

Aus dem Nephrologischen Zentrum Emsland
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage
und der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums
Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Pavenstädt -

**Chronotrope Inkompetenz als kardiovaskulärer Risikofaktor
– Vorkommen bei Patienten mit chronischer
Niereninsuffizienz**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Lange, Alexandra
aus Lünen
2006

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: PD Dr. M. Steinmetz
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2006

Aus dem Nephrologischen Zentrum Emsland
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage
und der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Pavenstädt -
Referent: PD Dr. M. Steinmetz
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage

ZUSAMMENFASSUNG

Chronotrope Inkompetenz als kardiovaskulärer Risikofaktor – Vorkommen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Alexandra Lange

Der Begriff chronotrope Inkompetenz beschreibt einen inadäquaten Anstieg der Herzfrequenz bezogen auf die metabolisch-hämodynamischen Anforderungen während körperlicher Belastung und gilt als anerkannter kardiovaskulärer Risikofaktor. Die vorliegende Arbeit untersucht das Vorkommen dieses Phänomens an Patienten mit chronischer Nierenerkrankung - 14 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention, 15 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und 15 Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation - im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Einschränkung der Nierenfunktion.

Zur Erfassung der hämodynamischen Reaktion auf Belastung wurden Herzfrequenz, Blutdruck- und EKG-Ableitung in Ruhe, während steigender Belastung mittels Fahrrad-Ergometrie und in der Erholungsphase aufgezeichnet. Drei Kriterien wurden zur Beurteilung der Herzfrequenzantwort auf Belastung herangezogen:

1. Erreichen einer alters- und geschlechtsspezifischen Sollherzfrequenz
2. Steigerung der Herzfrequenz von Ruhe zu Belastung
3. Berechnung der chronotropen Reaktion (CR) als Quotient aus Herzfrequenz- und metabolischer Reserve

Nach allen drei Berechnungsmethoden sprachen die Ergebnisse für das vermehrte Vorkommen von chronotroper Inkompetenz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Vergleich zum gesunden Kollektiv. So erreichten Niereninsuffiziente seltener die erwartete Sollherzfrequenz, zeigten eine geringere Herzfrequenzspanne von Ruhe zur maximalen Belastung und der aus Herzfrequenz- und metabolischer Reserve berechnete CR-Wert entsprach häufiger einer chronotropen Schwäche als in der Kontrollgruppe. Die höchste Prävalenz zeigte sich bei dialysepflichtigen Patienten, Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation zeigten geringfügig bessere Ergebnisse und die Gruppe mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention zeigten eine Neigung zur chronotropen Inkompetenz und lagen mit ihren Ergebnissen der Vergleichsgruppe aus Nierengesunden am Nächsten.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2006

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	VORBEMERKUNGEN	1
1.2	FRAGESTELLUNG	2
1.3	PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE	3
1.3.1	Das autonome Nervensystem	3
1.3.2	Barorezeptoren	4
1.3.3	Bainbridge Reflex	4
1.3.4	Intrinsische Erregung - Autorhythmie.....	5
1.3.5	Hämodynamische Reaktionen auf Belastung	5
1.3.6	Chronotrope Reaktion auf Belastung	6
1.3.7	Maximale Herzfrequenz	7
1.3.8	Maximale Sauerstoffaufnahme und metabolisches Äquivalent	7
1.4	CHRONOTROPE INKOMPETENZ.....	8
1.4.1	Definition	8
1.4.2	Formen der CI.....	9
1.4.3	Pathomechanismus.....	10
1.4.4	Klinische Bedeutung.....	11
1.4.5	Verfahren zur Bestimmung der CI.....	11
1.5	CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ UND URÄMIE	14
1.5.1	Grundlagen der chronischen Niereninsuffizienz.....	14
1.5.2	Das urämische Syndrom.....	15
1.5.3	Urämische Neuropathie.....	15
1.6	NIERENTRANSPLANTATION.....	17
1.6.1	Effekte auf die Kreislaufregulation	17
1.6.2	Immunsuppression und Kreislaufregulation.....	17
2	MATERIAL UND METHODEN	20
2.1	PATIENTEN	20
2.1.1	Kollektiv.....	20
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	21
2.2	TESTVERFAHREN	21
2.2.1	Belastungstest.....	22
2.2.2	Bestimmung von Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme	22
2.2.3	Berechnungsgrundlagen zur Bestimmung der chronotropen Inkompetenz	23

3	ERGEBNISSE	25
3.1	KREISLAUFPARAMETER IN RUHE	25
3.1.1	Herzfrequenz in Ruhe	25
3.1.2	Blutdruck in Ruhe.....	26
3.1.2.1	Systolischer Blutdruck	26
3.1.2.2	Diastolischer Blutdruck.....	27
3.2	BELASTUNG.....	28
3.2.1	Erreichen der Zielleistung	28
3.2.2	Erreichen der Ziel-Herzfrequenz	29
3.2.2.1	Erreichen der maximalen Sollherzfrequenz	29
3.2.2.2	Nicht-Erreichen von 80 Prozent der maximalen Sollherzfrequenz.....	30
3.2.2.3	Nicht-Erreichen von 70 Prozent der maximalen Sollherzfrequenz.....	31
3.2.2.4	Erreichen der submaximalen Sollherzfrequenz.....	32
3.2.2.5	Nicht- Erreichen von 80 Prozent der submaximalen Sollherzfrequenz.....	33
3.2.2.6	Nicht-Erreichen von 70 Prozent der submaximalen Sollherzfrequenz.....	34
3.2.3	Steigerung der Herzfrequenz von Ruhe zu Belastung.....	35
3.2.3.1	Frequenzspanne (Schläge/Minute)	35
3.2.3.2	Unfähigkeit, die Herzfrequenz um mehr als 40 Prozent der Ausgangsfrequenz zu steigern.....	37
3.2.4	Steigerung des Blutdrucks von Ruhe zu Belastung.....	38
3.2.4.1	Steigerung des Systolischen Blutdrucks	38
3.2.4.2	Steigerung in Prozent vom Ruhe-Blutdruck.....	39
3.2.4.3	Steigerung des diastolischen Blutdrucks.....	40
3.2.4.4	Steigerung des diastolischen Blutdrucks als Prozent des Ruhewerts	41
3.2.5	Chronotrope Reaktion	42
3.2.5.1	CR bei 50 Watt	42
3.2.5.2	CR bei 75 Watt	43
3.2.5.3	CR bei 100 Watt	44
3.2.5.4	CR bei maximal erreichter Belastung.....	45
3.2.5.5	Einteilung der Chronotropen Reaktion in Tertiale.....	46
3.2.5.5.1	Kompensierte Retention	47
3.2.5.5.2	Dialyse	48
3.2.5.5.3	Transplantierte.....	49
3.2.5.5.4	Kontrolle	50
3.2.5.5.5	Vergleich der prozentualen Verteilung auf die Tertiale	51
3.2.5.5.6	Vergleich der durchschnittlich ermittelten CR-Werte.....	52
3.2.5.5.7	Vergleich von durchschnittlichem Alter, Body-Mass-Index (BMI) und erreichter Solleistung	53
4	DISKUSSION	54
5	LITERATURVERZEICHNIS	63

1 EINLEITUNG

1.1 Vorbemerkungen

Unter chronotroper Inkompetenz versteht man einen inadäquaten Anstieg der Herzfrequenz bezogen auf die metabolisch-hämodynamischen Anforderungen während körperlicher Belastung. Diese chronotrope Inkompetenz (CI) beruht unter anderem auf einer gestörten autonomen Funktion des Herzens und einer abgeschwächten Reaktion β -adrenerger Rezeptoren. Eine chronotrope Inkompetenz kommt bei koronarer Herzkrankheit vor, bei Herzinsuffizienz, nach Herztransplantation und bei einer großen Zahl von Patienten, die einen Schrittmacher benötigen. Eine chronotrope Inkompetenz ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen bei noch symptomlosen und scheinbar gesunden Personen, vor allem aber bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Die Erfassung der chronotropen Inkompetenz ermöglicht zusätzlich eine frühzeitige Erkennung kardiovaskulärer Risiken wie Angina pectoris, Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod. Mit über 50 Prozent stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen dar. Dialysepatienten besitzen ein etwa 15 – 20fach höheres Risiko, an einem kardialen Ereignis zu sterben als die Normalbevölkerung [36, 70, 84]. Für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko sind eine Reihe von Faktoren verantwortlich wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Übergewicht und andere Veränderungen. Ein Hypertonus entwickelt sich oft früh nach Beginn der Niereninsuffizienz und findet sich bei nahezu allen Patienten, bei denen die Dialysebehandlung begonnen wird [30]. Niereninsuffizienz führt zu Änderungen im Lipidstoffwechsel mit Ausbildung eines atherogenen Risikoprofils [79], zu dem auch die Akkumulation von Homozystein im Nierenversagen [16] sowie Störungen des Kalzium/Phosphatstoffwechsels mit Ausfällung von Kalzium in Gefäßen und Herzklappen beitragen.

Alterationen des kardialen autonomen Nervensystems (ANS) bei chronischer Niereninsuffizienz wurden in zahlreichen Studien durch verschiedene Methoden dokumentiert. So konnten zum Beispiel Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität, der Barorezeptorfunktion und Blutdruckregulation gezeigt werden.

1.2 Fragestellung

Chronotrope Inkompetenz (CI) – der Begriff wurde von Ellestad [25] geprägt - oder chronotrope Schwäche ist ein bekanntes Phänomen bei Belastungsuntersuchungen [24,25,37,74] und hat für Diagnostik, Therapie und Prognose Bedeutung erlangt. Bei Gesunden kommt eine CI in etwa fünf Prozent vor, bei verschiedenen Patientengruppen hingegen zwischen fünf und 20 Prozent. So spielt die CI eine Rolle im Rahmen der Schrittmachertherapie: Bei rund 40 Prozent der Schrittmacherpatienten liegt eine chronotrope Schwäche vor [3,51,81]. Patienten mit koronarer Herzkrankheit weisen in 10 bis 30 Prozent eine CI auf [74,81,12]. Einige Untersuchungen zeigen sogar ein Vorkommen von bis zu 49 %, so bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Neben zahlreichen anderen Veränderungen sind Alterationen des autonomen Nervensystems ein bekanntes Phänomen bei chronischen Nierenerkrankungen, die sich teilweise unter Dialysetherapie oder nach Nierentransplantation bessern oder zurückbilden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ermittelt werden, ob bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen im Vergleich zu Nierengesunden eine erhöhte Prävalenz der chronotropen Inkompetenz als kardiovaskulärer Risikofaktor besteht.

Ferner soll überprüft werden, ob mit steigender Niereninsuffizienz das Auftreten von chronotroper Schwäche erhöht ist und gegebenenfalls nach Nierentransplantation seltener in Erscheinung tritt.

1.3 Physiologie und Pathophysiologie

Normale Regulation der Herzfrequenz.

1.3.1 Das autonome Nervensystem

Die Regulation des Kreislaufs erfolgt auf allen Ebenen des Zentralnervensystems vom Kortex bis zum Rückenmarksstrang, das wichtigste Regulationszentrum ist jedoch im Hirnstamm lokalisiert. Eine Schlüsselrolle bei der Modulation der Herzfrequenz kommt dem autonomen Nervensystem zu.

Die Innervation des Herzens durch sympathische und parasympathische Fasern weist einige Besonderheiten auf. Präganlionäre Rr. Cardiaci zweigen beiderseitig vom N. vagus ab. Die Fasern der rechten Seite gelangen vorwiegend zum rechten Vorhof und hier speziell zum Sinusknoten. Der AV-Knoten wird dagegen hauptsächlich von den linksseitigen Anteilen erreicht. Dementsprechend beeinflusst Reizung des rechten Herzvagus vorwiegend die Herzfrequenz, Reizung des linken Herzvagus vorwiegend die atrioventrikuläre Überleitung. Im Unterschied zum Parasympathikus versorgt der Sympathikus alle Anteile des Herzens nahezu gleichmäßig. Die sympathischen Herznerven beziehen ihre präganlionären Anteile aus den Seitenhörnern der oberen Thorakalsegmente des Rückenmarks. Nach Umschaltung in Ganglien des Grenzstrangs aus dem Hals- bzw. dem oberen Thorakalbereich ziehen die postganlionären Fasern als Nn. cardiaci zum Herzen. Sympathische Einflüsse können dem Herzen außerdem durch die im Blut zirkulierenden Katecholamine aus dem Nebennierenmark zufließen.

Sympathische Aktivität führt zu Steigerung, vagale Stimulation zu Senkung der Herzfrequenz. Beide Entitäten interagieren dabei in komplexer Weise.

Vor allem die vagalen Einflüsse des autonomen Nervensystems sind für die Aufrechterhaltung der beat-to-beat Herzfrequenz-Variabilität verantwortlich [14].

Eine weitere Kontrollfunktion übt das autonome Nervensystem auf die Vasomotorik aus, dies wiederum beeinflusst die Herzfrequenz über Barorezeptorreflexe.

1.3.2 Barorezeptoren

Barorezeptoren sind in den Wänden aller Gefäße sowie in Herz und Lungen lokalisiert. Besondere Bedeutung haben die druck- und dehnungsempfindlichen Fühler in Karotissinus und Aortenbogen. Sie registrieren Änderungen des Blutdrucks und reagieren darauf mit einer erhöhten oder erniedrigten Entladungsrate. Der systolische Druckanstieg ruft eine hohe Entladungsrate der Rezeptoren hervor; während eines Druckabfalls ist die Entladungsrate bedeutend geringer. Ziel ist die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdrucks. Die afferenten Impulse werden über den neunten und zehnten Hirnnerven an den Nucleus solitarius im Hirnstamm weitergeleitet. Verschaltungen zwischen Nucleus solitarius und Vagus- sowie Sympathikuszentren verbinden den afferenten mit dem efferenten Schenkel. Hohe Entladungsraten führen auf der efferenten Seite zu einer Hemmung der Sympathikusaktivität, geringe Aktivität wird mit erhöhtem Sympathikotonus beantwortet.

Die Sensibilität der Rezeptoren liegt in Grenzen von 60 bis 180 mmHg, sie erniedrigt sich im zunehmenden Alter und während Belastung. Bei chronisch erhöhten Druckwerten unterliegen sie zusätzlich einer Adaptation [11].

1.3.3 Bainbridge Reflex

Eine Erhöhung des Vorhofdrucks oder der venösen Füllung hat eine Steigerung der Herzfrequenz zur Folge. Für dieses Phänomen wird ein neuraler Reflex - der sogenannte Bainbridge-Reflex - verantwortlich gemacht [4]. Ausgehend von Dehnungsrezeptoren im Vorhof – beschrieben werden zwei Typen, A und B [67,66] - verlaufen afferente Fasern im Nervus Vagus, die efferenten Fasern hingegen mit sympathischen Nervenfasern.

Eine Dehnung des Sinusknotens könnte für die geringe Änderung der Herzfrequenz verantwortlich sein, die in denervierten Herzen beobachtet werden kann. Im Experiment steigt die Herzfrequenz während Dehnung an, zwischen Druckänderung und Frequenzanstieg besteht aber keine Beziehung. In ähnlicher Weise könnten auch ventrikuläre Rezeptoren zur Regulation der Herzfrequenz beitragen [67]. Chemorezeptoren, lokalisiert in den Carotiden und der Aorta, reagieren auf Änderung des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks, des pH-Wertes und anderer chemischer

Komponenten. Die Antwort des Kreislaufs auf Hypoxie besteht in vagus – induzierter Bradykardie und Vasokonstriktion durch Sympathikusaktivierung.

1.3.4 Intrinsische Erregung - Autorhythmie

Nach Ausschaltung des autonomen Nervensystems schlägt das Herz mit konstanter Frequenz weiter [43]. Diese Eigenschaft der Herzmuskelzellen zur sogenannten Autorhythmie beruht auf Fasern des spezifischen Erregungsbildungs- und -leitungssystems mit der Fähigkeit zur spontanen rhythmischen Auslösung von Erregungen. Primärer Schrittmacher des Herzschlags ist der Sinusknoten mit einer Grundfrequenz von ca. 70 Schlägen pro Minute. Bei Normalprobanden in Körperruhe dominiert der vagale Einfluß auf den Sinusrhythmus, nach Gabe von Muskarinrezeptor-Antagonisten steigt die Herzfrequenz an. Ein fehlender Anstieg der Herzfrequenz auf den zu erwartenden Wert nach Atropingabe deutet auf ein vermindertes Schrittmacherpotential des Sinusknotens hin. Patienten mit chronotroper Inkompetenz tendieren zu niedrigerem Sinusrhythmus [34].

1.3.5 Hämodynamische Reaktionen auf Belastung

Auf Belastung und den damit verbundenen erhöhten Energiebedarf reagiert der Körper in vielfältiger Weise. Der Sauerstoffverbrauch kann von basal 0,25 l/min auf 3 bis 4 l/min während Belastung durch folgende Mechanismen ansteigen: (1) Erhöhung des Herzzeitvolumens, (2) Steigerung der Sauerstoffaufnahme mit nachfolgender Erniedrigung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz und (3) Umverteilung des Blutflusses. Die größte Bedeutung kommt dem erhöhten Herzzeitvolumen als Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz zu. Während Belastung erhöht sich das Schlagvolumen um 50% und die Herzfrequenz kann auf 200 bis 300 % gesteigert werden. Die Steigerung der Herzfrequenz ist somit maßgeblich an der physiologischen Belastungsreaktion beteiligt.

Änderungen des autonomen Nervensystems, zentrale reflektorische Mechanismen, Aktivierung von Mechano- und Chemorezeptoren der arbeitenden Muskulatur sowie neurohumorale Veränderungen haben Einfluß auf das Verhalten der Herzfrequenz.

