

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR  
INNERE MEDIZIN II  
PROF. DR. GÜNTER RIEGGER  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**VERMINDERTE HERZFREQUENZVARIABILITÄT  
UND  
BAROREFLEX-SENSITIVITÄT  
ALS AUSDRUCK EINER  
GESTÖRTEN AUTONOMEN KARDIALEN REGULATION  
BEI PATIENTEN  
MIT  
PULMONAL-ARTERIELLER HYPERTONIE  
IM VERGLEICH ZU EINER  
GESUNDEN KONTROLLGRUPPE**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

**Helmut Stadler**

2008

***Für meine Frau Diana und den kleinen Martin***

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. Michael Pfeifer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Bein

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2009

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Pulmonalarterielle Hypertonie	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Klinische Klassifikation	1
1.1.3 Pathophysiologie der pulmonalarteriellen Hypertonie	2
1.1.4 Einfluss der Imbalance von gefäßverändernden Mediatoren	5
1.1.5 Risikostratifizierung der pulmonalarteriellen Hypertonie	8
1.1.5.1 Hämodynamische Parameter	8
1.1.5.2 Echokardiographie	10
1.1.5.3 Humorale Parameter	10
1.1.5.4 Belastungsuntersuchungen	11
1.1.6 Therapie der pulmonalen Hypertonie	12
1.2 Autonome kardiale Regulation	14
1.2.1 Die sympathovagale Balance – Klinische Bedeutung	14
1.2.2 Kopplung zwischen Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck	16
1.2.3 Bestimmung der sympathovagalen Balance	17
1.2.4 Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)	19
1.3 Herzfrequenzvariabilität (HRV)	20
1.3.1 Geschichte der Herzfrequenzvariabilität	20
1.3.2 HRV als Maß des autonomen Tonus	22
1.3.3 Messung der HRV	23
1.4 Baroreflexsensitivität (BRS)	25
<b>2. Hypothese und Zielstellung der vorliegenden Arbeit</b>	<b>28</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b>	<b>29</b>
3.1 Patienten und Probanden	29
3.2 Methoden	29

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	32
4.1	Spiroergometrie	32
4.2	Herzfrequenzvariabilität	32
4.3	Baroreflexsensitivität	35
4.4	Korrelation von kardialer autonomer Regulation und Körperlicher Belastbarkeit bei PAH	36
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	39
5.1	Parameter zur Risikostratifizierung	39
5.2	Veränderte autonome kardiale Aktivität bei kardiovaskulären Erkrankungen	40
5.3	Interpretation der Ergebnisse	41
5.3.1	Spiroergometrie	41
5.3.2	Herzfrequenzvariabilität	41
5.3.3	Baroreflexsensitivität	41
5.3.4	Korrelation von kardialer autonomer Regulation und körperlicher Belastbarkeit bei PAH	42
5.4	Schlussfolgerung	43
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	44
	Anhang	46
	Selbständigkeitserklärung	48
	Danksagung	48
	Lebenslauf	49
	Literaturverzeichnis	50

# 1. Einleitung

## 1.1 Pulmonalarterielle Hypertonie

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) ist eine rasch voranschreitende und letal endende Erkrankung mit einer pathologischen Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstandes und konsekutivem Rechtsherzversagen.<sup>1</sup>

Während bis vor ca. 10 Jahren die Lungentransplantation als alleinige, lebensverlängernde Therapie zur Verfügung stand, bestehen mittlerweile eine Reihe medikamentöser Therapien. Im Rahmen der Entwicklung dieser Therapien erlangt die individuelle Risikostratifizierung der Patienten eine zunehmende Bedeutung.

### 1.1.1 Definition

Von einer pulmonalarteriellen Hypertonie (WHO-Klassifikation I) spricht man bei einem pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAP)  $>25\text{mmHg}$  in Ruhe oder  $>30\text{mmHg}$  unter Belastung bei einem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP)  $\leq 15\text{ mmHg}$ .<sup>2</sup>

### 1.1.2 Klinische Klassifikation

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation (Venedig 2003: siehe Tabelle 1) beinhaltet die PAH idiopathische Formen (IPAH), welche früher als primäre pulmonale Hypertonie (PPH) bezeichnet wurden, familiäre Formen (FPAH) oder assoziiert mit anderen Erkrankungen (APAH) auftretende Formen (wie z.B. bei

Bindegewebserkrankungen, Links-Rechts-Shunt, portale Hypertension, HIV-Infektion oder medikamentös bedingt).

### **Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)**

- Idiopathisch: IPAH (früher: primär pulmonale Hypertension (PPH))
- Familiär (FPAH)
- PAH assoziiert mit anderen Erkrankungen(APAH):
  - Kollagenosen (CVD)
  - Kongenitaler Herzerkrankung (CHD)
  - Portaler Hypertension
  - HIV
  - Medikamente/ toxisch bedingt
  - Andere Faktoren
- PAH in Verbindung mit signifikanter venöser oder kapillärer Gefäßpathologie
  - Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD)
  - Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
- Persistierende pulmonale Hypertension bei Neugeborenen

**Tabelle 1: WHO-Klassifikation der pulmonal-arteriellen Hypertonie (Venedig, 2003)**

#### **1.1.3 Pathophysiologie der pulmonalarteriellen Hypertonie**

Der Lungenkreislauf ist als ein System mit niedrigem Druck und hohem Fluss aufzufassen, welches eine hohe Rekrutierungs-Potenz bezüglich im Normalzustand nicht perfundierter Gefäße besitzt. Die PAH ist eine Krankheit der kleinen Lungengefäße, die bei zunehmender Verengung zu einem fortschreitenden Anstieg des pulmonal-vaskulären Widerstandes (PVR) führt. Die Konsequenz aus der stetig ansteigenden rechtsventrikulären Nachlast ist letztendlich das Versagen des, im Vergleich zum linken Ventrikel, muskelschwächeren rechten Ventrikels.

Die vier Hauptfaktoren Vasokonstriktion, Remodelling der Gefäßwände, Thrombose und Entzündung (Abbildung 1) tragen gemeinsam zu einem erhöhten PVR bei,<sup>3</sup> wobei insbesondere der pulmonal-arteriellen Obstruktion durch Gefäßproliferation und dem Remodelling eine Schlüsselrolle zukommt. Dabei findet der Prozess des Remodellings in allen Schichten der pulmonal-arteriellen Gefäßwand statt und wird durch die dort vorherrschende zelluläre Heterogenität verkompliziert. Die verschiedenen Zelltypen (vor allem Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Fibroblasten) spielen jeweils eine bestimmte Rolle in der Pathogenese als Antwort auf eine Verletzung, wobei der genaue Mechanismus noch nicht komplett aufgeklärt ist.<sup>4</sup> Dabei steht die Endothelproliferation im Vordergrund, die vermutlich durch Hypoxie, Scherspannung, Entzündungsprozesse oder Medikamenten- bzw. Toxin-Wirkungen bedingt ist.<sup>5</sup> Darüber hinaus scheint auch eine verstärkte Interaktion zwischen Thrombozyten und pulmonal-arterieller Gefäßwand eine Rolle für die funktionelle und strukturelle Veränderung der Gefäßwand zu spielen. Neben ihrer Funktion im Gerinnungssystem sind die Thrombozyten auch in der Lage, wichtige Mediatoren für Vasokonstriktion und Remodelling wie z.B. Thromboxan A<sub>2</sub>, platelet-activating factor, Serotonin (5-Hydroxytryptamin[5-HT]), platelet-derived growth factor (PDGF), TGF- $\beta$  und VEGF freizusetzen und zu speichern, wobei unklar ist, ob Thrombose und Thrombozytendysfunktion Ursachen oder Folgen der Krankheit sind.<sup>6</sup>

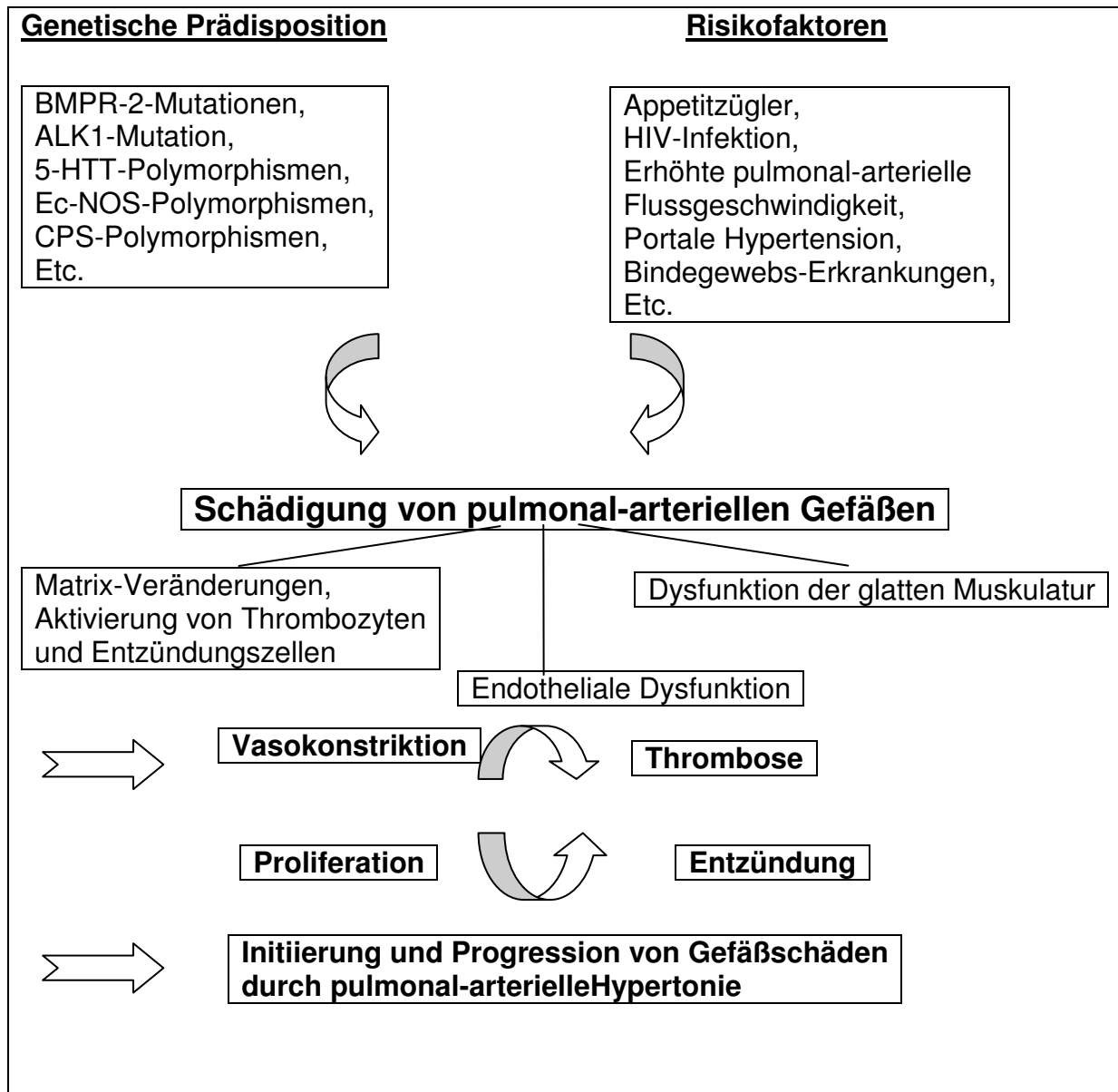


Abbildung 1: Pulmonale Hypertonie: potentielle pathogenetische und pathobiologische Mechanismen.

BMPR-2: bone morphogenetic receptor protein 2 gene; ALK 1: activin-receptor-like kinase 1 gene; 5-HTT: serotonin transporter gene; ec-NOS: nitric oxide synthase gene; CPS: carbamyl-phosphate synthetase gene<sup>7</sup>

#### **1.1.4 Einfluss der Imbalance von gefäßverändernden Mediatoren**

Da die Gefäßveränderungen bei der PAH hauptsächlich durch Vasokonstriktion, Proliferation der glatten Muskelzellen bzw. Endothelzellen der Pulmonalarterien und Thrombosierung bedingt sind, liegt die Vermutung nahe, dass dabei eine Störung des physiologischen Gleichgewichts zwischen Vasodilatoren und Vasokonstriktoren, Wachstums-Inhibitoren und mitogenen Faktoren bzw. pro- und anti-thrombogenen Faktoren zugrunde liegt. Dieses Ungleichgewicht resultiert vermutlich aus einer Dysfunktion oder Verletzung der pulmonalen Endothelzellen (Tabelle 2).<sup>8</sup>

#### **Wichtige Mediatoren:**

##### **Prostacyclin und Thromboxan A<sub>2</sub>:**

Prostacyclin und Thromboxan A<sub>2</sub> sind Hauptmetaboliten der Arachidonsäure. Während Prostacyclin ein starker Vasodilatator ist, der zusätzlich die Thrombozytenaggregation hemmt und antiproliferative Wirkung zeigt, vermittelt Thromboxan A<sub>2</sub> eine starke Vasokonstriktion und fördert die Thrombozytenaggregation.<sup>9</sup> Bei Patienten mit PAH ist das Verhältnis zu Gunsten des Thromboxan A<sub>2</sub> verschoben<sup>10</sup>: Bei PAH sind im Urin die Spiegel von einem Prostacyclin-Derivat (6-Keto-Prostacyclin F<sub>2α</sub>) vermindert, wohingegen sich die Urinspiegel des Thromboxan A<sub>2</sub>-Metaboliten (Thromboxan B<sub>2</sub>) erhöht zeigen. Darüberhinaus ist die Produktion der Prostacyclin-Synthase in den kleinen und mittleren Lungengefäßen bei pulmonaler Hypertonie vermindert.<sup>11</sup>

**Endothelin-1:**

Endothelin-1 hat eine starke vasokonstriktorische Wirkung, wobei es auch zur Proliferation von glatten Muskelzellen der Lungenarterien beiträgt.<sup>12 13</sup> Außerdem ist der Plasma-Spiegel von Endothelin-1 bei PAH erhöht und verhält sich indirekt proportional zur Höhe des pulmonalen Blutflusses bzw. der Ejektionsfraktion, was annehmen lässt, dass diese hämodynamischen Veränderungen direkt auf das Endothelin-1 zurückzuführen sind.<sup>14 15</sup>

**Stickstoffmonoxid**

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein endogener, starker Vasodilatator, hemmt die Thrombozytenaggregation und wirkt anti-proliferativ auf glatte Muskelzellen. Die Produktion von NO wird durch die Enzymfamilie der NO-Synthasen katalysiert. Verminderte Spiegel der endothelialen Isoform der NO-Synthase sind im Bindegewebe der Lunge von Patienten mit pulmonaler Hypertonie nachgewiesen worden.<sup>16</sup> Die NO-Synthase ist jedoch in den plexiformen Läsionen bei Patienten mit idiopathischer PAH erhöht, wo das Enzym wahrscheinlich die Proliferation von Endothelzellen fördert.<sup>17</sup>

**Serotonin ( 5-Hydroxy-Tryptamin [5-HTT ])**

5-HTT ist ein Vasokonstriktor, der auch eine Hyperplasie und Hypertrophie von glatten Muskelzellen bewirkt.<sup>18</sup> Sowohl ein erhöhter 5-HTT-Plasmaspiegel als auch eine verminderte 5-HTT-Konzentration in Thrombozyten konnten bei Patienten mit idiopathischer PAH nachgewiesen werden, die auch nach Lungentransplantation mit normalisierten pulmonal-arteriellen Drücken persistierten.<sup>19</sup> Zusätzlich konnte bei Patienten, die den Appetitzügler Dexfenfluramine ( Ausschüttung von Serotonin aus Thrombozyten und Hemmung der Wiederaufnahme) über einen Zeitraum von mehr

als drei Monate eingenommen hatten, eine erhöhte Inzidenz von PAH festgestellt werden.<sup>20</sup> In neueren Untersuchungen wurden Mutationen des 5-HTT-Transporters und des 5-HTT-2b-Rezeptors im Lungengewebe von Patienten mit pulmonaler Hypertonie beschrieben.<sup>21</sup>

