95. – 99. Perzentile plus 5 mmHg	95. – 99. Perzentile plus 5 mmHg
	Hypertonie Grad 2	≥ 99. Perzentile plus 5 mmHg	≥ 99. Perzentile plus 5 mmHg
Erwachsene	Optimalwerte	< 120 mmHg	< 80 mmHg
	Normwerte	120 – 129 mmHg	80 – 84 mmHg
	Hochnormale Werte	130 – 139 mmHg	85 – 89 mmHg
	Hypertonie Grad 1	140 – 159 mmHg	90 – 99 mmHg
	Hypertonie Grad 2	160 – 179 mmHg	100 – 109 mmHg
	Hypertonie Grad 3	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg

Im Hinblick auf die Ätiologie kann die arterielle Hypertonie in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt werden. Während die sekundäre Hypertonie durch andere organische Veränderungen bedingt ist, kann bei der primären oder auch essentiellen Hypertonie keine organische Ursache gefunden werden. Jedoch tritt diese Form familiär gehäuft auf.

2.3.2 Ätiologie

Die sekundäre Hypertonie ist die häufigste Ursache für erhöhte Blutdruckwerte in der Kindheit. In 60 – 70 Prozent der Fälle konnten pathologische Veränderungen des Nierenparenchyms festgestellt werden (Luma & Spiotta, 2006). Des Weiteren können zum Beispiel Nierenarterienstenosen, endokrinologische Erkrankungen, wie das Cushing Syndrom, oder auch kardiovaskuläre Veränderungen, wie die Aortenisthmusstenose, eine pathologische Erhöhung des Blutdrucks verursachen. Bei Jugendlichen und Erwachsenen besteht in 85 – 95 Prozent der Fälle eine primäre Hypertonie (Luma & Spiotta, 2006). Entscheidende Risikofaktoren für diese Hypertonieform sind ein erhöhter Body-Mass-Index und eine positive Familienanamnese (Luma & Spiotta, 2006). Patienten mit essentieller Hypertonie leiden häufig parallel unter dem sogenannten metabolischen Syndrom, welches das gleichzeitige Auftreten von Dyslipoproteinämie, essentieller Hypertonie, Hyperinsulinismus und vermehrter abdomineller Fettmasse beschreibt.

2.3.3 Komplikationen

Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung der arteriellen Hypertonie ist auf Grund eines signifikant erhöhten Risikos für die Entwicklung koronarer Herzerkrankungen dringend erforderlich. Zusätzlich zeigte eine Untersuchung an 2.445 Probanden, dass Kinder mit Hypertonie auch häufig im Erwachsenenalter unter erhöhten Blutdruckwerten leiden (Lauer & Clarke, 1989). Bei deutlicher, langandauernder Hypertonie kann es auch im Kindesalter bereits zu Folgeschäden anderer Organe kommen. So zeigen zum Beispiel knapp 40 Prozent der hypertensiven Kinder und Jugendlichen bereits eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Bei fortschreitender Hypertonie kann dies zu einer Herzinsuffizienz führen. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung zerebraler Komplikationen, wie etwa Krampfanfällen (Sorof *et al.*, 2003; Hanevold *et al.*, 2004; Luma & Spiotta, 2006).

2.4 Transplantation

1905 fand in Wien die erste experimentelle Herztransplantation an einem Hund statt (Medizinische Universität Wien). 62 Jahre später, am 3. Dezember 1967, transplantierte der Chirurg Christiaan Barnard im Grootte-Schuur-Krankenhaus in Kapstadt zum ersten Mal einem Menschen ein Herz. Bereits knapp zwei Wochen nach dem Eingriff verstarb der Patient Louis Washkansky. Im darauffolgenden Jahr wurden weltweit etwa 100 Herztransplantationen durchgeführt, welche die Patienten meist jedoch nur wenige Monate überlebten (Deutsche Stiftung Organtransplantation; Medizinische Universität Wien). Am Klinikum der Universität München erfolgte am 13. Februar 1969 die erste Herztransplantation in Deutschland. Erst nach Einführung wirksamer Immunsuppressiva Ende der 1980er Jahre wurden die Programme zur Herztransplantation in der Bundesrepublik erweitert. Die Anzahl der entsprechenden Transplantationen nahm über die Jahre deutlich zu. So transplantierten im Jahr 2010 Ärzte über 390 Herzen an 24 Kliniken in Deutschland (Deutsche Stiftung Organtransplantation). Weltweit wurden bis zum 30. Juni 2009 laut Jahresbericht 2010 der International Society for Heart and Lung Transplantation 88.736 Herztransplantationen sowie 3.546 Herzlungentransplantationen durchgeführt (Hertz *et al.*, 2010; Stehlik *et al.*, 2010; Christie *et al.*, 2010; Kirk *et al.*, 2010; Aurora *et al.*, 2010). Während in der Anfangszeit der Herztransplantationen die Einjahresüberlebensrate gerade 30 Prozent betrug (Overbeck, 2007), liegt derzeit die Überlebensrate nach einem Jahr bei circa 80 Prozent und nach zehn Jahren bei annähernd 50 Prozent (Stehlik *et al.*, 2010).

Bereits 1967 führte Adrian Kantrowitz am Maimonides Hospital in Brooklyn, New York, die erste Herztransplantation an einem drei Wochen alten Kind mit Trikuspidalatresie durch. Dr. Leonard Bailey etablierte 1985 die Herztransplantation als eine Therapieoption des hypoplastischen Linksherzsyndroms (Merrill *et al.*, 1991). Inzwischen wurden über 5.000 Herztransplantationen an Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren durchgeführt. Im Jahr 2008 erfolgten annähernd 500 Herztransplantationen an Kindern, über 100 davon bei Säuglingen. Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Herztransplantation ist stark vom Alter abhängig:

- Säuglinge: 18,3 Jahre
- Kinder zwischen ein und zehn Jahren: 15,5 Jahre
- Jugendliche zwischen elf und 17 Jahren: 11,3 Jahre (Kirk *et al.*, 2010).

Die häufigsten Ursachen für Herztransplantationen bei Kindern sind Kardiomyopathien und kongenitale Herzfehler. Seltene Gründe sind Herztumore, Koronararterienanomalien sowie therapieresistente und lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen. Bei angeborenen Herzfehlern mit irreversibler Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes, bei Mukoviszidose und idiopathischer pulmonaler Hypertonie ist eine Transplantation von Herz und Lunge notwendig. Seit 1982 wurden weltweit etwa 500 Herzlungenstransplantationen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt (Overbeck, 2007).

2.4.1 Operationsverfahren

Bei Herztransplantationen unterscheidet die Fachwelt zwischen einem orthotopen und einem heterotopen Ersatz. Das kranke Organ wird entweder explantiert und durch ein Spenderorgan an gleicher Stelle ersetzt (orthotop) oder das Transplantat wird unter Belassen des Empfängerherzens in die rechte Pleurahöhle implantiert und seitlich anastomosiert (heterotop). Heutzutage wird auf Grund deutlich schlechterer Ergebnisse des heterotopen Verfahrens fast nur noch die orthotope Herztransplantation durchgeführt. Die zwei am häufigsten verwendeten Methoden der orthotopen Herztransplantation sind die biatriale und die bicavale Technik. 1960 beschrieben Shumway und Lower zum ersten Mal die biatriale Methode, bei der das Empfängerherz auf mittlerer Vorhofebene abgesetzt wird und Aorta sowie Pulmonalarterie kurz über der Klappenebene durchtrennt werden (Lower & Shumway, 1960). Bei diesem Verfahren bleiben die Mündungen der Pulmonalvenen an der Rückwand des linken Vorhofs sowie die Eintrittsstellen der *Vena cava superior* und *inferior* in den rechten Ventrikel intakt (Hunt, 1998). Nach Exzision des erkrankten Organs werden die Vorhöfe des Spender- und Empfängerorgans anastomosiert und anschließend die Pulmonalarterie und Aorta vernäht. Bei dieser Methode kommt es, wahrscheinlich auf Grund der Verletzung der anatomischen Struktur der Vorhöfe, vermehrt zu Arrhythmien. Außerdem tritt häufig ein Funktionsverlust der Vorhöfe und eine Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz auf (el Gamel *et al.*, 1995). Unter Berücksichtigung dieser Komplikationen entwickelten Sarsam *et al.* 1990 eine neue Methode der orthotopen Herztransplantation: die sogenannte bicavale Technik (Sarsam *et al.*, 1993). Bei der Explantation des kranken Organs wird der komplette rechte Vorhof unter Durchtrennung der *Vena cava superior* und *inferior* entfernt. Auch der linke Vorhof wird unter Belassung eines kleinen Saums um die Mündungen der vier Pulmonalvenen nahezu vollständig exzidiert (el Gamel *et al.*, 1995). Durch den Erhalt anatomischer und funktioneller Integrität der Vorhöfe kommt es bei der bicavalen Methode seltener zu Arrhythmien und Mitral- oder

Trikuspidalklappeninsuffizienzen sowie zu einem reduzierten Bedarf an Schrittmachern oder Vasopressoren (Morgan & Edwards, 2005). Jacob und Sellke stellten in einem Vergleich der beiden Operationsverfahren zudem eine geringere perioperative Mortalität bei der bicavalen Methode fest. Im Langzeitverlauf unterschieden sich die beiden Techniken jedoch nicht. Nachteile der bicavalen Methode sind ein höherer technischer Anspruch und eine längere Ischämiezeit (Jacob & Sellke, 2009).

2.4.2 Immunsuppressive Therapie

Der Grad der Abstoßungsreaktion beeinflusst im höchsten Maße den Erfolg der Transplantation. Erst durch die genauere Erforschung der Abstoßungsreaktion und dank der Entwicklung potenter Immunsuppressiva konnten die Ergebnisse eines solchen Eingriffs deutlich verbessert werden. T-Zellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Abstoßungsreaktion, die eine Folge des Zusammenspiels des erworbenen und angeborenen Immunsystems darstellt. Über major Histokompatibilitätsantigene (MHC) werden den T-Zellen fremde Antigene präsentiert und die Abstoßungsreaktion wird eingeleitet. Eine Aktivierung der T-Zellen bewirkt eine Vermehrung und Umwandlung der Immunzellen in zytotoxische T-Zellen, die eine Zerstörung des fremden Gewebes hervorrufen. Zusätzlich stimulieren die T-Zellen die B-Zellen zur Antikörperbildung gegen das fremde Gewebe (Ingulli, 2010). Um diese Immunreaktion zu verhindern, werden Immunsuppressiva unterschiedlicher Stoffklassen und mit unterschiedlichen Wirkmechanismen eingesetzt. Über die ersten Tage bis Wochen nach Transplantation erfolgt eine Induktionstherapie, die anschließend von einer Erhaltungstherapie abgelöst wird.

Entscheidend für eine deutliche Verbesserung der immunsuppressiven Therapie war die Entwicklung des Calcineurininhibitors (CNI) Cyclosporin A 1976 durch Borel *et al.* (Borel *et al.*, 1994). Ein weiterer Calcineurininhibitor, der häufig zur Immunsuppression nach Transplantation verwendet wird, ist Tacrolimus (FK 705). Normalerweise führt die Verknüpfung der T-Zellen mit einem Komplex aus MHC und fremden Antigenen zu einer Aktivierung der Phosphatase Calcineurin, wodurch die Bildung von Interleukinen, unter anderem Interleukin-2, in den T-Zellen aktiviert wird. Cyclosporin und Tacrolimus bilden Komplexe mit Cyclophilin beziehungsweise mit dem FK506-Bindeprotein (FKBP-12) und hemmen auf diese Weise die Initialisierung von Calcineurin. Folglich wird die Bildung der Interleukine und somit die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen verhindert. Wie alle Immunsuppressiva erhöhen auch die CNI das Risiko für Infektionen und Malignome.

Zusätzlich rufen sie sowohl nephro- als auch neurotoxische Nebenwirkungen hervor. Des Weiteren können CNi zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus beitragen (Taylor *et al.*, 2005).

Eines der ersten immunsuppressiven Medikamente war das Prodrug Azathioprin, das im Körper zu der aktiven Substanz 6-Mercaptopurin umgewandelt wird. Als Purinanalogon wird es anstelle der Nukleotide in die RNS und DNS eingebaut und blockiert dadurch deren Synthese. Ferner verhindert es die Neusynthese von Purinen. Auf diese Weise hemmt Azathioprin die Proliferation und Differenzierung der Lymphozyten. Knochenmarkdepression, Cholestase und Funktionsstörungen der Leber können bei einer Behandlung mit Azathioprin als Nebenwirkungen auftreten (Taylor *et al.*, 2005).

Weitere Proliferationshemmer neben Azathioprin sind Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat-Natrium. Sie werden im Körper sofort in Mycophenolsäure umgewandelt und hemmen reversibel die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, ein entscheidendes Enzym in der *de novo* Synthese von Guanosin. Guanosin kann in den Lymphozyten, im Gegensatz zu anderen Zelltypen, nur über die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase gebildet werden. Folglich verhindert Mycophenolsäure die DNS-Synthese vor allem in den Lymphozyten und führt dadurch zu einer selektiven Proliferationshemmung der B- und T-Lymphozyten. Die wichtigsten Nebenwirkungen dieses Immunsuppressivums sind abdominale Beschwerden, wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Knochenmarksdepression sowie gehäuftes Auftreten von viralen Infektionen (Taylor *et al.*, 2005).

Sirolimus, ein Produkt des Aktinomyzeten *Streptomyces hygroscopicus*, bindet entsprechend Tacrolimus an das FK506-Bindeprotein. Der entstehende Komplex führt jedoch nicht zu einer Hemmung von Calcineurin, sondern inhibiert sehr spezifisch die „mammalian Target Of Rapamycin“ (mTOR). Dadurch kommt es zu einer Blockade des Zellzyklus der T-Zellen und somit zu einer Inhibition der T-Zell-Aktivierung. Metabolische Nebenwirkungen, wie Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Pancytopenie, Ausschläge, Ulcera im Bereich der Schleimhäute und Wundheilungsstörungen, sind mögliche Folgen der Therapie mit Sirolimus (Taylor *et al.*, 2005).

Schließlich ist noch die Substanzklasse der Glucocorticoide zu nennen, die vor allem im Rahmen der akuten Abstoßungsreaktion häufig und effektiv verwendete Immunsuppressiva stellt. Zu den zahlreichen antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Wirkungen der Glucocorticoide zählen zum Beispiel eine Reduktion der Histamin- und Bradykininausschüttung und eine reduzierte Bildung von Prostaglandinen. Daneben bewirken Glucocorticoide eine verminderte Bildung von Zytokinen, wie Interleukin 1, wodurch sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort inhibiert wird. Beispiele für die unzähligen

Nebenwirkungen der Glucocorticoide sind Diabetes, Stammfettsucht, Akne, Hypertonie, Nebenniereninsuffizienz und Osteoporose (Taylor *et al.*, 2005). Der Ablauf der Abstoßungsreaktion sowie die Interaktion der Immunsuppressiva sind in Abb. 8 in vereinfachter Form dargestellt.

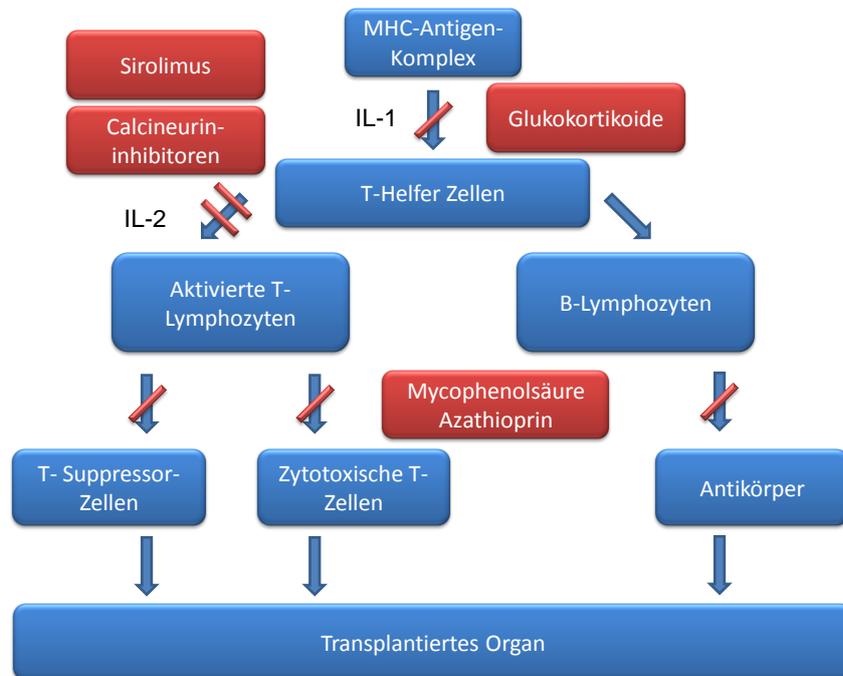


Abb. 8 Vereinfachte Darstellung der Abstoßungsreaktion mit Angriffspunkten der Immunsuppressiva (in Anlehnung an Karow & Lang-Roth, 2009)

IL-1: Interleukin 1; IL-2: Interleukin 2

2.4.3 Änderung von Herzratenvariabilität und Barorezeptorsensitivität

Bei einer Herztransplantation findet eine komplette Denervierung des Transplantats statt. Dies führt zu einer deutlichen Abnahme der kardialen Reaktion auf Stimuli des autonomen Nervensystems. Folglich können eine reduzierte BRS und eine drastisch verminderte HRV registriert werden. Murphy *et al.* konnten an einem Tiermodell mit Hilfe eines nervenspezifischen Markers bereits ein Jahr nach Transplantation als Zeichen der Reinnervation in das Transplantat einsproßende Nervenfasern nachweisen (Murphy *et al.*, 2000). Anhand der kardialen Szintigraphien mit ^{123}I -Metaiodbenzylguanidin, einem Noradrenalin-ähnlichen radioaktiven Marker, konnte auch beim Menschen eine sympathische

Reinnervation belegt werden (Yoshitatsu *et al.*, 2000; Gallego-Page *et al.*, 2004; Lovric *et al.*, 2004). Diese scheint ihren Ursprung am vorderen und septalen Anteil des linken Ventrikels zu haben (Gallego-Page *et al.*, 2004). Des Weiteren konnten unter anderem Halpert *et al.* und Ellenbogen *et al.* durch einen Anstieg der HRV beziehungsweise der BRS eine sympathische Reinnervation nach Transplantation nachweisen (Ellenbogen *et al.*, 1989; Bernardi *et al.*, 1995; Halpert *et al.*, 1996; Lord *et al.*, 1997; Beckers *et al.*, 2004). Während die sympathische Reinnervation bereits ein Jahr nach Transplantation auftritt, konnten Raczak *et al.* auch zwei Jahre nach Transplantation bei keinem von 30 untersuchten Patienten einen Anhaltspunkt für eine parasympathische Reinnervation feststellen (Raczak *et al.*, 1999). Mit der Hypothese, dass die parasympathische Reinnervation erst mehrere Jahre nach Transplantation auftritt, untersuchten Arrowood *et al.* 31 Patienten weniger als zwei Jahre und 27 Patienten über 45 Monate nach Transplantation. Hierbei zeigte die Mehrheit der Patienten keine Zeichen einer parasympathischen Reinnervation und die beiden Gruppen unterschieden sich auch nur minimal in der Antwort des Spender-Sinusknotens auf eine Phenylephrininjektion (Arrowood *et al.*, 1997). Andererseits konnte eine Studie an 13 herztransplantierten Patienten, sowohl 14 als auch 42 Monate nach Transplantation, durch einen deutlichen Anstieg der HF-Komponente der HRV von $3,78 \text{ ms}^2$ auf $8,08 \text{ ms}^2$ die Vermutung der späten parasympathischen Reinnervation bekräftigen (Überfuhr *et al.*, 1997). Insgesamt scheint eine sympathische sowie parasympathische Reinnervation nach Transplantation in Abhängigkeit von vielen unterschiedlichen Faktoren aufzutreten. Überfuhr *et al.* stellten zum Beispiel eine umgekehrte Abhängigkeit zwischen dem Alter des Patienten bei Transplantation und dem Auftreten einer Reinnervation fest. Bei Transplantation waren die Patienten, die eine Reinnervation zeigten, im Schnitt fünfeinhalb Jahre jünger als die Probanden mit fortbestehender Denervation (Überfuhr *et al.*, 2000). Auch ein hohes Alter des Spenders und eine Vielzahl von Abstoßungsreaktionen scheinen der Einsprossung der Nervenfasern entgegenzuwirken (Überfuhr *et al.*, 2000; Bengel *et al.*, 2002). Die sympathische Reinnervation führt zu einer verbesserten Reaktion des Herzens auf körperliche Aktivität (Bengel *et al.*, 2001).

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Insgesamt wurden 21 Patienten (15 männlich, sechs weiblich) mit einem Durchschnittsalter von $9,8 \pm 5,2$ Jahren (0,1 – 16,5) bei Transplantation zweimal im Abstand von $3,0 \pm 0,9$ Jahren (1,0 – 4,1) in der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin im Klinikum Großhadern (Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München) untersucht. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $15,1 \pm 4,3$ Jahren bei der ersten und $18,1 \pm 4,3$ Jahren bei der zweiten Messung. Der zeitliche Abstand zur Herz- (n = 18) beziehungsweise Herzlungentransplantation (n = 3) betrug bei der ersten Messung $5,3 \pm 3,7$ Jahre, bei der zweiten Messung $8,3 \pm 4,1$ Jahre. Dilatative Kardiomyopathie hatte in elf, angeborene Herzvitien in fünf, primäre pulmonale Hypertonie in drei Fällen und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie sowie Kawasaki-Syndrom in jeweils einem Fall zur Transplantation geführt. Beim Eingriff war in allen 21 Fällen die Shumway-Methode zum Einsatz gekommen. Tab. 6 fasst detaillierte Informationen über die einzelnen Patienten zusammen.

Tab. 6: Patienteninformationen

Nr.	Geschlecht	Diagnose	Art der Transplantation	Alter Transplantation	Alter 1. Messung	Alter 2. Messung
1	F	AHF	HTX	0,4	7,5	10,8
2	M	AHF	HTX	2,3	14,6	17,6
3	M	AHF	HTX	6,9	14,6	18,0
4	M	DCM	HTX	14,9	16,3	17,5
5	M	DCM	HTX	12,6	13,1	14,5

Nr.	Geschlecht	Diagnose	Art der Transplantation	Alter Transplantation	Alter 1. Messung	Alter 2. Messung
6	F	DCM	HTX	13,2	22,2	25,5
7	M	DCM	HTX	6,5	16,9	20,5
8	M	DCM	HTX	1,7	7,7	11,8
9	F	IPH	HLTX	10,4	14,9	17,8
10	M	ARVCM	HTX	16,5	18,8	20,9
11	F	DCM	HTX	13,5	18,3	21,9
12	M	IPH	HLTX	10,0	16,1	19,3
13	M	AHF	HTX	15,2	15,5	18,7
14	F	DCM	HTX	15,3	23,9	26,2
15	M	AHF	HTX	0,1	8,2	11,5
16	M	DCM	HTX	10,1	10,5	11,5
17	F	DCM	HTX	14,1	16,6	19,8
18	M	IPH	HLTX	9,2	15,5	19,4
19	M	DCM	HTX	8,5	11,4	15,3
20	M	KS	HTX	9,4	18,9	21,4
21	M	DCM	HTX	14,5	15,5	19,2

M: Männer, F: Frauen, HTX: Herztransplantation; HLTX: Herzlungentransplantation; AHF: angeborener Herzfehler; DCM: dilatative Kardiomyopathie; IPH: idiopathische pulmonale Hypertonie; ARCM: arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; KS: Kawasaki-Syndrom

Alle Patienten waren NYHA-Klasse I und damit auch bei Belastung beschwerdefrei und zeigten bei beiden Untersuchungen einen Normalbefund im EKG sowie eine unauffällige kardiale Funktion in der Echokardiographie. Im Zeitraum der Untersuchungen konnte bei keinem der Patienten eine kardiale Abstoßungsreaktion bioptisch nachgewiesen werden. Patientin Nummer 6 litt zwar bei der ersten Messung an klinischen Symptomen einer Abstoßungsreaktion, jedoch ergab die Biopsie keinen Hinweis darauf (ISHLT 0). Ungefähr 14 Tage vor der zweiten Messung erlitt Patient Nummer 7 einen Herzinfarkt. Da dieses Ereignis die BRS hätte beeinflussen können, wurden die Daten dieses Patienten zusätzlich auch separat analysiert.