So nimmt zu Beginn einer Belastung die vagale Stimulation ab, während die des Sympathikus zunimmt. Baro- und Chemorezeptoren registrieren Veränderungen des Blutdrucks und der Blutzusammensetzung, insbesondere Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck sowie den pH-Wert. Durch die Ausschüttung kreislaufwirksamer Hormone wie Katecholamine, Kortisol und Schilddrüsenhormone wird die Frequenz ebenfalls gesteigert [11,59,60]. In der arbeitenden Muskulatur erkennen Rezeptoren mechanische als auch metabolische Veränderungen. Es kommt zu nachfolgender metabolisch und reaktiv bedingter Hyperämie .

1.3.6 Chronotrope Reaktion auf Belastung

Die physiologische Antwort auf Belastung hängt von der Art der Belastung ab [5]. Hauptsächlich wird zwischen isometrischer und isotonischer Belastung unterschieden. Entwickelt ein Muskel bei konstanter Länge Kraft, so nennt man die Kontraktion isometrisch, bei der isotonischen Kontraktion verkürzt sich der Muskel bei gleichbleibender Kraft. Isometrie bedeutet für den linken Ventrikel eher Druckbelastung, Isotonie eher Volumenbelastung. Während der Fahrradergometrie leisten die beanspruchten Muskelpartien sowohl isometrische als auch isotonische Arbeit, so wie es bei den meisten Aktivitäten des täglichen Lebens der Fall ist.

Die Änderungen der Herzfrequenz sind zusätzlich abhängig von der Haltung (aufrechte oder vertikale Position) während der Belastung und korrelieren mit Änderungen des venösen Rückstroms.

Zu Beginn der Belastung steigt das Schlagvolumen als Resultat eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks und eines erhöhten enddiastolischen Volumens gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus an. Ein weiterer Anstieg des Schlagvolumens bei hoher Belastungsintensität wird beinahe vollständig durch Steigerung der Herzfrequenz erreicht [11].

Die Herzfrequenz beginnt schon in den ersten Sekunden einer Belastung anzusteigen [58], zunächst parallel zu erniedrigtem Vagotonus, bei höheren Belastungsstufen dann zunehmend durch steigende Sympathikusaktivität.

Die Menge zirkulierender Katecholamine nimmt zu. Die Rolle des Baroreflexes ist während maximaler Belastung begrenzt an der Modulation der Herzfrequenz beteiligt [64].

1.3.7 Maximale Herzfrequenz

Die korrekte Messung der maximalen Herzfrequenz ist maßgeblich abhängig von der Mitarbeit des Probanden, der sich maximal ausbelasten soll, da sonst eventuell nur submaximale Herzfrequenzen gemessen werden.

Während steigender Belastung steigt der Sauerstoffverbrauch zunächst kontinuierlich an. Ein Plateau des Sauerstoffverbrauchs als Maß für das Erreichen der maximalen Belastung ist erreicht, wenn bei steigender Belastungsintensität der Wert des Sauerstoffverbrauchs um weniger als 150 ml/min ansteigt [40].

Da die Herzfrequenz mit Beginn der Erholungsphase rasch wieder absinkt, wird empfohlen, für die Berechnung der maximalen Herzfrequenz die drei kürzesten R-R-Abstände in den letzten 30 Sekunden der Belastung zu verwenden [34].

Zahlreiche Faktoren wie Alter, Geschlecht, Trainingszustand, Medikamente, Fieber oder Anämie haben einen Einfluß auf das Frequenzverhalten unter Belastung [28] und müssen in die Beurteilung des Frequenzanstiegs einfließen. [60]. So ist z.B. eine bradykarde Frequenzreaktion bei trainierten Sportlern als Normalbefund zu werten, mit zunehmendem Alter sinkt die geschlechtsbezogene Sollherzfrequenz.

Unter den Medikamenten sind in erster Linie Antiarrhythmika vom Typ der Beta-Blocker zu nennen. Diese reduzieren die maximale Herzfrequenz [7] und verursachen eine dosisabhängige Limitierung der Frequenzreaktion auf Belastung [75]. Die maximale Herzfrequenz erreicht kaum höhere Werte als 115 Schläge pro Minute nach vollständiger Blockade der Betarezeptoren [9] und Betablocker können die Funktion des Sinusknotens unterdrücken. Betablocker mit intrinsischer Aktivität haben geringere Wirkungen auf den Sinusknoten [77].

1.3.8 Maximale Sauerstoffaufnahme und metabolisches Äquivalent

Zu Beginn oder während der Steigerung einer Belastung steigt die Sauerstoffaufnahme durch die Lungen rasch an. Ab der zweiten Minute jeder Belastungsintensität stellt sich

ein neues Gleichgewicht ein, in dem die Sauerstoffaufnahme ein erhöhtes Niveau erreicht hat und sich nicht weiter verändert.

Die maximale Sauerstoffaufnahme bezeichnet den größtmöglichen Wert, den eine Person während Belastung unter Einbeziehung eines großen Teils ihrer Muskelmasse nutzen kann und stellt den Betrag transportierten und im Zellmetabolismus verbrauchten Sauerstoffs dar.

Es ist üblich, die Sauerstoffaufnahme als metabolisches Äquivalent (MET) auszudrücken. Hierunter versteht man die Aufnahme in Ruhe, bezogen auf das Körpergewicht (3,5ml/min/kg) oder ein Vielfaches davon.

1.4 Chronotrope Inkompetenz

1.4.1 Definition

Der Begriff chronotrope Inkompetenz (CI) ist definiert als inadäquater Anstieg der Herzfrequenz bezogen auf die physiologischen Anforderungen während körperlicher Belastung.

Unter zahlreichen weiteren vorgeschlagenen Definitionen [11,12,82] hat sich die Beschreibung der CI als Beziehung der Herzfrequenz auf die Sauerstoffaufnahme während Ruhe und Belastung (metabolisch-chronotrope Beziehung) durchgesetzt.

Außerdem versteht man unter CI auch die Unfähigkeit

- die altersentsprechende maximale (100% der Sollfrequenz) oder submaximale (80% der Sollfrequenz) Herzfrequenz zu erreichen
- eine Herzfrequenz über 100 oder 120 pro Minute zu überschreiten, oder das Unterschreiten
- der ein- oder zweifachen Standardabweichung der alters- und belastungsadäquaten Sollherzfrequenz (mittlere Herzfrequenz unter Belastung minus zweifache Standardabweichung). [12,25,53,54,82]

1.4.2 Formen der CI

Die Herzfrequenzreaktion unter Belastung im Rahmen der chronotropen Schwäche verläuft nach unterschiedlichen Mustern. Zum Beispiel ist für Patienten mit Vorhofflimmern ein eher rascher Anstieg zu Beginn der Belastung mit dann unzureichender Steigerung charakteristisch.

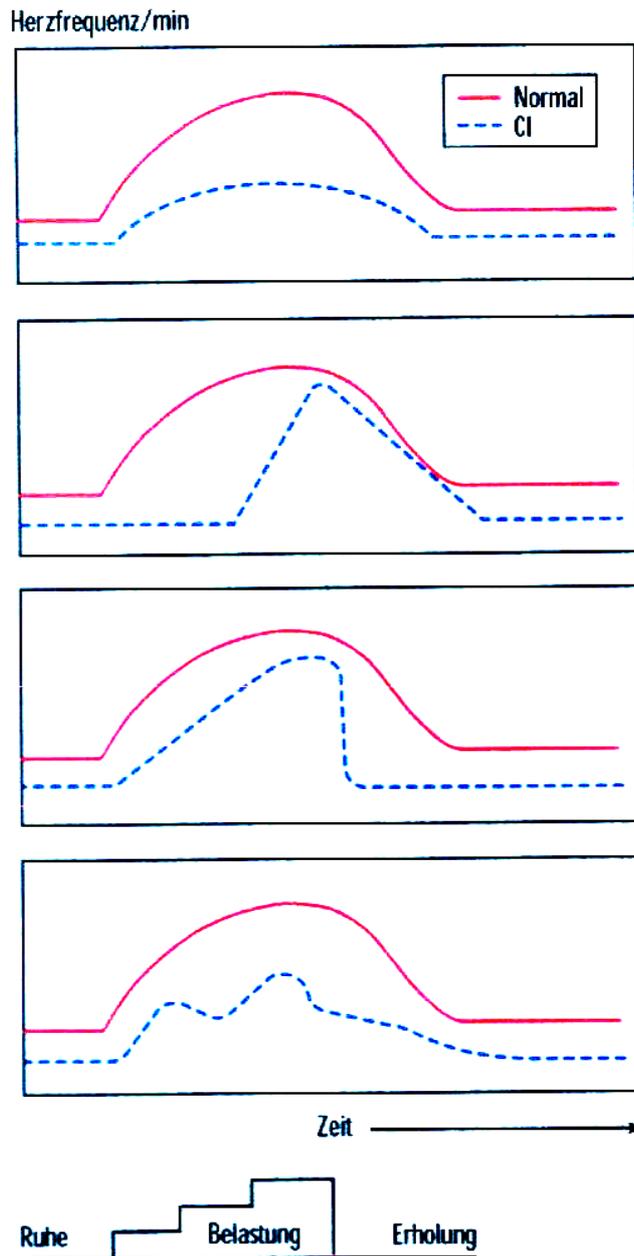


Abb.1: Verhalten der Herzfrequenz unter Belastung und Varianten der chronotropen Inkompetenz

1.4.3 Pathomechanismus

Über den genauen Mechanismus, der zum Bild der CI führt, besteht noch keine Klarheit. Die Modulation der Herzfrequenz ist komplex und durch das Ineinandergreifen zahlreicher Faktoren auf verschiedenen Ebenen charakterisiert.

Die CI tritt häufig auf bei Erkrankungen, die mit Änderungen des autonomen Nervensystems und nachfolgend verzögerten neurohumeralen Reaktionen einhergehen.

Ellestad [25] stellt in seinen Ausführungen die Senkung der Herzrate als Kompensationsreaktion eines minderperfundierten Herzens zur Diskussion. Unter dem Aspekt der besseren Myokardperfusion bei längerer Diastole - ein Prinzip der β -Blocker-Therapie bei KHK-Patienten - könnte man die Reaktion bei Patienten mit Koronarerkrankungen als protektiv und physiologisch ansehen.

Bei koronarer Herzkrankheit korreliert die CI deutlich mit dem angiographischen Schweregrad [12,82]. Eine bedeutsame KHK konnte für 72 % von Patienten mit CI, jedoch fehlender ST-Senkung im Belastungs-EKG nachgewiesen werden.

Als Teilaspekt des kranken Sinusknotensyndroms diskutiert [3], darf die chronotrope Inkompetenz nicht mit diesem verwechselt werden. Obwohl eine CI bei Patienten gemeinsam mit ischämischer Herzkrankheit gefunden wird, fehlt der sichere Nachweis einer Ischämie des Sinusknotens [17]. Patienten mit Sick-Sinus- Syndrom zeigen eine langsame Ruhfrequenz, einen geringeren Anstieg der Herzfrequenz während Belastung, weniger Belastungstoleranz und unterschiedliche Frequenzen in der Erholungsphase [42]. Elektrophysiologische Studien konnten diese Hypothese nicht unterstützen. Bei 38 Patienten mit elektrokardiographisch gesicherter Sinusknotendysfunktion konnten vor und nach autonomer Blockade weder im Bezug auf Ruhfrequenz noch auf elektrophysiologische Parameter Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne CI festgestellt werden [12].

Bei Patienten mit kongestiven Herzfehlern konnte eine signifikant veränderte chronotrope Reaktion auf Belastung gezeigt werden, charakterisiert durch erhöhte Ruhfrequenz, niedrige Maximalfrequenz und eine verminderte Neigung zur

metabolisch-chronotropen Antwort [33]. Es gibt wesentlichen Anhalt für eine autonome Dysbalance bei Patienten mit kongestivem Herzfehler [29].

Colucci und Mitarbeiter [18] beschreiben eine Herabregulung β -adrenerger Rezeptoren mit verminderter Antwort im postsynaptischen Bereich als möglichen beitragenden Faktor.

1.4.4 Klinische Bedeutung

Das Frequenzverhalten unter Belastung läßt eine gesicherte prognostische Aussage zu und ist im klinischen Alltag einfach und zuverlässig bestimmbar.

Mehrere Studien weisen auf eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei bestehender CI hin. Patienten mit KHK und CI haben häufiger eine myokardiale Funktionsstörung als solche ohne CI. Ergebnisse der Framingham-Studie zeigen für Patienten mit CI ein deutlich erhöhtes Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse wie Angina pectoris, Herzinfarkt oder Tod. [61]

1.4.5 Verfahren zur Bestimmung der CI

In der Literatur finden sich verschiedene statistische Methoden, um erniedrigte Herzfrequenzreaktionen auf Belastung bei Patienten aufzudecken. Übliche Verfahren sind der Vergleich mit dem Mittelwert einer Studiengruppe und einer Kontrollgruppe. Im Folgenden sind verschiedene Varianten zur Bestimmung einer CI zusammengestellt:

Autor	Definition der CI	Inzidenz der CI(%)	Studiengröße	Patientengruppe
Bruce.	< 90% der altersentsprechende HFmax	5,6	2365	Gesunde Männer
Chin .	Mittelwert – 2SD	28,57	98	V.a. KHK
Corbelli	< 85% der altersentsprechende HFmax	47,37	19	AF
Crook	< 2SD of normal intercept	9	46	SSS
Ellestad.	< 95% des Kofidenzintervalls für Normale	7,37	1152	KHK & V.a. KHK
Gwinn	< 80% der altersentsprechenden HFmax	58	38	27 AVB & 11 SSS
Hammond	< Mittelwert – 1SE	13,59	103	KHK
Fei et.	< 80% der altersentsprechenden HFmax	24,39	41	DCM
Mc Neer.	HF < 120 Schläge/Minute	9,47	169	KHK
Weens.	< Mittelwert –2SD für Normale	5,77	312	V.a. KHK oder Thoraxschmerz
Abkürzungen: CI=chronotrope Inkompetenz; HFmax= maximale Herzfrequenz; SD=Standardabweichung SE=Standardfehler; AF=Vorhofflimmern; SSS= Sick-Sinus-Syndrom ; AVB=AV-Block; DCM=dilatative Kardiomyopathie				

Die Bestimmung der CI als Prozentsatz der maximalen Sollherzfrequenz ist allerdings mit einer Fehlerbreite verbunden, da die Streuung der maximalen Sollherzfrequenz erheblich ist [60]. Diese Aussage betrifft naturgemäß auch die Berücksichtigung der 80-Prozent- oder 85-Prozent-Empfehlung. Zuverlässiger ist die Bestimmung der CI aus

der mittleren Herzfrequenz und der unteren ein- oder zweifachen Standardabweichung [61].

Dreifus und Mitarbeiter [22] definierten das Vorhandensein einer chronotropen Inkompetenz als sicher bei einer maximal erreichten Herzfrequenz von weniger als 100 Schlägen pro Minute. Dieser Grenzwert ist für eine CI zwar sehr spezifisch, aber nicht sensitiv [61].

Als weiteres Kriterium wurde für einige Untersuchungen auch ein Frequenzanstieg um weniger als 40 Prozent von der Ruheherzfrequenz herangezogen [74].

Ein von Wilkoff und Mitarbeitern [45,80] modifiziertes Modell zur Berechnung der chronotropen Reaktion während verschiedener Belastungsstufen berücksichtigt das Alter, die Ruheherzfrequenz und funktionale Fähigkeit des Patienten. Es basiert auf der Bildung eines Quotienten aus Herzfrequenzreserve und metabolischer Reserve während jeder Phase der Belastung, genannt „Chronotrope Reaktion“. Die Autoren fanden bei Aufzeichnung der Herzfrequenzreserve gegen die metabolische Reserve eine lineare Beziehung (mit 0-Durchgang und einer Regression von 1). Aufgrund dieser linearen Eigenschaft behält der Quotient seine Aussagekraft auch bei submaximaler Leistung im Belastungstest. Die Herzfrequenzreserve wurde als Differenz von maximaler Sollfrequenz und Ruhfrequenz definiert, die metabolische Reserve als Differenz zwischen maximal erreichter Belastung und körperlicher Ruhe.

1.5 Chronische Niereninsuffizienz und Urämie

1.5.1 Grundlagen der chronischen Niereninsuffizienz

Chronische Niereninsuffizienz bedeutet eine dauerhafte Einschränkung der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion. Daraus resultieren multiple organische und biochemische Veränderungen. Diese entstehen entweder primär als Folge glomerulärer, tubulointerstitieller oder vaskulärer Nierenerkrankungen oder sekundär im Rahmen von Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung. Ist die Niereninsuffizienz weit fortgeschritten, verläuft sie meist unabhängig von der Aktivität des krankheitsauslösenden Prozesses über Jahre hinweg progredient und mündet in der Dialysepflichtigkeit. Pathophysiologisch wird das Phänomen der Progression einer Niereninsuffizienz auf eine relativ uniforme Reaktion der Nieren nach variabler Schädigung zurückgeführt. Eine Reduktion der Anzahl intakter Nephrone durch glomeruläre Sklerosierung und interstitielle Fibrosierung stehen im Vordergrund des histopathologischen Bildes.

Die chronische Nierenschädigung verläuft klinisch in 4 Stadien :

Stadium 1

Die glomeruläre Filtrationsrate sinkt bis zu 50 % des Normalwertes. Klinisch und laborchemisch asymptomatisch, werden exkretorische, biosynthetische und regulative Funktionen der Nieren durch kompensatorische Hyperfiltration der noch intakten Nephrone aufrechterhalten. Die Retentionsparameter übersteigen den oberen Normbereich nicht.

