

Michael Wiedenmann

Dr. med.

## **Autonome Dysfunktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie: Eine Studie zur Herzfrequenzvariabilität**

Geboren am 15.02.1977 in Augsburg

Staatsexamen am 02.12.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Mathias M. Borst

Messungen der Herzfrequenzvariabilität (HRV) sind ein etabliertes Instrument zur Untersuchung der autonomen Innervation des Herzens. Bei der chronischen Linksherzinsuffizienz konnte in großen Studien nachgewiesen werden, dass eine Abnahme der HRV ein unabhängiger Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität ist. Für die primäre Überlastung des rechten Ventrikels bei pulmonaler Hypertonie (PH) liegen dagegen kaum Daten vor.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig die HRV bei Patienten mit PH unter den kontrollierten Bedingungen eines Kreislauflabors gemessen. Hierbei wurden unter verschiedenen Ruhe- und Stressbedingungen folgende spektrale Parameter der HRV mittels Fast-Fourier-Analyse erhoben: Power im Low-Frequency-Spektrum (LF-HRV) bei 0,04-0,15 Hz, die Power im High-Frequency-Spektrum (HF-HRV) bei 0,15-0,4 Hz sowie die Total Power (TP-HRV) zwischen 0,003-0,4 Hz. Physiologisches Korrelat der HF-HRV ist die parasympathisch vermittelte respiratorische Sinusarrhythmie, die LF-HRV wird durch sympathische und parasympathische Einflüsse verursacht und die TP-HRV beschreibt die gesamte vorhandene Sinusarrhythmie. Die spektrale HRV wurde unter folgenden Bedingungen gemessen: In liegender und in sitzender Ruhe mit spontaner Atmung, unter metronom-synchronisierter Atmung im Liegen bei einer Atemfrequenz von 24/min, während eines Kipptischmanövers sowie während 2 standardisierten mentalen Stresstests. Außer der HRV wurden folgende Parameter gemessen: Herzfrequenz, nicht-invasiver kontinuierlicher Blutdruck und Atemfrequenz. Für die Ruhe- und Stressphasen wurden die Serumspiegel von Noradrenalin und Adrenalin bestimmt, in liegender Ruhe der Blutspiegel des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP). Zusätzlich wurde nach Korrelationen der unter kontrollierter

Atmung gemessenen HRV mit aktuellen klinischen Parametern für die kapilläre Blutgasanalyse ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH), Ergospirometrie (peak  $VO_2$ , Slope des ventilatorischen Äquivalents für  $CO_2$ ), 6-Minuten Gehstest und Rechtsherzkatheter (CI, mPAP, TPR, PCWP) gesucht. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p=0,05$  festgesetzt.

Die Patientengruppe bestand aus 14 Patienten mit PH, davon 3 Männer und 11 Frauen (Durchschnittsalter 53,6; Altersspanne 31-69). 10 Patienten waren im NYHA-Stadium II, 3 im Stadium III und 1 im Stadium IV. Der mPAP betrug  $47,9 \pm 13,9$  mmHg (MW  $\pm$  SD). Klassifiziert nach den Kriterien von Venedig (2003) lag bei 11 Patienten eine idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie vor; außerdem wurden ein Patient mit PH bei CREST-Syndrom und zwei Patienten mit chronisch thromboembolischer PH eingeschlossen. In der Kontrollgruppe wurden 14 nach Alter und Geschlecht auf die Patienten abgestimmte, gesunde Freiwillige untersucht.

In der PH-Gruppe waren die Herzfrequenz im Liegen sowie die spontane Atemfrequenz während aller Untersuchungsphasen signifikant erhöht. Die Blutdrücke waren nicht verschieden. Unter Spontanatmung konnte in liegender Ruhe, während Orthostase und unter mentalem Stress eine signifikante Erniedrigung der LF- und TP-HRV bei den PH-Patienten gezeigt werden. Die HF-HRV war zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den Gruppen verschieden. Kontrollierte Atmung mit 24 Atemzügen pro Minute führte zu einem signifikanten Abfall der HRV nur in der Kontrollgruppe mit der Folge, dass keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr nachweisbar waren. Im Sitzen konnten ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede gezeigt werden. Hier kam es, neben einer Zunahme der LF-HRV in beiden Gruppen, in der PH-Gruppe zu einem paradoxen Anstieg der HF-HRV. Beim Kipptischmanöver stieg bei den PH-Patienten die Herzfrequenz nicht weiter an. Dies war verbunden mit einem fehlenden Abfall der HF-HRV. Während der mentalen Stresstests zeigte sich in der PH-Gruppe bei vergleichbarem subjektivem Stressempfinden ein Fehlen der physiologischen Aktivierung der LF-Power. Die BNP-Spiegel waren in der PH-Gruppe signifikant erhöht (MW  $\pm$  SD in pg/ml: Kontrollen  $16,9 \pm 14,0$ ; PH  $143,3 \pm 128,8$ ). Die Katecholaminspiegel waren nur im Sitzen signifikant verschieden. Hier zeigte sich eine unerwartete Erniedrigung des Noradrenalins bei den Patienten. Hochsignifikante ( $p < 0,01$ ) Korrelationen der LF-HRV (PH-Gruppe) zeigten sich mit folgenden Parametern: Ruheatemfrequenz ( $r = -0,84$ ), PCWP ( $r = -0,73$ ), BNP ( $r = -0,82$ ) und der 6-Minuten Gehstrecke ( $r = -0,80$ ). Auch der peak  $VO_2$  war signifikant mit der LF-HRV korreliert ( $p = 0,018$ ;  $r = -0,67$ ). Diese Korrelationen waren unabhängig vom Alter und vom BMI der

Patienten. Für die anderen klinischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der HRV.

Die Analyse der HRV bei PH gibt Hinweise auf eine Erniedrigung der vagalen Beeinflussung des Herzens sowie auf eine chronische Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Die HRV-Veränderungen betreffen vor allem die LF-HRV und sind mit einer Zunahme der Atemfrequenz sowie mit einer Abnahme der rechtsventrikulären Leistung unter submaximaler und maximaler Leistung assoziiert. Eine bei schwerer PH zusätzlich vorkommende diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels könnte zu einer Abnahme der HRV beitragen. Die HRV-Veränderungen bei PH gleichen denen bei Linksherzversagen, wo sie auf eine chronische neurohumorale Aktivierung hinweisen. Ob die Bestimmung der HRV auch bei der PH eine Risikostratifizierung bezüglich der kardiovaskulären Mortalität erlaubt wie bei der chronischen Linksherzinsuffizienz, erfordert die Überprüfung in Längsschnittuntersuchungen.