Trotzdem ist es unwahrscheinlich, dass der Serotoninspiegel allein eine Hauptdeterminante bei der pulmonalen Hypertonie darstellt, weil selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), die den Serotoninspiegel erhöhen und den Transport hemmen, nicht mit einer erhöhten Inzidenz von pulmonaler Hypertonie assoziiert sind und vermutlich sogar protektiv im Hinblick auf die Entwicklung von Hypoxie wirken.<sup>22</sup>

### **Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)**

Für VIP konnte an Hasen mit monokratin-induzierter pulmonaler Hypertonie gezeigt werden, dass es stark dilatierend im systemischen Kreislauf wirkt, den pulmonal-arteriellen Druck senkt und den pulmonal-vaskulären Widerstand vermindert;<sup>23</sup> zusätzlich werden die Thrombozytenaktivierung<sup>24</sup> und die Proliferation von glatten Muskelzellen in Gefäßen gehemmt.<sup>25</sup> Eine neuere Studie berichtete über verminderte VIP-Spiegel im Serum und in der Lunge von Patienten mit PAH ; die Behandlung mit inhalativem VIP verbesserte sowohl den klinischen Zustand als auch die Hämodynamik.<sup>26</sup>

### **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)**

Bei akuter und chronischer Hypoxie ist die Produktion von VEGF und seiner Rezeptoren in der Lunge erhöht.<sup>27</sup> Bei PAH wurde darüber hinaus eine gestörte Gefäßantwort und eine klonale Expansion von endothelialen Zellen im Bereich von plexiformen Läsionen gezeigt. VEGF-mRNA-Protein konnte in diesen Läsionen

nachgewiesen werden und auch erhöhte Konzentrationen von VEGF-Rezeptoren sowie eine verminderte Konzentration von drei Signalmolekülen, die für die Gefäßantwort auf VEGF von Bedeutung sind.<sup>28</sup>

<b>Vasokonstriktion</b>	<b>Zell-Proliferation</b>	<b>Thromboseneigung</b>
Erhöhtes TxA <sub>2</sub> ↑	Erhöhtes VEGF ↑	Erhöhtes TxA <sub>2</sub> ↑
Vermindert PGI <sub>2</sub> ↓	Vermindert PGI <sub>2</sub> ↓	Vermindert PGI <sub>2</sub> ↓
Vermindert NO ↓	Vermindert NO ↓	Vermindert NO ↓
Erhöhtes ET-1 ↑	Erhöhtes ET-1 ↑	
Erhöhtes 5-HTT ↑	Erhöhtes 5-HTT ↑	Erhöhtes 5-HTT ↑
Vermindert VIP ↓	Vermindert VIP ↓	Vermindert VIP ↓

**Tabelle 2: Mediatoren der Lungengefäß-Antwort bei PAH.<sup>29</sup>**

Abkürzungen:

TxA<sub>2</sub>: Thromboxan A<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>: Prostacyclin, NO: Stickstoff-Monoxid, ET-1: Endothelin-1,

5-HTT: Serotonin, VEGF: vascular endothelial growth factor, VIP: vasoaktives intestinales Peptid.

## 1.1.5 Risikostratifizierung der pulmonalarteriellen Hypertonie

### 1.1.5.1 Hämodynamische Parameter

Die hämodynamische Charakterisierung galt lange als Goldstandard für die Beurteilung der Krankheitsschwere der Patienten mit PAH.<sup>30</sup>

Mit der Herzkatheter-Untersuchung werden die Druckwerte in der pulmonalen Strombahn (Pulmonalarteriendruck und –verschußdruck) und im rechten Herzen (rechter Ventrikel und Vorhof) bestimmt, ggf. auch im linken Herzen und in der Aorta oder einer peripheren Arterie. An diesen Messorten wird auch die Sauerstoffsättigung bestimmt, um mögliche Shuntvitien zu erkennen. Die Messung des pulmonalen und systemischen Zeitvolumens (Fick'sches Prinzip oder Thermodilution) erlaubt dann die Berechnung der pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstände. Um die Vasodilatationsreserve der pulmonalen Strombahn zu bestimmen, werden diese Messungen dann nach der Applikation eines potenten, aber möglichst kurz wirksamen Vasodilators (NO, Adenosin, Iloprost,

Epoprostenol) wiederholt. Auf der Basis dieser Reagibilitätstestung wird dann (nur zutreffend bei PAH-Patienten und insbesondere bei IPAH) die Entscheidung über einen möglichen Therapieversuch mit hochdosierten Calciumantagonisten getroffen.

Bereits an der NIH-Datenbank (National Institute of Health) konnte gezeigt werden, dass der rechtsatriale und der pulmonalarterielle Druck neben dem Herzzeitvolumen wichtige Prognoseparameter darstellen. Aus diesen Daten wurde auch die sog. NIH-Formel entwickelt, mit der sich die individuelle Prognose eines Patienten abschätzen lässt.<sup>30</sup> In den folgenden Jahren konnten diese Befunde von zahlreichen Autoren bestätigt werden, wobei auffiel, dass der pulmonalarterielle Druck selbst häufig keinen eigenständigen prognostischen Wert besitzt, sondern eher der rechtsatriale Druck und Parameter des Herzzeitvolumens (Herzzeitvolumen, Herzindex oder gemischt-venöse Sauerstoffsättigung) die Prognose bestimmen.<sup>31 32 33</sup> Es gibt sogar Patientenkollektive, in denen ein höherer pulmonalarterieller Druck mit einer besseren Prognose assoziiert war.<sup>34</sup> Erklärbar wäre dies über einen (wieder) abnehmenden pulmonalarteriellen Druck bei zunehmender Insuffizienz des rechten Ventrikels und dann besonders schlechter Prognose. Inwiefern bestimmte Therapieregime die Wertigkeit dieser hämodynamischen Prognoseparameter beeinflussen, ist noch nicht ausreichend geklärt. Zu den stärksten prognoserelevanten Parametern, unabhängig von der Therapie oder der untersuchten Patientengruppe, scheint jedoch der mittlere rechtsatriale Druck zu gehören. Die Limitation der meisten hämodynamischen Untersuchungen ist jedoch, dass es sich hierbei um Ruhemessungen handelt, die unter Umständen die Belastungskapazität des rechten Herzens nur ungenügend wiedergeben.<sup>105</sup>

### **1.1.5.2 Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie ist sowohl für die Detektion als auch für die Schweregradbestimmung und Verlaufskontrolle der PAH von hoher Bedeutung. Von den strukturellen Veränderungen sind ein hypertrophierter und dilatierter rechter Ventrikel, ein abgeflachtes Ventrikelseptum, ein dilatierter rechter Vorhof und eine dilatierte Vena cava inferior mit vermindertem inspiratorischem Kollaps besonders typisch. Auch ein Perikarderguss kann bei den schweren Formen auftreten. Unter den funktionellen Parametern, welche mit Hilfe der Echokardiographie bestimmt werden können, kommt der Abschätzung des systolischen Drucks im rechten Ventrikel, und damit in der Pulmonalarterie, überragende Bedeutung zu. Bei etwa 70% der Patienten gelingt diese Abschätzung mit Hilfe der Geschwindigkeitsmessung im Jet der Trikuspidalinsuffizienz. Selbst wichtige prognoserelevante Informationen können mit der Echokardiographie gewonnen werden: Ein vergrößerter rechter Vorhof, ein geringer enddiastolischer Diameter des linken Ventrikels, das Auftreten einer trikuspidalen Insuffizienz oder eines Perikardergusses sowie die Verschlechterung der globalen rechtsventrikulären Pumpfunktion (z.B. TEI-Index) sind alle mit einer schlechten Prognose assoziiert.<sup>35 36</sup>

37

### **1.1.5.3 Humorale Parameter**

Die Beurteilung des Schweregrades der kardiopulmonalen Einschränkung bei Patienten mit PAH kann auch anhand von sogenannten Surrogatparametern erfolgen. So stellen eine Erhöhung des Serum-Harnsäurespiegels, des Plasma-BNP (B-Typ-natriuretisches Peptid) und NT-proBNP und des Plasma-Troponin prognostisch ungünstige Marker dar.<sup>103</sup>

#### **1.1.5.4 Belastungsuntersuchungen**

Analog zur chronischen Linksherzinsuffizienz erlauben Belastungsuntersuchungen bei Patienten mit PAH eine exzellente Einschätzung der Krankheitsschwere und der Prognose.

#### **6-Minuten Gehstest**

Bei der Mehrzahl der Patienten mit PAH wird der Schweregrad der kardiopulmonalen Einschränkung mittels des 6-min-Gehtests („6-min walk test, 6-MWT“) beurteilt. Der 6-MWT ist einfach und standardisiert durchzuführen.<sup>38</sup> Bei PAH-Patienten konnte gezeigt werden, dass die ermittelte Gehstrecke signifikant mit hämodynamischen und spiroergometrischen Parametern korreliert. Bei einer Gehstrecke < 332m war das Überleben bei der Auswertung von 43 IPAH-Patienten deutlich reduziert.<sup>39</sup>

Aufgrund dieser Prognose-Assoziation stellt der 6-min-Gehtest derzeit häufig den primären Endpunkt von medikamentösen Interventionsstudien bei PAH dar.

#### **Spiroergometrie**

Dies (6-MWT als primärer Endpunkt von medikamentösen Interventionsstudien) beruht im Wesentlichen auf den inhomogenen Daten hinsichtlich der Übereinstimmung der Ergebnisse des 6-MWT mit Daten aus der Spiroergometrie. Dessen ungeachtet hat die Spiroergometrie zu einem besseren pathophysiologischen Verständnis der PAH beigetragen. PAH-Patienten zeigen eine verminderte maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme (peak VO<sub>2</sub>), eine verminderte Maximal-Belastbarkeit, eine verminderte Ratio von Zunahme der Sauerstoffaufnahme und Zunahme der Belastung, eine reduzierte anaerobe Schwelle und einen verminderten Sauerstoffpuls; außerdem konnte eine Ventilations-Ineffizienz durch einen erhöhten

VE/VCO<sub>2</sub>-slope gezeigt werden. Der Parameter der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak VO<sub>2</sub>) korreliert zudem mit der Prognose der PAH-Patienten.<sup>40</sup>

### **1.1.6 Therapie der pulmonalen Hypertonie**

Aus der oben dargestellten Pathophysiologie ergeben sich die Angriffspunkte der Therapie bei Patienten mit PAH:

- Vasodilatation
- Proliferationshemmung
- Hemmung der in-situ Thrombose

Die ersten klinisch verfügbaren Vasodilatoren waren Kalziumantagonisten, die bei einem Teil der Patienten mit PAH eine Verbesserung der Symptomatik und Prognose bewirkten.<sup>106</sup> Hierbei handelte es sich um Patienten mit erhaltener Vasoreagibilität, weshalb in den derzeitigen Leitlinien (Pneumologie 2006) auch nur für diese Patienten eine solche Therapie empfohlen wird.

Die bisher einzige Therapieform, mit der eine Verbesserung der Prognose erzielt werden konnte, ist die kontinuierliche, intravenöse Therapie mit Prostacyclin.<sup>107</sup>

Neuere Therapieformen beinhalten die inhalative Gabe von Prostacyclinderivaten<sup>108</sup>, die Hemmung der cGMP-Hydrolyse durch Phosphodiesterase Typ 5 Inhibitoren<sup>109</sup> und die Hemmung der Endothelin-1 Wirkung durch Rezeptorblockade.<sup>110</sup>

Eine orale Antikoagulation zeigte in einer retrospektiven Analyse einen Überlebensvorteil, weshalb auch dies bei Patienten mit PAH empfohlen ist.

Bei Patienten, die trotz dieser Therapien keine Stabilisierung oder eine Progression der Erkrankung zeigen, kommen zunehmend Kombinationstherapien in Betracht. Bei

weiterer Progression bleibt weiterhin nur die Lungentransplantation als lebensverlängernde Maßnahme übrig.

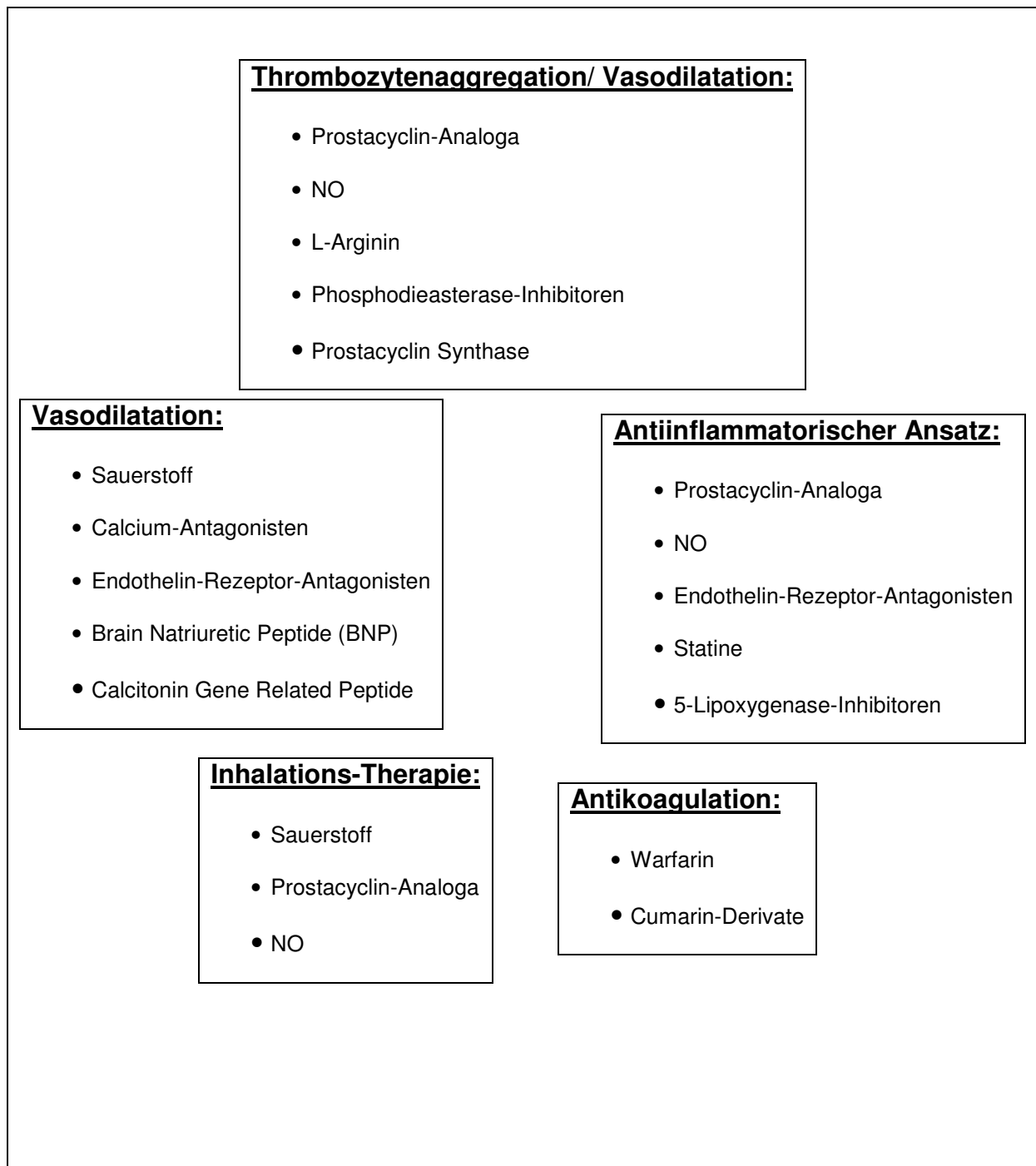


Abbildung 2: **Therapeutischer Ansatz bei pulmonalerterieller Hypertonie:**<sup>41</sup>

Antiinflammatorische Therapie, Vasodilatation, Thrombozytenaggregations-Hemmung/Antikoagulation, Anti-Remodelling-Therapie, Inhalations-Therapie.  
NO: nitric oxide.