Stadium 2 – Kompensierte Retention

Eine Reduktion der GFR auf 20 bis 50 % des Normalwertes führt vor allem zu laborchemischen Veränderungen während Urämiesymptome in der Regel fehlen.

Stadium 3 – Präterminale Niereninsuffizienz

Die urämischen Symptome, die durch einen Abfall der GFR auf 10 bis 20 % entstehen, sind durch konservative Maßnahmen beherrschbar.

Stadium 4 – Terminale Niereninsuffizienz, Urämie

Das Vollbild der Urämie bei einer GFR unter 5 bis 10 % erfordert den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens.

1.5.2 Das urämische Syndrom

Das urämische Syndrom zeichnet sich aus durch eine komplexe Störung biochemischer und physiologischer Organfunktionen. Für die Entstehung des urämischen Syndroms werden

- Akkumulation von Urämietoxinen, d.h. Stoffe, die klinisch oder experimentell mit Urämiesymptomen in Zusammenhang gebracht werden können,
- hormonelle Störungen und
- Störungen der Zellfunktion

verantwortlich gemacht.

1.5.3 Urämische Neuropathie

Als eine der häufigsten Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz stellen sich Veränderungen des peripheren Nervensystems ab einer $GFR < 10 \text{ ml/min}$ ein. Pathohistologisch besteht eine axonale Degeneration und Demyelinisierung.

Unter den Urämietoxinen werden vor allem Guanidinderivate, die in vitro neurotoxische Effekte zeigen, mit der Entwicklung der urämischen Polyneuropathie in Zusammenhang gebracht. Zusätzlich werden Einflüsse des sekundären Hyperparathyreoidismus als Auslöser diskutiert. Die Literatur ist über einen multifaktoriellen Mechanismus einig.

Störungen des autonomen Nervensystems sind ein bekanntes Phänomen bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen. Sie können zum Beispiel Veränderungen der Schweißdrüsenfunktion [13], der Pupillenmotorik [71], der Baroreflex-Funktion [38] und dialyse-induzierte Hypotonie [46] betreffen. Bei nicht-diabetischen Dialysepatienten konnte eine Prävalenz autonomer Dysfunktionen von 32% gefunden werden [44].

Lokalisation

Die Störungen betreffen vor allem den parasympathischen Anteil des autonomen Nervensystems. Malik und Mitarbeiter [62] untersuchten 67 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, darunter konservativ Behandelte, Peritonealdialyse- und Hämodialysepatienten. 65 % der Patienten zeigten Defekte des Parasympathikus, sympathische Fasern waren nur bei 14 % der Teilnehmer verändert.

Die Schädigungen können sowohl in afferenten [57] als auch in efferenten Anteilen [1] lokalisiert sein.

Adreno-Rezeptoren

Die Reaktion des Blutdrucks auf Gabe von Phenylephrin ist geringer bei urämischen Patienten [1]. Andere beschreiben das Auftreten von erhöhten Plasma-Norfenefrin-Werten bei Patienten mit chronischem Nierenversagen. Assoziiert mit autonomer Dysfunktion wird eine Resistenz der Endorgane auf Alpha-Rezeptor-Agonisten diskutiert.

Barorezeptoren

Störungen der Barorezeptor-Sensitivität sind ein weiteres Phänomen im Zusammenhang autonomer Störungen bei Urämie. So fand man bei Nierentransplantierten einen verminderten baroreflex-induzierten Overshot des Blutdrucks nach aktivem Aufstehen.

Im Vergleich zu Dialysepatienten scheint sich die Barorezeptor-Sensitivität nach Nierentransplantation allerdings zu verbessern.

1.6 Nierentransplantation

1.6.1 Effekte auf die Kreislaufregulation

Die stetige Verbesserung der Behandlung und Nachsorge nierentransplantierte Patienten in den letzten 20 Jahren hat zu einer Senkung von Infektionen und von Transplantatverlusten geführt, während die kardiovaskuläre Mortalität ansteigt [72] – bei Nierentransplantierten beträgt diese annähernd 50 Prozent. Dieser relative Anstieg ist während einer Zeit zu beobachten, in der sich die kardiovaskuläre Mortalität der Gesamtbevölkerung rückläufig zeigt. Letzteres ist unter anderem durch eine verbesserte Kontrolle von Risikofaktoren, weiterentwickelte Verfahren zur Diagnostik kardialer Erkrankungen und aggressivere Therapie – medikamentös oder durch andere Interventionen - zu erklären.

Nierentransplantierte haben ein 25-fach erhöhtes Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu versterben als eine vergleichbare Population gleichen Alters und Geschlechts [48].

Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass eine vor Transplantation bestehende ischämische Herzerkrankung der wichtigste Hinweis auf die Entwicklung zerebraler und peripherer Gefäßerkrankungen ist. Das relative Risiko, ein größeres zerebrovaskuläres Ereignis zu erleiden ist für Empfänger mit Koronar-Erkrankungen fünffach erhöht [65]

1.6.2 Immunsuppression und Kreislaufregulation

Die Immunsuppression nach Nierentransplantation kann aus einer Kombination von mehreren Medikamenten bestehen, die das Immunsystem auf verschiedenen Ebenen beeinflussen. Klinisch eingesetzte Substanzen zur prophylaktischen Immunsuppression, d.h. zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion, sind Steroide, Ciclosporin, Azathioprin, Mykophenolsäure, Takrolimus, Sirolimus und Everolimus.

Steroide

Seit 30 Jahren das Rückgrat der immunsuppressiven Therapie, ist der Einsatz von Steroiden mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Für das kardiovaskuläre System

von besonderer Bedeutung sind Förderung von Hypertonie, erhöhten Blutglukosespiegeln und Hyperlipidämie.

Bulkley and Roberts [10] stellten fest, dass mit Steroiden therapierte Lupus-Patienten 5 Mal häufiger an Hypertonie verbunden mit Linksherzhypertrophie leiden als Patienten, die vor der Steroid-Ära behandelt wurden. Die Entstehung von Herzerkrankungen war acht Mal höher bei steroid-behandelten Patienten, und vermehrtes epikardiales Fett konnte nur in der mit Steroiden therapierten Gruppe beobachtet werden. So fand man auch eine Prävalenz von koronarer Herzkrankheit von acht bis neun Prozent bei steroid-therapierten Lupus-Patienten trotz jungen Alters und weiblichen Geschlechts [69].

Die Entwicklung eines Hypertonus bei Patienten unter Steroid-Therapie scheint multifaktoriell zu sein. Ein Anstieg des Plasma-Volumens, Erhöhung des kardialen Auswurfs und des systemischen arteriellen Drucks trotz erniedrigtem peripheren Widerstand tragen ebenso dazu bei wie eine erhöhte Sensibilität der peripheren Gefäße auf die vasokonstriktischen Effekte von Norepinefrin [78]. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird durch Corticosteroide stimuliert.

Durch ihren Einfluß auf den Lipidstoffwechsel können Corticosteroide die Entwicklung von Arteriosklerose der Koronarien und peripherer Gefäße beschleunigen. Ein mit Prednison assoziierter Anstieg an Gesamtcholesterin im Serum geht mit erhöhten Werten von sowohl LDL-Cholesterin als auch HDL-Cholesterin einher [39].

Ciclosporin

Ciclosporin ist ein potentes Immunsuppressivum, hat aber Einfluß auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Hypertonie und Hyperlipidämie. Die Entwicklung einer Hypertonie wurde bei 70- 90 % von Organ-Empfängern beschrieben, die Ciclosporin erhalten haben. Bei einigen Patienten – vor allem solche mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz – mag ein Hypertonus schon vor der Transplantation bestanden haben. Mit Initiation einer Ciclosporintherapie ist die Inzidenz aber deutlich erhöht. Trotz eventueller Dosisreduktion von Prednison und Ciclosporin verbleibt eine Erhöhung des Blutdrucks bei über 90 % von Transplantatempfängern.

Der exakte Mechanismus, der zur Ciclosporin-induzierten Hypertonie führt, ist nicht bekannt. Beschrieben werden zwei Erscheinungsformen, die unterschiedlichen physiologischen Effekten des Medikaments entsprechen können:

Mit Einleitung einer Ciclosporintherapie tritt häufig ein akuter Anstieg des arteriellen Blutdrucks auf, der von einem Anstieg der Herzfrequenz und einer leichten Erhöhung des peripheren Widerstands begleitet ist. Nach einigen weiteren Gaben ist dieser Effekt reversibel. Bei Dauertherapie mit Ciclosporin ist üblicherweise das Auftreten einer Hypertonie nach vier bis acht Wochen zu beobachten. Diese ist häufig, wenn auch nicht immer, mit renaler Dysfunktion assoziiert [19].

Auf die glatte Gefäßmuskulatur hat Ciclosporin bei in-vitro-Studien an isolierten vaskulären Segmenten einen direkten kontraktilen Effekt [83].

Emeson und Kollegen beobachteten eine atherogene Wirkung in Untersuchungen an Gefäßkrankheiten bei Tieren [26,31].

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

2.1.1 Kollektiv

Bearbeitet wurden die Daten von insgesamt 74 Patienten der Universitätsklinik Münster, die primär ausgehend von ihrer Nierenfunktion in vier Gruppen eingeteilt wurden:

1. Prädialyse (Kompensierte Retention)
2. Dialyse
3. Nierentransplantiert
4. Kontrolle (Normale Nierenfunktion)

In der 2. Gruppe betrug die durchschnittliche Dialysedauer 4,3 Monate (+/- 2). Nierentransplantierte hatten ihr Organ durchschnittlich 50,5 Monate (+/-38) zuvor erhalten.

Demographische Daten:

	Prädialyse		Dialyse		Transplantiert		Kontrolle	
	M	W	M	W	M	W	M	W
Anzahl	11	3	11	4	10	5	10	20
Gesamt	14		15		15		30	
Alter (Jahre)	40 (+/- 5)		49 (+/- 2)		51 (+/-3)		45 (+/-2)	
BMI	24 (+/-0,8)		28 (+/-1,2)		25 (+/-0,7)		24 (+/-0,6)	
Hb-Wert (g/dl)	12,55(+/-0,64)		10,60* (+/-0,23)		12,99(+/-0,62)		14,02(+/-0,26)	
Kreatinin (mg/dl)	1,9(+/-0,13)		9,19(+/-1,09)		1,4(+/-0,09)		0,9(+/-0,03)	
Harnstoff (mg/dl)	49(+/-8,9)		106(+/-15,97)		28(+/-3,65)		12(+/-1,47)	

2.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden Variablen definiert, die einen Einfluß auf die Herzfrequenz haben. Dazu gehören Patienten nach Herztransplantation und Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung. Bei Einnahme frequenzlimitierender Medikamente wurden die Patienten nicht in die Untersuchung aufgenommen. Zu nennen sind β -Blocker und Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ sowie Antiarrhythmika und Digitalis-Glykoside.

2.2 Testverfahren

Zur Erfassung der hämodynamischen Reaktionen auf Belastung – insbesondere des Frequenzverhaltens – wurden Herzfrequenz, Blutdruck und EKG-Ableitung in Ruhe, während steigender Belastung mittels Fahrrad-Ergometrie und in der Erholungsphase bestimmt.

2.2.1 Belastungstest

Der Belastungstest umfasste mehrere Stufen. Beginnend mit einer Leistung von 50 oder 25 Watt wurde die Intensität nach je einer Minute um 25 Watt gesteigert, bis eine maximale Belastung erreicht war. Es folgte eine Erholungsphase mit einer Dauer von 6 bis 10 Minuten. Die EKG-Registrierung erfolgte fortwährend, die Blutdruck-Registrierung jeweils am Ende jeder Belastungsstufe, 2-minütlich in der Erholungsphase und zusätzlich bei Beschwerden und sonstigen Auffälligkeiten.

Für die maximale Ausbelastung des Probanden gab es mehrere Kriterien. Eines war das Erreichen der alters- und geschlechtsspezifischen Soll-Herzfrequenz. (Die Ziel-Herzfrequenz ist definiert als 85 % der Soll-Herzfrequenz.)

Von einer maximalen Belastung ist im Allgemeinen auszugehen, wenn der Proband glaubhaft seine höchstmögliche Leistung erreicht hat (Zeitpunkt der körperlichen Erschöpfung , aus *Exercise Standards* [28])

Andere Gründe für einen Abbruch des Tests waren:

- Erschöpfungsgefühl des Probanden
- Muskel- bzw. Beinermüdung
- Luftnot
- Blutdruck-Abfall
- Erhöhung des systolischen Blutdrucks auf über 250 mmHg
- typische Angina pectoris
- neu aufgetretene EKG-Veränderungen wie
 - ST-Streckensenkungen um mehr als 0,2 mV
 - Rhythmusstörungen

2.2.2 Bestimmung von Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme

Die Bestimmung der Herzfrequenz in Ruhe und während körperlicher Belastung erfolgte mittels fortwährender 12-Kanal-EKG-Ableitung.

Die höchste Genauigkeit in der Erfassung der Sauerstoffaufnahme wird durch die Spiroergometrie erreicht. In dieser Untersuchung wurde das sogenannte metabolische Äquivalent (MET) herangezogen. Hierunter versteht man die Sauerstoffaufnahme in Ruhe, bezogen auf das Körpergewicht (3,5 ml/min/kg) oder ein Vielfaches davon.

2.2.3 Berechnungsgrundlagen zur Bestimmung der chronotropen Inkompetenz

Die Herzfrequenzantwort auf Belastung wurde durch folgende Berechnungen charakterisiert:

1. Erreichen der altersentsprechenden maximalen (220 - Alter) oder submaximalen Herzfrequenz (200 - Alter).

Referenzwerte: Eine **leichte CI** wird bei **Nichterreichen von 80 %** des Sollwertes, eine **schwere CI** bei **Nichterreichen von 70 %** des Sollwertes angenommen. [61]

2. Anstieg der Herzfrequenz von Ruhe zu Belastung

Referenzwert: Eine CI wird bei einem **Anstieg von weniger als 40 Prozent** der Ruheherzfrequenz angenommen.[74]

3. Bildung eines Quotienten aus Herzfrequenz- und metabolischer Reserve, sogenannte Chronotrope Reaktion (CR)

1. Herzfrequenzreserve (HF_R)

$$HF_R (\%) = \frac{HF_{Bel.-Stufe} - HF_R}{HF_{max} - HF_R} * 100$$

2. Metabolische Reserve (MET_R)

$$MET_R (\%) = \frac{MET_{Bel.-Stufe} - 1(= MET_R)}{MET_{max} - 1(= MET_R)}$$

3. Chronotrope Reaktion (CR)

$$CR = \frac{HR_R (\%)}{MET_R (\%)}$$

Legende: **HF:** Herzfrequenz, **Bel.:** Belastung, **MET:** Metabolisches Äquivalent, **R:** Wert bei Körperruhe, **HFmax:** altersentsprechende maximale Sollherzfrequenz,

METmax: Metabolisches Äquivalent bei maximal erzielter Belastung.

Referenzwert: Als Normalwert für die CR gilt ein Wert von 1.

Die Konfidenzintervalle (95 Prozent) betragen 0,8 bis 1,3.

Eine **chronotrope Schwäche** liegt bei einem Wert **unter 0,8** vor [61].

In dieser Studie wurden alle drei oben genannten Verfahren zur Bestimmung der Frequenzantwort während der Belastungsuntersuchung angewandt.

Im Ergebnisteil sind die Abbildungen als Mittelwerte der einzelnen Gruppen mit Standardabweichung dargestellt (MW +/- SEM).

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mittels T-Test.