Zur immunsuppressiven Therapie kamen bei den 21 Patienten Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil, Mycophenolat-Natrium, Sirolimus, Prednison, Azathioprin und Cyclosporin A zum Einsatz (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Immunsuppressiva

Immunsuppressiva	erste Messung (mg/kg/Tag)	zweite Messung (mg/kg/Tag)
Tacrolimus	0,10 ± 0,07 (n = 18)	0,08 ± 0,04 (n = 19)
Mycophenolsäure	31,95 ± 7,92 (n = 18)	27,78 ± 14,04 (n = 19)
Sirolimus	0,02 (n = 1)	0,05 (n = 1)
Glucocorticoide	0,06 ± 0,03 (n = 6)	0,08 ± 0,03 (n = 3)
Azathioprin	0,51 (n = 1)	0,76 (n = 1)
Cyclosporin A	5,48 (n = 3)	2,85 (n = 2)

Die mittlere Dosierung mit Standardabweichung ist als mg/kg/Tag angegeben. Die Anzahl der behandelten Patienten steht in Klammern.

Während der ersten Untersuchung benötigten 13 Patienten eine antihypertensive Therapie. Neun dieser Patienten wurden mit einem einzelnen Antihypertensivum behandelt: ACE-

Hemmer ($n = 3$), Calcium-Antagonist ($n = 5$) oder Betablocker ($n = 1$). Die anderen Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Calcium-Antagonisten. Bei der zweiten Untersuchung erfolgte bei 16 Patienten eine antihypertensive Therapie. Diesmal erhielten elf Patienten eine Monotherapie mit ACE-Hemmern ($n = 7$), Calcium-Antagonisten ($n = 3$) oder Betablockern ($n = 1$). Zusätzlich war bei fünf Patienten eine Kombination aus ACE-Hemmern und Calcium-Antagonisten ($n = 4$) oder ACE-Hemmern und Betablockern ($n = 1$) erforderlich (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Antihypertensive Therapie

Medikamentenklasse	erste Messung (mg/kg/Tag)	zweite Messung (mg/kg/Tag)
ACE-Hemmer	$0,16 \pm 0,14$ ($n=7$)	$0,12 \pm 0,10$ ($n=12$)
Calcium-Antagonisten	$0,53 \pm 1,00$ ($n=9$)	$0,52 \pm 1,10$ ($n=7$)
Beta-Blocker	$0,96$ ($n=1$)	$0,32$ ($n=2$)

Die durchschnittliche Dosierung der Blutdruckmedikation bei beiden Messungen ist mit Standardabweichung in mg/kg/d angegeben. In Klammern steht die Anzahl der behandelten Personen.

3.2 Methodik

Bei jeder Untersuchung wurden sowohl die Herzfrequenz- als auch die Blutdruckänderung gemessen sowie die BRS und die HRV errechnet. Die Messungen wurden mit den auf dem Rücken liegenden Patienten in einem ruhigen Raum durchgeführt. Auf Grund des jungen Patientenkollektivs erfolgten alle Untersuchungen während spontaner Atmung.

Ein 6-Kanalelektrokardiogramm mit einer Signalabtastfrequenz von 1.000 Hz und einem Anzeigebereich von 30 – 150 Schlägen pro Minute registrierte die Herzfrequenz. Zur Berechnung der BRS wurde jeder einzelne RR-Abstand aufgezeichnet. Der entsprechende arterielle kontinuierliche Blutdruck wurde nicht-invasiv durch eine Fingermanschette am Zeige- oder Mittelfinger der rechten Hand gemessen (siehe Abb. 9).



Abb. 9: Nicht-invasive kontinuierliche Blutdruckmessung durch Fingermanschette („Task-force-Monitor“; CNS Systeme, Graz, Österreich)

Hierzu wurde die Finapress-Methode des „vascular unloading“ verwendet, die ursprünglich von Marey (1876) entdeckt und durch Shirer (1962) und Penaz (1973) weiterentwickelt wurde. Normale Schwankungen des arteriellen Drucks und damit verbundene Volumenänderungen fängt die Arterienwand mit Hilfe von Spannungsänderungen auf. Wird dem arteriellen Druck jedoch ein entsprechender Druck entgegengesetzt, bleibt die Arterienwand komplett entspannt (Sawada *et al.*, 1983; Yamakoshi *et al.*, 1983; Yamakoshi *et al.*, 1988; Parati *et al.*, 2003; Skrabal, 2003). Beim „vascular unloading“ wird plethysmographisch das intravasale Volumen gemessen und ein Gegendruck erzeugt, welcher dem intraarteriellen Druck entspricht. Dank dieser Technik können sowohl der diastolische als auch der systolische Druck kontinuierlich nicht-invasiv gemessen und die Pulskurve aufgezeichnet werden. Die ermittelten Werte wurden durch ein am linken Oberarm positioniertes oszillometrisches Blutdruckmessgerät kalibriert (Critikon, Erlangen, Deutschland). Während der Messungen befanden sich beide Arme auf Herzhöhe. Bei jedem Herzzyklus wurden der diastolische und der systolische Blutdruck gemessen sowie gleichzeitig Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Die BRS wurde unter Verwendung der Sequenzanalyse oder „time domain“-Methode ermittelt:

Aus einer Reihe von hintereinander aufgezeichneten Herzaktionen werden Sequenzen mit einem gleichzeitigen Anstieg des systolischen Blutdrucks und einer Verlängerung des RR-Abstandes erkannt. Gleichzeitig kommt es auch zu einer Aufzeichnung von Episoden mit einem Abfall des systolischen Blutdrucks und paralleler Verkürzung des RR-Abstandes. Die BRS wird mit Hilfe des Regressionskoeffizienten der Puls- und Blutdruckintervalländerung wiedergegeben. Voraussetzung ist eine Puls- und Blutdruckintervalländerung über mindestens drei aufeinander folgende Herzschläge sowie eine Änderung des Blutdrucks von mindestens einem mmHg und eine Änderung des RR-Abstandes von mindestens sechs ms (Parati *et al.*, 1988; Hohage & Gerhardt, 2000). Die erhaltenen Werte wurden als Mittelwerte über den gesamten Messzeitraum angegeben.

Zur genaueren Beurteilung der Aktivität des sympathischen und parasympathischen Nervensystems wurde außerdem die HRV mit Hilfe der Spektralanalyse berechnet. Hierbei werden die Sinusamplituden der Herzfrequenzkurve gegen die jeweilige Frequenz aufgetragen (Hohage & Gerhardt, 2000). Zur Umwandlung der Signale des Zeitbereichs in den Frequenzbereich kam der Algorithmus der adaptiven autoregressiven Parameter zum Einsatz. Die Aktivität des parasympathischen Nervensystems gibt das Hochfrequenzband der HRV wieder („high frequency“ HF 0,15 – 0,40 Hz). Das Niederfrequenzband repräsentiert den sympathischen Tonus („low frequency“ LF 0,04 – 0,15 Hz) (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Elektrophysiology, 1996). Die erhaltenen Werte wurden als Absolutwerte (ms^2) und als normalisierte Werte angegeben (%). Die Verarbeitung der erhobenen Daten erfolgte an einem zentralen Computersystem („Task-force-Monitor“; CNS Systeme, Graz, Österreich).

Zur Abschätzung des individuellen Risikos der Entwicklung einer Hypertonie wurde bei allen Patienten bei beiden Messungen der Body-Mass-Index (BMI) erhoben. Dieser Messwert ermöglicht eine genauere Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße und wird durch folgende Formel berechnet:

$$\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Bei einem BMI über der 90. Perzentile besteht Übergewicht und ab der 97. Perzentile spricht man von Adipositas. Untergewicht besteht dagegen bei einem BMI unter der 10. Perzentile. Ein erhöhter BMI kann die Entwicklung einer Hypertonie begünstigen.

3.3 Statistik

Mit Hilfe der Statistikprogramme SPSS für Windows (Version 16,0 und 18,0, SPSS, Chicago, IL, USA) und WinSTAT für Microsoft Excel (Version 2009.1, WinSTAT, Bad Kronzingen, Baden-Württemberg, Deutschland) wurden die Daten ausgewertet. Für den Vergleich abhängiger Stichproben kam der nicht-parametrische Wilcoxon-Test zum Einsatz. Unterschiede unabhängiger Stichproben wurden durch den nicht parametrischen Mann-Whitney-Test, exakter Typ, beziehungsweise bei mehr als zwei Stichproben durch den Kruskal-Wallis-Test untersucht. Durch den Spearman's Korrelationskoeffizienten wurde der Zusammenhang unterschiedlicher Parameter getestet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamte Gruppe – allgemeine Werte

Die Untersuchungen erfolgten im Alter von $15,1 \pm 4,3$ und mit $18,1 \pm 4,3$ Jahren. Durchschnittliche Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) der Patienten nahmen signifikant zu. Der mittlere BMI lag bei beiden Messungen mit $18,5 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ beziehungsweise $20,0 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ im Normbereich. Zum Zeitpunkt der ersten Messung war nur Patient Nummer 4 mit einem BMI über der 90. Perzentile leicht übergewichtig. Dagegen waren sieben Patienten mit einem BMI unter der 10. Perzentile untergewichtig. Bei der zweiten Messung konnte bei sechs Patienten mit einem BMI unter der 10. Perzentile ein Untergewicht festgestellt werden. Die übrigen Patienten lagen mit einem BMI zwischen der 10. und 90. Perzentile im Bereich des Idealgewichts.

Bei der ersten Messung lagen bei Patient Nummer 2 die systolischen Blutdruckwerte im hoch normalen Bereich. Zusätzlich zeigte Patient Nummer 3 eine arterielle Hypertonie Grad zwei, welche bei der zweiten Messung nicht mehr festgestellt werden konnte. Zu diesem Zeitpunkt waren jedoch bei vier Patienten (Nummer 2, 9, 18 und 20) systolische Blutdruckwerte im hoch normalen Bereich nachweisbar. Bezüglich der diastolischen Blutdruckwerte zeigten Patienten Nummer 3 und 9 während der ersten Messung eine erstgradige Hypertonie. Hoch normale diastolische Blutdruckwerte konnten bei Patienten Nummer 2, 5 und 18 während beiden Untersuchungen sowie bei Patient Nummer 9 während der zweiten Untersuchung aufgezeichnet werden. Insgesamt konnte jedoch keine signifikante Änderung des mittleren systolischen beziehungsweise diastolischen Blutdrucks zwischen den beiden Messungen nachgewiesen werden. Die Herzfrequenz lag im Mittel bei $91,6 \pm 13,3$ Schlägen/Minute während der ersten und $88,8 \pm 17,2$ Schlägen/Minute während der zweiten Untersuchung. Die Änderung zwischen den beiden Messungen war nicht signifikant (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Entwicklung allgemeiner Messwerte

Messwerte	erste Untersuchung	zweite Untersuchung
Alter (in Jahren)	15,1 ± 4,3 (7,5 - 23,9)	18,1 ± 4,3 (10,8 - 26,2)
Größe (in cm)	159,2 ± 17,2 (124,5 - 185,0)	167,8 ± 13,9 (140,0 - 200,0)
Gewicht (in kg)	48,2 ± 15,2 (23,0 - 75,0)	57,3 ± 15,3 (29,6 - 86,0)
Body-Mass-Index (in kg/m²)	18,5 ± 3,2 (13,0 - 25,4)	20,0 ± 3,5 (13,9 - 25,4)
systolischer Blutdruck (in mmHg)	113,4 ± 11,6 (90,6 - 142,6)	111,8 ± 13,6 (87,3 - 137,6)
diastolischer Blutdruck (in mmHg)	71,5 ± 7,3 (56,2 - 83,2)	71,6 ± 10,1 (54,3 - 87,5)
Herzfrequenz (in Schlägen/Minute)	91,6 ± 13,3 (61,8 - 118,0)	88,8 ± 17,2 (58,7 - 127,1)

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die jeweiligen Minimal- und Maximalwerte stehen in Klammern. Signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$ sind fettgedruckt.

Die mittlere BRS betrug $9,37 \pm 19,03$ ms/mmHg während der ersten und $7,48 \pm 8,76$ ms/mmHg während der zweiten Messung. Bei einem p-Wert von 0,93 ist von keiner signifikanten Änderung auszugehen. Abb. 10 zeigt die Verteilung der BRS aller 21 Probanden beider Messungen.

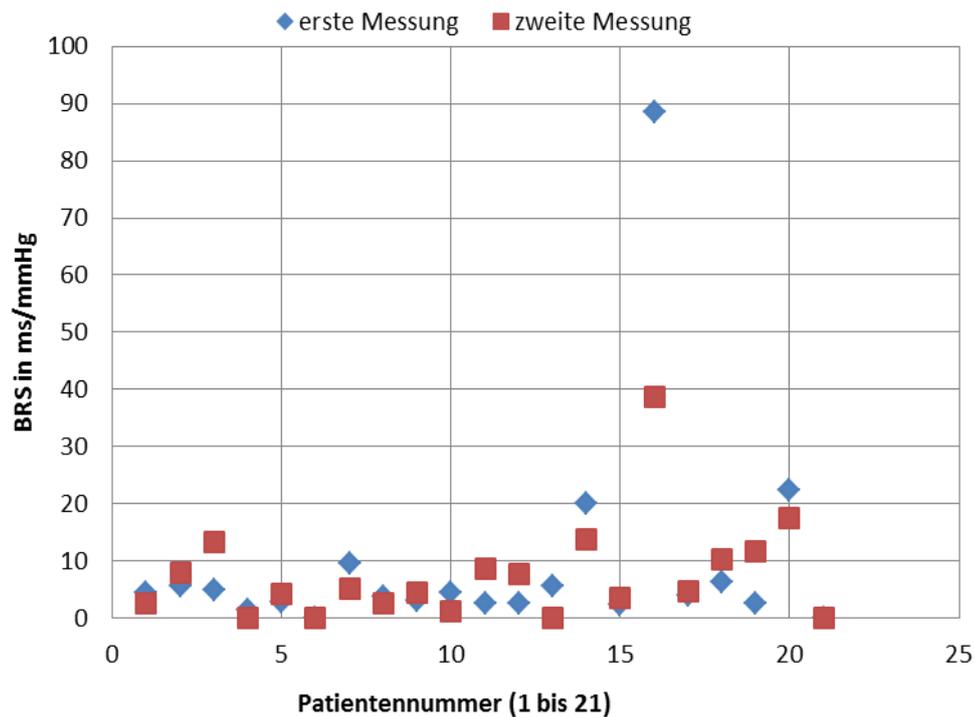


Abb. 10: Barorezeptorsensitivität der 21 Probanden während beider Messungen

Bei beiden Messungen fiel Patient Nummer 16 durch signifikant erhöhte BRS auf. Patient Nummer 6 und Patient Nummer 21 zeigten während beider Untersuchungen eine BRS von 0 ms/mmHg.

Ohne Patient Nummer 16 betrug die mittlere BRS der übrigen 20 Probanden $5,41 \pm 5,82$ ms/mmHg bei der ersten und $5,92 \pm 5,19$ ms/mmHg bei der zweiten Untersuchung. Auch hier zeigte sich keine signifikante Änderung ($p = 0,76$). Bei beiden Untersuchungen fielen die deutlich erhöhten Werte der BRS von Patient Nummer 16 auf (erste Messung: 88,63 ms/mmHg vs. 5,41 ms/mmHg, sign. $p = 0,00033$; zweite Messung: 38,67 ms/mmHg vs. 5,92 ms/mmHg, sign. $p = 0,0039$). Auf Grund dieser Werte wurde dieser Patient separat betrachtet. Abb. 11 veranschaulicht die Auswirkung der Messwerte von Patient Nummer 16 auf die allgemeine Verteilung der BRS.

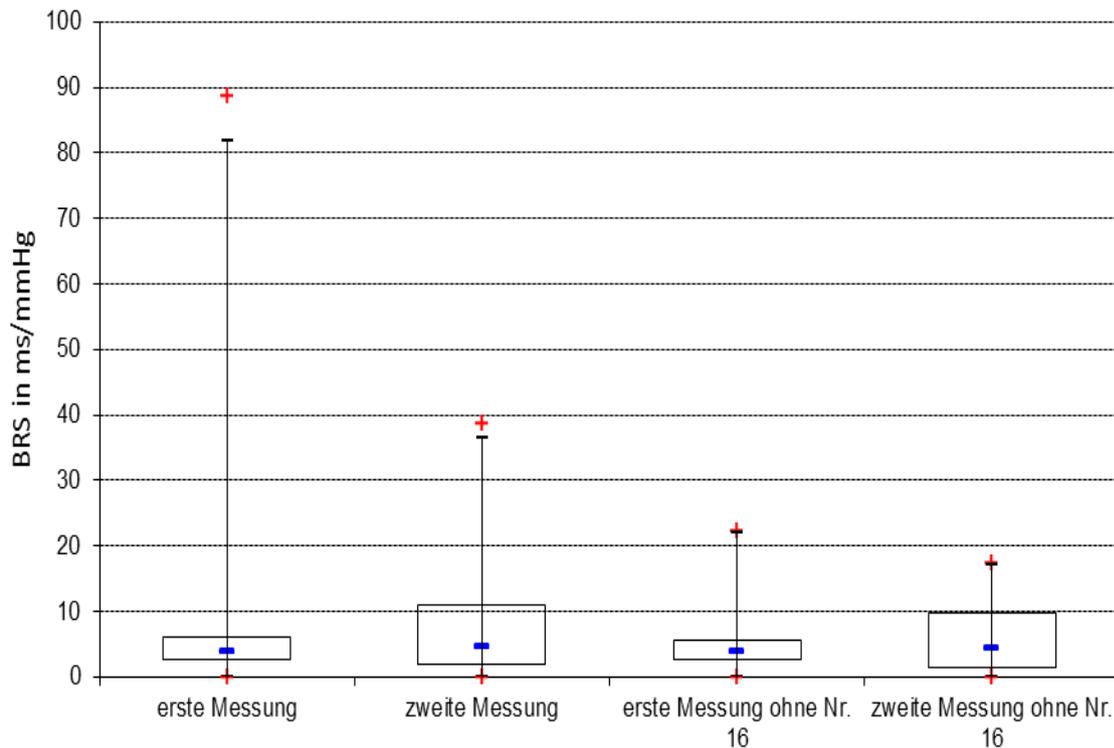


Abb. 11: Vergleich der Verteilung der BRS mit und ohne Patient Nummer 16

Erste Messung: mittlere BRS $9,37 \pm 19,03$ ms/mmHg; zweite Messung: mittlere BRS $7,48 \pm 8,76$ ms/mmHg. Kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Messungen ($p = 0,93$).

Erste Messung ohne Patient Nummer 16: mittlere BRS $5,41 \pm 5,82$ ms/mmHg; zweite Messung ohne Patient Nummer 16: mittlere BRS $5,92 \pm 5,19$ ms/mmHg. Keine signifikante Änderung zwischen beiden Untersuchungen ($p = 0,76$).

Bei der HRV lagen die Absolutwerte der LF der 20 Probanden im Mittel bei $104,00 \pm 169,34$ ms^2 bei der ersten und $128,10 \pm 226,39$ ms^2 bei der zweiten Messung und zeigten somit keine signifikante Änderung ($p = 0,97$). Nur bei Patient Nummer 19 war dieser Messwert bei der zweiten Messung mit $755,00$ ms^2 im Normbereich. Die mittleren Absolutwerte der HF betragen $61,75 \pm 174,71$ ms^2 bei der ersten und $45,55 \pm 89,23$ ms^2 bei der zweiten Messung. Bei einem p-Wert von 0,41 war die Änderung nicht signifikant. Normwerte von $786,00$ ms^2 konnten bei der ersten Messung bei Patient Nummer 3 festgehalten werden. Die einzelnen Werte der HRV zeigt Abb. 12.

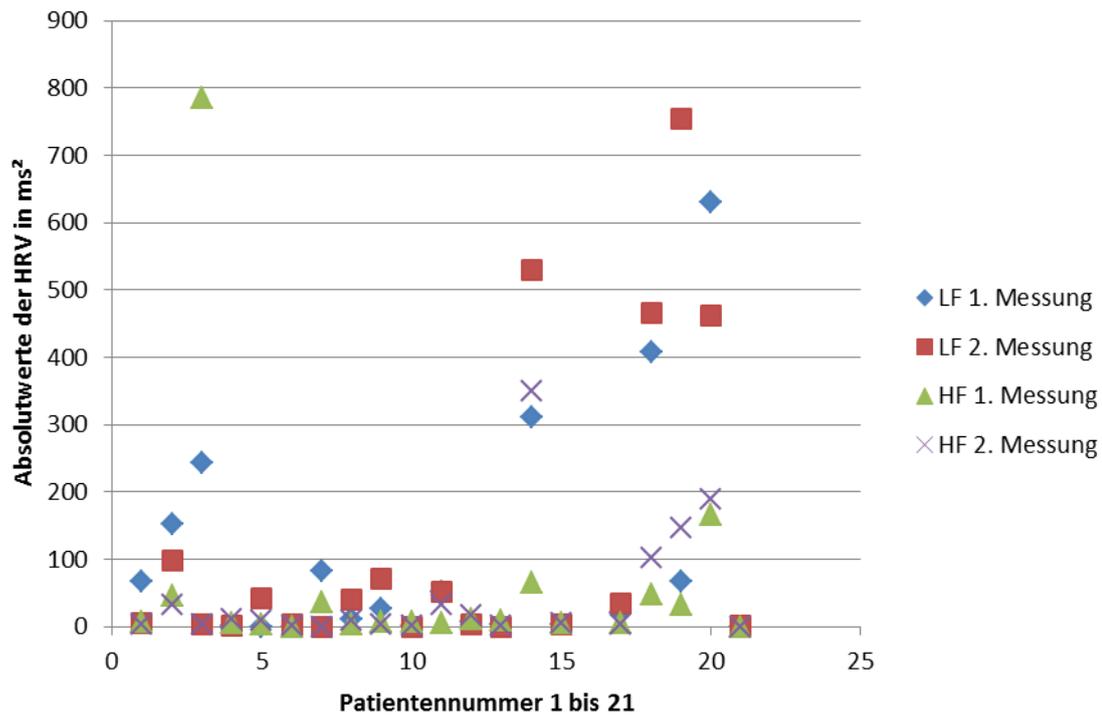


Abb. 12: Herzratenvariabilität der 20 Probanden bei beiden Messungen

HRV: Herzratenvariabilität; LF: low frequency; HF: high frequency

Auf Grund seiner signifikant erhöhten BRS wurde Patient 16 herausgenommen.

