

## Rückkehr des zirkadianen Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens bei Herztransplantierten

C. Bracht<sup>1</sup>, K. v. Hoyningen-Huene<sup>1</sup>, P. Überfuhr<sup>2</sup>, B. Reichart<sup>2</sup>, B. Höfling<sup>1</sup>

Klinikum Großhadern, <sup>1</sup>Medizinische Klinik I, <sup>2</sup>Herzchirurgische Klinik

### Return of a hemodynamic circadian rhythm pattern after heart transplantation

**Summary:** A loss of the circadian rhythm pattern of blood pressure (BP) and heart rate, as well as the development of hypertension have been found after heart transplantation (Htx). To study whether a return of this rhythm occurs in the long-term after Htx, we used 24-h ambulatory monitoring to study 62 patients 5 days to 6.5 years after Htx. Patients were divided into two groups (Group 1: less than 6 months after Htx (n = 30), Group 2: 6 months or more after Htx (n = 32)). Group 2 had a higher BP and heart rate, as well as a significantly higher difference between systolic day and systolic night BP than group 1. There was also a significantly higher difference in heart rate between day and night values in group 2.

The return of the circadian rhythm pattern in the longer term after heart transplantation may result from partial reinnervation of the heart, although other neurohumoral factors or concomitant medication may play a role.

**Key words:** Heart transplantation; circadian rhythm; ambulatory blood-pressure monitoring; hypertension

**Zusammenfassung:** Nach Herztransplantation (Htx) kommt es zu einem Verlust der zirkadianen Rhythmik bezüglich Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF). Um zu klären, ob diese Tag-Nacht-Rhythmen nach längerem postoperativen Zeitraum wiederkehren, untersuchten wir 62 Patienten nach Herztransplantation (5 Tage bis 6,5 Jahre nach Htx) mit einem ambulanten, nichtinvasiven 24-h-Meßgerät. Wir teilten das Patientenkollektiv bezüglich des postoperativen Zeitraumes in zwei Gruppen (Gruppe 1: weniger als 6 Monate nach Htx (n = 30), Gruppe 2: 6 Monate und mehr nach Htx (n = 32)). Die Patienten der Gruppe 1 zeigten einen aufgehobenen zirkadianen RR- und HF-Rhythmus. In Gruppe 2 war trotz antihypertensiver Therapie eine Erhöhung des diastolischen RR und der HF als auch eine signifikant größere Differenz zwischen den Tages- und Nachtwerten des systolischen RR und der HF zu finden.

Die Rückkehr des zirkadianen Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens könnte möglicherweise infolge einer Reinnervation auftreten, aber auch andere nervale und humorale Faktoren sowie die Medikation könnten einen Einfluß haben.

**Schlüsselwörter:** Herztransplantation; zirkadianer Blutdruckrhythmus; zirkadianer Herzfrequenzrhythmus; ambulantes 24-h-Meßgerät; Hypertonie, arterielle

### Einleitung

Herztransplantationen (Htx) mit anschließender immunsuppressiver Therapie (Cyclosporin A, Azathioprin, Prednisolon) ziehen einen Verlust des normalen zirkadianen Herzfrequenz- (HF) und Blutdruckverhaltens (RR) nach sich (1, 2). Die Ursache hierfür könnte die Denervation des Herzens sein, aber auch Störungen anderer zirkadianer Faktoren wie Renin, Kortisol, Aldosteron, Katecholamine oder Medikamente sind nicht aus-

zuschließen (3). Ob das aus Tierstudien bekannte Phänomen der Reinnervation (5, 6) auch für das menschliche Herz zutrifft, ist umstritten. Einige Autoren wie z. B. Wilson et al. vermuten, daß nach einem längeren postoperativen Zeitraum das transplantierte Herz wieder reinnerviert wird (8, 10). Eine Rückkehr der zirkadianen Rhythmik könnte einen Hinweis dafür liefern. Daher untersuchten wir mit besonderem Augenmerk auf den postoperativen Zeitraum die zirkadianen HF- und RR-Rhythmen bei herztransplantierten Patienten.