3 ERGEBNISSE

3.1 Kreislaufparameter in Ruhe

3.1.1 Herzfrequenz in Ruhe

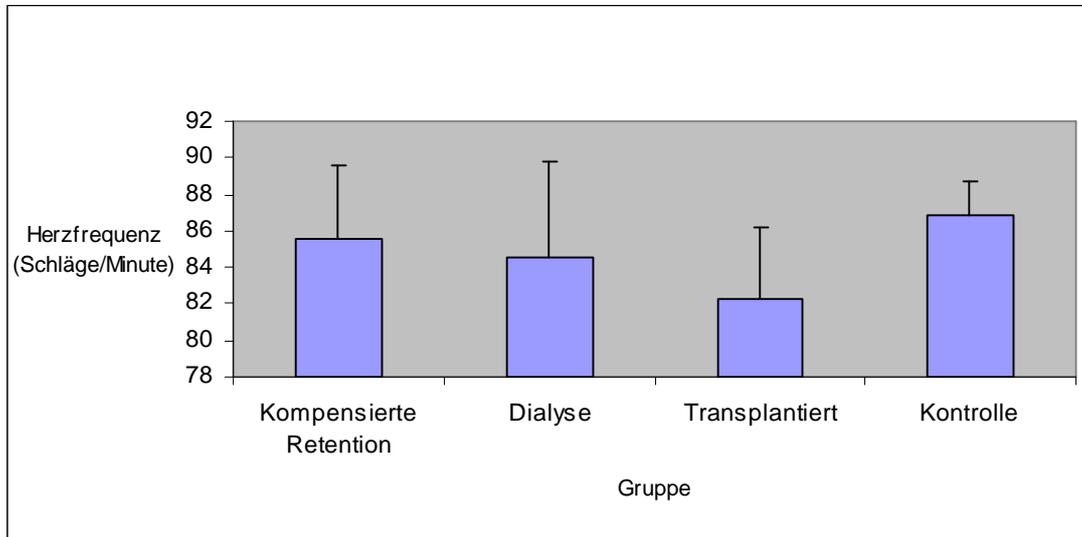


Abb.2: Vergleich der Herzfrequenz vor Belastung; Mittelwerte +/- Standardfehler

Die Ruheherzfrequenz lag im Mittel zwischen 82 Schlägen pro Minute (Nierentransplantierte) und 86 Schlägen pro Minute (Kontrollgruppe). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

3.1.2 Blutdruck in Ruhe

3.1.2.1 Systolischer Blutdruck

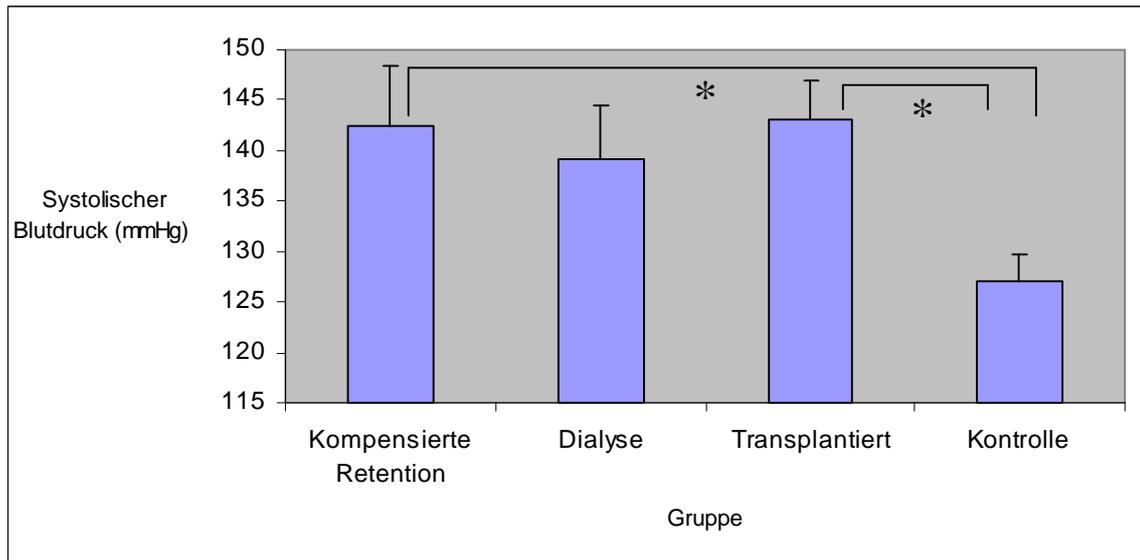


Abb.3: Vergleich der systolischen Blutdruckwerte vor Belastung; Mittelwerte +/- Standardfehler

Die systolischen Blutdruckwerte vor Belastung lagen im Mittel zwischen 127 mmHg (Kontrollgruppe) und 143 mmHg (Nierentransplantierte).

Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Nierentransplantierten ($p=0,002$), als auch zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit Niereninsuffizienz in kompensierter Retention ($p=0,02$).

Die Blutdruckwerte der Dialysegruppe waren tendentiell höher als die Werte der Kontrollgruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied bestand aber nicht ($p=0,056$).

3.1.2.2 Diastolischer Blutdruck

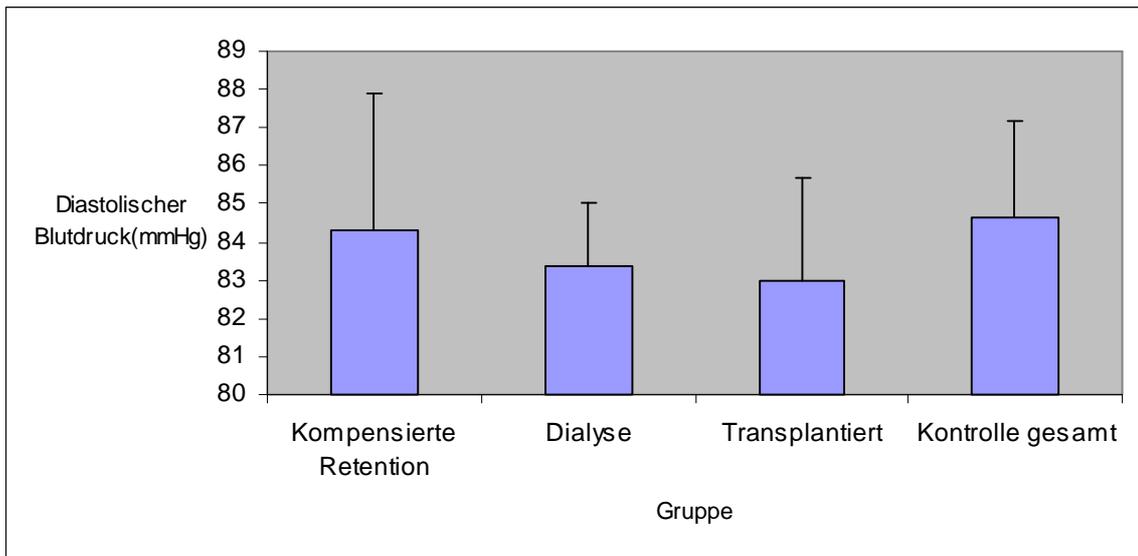


Abb.4: Vergleich der diastolischen Blutdruckwerte vor Belastung; Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler

Die diastolischen Blutdruckwerte vor Belastung lagen im Mittel zwischen 83 mmHg (Nierentransplantierte) und 84,6 mmHg (Kontrollgruppe). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

3.2 Belastung

3.2.1 Erreichen der Zielleistung

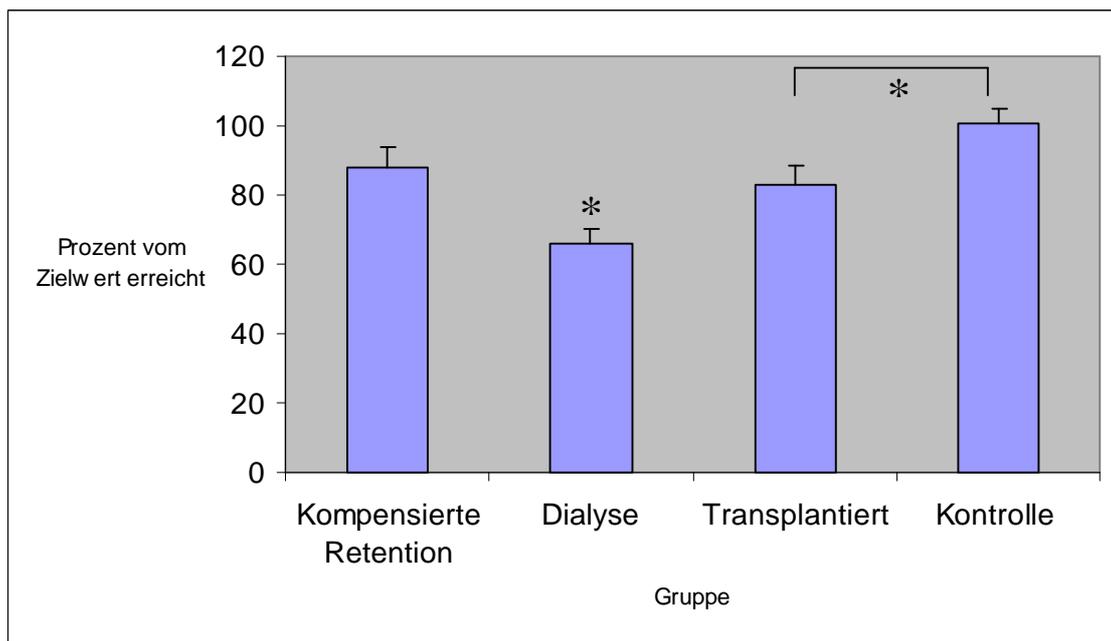


Abb.5: Vergleich der Leistung auf dem Fahrradergometer; erreichte Leistung (Watt) als Prozent vom alters-, gewichts- und geschlechtsbezogenen Zielwert dargestellt, Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Die Kontrollgruppe erreichte im Mittel 100 Prozent einer definierten Sollleistung. Niereninsuffiziente in kompensierter Retention erreichten im Mittel 87 Prozent, Transplantierte 83 Prozent und Dialysepatienten 66 Prozent der erwarteten Leistung.

Dabei waren die Leistungen der Dialysegruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=1,0 \cdot 10^{-6}$) sowie zur Gruppe der Patienten mit kompensierter Retention ($p=0,008$) und zu Transplantierten ($p=0,015$).

Die Leistung der Transplantierten im Vergleich zur Kontrollgruppe war ebenfalls signifikant geringer ($p=0,016$), für die Gruppe der Patienten mit kompensierter Retention ergab sich im Vergleich zu Nierengesunden kein statistisch relevanter Unterschied.

3.2.2 Erreichen der Ziel-Herzfrequenz

3.2.2.1 Erreichen der maximalen Sollherzfrequenz

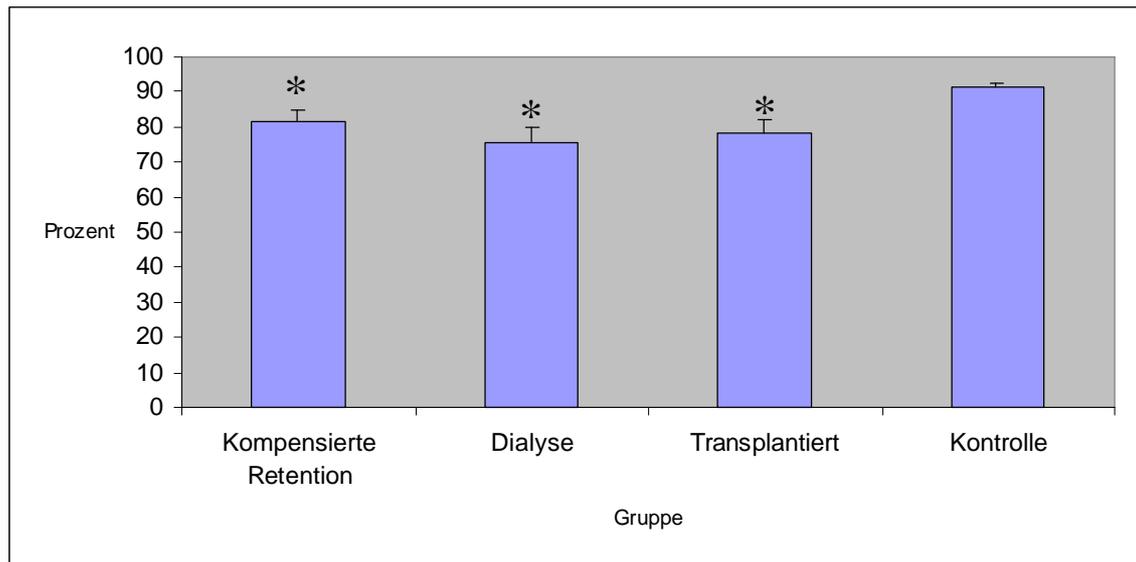


Abb.6: Erreichen der altersspezifischen maximalen Sollherzfrequenz; Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler, dargestellt als Prozent vom Zielwert (=220-Alter).

Die Kontrollgruppe erreichte im Mittel 91 Prozent der erwarteten maximalen Herzfrequenz, die Gruppe der Patienten mit kompensierter Retention 81 Prozent, die Gruppe der Nierentransplantierten 78 Prozent und die Dialysegruppe 75 Prozent.

Der T-Test ergab im Vergleich zur Kontrollgruppe jeweils signifikante Unterschiede für die Gruppe der Patienten mit kompensierter Retention ($p=0,01$), die Dialysegruppe ($p=0,002$) und für Nierentransplantierte ($p=0,007$)

3.2.2.2 Nicht-Erreichen von 80 Prozent der maximalen Sollherzfrequenz

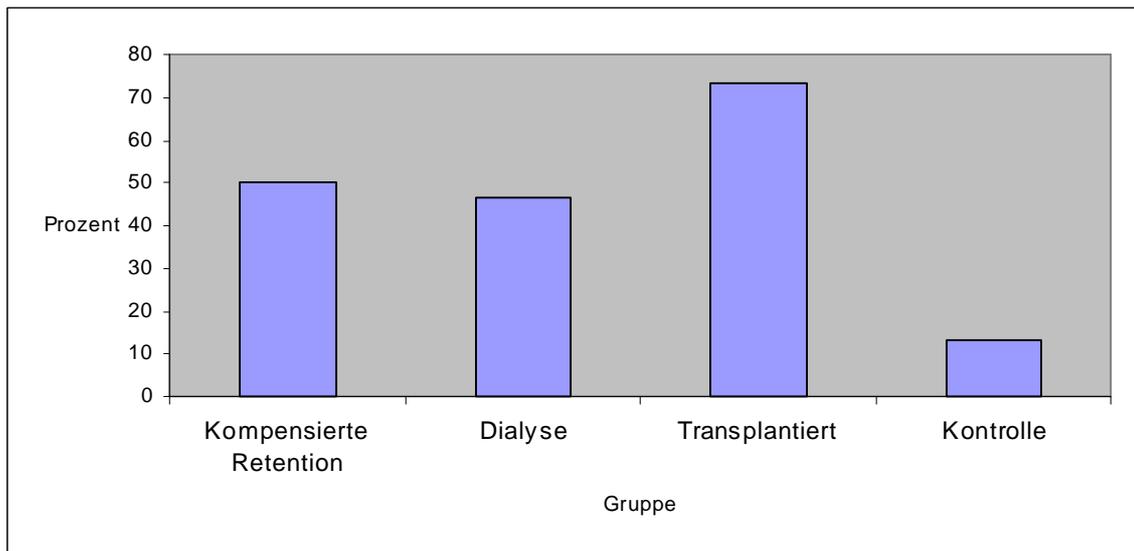


Abb.7: Prozentualer Anteil der Teilnehmer, die weniger als 80 Prozent der erwarteten maximalen Herzfrequenz erreichten.

In der Kontrollgruppe erreichten 13 Prozent der Untersuchten weniger als 80 Prozent der erwarteten maximalen Herzfrequenz (= $220 - \text{Alter}$). 73 Prozent der Transplantierten, 50 Prozent der Niereninsuffizienten in kompensierter Retention und 46 Prozent der Dialysepflichtigen waren nicht in der Lage, mindestens 80 Prozent der maximalen Zielherzfrequenz zu erreichen.

3.2.2.3 Nicht-Erreichen von 70 Prozent der maximalen Sollherzfrequenz

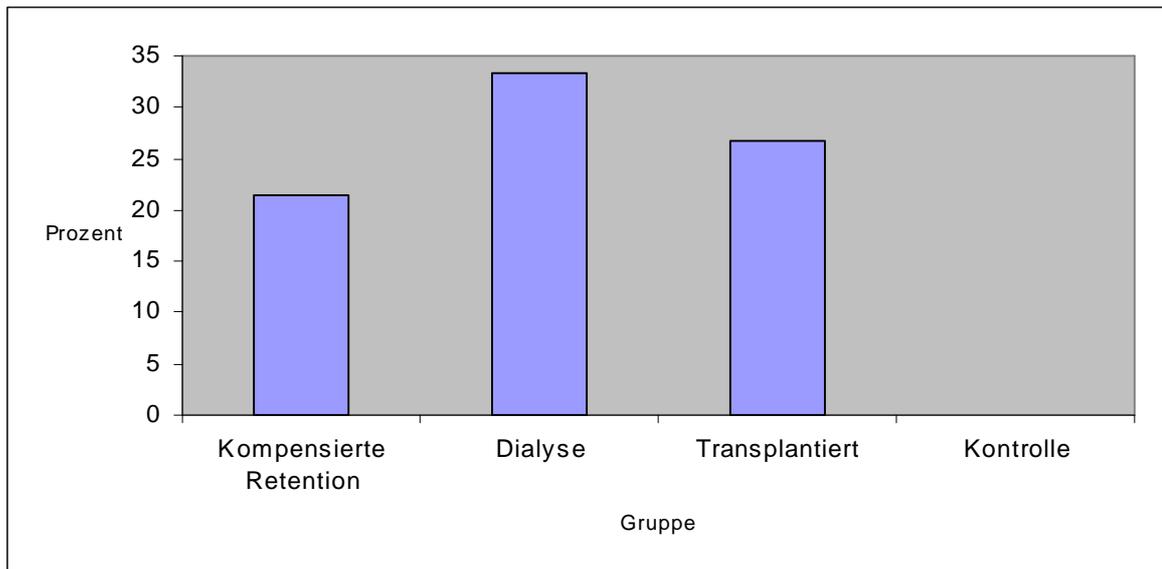


Abb.8: Prozentualer Anteil der Teilnehmer, die weniger als 70 Prozent der erwarteten maximalen Herzfrequenz erreichten.

In der Kontrollgruppe erreichte jeder Partizipant mindestens 70 Prozent der erwarteten maximalen Herzfrequenz.

Unter dieser Marke blieben 33 Prozent der Dialysepflichtigen, 26 Prozent der Transplantierten und 21 Prozent der Niereninsuffizienten in kompensierter Retention.