4.2 Gruppenvergleich abhängig von der Entwicklung der Barorezeptorsensitivität

Abhängig von der Entwicklung der BRS kann man die 20 Probanden in drei Gruppen einteilen:

Gruppe 1: Zunehmende BRS

Gruppe 2: Abnehmende BRS

Gruppe 3: Gleichbleibende BRS (bei beiden Messungen keine messbare BRS)

Bei sieben männlichen und drei weiblichen Patienten (Nummern 2, 3, 5, 9, 11, 12, 15, 17, 18 und 19) ließ sich eine deutliche Steigerung der BRS nachweisen. In dieser Gruppe stieg die BRS signifikant ($p = 0,002$) von $3,67 \pm 1,43$ ms/mmHg bei der ersten Untersuchung auf $7,59 \pm 3,40$ ms/mmHg bei der zweiten Untersuchung. Dagegen kam es bei acht Patienten (Nummern 1, 4,

7, 8, 10, 13, 14 und 20), sechs männlichen und zwei weiblichen Probanden, zu einer deutlichen ($p = 0,008$) Reduktion der BRS von $8,93 \pm 7,90$ ms/mmHg während der ersten Messung auf $5,32 \pm 6,62$ ms/mmHg bei der zweiten Messung. Die übrigen zwei Patienten (Nummern 6 und 21) zeigten bei keiner der Untersuchungen eine messbare BRS. Ein genauer Vergleich (siehe auch Tab. 10) der beiden ersten Gruppen zeigt, dass die Probanden mit abnehmender BRS im Mittel sowohl bei Transplantation als auch bei beiden Messungen etwas älter waren als die Probanden mit zunehmender BRS. Die Differenzen sind jedoch statistisch nicht signifikant. Bezüglich der Zeitintervalle zwischen Transplantation und den einzelnen Messungen sowie zwischen beiden Untersuchungen konnten nahezu identische Werte festgestellt werden. Mit einem BMI von $17,8 \pm 2,7$ kg/m² während der ersten beziehungsweise $19,2 \pm 3,2$ kg/m² während der zweiten Messung lagen die Patienten von Gruppe eins im Mittel etwas unter den Werten von Gruppe zwei (erste Messung $19,4 \pm 4,1$ kg/m², $p = 0,48$; zweite Messung $21,1 \pm 3,5$ kg/m², $p = 0,21$). Die systolischen wie auch die diastolischen Blutdruckwerte waren im Durchschnitt bei den Probanden mit abnehmender BRS niedriger als bei denen mit steigender BRS. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nur bei der ersten Messung des diastolischen Blutdrucks festgestellt werden ($p = 0,033$). Bei der Herzfrequenz bestand keine deutliche Differenz zwischen den beiden ersten Gruppen (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Vergleich der Probanden mit zunehmender beziehungsweise abnehmender BRS

Variable		Zunehmende BRS	Abnehmende BRS
Alter (in Jahren)	Transplantation	8,8 ± 4,6	10,0 ± 6,5
	erste Messung	14,3 ± 2,9	15,7 ± 5,6
	zweite Messung	17,5 ± 3,0	18,5 ± 5,1
Abstand (in Jahren)	Transplantation – erste Messung	5,6 ± 3,4	5,7 ± 3,9
	Transplantation – zweite Messung	8,8 ± 3,7	8,5 ± 4,3
	erste – zweite Messung	3,2 ± 0,7	2,8 ± 0,9
BMI (in kg/m ²)	erste Messung	17,8 ± 2,7	19,4 ± 4,1
	zweite Messung	19,2 ± 3,2	21,1 ± 3,5
RR systolisch (in mmHg)	erste Messung	117,4 ± 11,9	108,8 ± 11,2
	zweite Messung	116,1 ± 12,2	108,2 ± 15,6
RR diastolisch (in mmHg)	erste Messung	75,7 ± 6,6	68,5 ± 5,2
	zweite Messung	74,6 ± 9,4	68,3 ± 10,0
Herzfrequenz (in Schlägen/Minute)	erste Messung	91,8 ± 6,0	87,4 ± 17,0
	zweite Messung	86,0 ± 9,8	90,3 ± 19,0

Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Signifikante Unterschiede mit einem p-Wert < 0,05 sind fettgedruckt.

Die Absolutwerte der LF lagen bei der Patientengruppe mit zunehmender BRS zum Zeitpunkt der ersten Messung bei $97,70 \pm 133,90 \text{ ms}^2$ beziehungsweise bei $152,30 \pm 252,78 \text{ ms}^2$ bei der

zweiten Messung. Die Änderung zwischen den beiden Untersuchungen war mit einem p-Wert von 0,52 statistisch nicht signifikant. Im Bereich der HF zeigte sich eine nicht signifikante Abnahme der durchschnittlichen Absolutwerte in dieser Gruppe (erste Messung $94,20 \pm 243,71 \text{ ms}^2$; zweite Messung $34,90 \pm 49,66 \text{ ms}^2$; $p = 0,52$). Sowohl Patient Nummer 19 mit normwertiger HRV im Bereich der LF bei der zweiten Messung als auch Patient Nummer 3 mit normwertigen Absolutwerten der HF während der ersten Messung gehörten zu dieser Gruppe.

Die Analyse der HRV der Probanden mit abnehmender BRS erbrachte keinen deutlichen Unterschied bei den Absolutwerten der LF bei beiden Messungen (erste Messung $137,88 \pm 224,33 \text{ ms}^2$; zweite Messung $129,40 \pm 227,03 \text{ ms}^2$; $p = 0,50$). Bezüglich der Absolutwerte der HF konnte im Mittel eine nicht signifikante Zunahme ($p = 0,67$) von $36,63 \pm 56,30 \text{ ms}^2$ bei der ersten Untersuchung auf $70,13 \pm 130,41 \text{ ms}^2$ während der zweiten Untersuchung festgestellt werden. Die Werte der Patienten dieser Gruppe lagen bei keiner Messung im Normalbereich.

Ein Vergleich der HRV der beiden Gruppen erbrachte keinen signifikanten Unterschied (LF: erste Messung $p = 0,89$, zweite Messung $p = 0,15$, Differenz $p = 0,33$; HF: erste Messung $p = 0,96$, zweite Messung $p = 0,35$, Differenz $p = 0,69$). Die Verteilung der HRV der Probanden abhängig von der Entwicklung der BRS ist in Abb. 13 graphisch dargestellt.

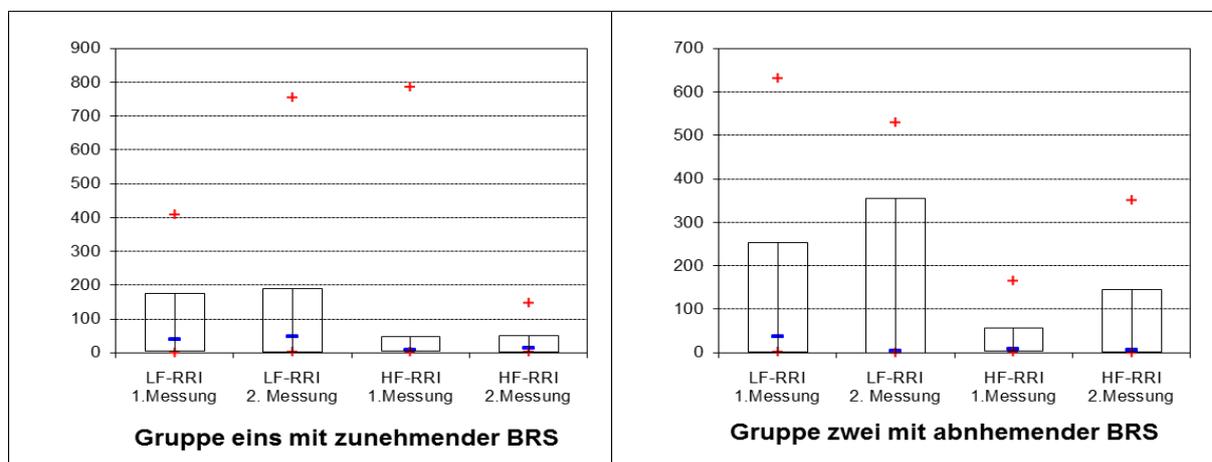


Abb. 13: Verteilung der HRV abhängig von der Entwicklung der BRS

Die linke Graphik zeigt die einzelnen Komponenten der HRV der Patienten von Gruppe eins mit zunehmender BRS. Die rechte Graphik zeigt die entsprechenden Werte der Patienten aus Gruppe zwei mit abnehmender BRS. Die y-Achse gibt jeweils die HRV in ms^2 wieder.

LF-RRI: „low frequency“-RR-Intervall, HF-RRI: „high frequency“-RR-Intervall, BRS: Barorezeptorsensitivität, HRV: Herzratenvariabilität

Neben der BRS unterschieden sich die beiden Gruppen auch deutlich in dem Verlauf der Dosierung der antihypertensiven Therapie der einzelnen Probanden. Während bei drei Patienten aus Gruppe eins eine Reduktion der Antihypertensiva innerhalb des Beobachtungszeitraums möglich war und lediglich ein Patient eine Erhöhung der Medikation benötigte, musste die Dosierung bei drei Patienten aus Gruppe zwei gesteigert werden. Eine Reduktion war dagegen bei keinem der Probanden mit abnehmender BRS möglich. Unter den zwei Patienten mit jeweils nicht messbarer BRS war bei Patient Nummer 21 eine Reduktion (erste Messung: Enalapril und Amlodipin je 0,09 mg/kg/d; zweite Messung: Enalapril 0,09 mg/kg/d, Amlodipin 0,04 mg/kg/d) sowie bei Patient Nummer 6 eine Erhöhung der antihypertensiven Therapie (erste Messung: Nifedipin 0,64 mg/kg/d; zweite Messung: Ramipril 0,08 mg/kg/d und Carvedilol 0,05 mg/kg/d) erforderlich. Im Einzelnen blieb bei Patient Nummer 9 und 11 aus Gruppe eins die Medikation mit Enalapril 0,09 mg/kg/d und Diltiazem 3,16 mg/kg/d beziehungsweise Enalapril 0,18 mg/kg/d während der ersten Messung sowie Enalapril 0,08 mg/kg/d und Diltiazem 3,00 mg/kg/d beziehungsweise Enalapril 0,18 mg/kg/d während der zweiten Messung unverändert. Zusätzlich brauchten vier Patienten (Nummer 12, 15, 17 und 18) aus Gruppe eins während des gesamten Beobachtungszeitraums keine antihypertensive Therapie. Auch Patient Nummer 2 erhielt keine Blutdruckmedikation bei der ersten Messung. Jedoch musste noch vor der zweiten Messung eine Behandlung mit Metoprolol 0,59 mg/kg/d begonnen werden. Patient Nummer 3 erhielt zum Zeitpunkt der ersten Messung Amlodipin 0,18 mg/kg/d. Bereits am Tag der Messung musste die Monotherapie auf eine Kombinationstherapie mit Amlodipin und Ramipril umgestellt und innerhalb von fünf Monaten auf eine maximale Dosierung von Amlodipin 0,27 mg/kg/d und Ramipril 0,13 mg/kg/d gesteigert werden. Zu diesem Zeitpunkt war bei dem Patienten keine BRS messbar. Jedoch konnte die antihypertensive Therapie im weiteren Verlauf um 50 Prozent auf jeweils 0,10 mg/kg/d Amlodipin und Ramipril reduziert werden. Auch bei Patient Nummer 5 erfolgte eine Reduktion der Blutdruckmedikation von Amlodipin 0,29 mg/kg/d auf 0,23 mg/kg/d (rund 21 Prozent). Schließlich wurde ebenso bei Patient Nummer 19 Enalapril von 0,12 mg/kg/d während der ersten Messung auf 0,09 mg/kg/d während der zweiten Messung reduziert. Dies entspricht einer Abnahme von circa 25 Prozent.

In der Patientengruppe mit abnehmender BRS benötigte lediglich Patient Nummer 7 während keiner Messung eine antihypertensive Therapie. Zusätzlich blieb die Medikation bei den Patienten Nummer 4 (jeweils Amlodipin 0,14 mg/kg/d), 10 (erste Messung: Amlodipin und Ramipril je 0,07 mg/kg/d; zweite Messung: Amlodipin und Ramipril je 0,06 mg/kg/d), 13 (erste Messung: Metoprolol 0,96 mg/kg/d; zweite Messung: Enalapril 0,05 mg/kg/d) und 20

(erste Messung: Amlodipin 0,07 mg/kg/d; zweite Messung: Amlodipin 0,06 mg/kg/d) im Wesentlichen identisch. Dagegen war zwar bei der ersten Messung weder bei Patient Nummer 1 noch bei Patient Nummer 8 eine antihypertensive Therapie erforderlich, jedoch musste eine solche bei beiden Patienten im Beobachtungszeitraum begonnen werden. Somit erhielten Patienten Nummer 1 und Nummer 8 Enalapril 0,05 mg/kg/d beziehungsweise 0,08 mg/kg/d während der zweiten Untersuchung. Bei Patient Nummer 14 erfolgte eine Verdoppelung der Blutdruckmedikation von 0,09 mg/kg/d Enalapril während der ersten Messung auf 0,18 mg/kg/d Enalapril während der zweiten Messung.

Hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie unterschieden sich die drei Gruppen nicht deutlich. In Gruppe eins erhielten während der ersten Messung neun Patienten Mycophenolsäure, acht Patienten Tacrolimus, drei Patienten Glucocorticoide, zwei Patienten Cyclosporin A sowie ein Patient Azathioprin. Während der zweiten Messung benötigten neun Patienten Mycophenolsäure, neun Patienten Tacrolimus, drei Patienten Glucocorticoide, ein Patient Cyclosporin A und ein Patient Azathioprin.

Kein Patient der Gruppe zwei wurde mit Cyclosporin A oder Azathioprin behandelt. Zusätzlich nahm nur ein Patient während der ersten Messung Glucocorticoide ein. Bei der zweiten Messung benötigte kein Patient dieses Medikament. Zusätzlich erhielten während der ersten Messung sechs Patienten Mycophenolsäure, acht Patienten Tacrolimus und ein Patient Sirolimus. Bei der zweiten Messung wurden acht Patienten mit Mycophenolsäure und acht Patienten mit Tacrolimus behandelt. Sirolimus kam bei diesen Patienten nicht mehr zum Einsatz.

In Gruppe drei wurde während der ersten Messung zweimal Mycophenolsäure, einmal Tacrolimus, einmal Glucocorticoide sowie einmal Cyclosporin A verwendet. Bei der zweiten Messung nahm ein Patient Mycophenolsäure, ein Patient Tacrolimus, einer Sirolimus und schließlich noch einer Cyclosporin A. Die genauen Therapien der einzelnen Patienten während beiden Messungen zeigen Tab. 11 bis 13.

Tab. 11: Immunsuppressive Therapien der einzelnen Probanden mit zunehmender BRS bei beiden Messungen

Gruppe	Nummer	Immunsuppressiva (mg/kg/d)	
		erste Untersuchung	zweite Untersuchung
1	2	Cyclosporin A 3,56 Mycophenolat-Mofetil 37,45	Cyclosporin A 2,88 Mycophenolat-Mofetil 18,75
1	3	Tacrolimus 0,10 Mycophenolat-Mofetil 17,73	Tacrolimus 0,06 Mycophenolat-Mofetil 12,71
1	5	Tacrolimus 0,21 Mycophenolat-Mofetil 29,15	Tacrolimus 0,14 Mycophenolat-Mofetil 22,73
1	9	Tacrolimus 0,05 Mycophenolat-Mofetil 42,11 Prednison 0,09	Tacrolimus 0,04 Mycophenolat-Mofetil 50,00 Prednison 0,10
1	11	Tacrolimus 0,09 Mycophenolat-Mofetil 35,09	Tacrolimus 0,10 Mycophenolat-Mofetil 35,71
1	12	Tacrolimus 0,07 Mycophenolat-Mofetil 37,04 Prednison 0,09	Tacrolimus 0,05 Mycophenolat-Mofetil 32,68 Prednison 0,08
1	15	Azathioprin 0,51 Cyclosporin A 9,05	Azathioprin 0,76 Tacrolimus 0,12
1	17	Tacrolimus 0,08 Mycophenolat-Mofetil 33,86	Tacrolimus 0,09 Mycophenolat-Mofetil 31,58
1	18	Tacrolimus 0,06 Mycophenolat-Mofetil 40,82 Prednison 0,05	Tacrolimus 0,05 Mycophenolat-Mofetil 35,71 Prednison 0,04
1	19	Tacrolimus 0,12 Mycophenolat-Mofetil 31,02	Tacrolimus 0,10 Mycophenolat-Natrium 13,66

Tab. 12: Immunsuppressive Therapien der einzelnen Probanden mit abnehmender BRS bei beiden Messungen

Gruppe	Nummer	Immunsuppressiva (mg/kg/d)	
		erste Untersuchung	zweite Untersuchung
2	1	Tacrolimus 0,07	Tacrolimus 0,06 Mycophenolat-Natrium 15,42
2	4	Tacrolimus 0,03 Mycophenolat-Mofetil 20,83	Tacrolimus 0,03 Mycophenolat-Mofetil 20,63
2	7	Tacrolimus 0,04 Sirolimus 0,02	Tacrolimus 0,04 Mycophenolat-Mofetil 43,33
2	8	Tacrolimus 0,11 Mycophenolat-Natrium 31,30	Tacrolimus 0,08 Mycophenolat-Natrium 24,32
2	10	Tacrolimus 0,05 Mycophenolat-Mofetil 26,67	Tacrolimus 0,04 Mycophenolat-Mofetil 23,26
2	13	Tacrolimus 0,23 Mycophenolat-Mofetil 40,32 Prednison 0,07	Tacrolimus 0,07 Mycophenolat-Mofetil 9,09
2	14	Tacrolimus 0,08 Mycophenolat-Mofetil 43,86	Tacrolimus 0,06 Mycophenolat-Mofetil 52,63
2	20	Tacrolimus 0,04 Mycophenolat-Mofetil 27,40	Tacrolimus 0,04 Mycophenolat-Mofetil 12,99

Tab. 13: Immunsuppressive Therapien der Probanden mit gleicher BRS und von Patient Nummer 16 bei beiden Messungen

Gruppe	Nummer	Immunsuppressiva (mg/kg/d)	
		erste Untersuchung	zweite Untersuchung
3	6	Tacrolimus 0,30 Mycophenolat-Mofetil 21,28 Prednison 0,02	Tacrolimus 0,17 Sirolimus 0,05
3	21	Mycophenolat-Mofetil 36,50 Cyclosporin A 3,83	Mycophenolat-Mofetil 52,91 Cyclosporin A 2,82
	16	Tacrolimus 0,12 Mycophenolat-Mofetil 22,73 Prednison 0,04	Tacrolimus 0,18 Mycophenolat-Natrium 19,62

Patient Nummer 16 wird auf Grund seiner extrem hohen Werte der BRS separat analysiert und deshalb keiner Gruppe zugeordnet.

Auch bezüglich der Abstoßungsreaktionen wurden die drei Gruppen verglichen. Während aus Gruppe eins nur Patient Nummer 3 und Patient Nummer 15 Abstoßungsreaktionen zeigten, konnte in Gruppe zwei bei vier Patienten eine solche Reaktion histologisch gesichert werden. Auch in der dritten Gruppe zeigte ein Patient mehrfach Abstoßungsreaktionen. Bei Patient Nummer 15 wurde die Abstoßungsreaktion nur klinisch festgestellt, dagegen zeigte Patient Nummer 3 auch histologisch eine Abstoßungsreaktion Grad 1 B. Patienten Nummer 6 und Nummer 7 litten jeweils zweimal unter Abstoßungsreaktionen, Grad 1 A und 1 B beziehungsweise Grad 1 B und 3 A. Dagegen konnte eine histologische Untersuchung des Biopsats bei den Patienten Nummer 4, 10 und 13 nur einmal eine Abstoßungsreaktion Grad 3 B, Grad 1 B beziehungsweise Grad 1 A nachweisen.

4.3 Gruppenvergleich abhängig von dem Abstand zwischen Transplantation und erster beziehungsweise zweiter Messung

Eine Abhängigkeit zwischen der Reinnervation nach Transplantation und der Dauer des postoperativen Intervalls konnte bereits mehrfach festgestellt werden (Halpert *et al.*, 1996; Tio *et al.*, 1997; Überfuhr *et al.*, 1997). So zeigten zum Beispiel Überfuhr *et al.* erst vier Jahre nach dem Eingriff sowohl eine sympathische als auch eine parasympathische Reinnervation des Transplantats (Überfuhr *et al.*, 1997). Um die Auswirkung des zeitlichen Abstands zur Transplantation auf die Reinnervation und die Entwicklung der BRS genauer beurteilen zu können, wurden bei der jetzigen Studie die Patienten abhängig von dem Zeitintervall zwischen Transplantation und den jeweiligen Messungen in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe a: Abstand zwischen Transplantation und erster sowie zweiter Messung jeweils unter vier Jahre.
- Gruppe b: Abstand zwischen Transplantation und erster Messung weniger als vier Jahre, jedoch Abstand zwischen Transplantation und zweiter Messung mehr als vier Jahre.
- Gruppe c: Abstand zwischen Transplantation und erster sowie zweiter Messung jeweils über vier Jahre.

Gruppe a besteht aus drei männlichen herztransplantierten Patienten (Nummer 4, 5 und 13) mit einem durchschnittlichen Alter von $14,2 \pm 1,4$ Jahren bei Transplantation, $15,0 \pm 1,7$ Jahren bei der ersten sowie $16,9 \pm 2,2$ Jahren bei der zweiten Messung. Der Abstand zwischen Transplantation und erster beziehungsweise zweiter Messung betrug hier $0,7 \pm 0,6$ Jahre sowie $2,7 \pm 0,8$ Jahre. Zwischen den beiden Messungen verstrichen im Mittel $2,0 \pm 1,1$ Jahre. Der durchschnittliche BMI betrug $18,3 \pm 6,1$ kg/m² bei der ersten und $20,1 \pm 4,8$ kg/m² bei der zweiten Messung. Die Blutdruckwerte lagen mit systolisch $109,2 \pm 6,8$ mmHg bei der ersten und $108,6 \pm 11,3$ mmHg bei der zweiten Messung sowie diastolisch $70,6 \pm 5,5$ mmHg bei der ersten beziehungsweise $69,6 \pm 11,2$ mmHg bei der zweiten Messung im altersentsprechenden Normbereich. Die Probanden zeigten eine mittlere Herzfrequenz von $91,6 \pm 4,9$ Schlägen/Minute während der ersten sowie $91,7 \pm 9,2$ Schlägen/Minute während der zweiten Messung. Alle Patienten benötigten eine antihypertensive Therapie während der beiden Messungen. Die vier herztransplantierten Patienten (Nummer 10, 17, 19 und 21) der Gruppe b wurden im Mittel mit $13,4 \pm 3,4$ Jahren transplantiert. Bei der weiblichen Patientin sowie bei den drei männlichen Probanden erfolgte $2,2 \pm 0,8$ Jahre nach Transplantation die

erste Messung im Durchschnitt mit $15,6 \pm 3,1$ Jahren. Die zweite Messung fand $5,4 \pm 1,1$ Jahre nach Transplantation statt, bei einem durchschnittlichen Alter von $18,8 \pm 2,5$ Jahren. Somit lagen zwischen den beiden Untersuchungen im Mittel $3,2 \pm 0,8$ Jahre. Diese Probanden waren mit einem durchschnittlichen BMI von $19,3 \pm 1,9$ kg/m² bei der ersten sowie $20,1 \pm 3,3$ kg/m² bei der zweiten Messung jeweils im Bereich des Normalgewichts. Auch der systolische und der diastolische Blutdruck lagen während der beiden Messungen im Normbereich (systolischer Blutdruck: erste Messung $115,1 \pm 8,4$ mmHg, zweite Messung $115,4 \pm 5,6$ mmHg; diastolischer Blutdruck: erste Messung $71,7 \pm 3,7$ mmHg, zweite Messung $75,7 \pm 7,8$ mmHg). Die Herzfrequenz betrug $94,1 \pm 14,7$ Schläge/Minute bei der ersten und $96,4 \pm 22,2$ Schläge/Minute bei der zweiten Messung. Eine antihypertensive Behandlung erfolgte bei drei der vier Patienten (Nummern 10, 19 und 21) bei beiden Messungen. Fünf weibliche Patienten (Nummern 1, 6, 9, 11 und 14) und acht männliche Patienten (Nummern 2, 3, 7, 8, 12, 15, 18 und 20) mit einem durchschnittlichen Alter von $7,6 \pm 5,1$ Jahren bei Transplantation, $15,4 \pm 5,1$ Jahren bei der ersten sowie $18,6 \pm 4,9$ Jahren bei der zweiten Messung bildeten Gruppe c. Die drei herzlungen- sowie zehn herztransplantierten Patienten wurden im Abstand von $3,2 \pm 0,5$ Jahren zweimal gemessen. Dabei fand die erste Messung $7,7 \pm 2,3$ Jahre und die zweite Messung $11,0 \pm 2,1$ Jahre nach Transplantation statt. Im Durchschnitt betrug der BMI $18,4 \pm 3,0$ kg/m² bei der ersten sowie $20,3 \pm 3,5$ kg/m² bei der zweiten Messung. Die Probanden zeigten einen systolischen Blutdruck von $114,3 \pm 13,7$ mmHg während der ersten und $112,8 \pm 15,6$ während der zweiten Messung sowie einen diastolischen Blutdruck von $72,9 \pm 7,7$ mmHg bei der ersten und $72,2 \pm 10,2$ mmHg bei der zweiten Untersuchung. Die Herzfrequenz lag während der beiden Messungen bei $91,7 \pm 15,0$ beziehungsweise $88,2 \pm 16,1$ Schlägen/Minute. Sechs Patienten dieser Gruppe (Nummern 3, 6, 9, 11, 14 und 20) erhielten Antihypertensiva während der beiden Messungen, drei Probanden (Nummern 1, 2 und 8) benötigten diese erst nach der ersten Messung.