## Methode

Für die 24-h-Messung benutzten wir ein ambulantes nichtinvasives Meßgerät, dessen Verlässlichkeit zuvor durch eine Validierungsstudie von unserer Arbeitsgruppe geprüft worden war (9). RR und HF wurden von 6–22 Uhr alle 20 min. und von 22–6 Uhr alle 60 min. automatisch bestimmt. Alle Patienten befanden sich zwar in stationärer Behandlung, waren aber voll mobilisiert.

Die 62 Patienten wurden bezüglich des postoperativen Zeitraumes in 2 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1: weniger als 6 Monate nach Htx, Gruppe 2: 6 Monate und mehr nach Htx. Gruppe 1 bestand aus 30 Patienten mit einer durchschnittlichen postoperativen Zeit von 26 Tagen (5 Tage bis 3 Monate), Gruppe 2 aus 32 Patienten mit durchschnittlich 1 Jahr nach Htx (6 Monate bis 6,5 Jahre). Wir errechneten für jeden Patienten den durchschnittlichen RR- und HF-Wert aus den Tages- (6–22 Uhr) und Nacht-Messungen (22–6 Uhr) sowie die jeweiligen Tag-Nacht-Differenzen. Die Werte der beiden Gruppen wurden nach Man-Whitney miteinander verglichen ( $p < 0,05 =$  signifikant). Bei keinem der Patienten gab es während der Messung einen Anhalt für eine laufende Abstoßungsreaktion.