3.2.2.4 Erreichen der submaximalen Sollherzfrequenz

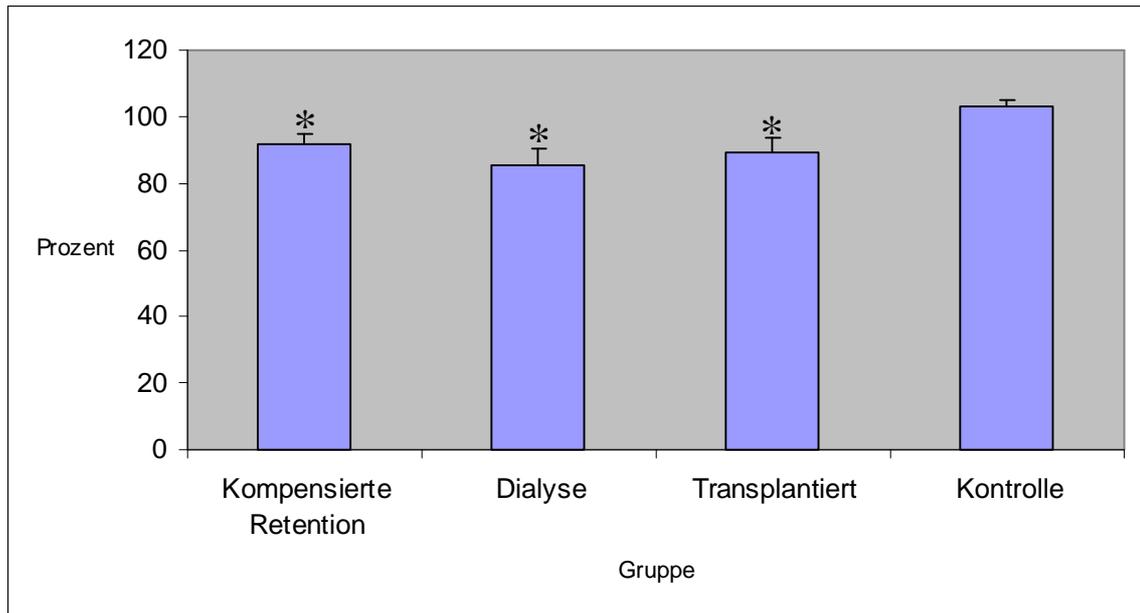


Abb.9: Erreichen der altersspezifischen submaximalen Sollherzfrequenz; Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler, dargestellt als Prozent vom Zielwert (= 200-Alter)

Die Kontrollgruppe erreichte durchschnittlich 102 Prozent der submaximalen Herzfrequenz.

In der Gruppe der Patienten mit kompensierter Retention wurden im Mittel 91 Prozent, in der Gruppe der Transplantierten 89 Prozent und in der Dialysegruppe 85 Prozent erreicht.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Ergebnisse der anderen drei Gruppen signifikant niedriger (Transplantiert $p=0,01$; Dialyse $p=0,003$; Komp. Retention $p=0,008$)

3.2.2.5 Nicht- Erreichen von 80 Prozent der submaximalen Sollherzfrequenz

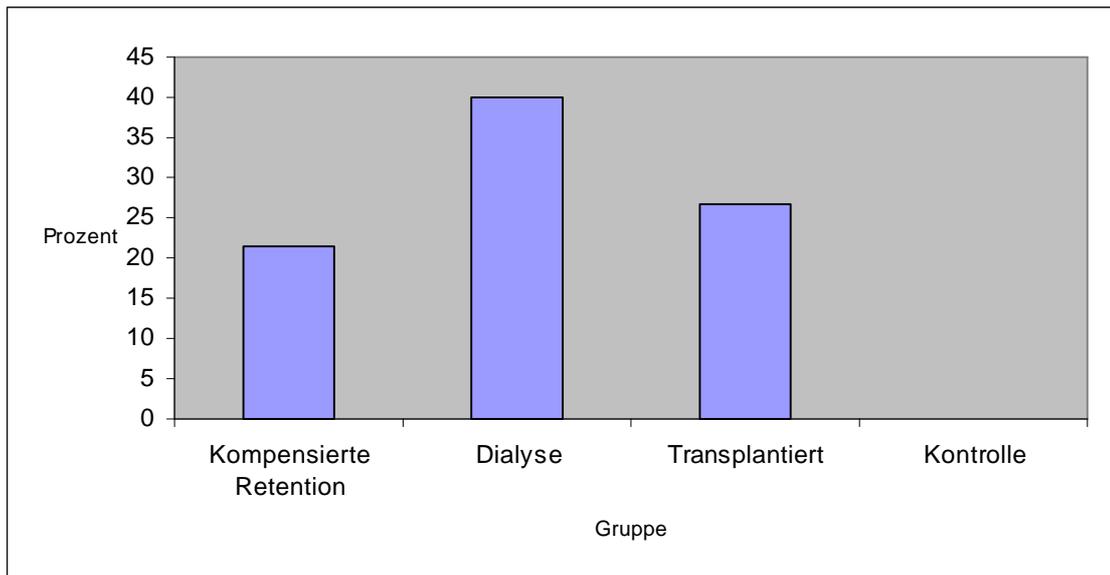


Abb.10: Prozentualer Anteil der Teilnehmer, die weniger als 80 Prozent der submaximalen Sollherzfrequenz (=200-Alter/Schläge pro min) erreichten

Alle Teilnehmer der Kontrollgruppe erreichten mindestens 80 Prozent der erwarteten submaximalen Sollherzfrequenz.

Unter dieser Marke blieben 40 Prozent der Dialysepflichtigen, 26 Prozent der Transplantierten und 21 Prozent der Niereninsuffizienten in kompensierter Retention.

3.2.2.6 Nicht-Erreichen von 70 Prozent der submaximalen Sollherzfrequenz

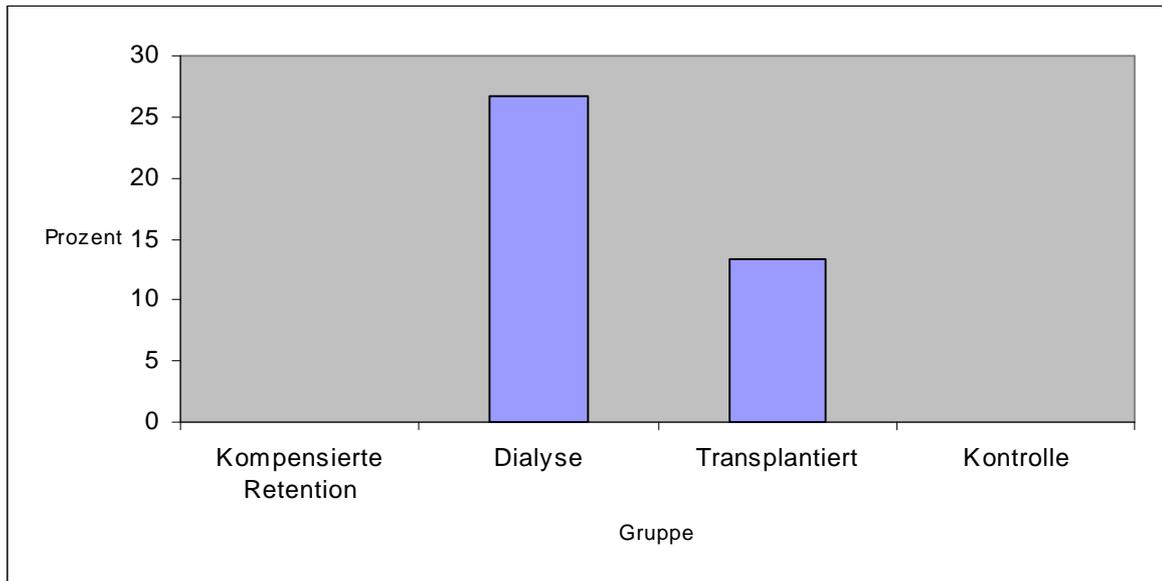


Abb.11: Prozentualer Anteil der Teilnehmer, die weniger als 70 % der submaximalen Sollherzfrequenz (200 - Alter/Schläge pro min) erreichten.

26 Prozent der Dialysepflichtigen und 13 Prozent der Transplantierten konnten ihre Herzfrequenz auf weniger als 70 Prozent der erwarteten submaximalen Herzfrequenz steigern.

3.2.3 Steigerung der Herzfrequenz von Ruhe zu Belastung

3.2.3.1 Frequenzspanne (Schläge/Minute)

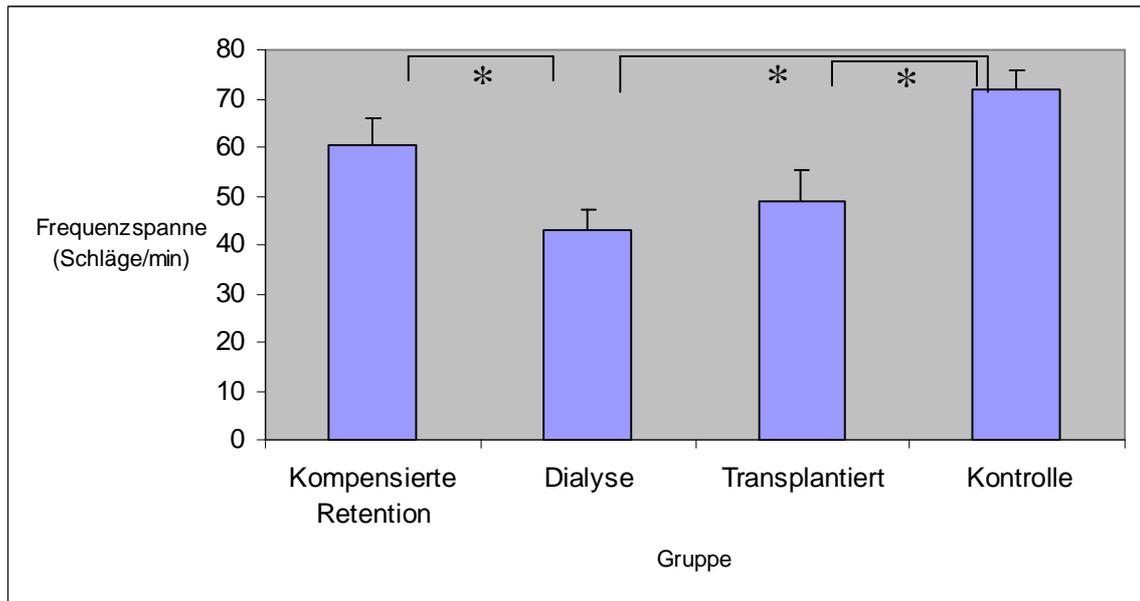


Abb.12: Steigerung der Herzfrequenz ausgehend von Ruhe bis zur maximal erreichten Belastung.
Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Nierengesunde erhöhten ihre Herzfrequenz bis zur maximalen Belastung um durchschnittlich 72 Schläge/min. Patienten in kompensierter Retention konnten ihre Herzfrequenz im Mittel um 60 Schläge/min, Transplantierte um 49 Schläge/min und Dialysepatienten um 43 Schläge/min steigern.

Statistische Signifikanz bestand zwischen Nierengesunden und Transplantierten ($p=0,003$), Nierengesunden und Dialysepatienten ($p=8 \cdot 10^{-6}$) sowie zwischen Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz und Dialysepatienten.

3.2.3.2 Frequenzspanne (Steigerung als Prozent von Ruhefrequenz)

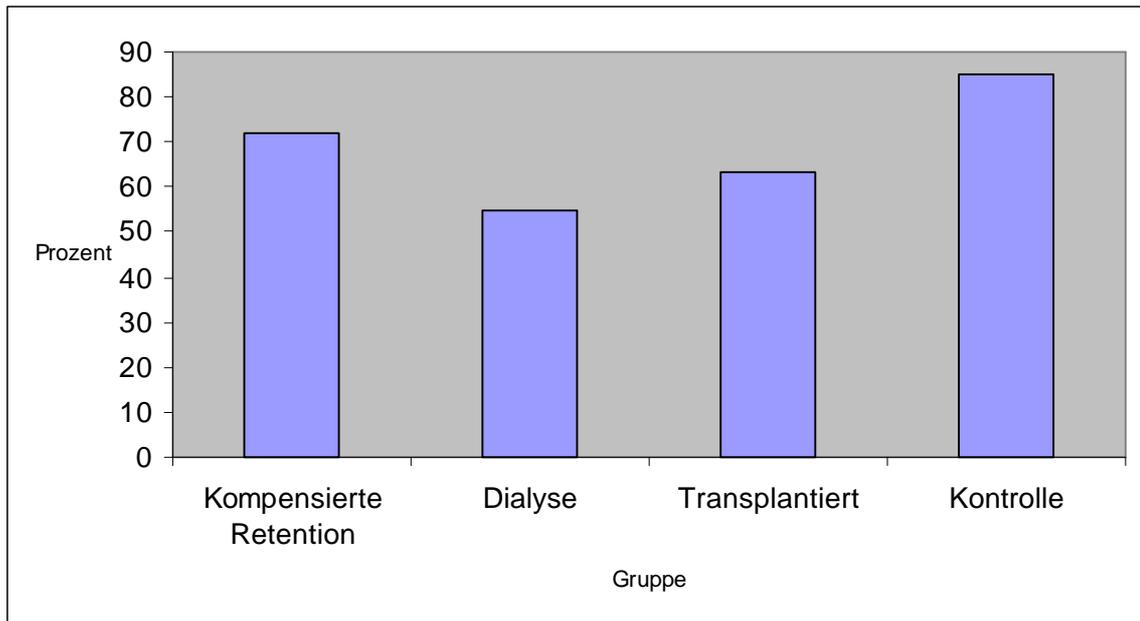


Abb.13: Steigerung der Herzfrequenz von Ruhe zu Belastung. Darstellung der Frequenzspanne als Prozent der Ausgangsfrequenz. Mittelwerte der einzelnen Gruppen.

Die Kontrollgruppe steigerte ihre Herzfrequenz im Mittel um 85 Prozent der Ausgangsfrequenz, Patienten in kompensierter Retention um durchschnittlich 71 Prozent, Transplantierte um 63 Prozent und Dialysepflichtige um 54 Prozent

3.2.3.2 Unfähigkeit, die Herzfrequenz um mehr als 40 Prozent der Ausgangsfrequenz zu steigern

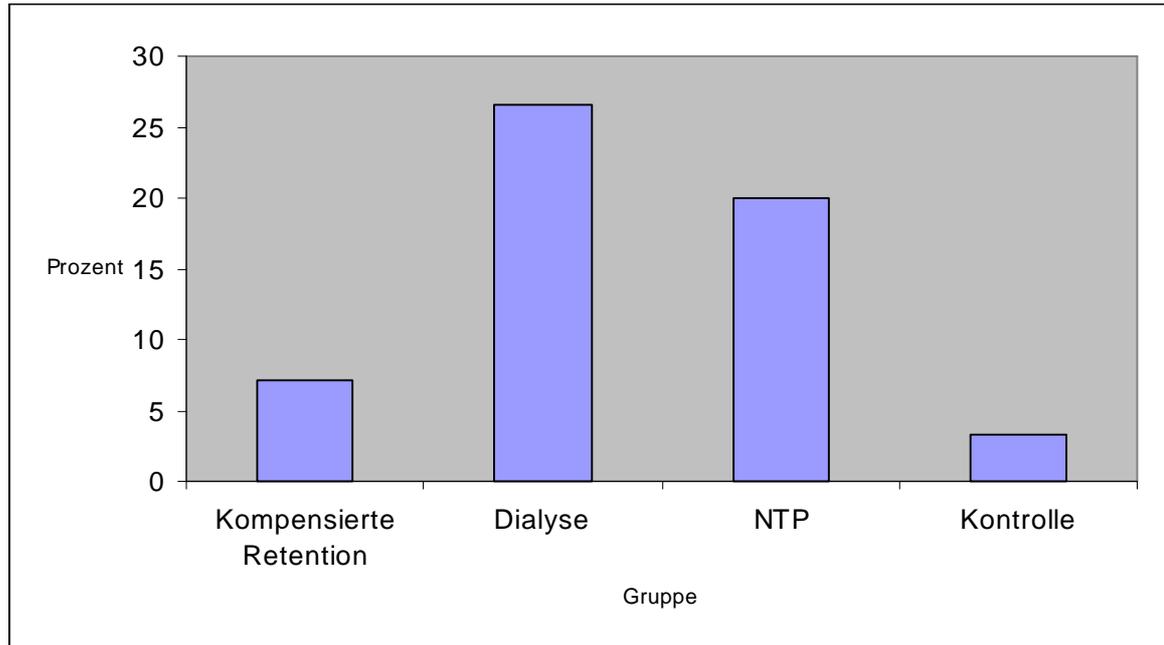


Abb.14: Prozentualer Anteil der Teilnehmer, die ihre Herzfrequenz um weniger als 40 Prozent der Ruheherzfrequenz steigerten.

Drei Prozent der Kontrollgruppe steigerten die Frequenz von Ruhe zu maximaler Belastung um weniger als 40 Prozent des Ausgangswertes. In der Gruppe der kompensierten Retention konnten 7 Prozent, unter den Transplantierten 20 Prozent und in der Dialysegruppe 26 Prozent die Herzfrequenz um weniger als 40 Prozent erhöhen.