Ein Vergleich dieser Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied des Abstands zwischen Transplantation und erster Messung ($p = 0,001$) sowie Transplantation und zweiter Messung ($p = 0,001$). Dagegen war die Abweichung weder bezüglich des BMIs noch bezüglich des systolischen und des diastolischen Blutdrucks innerhalb der drei Gruppen signifikant. Auch die Herzfrequenz war bei allen drei Gruppen beinahe identisch. Während keine deutliche Differenz beim Alter der ersten beziehungsweise zweiten Messung zwischen den Gruppen bestand, waren die Probanden von Gruppe c zum Zeitpunkt der Transplantation mit $7,7 \pm 2,3$ Jahren signifikant jünger als die restlichen sieben Patienten der Gruppen a und b ($13,8 \pm 2,6$ Jahre, $p = 0,013$). Bezüglich der immunsuppressiven Therapie bestand kein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

Bei der Analyse der BRS fiel eine deutlich geringere BRS der Gruppe a im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen auf. So betrug die BRS der Gruppe a bei der ersten Messung $3,30 \pm 2,05$ ms/mmHg im Gegensatz zu $5,78 \pm 6,22$ ms/mmHg bei den restlichen 17 Patienten. Dieser Unterschied war jedoch mit einem p-Wert von 0,68 statistisch nicht signifikant. Bei der zweiten Messung nahm die BRS der Gruppe a sogar noch weiter ab, bis auf $1,39 \pm 2,41$ ms/mmHg ($p = 0,29$). Die BRS der restlichen Patienten betrug dagegen bei der zweiten Messung $6,72 \pm 5,17$ ms/mmHg und lag dadurch mit einem p-Wert von 0,069 fast schon signifikant über der BRS der drei Patienten von Gruppe a. Die vier Patienten von Gruppe b zeigten einen statistisch nicht signifikanten Anstieg der BRS ($p = 0,59$) von $2,74 \pm 1,97$ ms/mmHg während der ersten auf $4,33 \pm 5,24$ ms/mmHg während der zweiten Untersuchung. Im Vergleich lag die mittlere BRS der übrigen 16 Probanden mit $6,08 \pm 6,31$ ms/mmHg bei der ersten beziehungsweise $6,32 \pm 5,27$ ms/mmHg bei der zweiten Messung jeweils etwas höher. Jedoch war der Unterschied mit einem p-Wert von 0,39 sowie 0,57 bei beiden Messungen nie statistisch signifikant. Bei der ersten Messung betrug die BRS der Gruppe c $6,72 \pm 6,83$ ms/mmHg und stieg durch eine Zunahme der BRS bei sieben Probanden auf durchschnittlich $7,46 \pm 5,13$ ms/mmHg während der zweiten Messung an ($p = 0,6$). Somit lag die BRS dieser Gruppe bei beiden Messungen deutlich über der BRS der restlichen sieben Patienten (erste Messung: $2,98 \pm 1,85$ ms/mmHg; zweite Messung: $3,07 \pm 4,26$ ms/mmHg). Jedoch war die Differenz mit einem p-Wert von 0,28 während der ersten deutlich nicht signifikant und mit 0,057 während der zweiten Messung gerade nicht statistisch signifikant. Die Analyse auf Korrelation zwischen der BRS der einzelnen Messungen und dem Abstand zwischen Transplantation und der jeweiligen Messung erbrachte nur bei der ersten Untersuchung der Gruppe a einen positiven Nachweis mit einem p-Wert kleiner 0,01.

4.4 Gruppenvergleich abhängig von der Blutdruckmedikation

Von Interesse war des Weiteren ein möglicher Einfluss der Blutdruckmedikation auf die BRS und damit eine eventuelle Abhängigkeit zwischen den beiden Faktoren. Um dies genauer beurteilen zu können, wurden die Patienten gemäß ihrer antihypertensiven Therapie in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe A: antihypertensive Therapie im gesamten Beobachtungszeitraum
- Gruppe B: antihypertensive Therapie erst nach der ersten Messung

- Gruppe C: im gesamten Beobachtungszeitraum keine antihypertensive Therapie notwendig

Acht männliche (Nummern 3, 4, 5, 10, 13, 19, 20 und 21) und vier weibliche (Nummern 6, 9, 11 und 14) Probanden bildeten Gruppe A. Mit $12,6 \pm 3,1$ Jahren waren diese Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation deutlich älter als die übrigen acht (Alter bei Transplantation $5,5 \pm 5,2$ Jahre, $p = 0,004$). Im Durchschnitt erfolgten die einzelnen Messungen in Gruppe A im Alter von $17,0 \pm 3,6$ sowie $19,8 \pm 3,6$ Jahren beziehungsweise mit $12,9 \pm 4,3$ und $16,3 \pm 4,2$ Jahren in Gruppe B und C. Demzufolge waren die Probanden der Gruppe A bei den Messungen nicht signifikant älter als die aus den beiden Vergleichsgruppen (erste Messung: $p = 0,16$; zweite Messung: $p = 0,21$). Der Zeitraum zwischen der Operation und der ersten beziehungsweise der zweiten Messung betrug im Mittel $4,4 \pm 3,5$ sowie $7,2 \pm 3,8$ Jahre bei Gruppe A und war somit im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen etwas kürzer (Abstand Transplantation erste Messung: $7,4 \pm 3,0$ Jahr, $p = 0,098$; Abstand Transplantation zweite Messung: $10,8 \pm 2,9$ Jahre, $p = 0,082$). Das Intervall zwischen den beiden Messungen war mit $2,8 \pm 0,9$ Jahren bei Gruppe A und $3,4 \pm 0,4$ Jahren bei den restlichen acht Patienten nahezu identisch ($p = 0,23$). Bei beiden Messungen lag der durchschnittliche BMI der Probanden von Gruppe A mit $20,1 \pm 3,2$ kg/m² und $21,6 \pm 3,4$ kg/m² deutlich über dem der übrigen Probanden (erste Messung: $16,3 \pm 1,6$ kg/m², $p = 0,005$; zweite Messung: $18,1 \pm 2,4$ kg/m², $p = 0,041$). Im Mittel betrug der systolische Blutdruck von Gruppe A $116,8 \pm 10,8$ mmHg bei der ersten und $114,7 \pm 10,9$ mmHg bei der zweiten Messung. Auch der diastolische Blutdruck lag mit $72,8 \pm 5,8$ mmHg bei der ersten und $74,6 \pm 7,3$ mmHg bei der zweiten Messung im altersentsprechenden Normbereich. Bei beiden Messungen waren sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck dieser Gruppe etwas höher als bei den Vergleichsgruppen (systolischer Blutdruck: erste Messung $109,1 \pm 12,3$ mmHg, $p = 0,18$, zweite Messung: $109,7 \pm 16,6$ mmHg, $p = 0,27$; diastolischer Blutdruck: erste Messung $71,5 \pm 8,0$ mmHg, $p = 0,62$, zweite Messung $69,3 \pm 12,2$ mmHg, $p = 0,28$). Die Herzfrequenz lag bei $91,1 \pm 14,6$ Schlägen/Minute bei der ersten und $89,2 \pm 17,4$ Schlägen/Minute bei der zweiten Messung. Mit $93,7 \pm 12,1$ und $92,0 \pm 15,2$ Schlägen/Minute war der Puls der übrigen acht Patienten annähernd identisch (erste Messung: $p = 0,95$; zweite Messung: $p = 0,84$). Drei Patienten (zwei davon männlich) benötigten erst nach der ersten Untersuchung eine antihypertensive Therapie und bildeten dadurch Gruppe B. Diese drei Patienten (Nummern 1, 2 und 8) waren bei Transplantation mit $1,5 \pm 0,99$ Jahren deutlich jünger als die übrigen Probanden mit $11,2 \pm 4,2$ Jahren ($p = 0,012$). $8,5 \pm 3,4$ und $11,9 \pm 2,9$ Jahre nach dem Eingriff erfolgten die beiden Messungen im Alter von $10,0 \pm 4,1$ und $13,4 \pm 3,7$ Jahren. Im Vergleich dazu waren die übrigen 17 Patienten bei beiden Messungen mit $16,3 \pm 3,7$ und $19,3 \pm 3,6$ Jahren deutlich älter

(erste Messung: $p = 0,019$; zweite Messung: $p = 0,028$). Zusätzlich war der Abstand zwischen Transplantation und erster beziehungsweise zweiter Messung mit $5,1 \pm 3,4$ und $8,0 \pm 3,7$ Jahren bei der Vergleichsgruppe deutlich geringer. Mit einem p -Wert von $0,26$ und $0,22$ waren jedoch beide Unterschiede statistisch nicht signifikant. Im Durchschnitt lag der BMI der Patienten der Gruppe B bei der ersten Messung mit $15,8 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$ im Bereich des Untergewichts. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung konnte mit $18,5 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$ ein BMI im unteren Normbereich festgestellt werden. Mit $19,0 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ bei der ersten und $20,5 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ bei der zweiten Messung war der BMI der übrigen Patienten deutlich höher. Jedoch war die Differenz bei beiden Untersuchungen statistisch nicht signifikant (erste Messung: $p = 0,072$; zweite Messung: $p = 0,75$). Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck der Gruppe B lag mit $107,7 \pm 18,9 \text{ mmHg}$ zu $69,4 \pm 11,4 \text{ mmHg}$ bei der ersten und $114,6 \pm 19,5 \text{ mmHg}$ zu $72,3 \pm 11,3 \text{ mmHg}$ bei der zweiten Messung im Normbereich. Der Puls war mit $101,1 \pm 16,3$ und $89,4 \pm 10,0$ Schlägen/Minute vor allem während der ersten Messung etwas erhöht. Im Vergleich zu den restlichen 17 Patienten konnte jedoch weder bezüglich des Blutdrucks noch hinsichtlich der Herzfrequenz ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Vier männliche Patienten und eine weibliche Probandin benötigten während des gesamten Beobachtungszeitraums keine antihypertensive Therapie. Diese fünf Patienten (Nummern 7, 12, 15, 17 und 18) der Gruppe C wurden im Alter von $8,0 \pm 5,2$ Jahren transplantiert und $6,7 \pm 2,9$ beziehungsweise $10,1 \pm 3,0$ Jahre nach der Operation mit $14,7 \pm 3,7$ respektive $18,1 \pm 3,7$ Jahren untersucht. Im Vergleich zu den Werten der restlichen 15 Probanden konnte bei keinem dieser Parameter ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei beiden Messungen lag der mittlere BMI mit $16,5 \pm 2,0 \text{ kg/m}^2$ und $17,8 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$ etwas unterhalb des Normalbereiches. Die übrigen 15 Probanden zeigten dagegen jeweils einen deutlich höheren aber dennoch normwertigen BMI mit $19,2 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ während der ersten ($p = 0,14$) und $21,0 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ während der zweiten Messung ($p = 0,043$). Bei Gruppe C betrug der systolische Blutdruck im Mittel $109,9 \pm 9,1 \text{ mmHg}$ bei der ersten und $106,8 \pm 16,2 \text{ mmHg}$ bei der zweiten Messung. Auch bezüglich des diastolischen Blutdrucks konnten mit $72,7 \pm 6,4$ und $67,5 \pm 13,6 \text{ mmHg}$ unauffällige Werte gemessen werden. Sowohl die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckwerte der Vergleichsgruppe zeigten keine signifikante Abweichung. Auch bezüglich der Herzfrequenz konnten mit $89,2 \pm 7,6$ und $93,6 \pm 18,5$ Schlägen/Minute bei Gruppe C und $93,1 \pm 14,9$ sowie $89,2 \pm 15,9$ Schlägen/Minute bei Gruppe A und B annähernd identische Werte festgehalten werden (erste Messung: $p = 0,51$; zweite Messung: $p = 0,75$).

Die genaue Analyse der BRS erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Bei Gruppe A lag die BRS im Durchschnitt bei $5,81 \pm 7,39 \text{ ms/mmHg}$

während der ersten und $6,18 \pm 6,43$ ms/mmHg während der zweiten Messung. Mit $4,80 \pm 2,35$ und $5,53 \pm 2,82$ ms/mmHg war die BRS der übrigen Patienten bei beiden Messungen nur unwesentlich niedriger (erste Messung: $p = 0,51$; zweite Messung: $p = 0,84$). Auch die BRS der drei Patienten aus Gruppe B lag mit $4,55 \pm 0,89$ ms/mmHg bei der ersten und $4,34 \pm 3,03$ ms/mmHg bei der zweiten Untersuchung jeweils in einem ähnlichen Bereich. Ein Vergleich mit der BRS der restlichen 17 Patienten erbrachte keinen signifikanten Unterschied (erste Messung: $5,56 \pm 6,32$ ms/mmHg, $p = 0,61$; zweite Messung: $6,20 \pm 5,50$ ms/mmHg, $p = 0,67$). Ebenso wies eine Gegenüberstellung der BRS von Gruppe C (erste Messung: $4,96 \pm 3,04$ ms/mmHg; zweite Messung: $6,25 \pm 2,75$ ms/mmHg) und der BRS der übrigen 15 Patienten (erste Messung: $5,56 \pm 6,58$ ms/mmHg, zweite Messung: $5,81 \pm 5,86$ ms/mmHg) keine signifikante Differenz nach (erste Messung: $p = 0,79$; zweite Messung: $p = 0,54$).

4.5 Gruppenvergleich abhängig von der immunsuppressiven Therapie

Dass Calcineurininhibitoren bei transplantierten Patienten häufig für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie mit verantwortlich sind, ist allgemein bekannt (Lindenfeld *et al.*, 2005). Dieser negative Effekt auf den Blutdruck der Patienten ist vor allem bei dem Immunsuppressivum Cyclosporin A deutlich ausgeprägt (Radermacher *et al.*, 1998; Ligtenberg *et al.*, 2001; Lindenfeld *et al.*, 2005). Zusätzlich konnten mehrere Studien eine modulierende Wirkung dieses Medikaments auf die Barorezeptorfunktion nachweisen. Vor allem scheint Cyclosporin A den sympathischen Tonus deutlich zu erhöhen (Morgan *et al.*, 1991; Gerhardt *et al.*, 1999). Jedoch konnten Dalla Pozza *et al.* bei einem Vergleich der BRS leber- und knochenmarktransplantierte Kinder unter Cyclosporin A Therapie mit der BRS einer gesunden Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied feststellen (Dalla Pozza *et al.*, 2006). Um den Einfluss von Cyclosporin A auf die BRS der Studiengruppe beurteilen zu können, wurden in der jetzigen Studie bei beiden Messungen die Patienten unter Cyclosporin A Therapie mit den Probanden ohne Cyclosporin A Therapie verglichen.

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung war Cyclosporin A bei drei männlichen Patienten (Nummern 2, 15 und 21) Bestandteil der immunsuppressiven Therapie. Während der zweiten Messung erhielten nur noch die Patienten Nummern 2 und 21 dieses Medikament. Die drei herztransplantierten Patienten, die mindestens bei der ersten Messung diesen Calcineurininhibitor einnahmen, wurden mit einem durchschnittlichen Alter von $5,6 \pm 7,7$ Jahren transplantiert. Der Eingriff wurde bei den übrigen 17 Patienten im Durchschnitt mit

10,5 ± 4,7 Jahren durchgeführt ($p = 0,27$). Mit 12,8 ± 4,0 Jahren beziehungsweise 15,8 ± 4,3 Jahren erfolgte dann die erste Messung bei den Patienten unter Cyclosporin A und den restlichen Probanden ($p = 0,22$). Während der ersten Untersuchung lag der BMI der Patienten unter Cyclosporin A mit 15,8 ± 2,5 kg/m² etwas unter dem BMI der Vergleichsgruppe (19,0 ± 3,2 kg/m², $p = 0,15$). Bezüglich des systolischen und diastolischen Blutdrucks konnten bei der ersten Untersuchung nur minimale Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. So betrug der systolische und diastolische Blutdruck der drei Patienten unter Cyclosporin A 117,3 ± 15,0 mmHg sowie 73,7 ± 8,2 mmHg. Bei den übrigen Patienten lag der Blutdruck jeweils etwas niedriger bei 113,1 ± 11,6 mmHg systolisch ($p = 0,49$) und 72,1 ± 6,5 mmHg diastolisch ($p = 0,79$). Auch die Herzfrequenz der beiden Gruppen war mit 99,9 ± 14,0 Schlägen/Minute bei den Cyclosporin A Patienten und 90,8 ± 13,2 Schlägen/Minute bei den 17 Patienten der Vergleichsgruppe während der ersten Messung mit einem p-Wert von 0,34 nahezu identisch. Die beiden Patienten, die auch bei der zweiten Messung noch Cyclosporin A erhielten, waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 18,4 Jahre alt. Auch die restlichen Probanden wurden im Mittel mit 18,4 ± 4,4 Jahren zum zweiten Mal untersucht ($p = 0,71$). Der BMI der Patienten Nummern 2 und 21 betrug im Mittel 18,8 kg/m² und war damit etwas niedriger als der BMI der Vergleichsgruppe mit 20,4 ± 3,6 kg/m² ($p = 0,53$). Dagegen lagen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck der Patienten unter Cyclosporin A mit 127,8 mmHg zu 82,0 mmHg etwas über den Blutdruckwerten der übrigen 18 Patienten (systolisch: 111,0 ± 12,6 mmHg, $p = 0,10$; diastolisch: 71,4 ± 9,5 mmHg, $p = 0,13$). Auch die Herzfrequenz war mit 102,8 Schlägen/Minute etwas erhöht. Im Vergleich zu den Probanden ohne Cyclosporin A konnte jedoch bei einer Herzfrequenz von 89,0 ± 14,2 Schlägen/Minute mit einem p-Wert von 0,61 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Analyse der BRS der zwei Gruppen erbrachte bei beiden Messungen keinen signifikanten Unterschied (erste Messung: $p = 0,24$; zweite Messung: $p = 0,57$). Zum Zeitpunkt der ersten Messung betrug die BRS der Patienten unter Cyclosporin A 2,64 ± 2,77 ms/mmHg. Die übrigen 17 Patienten zeigten mit 5,90 ± 6,13 ms/mmHg eine etwas höhere BRS. Auch bei der zweiten Messung lag die BRS der Patienten mit Cyclosporin A Therapie mit durchschnittlich 3,92 ms/mmHg etwas niedriger als die BRS der Vergleichsgruppe mit 6,14 ± 5,27 ms/mmHg (siehe Abb. 14).

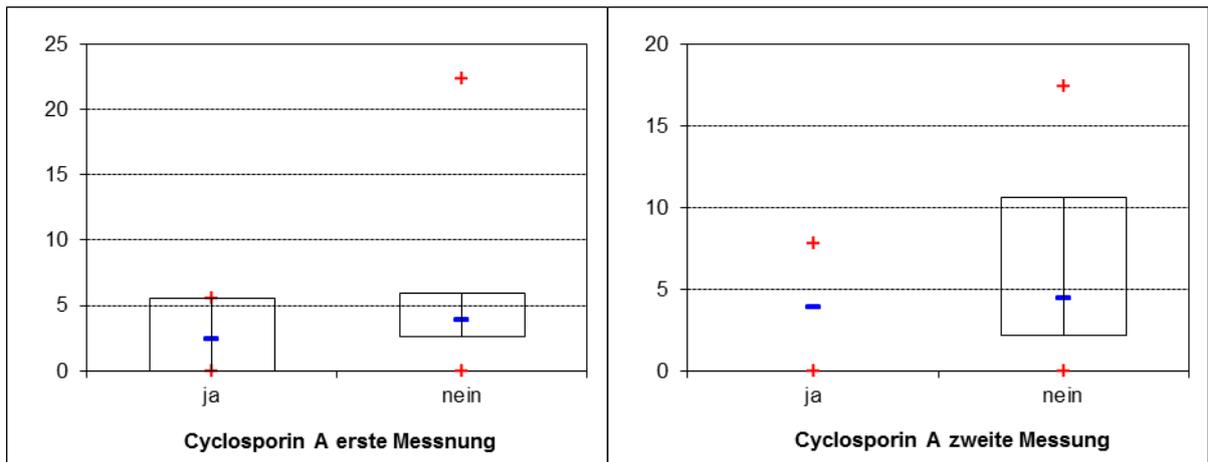


Abb. 14: Vergleich der BRS der Patienten mit und ohne Cyclosporin A während beider Messungen

Die y-Achse gibt die Barorezeptorsensitivität (BRS) in ms/mmHg an.

Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der HRV beider Gruppen während der zwei Messungen nachgewiesen werden. Dennoch waren die Absolutwerte der LF-Komponente der Patienten unter Cyclosporin A mit $51,67 \pm 86,90 \text{ ms}^2$ während der ersten und durchschnittlich $49,00 \text{ ms}^2$ während der zweiten Messung jeweils niedriger als die Absolutwerte der übrigen Probanden mit $113,24 \pm 180,29 \text{ ms}^2$ ($p = 0,49$) bei der ersten und $136,89 \pm 237,05 \text{ ms}^2$ ($p = 0,95$) bei der zweiten Untersuchung. Die Absolutwerte der HF-Komponente der Patienten mit Cyclosporin A Therapie betragen $16,67 \pm 25,48 \text{ ms}^2$ bei der ersten und im Mittel $15,50 \text{ ms}^2$ bei der zweiten Messung. Damit lagen die Werte auch hier etwas unter den entsprechenden Messwerten der Vergleichsgruppe mit $69,71 \pm 188,99 \text{ ms}^2$ ($p = 0,40$) beziehungsweise $48,89 \pm 93,55 \text{ ms}^2$ ($p = 0,57$) (siehe Abb. 15 und 16).

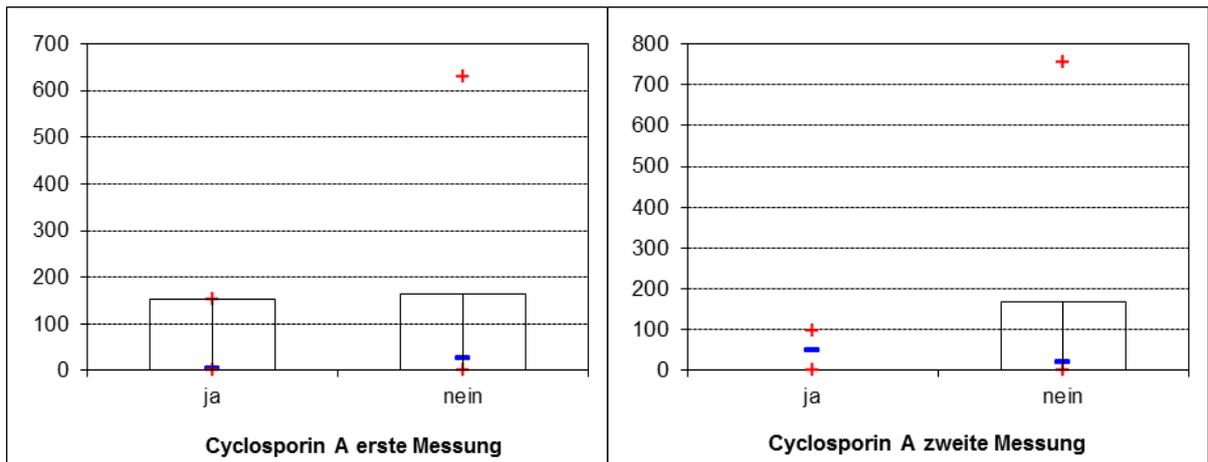


Abb. 15: Vergleich der LF-Komponente der Patienten mit und ohne Cyclosporin A bei beiden Messungen

Die y-Achse gibt die Absolutwerte der „low frequency“ (LF)-Komponente der HRV in ms² an.