## 1.2 Autonome kardiale Regulation

### 1.2.1 Die sympathovagale Balance – Klinische Bedeutung

Ausdruck des Wechselspiels zwischen sympathischem und parasympathischem System ist die sympathovagale Balance als Parameter des vegetativen Tonus. Bekanntermaßen dominiert am Tag der Sympathikus und in der Nacht der Parasympathikus.<sup>42</sup> Beim Erwachen und während eines Arousals im Schlaf kommt es zu einem Anstieg der sympathischen Aktivität. Insbesondere gegen Morgen erhöht sich das Risiko kardialer Ereignisse.<sup>43</sup>

Zu den Markern dieses Tonus gehört die sympathische Nervenaktivität, die man z.B. invasiv am M. peroneus (MSNA – muskuläre sympathische Nervenaktivität) messen kann.<sup>44</sup>

Noninvasive Marker sind u.a. die Herzfrequenz-Variabilität (HRV), die systolische Blutdruck-Variabilität (BDV) und die Barorezeptorsensitivität (BRS).<sup>45 46 47</sup> Bei vielen kardiovaskulären Erkrankungen ist die HRV verringert und reflektiert eine Verschiebung der sympathovagalen Balance in Richtung Sympathikus mit einem Abfall des Vagotonus.<sup>54</sup> Diese Änderungen zeigen sich auch in der BRS. Sowohl eine erniedrigte HRV als auch BRS und/oder ein erniedrigter Vagotonus gehen mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko einher.<sup>56</sup>

Eine Untersuchung dieser Parameter kann demnach Einblicke in die pathophysiologischen Vorgänge bei verschiedenen Erkrankungen wie dem Myokardinfarkt, der arteriellen Hypertonie, der diabetogenen Neuropathie oder der obstruktiven Ventilationsstörung geben und den Zusammenhang zwischen sympathikovagaler Balance und klinischer Prognose beschreiben.<sup>48</sup>

Die Ergebnisse der ATRAMI-Studie („Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction“) zeigen, dass sowohl eine verminderte BRS als auch HRV signifikant und voneinander unabhängig mit einem erhöhten Risiko einhergehen, z.B. nach einem Herzinfarkt den plötzlichen Herztod zu erleiden. Dies scheint Ausdruck einer verminderten vagalen Aktivität zu sein. Ähnliches wird auch für Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion (LVEF) beschrieben. Insbesondere bei Patienten mit einer LVEF unter 35% hat die verminderte BRS einen hohen Stellenwert bezüglich des erhöhten Mortalitätsrisikos. Maligne Arrhythmien, die während oder nach einem kardialen ischämischen Ereignis auftreten, werden mit einem erhöhten Sympathikotonus in Zusammenhang gebracht. Dem erhöhten Vagotonus wird dagegen eine protektive Wirkung zugesprochen.<sup>49</sup>

Die BRS berechnet sich aus der Variabilität des systolischen Blutdrucks und der HRV. BDV und HRV spiegeln die physiologischen Oszillationen im Herzfrequenz- bzw. Blutdruck-Signal wider. Niederfrequente Anteile der Oszillationen der Herzfrequenz stellen vereinfacht die sympathische (zum Teil auch vagale Aktivität), die höherfrequenten Anteile die parasympathische (ausschließlich vagale) Aktivität dar. Auch außerhalb des klinischen Gebrauchs findet die Analyse der HRV Anwendung, z.B. in der Sport- und Rehabilitationsmedizin. Interventionen wie physisches Training, aber auch bestimmte, auf die sympathovagale Balance Einfluss nehmende Medikamente (z.B. Betablocker) könne die BRS verbessern und sich positiv auf die klinische Prognose auswirken.<sup>50 51</sup>

Die Analyse der sympathovagalen Balance ist somit nicht nur möglich, sondern auch klinisch sinnvoll. Es werden physiologische Oszillationen von Herzfrequenz und Blutdruck bestimmt und mit Hilfe verschiedener mathematischer Verfahren weitere Parameter wie z.B. die BRS berechnet (genauer s. Methodenteil).

### 1.2.2 Kopplung zwischen Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck

Aufgabe des vegetativen Nervensystems ist es, die Homöostase, die Aufrechterhaltung des „Inneren Milieus“ des Organismus zu gewährleisten. Diesem Ziel dienen komplexe Regelsysteme im Zusammenspiel mit dem Hypothalamus als übergeordnetem Zentrum. Eine wichtige Rolle in der Homöostase des Herz-Kreislauf-Systems spielt der Baroreflex. Über Barorezeptoren im Glomus aorticum und caroticum hat er, sowohl vagal als auch sympathisch bedingt, Einfluss auf die Herzfrequenz und die Schlagkraft des Herzens, sowie ausschließlich sympathisch bedingt, Einfluss auf den Tonus der peripheren Gefäße.<sup>52</sup> Steigt der Blutdruck, so steigt die Feuerungsrate der Rezeptoren im Glomus caroticum und aorticum. Über den Nervus vagus und den Nervus glossopharyngeus erreichen die Signale via Formatio reticularis die sympathischen und vagalen Kerngebiete zwischen Hypothalamus und Medulla oblongata<sup>53</sup> und die sympathische Aktivität wird gehemmt, die parasympathische erhöht. Dies führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz und des peripheren Widerstandes. Der Baroreflex beeinflusst seinerseits die Atmung, wobei eine Stimulation zu einem Anstieg der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens führt.<sup>52</sup> Pitzalis et al. haben mittels Spektralanalyse den Einfluss der Atemfrequenz auf die Regulation von Atmung, BDV und HRV als frequenzabhängiges Phänomen beschrieben. Demnach beeinflusst nicht nur der Baroreflex die Atmung, sondern auch die Atmung den Baroreflex.<sup>54</sup> Neben den Barorezeptoren in den Gefäßwänden und dem Herz beteiligen sich weitere Reflexmechanismen an der kardiopulmonalen Regulation. Das Atmungszentrum moduliert direkt Parasympathikus und Sympathikus, Lungendehnungsrezeptoren (vagal) hemmen die Inspiration durch negatives Feedback auf das Atemzentrum und periphere bzw. zentrale Chemorezeptoren messen den Gehalt an arteriellem

Sauerstoff, Kohlendioxid und den pH-Wert und nehmen Einfluss auf Atmung und Barorezeptoren. Neben der neuronalen Kurzzeitregulation (Sekunden bis Minuten) von Herzkreislauf und Atmung durch Sympathikus und Vagus wirkt u.a. auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) mittel- und langfristig auf diese Regulation.<sup>55</sup>

### **1.2.3 Bestimmung der sympathovagalen Balance**

Eine Reihe von Faktoren, wie körperliche Aktivität, Körperposition, Stress oder psychische Erregung, beeinflussen das vegetative Gleichgewicht. Dieses unterliegt zusätzlich Periodizitäten, wie z.B. dem Schlaf-Wach-Rhythmus und der zirkadianen Blutdruck- und Herzfrequenzkontrolle. Vegetative Kontrollmechanismen und Reflexsysteme zeigen zudem eine Abhängigkeit von Alter und Gewicht.<sup>56</sup> Unter anderem aus diesen Gründen ist die Erfassung der sympathovagalen Balance schwierig. Da bei körperlicher oder geistiger Aktivität die Menge an zirkulierenden Katecholaminen im Blut zunimmt, liegt z.B. deren Messung nahe.<sup>57</sup> Dabei wird jedoch, methodisch limitiert, nur der im Blut zirkulierende Anteil der sympathischen Botenstoffe erfasst. Zuverlässiger scheint eine Analyse der sympathovagalen Balance mit Methoden der Zeitreihenanalyse.

Im Zeitbereich dienen statistische Verfahren wie Mittelwert, Median oder Standardabweichung der Charakterisierung der Variabilität z.B. der Herzfrequenz, ebenso wie der Parameter RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences).<sup>58</sup> RMSSD korreliert dabei eher mit der vagalen Ansteuerung.<sup>59</sup> Weitere, in dieser Arbeit nicht berücksichtigte, mathematische Verfahren sind Histogramme, RR-Poincare- und Delta-RR-Poincare-Diagramme.

Der Frequenzbereich wird durch die Spektralanalyse, z.B. die FFT (Fast Fourier Transformation) erschlossen. Um stochastische Einflüsse zu mindern, kommen zusätzliche Methoden, z.B. die Periodogramme nach Welch, zur Anwendung.

Das Ergebnis ist ein Leistungsspektrum, bei welchem durch Integration folgende Frequenzbänder erzeugt werden: VLF (Very Low Frequency,  $<0.04\text{Hz}$ ), LF (Low Frequency,  $0.04\text{-}0.15\text{Hz}$ ) und HF (High Frequency,  $0.15\text{-}0.4\text{Hz}$ ). HRV und BDV werden in diesen Bändern, die unterschiedliche Interpretationen hinsichtlich der sympathovagalen Balance zulassen, berechnet.<sup>60</sup> Die Power des HF-Bereiches der HRV wird als Marker für die vagale Modulation angesehen.<sup>68</sup> Das Verhältnis LF/HF, die sogenannte LF/HF-Ratio, wird ebenfalls als Variabilitätsparameter genutzt.<sup>69</sup>

Aus HRV und BDV können weitere Parameter, wie die BRS ( $\alpha$ -Koeffizient) im LF- und HF-Band, berechnet werden. Die Interpretation der genannten Parameter ist nicht immer eindeutig, dennoch können, nach heutigem Kenntnisstand, zumindest Aussagen über akute kardiovaskuläre Zustände mit den oben genannten Parametern getroffen werden.<sup>61</sup>

Mathematisch weitergehend können Kreuz- und Kohärenzspektren genaueren Aufschluss über den Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischen Rhythmen und zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen erbringen. Von Interesse sind hier z.B. der Frequenzbereich um  $0.1\text{Hz}$  und der Bereich der Atmungsfrequenz. Die als Mayer-Wellen bekannten zyklischen Änderungen des Vasomotorentonus im 10 sec-Takt und die Phasenbeziehung zwischen der HRV und BDV in diesem Frequenzbereich sind z.B. das Ergebnis sympathischer und vagaler Interaktion. Demnach lässt sich auch anhand dieser Beziehung die sympathovagale Balance beurteilen.<sup>62</sup> Die Untersuchung der HRV, BDV und BRS kann experimentell durch

Änderungen physiologischer Zustände wie Sitzen oder Stehen, durch pharmakologische Provokation sowie spontan unter Ruhebedingungen erfolgen.

Neben den oben genannten Spektralverfahren existieren nichtlineare Analysemethoden, die in der vorliegenden Arbeit jedoch keine Anwendung fanden. Man geht z.B. davon aus, dass neben zufälligem/ periodischem auch deterministisch chaotisches Verhalten die Herzfrequenz bestimmt. Dies kann mit Methoden der fraktalen Geometrie beschrieben werden. Hier spielt nicht nur die RR-Intervall-Länge, sondern auch der Einfluss des vorangegangenen Intervalls auf die Folgeereignisse eine Rolle.<sup>63</sup>

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Kennzeichnung der kardiovaskulären Regulation durch Methoden der Spektralanalyse als eine hinreichende Schätzung aufzufassen ist, die zumindest in wissenschaftlichen Studien Anwendung finden kann (genauer s. Methodenteil).

#### **1.2.4 Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)**

Es gibt zwei Theorien, wie Atmung und Herzfrequenz gekoppelt sind. Die respiratorischen Schwankungen werden auf die Herzfrequenz übertragen oder mittels kardiopulmonaler Koppelung geht der Herzschlag der Inspiration voraus.<sup>64</sup>

Verschiedene Untersucher diskutieren drei Mechanismen: den direkten Einfluss der Atemmotorneurone auf die Herzfrequenz<sup>65</sup>, die indirekte Modulation der Herzfrequenz durch atembedingte Schwankungen im Blutdrucksignal<sup>61</sup> und die Modulation der Herzfrequenz via Lungendehnungsrezeptoren.

Da während einer Apnoe die RSA persistiert<sup>66</sup>, wurde zunächst ein zentraler Ursprung angenommen, den bereits Traube 1865 vermutete. Dieser Denkansatz wurde jedoch widerlegt und die Vermittlung der Oszillationen dem Baroreflex

zugesprochen<sup>67</sup>. Bei Unterbrechung der Afferenzen des Baroreflexes (Sinoaortale Denervierung) vermindert sich die RSA<sup>56</sup> und während einer Apnoe kann durch rhythmische Reizung der Barorezeptoren eine RSA erzeugt werden.<sup>68</sup> Es wird angenommen, dass bei normaler Atmung der Baroreflex den dominierenden Anteil an der Entstehung der RSA hat und möglicherweise den zentralen Einfluss maskiert. Unter Bedingungen, in denen Baroreflex oder Atmung sich ändern, kann der zentralnervöse Einfluss auf die RSA zunehmen.<sup>69</sup> Zusätzliche Mechanismen, die bei der Genese und Ausprägung der RSA eine Rolle spielen können, sind der Bainbridge-Reflex, sogenannte „Low-Pressure“-<sup>68</sup> und die Lungendehnungsrezeptoren.<sup>70</sup>

Die RSA lässt sich nahezu vollständig mit dem Parasympatholytikum Atropin unterdrücken und wird deshalb häufig zur Quantifizierung des aktuellen Vagotonus verwendet. Berücksichtigt werden müssen dabei Alter und Geschlecht.<sup>70</sup>

## **1.3 Herzfrequenzvariabilität (HRV)**

### **1.3.1 Geschichte der Herzfrequenzvariabilität**

Das Phänomen der Herzfrequenzvariabilität ist seit mindestens 1700 Jahren bekannt. Zu dieser Zeit schrieb der chinesische Gelehrte Wang Shuhe: „ Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechtes oder wie das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, dann wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben“. In der Neuzeit rückte die diagnostische Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität jedoch erst in den letzten Jahrzehnten wieder in den Vordergrund.

Periodische Fluktuationen von biologischen Signalen, wie Blutdruck und Herzfrequenz, sind in der Physiologie schon seit fast 150 Jahren bekannt. Die Untersuchungen von Traube 1865<sup>71</sup> und Mayer 1876<sup>72</sup> waren die ersten auf diesem Gebiet. Müller berichtete 1891<sup>73</sup>, dass Herzkranken mit einem geringeren Anstieg der Herzfrequenz auf die Wirkung von Atropin reagieren als Normalpersonen. Die respiratorische Sinusarrhythmie als klinischer Indikator für ein „gesundes Herz“ wurde 1927 von Wenkelbach und Winterberg beschrieben.<sup>74</sup> Nach der Entwicklung einer automatisierten Herzfrequenzaufzeichnung wenige Jahre später war ein wichtiger Schritt zur näheren Charakterisierung der von Wenkelbach und Winterberg beschriebenen respiratorischen Sinusarrhythmie getan.<sup>75</sup>

In den darauffolgenden zehn Jahren wurden die Grundlagen für die späteren Forschungsaktivitäten im Bereich der HRV erarbeitet. Das Fehlen der respiratorischen Sinusarrhythmie als Phänomen bei kardiovaskulären Erkrankungen<sup>76</sup> und der Einfluss von Herzfrequenz und Lebensalter auf die RSA wurden beschrieben.<sup>77</sup> Nach diesen anfänglichen Forschungsbemühungen wurden in den folgenden 30 Jahren nur wenige Arbeiten in diesem Bereich veröffentlicht.

Hon 1965 war einer der ersten, der sich wieder mit dieser Thematik beschäftigte.<sup>78</sup> Der Einzug in die klinische Kardiologie fand jedoch erst 1972 mit den Untersuchungen von Hinkle et al. statt, die ein erhöhtes Herztodrisiko bei verminderter RSA vermuten ließen.<sup>79</sup> 1978 erfolgte dann der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen verminderter HRV und der Postinfarktletalität durch Wolf et al.<sup>80</sup> Nach dem Einzug in die klinische Medizin folgte die Charakterisierung der HRV als Parameter für Erkrankungen, die mit einer Polyneuropathie oder einer anderweitigen Affektion des vegetativen Nervensystems einhergehen. Die in den letzten 20 Jahren wachsende Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, sowohl im klinischen, als auch im experimentellen Sektor, zeigt das immer größer werdende

Interesse. Dieses betrifft nicht nur die Kardiologie, sondern auch viele andere extrakardiale Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus<sup>81</sup>, plötzlichen Kindstod (SIDS: sudden infant death syndrome)<sup>82</sup>, Asthma bronchiale<sup>83</sup>, chronisches Nierenversagen<sup>84</sup>, arteriellen Hypertonus<sup>85</sup>, neuropathologische sowie psychiatrische Zustandsbilder<sup>86</sup>, Alkoholismus<sup>87</sup> und auch physiologische Veränderungen wie zum Beispiel die Adaptation an große Höhen oder den Leistungssport<sup>88</sup>.