3.2.4 Steigerung des Blutdrucks von Ruhe zu Belastung

3.2.4.1 Steigerung des Systolischen Blutdrucks

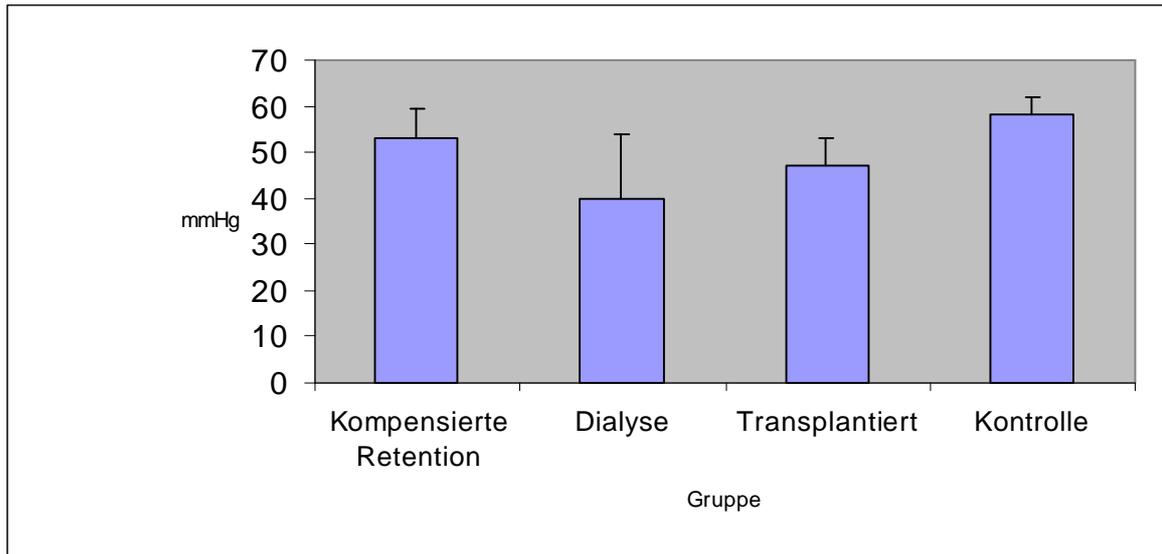


Abb.15: Steigerung des systolischen Blutdrucks von Ruhe zu maximaler Belastung. Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Die Kontrollgruppe steigerte den systolischen Blutdruck von Ruhe zu Belastung um durchschnittlich 58 mmHg, die Gruppe der kompensierten Retention um 53 mmHg, Transplantierte um 47 mmHg und die Dialysegruppe im Mittel um 40 mmHg. Der T-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

3.2.4.2 Steigerung in Prozent vom Ruhe-Blutdruck

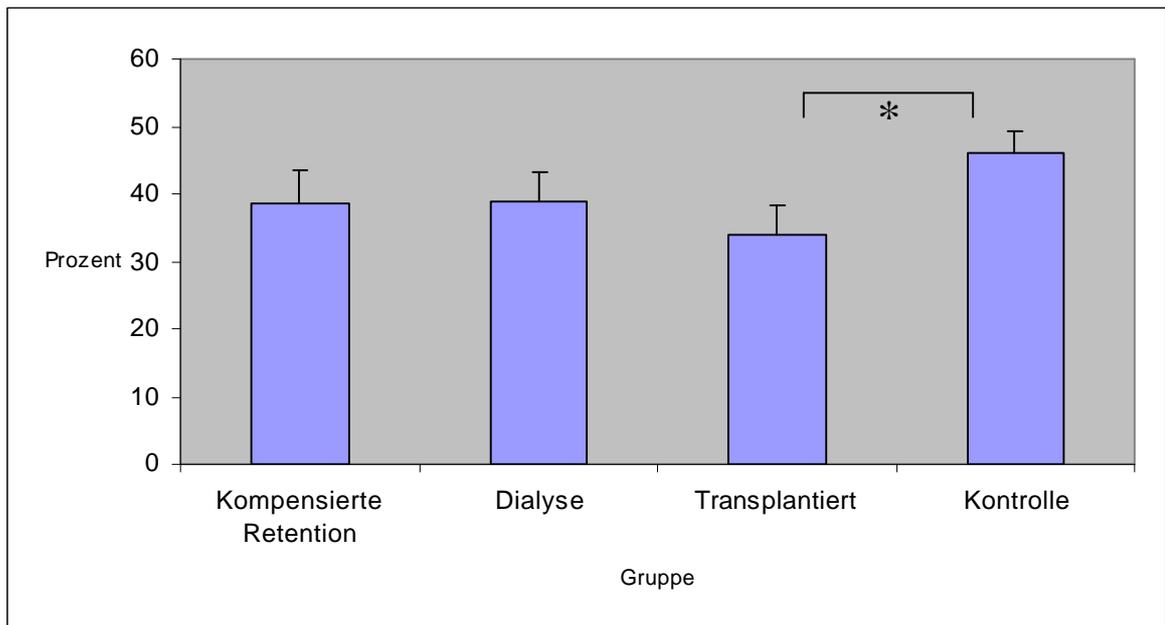


Abb.16: Steigerung des systolischen Blutdrucks von Ruhe zu Belastung, Darstellung als Prozent vom Ausgangswert (RR sys vor Belastung). Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Die Kontrollgruppe steigerte den systolischen Blutdruck im Mittel um 46 Prozent, Kompensierte Retention und Dialyse im Durchschnitt um 38 Prozent und die Gruppe der Nierentransplantierten um 33 Prozent. Dabei war der Unterschied zwischen Kontrolle und Transplantierten statistisch signifikant ($p=0,03$)

3.2.4.3 Steigerung des diastolischen Blutdrucks

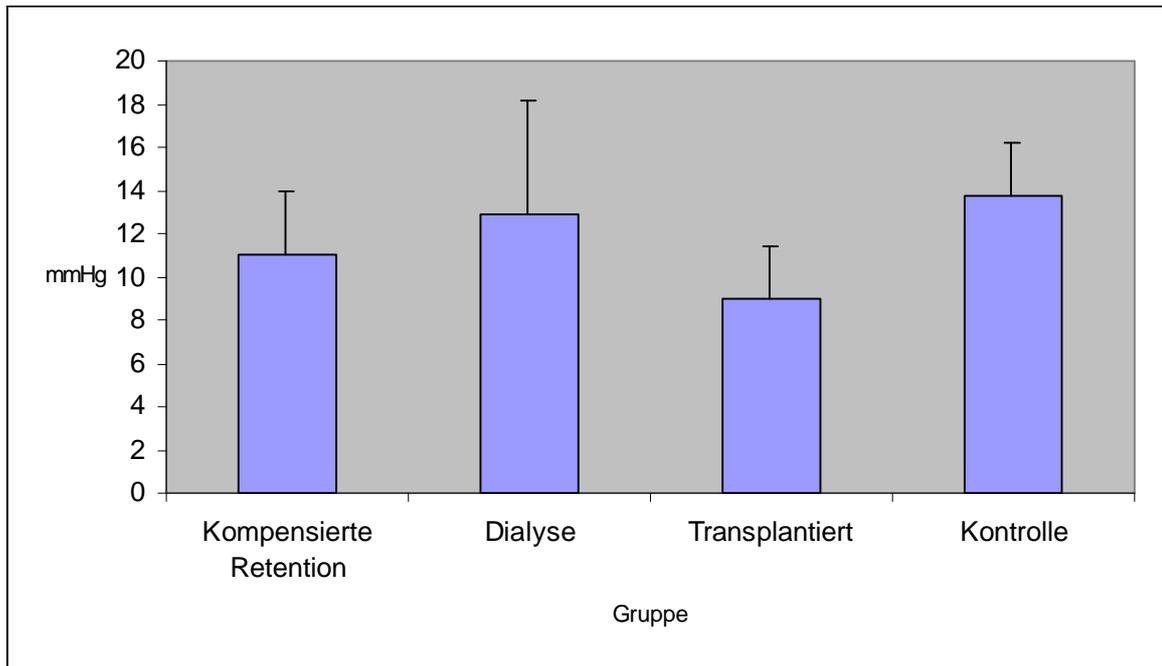


Abb.17: Steigerung des diastolischen Blutdrucks von Ruhe zu maximaler Belastung. Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Die Kontrollgruppe steigerte den diastolischen Blutdruck im Mittel um 13 mmHg, die Gruppe der kompensierten Retention um 11 mmHg, Transplantierte um 9 mmHg und Dialysepflichtige um 12 mmHg. Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht.

3.2.4.4 Steigerung des diastolischen Blutdrucks als Prozent des Ruhewerts

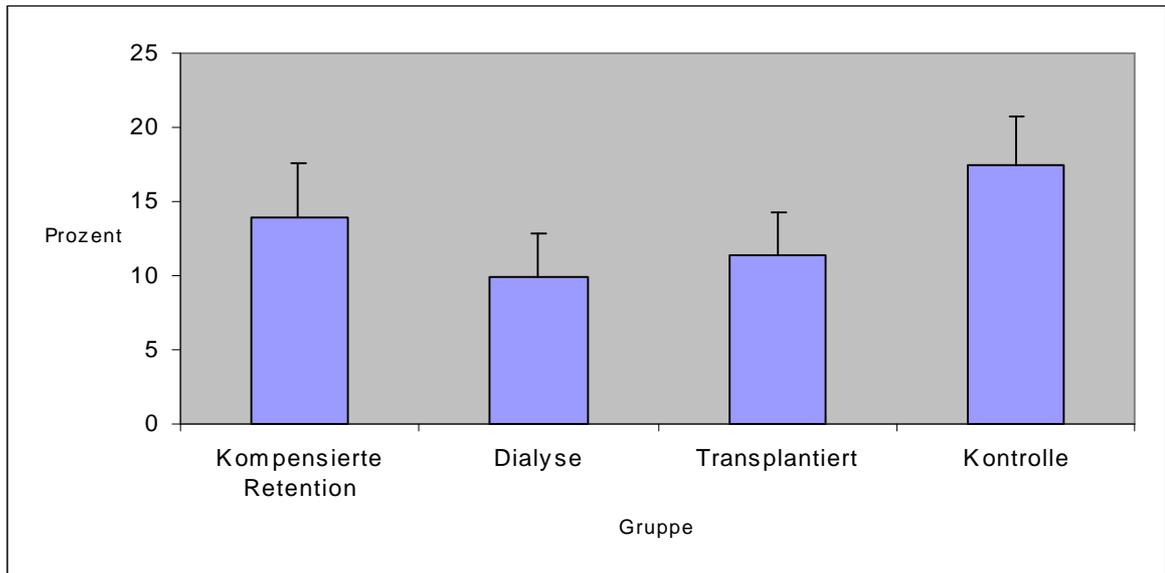


Abb.18: Steigerung des diastolischen Blutdrucks von Ruhe zu Belastung. Darstellung als Prozent vom Ausgangswert. Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Im Mittel steigerten Nierengesunde den diastolischen Blutdruck von Ruhe zu Belastung um 17 Prozent vom Ausgangswert, Patienten mit kompensierter Retention um 13 Prozent, Transplantierte um 11 Prozent und Dialysepflichtige um 9 Prozent. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

3.2.5 Chronotrope Reaktion

3.2.5.1 CR bei 50 Watt

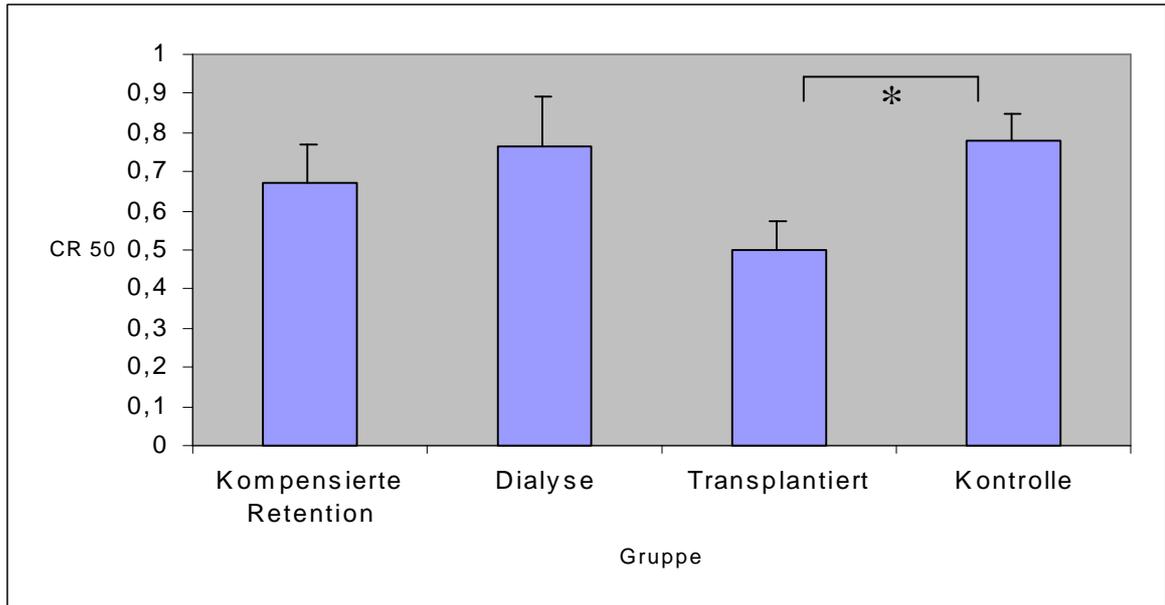


Abb.19: Chronotrope Reaktion bei einer Belastung von 50 Watt. Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Bei einer Ergometer-Leistung von 50 Watt wurde für Nierengesunde im Mittel eine Chronotrope Reaktion (CR) von 0,78 ermittelt. Für die Gruppe der kompensierten Retention lag dieser Wert bei 0,67, für Transplantierte bei 0,49 und für Dialysepatienten durchschnittlich bei 0,76. Ein statistisch relevanter Unterschied bestand zwischen der Kontrolle und der Gruppe der Nierentransplantierten ($p=0,008$).

3.2.5.2 CR bei 75 Watt

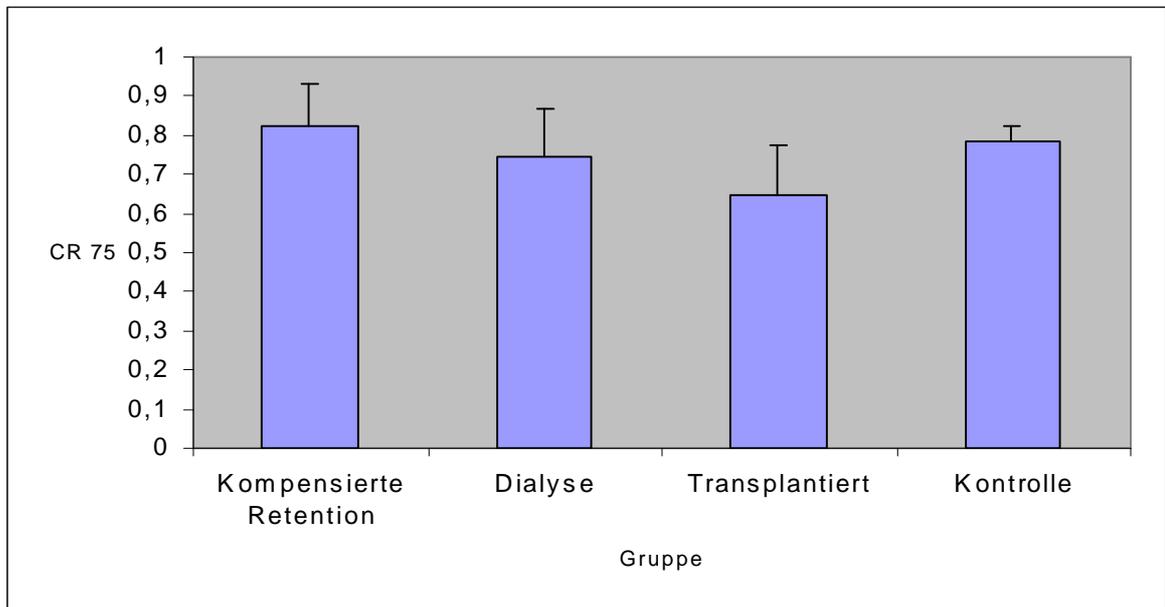


Abb.20: Chronotrope Reaktion bei einer Leistung von 75 Watt. Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Bei einer Ergometerleistung von 75 Watt wurde für Nierengesunde im Mittel eine CR von 0,78, für Patienten in kompensierter Retention von 0,82, für Transplantierte von 0,64 und für Dialysepatienten durchschnittlich von 0,74 ermittelt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

3.2.5.3 CR bei 100 Watt

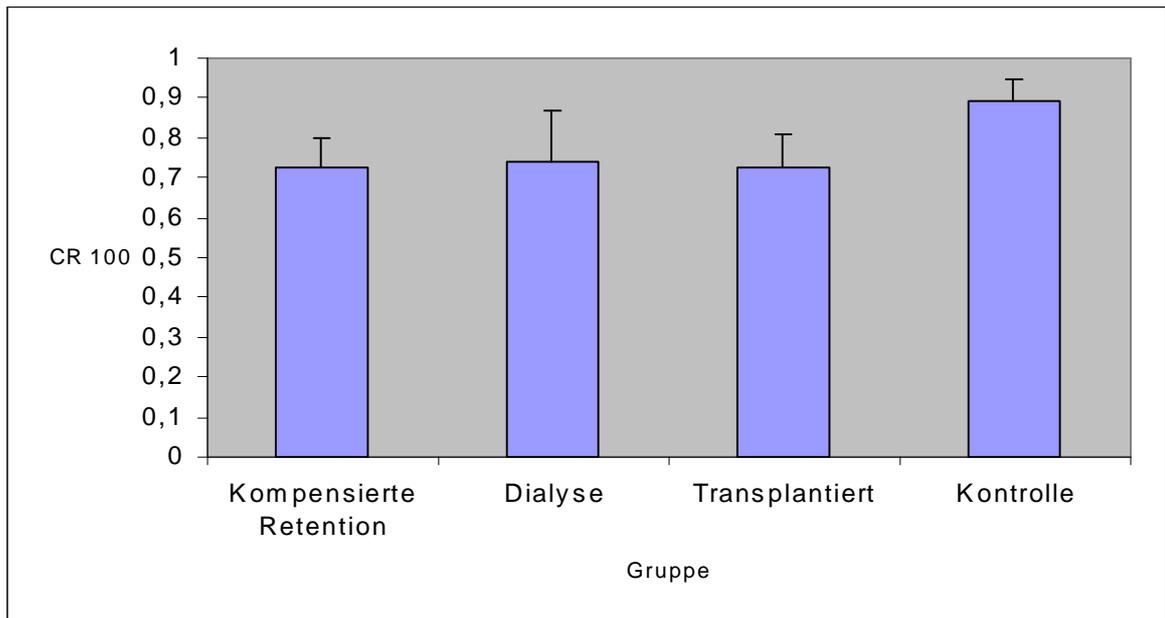


Abb.21: Chronotrope Reaktion bei einer Leistung von 100 Watt. Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Bei einer Ergometerleistung von 100 Watt wurde für Nierengesunde im Mittel ein Wert von 0,89, für Patienten in kompensierter Retention von 0,73, für Transplantierte von 0,72 und für Dialysepatienten von 0,74 ermittelt. Die Unterschiede zeigten sich im T-Test nicht signifikant.

