

Ann Maria Wolfenstetter

Dr.med.

## **Circadiane und ultradiane Blutdruckrhythmik bei Kindern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko**

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr.med. Elke Wühl

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den Haupttodesursachen in Europa. Bei gesunden Kindern ist das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verschwindend gering. Chronisch niereninsuffiziente Kinder hingegen haben bereits im Kindes- und Jugendalter ein massiv erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Nierenkranke Patienten leiden zum einen verstärkt an den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes mellitus, zum anderen zusätzlich an Risikofaktoren, die durch die Nierenerkrankung bedingt sind, wie beispielsweise einer verringerten Glomerulären Filtrationsrate (GFR), Proteinurie, Anämie, chronische Entzündungen und Schädigungen des autonomen Nervensystems und zählen somit zur Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Krankheiten.

Eine weitere Risikogruppe mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unter Betrachtung des Langzeitrisikos stellen zu leicht geborene Neugeborene dar, die bei einem Geburtsgewicht unterhalb der 5. Perzentile für das jeweilige Gestationsalter als hypotroph oder “Small for Gestational Age” (SGA) bezeichnet werden. Bei SGA-Kindern wird angenommen, dass es bereits intrauterin, um unter suboptimalen Bedingungen während der Entwicklung das Überleben des Fetus zu ermöglichen, zu strukturellen, metabolischen, hormonellen und vegetativen Anpassungen kommt, welche jedoch langfristige Konsequenzen nach sich ziehen. So scheint ein geringes Geburtsgewicht bei Früh- und Reifgeborenen mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, Dyslipidämie, Nierenerkrankungen und konsekutiv für kardio- und cerebrovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter assoziiert zu sein. Diskrete Veränderungen lassen sich teilweise bereits schon im Kindes- und Jugendalter nachweisen. In unserer Studie wurden ambulante 24-Stunden-Blutdruck-Messungen (ABDM) von 123 nierentransplantierten, 57 chronisch niereninsuffizienten, 35 dialysierten und 75 präpubertären früh- und reifgeborenen SGA-Kindern analysiert. Ziel unserer Studie war neben den konventionellen statischen auch die dynamischen Aspekte von den in der

ABDM erfassten Blutdruck- und Herzfrequenzparametern bei diesen Gruppen umfassend zu analysieren und zu vergleichen. Diese neuartige Betrachtungsweise wird durch eine Fourier-Analyse ermöglicht, bei der für jede ABD-Messung die Amplituden und Akrophasen für den circadianen Rhythmus (24-Stunden) und für drei ultradiane Rhythmen (12h, 8h, 6h) - dargestellt als harmonische Cosinuskurven - bestimmt werden. Zusätzlich wollten wir mit Hilfe der Rhythmusanalysen näheren Einblick in die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen bekommen und Risikofaktoren identifizieren. Bei den nierenkranken Kindern sollte die Abhängigkeit der Rhythmusstörungen vom Stadium der Nierenerkrankung erfasst und bei den SGA-Kindern die Eignung der Rhythmusanalytik als Frühmarker für Blutdruckregulationsstörungen evaluiert werden.

Wir fanden bei den nierenkranken und SGA-Kindern nicht nur erhöhte Blutdruckwerte sowie eine unzureichende nächtliche Blutdruckabsenkung und identifizierten Kinder mit „Weißkittelhypertonie“ (WCH) bzw. „maskierter Hypertonie“ (MH), sondern diagnostizierten zusätzlich bei beiden Kollektiven eine deutliche Störung ihrer kardiovaskulären circadianen und ultradianen Rhythmik.

Eine Nierentransplantation führt zwar zu einer gewissen Regenerierung, kann jedoch keine vollständige Normalisierung der kardiovaskulären Rhythmik bewirken.

Bei Vergleichen zwischen der konventionellen Dipping-Analyse und der Fourier-Methode konnten wir feststellen, dass letztgenannte eine komplexere Analyse der Tag-Nacht Blutdruckprofile ermöglicht. Speziell die Bestimmung der ultradianen Rhythmen in den ABDM-Profilen könnte zusätzliche Informationen über die kardiovaskuläre Dysregulation bei Risikopatienten ergeben, die mit den konventionellen und circadianen Analysen von Blutdruck- und Herzfrequenzvariabilität nicht ermittelt werden. Die Unabhängigkeit auffälliger ultradianer Rhythmen von anthropometrischen Messparametern, mittlerem Blutdruckniveau und circadianen Veränderungen, erleichtert diese Analysen.

Als Ursache für die kardiovaskuläre Dysregulation diskutierten wir Einflussfaktoren wie eine eingeschränkte Nieren- und Gefäßfunktion sowie eine Störung des endokrinen Systems und des autonomen Nervensystems.

In der Zusammenschau der Resultate lautet unsere Theorie, dass es vermutlich durch eine Störung des autonomen Nervensystems zu irregulären Blutdruckfluktuationen und einer gesteigerten „Antwort“ in den dynamischen Blutdruckmustern kommt, die offensichtlich zu abgeschwächten Amplituden der regulären physiologischen Oszillationen des Blutdrucks führen. Während circadiane Blutdruckveränderungen und Dipping-Verhalten eine grobe Einschätzung über das kardiovaskuläre Outcome erlauben, ist speziell anhand

der ultradianen Blutdruckvariabilität eine Aussage über die Funktion des autonomen Nervensystems denkbar.

Möglicherweise eröffnen die mit der Fourier-Analyse aus der ABDM gewonnenen Erkenntnisse über Rhythmusveränderungen neue Einblicke in die Pathophysiologie der kardiovaskulären Dysregulation und können als Surrogatmarker für das kardiovaskuläre Risiko sowie als Frühmarker für einen sich entwickelnden Bluthochdruck dienen.