Auch auf dem Gebiet der Kardiologie wurde das Spektrum der untersuchten Krankheitsbilder immer breiter. Dieses umfasst nun z.B. die myokardiale Ischämie (Koronare Herzerkrankung, KHK), den Myokardinfarkt<sup>89</sup>, Herztransplantationen<sup>90</sup>, den plötzlichen Herztod (SCD: sudden cardiac death) und insbesondere auch die Herzinsuffizienz (CHF: chronic heart failure)<sup>91</sup>. Wichtig für all diese Untersuchungen sind natürlich auch die Kenntnis der Grundlagen wie Einfluss des Alters oder auch von Medikamenten<sup>92</sup> auf die HRV.

### **1.3.2 HRV als Maß des autonomen Tonus**

Der Sinusknoten, der physiologische Schrittmacher des Herzens, ist sowohl durch parasympathische wie auch sympathische Efferenzen innerviert. Die Innervation durch den Sympathikus beschleunigt die Herzfrequenz, die Aktivitätssteigerung des Vagus führt zu einer Verlangsamung des Herzschlages. Aus dem Zusammenwirken dieser beiden Komponenten des autonomen Nervensystems, dem sogenannten Autonomen Tonus, resultiert die momentane Herzfrequenz. Die Schwankungen der Herzfrequenz von einem Herzschlag auf den anderen sind ausschließlich auf die parasympathische Aktivität zurückzuführen und nicht durch den Sympathikus bedingt. Dieser ist durch den langsameren Stoffwechsel und die Wiederaufnahme

von Noradrenalin nicht zu plötzlichen Aktivitätsänderungen fähig.<sup>93</sup> Das Herzkreislaufsystem, als hauptsächlich druckreguliertes System, reagiert auf alle Faktoren, die den Blutdruck verändern, primär mit einer Änderung der Herzfrequenz. Verschiedene biologische Sensoren wie Mechanorezeptoren (Dehnungsrezeptoren) im rechten Vorhof, im Ventrikel und der Lunge, und Barorezeptoren (Pressorezeptoren) im Carotissinus und im Aortenbogen, reagieren auf Änderungen des Blutdrucks und/oder des Blutvolumens.<sup>94</sup>

Diese schnellen bis mittelschnellen Steuerungskreisläufe werden durch langsamere und damit langfristige Wirkungen auf das autonome Nervensystem und die Herzfrequenz unterstützt. Diese beinhalten die Freisetzung von endogenen Katecholaminen, die Aktivierung des RAAS, sowie thermoregulatorische und vasomotorische Steuerungsprozesse.<sup>95</sup> Das Ergebnis einer so vielfältigen Beeinflussung des autonomen Tonus und damit der Herzfrequenz, ist eine, in verschiedenen Periodenlängen ablaufende, Änderung der Herzfrequenz. Aus diesen sich überlagernden Schwingungen ergibt sich die HRV.

### **1.3.3 Messung der HRV**

Ausgangspunkt der Bestimmung der HRV ist der Abstand zweier aufeinander folgender RR-Intervalle im EKG. Extrasystolen beeinträchtigen die Interpretation der HRV und müssen eliminiert werden. Es werden Zeitreihen aus dem EKG erstellt, deren periodische Änderungen sich im Zeit- und Frequenzbereich berechnen lassen.<sup>59</sup>

### **Zeitbereich (Time Domain):**

Die Analyse erstreckt sich auf die deskriptive Statistik aufeinanderfolgender RR-Intervalle und deren Differenzen und beschreibt die Größe der HRV.<sup>59</sup> Ein Parameter ist die Standardabweichung (SD) aller RR-Intervalle. Sie spiegelt niederfrequente und trendartige HRV-Variationen wider. Zudem verändert sie sich mit zunehmender Aufzeichnungslänge, was durch die Begriffe Kurzzeit- (Minutenbereich) und Langzeitanalysen (Stundenbereich) zum Ausdruck kommt.

Die RMSSD, die mittlere Differenz aufeinander folgender Zyklusdauern, gilt als selektives Maß für die kardiale tonische Vagusaktivität und erfasst hauptsächlich hochfrequente Änderungen. Neben diesen beiden bedeutenden Parametern gibt es weitere Variablen im Zeitbereich, auf die aber hier nicht näher eingegangen werden soll.<sup>95</sup>

### **Frequenzbereich (Frequency Domain)**

Dieser Bereich gibt Informationen über die Periodenlängen der Herzfrequenz-Schwankungen. Ausgangspunkt ist wiederum die Zeitreihe der RR-Intervalle. 1981 führten Akselrod et al. die Leistungs (engl. Power) -Spektralanalyse ein.<sup>55</sup> Ein Signal, in diesem Fall die Herzfrequenz, wird in seine Teilschwingungen zerlegt und mit Hilfe der FFT oder autoaggressiver Verfahren das Leistungsspektrum errechnet.<sup>96</sup> Dieses Spektrum gibt den Anteil der höherfrequenten (High Frequency, HF) und niederfrequenten (Low Frequency, LF) Teilschwingungen des Signals an. Zirkadian bedingte Oszillationen liegen im VLF- (Very Low Frequency) und ULF- (Ultra Low Frequency) Bereich. Das Spektrum der HRV ist somit durch drei wesentliche Gipfel charakterisiert, wobei die Fläche unter dem Gipfel der Leistung (Power) entspricht<sup>59</sup> :

1. High Frequency (0.15-0.40 Hz): Die ca. 4 sec-Rhythmik ist Ausdruck der RSA. Das Maximum findet sich im Bereich der Atmungsfrequenz. Die HF-Power korreliert mit dem Vagotonus und quantifiziert die kardiale vagale Aktivität. Einfluss haben u.a. Atemzugvolumen, Atmungsfrequenz, mittlere Herzfrequenz und Alter.
2. Low Frequency (0.04-0.15 Hz): Sie entspricht den Mayer-Blutdruck-Wellen mit einer Periodenlänge von etwa 10-20 sec. LF-Schwankungen werden neurogen sympathisch vermittelt und unterliegen über den Baroreflex auch einem vagalen Einfluss.
3. Very Low Frequency (0.003-0.05 Hz): Langwellige Oszillationen mit Periodendauern von 30-120 sec reflektieren humoral bedingte Sinusknotenmodulationen (über endogene Katecholamine, RAAS) sowie thermoregulatorische und vasomotorische Prozesse. Die Bestimmung der VLF erfordert Zeitreihen von mindestens 5 min Länge.<sup>97</sup>

Der Quotient aus LF- und HF-Power (s.o.) wird als Ratio der HRV bezeichnet und gilt als Marker der sympathovagalen Balance. Die Gesamtleistung (Total Power) des Spektrums ist Ausdruck der Variance aller RR-Intervalle.<sup>59</sup>

## 1.4 Baroreflexsensitivität (BRS)

Die BRS umschreibt die Empfindlichkeit der Barorezeptoren auf Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz. Im Aortenbogen und im Carotissinus befinden sich Barorezeptoren, die als Proportional-Differential-Fühler den Blutdruck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit messen. Ein Blutdruckanstieg bewirkt über den

Baroreflex eine Hemmung des Sympathikus und eine Aktivierung des Parasympathikus, was eine Abnahme des arteriellen peripheren Widerstandes und der Herzfrequenz zur Folge hat. Die Einheit der BRS wird in ms/mmHg angegeben und besagt, um wie viele Millisekunden sich das RR-Intervall der Herzschläge, bei einer Änderung des Blutdrucks um 1 mmHg, verlängert oder verkürzt. Für die Blutdruckregulation via Baroreflex ist neben der Änderung der Sensitivität der Rezeptoren das sogenannte „Resetting“ dieser bekannt. Es entspricht einer Sollwertverstellung der Barorezeptoren zu höheren oder niedrigeren Blutdruckwerten ohne Änderung der Sensitivität.<sup>98</sup>

Die BRS lässt sich mit verschiedenen Methoden bestimmen, wobei der arterielle Blutdruck experimentell verändert oder physiologische Blutdruckschwankungen genutzt werden können. Im ersten Fall werden der Blutdruck durch vasoaktive Substanzen (z.B. AT II, Phenylephrin, Nitroglycerin) moduliert und Auswirkungen auf das RR-Intervall registriert. Eine weitere Möglichkeit ist die direkte Stimulierung der Barorezeptoren durch Karotisinusmassage, Valsalva-Manöver, Kipptischversuch oder Neck-Chamber-Methode. Außerdem lassen neue computergestützte Verfahren eine Messung der physiologischen, spontanen BRS zu. Diese Messung erfolgt näherungsweise aus der HRV und der systolischen BDV.<sup>99</sup>

Im Zeitbereich werden vier oder mehr Herzschläge, in denen der systolische Blutdruck und das RR-Intervall ansteigen oder abfallen, identifiziert und die BRS berechnet (Sequenzmethode). Im Frequenzbereich lässt sich die BRS aus den Leistungsspektren von HRV und systolischer BDV bestimmen. Aus der LF- und HF-Power der HRV und der systolischen BDV wird der sogenannte  $\alpha$ -Index nach Pagani, ein Maß für die BRS, bestimmt. Außerdem gibt es eine neuere Analysemethode im Zeitbereich, die unter kontrollierter Atmung mit einer Frequenz von 0.1 Hz gemessen

wird und auch in unserer Studie verwendet wurde. Die Ergebnisse der noninvasiven Methoden korrelieren gut mit der experimentellen Bestimmung der BRS.<sup>100</sup>

Der Baroreflex ist sowohl vagal (schnelle) als auch sympathisch (langsame Überleitung) vermittelt. Die hochfrequenten Schwingungsanteile aus der HRV und BDV ( $\alpha$ -HF) sind überwiegend vagal, die niederfrequenten Anteile ( $\alpha$ -LF) hingegen sympathisch sowie vagal bedingt. Eine verminderte BRS gilt zudem als prognostisch ungünstig. Sie sinkt u.a., wenn der Sympathikus dominiert und steigt, wenn der Parasympathikus dominiert. Die BRS wird neben der HRV als ein Parameter des kardiovaskulären Risikos, z.B. nach einem Myokardinfarkt angesehen.<sup>49</sup> Eine erniedrigte HRV und eine Reduktion der BRS scheinen dabei unabhängig voneinander mit einer schlechteren Überlebenschance assoziiert zu sein. Für Patienten mit z.B. kongestiver Herzkrankheit (CHF), arterieller Hypertonie oder Schlafapnoesyndrom ist eine Verminderung der BRS bekannt.<sup>101</sup> Die BRS unterliegt zusätzlich einem zirkadianen Rhythmus und ist vom Alter, weniger vom Geschlecht abhängig. Mit dem Alter nehmen BRS und Vagotonus signifikant ab.<sup>102</sup>

## 2. Hypothese und Zielstellung der Arbeit

Wie in den Ausführungen zum Krankheitsbild der PAH bereits erwähnt, geht diese mit einer zunehmenden Belastung des rechten Herzens, Ausbildung einer Rechtsherzinsuffizienz und frühzeitigem Versterben einher. Bei Patienten mit chronischer Linksherz-Insuffizienz (CHF) konnte eine Korrelation mit einer verminderten Herzfrequenzvariabilität (HRV) sowie einer verminderten Baroreflexsensitivität (BRS) bereits in mehreren Studien gezeigt werden.

Dieser Sachverhalt wurde bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie, konsekutiver Rechtsherzbelastung und Rechtsherz-Insuffizienz durch die Power-Spektralanalyse bisher nicht untersucht.

### **Hypothese:**

Durch eine gemeinsame Endstrecke in der Pathophysiologie von chronischer Herz-Insuffizienz (CHF) und PAH, kann auch bei Patienten mit PAH eine gestörte autonome kardiale Regulation mit verminderter HRV und BRS durch Anwendung der Power-Spektralanalyse gezeigt werden.

### Ziele/ Fragestellungen:

1. Besteht bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie eine veränderte autonome kardiale Regulation gemessen als Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität?
2. Besteht bei diesen Patienten ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der autonomen kardialen Regulationsstörung und etablierten Parametern für Schweregrad und Prognose der Erkrankung aus der Spiroergometrie (maximale Sauerstoffaufnahme, VE/VCO<sub>2</sub>-slope)?

## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1 Patienten und Probanden**

Untersucht wurden 49 Patienten mit PAH (35 Frauen/14 Männer) und 41 gesunde Kontrollpersonen (29 Frauen/12 Männer). Die beiden Kollektive waren nach Alter ( $52\pm 12$  vs.  $48\pm 13$  Jahre) und Geschlechtsverteilung vergleichbar. Die Diagnose der PAH wurde anhand der oben genannten Kriterien gestellt.

Das Fehlen einer regelmäßigen Medikation, eine unauffällige klinische Untersuchung sowie eine leere Anamnese bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen wurde für die Probanden der Kontrollgruppe gefordert.

### **3.2 Methoden**

#### **Spiroergometrie**

Alle Patienten mit PAH wurden im Rahmen der klinischen Evaluation einer spiroergometrischen Untersuchung unterzogen. Diese erfolgte entweder auf einem Laufband oder einem Fahrradergometer. Auf dem Laufband wurde ein modifiziertes Naughton-Belastungsprotokoll angewendet, das einer Steigerung der Belastung um ca. ein metabolisches Äquivalent ( $3,5\text{mL/kg/min}$ ) pro Stufe (2 min) entspricht. Für die Fahrradergometrie wurde ein Protokoll mit einer initialen Last von 20 W und einer minütlichen Steigerung um 16 W gewählt (Jones-Protokoll). Die Untersuchungen waren symptomlimitiert, d.h. der Abbruch erfolgte bei subjektiver Ausbelastung. Die Atemgasanalyse erfolgte über eine Gesichtsmaske mit integriertem Volumeter und kontinuierlicher Bestimmung der Konzentrationen von Sauerstoff und Kohlendioxid in der ventilerten Luft (Oxycon Champion, Jaeger-Viasys). Die Analyse von Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe

erfolgte für jeden einzelnen Atemzug (breath by breath). Die peak-Sauerstoffaufnahme (peakVO<sub>2</sub>) war definiert als der höchste 30s-Mittelwert in der letzten Minute der Belastung. Die Atemeffizienz wurde gemessen anhand des Anstieges der linearen Regressionsgeraden der Beziehung von Ventilation und Kohlendioxidabgabe (VE/VCO<sub>2</sub>-slope).

## **Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität**

Die Messungen bei der Patienten-Gruppe sowie bei der gesunden Kontroll-Gruppe wurden unter standardisierten Bedingungen zwischen 13:00 und 17:00 Uhr in einem ruhigen Raum bei angenehmer Raumtemperatur durchgeführt. Alle Probanden waren mindestens über eine Zeitdauer von zwei Stunden vor der Messung nüchtern und durften 24 Stunden vor der Untersuchung weder rauchen noch alkoholische oder coffeinhaltige Getränke zu sich nehmen.

Von den Probanden wurden je eine 20-minütige (HRV-Bestimmung; BRS-Bestimmung nach der  $\alpha$ -Index Methode nach Pagani bzw. Sequenz-Methode) und eine 5-minütige Messung (BRS-Bestimmung unter kontrollierter Atmung mit 0.1 Hz ; Methode) in entspannter Rückenlage durchgeführt, nachdem sie 15 Minuten lang vor Aufzeichnungsbeginn in der gleichen Position „geruht“ hatten.