3.2.5.4 CR bei maximal erreichter Belastung

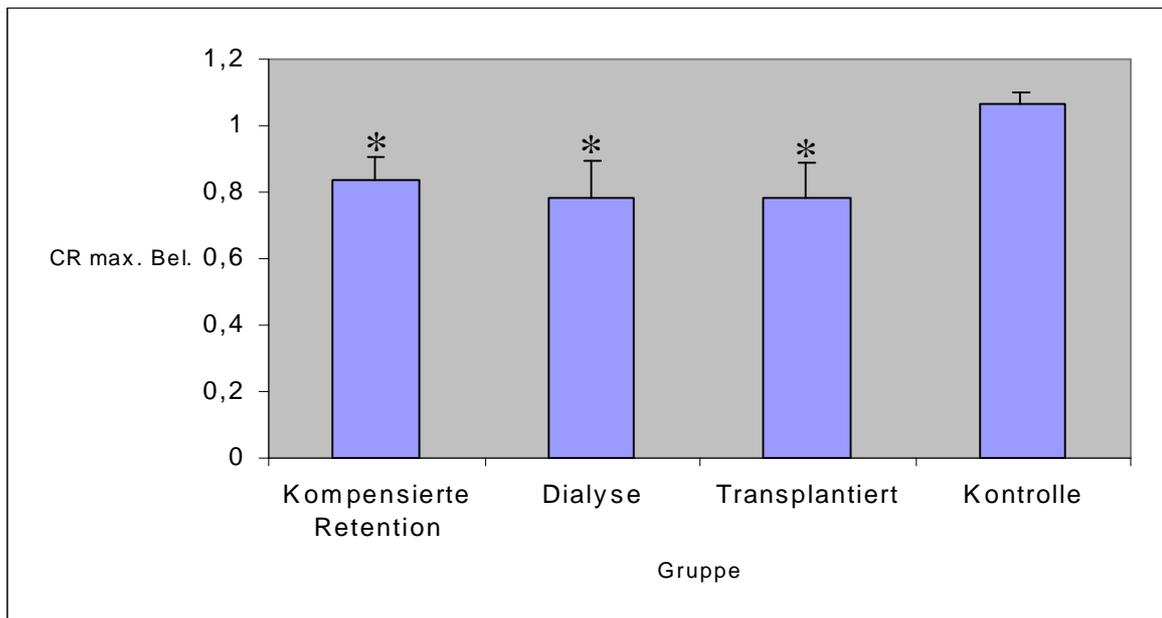


Abb.22: Chronotrope Reaktion bei jeweils maximal erreichter Belastung. Mittelwerte der einzelnen Gruppen +/- Standardfehler.

Bei individuell maximal erreichter Ergometerleistung errechnete sich für Nierengesunde durchschnittlich ein CR-Wert von 1,06, für Patienten in kompensierter Retention von 0,83, für Transplantierte und Dialysepatienten von 0,78. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben sich signifikante Unterschiede für die Gruppe der kompensierten Retention ($p=0,01$), die Transplantierten ($p=0,02$) und die Dialysegruppe ($p=0,02$).

3.2.5.5 Einteilung der Chronotropen Reaktion in Tertiale

In einem zweiten Schritt wurden die Patienten je nach individuell errechnetem CR-Wert bei einer Belastung von 100 Watt einem Tertial zugeordnet, welches die Qualität der Frequenzantwort näher charakterisiert:

1. Tertial: CR $> 1,1$ Hohe chronotrope Kompetenz
2. Tertial: CR $0,8 - 1,1$ Mittlere chronotrope Kompetenz
3. Tertial: CR $< 0,8$ Chronotrope Schwäche

Die Verteilung auf die einzelnen Tertiale wird im folgenden gruppenspezifisch dargestellt.

3.2.5.5.1 Kompensierte Retention

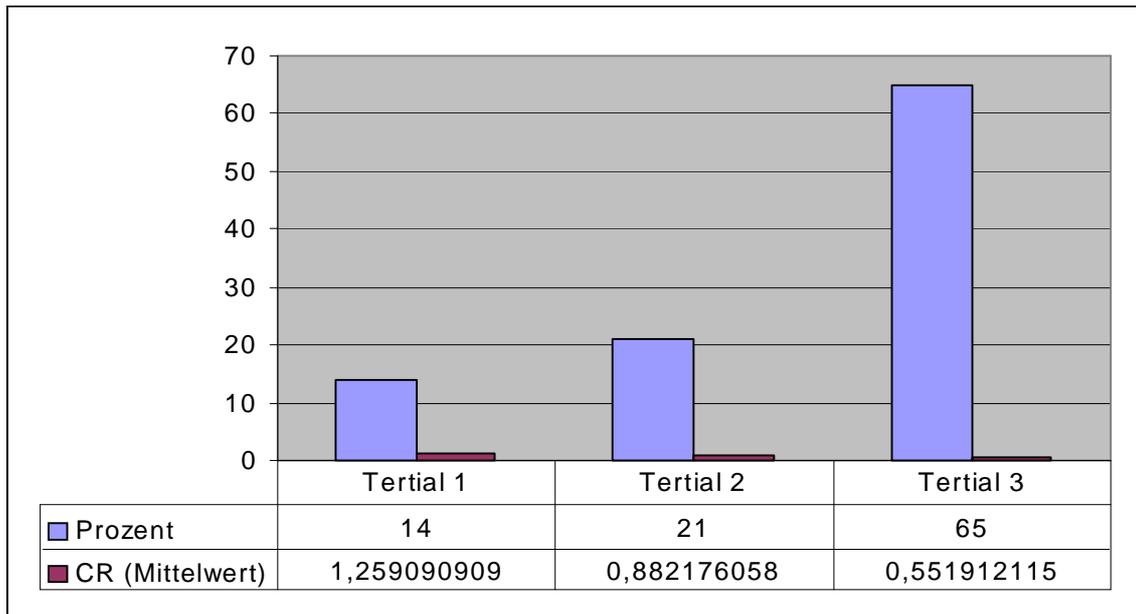


Abb.23: Prozentuale Verteilung der Gesamtgruppe „Kompensierte Retention“ auf die Tertiale, Durchschnitt der ermittelten CR-Werte im jeweiligen Tertial. Belastung: 100 Watt.

In der Gruppe der kompensierten Retention wurden 65 Prozent der Untersuchten mit einer durchschnittlichen Chronotropen Reaktion von 0,55 dem dritten Tertial entsprechend einer chronotropen Schwäche zugeordnet. 21 Prozent haben nach dieser Zuordnung mit einer mittleren CR von 0,88 eine mittlere chronotrope Kompetenz und 14 Prozent dieser Gruppe haben mit einer mittleren CR von 1,2 eine hohe chronotrope Kompetenz.

3.2.5.5.2 Dialyse

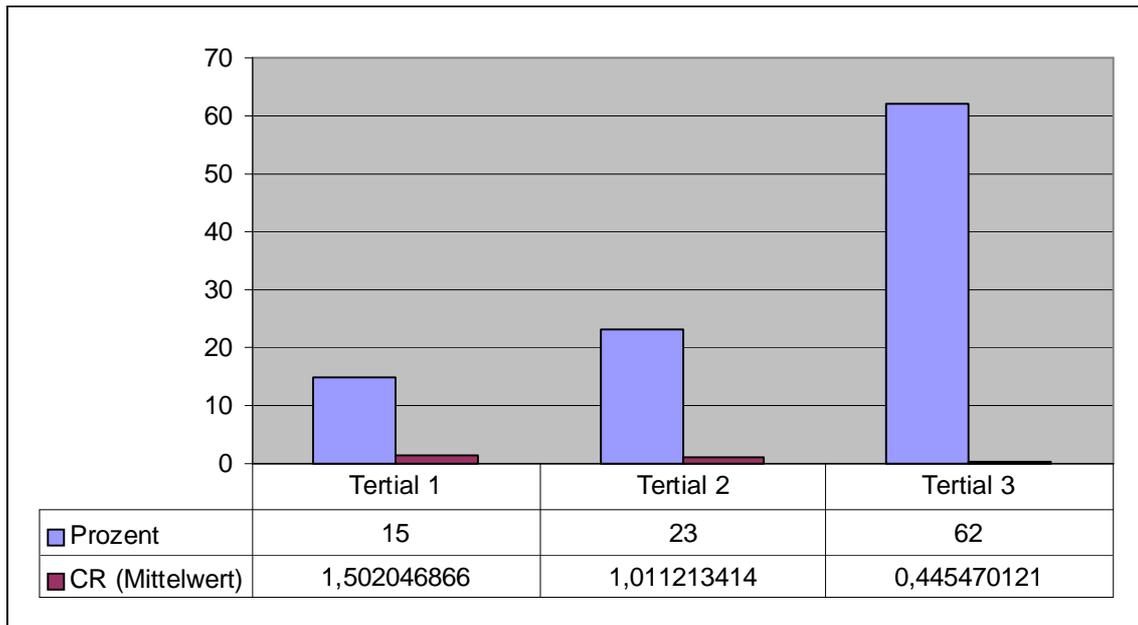


Abb.24: Prozentuale Verteilung der Gesamtgruppe „Dialyse“ auf die Tertiale; Durchschnitt der ermittelten CR-Werte im jeweiligen Tertial. Belastung: 100 Watt.

62 Prozent der Dialysepflichtigen werden mit einer mittleren chronotropen Reaktion von 0,44 einer chronotropen Schwäche zugeordnet. Eine mittlere chronotrope Kompetenz haben nach dieser Definition 23 Prozent dieser Gruppe und chronotrop kompetent sind 15 Prozent.

3.2.5.5.3 Transplantierte

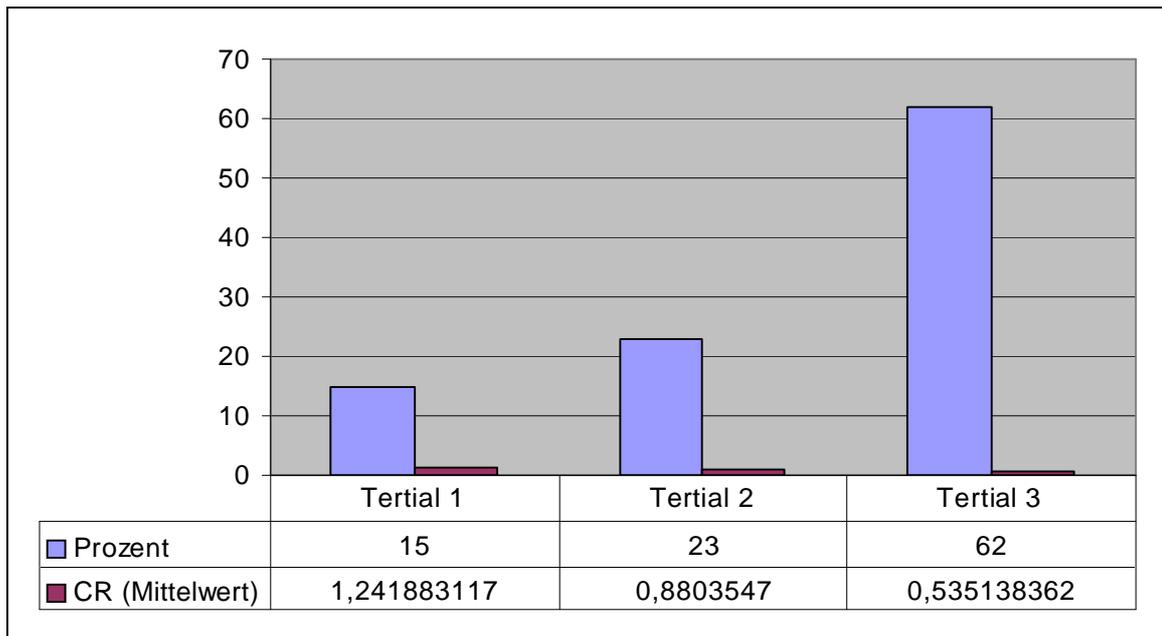


Abb.25: Prozentuale Verteilung der Gesamtgruppe „Nierentransplantierte“ auf die Tertiale; Durchschnitt der ermittelten CR-Werte im jeweiligen Tertial. Belastung: 100 Watt.

Die Verteilung der Teilnehmer auf die Tertiale erfolgt bei Transplantierten ähnlich der Dialysegruppe, wobei die durchschnittlich erreichten CR-Werte differieren und im zweiten und dritten Tertial deutlich höher im Vergleich zur Dialysegruppe liegen, während diejenigen mit hoher chronotroper Kompetenz im Durchschnitt einen geringeren CR-Wert haben.

3.2.5.5.4 Kontrolle

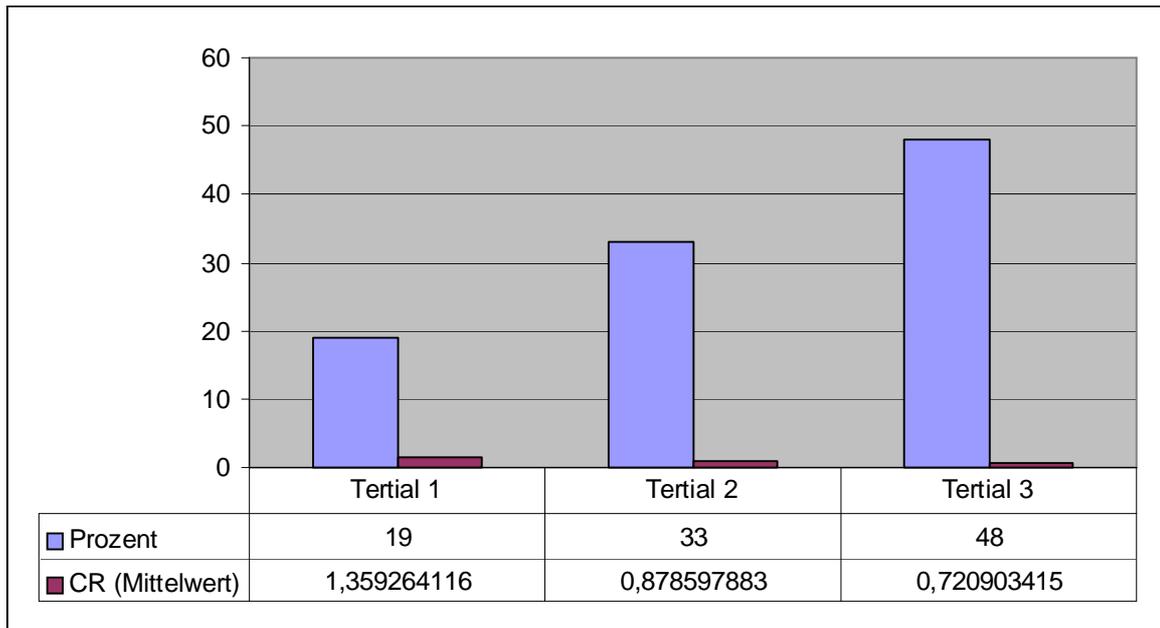


Abb.26: Prozentuale Verteilung der Gesamtgruppe „Nierengesunde“ auf die Tertiale; Durchschnitt der ermittelten CR-Werte im jeweiligen Tertial. Belastung: 100 Watt.

Im Vergleich zu allen Patienten mit Nierenerkrankung stellt die Kontrollgruppe die meisten Probanden mit hoher chronotroper Kompetenz, obwohl auch hier ein großer Teil entsprechend dem CR-Wert dem zweiten und dritten Tertial zugeordnet wird. Es fällt aber auf, daß die der mittleren und schwachen chronotropen Kompetenz Zugeordneten im Mittel deutlich höhere CR-Werte aufweisen als diejenigen der anderen Gruppen (siehe auch Abb. 27).

3.2.5.5.5 Vergleich der prozentualen Verteilung auf die Tertiale

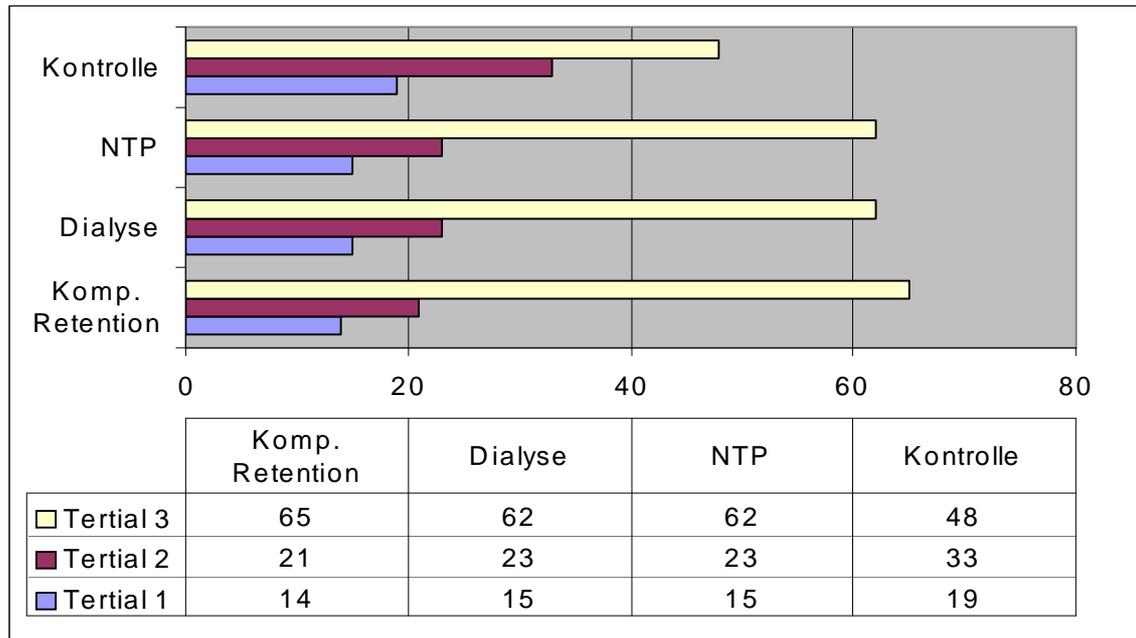


Abb.27: Gesamtdarstellung der Gruppenverteilung auf die CR-Tertiale bei 100 Watt

Aus allen Gruppen wird der größte Anteil der Teilnehmer dem dritten, dann absteigend dem zweiten und mit jeweils einer Minderheit dem ersten Tertial zugeordnet, wobei die Kontrollgruppe im Vergleich die höchste Anzahl an Teilnehmern mit hoher chronotroper Kompetenz und die niedrigste Anzahl an Teilnehmern mit chronotroper Schwäche stellt. Die Teilnehmer aus den Gruppen mit Nierenerkrankungen verteilen sich zu etwa gleichen Teilen mit absteigender Anzahl auf das dritte, zweite und erste Tertial.