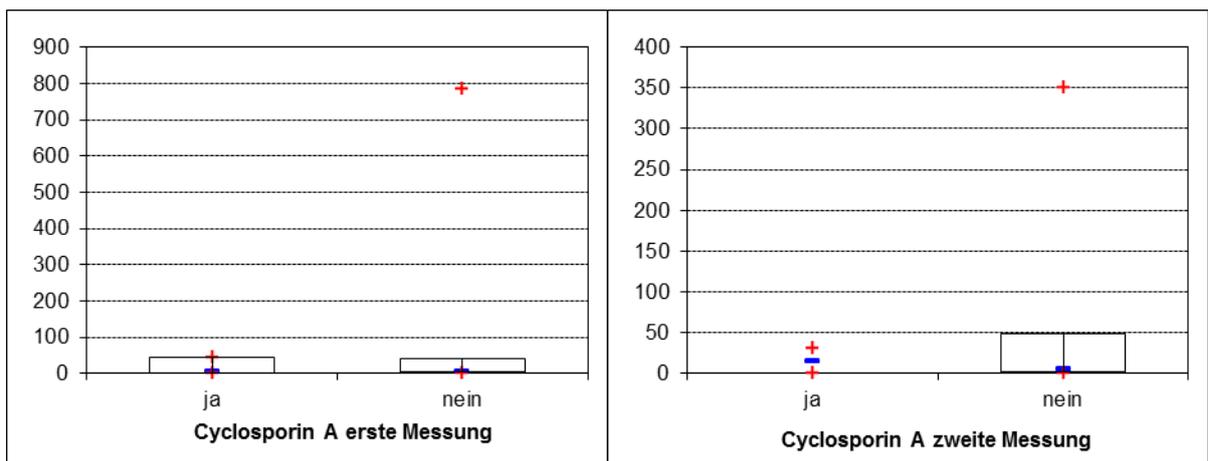


Abb. 16: Vergleich der HF-Komponente der Patienten mit und ohne Cyclosporin A bei beiden Messungen

Die y-Achse gibt die Absolutwerte der „high frequency“ (HF)-Komponente der HRV in ms² an.

4.6 Geschlechtsbezogener Vergleich der Barorezeptorsensitivität

Um einen möglichen Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung der BRS beurteilen zu können, wurden die Werte der sechs weiblichen Patienten (Nummern 1, 6, 9, 11, 14 und 17) mit denen der 14 männlichen verglichen. Die BRS der weiblichen Probanden war mit $5,65 \pm 7,19$ ms/mmHg während der ersten und $5,63 \pm 4,85$ ms/mmHg während der zweiten Messung fast identisch mit der BRS der männlichen. Diese betrug $5,31 \pm 5,44$ ms/mmHg bei der ersten sowie $6,05 \pm 5,50$ ms/mmHg bei der zweiten Untersuchung. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,67 beziehungsweise 0,99 bei beiden Messungen nicht signifikant. Auch bezüglich des Alters bei Transplantation und bei den einzelnen Messungen sowie im Hinblick auf BMI, Blutdruck und Herzfrequenz unterschieden sich diese beiden Gruppen nicht signifikant. So wurden die weiblichen Patienten im Durchschnitt mit $11,2 \pm 5,5$ Jahren transplantiert sowie mit $17,2 \pm 5,9$ Jahren und $20,3 \pm 5,7$ Jahren gemessen. Sowohl bei der Transplantation als auch bei den einzelnen Messungen waren die männlichen Probanden mit $9,2 \pm 5,3$ Jahren, $14,5 \pm 3,4$ Jahren sowie $17,6 \pm 3,15$ zwar etwas jünger, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Alter bei Transplantation: $p = 0,40$; Alter bei der ersten Messung: $p = 0,24$; Alter bei der zweiten Messung: $p = 0,18$). Der BMI der weiblichen Gruppe lag im Mittel bei $19,3 \pm 2,0$ kg/m² bei der ersten und $21,1 \pm 2,3$ kg/m² bei der zweiten Messung. Einen ähnlichen BMI zeigten die männlichen Patienten mit $18,2 \pm 3,7$ kg/m² während der ersten sowie $19,8 \pm 3,9$ kg/m² während der zweiten Untersuchung (erste Messung: $p = 0,31$; zweite Messung: $p = 0,28$). Der systolische und diastolische Blutdruck der weiblichen Probanden waren mit $108,1 \pm 9,7$ mmHg beziehungsweise $69,1 \pm 7,6$ mmHg während der ersten und $111,0 \pm 8,8$ mmHg sowie $72,5 \pm 7,2$ mmHg während der zweiten Messung nur etwas niedriger als der Blutdruck der männlichen Vergleichsgruppe (systolisch: erste Messung $116,1 \pm 12,1$ mmHg, $p = 0,27$, zweite Messung $113,5 \pm 15,1$ mmHg, $p = 0,60$; diastolisch: erste Messung $73,7 \pm 5,9$ mmHg, $p = 0,15$, zweite Messung $72,5 \pm 10,7$ mmHg, $p = 0,73$). Auch die Herzfrequenzen der beiden Gruppen wichen nur minimal voneinander ab (erste Messung: männliche Probanden $92,8 \pm 12,3$ Schläge/Minute, weibliche Probanden $90,7 \pm 16,9$ Schläge/Minute, $p = 0,95$; zweite Messung: männliche Patienten $92,0 \pm 17,7$ Schläge/Minute, weibliche Patienten $86,5 \pm 12,6$ Schläge/Minute, $p = 0,56$).

4.7 Vergleich der Barorezeptorsensitivität bei herz- und herzlungentransplantierten Patienten

Des Weiteren stellte sich die Frage, ob die Art der Transplantation die Reinnervation des Transplantats und damit den Verlauf der BRS beeinflusst. Um dies beantworten zu können, wurden die Messergebnisse der drei herzlungentransplantierten Patienten und die der übrigen 17 Patienten einander gegenüber gestellt. Die Herzlungentransplantationen fanden im Alter von $9,9 \pm 0,6$ Jahren und die Herztransplantationen im Alter von $9,7 \pm 5,8$ Jahren statt ($p = 0,84$). Bei den drei herzlungentransplantierten Patienten (zwei davon männlich) erfolgten die Messungen mit $15,5 \pm 0,6$ Jahren und $18,8 \pm 0,9$ Jahren. Der BMI betrug $18,6 \pm 2,5$ kg/m² während der ersten sowie $19,8 \pm 2,5$ kg/m² während der zweiten Untersuchung. Der systolische Blutdruck lag mit $119,0 \pm 3,6$ mmHg und $122,6 \pm 10,2$ mmHg bei beiden Messungen im oberen Normbereich. Der diastolische Blutdruck war mit $79,9 \pm 2,9$ mmHg und $80,0 \pm 7,9$ mmHg normwertig. Die mittlere Herzfrequenz betrug $88,3 \pm 3,3$ Schläge/Minute während der ersten sowie $83,3 \pm 7,8$ Schläge/Minute während der zweiten Messung. Die fünf herztransplantierten weiblichen und die 13 herztransplantierten männlichen Probanden wurden im Alter von $15,3 \pm 4,7$ Jahren sowie $18,3 \pm 4,5$ Jahren gemessen. Das Gewicht lag mit einem BMI von $18,6 \pm 3,4$ kg/m² während der ersten und $20,3 \pm 3,7$ kg/m² während der zweiten Messung jeweils im Normbereich. Der systolische Blutdruck war mit $112,8 \pm 12,5$ mmHg sowie $111,0 \pm 13,3$ mmHg bei beiden Messungen etwas niedriger als bei den herzlungentransplantierten Patienten (erste Messung: $p = 0,31$; zweite Messung: $p = 0,18$). Bezüglich des diastolischen Blutdrucks konnte bei der ersten Messung mit einem p-Wert von 0,04 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. So betrug der diastolische Blutdruck der herztransplantierten Patienten bei der ersten Messung $71,0 \pm 6,1$ mmHg. Der diastolische Blutdruck der zweiten Messung lag bei $71,16 \pm 9,5$ mmHg und war damit im Vergleich zu den herzlungentransplantierten Patienten nicht mehr signifikant niedriger ($p = 0,086$). Die Herzfrequenz war mit $92,8 \pm 14,4$ Schlägen/Minute während der ersten sowie $91,6 \pm 17,1$ Schlägen/Minute während der zweiten Messung nur minimal höher als die Herzfrequenz der anderen drei Patienten (erste Messung: $p = 0,56$; zweite Messung: $p = 0,47$). Die BRS der 17 herztransplantierten Patienten lag im Mittel bei $5,65 \pm 6,27$ ms/mmHg während der ersten und $5,65 \pm 5,51$ ms/mmHg während der zweiten Messung und blieb damit über die knapp drei Jahre stabil ($p = 0,78$). Im Gegensatz dazu stieg die BRS der drei herzlungentransplantierten Patienten deutlich, jedoch statistisch nicht signifikant, von $4,03 \pm 2,09$ ms/mmHg bei der ersten Messung auf $7,47 \pm 2,98$ bei der zweiten

Messung ($p = 0,11$). Der Vergleich der BRS beider Gruppen konnte aber keinen statistisch signifikanten Unterschied nachweisen (erste Messung: $p = 0,99$; zweite Messung: $p = 0,46$). Auch die Änderung der BRS in Prozent zeigte keine statistisch signifikante Abweichung zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,14$).

4.8 Analyse der Patienten ohne messbare Barorezeptorsensitivität

Vier Patienten (Nummer 4, 6, 13 und 21) fielen spätestens bei der zweiten Messung durch eine fehlende BRS auf. Bereits während der ersten Untersuchung lag die BRS dieser vier Probanden (drei davon männlich) mit $1,76 \pm 2,62$ ms/mmHg deutlich unter der BRS der restlichen 16 Patienten ($6,32 \pm 6,09$ ms/mmHg, $p = 0,062$). Während der zweiten Messung konnte bei keinem der vier Patienten eine BRS nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu war die BRS der restlichen Probanden ($7,40 \pm 4,74$ ms/mmHg) mit einem p-Wert unter 0,001 signifikant höher. Auch die HRV war bei diesen vier Patienten deutlich reduziert. Gerade bezüglich der LF-Komponente konnte im Vergleich zu den restlichen Patienten bei beiden Messungen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (erste Messung: $p = 0,006$; zweite Messung: $p = 0,017$). Dagegen lagen die Absolutwerte der HF-Komponente dieser vier Patienten nur während der ersten Messung signifikant unter den Werten der restlichen Probanden (erste Messung: $p = 0,047$; zweite Messung: $p = 0,065$). Die durchschnittlichen Absolutwerte der LF- und der HF-Komponente der HRV dieser beiden Patientengruppen gibt Tab. 14 wieder.

Tab. 14: Vergleich der Herzratenvariabilität der Patienten ohne nachweisbare BRS bei der zweiten Messung mit den restlichen 16 Patienten

Messwerte		Patienten ohne BRS bei der zweiten Messung	Patienten mit BRS bei der zweiten Messung
Absolutwerte LF (in ms ²)	Erste Messung	0,75 ± 0,96	129,81 ± 181,02
	Zweite Messung	1,00 ± 0,82	159,88 ± 244,00
Absolutwerte HF (in ms ²)	Erste Messung	3,25 ± 4,27	76,38 ± 193,70
	Zweite Messung	3,00 ± 4,69	56,19 ± 97,35

Die Messwerte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Signifikante Unterschiede mit einem p-Wert unter 0,05 werden fettgedruckt dargestellt. LF: low frequency; HF: high frequency.

Bei den vier Patienten erfolgten die Messungen im Alter von $17,4 \pm 3,3$ sowie $20,2 \pm 3,6$ Jahren. Dagegen waren die restlichen Probanden mit $14,8 \pm 4,5$ und $17,9 \pm 4,2$ Jahren bei beiden Untersuchungen etwas jünger (erste Messung: $p = 0,44$; zweite Messung: $p = 0,75$). Interessanterweise zeigte sich zwischen den beiden Patientengruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters bei Transplantation. So waren die vier Patienten ohne messbare BRS bei der zweiten Messung mit $14,4 \pm 0,9$ Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation deutlich älter als der Rest mit $8,6 \pm 5,3$ Jahren ($p = 0,039$). Die Analyse auf Abhängigkeit zwischen dem Alter bei Transplantation und der BRS bei den vier Patienten erbrachte mit einem p-Wert von 0,051 ein nahezu signifikantes Ergebnis. Beide Patientengruppen zeigten im Mittel einen BMI im altersentsprechenden Normbereich, wobei der BMI der vier Patienten mit $19,7 \pm 4,3$ kg/m² während der ersten und $21,8 \pm 3,9$ kg/m² während der zweiten Messung etwas über dem der übrigen 16 Patienten mit $18,3 \pm 3,0$ kg/m² bei der ersten und $19,8 \pm 3,4$ kg/m² bei der zweiten Untersuchung lag (erste Messung: $p = 0,49$; zweite Messung: $p = 0,48$). Auch hinsichtlich des systolischen und diastolischen Blutdrucks konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. So lag der systolische Blutdruck der vier Patienten bei $110 \pm 9,4$ mmHg sowie $109,0 \pm 9,5$ mmHg und bei den restlichen Patienten bei $114,5 \pm 12,4$ mmHg beziehungsweise $113,6 \pm 14,2$ mmHg (erste Messung: $p = 0,55$; zweite Messung: $p = 0,68$). Ebenso war der diastolische Blutdruck mit $73,1 \pm 7,0$ mmHg und $72,8 \pm 9,9$ mmHg bei den 16

Patienten und mit $69,1 \pm 3,1$ mmHg sowie $71,4 \pm 9,8$ mmHg bei den Patienten ohne messbare BRS bei der zweiten Untersuchung annähernd identisch (erste Messung: $p = 0,39$; zweite Messung: $p = 0,91$). Schließlich zeigten die vier Patienten mit $102,0 \pm 13,3$ Schlägen/Minute bei der ersten und $101,6 \pm 18,8$ Schlägen/Minute bei der zweiten Untersuchung jeweils eine etwas höhere Herzfrequenz als die übrigen Probanden (erste Messung: $89,7 \pm 12,6$ Schläge/Minute, $p = 0,12$; zweite Messung: $87,5 \pm 14,8$ Schläge/Minute, $p = 0,12$). Alle vier Patienten benötigten eine antihypertensive Therapie während des gesamten Beobachtungszeitraums. Zum Zeitpunkt der ersten Messung erhielten drei Patienten eine Monotherapie und nur Patient Nummer 21 eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und Calcium-Antagonisten. Während die Medikation bei den Patienten Nummern 4 und 13 bezüglich der Dosierung beinahe unverändert blieb, musste Patient Nummer 6 vor der zweiten Messung von einer Monotherapie mit Calcium-Antagonisten auf eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer und Beta-Blocker umgestellt werden. Lediglich bei Patient Nummer 21 war zwischen den beiden Messungen eine Dosisreduktion möglich. Drei der vier Patienten ohne messbare BRS während der zweiten Untersuchung litten unter histologisch nachgewiesenen Abstoßungsreaktionen unterschiedlichen Schweregrads kurz nach der Transplantation. Während somit 75 Prozent dieser Patientengruppe eine Abstoßungsreaktion erlitten, trat eine solche Reaktion lediglich bei 25 Prozent der übrigen 16 Patienten auf. Sieben Monate nach Transplantation zeigte Patient Nummer vier eine akute Abstoßungsreaktion Grad 3 B. Patient Nummer 6 litt bereits innerhalb des ersten postoperativen Jahres zweimal an einer Abstoßungsreaktion: Schon zwei Wochen nach Transplantation konnte eine Abstoßungsreaktion Grad 1 B und weitere 50 Wochen später eine Abstoßungsreaktion Grad 1 A diagnostiziert werden. Schließlich wurde auch bei Patient 13 nur zwei Monate nach der Operation eine Abstoßungsreaktion Grad 1 A festgestellt.

4.9 Auswertung Patient Nummer 7

Der männliche Patient Nummer 7 erlitt circa zwei Monate vor der zweiten Untersuchung einen rechtsventrikulären Herzinfarkt, der mit einem Stent in der rechten Koronararterie versorgt wurde. Wie in Abschnitt 2.1.4 beschrieben, führt ein Myokardinfarkt zu einer Abnahme der BRS. Auf Grund dieser Auswirkung des Koronararterienverschlusses auf die BRS wurde dieser Patient noch einmal genauer betrachtet.

Im Alter von 6,5 Jahren erfolgte bei diesem Patienten bei einer familiären, dilatativen Kardiomyopathie die Herztransplantation. Kurz nach dem Eingriff konnte bei dem Patienten eine Abstoßungsreaktion Grad 3 A nachgewiesen werden. Diese war jedoch mit einer Kortisonstoßtherapie gut zu behandeln. Zehn Jahre später litt der Patient erneut unter einer Abstoßungsreaktion, dieses Mal Grad 1 B. Die erste Messung erfolgte im Alter von 16,9 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt wog der Patient 45,0 kg bei einer Größe von 160,0 cm (BMI 17,6 kg/m²). Der systolische und diastolische Blutdruck lagen mit 104,2 zu 72,9 mmHg im altersentsprechenden Normbereich. Die Herzfrequenz betrug 80,7 Schläge/Minute. Nach 3,6 Jahren fand mit 20,5 Jahren und einer Größe von 170,0 cm sowie einem Gewicht von 57,7 kg (BMI 19,70 kg/m²) die zweite Untersuchung statt. Zu diesem Zeitpunkt waren der systolische und diastolische Blutdruck des Patienten mit 87,3 zu 54,3 mmHg im Mittel eher im unteren Normbereich. Die Herzfrequenz lag dagegen bei durchschnittlich 123,5 Schlägen/Minute und war damit deutlich erhöht. Seit Transplantation benötigte Patient Nummer 7 keine antihypertensive Medikation. Nur im Rahmen des Infarktgeschehens war kurzzeitig eine Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril notwendig. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung war diese Therapie jedoch bereits wieder beendet. Die immunsuppressive Behandlung bestand aus Tacrolimus 0,04 mg/kg/d und Sirolimus 0,02 mg/kg/d während der ersten sowie Tacrolimus 0,04 mg/kg/d und Mycophenolat-Mofetil 43,3 mg/kg/d während der zweiten Untersuchung.

10,4 Jahre nach der Transplantation betrug die BRS bei der ersten Messung 9,56 ms/mmHg und lag damit über der durchschnittlichen BRS der übrigen Probanden mit $5,19 \pm 5,9$ ms/mmHg. Der Absolutwert der LF-Komponente der HRV lag bei 83,00 ms² und damit nur leicht unter dem durchschnittlichen Wert der restlichen Patienten mit $105,11 \pm 173,91$ ms². Bezüglich der HF-Komponente der HRV konnte ein Absolutwert von 36,00 ms² nachgewiesen werden. Gleichzeitig waren bei den übrigen Probanden im Durchschnitt Absolutwerte von $63,11 \pm 179,39$ ms² messbar. Innerhalb von 3,6 Jahren kam es bei Patient Nummer 7 zu einem deutlichen Abfall der BRS um 46 Prozent auf 5,12 ms/mmHg. Somit entsprach die BRS dieses Patienten während der zweiten Messung in etwa der mittleren BRS der restlichen 19

Probanden mit $5,96 \pm 5,33$ ms/mmHg. Auch die Werte der HRV nahmen in diesem Zeitraum drastisch ab. Sowohl die Absolutwerte der LF- als auch der HF-Komponente lagen jeweils bei $0,0$ ms² und damit deutlich unter den durchschnittlichen Absolutwerten der übrigen Patienten mit $134,84 \pm 230,52$ ms² bei der LF- und $47,95 \pm 91,01$ ms² bei der HF-Komponente.

Wenige Tage nach der zweiten Messung kam es bei ausgeprägter Transplantatvaskulopathie zu einem Stentverschluss mit Herzstillstand und Reanimationsbedarf, so dass die Versorgung mit einer Herz-Lungen-Maschine notwendig wurde. Zwei Monate später und damit 14,2 Jahre nach der ersten Transplantation und nur etwas über zwei Monate nach der letzten Messung wurde der Patient Nummer 7 zum zweiten Mal transplantiert.

4.10 Auswertung Patient Nummer 16

Bereits 0,4 Jahre nach der Transplantation lagen die Werte der BRS bei dem männlichen Probanden Nummer 16 mit $88,63$ ms/mmHg im Normbereich und deutlich über dem Durchschnittswert der übrigen 20 Patienten mit $5,41 \pm 5,82$ ms/mmHg. Um die Ursache dieser schnellen Normalisierung der BRS genauer beurteilen zu können, wurde auch dieser Patient separat und im Detail betrachtet.

Bei dilatativer Kardiomyopathie erfolgte die Herztransplantation im Alter von 10,1 Jahren. Nur knapp fünf Monate nach dem Eingriff wurde der, mit einem BMI von $17,7$ kg/m², sehr schlanke Patient zum ersten Mal gemessen. Der Blutdruck lag mit durchschnittlich $106,7$ zu $56,2$ mmHg im altersentsprechenden Normbereich. Auch die Herzfrequenz war im Mittel mit $81,0$ Schlägen/Minute unauffällig. Mit 11,5 Jahren und einem BMI von $16,9$ kg/m² wurde der Patient ein Jahr später erneut untersucht. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Blutdruck durchschnittlich $93,9$ zu $54,9$ mmHg und die Herzfrequenz $58,7$ Schläge/Minute. Enalapril $0,45$ mg/kg/d und Amlodipin $0,15$ mg/kg/d bildeten während der ersten Messung die antihypertensive Therapie. Bei der zweiten Messung war nur noch Enalapril $0,41$ mg/kg/d notwendig. Im Rahmen der immunsuppressiven Behandlung nahm der Patient Tacrolimus $0,12$ mg/kg/d, Mycophenolat-Mofetil $22,73$ mg/kg/d und Prednison $0,04$ mg/kg/d während der ersten sowie Tacrolimus $0,18$ mg/kg/d und Mycophenolat-Natrium $19,62$ mg/kg/d während der zweiten Messung ein. Eine Abstoßungsreaktion konnte bei diesem männlichen Patienten zu keinem Zeitpunkt beobachtet werden.

Neben der BRS der ersten Messung, die mit $88,63$ ms/mmHg und einem p-Wert von $0,00033$ deutlich über der BRS der restlichen Probanden lag, war bei diesem Patienten auch während der zweiten Messung die BRS mit $38,67$ ms/mmHg normwertig und signifikant höher als die

BRS der übrigen 20 Patienten mit $5,92 \pm 5,19$ ms/mmHg ($p = 0,0039$). Bei der Analyse der HRV fiel Patient Nummer 16 ebenfalls durch relativ hohe, teilweise normwertige Messwerte auf. So lagen die Absolutwerte der LF-Komponente mit $696,00$ ms² während der ersten und $973,00$ ms² während der zweiten Messung deutlich über den durchschnittlichen Absolutwerten der restlichen Probanden mit $104,00 \pm 169,34$ ms² beziehungsweise $128,10 \pm 226,39$ ms². Bei der Prüfung auf einen Ausreißer ergab sich jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Absolutwerte der HF-Komponente der HRV waren mit $1556,00$ ms² bei der ersten und $4573,00$ ms² bei der zweiten Messung deutliche Ausreißer im Vergleich zu den Werten der restlichen 20 Probanden mit $61,75 \pm 174,71$ ms² ($p = 0,0011$) beziehungsweise $45,55 \pm 89,23$ ms² ($p = 0,00015$).

Interessanterweise leidet dieser Patient unter der seltenen genetischen Erkrankung Carvajal Syndrom. Hierbei handelt es sich um eine autosomal rezessive Erkrankung mit einem Defekt im Bereich des Adhäsionsproteins Desmoplakin, welche klinisch durch die Trias wollige Haare, palmoplantare Keratose und einer links ventrikulären dilatativen Kardiomyopathie gekennzeichnet ist. Bereits bei der Geburt fallen diese Patienten durch wollige Haare auf. Zusätzlich bildet sich bei den Betroffenen im Laufe der Kindheit eine vermehrte Verhornung im Bereich der Handflächen und Fußsohlen. Des Weiteren entwickelt sich meist bis zum Jugendalter eine dilatative Kardiomyopathie, die vor allem den linken Ventrikel betrifft und häufig zu Herzversagen führt (Protonotarios & Tsatsopoulou, 2004).