Das EKG wurde analog über die Extremitäten abgeleitet (Siemens Sirekust732). Der arterielle Blutdruck wurde kontinuierlich, tonometrisch an der Arteria radialis gemessen (CBM-7000, Colin). Die Signale wurden über einen AD-Wandler (DAQCard, National Instruments) mit einer Frequenz von 1kHz digitalisiert. Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität wurde mittels einer selbst programmierten Software (Matlab) durchgeführt. Die Herzfrequenzvariabilität wurde mittels FFT-basierter frequency-domain-Analyse bestimmt. Die

Baroreflexsensitivität wurde mit der Sequenzmethode, der kontrollierten Atmung (0,1 Hz) und dem  $\alpha$ -Index im low-frequency Band bestimmt.

### **Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden mit einer kommerziellen Software ausgewertet (SigmaStat 3.0). Die Daten sind jeweils als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Der Vergleich der Daten zwischen Patienten- und Kontrollgruppe erfolgte mittels ungepaartem t-Test bzw. Mann-Whitney-Test. Die Korrelation der Parameter erfolgte mittels Pearson- bzw. Spearman Korrelation. Das gewählte Signifikanzniveau betrug 0,05.

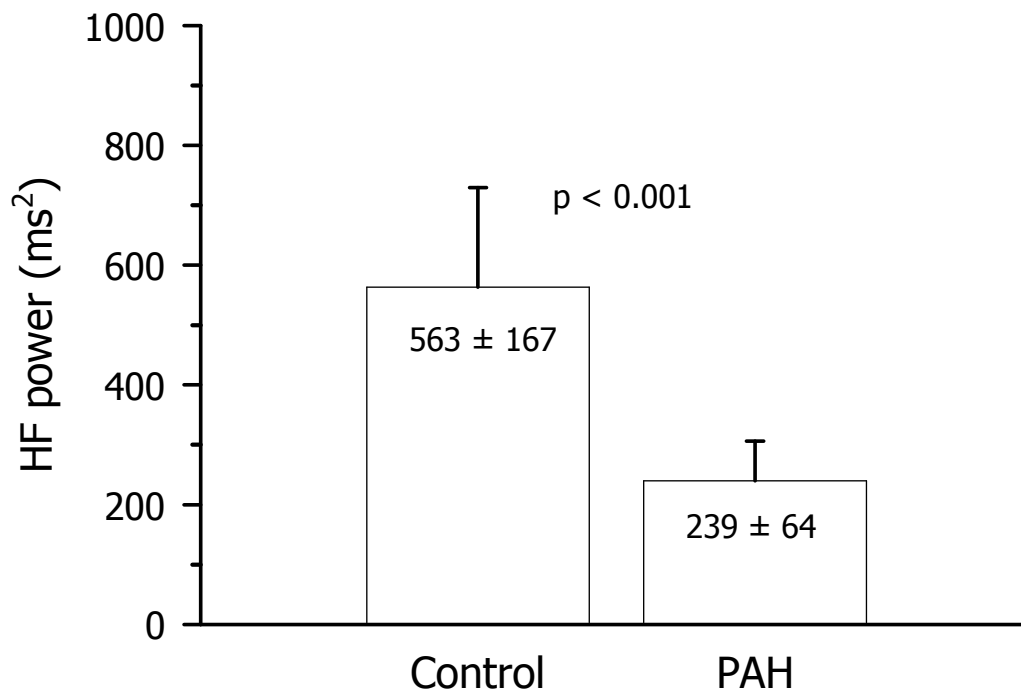
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Spiroergometrie

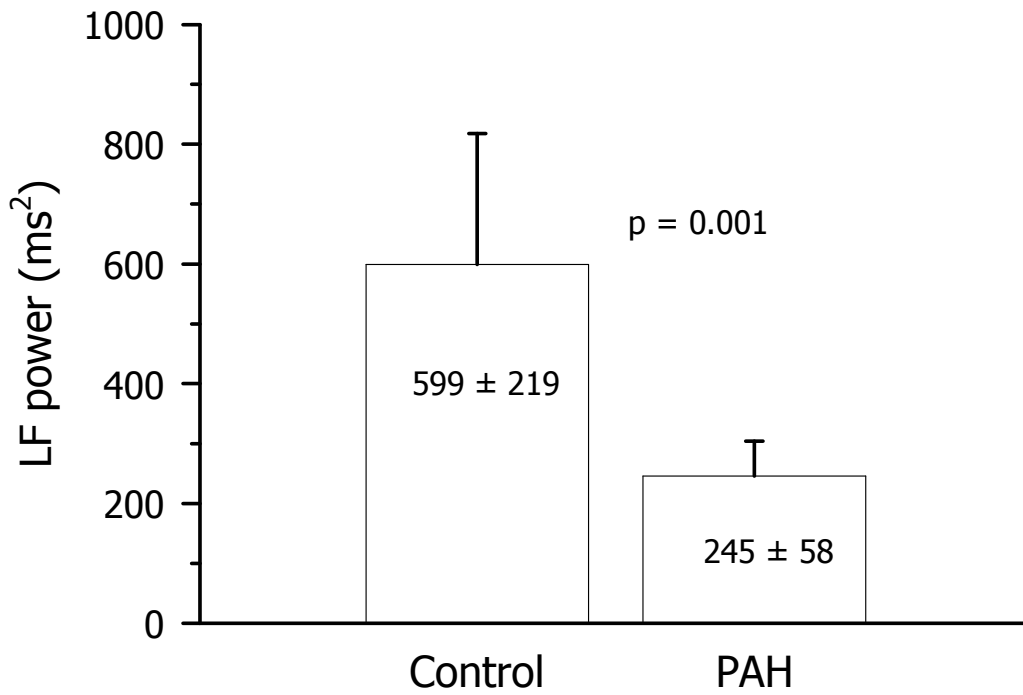
Die Patienten mit PAH zeigten eine deutliche reduzierte körperliche Belastbarkeit. Die peak Sauerstoffaufnahme betrug  $13,1 \pm 5.0$  mL/kg/min. Es zeigte sich zudem eine deutlich reduzierte Atemeffizienz mit einem VE/VCO<sub>2</sub> slope von  $48 \pm 16$ .

### 4.2 Herzfrequenzvariabilität

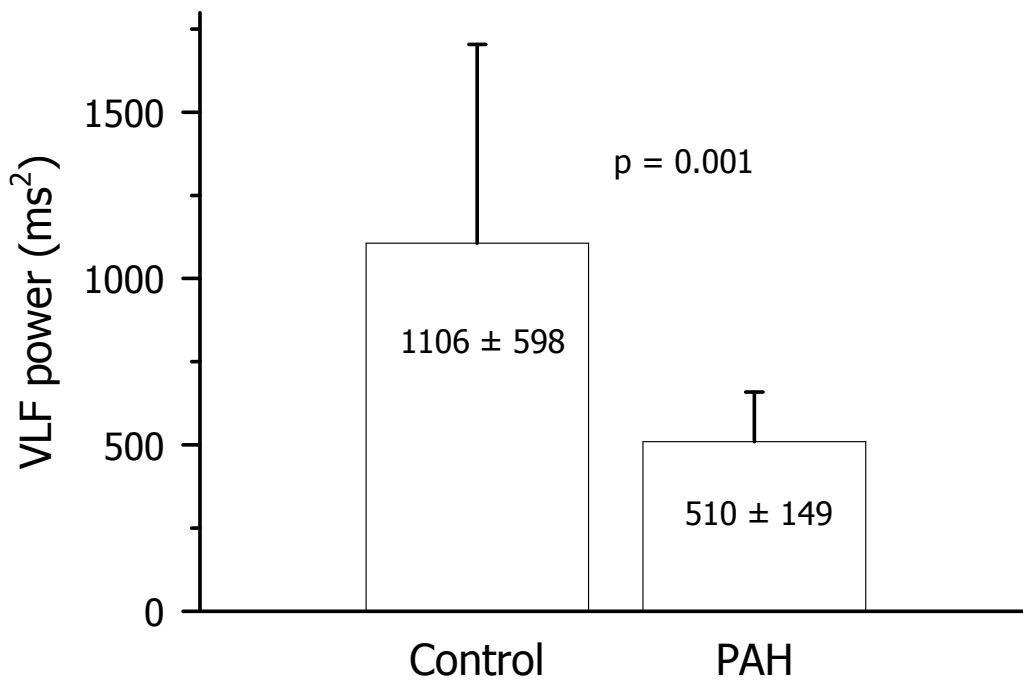
Im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigte sich bei Patienten mit PAH eine deutlich reduzierte Herzfrequenzvariabilität im high-frequency, low-frequency und very low frequency Bereich (Abb. 3;4,5). Weiterhin zeigte sich ein nichtsignifikanter Trend zu einer Zunahme des Verhältnisses der spektralen Leistung von low-frequency und high-frequency Bereich (Abb. 6).



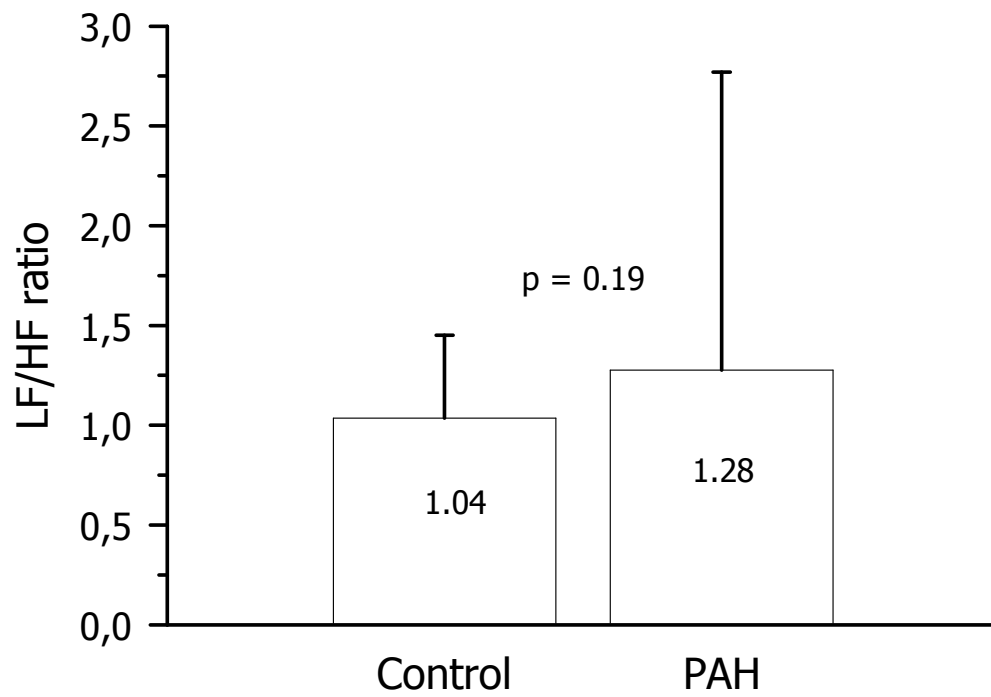
**Abbildung 3:** Herzfrequenzvariabilität im high-frequency Bereich



**Abbildung 4:** Herzfrequenzvariabilität im low-frequency Bereich



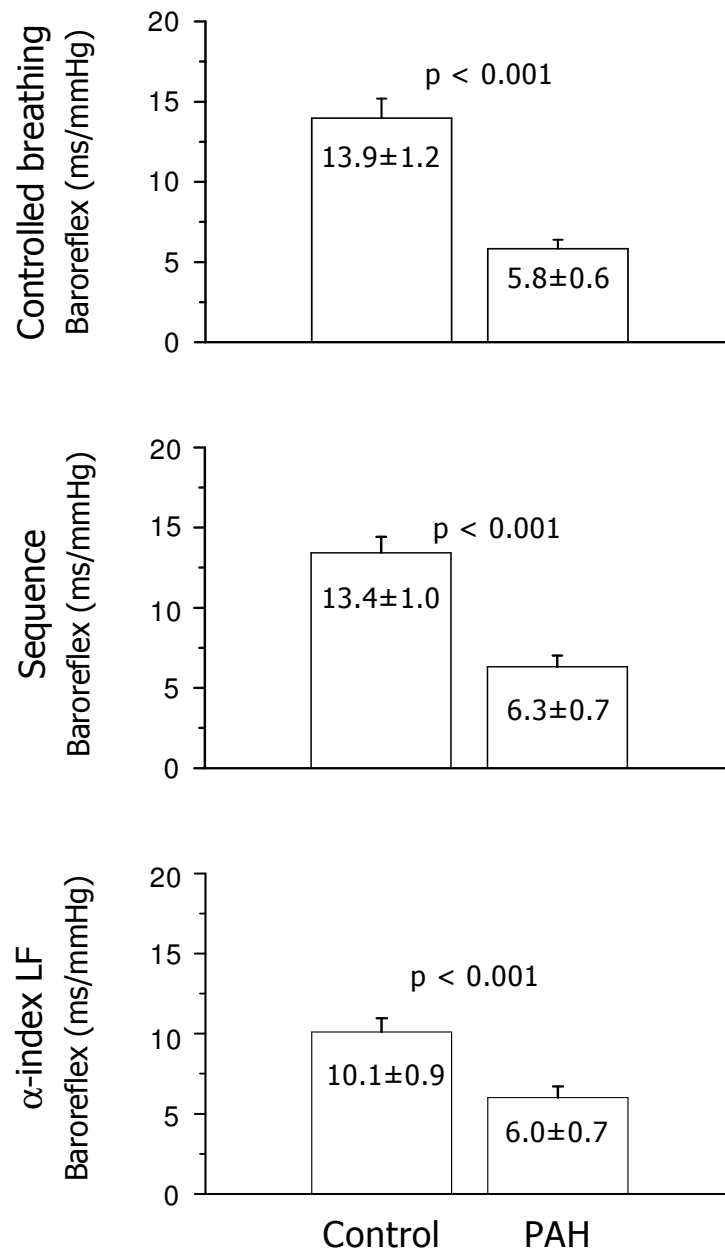
**Abbildung 5:** Herzfrequenzvariabilität im very low-frequency Bereich



**Abbildung 6:** Verhältnis der spektralen Leistung von low-frequency und high-frequency Bereich

### 4.3 Baroreflexsensitivität

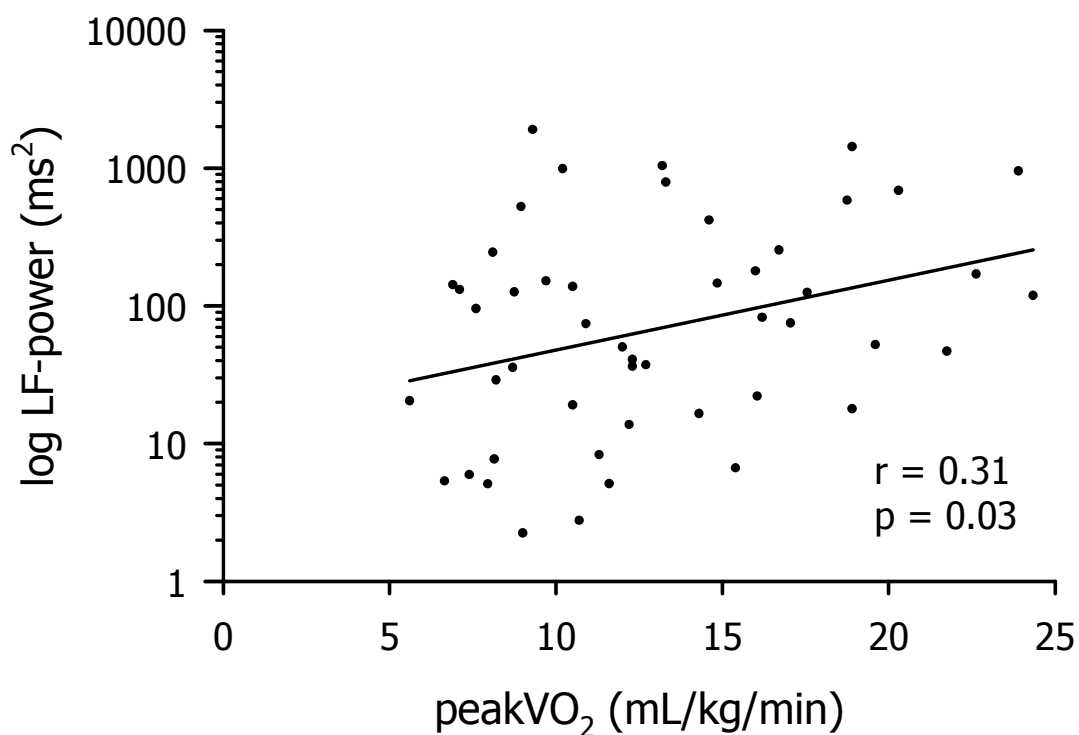
Die Patienten mit PAH zeigten im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine deutlich reduzierte Baroreflexsensitivität. Diese Veränderung war konsistent für jedes der drei Analyseverfahren (Abb. 7).