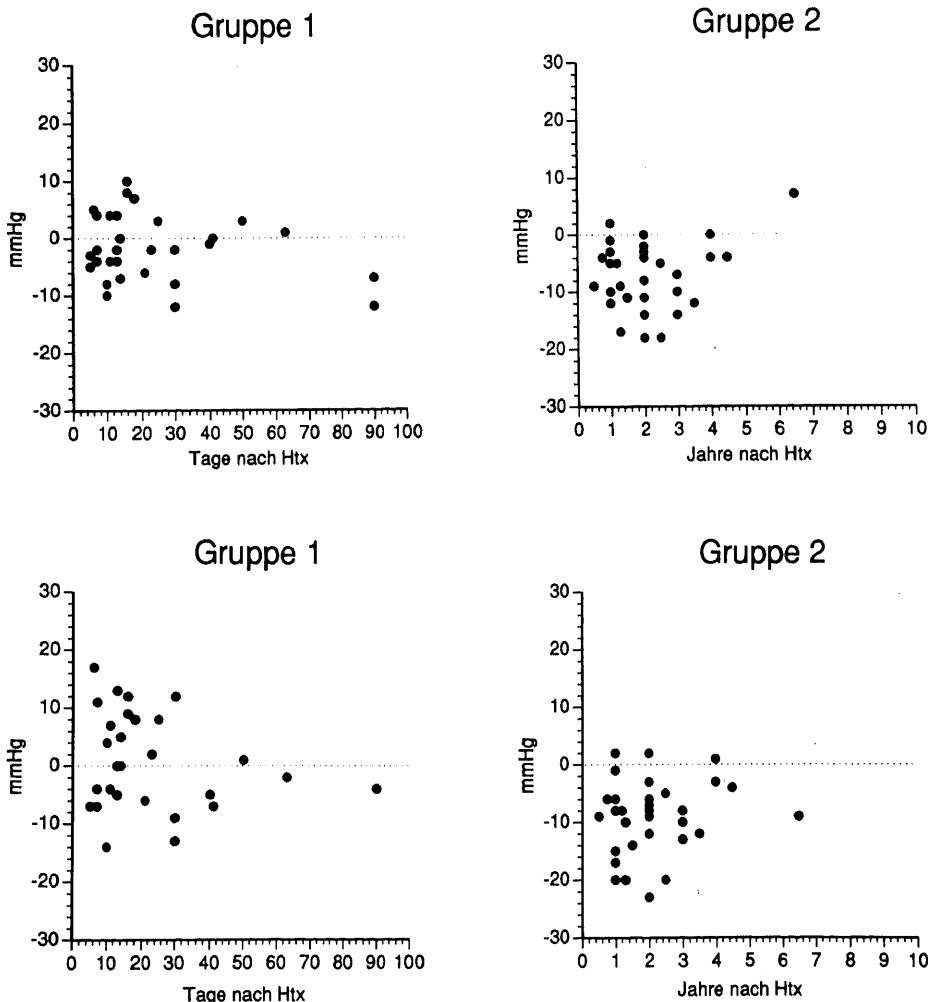
## Ergebnisse

Die diastolischen Tageswerte beider Gruppen zeigten einen signifikanten Unterschied (Gruppe 1: 79 mmHg, Gruppe 2: 84 mmHg,  $p < 0,05$ ).

In Gruppe 1 war ein aufgehobener zirkadianer RR-Rhythmus zu finden: der Abfall des systolischen RR betrug lediglich 0,5 mmHg, bei 13 von 30 Patienten lagen die nächtlichen Werte sogar höher als am Tag. Die Patienten der Gruppe 2 zeigten mit einem nächtlichen systolischen Abfall um 9 mmHg eine Rückkehr der Tag-Nacht-Rhythmik ( $p < 0,05$ ) (siehe Abb. 1). Tendenziell zeigte sich dies auch für den diastolischen Wert (Gruppe 1:  $-2$  mmHg, Gruppe 2:  $-7,5$  mmHg) (siehe Abb. 2).

Gruppe 2 hatte sowohl tagsüber als auch nachts höhere Herzfrequenzwerte (Tag Gruppe 1: 84 bpm, Gruppe 2: 90 bpm,  $p < 0,05$ ; Nacht Gruppe 1: 71,5 bpm, Gruppe 2: 82,5 bpm,  $p < 0,05$ ) und einen ebenfalls signifikant höheren nächtlichen Herzfrequenzabfall (Gruppe 1:  $-5$  bpm, Gruppe 2:  $-10$  bpm,  $p < 0,01$ ) (Abb. 2).

18 Patienten der Gruppe 1 erhielten Diuretika, teilweise zur Therapie eines peri- bzw. postoperativen Nierenversagens. In Gruppe 2 wurden alle Patienten antihypertonisch behandelt: 16 nahmen Diuretika, 20 ACE-



**Abb. 1.** Nächtlicher systolischer Blutdruckabfall bei herztransplantierten Patienten mit einem postoperativen Zeitraum von  $< 6$  Monaten (Gruppe 1;  $n = 30$ ) und  $\geq 6$  Monate (Gruppe 2;  $n = 32$ ). Die x-Achse stellt die Zeit nach Herztransplantation, die y-Achse die Tag-Nacht-Differenz dar. In Gruppe 2 ist der nächtliche systolische Blutdruckabfall signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als in Gruppe 1.

**Abb. 2.** Nächtlicher diastolischer Blutdruckabfall bei herztransplantierten Patienten mit einem postoperativen Zeitraum von  $< 6$  Monaten (Gruppe 1;  $n = 30$ ) und  $\geq 6$  Monate (Gruppe 2;  $n = 32$ ). Die x-Achse stellt die Zeit nach Herztransplantation, die y-Achse die Tag-Nacht-Differenz dar. In Gruppe 2 ist der nächtliche diastolische Blutdruckabfall nicht signifikant, aber tendenziell höher.

Hemmer, 9 Calcium-Antagonisten und 3 Beta-Blocker ein; häufig wurde eine 3-fach-Kombination angewandt.

Alle Patienten erhielten Cyclosporin A, zusätzlich wurden 95 % mit Prednisolon und 81 % mit Azathioprin behandelt. In Gruppe 2 nahmen die Patienten signifikant höhere Dosen Cyclosporin A (Gruppe 1: 195 mg, Gruppe 2: 291 mg) und signifikant niedrigere Dosen Prednisolon ein (Gruppe 1: 13 mg, Gruppe 2: 5,3 mg).

### Diskussion

Die Ursache für den in Gruppe 2 trotz antihypertensiver Therapie signifikant höheren diastolischen RR-Wert dürfte u. a. in der signifikant höheren Dosierung von Cyclosporin liegen. Cyclosporin A wirkt hepatotoxisch, nephrotoxisch und erhöht direkt die vaskuläre Resistenz.