5 Diskussion

Durch die zunehmend bessere postoperative Versorgung und immunsuppressive Therapie steigt die Lebenserwartung von herztransplantierten Kindern immer weiter an. Jedoch werden Gesundheit und Lebensqualität dieser Patienten durch viele Probleme, die nach dem Eingriff auftreten können, negativ beeinflusst. So entwickeln zum Beispiel viele Patienten nach Transplantation eine arterielle Hypertonie. Da diese das Risiko für arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand sowie die Entstehung koronarer Herzerkrankungen deutlich erhöht, ist eine optimale antihypertensive Therapie entscheidend. Um die medikamentöse Behandlung auf Dauer zu verbessern, ist eine genaue Ursachenklärung notwendig. Zum einen werden Immunsuppressiva, hier vor allem Steroide sowie Calcineurininhibitoren, für die Entwicklung der arteriellen Hypertonie verantwortlich gemacht. CNI scheinen sowohl durch direkte Wirkungen auf den Kreislauf als auch durch die Beeinflussung der Nierenfunktion eine hypertensive Stoffwechsellage zu begünstigen (Lindenfeld *et al.*, 2005). Andererseits wird vermutet, dass eine verminderte BRS im Rahmen der Denervation nach Transplantation einen Beitrag zur Entstehung der arteriellen Hypertonie leistet. In einer Studie an 17 herz- und herzlungentransplantierten, zehn leber- und knochenmarktransplantierten sowie zwölf gesunden Kindern konnten Dalla Pozza *et al.* 2006 bei den herz- und herzlungentransplantierten Patienten eine signifikant niedrigere BRS im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen nachweisen. Die durchschnittliche BRS der ersten Gruppe lag mit $5,97 \pm 6,65$ ms/mmHg in Ruhe weit unter dem Normbereich. Zusätzlich war der systolische Blutdruck der ersten Gruppe in Ruhe deutlich höher als bei den übrigen 22 Probanden (Dalla Pozza *et al.*, 2006). Auch bei der jetzigen Studie war die mittlere BRS der 20 Probanden während der beiden Messungen mit $5,41 \pm 5,82$ ms/mmHg beziehungsweise $5,92 \pm 5,19$ ms/mmHg unter Berücksichtigung der Normwerte von Kardos *et al.* (Kardos *et al.*, 2001) zu niedrig. Das Ziel dieser Studie war zum einen die Analyse der Entwicklung der BRS in einem Zeitraum von circa drei Jahren. Hierbei wurde vor allem nach möglichen Einflussfaktoren für den unterschiedlichen Verlauf der BRS nach Transplantation gesucht. Außerdem sollte die Frage geklärt werden, ob eine Verbesserung der BRS auch die arterielle Hypertonie günstig beeinflusst oder zumindest eine Reduzierung der antihypertensiven Medikation ermöglicht.

5.1 Analyse der Barorezeptorsensitivität

5.1.1 Entwicklung der Barorezeptorsensitivität

Insgesamt konnte keine signifikante Änderung der mittleren BRS der 20 Probanden innerhalb des Beobachtungszeitraums festgestellt werden. Bei detaillierter Betrachtung der Messergebnisse der einzelnen Patienten fiel jedoch die unterschiedliche Entwicklung der BRS ins Auge. Während zehn Probanden einen signifikanten Anstieg der BRS zeigten, sank die BRS bei acht Patienten deutlich ab. Bei den übrigen zwei Patienten war sie dagegen zu keinem Zeitpunkt messbar. Die Besserung der BRS nach Transplantation wird durch eine Reinnervation des Spenderorgans erklärt. Auf Grund dieser unterschiedlichen Entwicklung der BRS in unserer Studiengruppe und der damit unterschiedlich ausgeprägten Reinnervation stellt sich die Frage, welche Faktoren eine Neueinsprossung der Nerven positiv oder auch negativ beeinflussen.

Von 1994 bis 2000 führten Bengel *et al.* bei 77 herztransplantierten erwachsenen Probanden eine genaue Analyse der Einflussfaktoren auf die Reinnervation des transplantierten Organs durch. Hierbei konnten sie mit einem p-Wert von 0,032 eine signifikante inverse Abhängigkeit zwischen dem Ausmaß der Reinnervation und dem Alter bei Transplantation nachweisen (Bengel *et al.*, 2002). Diesen Zusammenhang hatten Überfuhr *et al.* bereits zwei Jahre zuvor bei 47 herztransplantierten Patienten beschrieben. Sie beobachteten, dass die Probanden mit fehlender Reinnervation im Mittel bei der Transplantation fünfeinhalb Jahre älter waren, als die Patienten mit Zeichen der Reinnervation (Überfuhr *et al.*, 2000). Auch in der jetzigen Studie lag zum Zeitpunkt der Transplantation das Alter der Patienten mit abnehmender BRS mit $10,0 \pm 6,5$ Jahren über dem durchschnittlichen Alter der Patienten mit zunehmender BRS mit $8,8 \pm 4,6$ Jahren. Jedoch war hier der Unterschied mit einem p-Wert von 0,42 statistisch nicht signifikant. Des Weiteren stach das deutlich häufigere Vorkommen von Abstoßungsreaktionen unter den Patienten mit abnehmender BRS ins Auge. Vier dieser acht Patienten zeigten mindestens eine bioptisch nachgewiesene Abstoßungsreaktion seit Transplantation. Im Gegensatz dazu litten nur zwei der zehn Patienten mit zunehmender BRS seit Transplantation an einer Abstoßungsreaktion, welche zudem nur bei einem von ihnen histologisch gesichert werden konnte. Demzufolge trat bei nur 20 Prozent der Probanden mit sich verbessernder BRS, aber bei 50 Prozent der Probanden mit rückläufiger BRS eine Abstoßungsreaktion auf. Die letztgenannte Prozentzahl liegt auch deutlich über dem gesamten Vorkommen von Abstoßungsreaktionen in der Studiengruppe (35 Prozent). Dennoch war der Unterschied

zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (zunehmende BRS, abnehmende BRS) mit einem p-Wert von 0,16 statistisch nicht signifikant. Ebenso zeigten die Entwicklung der BRS und das Auftreten von Abstoßungsreaktionen mit einem p-Wert von 0,085 keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Allerdings ist es gut vorstellbar, dass häufige Abstoßungsreaktionen die Neueinsprossung der Nerven in das Spenderorgan erschweren und dadurch einer Reinnervation im Wege stehen. Eventuell sind das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes und einer nachweisbaren Korrelation in der aktuellen Studie auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen. Jedenfalls konnten Bengel *et al.* 2002 mit einem p-Wert von 0,019 eine signifikante umgekehrte Abhängigkeit zwischen der Ausdehnung der Reinnervation und der Anzahl der Abstoßungsreaktionen nachweisen (Bengel *et al.*, 2002).

Neben der Frage nach den Ursachen für die unterschiedliche Entwicklung der BRS interessierte vor allem, welche Bedeutung die Veränderung der BRS für die klinische Situation und die Behandlung der Patienten hat. Mehrere Studien zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen einer verminderten BRS und der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. So stellte eine Untersuchung an 79 Patienten mit Bluthochdruck unterschiedlicher Ätiologie und an 79 gesunden Kontrollen eine verminderte BRS bei hypertensiver Stoffwechsellage abhängig von der Ausprägung der Hypertonie fest (Mussalo *et al.*, 2002). Des Weiteren konnten Lucini *et al.* bei Patienten mit hoch normalen Blutdruckwerten eine autonome Dysregulation nachweisen (Lucini *et al.*, 2002). Eine Studie an herz- und herzlungentransplantierten Patienten und leber- und knochenmarktransplantierten sowie gesunden Kontrollen ergab bei der ersten Gruppe deutlich reduzierte Werte im Bereich der BRS sowie erhöhte systolische Blutdruckwerte jeweils im Vergleich zu den restlichen zwei Gruppen. Die Autoren vermuteten daher einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung der BRS und der Ausprägung einer arteriellen Hypertonie nach Transplantation (Dalla Pozza *et al.*, 2006). In Anlehnung an diese Hypothese wurde in der jetzigen Studie geprüft, ob eine Zunahme der BRS langfristig mit einer Verbesserung der arteriellen Hypertonie oder mit einer Dosisreduktion der antihypertensiven Medikation verbunden ist. Der Vergleich der zehn Patienten mit zunehmender mit den acht Patienten mit abnehmender BRS erbrachte jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des systolischen Blutdrucks. Zusätzlich lag der durchschnittliche systolische Blutdruck beider Gruppen bei beiden Messungen im altersentsprechenden Normbereich, wobei die Gruppe mit steigender BRS bei beiden Messungen etwas höhere Werte zeigte. Auch bezüglich des diastolischen Blutdrucks lagen die Patienten mit abnehmender BRS im Mittel etwas niedriger als die Kontrollgruppe. Während der ersten Messung war dieser Unterschied sogar statistisch signifikant. Mit abnehmender BRS kam es jedoch in den drei Jahren bei mehreren Patienten zu einer Zunahme des diastolischen Blutdrucks, so dass die Abweichung zwischen den beiden

Gruppen zum Zeitpunkt der zweiten Messung nicht mehr statistisch signifikant war. Die Analyse der Blutdruckmedikation beider Gruppen zeigte deutliche Unterschiede. Bei den zehn Patienten mit steigender BRS war im Beobachtungszeitraum bei drei Patienten und damit bei 30 Prozent dieser Gruppe eine Reduktion der antihypertensiven Medikation möglich. Zwei Patienten nahmen über den ganzen Zeitraum hinweg die gleiche Dosierung. Lediglich einer der zehn Probanden mit zunehmender BRS benötigte eine neue antihypertensive Therapie. Bei den restlichen vier Patienten dieser Gruppe und somit bei 40 Prozent war die ganze Zeit keine Medikation notwendig. Stellt man dieser Gruppe die acht Patienten mit abnehmender BRS gegenüber, fällt auf, dass bei keinem dieser Patienten eine Reduktion der antihypertensiven Medikation möglich war. Dagegen musste bei einer Patientin die Dosierung verdoppelt werden, bei zwei Patienten war der Beginn einer antihypertensiven Therapie erforderlich. Des Weiteren konnte die Medikation bei vier Patienten unverändert weitergeführt werden. Lediglich ein Patient benötigte keine antihypertensive Medikation. Die unterschiedliche Entwicklung der antihypertensiven Therapie in diesen beiden Gruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant. Dies könnte jedoch an der geringen Fallzahl liegen. Für einen besseren Vergleich der einzelnen Dosierungen der antihypertensiven Therapie wurde immer die Mengenangabe auf das aktuelle Gewicht in mg/kg/d berechnet. Erst eine Abweichung von mindestens 20 Prozent vom Ausgangswert wurde es als Änderung gewertet. Bezüglich der Reduktion der antihypertensiven Therapie bei den drei Patienten mit sich verbessernder BRS ist jedoch anzumerken, dass nur bei einem der Patienten auch die absolute Dosis verringert werden konnte. Bei den restlichen Patienten entstand die Dosisreduktion durch eine deutliche Gewichtszunahme bei gleichbleibender absoluter Dosierung. Bei den Patienten mit steigendem Bedarf an antihypertensiver Therapie lag nur in einem Fall eine echte Erhöhung (Verdoppelung) der bisherigen Medikation vor. Die anderen Patienten hatten dagegen zunächst gar keine blutdrucksenkenden Medikamente erhalten, mussten dann aber im weiteren Verlauf mit einer antihypertensiven Therapie neu beginnen. Insgesamt unterscheiden sich in dieser Studie die Patienten mit zunehmender und abnehmender BRS zwar nicht in Bezug auf ihre Blutdruckwerte, aber bezüglich der antihypertensiven Medikation sind deutlich unterschiedliche Entwicklungen erkennbar. Auch Hirschl *et al.* konnten bei mehr als 50 Prozent der hypertensiven Patienten nach Endarteriektomie mit steigender BRS eine Reduktion der antihypertensiven Therapie nachweisen (Hirschl *et al.*, 1991).

5.1.2 Keine messbare Barorezeptorsensitivität

Vier der Patienten fielen durch eine sehr niedrige mittlere BRS ($1,76 \pm 2,62$ ms/mmHg) während der ersten und eine BRS von 0,00 ms/mmHg während der zweiten Messung auf. Bereits in vorhergehenden Studien konnte gezeigt werden, dass teilweise auch bei gesunden Probanden keine BRS messbar ist. In einer Untersuchung an über 1.000 gesunden Patienten war zum Beispiel bei circa zehn Prozent keine spontane Aktivität der Barorezeptoren nachweisbar. Eine Erklärung für diese fehlende BRS konnte bisher noch nicht gefunden werden. Diese zehn Prozent unterschieden sich von der restlichen Studiengruppe lediglich durch eine deutlich geringere Herzfrequenz (Kardos *et al.*, 2001). Der fehlende Nachweis von Blutdruckänderungen mit gleichzeitiger Änderung des RR-Intervalls bei den vier oben genannten Patienten könnte daher einerseits einer Normvariante entsprechen. Andererseits ist es bei gleichzeitig sehr niedriger HRV sowohl im Bereich der LF- als auch im Bereich der HF-Komponente eher wahrscheinlich, dass die nicht messbare BRS auf eine fehlende Reinnervation des Spenderorgans zurückzuführen ist. Daher stellt sich die Frage, warum genau bei diesen vier Patienten die Neueinsprossung der Nerven nicht stattgefunden hat. Im Vergleich zu den restlichen 16 Probanden fiel mit einem p-Wert von 0,031 ein signifikant höheres Alter bei Transplantation auf. Wie Bengel *et al.* und Überfuhr *et al.* bereits beschrieben haben, scheint eine umgekehrte Abhängigkeit zwischen dem Alter bei Transplantation und der Ausdehnung der Reinnervation zu bestehen (Überfuhr *et al.*, 2000; Bengel *et al.*, 2002). Die Korrelation zwischen der BRS und dem Alter bei Transplantation war in der jetzigen Studie, wahrscheinlich auf Grund der niedrigen Patientenzahl, mit einem p-Wert von 0,051 statistisch gerade noch nicht signifikant. Außerdem hatten 75 Prozent der Patienten mit nicht messbarer BRS bis zur zweiten Messung mindestens einmal eine bioptisch gesicherte Abstoßungsreaktion erlitten. Im Vergleich zu den restlichen 16 Probanden, bei denen nur jeder vierte unter einer Abstoßungsreaktion litt, war die unterschiedliche Häufung der Abstoßungsreaktionen mit einem p-Wert von 0,064 statistisch nicht signifikant. Allerdings konnte mit einem p-Wert von 0,031 eine deutliche Abhängigkeit zwischen einer nicht messbaren BRS und dem Auftreten einer Abstoßungsreaktion nachgewiesen werden. Diese Korrelation hatten bereits 2002 Bengel *et al.* in einer Studie an 66 männlichen und elf weiblichen herztransplantierten Probanden nachgewiesen (Bengel *et al.*, 2002). Obwohl sich in der jetzigen Studie die vier vorgenannten Probanden hinsichtlich der BRS merklich von den übrigen Patienten unterschieden, bestand kein gravierender Unterschied im Bereich des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Bezüglich der antihypertensiven Therapie ist anzumerken, dass alle vier Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraums einer solchen Medikation bedurften. Dagegen war nur bei 56

Prozent der Kontrollgruppe eine antihypertensive Therapie über die gesamten drei Jahre notwendig. Der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Zeitraums der antihypertensiven Therapie erbrachte jedoch mit einem p-Wert von 0,084 keinen signifikanten Unterschied. Dies kann jedoch durch die niedrige Patientenzahl bedingt sein. Dennoch scheint insgesamt mit einem p-Wert von 0,042 eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Messbarkeit der BRS und dem Zeitraum der antihypertensiven Medikation zu bestehen.

5.2 Medikation als Einflussfaktor

5.2.1 Antihypertensive Therapie

Mehrere Studien zeigten, dass eine antihypertensive Therapie nicht nur eine Reduktion des Blutdrucks sondern gleichzeitig auch eine Verbesserung der BRS hervorruft. Munakata *et al.* untersuchten an 36 hypertensiven Patienten die Wirkung von ACE-Hemmern und Calcium-Antagonisten auf die BRS innerhalb eines Jahres. Bei beiden Medikamentengruppen war nach diesem Zeitraum eine deutliche Steigerung der BRS nachweisbar (Munakata *et al.*, 2003). Auch Vesalainen *et al.* beschäftigten sich mit der Änderung der BRS im Rahmen einer antihypertensiven Medikation mit Betablockern beziehungsweise ACE-Hemmern. Nach vierwöchiger Einnahme konnte nur bei den Patienten unter Betablocker-Therapie eine signifikante Verbesserung der BRS dokumentiert werden (Vesalainen *et al.*, 1998). Diesen positiven Einfluss der Betablocker auf die BRS der Probanden konnten Mortara *et al.* zwei Jahre später in einer Studie mit dem Antihypertensivum Carvedilol bestätigen (Mortara *et al.*, 2000). Auch für den Angiotensin₁-Antagonisten Losartan konnte ein positiver Effekt auf die BRS nachgewiesen werden (Chern *et al.*, 2006). Um auszuschließen, dass die Änderung der BRS auf die Wirkung der Antihypertensiva und nicht auf die Reinnervation des Spenderorgans zurückzuführen ist, wurden die Patienten in der jetzigen Arbeit je nach antihypertensiver Medikation in drei Gruppen eingeteilt (Gruppe A: antihypertensive Therapie im gesamten Beobachtungszeitraum; Gruppe B: antihypertensive Therapie erst nach der ersten Messung; Gruppe C: im gesamten Beobachtungszeitraum keine antihypertensive Therapie notwendig). Die Analyse der BRS dieser drei Gruppen erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Daher kann in diesem Fall davon ausgegangen werden, dass die antihypertensive Therapie die Entwicklung der BRS nicht beeinflusst hat. Jedoch sollte man beachten, dass sich die Gruppen bezüglich des Alters bei Transplantation und hinsichtlich des BMIs teilweise signifikant

unterschieden. So waren zum Beispiel die zwölf Probanden, die während des gesamten Beobachtungszeitraums eine antihypertensive Therapie benötigten, im Durchschnitt deutlich älter bei Transplantation. Zusätzlich lag ihr BMI bei beiden Messungen signifikant über dem BMI der restlichen Patienten. Die drei Patienten mit Beginn der antihypertensiven Medikation nach der ersten Messung waren sowohl bei der Transplantation als auch bei den einzelnen Messungen signifikant jünger als die übrigen 17 Probanden. Da sich diese drei Gruppen somit nicht nur bezüglich der antihypertensiven Therapie, sondern auch bezüglich des Alters bei Transplantation und des BMIs unterschieden, kann eine Wirkung der antihypertensiven Therapie auf die BRS nur in begrenztem Maß ausgeschlossen werden.

5.2.2 Immunsuppressive Therapie

Die nach der Transplantation für die Patienten lebenswichtigen Immunsuppressiva schützen zwar vor Abstoßungsreaktionen, haben aber ein hohes Nebenwirkungspotenzial. Zum Beispiel führt Cyclosporin A bei ungefähr 90 Prozent der Patienten zu einer arteriellen Hypertonie (Ventura *et al.*, 1997). Ligtenberg *et al.* verglichen die Wirkung der zwei Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus auf den Blutdruck. Bei den 17 Probanden kam es nach Umsetzen von Cyclosporin A auf Tacrolimus zu einer deutlichen Reduktion des Blutdrucks, wodurch die ausgeprägte hypertensive Wirkung von Cyclosporin A bestätigt werden konnte (Ligtenberg *et al.*, 2001). Im Hinblick auf den Einfluss von Cyclosporin A auf das autonome Nervensystem und die BRS gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. Eine Untersuchung an Ratten konnte 1991 einen deutlichen Anstieg des sympathischen Tonus und eine dadurch bedingte Vasokonstriktion sowie Steigerung des Blutdrucks nach Cyclosporin A Gabe nachweisen (Morgan *et al.*, 1991). Shaltout *et al.* dokumentierten bereits nach fünftägiger Cyclosporin A Therapie bei Ratten eine Reduktion der BRS um die Hälfte (Shaltout & Abdel-Rahman, 2003). Auch beim Menschen wurde eine Änderung der Barorezeptorfunktion unter Cyclosporin A Therapie beobachtet. Bei 20 nierentransplantierten Probanden führte dieses Immunsuppressivum zu einer vermehrten Aktivierung der Barorezeptoren bei steigendem Blutdruck, jedoch zu einer verminderten Reaktion bei sinkendem Blutdruck. Diese Modulation des Barorezeptorreflexes lässt sich durch einen gesteigerten Tonus des sympathischen Nervensystems erklären (Gerhardt *et al.*, 1999). Bouhaddi *et al.* konnten dagegen bei unveränderten Noradrenalinleveln unter Cyclosporin A keinen Hinweis auf eine erhöhte sympathische Aktivität finden. Sie führten die Änderung des systolischen Blutdrucks und der Blutdruckvariabilität vielmehr auf einen direkten Effekt von Cyclosporin A auf die Gefäße

zurück. Zusätzlich stellten sie keine Änderung der BRS trotz sechsmonatiger Cyclosporin A Therapie fest (Bouhaddi *et al.*, 2004). Auch der Vergleich der BRS von transplantierten Patienten unter Cyclosporin A und gesunden Kontrollen erbrachte keinen signifikanten Unterschied (Dalla Pozza *et al.*, 2006). Um den Effekt dieses Immunsuppressivums auf die Blutdruckwerte und die BRS genauer beurteilen zu können, wurden in der jetzigen Studie die Patienten mit und ohne Cyclosporin A Therapie einander gegenüber gestellt. Bezüglich des Blutdrucks konnte bei beiden Messungen kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden. Jedoch lag der Blutdruck der Patienten unter Cyclosporin A Therapie bei beiden Messungen etwas höher als der durchschnittliche Blutdruck der Kontrollgruppe. Des Weiteren fiel während der zweiten Messung ein hoch normaler mittlerer systolischer Blutdruck der Patienten unter Cyclosporin A auf. Bei diesen Patienten konnte im Vergleich zu den restlichen Probanden zusätzlich bei beiden Messungen eine nicht signifikant niedrigere BRS und HRV im Bereich der LF- und der HF-Komponente aufgezeigt werden. Insgesamt war bei den Patienten unter Cyclosporin A Therapie eine Tendenz zu höheren Blutdruckwerten sowie zu einer sehr niedrigen BRS und HRV erkennbar. Eventuell ist die fehlende Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf die geringe Patientenzahl unter Cyclosporin A Therapie (drei Patienten während der ersten und nur zwei Patienten während der zweiten Messung) zurückzuführen.

5.3 Abstand zur Transplantation als Einflussfaktor

Neben dem Alter bei Transplantation und der Anzahl der Abstoßungsreaktionen ist das Ausmaß der Reinnervation vor allem von der Zeit seit Transplantation abhängig (Bengel *et al.*, 2002). Bereits 1997 hatten Tio *et al.* von einer Korrelation zwischen dem Patientenalter, dem Alter des Spenders sowie dem Abstand zur Transplantation und dem Ausmaß der parasymphatischen Reinnervation berichtet (Tio *et al.*, 1997). Mehrere Autoren versuchten den Beginn der Reinnervation nach Transplantation genauer zu definieren, so auch Becker *et al.* Sie untersuchten die Entwicklung der HRV als ein Zeichen der Nervenreineinsprossung nach Transplantation. Bereits zwei Jahre nach der Operation konnte bei einem Teil der Patienten ein leichter Anstieg der LF-Komponente nachgewiesen werden. Doch deutliche Anzeichen einer Reinnervation mit einer signifikanten Zunahme der LF-Komponente zeigten sich erst ab dem vierten Jahr nach Transplantation (Beckers *et al.*, 2004). Auch Halpert *et al.* konnten bei 37 herztransplantierten Patienten frühestens drei Jahre nach Transplantation eine klare Aktivität

der HRV dokumentieren (Halpert *et al.*, 1996). Schließlich stiegen auch bei 13 herztransplantierten Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von knapp 50 Jahren die LF- und HF-Komponente der HRV sowie die BRS nach ungefähr 42 Monaten deutlich an, so dass hier sowohl von einer sympathischen als auch von einer parasympathischen Reinnervation des Spenderorgans auszugehen ist (Überfuhr *et al.*, 1997). Auch bei den 20 Patienten der jetzigen Studie konnte ein deutlicher Unterschied der BRS abhängig von dem Abstand zwischen Transplantation und den jeweiligen Messungen festgestellt werden. Die BRS der drei Patienten, die auch zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung kürzer als vier Jahre transplantiert waren, lag bei beiden Messungen deutlich unter der BRS der anderen zwei Gruppen. Jedoch war der Unterschied auf Grund der relativ geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant. Allerdings konnte während der ersten Messung eine deutliche Abhängigkeit zwischen der BRS dieser drei Patienten und dem Abstand zur Transplantation nachgewiesen werden. Bei den 13 Patienten mit mehr als vier Jahren Abstand zwischen Transplantation und den beiden Messungen konnte im Vergleich zu den restlichen Probanden, wie erwartet, mit $6,72 \pm 6,83$ ms/mmHg und $7,46 \pm 5,13$ ms/mmHg bei beiden Messungen eine deutlich höhere BRS nachgewiesen werden. Aber auch hier war keine statistische Signifikanz festzustellen. Dem aktuellen Forschungsstand entsprechend konnte auch in dieser Studie eine Besserung der BRS in Abhängigkeit des Abstandes zur Transplantation aufgezeigt werden.