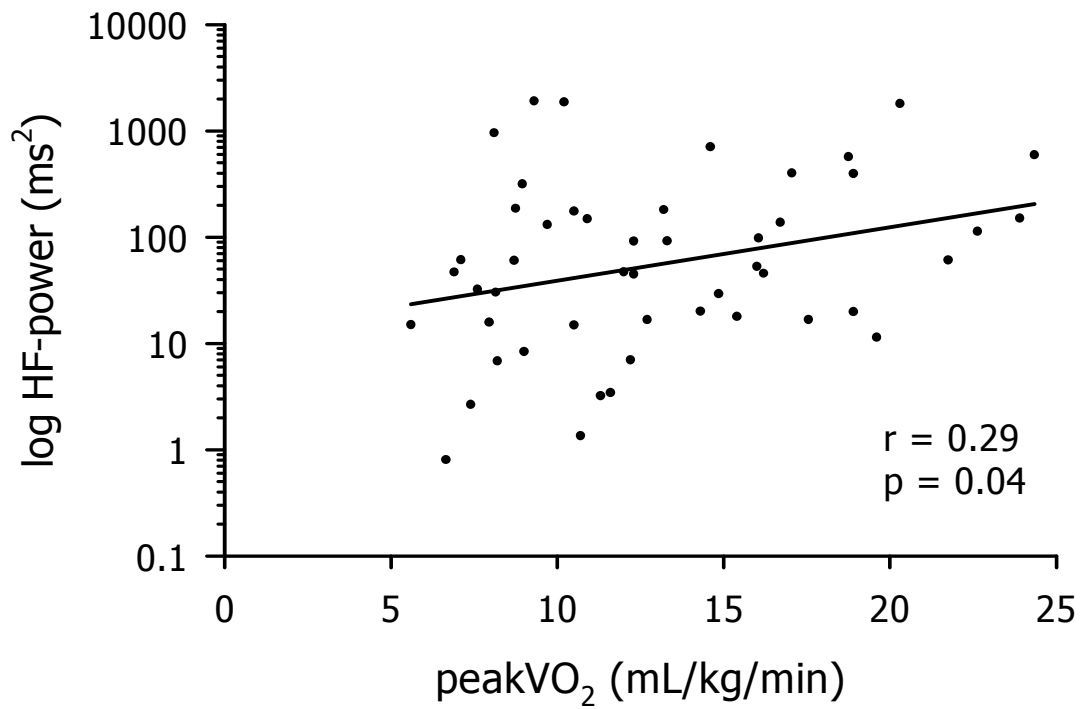
**Abbildung 7:** Baroreflexsensitivität gemessen mittels controlled breathing, sequence-method und  $\alpha$ -index, Kontrollen vs. Patienten mit PAH.

## 4.4 Korrelation von kardialer autonomer Regulation und körperlicher Belastbarkeit bei PAH

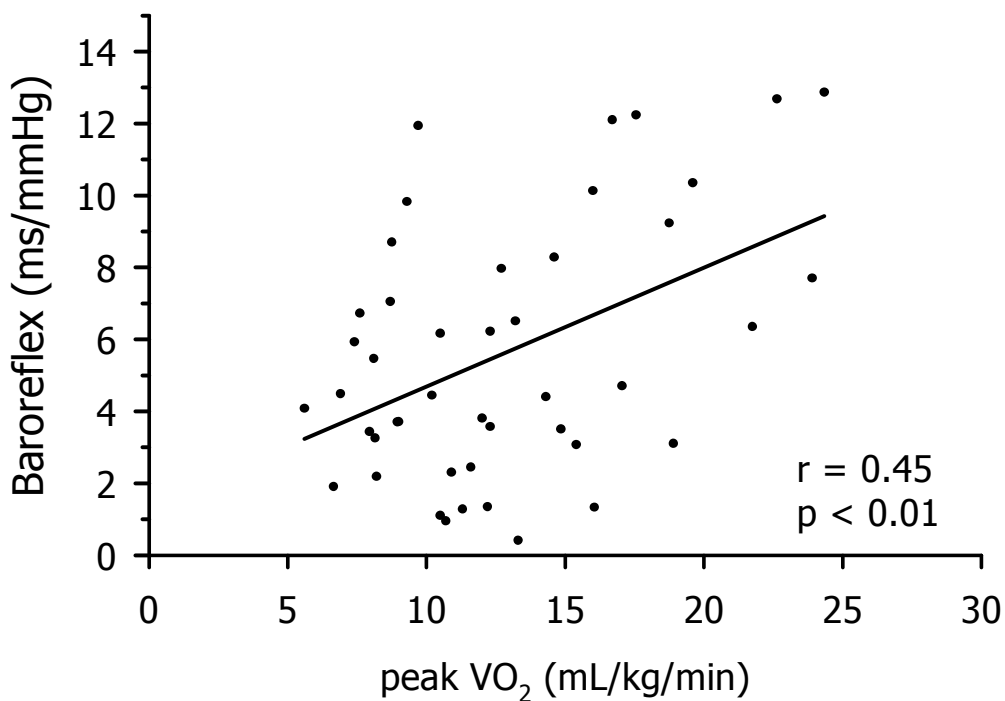
Die Korrelation der Herzfrequenzvariabilität mit den spiroergometrischen Parametern zeigt eine signifikante Beziehung der spektralen Leistung im low-frequency und high-frequency Spektrum mit der peak Sauerstoffaufnahme der Patienten mit PAH (Abb. 8 u. 9). Weiterhin zeigt sich eine Korrelation der Baroreflexsensitivität mit der peak Sauerstoffaufnahme (Abb. 10). Eine Korrelation von Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität mit dem  $VE/VCO_2$ -slope lag nicht vor (Abb. 11).



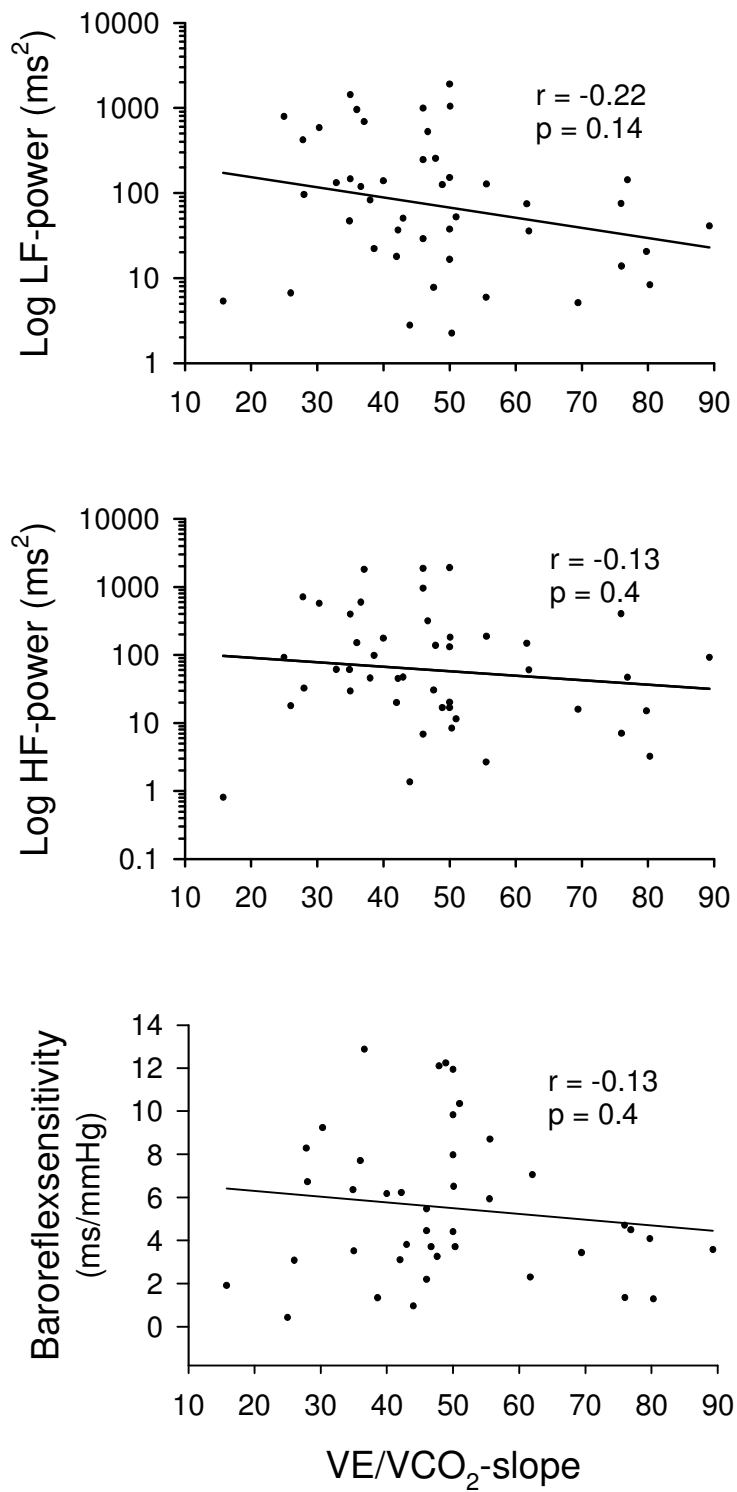
**Abbildung 8:** Korrelation der spektralen Leistung der Herzfrequenzvariabilität im low-frequency Bereich mit der peak Sauerstoffaufnahme.



**Abbildung 9:** Korrelation der spektralen Leistung der Herzfrequenzvariabilität im high-frequency Bereich mit der peak Sauerstoffaufnahme.



**Abbildung 10:** Korrelation der Baroreflexsensitivität mit der peak Sauerstoffaufnahme.



**Abbildung 11:** Korrelation der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität mit dem VE/VCO<sub>2</sub>-slope.

## 5. Diskussion

Die PAH ist eine schwere Erkrankung mit nicht komplett geklärter Ätiologie, die mit einer schlechten Prognose und einem frühzeitigen Versterben der Patienten einhergeht.<sup>1</sup> Es existieren verschiedene Parameter, die der Risikostratifizierung dienen, welche auch bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen verändert sind. Dazu gehören auch nicht-invasive Parameter, die eine Störung der kardialen autonomen Regulation widerspiegeln, wie zum Beispiel eine verminderte HRV und BRS. Diese Verminderung kommt wohl durch einen erhöhten Sympathikotonus zustande, was langfristig schwerwiegende hämodynamische und neurohumorale Konsequenzen nach sich zieht.

### 5.1 Parameter zur Risikostratifizierung

Die invasiv gewonnenen hämodynamischen Parameter aus der Herzkatheteruntersuchung, wie rechtsatrialer Druck, pulmonal-arterieller Druck und Herzzeitvolumen, sind nach wie vor wichtige Parameter zur Risikostratifizierung bei der PAH. Die Belastungskapazität des rechten Herzens kann jedoch bei dieser Ruheuntersuchung nur unzureichend dargestellt werden.

Auch die transthorakale Echokardiographie hat Relevanz für die Prognose und Risikostratifizierung. Insbesondere ein vergrößerter rechter Vorhof, ein geringer enddiastolischer Diameter des linken Ventrikels, das Auftreten einer Trikuspidalinsuffizienz, ein Perikarderguss sowie die Verschlechterung der globalen rechtsventrikulären Pumpfunktion sind alle mit einer schlechten Prognose assoziiert.<sup>35</sup>

Auch sog. humorale Surrogat-Parameter können den Schweregrad der kardiopulmonalen Einschränkung zeigen. Dazu gehören Serum-Harnsäurespiegel,

Plasma-BNP (B-Typ natriuretisches Peptid) und Plasma-Troponin als prognostisch ungünstige Marker.

Bei den Belastungsuntersuchungen ist die verkürzte Strecke im 6-Minuten-Gehtest zu nennen. Bedeutende Parameter in der Ergospirometrie sind die verminderte maximale Sauerstoffaufnahme (peak  $VO_2$ ) und eine verminderte Atemeffizienz ( $VE/VCO_2$ -slope).<sup>103</sup>

Zunehmend spielen auch die HRV und BRS für die Risikostratifizierung bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle, die eine Veränderung der autonomen kardialen Regulation zeigen.

## **5.2 Veränderte autonome kardiale Aktivität bei kardiovaskulären Erkrankungen**

Bei vielen kardiovaskulären Erkrankungen ist die HRV verringert und reflektiert eine Verschiebung der sympathovagalen Balance in Richtung Sympathikus mit einem Abfall des Vagotonus.<sup>54</sup> Diese Änderungen zeigen sich auch in der BRS. Sowohl eine erniedrigte HRV als auch BRS und/oder ein erniedrigter Vagotonus gehen mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko einher.<sup>56</sup>

Eine Untersuchung dieser Parameter kann demnach Einblicke in die pathophysiologischen Vorgänge bei verschiedenen Erkrankungen wie dem Myokardinfarkt, der arteriellen Hypertonie, der diabetogenen Neuropathie oder der obstruktiven Ventilationsstörung geben und den Zusammenhang zwischen sympathikovagaler Balance und klinischer Prognose beschreiben.<sup>48</sup>

Bei Patienten mit PAH wurde die Bestimmung von HRV und BRS mittels Powerspektralanalyse, wie in der vorliegenden Arbeit, bisher jedoch nicht angewandt.

## **5.3 Interpretation der Ergebnisse**

### **5.3.1 Spiroergometrie**

Die Patienten mit PAH zeigten eine deutlich reduzierte körperliche Belastbarkeit. Die peak Sauerstoffaufnahme betrug  $13,1 \pm 5,0$  ml/kg/min. Es zeigte sich zudem eine deutlich reduzierte Atemeffizienz mit einem VE/VCO<sub>2</sub>-slope von  $48 \pm 16$ .

Diese verminderte Belastbarkeit und verminderte Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit PAH konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden.<sup>104</sup>

### **5.3.2 Herzfrequenzvariabilität**

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei Patienten mit PAH eine deutlich reduzierte Herzfrequenzvariabilität im high-frequency, low-frequency und very low frequency Bereich. Weiterhin zeigte sich ein nichtsignifikanter Trend zu einer Zunahme des Verhältnisses der spektralen Leistung von low-frequency und high-frequency Bereich.

Dies zeigt, dass auch bei Patienten mit PAH und konsekutiver Rechtsherzbelastung mit Rechtsherzinsuffizienz ähnlich wie bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz eine gestörte kardiale autonome Regulation vorliegt.

### **5.3.3 Baroreflexsensitivität**

Die Patienten mit PAH zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutlich reduzierte BRS. Diese Veränderung war konsistent für jedes der drei Analyseverfahren nachzuweisen.

Für Patienten mit kongestiver Herzkrankheit (CHF), arterieller Hypertonie oder Schlafapnoesyndrom ist eine Verminderung der BRS bereits gezeigt worden.<sup>101</sup>

Diese Verminderung der BRS konnte nun in unserer Arbeit auch bei Patienten mit PAH gefunden werden, was wiederum eine Störung der kardialen autonomen Regulation bei diesem Krankheitsbild zeigt.

#### **5.3.4 Korrelation von kardialer autonomer Regulation und körperlicher Belastbarkeit bei PAH**

Die Korrelation der HRV mit den spiroergometrischen Parametern zeigt eine signifikante Beziehung der spektralen Leistung im low-frequency und high-frequency Spektrum mit der peak Sauerstoffaufnahme der Patienten mit PAH. Weiterhin zeigt sich eine Korrelation der BRS mit der peak Sauerstoffaufnahme.