Frühere Studien bei Htx ergaben einen signifikanten Verlust des gewöhnlichen nächtlichen Abfalls von RR und HF (1, 2, 6). Diesem Phänomen könnte die Denerrierung des Herzens zugrunde liegen. In keiner dieser vorausgegangenen Studien wurde eine Unterteilung des postoperativen Zeitraumes vorgenommen (2). Daher teilten wir das Patientenkollektiv in zwei Kategorien: Patienten, bei denen die Htx noch keine 6 Monate zurücklag, zeigten einen klaren Verlust der zirkadianen Rhythmen von RR und HF. In der Gruppe, bei der die Transplantation mindestens 6 Monate und mehr zurücklag, kam es dagegen zu einer Rückkehr der nächtlichen RR- und HF-Abfälle. Einige Autoren (8, 10) postulieren nach Verstreichen eines längeren postoperativen Zeitraumes einen Prozeß der Reinnervation am menschlichen Herzen. Auch das Wiedereinsetzen der zirkadianen HF- und RR-Rhythmen könnte einen klinischen Hinweis auf eine mögliche Reinnervation darstellen.

Aufgrund der geringeren Prednisolondosierung in Gruppe 2 wird möglicherweise die CRH- bzw. ACTH-Ausschüttung über das feed-back weniger gehemmt; auch dadurch könnte der spontane Tag-Nacht-Rhythmus dieser Hormone und des Kortisols wieder zum Vorschein kommen. Weiterhin könnten andere humorale Faktoren wie ANF oder ADH, die nach Htx erhöht sind, sich möglicherweise nach einem längeren postoperativen Zeitraum wieder normalisieren und ein Wiederauftreten zirkadianer Rhythmen bewirken.

### Literatur

1. Alexopoulos D, Yusuf S, Johnston JA, Bostock J, Sleight P, Yacoub MH (1988) The 24-Hour Heart Behaviour in Long-Term Survivors of Cardiac Transplantation. *Am J Cardiol* 61: 880–884
2. Angermann CE, Spes CH, Willems S, Dominiak P, Kemkes M, Theisen (1989) Zirkadianes Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten nach orthotoper Herztransplantation, Untersuchungen vor und während antihypertonischer Therapie. *Z Kardiol* 78: 228–235
3. Katz FH, Rompf P, Smith JA with the technical assistance of Roper EF, Barnes JS, Boyd JB (1975) Diurnal Variation of Plasma Aldosterone, Cortisol and Renin Activity in Supine Man. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 125
4. Kaye MP, Randall WC, Hageman GR, Geis WP, Priola DV (1977) Chronology and mode of reinnervation of the surgically denervated canine heart: functional and chemical correlates. *Am J Physiol* 233 (4): H431–H437
5. Kaye MP, Tyce GM (1978) Norepinephrine uptake as an indicator of cardiac reinnervation in dogs. *Am J Physiol* 235 (2): H289–H294
6. Mohanty PK, Thames MD, Capehart JR, Kawaguchi A, Ballon B, Lower RR (1986) Afferent Reinnervation of the Autotransplanted Heart in Dogs: *J Am Coll Cardiol* 7: 414–418
7. Reeves RA, Sharipo AP, Thompson ME, Johnson AM (1986) Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation* 73, 3: 401–408
8. Stark RP, Mc Ginn AL, Wilson RF (1991) Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 20, 324 (25): 1791–4
9. v. Pölnitz A, Höfling B (1988) Validierung eines ambulanten, nicht invasiven 24-Stunden-Blutdruckmeßgerätes: Vergleich mit intraarterieller Messung und konventioneller Quecksilberphygmanometrie. *Z Kardiol* 77 (Suppl 1): 139
10. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD (1991) Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 83 (4): 1210–20

Anschrift der Verfasser:  
Christiane Bracht  
Medizinische Klinik I  
Klinikum Großhadern  
Marchioninstr. 15  
8000 München 70