5.4 Geschlecht als Einflussfaktor

Mehrere Autoren wiesen eine Abhängigkeit zwischen der BRS und dem Geschlecht der Probanden nach. In einer Untersuchung von 1.134 gesunden Personen mit einem Alter von 18 bis 60 Jahren lag die BRS der Männer bis zum 50. Lebensjahr deutlich über der BRS der gleichaltrigen Frauen. Im höheren Alter zeigten die männlichen Probanden dagegen im Vergleich zu den weiblichen Kontrollen deutlich niedrigere Werte bezüglich der BRS (Kardos *et al.*, 2001). Auch Laitinen *et al.* wiesen mit $15,0 \pm 1,2$ ms/mmHg gegenüber $10,2 \pm 1,1$ ms/mmHg eine deutlich höhere BRS der männlichen Probanden nach (Laitinen *et al.*, 1998). Demgegenüber konnten Tank *et al.* in einer Studie an 127 weiblichen und 135 männlichen gesunden Probanden keinen signifikanten Unterschied im Bereich der BRS feststellen (Tank *et al.*, 2000). Bei nahezu identischer mittlerer BRS der sechs weiblichen und 14 männlichen Patienten scheint das Geschlecht, jedenfalls in der jetzigen Studie, die BRS nicht entscheidend zu beeinflussen.

5.5 Transplantationsmethode als Einflussfaktor

Die bicavale und die biatriale Methode (Shumway-Methode) sind die am häufigsten verwendeten Operationstechniken bei einer Herztransplantation. Während bei der biatrialen Methode die Vorhöfe des Empfängerherzens zu einem großen Prozentsatz erhalten bleiben, wird bei der bicavalen Methode bis auf einen kleinen Teil des linken Vorhofs mit Mündungen der Pulmonalvenen nahezu das gesamte Organ entfernt. Es ist in Erwägung zu ziehen, dass auch das Operationsverfahren die Neueinsprossung von Nerven in das Spenderorgan unterschiedlich beeinflusst. Mit einer Untersuchung der sympathischen und parasympathischen Reinnervation von 79 Probanden nach Shumway-Operation und zehn Patienten nach bicavaler Herztransplantation wollten Bernardi *et al.* diese Fragestellung klären. Bezüglich der sympathischen Reinnervation wiesen sie keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen nach. Jedoch zeigten nur zwei der 79 Patienten nach Shumway-Operation, aber immerhin 40 Prozent der Probanden der zweiten Gruppe deutliche Zeichen einer parasympathischen Reinnervation. Diese ausgeprägte Abweichung erklärten die Autoren durch die nur sehr geringe Beschädigung der parasympathischen Nervenfasern und die dadurch fehlende Stimulation der Nervenreueubildung bei der Shumway-Methode. Bei der bicavalen Operationstechnik werden dagegen sowohl die sympathischen als auch die parasympathischen Nervenfasern durchtrennt und folglich beide Arme des autonomen Nervensystems gleichermaßen zur Regeneration der Nervenfasern angeregt. Insgesamt konnte bezüglich der parasympathischen Reinnervation ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren nachgewiesen werden (Bernardi *et al.*, 1998). Bei allen 21 Patienten der jetzigen Studie erfolgte die Transplantation nach der Shumway-Methode, so dass hier die Operationstechnik die unterschiedliche Entwicklung der BRS der einzelnen Patienten nicht erklären kann.

Allerdings stellt sich die Frage, ob die Art der Transplantation (Herz- oder Herzlungentransplantation) den Verlauf der BRS beeinflusst. Dalla Pozza *et al.* wiesen beim Vergleich der BRS von drei herzlungen- und 14 herztransplantierten Patienten keinen signifikanten Unterschied nach (Dalla Pozza *et al.*, 2006). Dieses Ergebnis konnte auch in der jetzigen Studie bei der Gegenüberstellung der BRS von 17 herz- und drei herzlungentransplantierten Patienten (unter Ausschluss des Patienten Nummer 16) bestätigt werden. Jedoch fiel auf, dass die systolischen und diastolischen Blutdrücke der herzlungentransplantierten Patienten zwar noch im Normbereich, aber deutlich und zum Teil statistisch signifikant über den Werten der herztransplantierten Probanden lagen. Die Klärung

eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und der Art der Transplantation sollte in weiteren Studien erfolgen.

5.6 Erkrankung als Einflussfaktor

5.6.1 Herzinfarkt

Ein Myokardinfarkt führt zu einer teilweise reversiblen Abnahme der BRS und der HRV. Diese Behauptung konnten Krüger *et al.* in einem Tierversuch an Ratten zum Teil bestätigen. Sie zeigten eine Reduktion der BRS sowohl drei als auch 28 Tage nach Herzinfarkt sowie eine Normalisierung der BRS knapp zwei Monate nach dem ischämischen Ereignis. Bezüglich der HRV konnte jedoch im gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikante Änderung nachgewiesen werden (Krüger *et al.*, 1997). Eine Studie an 32 Patienten nach Herzinfarkt und 21 gesunden Kontrollen dokumentierte bis drei Monate nach dem Koronararterienverschluss einen signifikanten Unterschied bezüglich der BRS dieser beiden Gruppen. Genauer gesagt, lag die BRS der Patienten nach Myokardinfarkt mit $8,2 \pm 3,7$ ms/mmHg deutlich unter der BRS der Kontrollgruppe mit $12,3 \pm 2,9$ ms/mmHg (Schwartz *et al.*, 1988). Auch Osculati *et al.* zeigten bei Patienten nach akutem Herzinfarkt zunächst eine deutlich niedrigere BRS im Vergleich zu gesunden Kontrollen, diese war aber innerhalb weniger Tage reversibel (Osculati *et al.*, 1990). Bei einer Studie von Casolo *et al.* lag die HRV der Patienten nach einem akuten ischämischen Ereignis klar unter der HRV gesunder Kontrollen und von Patienten mit instabiler Angina pectoris. Diese Abnahme der HRV führten die Autoren auf eine reduzierte parasympathische und gleichzeitig erhöhte sympathische Innervation des Herzens zurück (Casolo *et al.*, 1992). Lombardi *et al.* bestätigten diese Hypothese durch den Nachweis einer gleichzeitigen Erhöhung der LF- und Reduktion der HF-Komponente der HRV als Zeichen der vermehrten sympathischen und geringeren parasympathischen Aktivität kurz nach einem ischämischen Ereignis. Die HRV normalisierte sich nach sechs bis zwölf Monaten durch eine Abnahme der LF- bei gleichzeitigem Anstieg der HF-Komponente (Lombardi *et al.*, 1987). In der jetzigen Studie kam es bei Patient Nummer 7 nach dem akuten Koronararterienverschluss zu einer deutlichen Reduktion der BRS. Auch die HRV des Patienten nahm deutlich ab. Entgegen der oben genannten Studienergebnisse konnte bei diesem Patienten kein Anstieg der LF-Komponente nachgewiesen werden.

5.6.2 Carvajal-Syndrom

Eine Sonderform der Naxos-Erkrankung ist das autosomal rezessiv vererbte Carvajal-Syndrom, das ebenfalls zu den kardiokutanen Erkrankungen gerechnet wird. Während bei den Patienten beider Syndrome wollige Haare sowie eine vermehrte Verhornung der Handflächen und Fußsohlen zu finden sind, leiden die Patienten mit dem Naxos-Syndrom zusätzlich meist an einer rechtsventrikulären arrhythmogenen Kardiomyopathie, die Patienten mit dem Carvajal-Syndrom dagegen an einer linksventrikulären dilatativen Kardiomyopathie. Das Naxos-Syndrom ist bisher vor allem bei Einwohnern der griechischen Inseln, der Türkei, Israels und Saudi Arabiens aufgetreten. Von dem Carvajal-Syndrom sind dagegen eher Personen aus Indien und Ecuador betroffen. Durch Mutationen im Desmoplakingen kommt es beim Carvajal-Syndrom zu Defekten der Zell-Zell-Adhäsion und dadurch vor allem unter vermehrter mechanischer Belastung zu Zelltod und beispielsweise zum Untergang des Myokards (Prompona *et al.*, 2007). Hypertrophie und Dilatation des Myokards ohne Nachweis von Zellverfettung oder Ersatz der Myokardzellen durch Fettzellen treten im Rahmen dieser Erkrankung auf. Zusätzlich ist vor allem im Bereich des Glanzstreifens eine Veränderung der Zell-Zell-Adhäsion mit einer Reduktion an Desmoplakin, Plakoglobin und Gap Junction Proteinen erkennbar (Kaplan *et al.*, 2004). Im Gegensatz zum Naxos-Syndrom tritt die Kardiomyopathie beim Carvajal-Syndrom meist schon während der Pubertät auf und führt bei ungefähr der Hälfte der Patienten zu einer Herzinsuffizienz. Im frühen Erwachsenenalter versterben viele der Betroffenen aus kardialen Gründen (Prompona *et al.*, 2007). Auch Patient Nummer 16 der jetzigen Studie litt unter der genetischen Erkrankung Carvajal-Syndrom mit ausgeprägter dilatativer Kardiomyopathie vor allem des linken Ventrikels. Bei der Analyse der BRS und HRV dieses Patienten fiel bei beiden Messungen eine zum Teil normwertige und im Vergleich zu den restlichen Probanden deutlich erhöhte BRS und HRV auf. Während der ersten Untersuchung lagen die Absolutwerte der HF-Komponente der HRV sogar über dem Normbereich gesunder Kontrollen. Diese guten Messwerte lassen auf eine ausgezeichnete Reinnervation, vor allem der parasympathischen Nervenfasern, schließen. Unter Berücksichtigung des kurzen zeitlichen Abstands zur Transplantation ist die ausgeprägte Nervenreinnervation besonders bemerkenswert. Daher stellt sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Reinnervation des Spenderorgans und dem Carvajal-Syndrom besteht. Soweit ersichtlich, wurden in der bisherigen Literatur keine Besonderheiten des autonomen Nervensystems in Beziehung mit dem Carvajal-Syndrom berichtet. Weiterführende Studien zur Klärung dieser Fragestellung sind daher dringend erforderlich.

5.7 Stärken und Schwächen der Arbeit

Diese Arbeit gibt einen guten Einblick über die Entwicklung der BRS von herz- und herzlungentransplantierten jungen Patienten in einem Zeitraum von durchschnittlich drei Jahren. Die Aussagekraft der Studie wird jedoch teilweise durch die relativ geringe Fallzahl begrenzt. Zusätzlich erschwert das heterogene Patientenkollektiv männlicher und weiblicher Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen und zu verschiedenen Zeitpunkten transplantiert wurden, in manchen Fällen die getrennte Beurteilung der einzelnen Einflussfaktoren. Eine Stärke dieser Arbeit ist jedoch sicherlich die gleichzeitige Erhebung der BRS und der HRV aller Patienten jeweils unter gleichen Bedingungen. Diese doppelte Messung der Aktivität des autonomen Nervensystems verbessert die Beurteilung der Reinnervation deutlich. Auf Grund des jungen Patientenkollektivs wurde zur Messung der BRS die Sequenzanalyse der invasiven Methode mit Applikation der vasoaktiven Substanz Phenylephrin vorgezogen. Watkins *et al.* verglichen die Phenylephrin-Methode sowohl mit der Spektralanalyse als auch mit der Sequenzanalyse. Hierbei konnten sie eine deutliche Übereinstimmung der Ergebnisse der invasiven und der beiden nicht-invasiven Messmethoden nachweisen (Watkins *et al.*, 1996). Auch Persson *et al.* kamen zu dem Ergebnis, dass die Sequenzanalyse vor allem beim Vergleich der BRS unterschiedlicher Situationen verlässliche Werte liefert (Persson *et al.*, 2001).

6 Zusammenfassung

Diese Studie untersuchte die Entwicklung der Barorezeptorsensitivität von 21 herz- und herzlungentransplantierten Kindern und Jugendlichen sowie ihre Auswirkung auf die arterielle Hypertonie beziehungsweise die antihypertensive Medikation.

15 männliche und sechs weibliche Probanden wurden im Abstand von durchschnittlich drei Jahren zweimal gemessen. Bei beiden Male erfolgte die Aufzeichnung eines 6-Kanalelektrokardiogramms sowie die kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung nach der „vascular unloading“-Methode. Aus den Messwerten wurden die Barorezeptorsensitivität nach der Sequenzanalyse und die Herzratenvariabilität nach der Spektralanalyse berechnet. Zunächst folgte eine Evaluation der Entwicklung der Barorezeptorsensitivität des gesamten Patientenkollektivs. Daran schloss sich die detaillierte Untersuchung einzelner Gruppen abhängig vom Geschlecht, der Art der Transplantation, dem zeitlichen Abstand zur Transplantation, der Entwicklung der Barorezeptorsensitivität und der antihypertensiven sowie immunsuppressiven Therapie an. Des Weiteren wurden vier Patienten mit nicht messbarer sowie ein Patient mit signifikant höherer Barorezeptorsensitivität und ein Proband mit Zustand nach Myokardinfarkt genauer betrachtet.

Auf Grund einer individuell sehr unterschiedlichen Entwicklung der Barorezeptorsensitivität zeigte sich bei der Analyse der durchschnittlichen Barorezeptorsensitivität des gesamten Patientenkollektivs keine klare Änderung. Bei genauerer Betrachtung der Messergebnisse fielen jedoch zehn Patienten mit einer signifikant zunehmenden sowie acht Patienten mit einer deutlich rückläufigen Barorezeptorsensitivität auf. Die Patienten der ersten Gruppe waren bei Transplantation etwas jünger und litten seltener unter Abstoßungsreaktionen als die anderen acht Patienten. Zusätzlich war bei drei Probanden mit steigender, jedoch bei keinem Probanden mit sinkender Barorezeptorsensitivität eine Reduktion der antihypertensiven Medikation möglich. Des Weiteren war bei vier Patienten mindestens bei einer Untersuchung keine Barorezeptorsensitivität messbar. Auch bei diesen Probanden erfolgte die Transplantation im Vergleich zu den restlichen Patienten in einem deutlich höheren Alter. Außerdem konnte eine Korrelation zwischen der nicht messbaren Barorezeptorsensitivität und dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen nachgewiesen werden. Insgesamt nahm die Barorezeptorsensitivität mit zeitlichem Abstand zur Transplantation zu, die Entwicklung war jedoch statistisch nicht signifikant. Auch ein Vergleich einzelner Untergruppen abhängig von Geschlecht, Art der Transplantation und Medikation erbrachte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Barorezeptorsensitivität. Ein Patient fiel durch deutlich erhöhte Werte im Bereich der

Barorezeptorsensitivität und der Herzratenvariabilität auf. Obwohl die erste Messung bereits fünf Monate nach der Transplantation stattfand, lagen die Messwerte der Barorezeptorsensitivität dieses Patienten schon damals im altersentsprechenden Normbereich gesunder Kontrollen. Interessanterweise leidet dieser Patient an dem Carvajal-Syndrom, einer autosomal rezessiv vererbten Erkrankung, die mit der Trias wollige Haare, palmoplantare Keratose und linksventrikuläre dilatative Kardiomyopathie einhergeht. Schließlich erlitt ein Patient kurz vor der zweiten Messung einen Myokardinfarkt. Bei der Analyse seiner Messwerte fiel eine deutliche Abnahme der Barorezeptorsensitivität und der Herzratenvariabilität auf.

Insgesamt konnte keine einheitliche Entwicklung der Barorezeptorsensitivität nach Herztransplantation festgestellt werden. Mehrere Faktoren, wie das Alter bei Transplantation, die Zahl der Abstoßungsreaktionen und die seit dem Eingriff vergangene Zeit, scheinen die Ausprägung der Reinnervation und damit den Verlauf der Barorezeptorsensitivität zu beeinflussen. Auf Grund einer deutlichen Reduzierung der antihypertensiven Therapie bei einigen Patienten mit zunehmender Barorezeptorsensitivität wird eine Korrelation zwischen der Barorezeptorsensitivität und der arteriellen Hypertonie nach Transplantation vermutet. Eine normwertige Barorezeptorsensitivität trotz sehr kurzem postoperativen Verlauf bei einem Patienten mit dem Carvajal-Syndrom lässt auf einen Zusammenhang zwischen dieser genetischen Erkrankung und der Regeneration des autonomen Nervensystems schließen. Der genaue Mechanismus dahinter sollte jedoch weiter untersucht werden, um so eventuell therapeutische Möglichkeiten zur Verbesserung der Barorezeptorsensitivität nach Herz- und Herzlungentransplantation entwickeln zu können. Zusätzlich sind weitere Langzeitstudien mit einem größeren Patientenkollektiv erforderlich, um die Wirkung der Barorezeptorsensitivität auf die Entwicklung der arteriellen Hypertonie nach Transplantation besser beurteilen zu können.

Literaturverzeichnis

- Aars, H. (März 1968). Aortic baroreceptor activity in normal and hypertensive rabbits. *Acta Physiol Scand*, 72 (3), S. 298-309.
- Arrowood, J., Minisi, A., Goudreau, E., Davis, A., & King, A. (18. November 1997). Absence of parasympathetic control of heart rate after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*, 96 (10), S. 3492-3498.
- Aurora, P., Edwards, L., Kucheryavaya, A., Christie, J., Dobbels, F., Kirk, R., *et al.* (Oktober 2010). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report—2010. *J Heart Lung Transplant*, 29 (10), S. 1129-1141.
- Beckers, F., Ramaekers, D., Speijer, G., Ector, H., Vanhaecke, J., Verheyden, B., *et al.* (27. November 2004). Different evolutions in heart rate variability after heart transplantation: 10-year follow-up. *Transplantation*, 78 (10), S. 1523-1531.
- Bengel, F., Überfuhr, P., Hesse, T., Schiepel, N., Ziegler, S., Scholz, S., *et al.* (13. August 2002). Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation*, 106 (7), S. 831-835.
- Bengel, F., Überfuhr, P., Schiepel, N., Nekolla, S., Reichart, B., & Schwaiger, M. (6. September 2001). Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*, 345 (10), S. 731-738.
- Bernardi, L., Bianchini, B., Spadacini, G., Leuzzi, S., Valle, F., Marchesi, E., *et al.* (15. November 1995). Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation*, 92 (10), S. 2895-2903.
- Bernardi, L., Valenti, C., Wdowczyk-Szulc, J., Frey, A., Rinaldi, M., Spadacini, G., *et al.* (14. April 1998). Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic reinnervation after cardiac transplantation. *Circulation*, 97 (14), S. 1368-1374.
- Billman, G., Schwartz, P., & Stone, H. (Oktober 1982). Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation*, 66 (4), S. 874-880.

- Bonnemeier, H., Richardt, G., Potratz, J., Wiegand, U., Brandes, A., Kluge, N., *et al.* (August 2003). Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *14* (8), S. 791-799.
- Borel, J., Feurer, C., Gubler, H., & Stähelin, H. (Dezember 1994). Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. 1976. *Agents Actions*, *43* (3-4), S. 179-186.
- Bouhaddi, M., Delbosc, B., Fortrat, J., Henriët, M., Cappelle, S., Ducloux, D., *et al.* (Juli 2004). Six-month cardiovascular changes in cyclosporine-treated recipients of corneal grafts: serial baroreflex responses. *Transpl Int*, *17* (6), S. 325-333.
- Brodde, O., Korschak, U., Becker, K., Rüter, F., Poller, U., Jakubetz, J., *et al.* (15. Januar 1998). Cardiac muscarinic receptors decrease with age. *In vitro* and *in vivo* studies. *J Clin Invest*, *101* (2), S. 471-478.
- Casolo, G., Stroder, P., Signorini, C., Calzolari, F., Zucchini, M., Balli, E., *et al.* (1992). Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation*, *85* (6), S. 2073-2079.
- Chen, J., Wang, W., Bartholet, T., & Zucker, I. (Januar 1991). Analysis of baroreflex control of heart rate in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation*, *83* (1), S. 260-267.
- Chern, C., Hsu, H., Hu, H., Chen, Y., Hsu, L., & Chao, A. (Februar 2006). Effects of atenolol and losartan on baroreflex sensitivity and heart rate variability in uncomplicated essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, *47* (2), S. 169-174.
- Christie, J., Edwards, L., Kucheryavaya, A., Aurora, P., Dobbels, F., Kirk, R., *et al.* (Oktober 2010). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant*, *29* (10), S. 1104-1118.
- Coleman, T. (April 1980). Arterial baroreflex control of heart rate in the conscious rat. *Am J Physiol*, *238* (4), S. H515-520.
- Cowley, A. Jr., Liard, J., & Guyton, A. (Mai 1973). Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res*, *32* (5), S. 564-576.

- Crandall, E., McCrorey, H., Sukowski, E., & Wakerlin, E. (November 1957). Pathogenesis of experimental hypertension produced by carotid sinus area constriction in dogs. *Circ Res*, 5 (6), S. 683-692.
- Dalla Pozza, R., Kleinmann, A., Bechtold, S., & Netz, H. (15. Januar 2006). Hypertension in heart and heart-lung transplanted children: does impaired baroreceptor function play a role. *Transplantation*, 81 (1), S. 71-75.
- Davy, K., DeSouza, C., Jones, P., & Seals, D. (Juni 1998). Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. *Clin Sci (Lond)*, 94 (6), S. 579-584.
- Dehn, T., & Angell-James, J. (November 1987). Long-term effect of carotid endarterectomy on carotid sinus baroreceptor function and blood pressure control. *Br J Surg*, 74 (11), S. 997-1000.
- Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft. (2008). Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie.
- Deutsche Stiftung Organtransplantation. Abgerufen am 13. Juni 2011 von Deutsche Stiftung Organtransplantation - Herztransplantation: <http://www.dso.de/>
- Dodds, S., Finch, D., & Chant, A. (August 1997). Early effect of carotid endarterectomy on arterial blood pressure measured with an ambulatory monitor. *Br J Surg*, 84 (8), S. 1104-1106.
- Eckberg, D. (April 1979). Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation*, 59 (4), S. 632-636.
- Eckberg, D., & Orshan, C. (Mai 1977). Respiratory and baroreceptor reflex interactions in man. *J Clin Invest.*, 59 (5), S. 780-785.
- Eckberg, D., & Sleight, P. (1992). *Human Baroreflexes in Health and Disease*. Oxford: Clarendon Press.
- Eckberg, D., Drabinsky, M., & Braunwald, E. (14. Oktober 1971). Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med*, 285 (16), S. 877-883.
- el Gamel, A., Yonan, N., Grant, S., Deiraniya, A., Rahman, A., Sarsam, M., *et al.* (April 1995). Orthotopic cardiac transplantation: a comparison of standard and bicaval Wythenshawe techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 109 (4), S. 721-730.

- Ellenbogen, K., Mohanty, P., Szentpetery, S., & Thames, M. (Januar 1989). Arterial baroreflex abnormalities in heart failure. Reversal after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*, 79 (1), S. 51-58.
- Farrell, T., Odemuyiwa, O., Bashir, Y., Cripps, T., Malik, M., Ward, D., *et al.* (Februar 1992). Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J*, 67 (2), S. 129-137.
- Gallego-Page, J., Segovia, J., Alonso-Pulpón, L., Alonso-Rodríguez, M., Salas, C., & Ortíz-Berrocal, J. (Juni 2004). Re-innervation after heart transplantation: a multidisciplinary study. *J Heart Lung Transplant*, 23 (6), S. 674-682.
- Gerhardt, U., Riedasch, M., & Hohage, H. (28. Februar 1999). Cyclosporine A modulates baroreceptor function in kidney transplant recipients. *Int J Cardiol*, 68 (2), S. 203-208.
- Gianaros, P., Jennings, J., Olafsson, G., Steptoe, A., Sutton-Tyrrell, K., Muldoon, M., *et al.* (Juni 2002). Greater intima-media thickness in the carotid bulb is associated with reduced baroreflex sensitivity. *Am J Hypertens*, 15 (6), S. 486-491.
- Goldstein, D. (August 1983). Arterial baroreflex sensitivity, plasma catecholamines, and pressor responsiveness in essential hypertension. *Circulation*, 68 (2), S. 234-240.
- Goldstein, R., Beiser, G., Stampfer, M., & Epstein, S. (Mai 1975). Impairment of autonomically mediated heart rate control in patients with cardiac dysfunction. *Circ Res*, 36 (5), S. 571-578.
- Gribbin, B., Pickering, T., Sleight, P., & Peto, R. (Oktober 1971). Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res*, 29 (4), S. 424-431.
- Halpert, I., Goldberg, A., Levine, A., Levine, T., Kornberg, R., Kelly, C., *et al.* (15. Januar 1996). Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol*, 77 (2), S. 180-183.
- Hanevold, C., Waller, J., Daniels, S., Portman, R., Sorof, J., & International Pediatric Hypertension Association. (Februar 2004). The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics*, 113 (2), S. 328-333.