Somit konnten wir mit unseren Daten eine Korrelation von HRV und BRS mit einem bereits etablierten Parameter der Risikostratifizierung (peak Sauerstoffaufnahme) zeigen.

Eine Korrelation von HRV und BRS mit dem  $VE/VCO_2$ -slope lag nicht vor.

Das wäre am ehesten dadurch zu erklären, dass der  $VE/VCO_2$ -slope wohl ein schlechterer Risikostratifikator als die peak Sauerstoffaufnahme ist und zudem in noch stärkerem Maße multifaktoriell beeinflusst ist.

## 5.4 Schlussfolgerung

Die Daten in der vorliegenden Arbeit zeigen eine deutliche Veränderung bzw. Störung der kardialen autonomen Regulation bei Patienten mit PAH im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dies ist am ehesten durch eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke des Krankheitsbildes der PAH mit der chronischen Linksherzinsuffizienz zu erklären, für die eine gestörte kardiale autonome Regulation bereits in mehreren Studien mittels Powerspektralanalyse belegt werden konnte.

Aus der Korrelation der verminderten HRV und BRS mit der peak Sauerstoffaufnahme ergeben sich Hinweise dafür, dass die HRV- und BRS-Daten einen unabhängigen, zusätzlichen Parameter zur Risikostratifizierung bei Patienten mit PAH darstellen.

Außerdem kann man annehmen, dass der Grad der Verminderung von HRV- und BRS-Parametern das Ausmaß der kardialen autonomen Regulationsstörung und somit auch den Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt.

Weitere Studien sind jedoch nötig um dies abzusichern.

## 6. Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) ist durch ein rasches Fortschreiten, eine schlechte Prognose und frühzeitiges Versterben gekennzeichnet. Analog zur chronischen Linksherzinsuffizienz werden Schweregrad und Prognose der Erkrankung am besten durch Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit reflektiert.

Eine gestörte kardiale autonome Regulation ist bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz seit längerem bekannt und wurde bereits in mehreren Studien durch eine Verminderung von Herzfrequenzvariabilität (HRV) und Baroreflexsensitivität (BRS) untermauert. Dies wird auf eine anhaltende Erhöhung des Sympathikotonus zurückgeführt.

Da die pathophysiologische Endstrecke der PAH und der chronischen Linksherzinsuffizienz weitgehend übereinstimmt, stellten wir die Hypothese auf, dass auch bei Patienten mit PAH ein erhöhter Sympathikotonus und eine gestörte kardiale autonome Regulation vorliegen.

In der vorliegenden Arbeit wurden 49 Patienten mit PAH im Vergleich zu 41 Probanden einer „gesunden“ Kontrollgruppe betrachtet. Bei der Patientengruppe wurde zusätzlich zur nicht-invasiven Messung von HRV und BRS mittels Power-Spektralanalyse eine ergospirometrische Untersuchung mit Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak  $\text{VO}_2$ ) und der ventilatorischen Effizienz ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ -slope) durchgeführt.

Die drei bestimmten Parameter zur Beschreibung der BRS zeigten bei den Patienten mit PAH eine signifikante ( $p < 0.05$ ) Verminderung der BRS im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ebenso war auch eine signifikante Verminderung der gemessenen HRV-Parameter in der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe zu sehen.

Außerdem korrelierte die peak Sauerstoffaufnahme gleichsinnig mit den HRV- und BRS-Parametern, wohingegen der Parameter für die ventilatorische Effizienz (VE/VCO<sub>2</sub>-slope) nicht mit der peak Sauerstoffaufnahme korrelierte.

Aus diesen Daten ergeben sich Hinweise dafür, dass bei Patienten mit PAH ebenso wie bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz eine gestörte kardiale autonome Regulation vorliegt. Die Daten aus der Ergospirometrie, insbesondere die peak Sauerstoffaufnahme als wichtiger Prognoseparameter, zeigen eine signifikante Korrelation mit Daten der HRV und BRS.

Daher kann angenommen werden, dass eine verminderte HRV und BRS bei Patienten mit PAH einen zusätzlichen unabhängigen Parameter zur Risikostratifizierung darstellt, der noch dazu nicht-invasiv, einfach und kostengünstig bestimmt werden kann.

Darüber hinaus könnte der Grad der Verminderung von HRV- und BRS-Parametern bei Patienten mit PAH auch Hinweise auf das Ausmaß der kardialen autonomen Regulationsstörung geben und somit auch den Schweregrad der Erkrankung anzeigen.

Weitere groß angelegte Studien sind jedoch nötig um dies abzusichern.

**Anhang:****Tabellen:****Patientendaten:**

Nr.	Alter	m=1,w=2	Controlled breathing ms/mmHg	sequence	a_VLF	a_LF	a_HF	RR_VLF	RR_LF	RR_HF	peak VO2	VE/VCO2 slope
1	54	2	3,71	6,77	0,74268	1,08972	3,70925	6,698571	2,244677	8,38978	9	50,32
2	54	2	0,949	1,34	2,4923	1,38781	1,24803	14,09926	2,773377	1,354009	10,7	44
3	67	2	3,43	3,7	1,38902	1,15327	2,22117	25,6309	5,089985	15,81013	7,95	69,43
4	52	2	2,443	2	1,966	2,78469	1,63317	12,86126	5,113302	3,442047	11,6	
5	56	1	1,907	3,97	1,81851	3,39641	0,9444	30,6063	5,344739	0,805673	6,65	15,8
6	52	2	5,93	1,87	2,46167	4,04547	1,33386	16,61524	5,937675	2,669992	7,4	55,52
7	55	2	3,072	3,96	1,50776	2,35929	4,5571	31,14317	6,658848	17,9408	15,4	26
8	40	2	3,253	3,72	3,3	3	3,4	21,94999	7,722236	30,33274	8,15	47,6
9	52	1	1,279	2,26	1,79771	2,81378	1,69842	28,52327	8,298297	3,214072	11,3	80,3
10	52	1	1,346	2,04	5,3133	5,4454	1,18254	68,8865	13,74324	7,020734	12,2	76
11	50	2	4,405	3,32	3,1309	3,00272	1,82366	52,49677	16,49012	20,12278	14,3	50
12	50	2	3,104	2,61	3,41221	2,38273	2,30646	69,60326	17,89396	19,89505	18,9	42
13	32	2	1,099	1,31	3,15664	2,20133	0,72312	68,93972	19,04	14,91543	10,5	
14	48	1	4,08	2,2	1,99917	3,95968	3,16992	39,53231	20,46052	15,00424	5,6	79,78
15	66	1	1,332	3,5	2,19848	2,46613	5,08123	138,0725	22,11984	98,22116	16,05	38,6
16	42	2	2,188	3,05	4,14162	2,65863	1,76179	66,28377	28,94554	6,839504	8,2	46
17	67	2	7,049	6,33	1,67831	1,56675	3,70061	79,89046	35,63661	60,50122	8,7	62
18	54	2	6,22	5	4,69974	6,92093	4,57195	118,3569	36,50047	44,98636	12,3	42,22
19	44	1	7,97	3,85	1,64224	2,07553	3,01739	73,3063	37,26206	16,74221	12,7	50
20	71	1	3,57	3	6,12969	8,12567	6,67514	59,66089	40,72275	91,89372	12,3	89,3
21	65	2	6,355	10,55	3,26731	6,35574	10,9031	149,1974	46,75152	60,94983	21,75	34,9
22	36	1	3,805	4,75	2,11332	2,35561	4,8388	134,5945	50,17871	47,20206	12	43
23	46	1	10,35	5,3	5,54031	10,6139	3,69419	102,8585	52,20436	11,44962	19,6	51
24	71	2	2,3	3,7	3,33524	5,44648	5,01681	59,57794	74,01985	148,3118	10,9	61,68
25	69	1	4,706	17	10,3058	8,21674	14,3432	321,7791	74,9258	401,6952	17,05	75,94
26	51	2	5,52	5,52	2,62092	2,16658	1,72339	149,2922	82,36139	45,62714	16,2	38
27	49	2	6,722	3,86	2,09102	2,87107	3,09683	165,2315	95,45921	32,2715	7,6	28
28	34	2	12,87	14,73	3,81704	5,68619	19,9647	196,1058	118,7022	595,8561	24,34	36,59
29	47	1	12,24	4,98	11,9115	8,69583	4,55008	197,8523	124,8238	16,82099	17,55	48,9
30	74	2	8,7	9	1,87302	4,26565	5,09114	157,7176	126,3856	186,7078	8,75	55,6
31	54	2	15,402	7,15	5,68834	8,81969	8,38625	165,724	131,0864	61,29668	7,1	32,9
32	66	2	6,166	4,8	3,84792	2,79417	4,49985	148,5387	138,1075	175,6079	10,5	40
33	73	2	4,487	4,9	4,69207	6,60391	3,52974	644,4093	142,0344	46,95147	6,9	76,9
34	58	2	3,506	8,51	5,49834	6,42963	2,82562	530,9741	145,6533	29,31004	14,85	35
35	70	2	11,94	3,96	2,69239	1,86479	2,84734	511,0881	151,5516	131,1528	9,7	50
36	40	2	12,684	2,84	12,8295	9,56982	3,35856	311,9445	170,1047	113,644	22,63	
37	45	2	10,132	8,7	5,30423	9,32507	11,834	154,8171	178,7721	53,14512	16	
38	30	2	5,466	18,97	1,96341	4,13947	24,9524	259,8135	244,6975	957,914	8,1	46
39	37	2	12,1	11,2	13,756	15,9593	13,0095	293,3592	254,3363	137,7746	16,7	47,9
40	36	2	8,28	17,85	9,0691	18,8157	24,2701	416,4748	419,3811	706,8084	14,6	27,83
41	53	1	3,704	10	12,6764	10,5885	11,3114	1970,252	524,8231	316,2676	8,95	46,7
42	46	1	9,23	7,49	9,85746	11,8988	23,3431	1209,635	582,6105	571,7025	18,75	30,3
43	60	1			11,4758	8,6203	4,44057	3066,619	687,3843	1809,816	20,3	37,1
44	51	2	0,412	2,73	7,81679	1,20879	0,58988	5450,427	788,2576	92,21239	13,3	25
45	39	2	7,699	8,14	4,19317	7,33325	3,7508	82,43597	953,0237	150,8703	23,9	36
46	67	2	4,445	4,35	22,5629	16,005	6,44873	3634,284	988,4589	1866,14	10,2	46
47	37	2	6,51	9,17	11,66	22,0708	14,7308	2027,183	1039,625	181,0917	13,2	50,1
48	47	2						401,1331	1425,917	396,7782	18,9	35
49	37	2	9,828	20,68	2,58607	6,79333	11,1615	1061,362	1898,682	1915,065	9,3	50

**Tabelle 3:** Messdaten der Patientengruppe (PAH)

Daten der Kontrollgruppe:

Nr.	Alter	m=1,w=2	Controlled breathing ms/mmHg	sequence	a_VLF	a_LF	a_HF	RR_VLF	RR_LF	RR_HF
50	39	2	21,755	14,3	11,018766	13,119506	17,615953	253,030067	157,262589	151,839911
51	49	2	8,43	11,7	7,168754	11,046873	14,043743	208,387465	148,666828	153,450043
52	34	1	29		16,682932	26,483359	40,189223	1182,996815	1278,149811	1066,825229
53	53	2	7,162	15	8,777979	13,006853	24,970503	284,221043	243,494529	203,896465
54	60	2	6,873	6,46	4,155875	6,207159	7,452333	187,614239	83,229175	89,500545
55	63	2	7,942	5,22	4,023136	7,320559	10,099719	165,658104	79,163966	72,144589
56	52	2	12,934	14,76	13,849281	16,669916	17,103283	628,304498	460,740568	409,032243
57	84	2	7,555	6,62	2,821614	7,487963	6,511568	110,256869	38,101125	45,563555
58	87	2	4,67	2,61	1,074732	2,669371	2,685127	54,8068	29,268553	38,440229
59	55	1	8,845	12,83	2,626112	8,436986	15,990553	141,261912	92,270406	135,135083
60	50	2	21,705	16,96	14,363722	21,099763	27,723578	151,59771	73,39157	70,623724
61	61	1		11,28	5,641563	10,404821	20,092037	276,873999	238,57642	100,144961
62	52	1	23,281	9,44	3,747771	9,096624	9,024243	139,751214	72,768698	57,457629
63	50	1	10,711	10,33	8,653147	8,533317	15,676082	391,696244	391,038446	119,395261
64	47	2	4,485	12,2	13,93981	10,06681	15,773067	448,191017	171,879642	294,713194
65	39	2	24,391	15,8	7,524281	11,709578	19,40915	272,744676	119,209392	285,50547
66	54	2	5,166	10,9	12,358835	11,766573	16,515802	1537,675674	595,330111	279,630947
67	33	2	11,949	11	7,405887	9,687874	19,399226	1177,03844	663,639961	566,513838
68	50	2	4,71	7	5,964912	7,908409	9,213219	211,475951	88,74111	47,698814
69	36	2	20,398	19,9	11,243201	14,823801	20,661801	329,960783	284,822658	841,724048
70	42	2	13,456	8,7	4,590824	7,025062	11,008286	229,917383	83,057582	210,43454
71	44	2	12,776	12	3,062285	4,179756	12,937835	321,920461	133,667621	388,344012
72	43	2	3,734	5	2,590931	3,080139	6,873011	124,886215	45,931665	27,38703
73	37	2	9,955	10,6	6,225139	7,580665	12,085548	211,91007	95,091347	175,15959
74	32	2	22,332	22,6	4,313638	9,31393	23,30315	291,779883	399,457323	1509,720944
75	41	1	32,507	21,5	11,118715	23,553296	20,705008	684,608926	623,356762	709,589649
76	35	2	8,528	5,52	13,08305	10,122535	4,4403	503,244286	199,611763	250,413992
77	45	2	28,817	15,39	4,147889	5,616377	12,638916	599,846716	213,252562	511,985371
78	52	2	14,963	15,85	8,846725	11,590379	14,794711	1337,413988	825,80159	686,912481
79	46	2	12,122	6,35	6,045527	5,882179	6,22214	218,851855	99,65629	44,55439
80	35	2	21,144	14,05	6,518787	11,845089	13,999277	814,28939	1083,290844	726,867158
81	39	2	14,498	11,53	5,837064	8,517921	18,727467	892,6818	573,439575	308,220003
82	39	2	19,055	10,86	1,144105	0,631242	0,660603	148,668772	120,831337	118,263612
83	37	1	15,11	30,35	8,917778	18,768936	31,448688	763,047249	2525,766495	1788,384724
84	48	2	15,861	16,25	4,178754	9,451334	16,35834	389,933077	367,211122	161,474064
85	71	1	4,67	25,89	15,9015	11,767812	6,21636	24852,45058	8747,986911	6643,206646
86	69	1	5,973	6,32	1,746519	2,354069	2,792493	199,525499	49,861515	140,145287
87	42	1	23,021	22,23	11,775059	15,948555	29,178604	1835,431226	572,216	1345,99635
88	41	2	15,814	25,14	11,521026	10,034987	29,663176	646,990223	436,767769	1032,763733
89	33	1	5,562	15,85	0,970638	1,58316	2,786773	166,304926	107,783634	244,315476
90	46	1	16,979	20,63	3,612031	7,527062	8,652566	1971,976095	1949,894935	1031,777397

**Tabelle 4:** Messdaten der Kontrollgruppe

Einheiten für Tabelle 3/4:

Controlled breathing, sequence, a VLF, a LF, a HF: ms/mmHg

RR\_VLF/RR\_LF/RR\_HF: ms<sup>2</sup>Peak VO<sub>2</sub>: ml/kg/min

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Michael Pfeifer für die Vergabe und Herrn PD Dr. Dr. Roland Wensel für die couragierte Betreuung dieses interessanten Themas.

Außerdem gilt mein Dank Frau Christiane Cordes, die als MTA der pneumologischen Abteilung mir insbesondere bei den praktischen Messungen immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Besonderen Dank möchte ich meiner Frau Diana Eich mit Familie und meinen Eltern (Horst und Veronika Stadler), meiner Schwester (Ulrike König), meiner Großmutter (Angela Hauslbauer) aussprechen, deren moralische Unterstützung und Geduld ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

**Lebenslauf**

Name	Helmut Stadler	
Geboren	am 19.08.1978 in Deggendorf	
Eltern	Veronika Stadler, geb. Hauslbauer Volksschullehrerin a.D.  Horst Stadler Steuerberater a.D.	
Schulen	1985-1989	Grundschule, Deggendorf
	1989-1998	Comenius-Gymnasium Deggendorf
Ausbildung	1998-2000	Ausbildung an der Berufsfachschule für Physiotherapie des Klinikums Deggendorf
	2000-2006	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
Staatsexamen	4. Oktober 2006	
Assistenzarzt	seit 01/2007	Kinderklinik des Klinikums Deggendorf

## Literaturverzeichnis:

---

- <sup>1</sup> Simoneau G, Galie N, Rubin L et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:S5-12.
- <sup>2</sup> Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO;1975.
- <sup>3</sup> Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin L, Rich S, editors. *Primary Pulmonary Hypertension*. New York, NY: Marcel Dekker, 1997:83-129.
- <sup>4</sup> Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:173-202.
- <sup>5</sup> Cool CD, Stewart JS, Weharea P, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogenous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999;155:411-9.
- <sup>6</sup> Hervee P, Humbert M, Sitbon M, et al. Pathbiology of pulmonary hypertension: the role of platelet and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451-8.
- <sup>7</sup> Nazzareno Galie, et al. ESC Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of PAH of the european society of cardiology. *European heart journal*(2004) 25, 2250.
- <sup>8</sup> Harrison W. Farber, Joseph Loscalzo. *Pulmonary Arterial Hypertension-Mechanisms of Disease*. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1655.
- <sup>9</sup> Gerber JG, Voelkel N, Nies AS, McMurtry IF, Reeves JT. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 1980;49:107-12.
- <sup>10</sup> Christman BW, Mc Pherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxan and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-5.
- <sup>11</sup> Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-32.
- <sup>12</sup> Hassoun PM, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Endothelin 1 mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;199:165-70.
- <sup>13</sup> Stelzner TJ, O'Brien RF, Yangisawa M, et al. Increased lung endothelin-1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1992;262:L614-L620.
- <sup>14</sup> Giaid A, Yangisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-9.
- <sup>15</sup> Vincent JA, Ross RD, Kassab J, Hsu JM, Pinsky WW. Relation of elevated plasma endothelin in congenital heart diseases to increased pulmonary blood flow. *Am J Cardiol* 1993;71:1204-7.

- 
- <sup>16</sup> Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-21.
- <sup>17</sup> Mason NA, Springall DR, Burke M, et al. High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *J Pathol* 1998;185:313-8.
- <sup>18</sup> Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1994;266:L46-52.
- <sup>19</sup> Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249-54.
- <sup>20</sup> Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;335:609-16.
- <sup>21</sup> Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141-50.
- <sup>22</sup> Marcos E, Adnot S, Pham MH, et al. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:487-93.
- <sup>23</sup> Gunaydin S, Imai Y, Takanashi Y, et al. The effects of vasoactive intestinal peptide on monocrotaline induced pulmonary hypertension rabbits following cardiopulmonary bypass:a comparative study with isoproterenol and nitroglycerine. *Cardiovasc Surg* 2002;10:138-45.
- <sup>24</sup> Cox CP, Linden J, Said SI. VIP elevates platelet cyclic AMP (cAMP) levels and inhibits in vitro platelet activation induced by platelet-activating factor (PAF). *Peptides* 1984;5:325-8.
- <sup>25</sup> Maruno K, Absood A, Said SI. VIP inhibits basal and histamine-stimulated proliferation of human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995;268:1047-1051.
- <sup>26</sup> Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. VIP as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339-46.
- <sup>27</sup> Tuder RM, Flook BE, Voelkel NF. Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/Flk and Flt in lungs exposed to acute or chronic hypoxia: modulation of gene expression by nitric oxide. *J Clin Invest* 1995;95:1798-807.
- <sup>28</sup> Tuder RM, Charon M, Alger L, et al. Evidence of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension:evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001;195:367-74.
- <sup>29</sup> W. Farber, Joseph Loscalzo. Pulmonary Arterial Hypertension-Mechanisms of Disease. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65.
- <sup>30</sup> D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.

---

Ann Intern Med 1991;115:343-9.

- <sup>31</sup> Mc Laughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-9.
- <sup>32</sup> Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
- <sup>33</sup> Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:914-20.
- <sup>34</sup> Mc Laughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78-92.
- <sup>35</sup> Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.
- <sup>36</sup> Seyfarth HJ, Pankau H, Winkler J, et al. Correlation of TEI index and invasive parameters of right heart function in PAH. *Pneumologie* 2004;58:217-21.
- <sup>37</sup> Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157-61.
- <sup>38</sup> ATS Statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
- <sup>39</sup> Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
- <sup>40</sup> Wensel R, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106: 319-24.
- <sup>41</sup> W. Farber, Joseph Loscalzo. Pulmonary Arterial Hypertension-Mechanisms of Disease. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65.
- <sup>42</sup> Feng, D.L. und Tofler, G.H. (1995): Diurnal physiologic processes and circadian variation of acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Risk* (Band 2), Nr. 6, 494-498.
- <sup>43</sup> Hilz M.J.; Stemper B. und Neundorfer, B. (2000): Physiology and methods for studying the baroreceptor reflex. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* (Band 68), Nr.1, 37-47.
- <sup>44</sup> Delius W, Hagbarth K, Hongell A, Wallin B. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 1972;84:65-81.
- <sup>45</sup> Malik M, Camm A.J. (1994). Heart rate variability and clinical cardiology. *Br. Heart J*;71,3-6.

- 
- <sup>46</sup> Palatini, P et al. (1992), Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability.  
*Arch. Intern. Med.*, 152;9;1855-1860.
- <sup>47</sup> Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. (2000): How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life.  
*J.Hypertens*,18;1;7-19.
- <sup>48</sup> Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G.(1995). Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal.  
*J. Hypertension* 25;6;1276-1286.
- <sup>49</sup> La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ (1995). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction, ATRAMI.  
*Lancet*,351;9101;478-484.
- <sup>50</sup> Coats AJ, (2001), Exercise and heart failure.  
*Cardiol.Clin.*,19;3;517-524.
- <sup>51</sup> Parati G et al. (1994). Blood pressure variability: clinical implications and effects of antihypertensive treatment.  
*J.Hypertens.Suppl.*, 12;5;35-40.
- <sup>52</sup> DeBoer RW, Karemaker JM, Strackee J (1985). Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate-variability in resting subjects. A spectral analysis approach.  
*Med.Biol.Eng.Comput.*,23;4;352-358.
- <sup>53</sup> Lambertz M, Langhorst P (1998). Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration, cardiovascular system and EEG between 0,05Hz and 0,5Hz.  
*J.Auton.Nerv.Syst.*,68;1-2;58-77.
- <sup>54</sup> Pitzalis et al. (2000): Breathing rate modifies heart rate variability.  
*Eur.Heart.J.*;17;2059.
- <sup>55</sup> Akselrod S, Gordon D, Madwed J, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ (1985): Haemodynamic regulation investigation by spectral analysis.  
*Am.J.Physiol.*,249;4;867-875.
- <sup>56</sup> Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P (1999): Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate.  
*Am.J.Physiol.*,277;6;2233-2239.
- <sup>57</sup> Jennum P, Wildschiotz G, Christensen NJ, Schwartz T (1989): Blood pressure, catecholamines and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without CPAP treatment.  
*Am.J.Hypertens.*,2;11;847-852.
- <sup>58</sup> Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ (1987): Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.  
*Am.J.Cardiol.*,59;4;256-262.
- <sup>59</sup> European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996): Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.  
*Circulation*,93;5;1043-1065.
- <sup>60</sup> Pagani et al. (1986): Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog.  
*Circ.Res.*,59;2;178-193.

- 
- <sup>61</sup> Persson PB, (1997): Spectrum analysis of cardiovascular time series. *Am.J.Physiol.*,273;4;1201-1210.
- <sup>62</sup> Bernardi L, Gabutti A, Porta C, Spicuzza L (2001): Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J.Hypertens.*,19;12;2221-2229.
- <sup>63</sup> Hagerman I, Berglund M, Lorin M, Nowak J, Sylven C (1996): Chaos-related deterministic regulation of heart rate variability in time- and frequency domains: effects of autonomic blockade and exercise. *Cardiovasc.Res.*,31;3;410-418.
- <sup>64</sup> Larsen PD, Trent EL, Galletly DC (1999): Cardioventilatory coupling: effects of IPPV. *Br.J.Anaesth.*,82;4;546-550.
- <sup>65</sup> Taha BH, Simon PM, Dempsey JA, Skatrud JB, Iber C (1995). Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. *J.Appl.Physiol.*,78;2;638-645.
- <sup>66</sup> Cooper HE, Clutton-Brock TH, Parkes MJ (2000): Sinus arrhythmia persists at eupneic frequencies during breath-holding. *J.Physiol.*,523;291.
- <sup>67</sup> Pitzalis et al. (1998): Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc.Res.*,38;2;332-339.
- <sup>68</sup> Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadaccini G, Passino C, Johnston J, Bernardi I (1997): Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation*,95;7;1813-1821.
- <sup>69</sup> Eckberg DL, Sleight P (1992): Human baroreflexes in health and disease. Oxford University Press,43;79-119.
- <sup>70</sup> Saul JP (1994): Vagal Control of the Heart: Experimental basis and clinical implications. Futura Publishing Co., Armonk NY.
- <sup>71</sup> Hon EH, Lee ST (1965): Electronic evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 87;814-826.
- <sup>72</sup> Traube L (1865): Über periodische Tätigkeitsänderungen des vasomotorischen und Hemmungs-Nervensystem. *Centrbl. Med. Wiss.*,56;880.
- <sup>73</sup> Mayer S (1876): Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. 5. Abhandlung:Über spontane Blutdruckschwankungen. *Sber.Akad.Wiss. Wien*,74;281-307.
- <sup>74</sup> Wenkelbach KF, Winterberg H (1927): Die unregelmäßige Herztätigkeit. Engelmann Leipzig.
- <sup>75</sup> Fleisch A, Beckmann R (1932): Die raschen Schwankungen der Pulsfrequenz registriert mit dem Pulszeitschreiber. *Z.exp.Med.*
- <sup>76</sup> Wilhelmson B (1932): Die Schwankungen der Pulsfrequenz bei Belastung des Herzens. *Z.exp.Med.*,85; 248-261.

- 
- <sup>77</sup> Schlomka G (1937): Untersuchungen über die physiologische Unregelmäßigkeit des Herzschlages. III. Mitteilung: Über die Abhängigkeit der respiratorischen Ruhe-Arrhythmie von der Schlagfrequenz und vom Lebensalter. *Z.Kreislauffor.*,29;510-524.
- <sup>78</sup> Hon EH, Lee ST (1965): Electronic evaluations of fetal heart patterns preceding fetal death, further observations. *Am.J.Obstet.Gynec.*,87;17-32.
- <sup>79</sup> Hinkle LE, Carver ST, Plakun A (1972): Slow heart rates and an increased risk of cardiac death in middle-aged men. *Arch.Intern.Med.*,129;732-750.
- <sup>80</sup> Wolf MW, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG (1978): Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med.J.Austral.*,2;52.
- <sup>81</sup> Manzella D, Paolisso G (2005): Cardiac autonomic activity an Type II diabetes mellitus. *Clin.Sci. (Lond)*,108(2);93-9.
- <sup>82</sup> Valimaki IA, Nieminen T, Antila KJ et al. (1988): Heart rate variability and SIDS. Examination of heart rate patterns using an expert systemgenerator. *Ann.NY.Acad.Sci.*,533;228-237.
- <sup>83</sup> Garrard CS, Seidler A, McKibben A, McAlpine LE, Gordon D (1992): Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clin.Auton. Res.*,2(2);105-11.
- <sup>84</sup> Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M (1987):Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic heart failure. *Nephron*,45;202-206.
- <sup>85</sup> Picirillo G et al. (2004): Factors influencing hear rate variability: power spectral analysis during controlled breathing in patients with chronic heart failure or hypertension and in healthy normotensive subjects. *Clinical Science*,107;183-190.
- <sup>86</sup> Cohen H, Benjamin J (2006): Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. *Auton.Neurosci.*,128(1-2); 1-8.
- <sup>87</sup> Thayer JF, Hall M, Sollers JJ 3rd, Fischer JE (2006): Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. *Int.J.Psychophysiol.*,59(3);244-50.
- <sup>88</sup> Cornolo J, Brugniaux JV, Macarlupu JL, Privat C, Leon-Velarde F, Richalet JP (2005): Autonomic adaptions in Andean trained participants to a 4220-m altitude marathon. *Med.Sci.Sports.Exerc.*,37(12);2148-53.
- <sup>89</sup> Phyllis K, Stein PD et al. (2005): Traditional and Nonlinear Heart Rate Variability Are Each Independently Associated with Mortality after Myocardial Infarction. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*,16;13-20.
- <sup>90</sup> Pozza RD, Kleinmann A, Bechthold S, Fuchs A, Netz H (2006): Reinnervation after heart transplantation in children: results of short-time heart rate variability testing. *Pediatr.Transplant.*,10(4);429-33.
- <sup>91</sup> Sandercock GR, Brodie DA (2006): The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. *Pacing.Clin.Electrophysiol.*, 29(8);892-904.

- 
- <sup>92</sup> Doron A, Andrew J, Burger M (2001): Effect of Beta-Blockade on Autonomic Modulation of Heart Rate and Neurohormonal Profile in Decompensated Heart Failure. *A.N.E.*,6(2);98-106.
- <sup>93</sup> Griebenow R, Gülker H (1990): *Autonomes Nervensystem und Herzrhythmusstörungen*. Georg Thieme Verlag, Seite 1-97.
- <sup>94</sup> Spiers JP, Silke B, McDermott U, Shamks RG, Harron DW (1993): Time and frequency domain assessment of heart rate variability: a theoretical and clinical appreciation. *Clin.Auton.Res.*,3(2);145-58.
- <sup>95</sup> Esperer HD (1992): Die HRV, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. *Herzschr.Elektrophys.*,3;1-16.
- <sup>96</sup> Welch PD (1967): The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms, *IEEE Trans. Audio. Electroacoust.*,15;70-73.
- <sup>97</sup> Keyl C, Lemberger P, Pfeifer M, Hochmuth K, Geisler P (1997): Heart rate variability in patients with daytime sleepiness suspected of having sleep apnoea syndrome: a receiver-operating characteristic analysis. *Clin.Sci.(Colch.)*,92(4);335-334).
- <sup>98</sup> Hiltz MJ, Stemper B, Neundörfer B(2000): Physiologie und Untersuchungsmethoden des Baroreflexes. *Fortschr.Neurol.Psychiat.*,68;37-47.
- <sup>99</sup> Max J Hiltz, Duetsch M (2006): Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*,33;6-20.
- <sup>100</sup> Davies CL, Francis DP, Jurak P, Kara T, Piepoli M, Coats AJS (1999): Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clinical Science*,97;515-522.
- <sup>101</sup> Tkacova R, Dajani HR, Rankin F; Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD (2000): Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J.Hypertens.*;18(8);1257-62.
- <sup>102</sup> Kardos A et al. (2001): Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension*,37(3);911-916.
- <sup>103</sup> Barst et al. (2004): Evaluation of Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Vol. 43, No. 12 Suppl S June 16, 2004:40S-47S*.
- <sup>104</sup> Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wassermann K. : Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:429-35.
- <sup>105</sup> Castelain V, Chemla D, Humbert M, et al. Pulmonary artery pressure-flow relations after prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:338-40.
- <sup>106</sup> Rich S. Medical treatment of primary pulmonary hypertension: a bridge to transplantation? *Am J Cardiol.* 1995 Jan 19;75(3): 63A-66A.
- <sup>107</sup> Barst RJ et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1996;334:296-302.

---

<sup>108</sup> Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.

<sup>109</sup> Galie N, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005 Nov 17;353(20):2148-57.

<sup>110</sup> Rubin LJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.