- Hertz, M., Aurora, P., Christie, J., Dobbels, F., Edwards, L., Kirk, R., *et al.* (Oktober 2010). Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2010 annual reports. *J Heart Lung Transplant*, 29 (10), S. 1083-1088.
- Higgins, C., Vatner, S., Eckberg, D., & Braunwald, E. (April 1972). Alterations in the baroreceptor reflex in conscious dogs with heart failure. *J Clin Invest*, 51 (4), S. 715-724.
- Hirschl, M., Hirschl, M., Magometschnigg, D., Liebisch, B., Wagner, O., Fux, B., *et al.* (Oktober 1991). Arterial baroreflex sensitivity and blood pressure variabilities before and after carotid surgery. *Klin Wochenschr*, 69 (16), S. 763-768.
- Hirschl, M., Kundi, M., & Blazek, G. (Juli 1996). Five-year follow-up of patients after thromboendarterectomy of the internal carotid artery: Relevance of baroreceptor sensitivity. *Stroke*, 27 (7), S. 1167-1172.
- Hohage, H., & Gerhardt, U. (15. Mai 2000). Variability of blood pressure and baroreceptor function; clinical and scientific relevance. *Med Klin (Munich)*, 95 (5), S. 254-260.
- Holton, P., & Wood, J. (November 1965). The effects of bilateral removal of the carotid bodies and denervation of the carotid sinuses in two human subjects. *J Physiol*, 181 (2), S. 365-378.
- Honziková, N., & Fiser, B. (2009). Baroreflex sensitivity and essential hypertension in adolescents. *Physiol Res*, 58 (5), S. 605-612.
- Honziková, N., Nováková, Z., Závodná, E., Paderová, J., Lokaj, P., Fiser, B., *et al.* (Juli-August 2006). Baroreflex sensitivity in children, adolescents, and young adults with essential and white-coat hypertension. *Klin Padiatr*, 218 (4), S. 237-242.
- Hunt, S. (18. November 1998). Current status of cardiac transplantation. *JAMA*, 280 (19), S. 1692-1698.
- Huppelsberg, J., & Walter, K. (2003). Die kurzfristige Blutdruckregulation. In J. Huppelsberg, K. Walter, *Kurzlehrbuch Physiologie*, S. 84-85. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Ingulli, E. (2010). Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Pediatr Nephrol*, 25 (1), S. 61-74.
- Iwase, N., Takata, S., Okuwa, H., Ogawa, J., Ikeda, T., & Hattori, N. (Dezember 1984). Abnormal baroreflex control of heart rate in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension. *J Hypertens Suppl*, 2 (3), S. S409-411.

- Jacob, S., & Sellke, F. (August 2009). Is bicaval orthotopic heart transplantation superior to the biatrial technique. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 9 (2), S. 333-342.
- Jira, M., Závodná, E., Honzиковá, N., Nováková, Z., Vasku, A., Izakovicová Hollá, L., *et al.* (2010). Association of A1166C polymorphism in AT(1) receptor gene with baroreflex sensitivity. *Physiol Res*, 59 (4), S. 517-528.
- Kaplan, S., Gard, J., Carvajal-Huerta, L., Ruiz-Cabezas, J., Thiene, G., & Saffitz, J. (Januar-Februar 2004). Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. *Cardiovasc Pathol*, 13 (1), S. 26-32.
- Kardos, A., Watterich, G., de Menezes, R., Csanády, M., Casadei, B., & Rudas, L. (März 2001). Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension*, 37 (3), S. 911-916.
- Karow, T, Lang-Roth, R (2009). Immunsuppressiva. In T. Karow, R. Lang-Roth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 17. Auflage, S. 870. Herausgeber Karow, T.
- Kaye, D., & Esler, M. (2008). Autonomic control of the aging heart. *Neuromolecular Med*, 10 (3), S. 179-186.
- Kezdi, P. (September 1960). Chronic constriction of the external and internal carotid arteries in dogs: its effect on the blood pressure. *Circ Res*, 8, S. 930-933.
- Khan, T., Khan, S., Akhondi, A., & Khan, T. (März 2007). White coat hypertension: relevance to clinical and emergency medical services personnel. *MedGenMed*, 9 (1), S. 52.
- Kirk, R., Edwards, L., Kucheryavaya, A., Aurora, P., Christie, J., Dobbels, F., *et al.* (Oktober 2010). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report--2010. *J Heart Lung Transplant*, 29 (10), S. 1119-1128.
- Kougias, P., Weakley, S., Yao, Q., Lin, P., & Chen, C. (Januar 2010). Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit*, 16 (1), S. RA 1-8.
- Krüger, C., Kalenka, A., Haunstetter, A., Schweizer, M., Maier, C., Rühle, U., *et al.* (November 1997). Baroreflex sensitivity and heart rate variability in conscious rats with myocardial infarction. *Am J Physiol*, 273 (5 Pt 2), S. H 2240-2247.

- La Rovere, M. (2000). Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification. *Z Kardiol, 89 Suppl 3*, S. 44-50.
- La Rovere, M., Bigger, J. Jr., Marcus, F., Mortara, A., & Schwartz, P. (14. Februar 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)*, S. 478-484.
- La Rovere, M., Pinna, G., & Raczak, G. (April 2008). Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol, 13 (2)*, S. 191-207.
- La Rovere, M., Pinna, G., Hohnloser, S., Marcus, F., Mortara, A., Nohara, R., *et al.* (24. April 2001). Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation, 103 (16)*, S. 2072-2077.
- La Rovere, M., Specchia, G., Mortara, A., & Schwartz, P. (Oktober 1988). Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation, 78 (4)*, S. 816-824.
- Lábrová, R., Honzиковá, N., Maderová, E., Vysocanová, P., Nováková, Z., Závodná, E., *et al.* (2005). Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. *Physiol Res, 54 (6)*, S. 593-600.
- Laitinen, T., Hartikainen, J., Vanninen, E., Niskanen, L., Geelen, G., & Länsimies, E. (Februar 1998). Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol, 84 (2)*, S. 576-583.
- Lauer, R., & Clarke, W. (Oktober 1989). Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics, 84 (4)*, S. 633-641.
- Ligtenberg, G., Hené, R., Blankestijn, P., & Koomans, H. (Februar 2001). Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol, 12 (2)*, S. 368-373.
- Lindenfeld, J., Page, R., Zolty, R., Shakar, S., Levi, M., Lowes, B., *et al.* (4. Januar 2005). Drug therapy in the heart transplant recipient: Part III: common medical problems. *Circulation, 111 (1)*, S. 113-117.

- Lombardi, F., Sandrone, G., Pernpruner, S., Sala, R., Garimoldi, M., Cerutti, S., *et al.* (Dezember 1987). Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 60 (16), S. 1239-1245.
- Lord, S., Clayton, R., Mitchell, L., Dark, J., Murray, A., & McComb, J. (Juni 1997). Sympathetic reinnervation and heart rate variability after cardiac transplantation. *Heart*, 77 (6), S. 532-538.
- Lovric, S., Avbelj, V., Trobec, R., Zorman, D., Rakovec, P., Hojker, S., *et al.* (Oktober 2004). Sympathetic reinnervation after heart transplantation, assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging, and heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg*, 26 (4), S. 736-741.
- Lower, R., & Shumway, N. (1960). Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum*, 11, S. 18-19.
- Lucini, D., Mela, G., Malliani, A., & Pagani, M. (19. November 2002). Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation*, 106 (21), S. 2673-2679.
- Luma, G., & Spiotta, R. (Mai 2006). Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician*, 73 (9), S. 1558-1568.
- Marin-Neto, J., Pintya, O., Gallo Junior, L., & Maciel, B. (15. März 1991). Abnormal baroreflex control of heart rate in decompensated congestive heart failure and reversal after compensation. *Am J Cardiol*, 67 (7), S. 604-610.
- McCubbin, J., Green, J., & Page, I. (März 1956). Baroreceptor function in chronic renal hypertension. *Circ Res*, 4 (2), S. 205-210.
- McNeill, E., Roos, K., Moechars, D., & Clagett-Dame, M. (Februar 2010). Nav2 is necessary for cranial nerve development and blood pressure regulation. *Neural Dev*, 5, S. 6.
- Medizinische Universität Wien. Abgerufen am 13. Juni 2011 von Medizinische Universität Wien - Geschichte der Herztransplantation:
<http://www.meduniwien.ac.at/htx/allgemeine-informationen/geschichte-der-herztransplantation/>
- Melcher, A. (Februar 1980). Carotid baroreflex heart rate control during the active and the assisted breathing cycle in man. *Acta Physiol Scand*, 108 (2), S. 165-171.

- Merrill, W., Frist, W., Stewart, J., Boucek, R., Dodd, D., Eastburn, T., *et al.* (Mai 1991). Heart transplantation in children. *Ann Surg*, 213 (5), S. 393-400.
- Monahan, K. (Juli 2007). Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293 (1), S. R3-R12.
- Monahan, K., Eskurza, I., & Seals, D. (Juni 2004). Ascorbic acid increases cardiovagal baroreflex sensitivity in healthy older men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286 (2), S. H2113-2117.
- Morgan, B., Lyson, T., Scherrer, U., & Victor, R. (Oktober 1991). Cyclosporine causes sympathetically mediated elevations in arterial pressure in rats. *Hypertension*, 18 (4), S. 458-466.
- Morgan, J., & Edwards, N. (Januar - Februar 2005). Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. *J Card Surg*, 20 (1), S. 102-106.
- Mortara, A., La Rovere, M., Pinna, G., Maestri, R., Capomolla, S., & Cobelli, F. (1. November 2000). Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 36 (5), S. 1612-1618.
- Mortara, A., La Rovere, M., Pinna, G., Prpa, A., Maestri, R., Febo, O., *et al.* (18. November 1997). Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*, 96 (10), S. 3450-3458.
- Munakata, M., Aihara, A., Nunokawa, T., Ito, N., Imai, Y., Ito, S., *et al.* (April 2003). The influence of one-year treatment by angiotensin converting enzyme inhibitor on baroreflex sensitivity and flow-mediated vasodilation of the brachial artery in essential hypertension - comparison with calcium channel blockers. *Clin Exp Hypertens*, 25 (3), S. 169-181.
- Murphy, D., Thompson, G., Ardell, J., McCraty, R., Stevenson, R., Sangalang, V., *et al.* (Juni 2000). The heart reinnervates after transplantation. *Ann Thorac Surg*, 69 (6), S. 1769-1781.

- Mussalo, H., Vanninen, E., Ikäheimo, R., Laitinen, T., Laakso, M., Länsimies, E., *et al.* (Dezember 2002). Baroreflex sensitivity in essential and secondary hypertension. *Clin Auton Res*, 12 (6), S. 465-471.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (August 2004). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 114 (2 Suppl 4th Report), S. 555-576.
- Niebauer, M., & Zucker, I. (Dezember 1985). Static and dynamic responses of carotid sinus baroreceptors in dogs with chronic volume overload. *J Physiol*, 369, S. 295-310.
- Nightingale, A., Blackman, D., Field, R., Glover, N., Pegge, N., Mumford, C., *et al.* (Mai 2003). Role of nitric oxide and oxidative stress in baroreceptor dysfunction in patients with chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*, 104 (5), S. 529-535.
- Oberhauser, V., Schwertfeger, E., Rutz, T., Beyersdorf, F., & Rump, L. (27. März 2001). Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age. *Circulation*, 103 (12), S. 1638-1643.
- Osborn, J., & England, S. (Dezember 1990). Normalization of arterial pressure after barodenervation: role of pressure natriuresis. *Am J Physiol*, 259 (6 Pt 2), S. R1172-1180.
- Osculati, G., Grassi, G., Giannattasio, C., Seravalle, G., Valagussa, F., Zanchetti, A., *et al.* (März 1990). Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 81 (3), S. 939-948.
- Overbeck, M. (2007). Herz- und Herz-Lungen-Transplantation im Kindesalter. In G. Schumacher, J. Hess, & K. Bühlmeier, *Klinische Kinderkardiologie*, S. 565-571. Berlin: Springer.
- Pagani, M., Somers, V., Furlan, R., Dell'Orto, S., Conway, J., Baselli, G., *et al.* (Dezember 1988). Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*, 12 (6), S. 600-610.
- Parati, G., Di Rienzo, M., Bertinieri, G., Pomidossi, G., Casadei, R., Groppelli, A., *et al.* (August 1988). Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*, 12 (2), S. 214-222.

- Parati, G., Ongaro, G., Bilo, G., Glavina, F., Castiglioni, P., Di Rienzo, M., *et al.* (Februar 2003). Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments. *Blood Press Monit*, 8 (1), S. 31-36.
- Parmer, R., Cervenka, J., & Stone, R. (Februar 1992). Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. *Circulation*, 85 (2), S. 497-503.
- Persson, P., DiRienzo, M., Castiglioni, P., Cerutti, C., Pagani, M., Honzikova, N., *et al.* (Oktober 2001). Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *J Hypertens*, 19 (10), S. 1699-1705.
- Pfeifer, M., Cook, D., Brodsky, J., Tice, D., Reenan, A., Swedine, S., *et al.* (April 1982). Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes*, 31 (4 Pt 1), S. 339-345.
- Pickering, T., & Davies, G. (März 1973). Estimation of the conduction time of the baroreceptor-cardiac reflex in man. *Cardiovasc Res*, 7 (2), S. 213-219.
- Poller, U., Nedelka, G., Radke, J., Pönicke, K., & Brodde, O. (Januar 1997). Age-dependent changes in cardiac muscarinic receptor function in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*, 29 (1), S. 187-193.
- Prompona, M., Kozlik-Feldmann, R., Mueller-Hoecker, J., Reiser, M., & Huber, A. (13. November 2007). Images in cardiovascular medicine. Magnetic resonance imaging characteristics in Carvajal syndrome (variant of Naxos disease). *Circulation*, 116 (20), S. e524-530.
- Protonotarios, N., & Tsatsopoulou, A. (Juli - August 2004). Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*, 13 (4), S. 185-194.
- Raczak, G., La Rovere, M., Mortara, A., Assandri, J., Prpa, A., Pinna, G., *et al.* (Mai 1999). Arterial baroreflex modulation of heart rate in patients early after heart transplantation: lack of parasympathetic reinnervation. *J Heart Lung Transplant*, 18 (5), S. 399-406.

- Raczak, G., La Rovere, M., Pinna, G., Maestri, R., & Swiatecka, G. (Januar 2001). Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved and impaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test. *Clin Sci (Lond)*, 100 (1), S. 33-41.
- Radermacher, J., Meiners, M., Bramlage, C., Kliem, V., Behrend, M., Schlitt, H., *et al.* (1998). Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transpl Int*, 11 (1), S. 3-10.
- Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C., & Suri, J. (Dezember 2006). Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*, 44 (12), S. 1031-1051.
- Randall, O., Esler, M., Bulloch, E., Maisel, A., Ellis, C., Zweifler, A., *et al.* (Dezember 1976). Relationship of age and blood pressure to baroreflex sensitivity and arterial compliance in man. *Clin Sci Mol Med Suppl*, 3, S. 357s-360s.
- Roffi, M., Mukherjee, D., & Clair, D. (November 2009). Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J*, 30 (22), S. 2693-2704.
- Saito, M., Numao, Y., & Kumada, M. (Oktober 1986). Absence of sustained hypertension in sinoaortic-denervated rabbits. *Am J Physiol*, 251 (4 Pt 2), S. H742-747.
- Sarsam, M., Campbell, C., Yonan, N., Deiraniya, A., & Rahman, A. (Mai 1993). An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg*, 8 (3), S. 344-349.
- Sawada, Y., Yamakoshi, K., & Shimazu, H. (November 1983). Vascular unloading method for noninvasive measurement of instantaneous arterial pressure: applicability in psychophysiological research. *Psychophysiology*, 20 (6), S. 709-714.
- Schmid, A. (2003). Gefäßchirurgie, Zerebrovaskuläre Insuffizienz. In D. Henne-Bruns, M. Dürig, B. Kremer, *Duale Reihe – Chirurgie*, 2. Ausg., S. 902-905. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Schwartz, P., Zaza, A., Pala, M., Locati, E., Beria, G., & Zanchetti, A. (September 1988). Baroreflex sensitivity and its evolution during the first year after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 12 (3), S. 629-636.
- Shaltout, H., & Abdel-Rahman, A. (Juni 2003). Cyclosporine induces progressive attenuation of baroreceptor heart rate response and cumulative pressor response in conscious unrestrained rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 305 (3), S. 966-973.

- Sharabi, Y., Dendi, R., Holmes, C., & Goldstein, D. (Juli 2003). Baroreflex failure as a late sequela of neck irradiation. *Hypertension*, 42 (1), S. 110-116.
- Singh, J., Larson, M., Tsuji, H., Evans, J., O'Donnell, C., & Levy, D. (August 1998). Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 32 (2), S. 293-297.
- Skrabal, F. (2003). Autonomes Nervensystem und Barorezeptorenreflex als kardiovaskuläre Risikofaktoren. *Journal für Hypertonie*, 7 (Sonderheft 1), S. 4-7.
- Smit, A., Timmers, H., Wieling, W., Wagenaar, M., Marres, H., Lenders, J., *et al.* (März 2002). Long-term effects of carotid sinus denervation on arterial blood pressure in humans. *Circulation*, 105 (11), S. 1329-1335.
- Smyth, H., Sleight, P., & Pickering, G. (Januar 1969). Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res*, 24 (1), S. 109-121.
- Sopher, S., Smith, M., Eckberg, D., Fritsch, J., & Dibner-Dunpal, M. (September 1990). Autonomic pathophysiology in heart failure: carotid baroreceptor-cardiac reflexes. *Am J Physiol*, 259 (3 Pt 2), S. H689-696.
- Sorof, J., Alexandrov, A., Cardwell, G., & Portman, R. (Januar 2003). Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics*, 111 (1), S. 61-66.
- Stehlik, J., Edwards, L., Kucheryavaya, A., Aurora, P., Christie, J., Kirk, R., *et al.* (Oktober 2010). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant*, 29 (10), S. 1089-1103.
- Sztajzel, J. (4. September 2004). Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*, 134 (35-36), S. 514-522.
- Takeshita, A., Matsuguchi, H., & Nakamura, M. (Mai 1980). Effect of coronary occlusion on arterial baroreflex control of heart rate. *Cardiovasc Res*, 14 (5), S. 303-306.
- Takeshita, A., Tanaka, S., Kuroiwa, A., & Nakamura, M. (April 1975). Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertension. *Circulation*, 51 (4), S. 738-742.

- Tank, J., Baevski, R., Fender, A., Baevski, A., Graves, K., Ploewka, K., *et al.* (März 2000). Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens*, 13 (3), S. 268-275.
- Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. (März 1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 17 (3), S. 354-381.
- Taylor, A., Watson, C., & Bradley, J. (Oktober 2005). Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 56 (1), S. 23-46.
- Thames, M., Kinugawa, T., Smith, M., & Dibner-Dunlap, M. (Oktober 1993). Abnormalities of baroreflex control in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 22 (4 Suppl A), S. 56A-60A.
- Thews, G., Mutschler, E., & Vaupel, P. (1999). Mechanismen der kurzfristigen Blutdruckregulation. In G. Thews, E. Mutschler, & P. Vaupel, *Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen*, S. 241-243. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Thrasher, T. (April 2005). Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288 (4), S. R819-827.
- Tio, R., Reyners, A., van Veldhuisen, D., van den Berg, M., Brouwer, R., Haaksma, J., *et al.* (11. Dezember 1997). Evidence for differential sympathetic and parasympathetic reinnervation after heart transplantation in humans. *J Auton Nerv Syst*, 67 (3), S. 176-183.
- Tydén, G., Samnegard, H., Melcher, A., & Thulin, L. (1981). Effect of carotid endarterectomy on the antihypertensive properties of the carotid sinus reflex. *Acta Chir Scand*, 147 (1), S. 15-17.
- Tydén, G., Samnegard, H., Thulin, L., & Muhrbeck, O. (1980). Effect of carotid endarterectomy on baroreflex sensitivity in man. Intraoperative studies. *Acta Chir Scand Suppl*, 500, S. 67-69.

- Überfuhr, P., Frey, A., Fuchs, A., Paniara, C., Roskamm, H., Schwaiger, M., *et al.* (Dezember 1997). Signs of vagal reinnervation 4 years after heart transplantation in spectra of heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg*, 12 (6), S. 907-912.
- Überfuhr, P., Ziegler, S., Schwaiblmair, M., Reichart, B., & Schwaiger, M. (Februar 2000). Incomplete sympathetic reinnervation of the orthotopically transplanted human heart: observation up to 13 years after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 17 (2), S. 161-168.
- Ventura, H., Mehra, M., Stapleton, D., & Smart, F. (November 1997). Cyclosporine-induced hypertension in cardiac transplantation. *Med Clin North Am*, 81 (6), S. 1347-1357.
- Vesalainen, R., Kantola, I., Airaksinen, K., Tahvanainen, K., & Kaila, T. (Juni 1998). Vagal cardiac activity in essential hypertension: the effects of metoprolol and ramipril. *Am J Hypertens*, 11 (6 Pt.1), S. 649-658.
- Wang, W., Chen, J., & Zucker, I. (Juni 1990). Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation*, 81 (6), S. 1959-1966.
- Watkins, L., Grossman, P., & Sherwood, A. (August 1996). Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension*, 28 (2), S. 238-243.
- West, M., & Korner, P. (Mai-Juni 1974). The baroreceptor-heart rate reflex in renal hypertension in the rabbit. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1 (3), S. 231-239.
- White, C. (Mai 1981). Abnormalities in baroreflex control of heart rate in canine heart failure. *Am J Physiol*, 240 (5), S. H793-799.
- Xing-Sheng, Y., Yong-Zhi, L., Jie-Xin, L., Yu-Qing, G., Zhang-Huang, C., Chong-Fa, Z., *et al.* (Juni 2010). Genetic influence on baroreflex sensitivity in normotensive young men. *Am J Hypertens*, 23 (6), S. 655-609.
- Yamakoshi, K., Kamiya, A., Shimazu, H., Ito, H., & Togawa, T. (1983). Noninvasive automatic monitoring of instantaneous arterial blood pressure using the vascular unloading technique. *Med Biol Eng Comput*, 21 (5), S. 557-565.
- Yamakoshi, K., Rolfe, P., & Murphy, C. (April 1988). Current developments in non-invasive measurement of arterial blood pressure. *J Biomed Eng*, 10 (2), S. 130-137.

Yoshitatsu, M., Ohtake, S., Sawa, Y., Fukushima, N., Nishimura, M., Sakakida, S., *et al.* (November 2000). Assessment of autonomic reinnervation of cardiac grafts by analysis of heart rate variability. *Transplant Proc*, 32 (7), S. 2383-2385.

Danksagung

Zunächst möchte ich vor allem meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Robert Dalla Pozza für die Überlassung des Themas und die konstruktive Unterstützung von Beginn an danken.

Des Weiteren gilt mein Dank Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Heinrich Netz, der die Arbeit möglich machte und mich stets unterstützte.

Zusätzlich möchte ich dem gesamten Team der G9 und der kinderkardiologischen Ambulanz im Klinikum Großhadern, hier insbesondere Frau Wilma Franke-Haischberger, für die Hilfsbereitschaft danken.

Auch bedanke ich mich sehr bei den Kindern und Jugendlichen sowie ihren Eltern für ihre Geduld und Teilnahme an den Messungen.

Außerdem möchte ich all meinen Freunden danken, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen und mir immer mit nützlichen Tipps weiterhalfen.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern und meinem Freund, welche mich während des gesamten Studiums und der Doktorarbeit stets unterstützt und von neuem motiviert haben. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Kohler, Sarah Marie
Geburtsdatum	29. März 1984
Geburtsort	München
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

Klinische Tätigkeiten

seit 06/2011	Assistenzärztin, Abteilung Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin, Klinikum der Universität München
12/2009 – 05/2011	Assistenzärztin, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München

Praktisches Jahr

03/2009 – 07/2009	Innere Medizin an der Harvard Medical School über die Teilnahme am Förderprogramm der Ludwig-Maximilians-Universität München
12/2008 – 03/2009	Wahlfach Pädiatrie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Klinikum Starnberg
08/2008 – 12/2008	Chirurgie in der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