3.2.5.5.6 Vergleich der durchschnittlich ermittelten CR-Werte

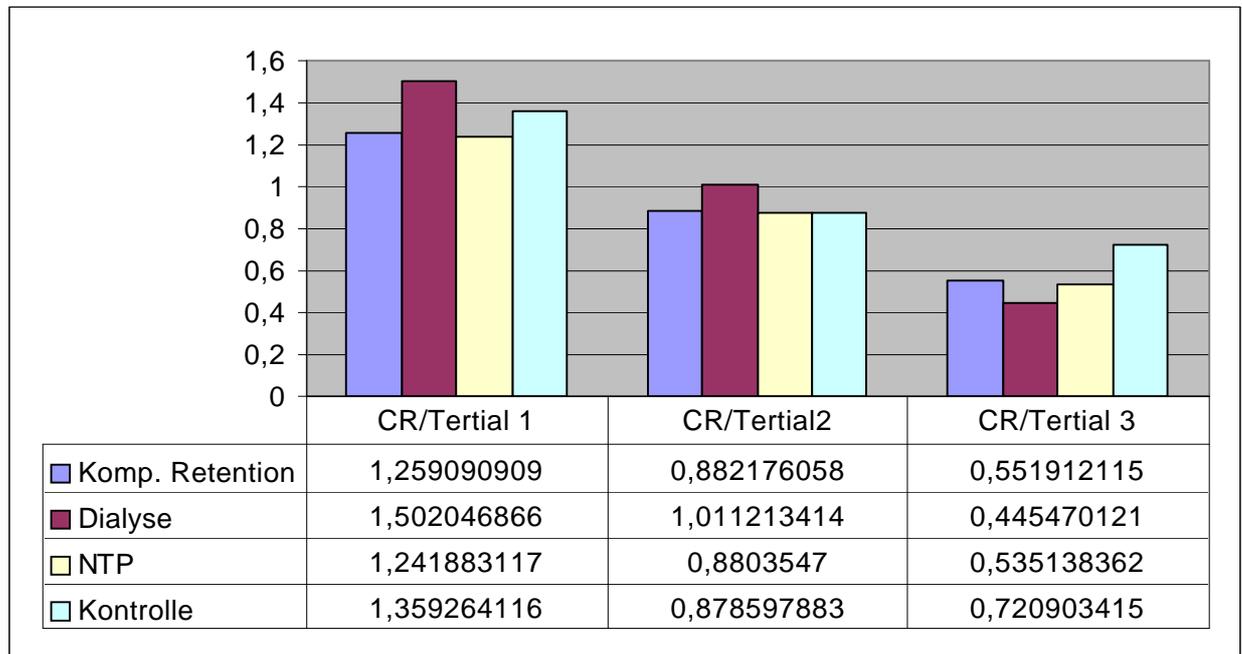


Abb.28: Durchschnittliche CR-Werte der einzelnen Gruppen bei 100 Watt nach Aufteilung in Tertiale

Im dritten Tertial fällt bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu den drei anderen Gruppen ein deutlich höherer mittlerer CR-Wert auf, statistisch signifikant ist dies im Speziellen gegenüber der Dialysegruppe ($p= 0,006$) und der Kompensierten Retention ($p=0,0002$).

3.2.5.5.7 Vergleich von durchschnittlichem Alter, Body-Mass-Index (BMI) und erreichter Solleistung

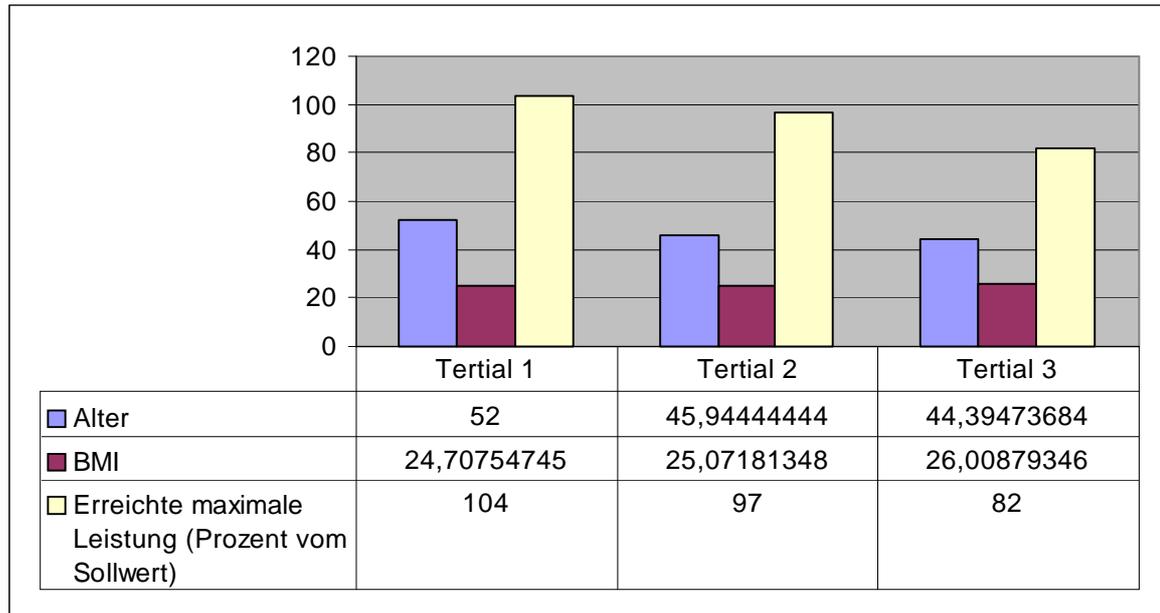


Abb.29: Mittelwerte von Alter, BMI und erreichter Solleistung der nach Tertialen zusammengefassten Patienten

1. Ergometerleistung

Teilnehmer, die aufgrund ihres CR-Wertes bei 100 Watt dem 3. Tertial zugeordnet wurden, erbrachten im Vergleich zu Teilnehmern, die dem 2. Tertial zugeordnet wurden, geringere Leistungen auf dem Ergometer als alters-, geschlechts- und gewichtsspezifisch erwartet. ($p=0,01$)

2. Alter und BMI

Im Bezug auf Alter und BMI ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Tertialen.

4 DISKUSSION

Die ersten Beschreibungen geringer Herzfrequenzsteigerung im Rahmen von Belastungsuntersuchungen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse stammen aus den frühen siebziger Jahren. Ellestad und Mitarbeiter [25] belasteten einen 51-jährigen, scheinbar gesunden Mann mit guter Leistung auf dem Ergometer ohne ST-Strecken-Veränderungen oder Pectangina, aber mit einer maximal erreichten Herzfrequenz von nur 110 Schlägen pro Minute, zunächst im Rahmen seines athletischen Trainingszustandes gedeutet. Er verstarb plötzlich innerhalb eines kurzen Zeitraumes nach der Untersuchung, und die Autopsie offenbarte eine fortgeschrittene koronare Herzerkrankung mit jeweils 80-prozentigen Stenosierungen von RIVA und Ramus circumflexus. Die daraufhin gezielte Suche in den Datenbanken von Belastungsuntersuchungen ergab ein größeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit niedriger Frequenzantwort im Vergleich zu Patienten mit ischämischer ST-Strecken-Senkung. Der Begriff „Chronotrope Inkompetenz“ war geboren und subsummierte eine Anzahl verschiedener Patienten-Kohorten mit einer reduzierten Herzfrequenzantwort auf Belastungsuntersuchungen. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Hinkle und Mitarbeiter [37], Rubinstein und Mitarbeiter [73], Eckberg und Mitarbeiter [23] und weitere Autoren [8,35,63].

Seither ist das Phänomen der Chronotropen Inkompetenz für verschiedene Patientenkohorten untersucht worden.

In der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen im Vergleich zu Nierengesunden eine erhöhte Prävalenz von chronotroper Inkompetenz als anerkannter kardiovaskulärer Risikofaktor besteht.

Darüberhinaus interessierte es, ob eine chronotrope Schwäche bei Nierentransplantierten in geringerer Ausprägung vorhanden ist als bei Dialysepatienten.

Grundlage dieser Untersuchung war ein Belastungstest auf dem Fahrradergometer. Als Kriterien für die Ausbelastung galten sowohl klinische Parameter (Erreichen der

Zielherzfrequenz) als auch die von den Teilnehmern glaubhaft versicherte maximale körperliche Erschöpfung [28].

Im Vergleich zu einem (geschlechts-, alters- und gewichtsbezogen) definierten Zielwert für die erwartete Leistung in Watt erreichten Nierengesunde im Durchschnitt 100 Prozent der erwarteten Leistung. Die erwartete Leistung wurde nicht erbracht von Patienten in kompensierter Retention (im Mittel 87 Prozent des Zielwerts), Transplantierten (im Mittel 83 Prozent) und Dialysepatienten (im Mittel 66 Prozent). Auch aus anderen Arbeiten ist das Phänomen der verminderten Belastungsfähigkeit vor allem bei Dialysepatienten bekannt: Konstantinidou [49] und Mitarbeiter beschäftigten sich mit der Verbesserung der Leistungsfähigkeit eben solcher Patienten. Demnach wird die Leistungsfähigkeit erheblich durch den Trainingszustand beeinflusst, der nach Untersuchungen durch Deligiannis und Mitarbeiter auch Einfluß auf die Funktion des kardialen autonomen Nervensystems hat. In der beschriebenen Studie [20] konnte bei Hämodialyse-Patienten nach einem 6-monatigen Trainingsprogramm neben einer Steigerung der Leistungskraft (Dauer einer Belastungsuntersuchung) eine Erhöhung der kardialen vagalen Aktivität dokumentiert werden. Cashion und Mitarbeiter benannten körperliches Training als einen Faktor, der nicht nur mit verbesserter autonomer Aktivität assoziiert sei, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz positiv beeinflusse [15]. Ob durch Training neben der verbesserten Leistungsfähigkeit und Sauerstoffaufnahme auch die maximale Herzfrequenz gesteigert wird, war bisher nicht Gegenstand der Untersuchungen. Da ein positives Trainingsergebnis auf die Herzfrequenzvariabilität solcher Patienten aber bekannt ist [20], wäre ein ähnlicher Effekt auf die chronotrope Kompetenz nicht unwahrscheinlich und Untersuchungen diesbezüglich von Interesse. Ein unzureichender Trainingszustand vor allem bei Dialysepatienten (die durch eine erhöhte Komorbidität häufig leistungsgemindert sind) könnte also eine mögliche Fehlerquelle in Bezug auf die hier gemessene Frequenzantwort sein.

Die Beurteilung der Herzfrequenzantwort auf Belastung erfolgte nach **drei Kriterien**, die schon in der „Framingham Heart Study“ sowohl mit der Gesamtmortalität als auch mit dem Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit korrelierten [54]:

1. Erreichen der Sollherzfrequenz

2. Steigerung der Herzfrequenz von Ruhe zu Belastung

3. Berechnung der chronotropen Reaktion (CR)

1. Zunächst wurde geprüft, inwieweit die Patienten unter Belastung die alters- und geschlechtsspezifische **Sollherzfrequenz** erreichten.

Probanden der Kontrollgruppe erreichten am häufigsten die Zielherzfrequenz, gefolgt von Patienten mit Niereninsuffizienz in kompensierter Retention und Nierentransplantierten, während Dialysepatienten im Durchschnitt unter der erwarteten Herzfrequenz blieben.

Im Bezug auf die wichtigsten Einflußfaktoren wie Alter und BMI unterschieden sich die Dialysepatienten lediglich durch ein Kriterium signifikant von den Vergleichsgruppen: durch eine Anämie mit durchschnittlich signifikant niedrigeren Hb-Werten als alle anderen Teilnehmer. Lewis und Mitarbeiter untersuchten, inwiefern sich die Behandlung einer Anämie mit Erythropoetin bei Dialysepatienten auf die Hämodynamik bei Belastungsuntersuchungen auswirkte. Eine Anhebung der Hämoglobin- Konzentration um 59 Prozent von durchschnittlich 7,0 +/-1,2 auf 11,1 +/- 1,1 g/dl war mit einer gesteigerten Belastungsdauer (41 Prozent) sowie einer vermehrten Sauerstoffaufnahme (34 Prozent) assoziiert. Obwohl die Ruheherzfrequenz signifikant gesenkt wurde, blieb die unter maximaler Belastung erreichte Herzfrequenz unverändert [56], so dass der Faktor Anämie in Bezug auf die maximale Belastungsherzfrequenz keine wesentliche Rolle zu spielen scheint.

Wie oben angemerkt verbleibt die verminderte Leistungsfähigkeit als mögliche Ursache für die erniedrigte Frequenzantwort zu diskutieren. Zusätzlich ist zu beachten, dass die Bestimmung der CI als Prozentsatz der maximalen Sollfrequenz mit einer Fehlerbreite verbunden ist, da die Streuung der maximalen Sollfrequenz erheblich ist [61]. Diese Aussage betrifft naturgemäß auch die Berücksichtigung der 80-Prozent und 70-Prozent-Empfehlungen. Dennoch ist eine Tendenz aus dem Vergleich der untersuchten Gruppen deutlich erkennbar und als relative Aussage zu bewerten.

2. Die **Frequenzspanne** errechnet sich aus der Differenz der Herzfrequenz bei individuell maximal erreichter Leistung auf dem Ergometer und der Ruheherzfrequenz.

Für einige Untersuchungen wurde ein Frequenzanstieg um weniger als 40 Prozent von der Ruheherzfrequenz als Kriterium einer chronotropen Inkompetenz herangezogen [74]

Dialysepatienten zeigten - gefolgt von Nierentransplantierten - die geringsten Frequenzanstiegsraten, während Patienten in kompensierter Retention die Herzfrequenz zu 93 Prozent um wenigstens 40 Prozent des Ruhewertes erhöhen konnten und nahe an den Ergebnissen der Kontrollgruppe lagen.

3. Die Berechnung der **Chronotropen Reaktion** beinhaltet die Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und individuell erreichter Leistung auf dem Fahrradergometer. Sie kann zu jeder Stufe der Belastung ausgerechnet werden. Hier erfolgte die Berechnung bei 50, 75 und 100 Watt Ergometerleistung, um möglichst viele Teilnehmer miteinander vergleichen zu können. Außerdem wurde die chronotrope Reaktion für die jeweils höchste erreichte Belastungsstufe der einzelnen Teilnehmer bestimmt. Zur weiteren Differenzierung erfolgte die Einteilung in Tertiale:

1. Tertial CR $> 1,1$ Hohe chronotrope Kompetenz
2. Tertial CR $0,8 - 1,1$ Mittlere chronotrope Kompetenz
3. Tertial CR $< 0,8$ Chronotrope Schwäche

Die individuell erreichte Höchstleistung auf dem Ergometer gilt nach den Richtlinien (Exercise Standards, [28]) als maximale Belastung, auch wenn objektive Kriterien wie zum Beispiel die erwartete Sollherzfrequenz nicht erreicht wurden, sondern subjektive Zeichen der Ausbelastung (glaubhaft versicherte Erschöpfung des Probanden) zum Abbruch der Untersuchung führten. Dies führt zu erheblichen Unterschieden in Bezug auf die erreichte maximale Ergometerleistung der zu vergleichenden Probanden.

Nahezu alle Teilnehmer erreichten eine Leistung von 100 Watt auf dem Fahrradergometer, so dass die erreichten Werte auf dieser Stufe direkt vergleichbar sind.

Dialysepatienten zeigten bei 100 Watt ähnlich wie Nierentransplantierte zu 38 Prozent chronotrope Kompetenz. Der Anteil der Dialysepatienten, die dem ersten Tertial zugeordnet wurden, hatte im Durchschnitt einen überraschend hohen CR-Wert (1,5, im Vergleich: mittlerer CR-Wert der Transplantierten im ersten Tertial: 1,2), und auch die dem zweiten Tertial zugeordneten erreichten im Mittel höhere CR-Werte (Dialysepatienten im Mittel 1,0; Transplantierte im Durchschnitt 0,88). Als nicht chronotrop kompetent und somit dem dritten Tertial zugehörig zeigten sich jeweils 65 Prozent beider Gruppen, hier lagen die gemittelten CR-Werte der Dialysegruppe deutlich, wenn auch nicht statistisch signifikant unter denen der Nierentransplantierten (0,45 versus 0,54).

Schon bei Betrachtung der Nierengesunden fällt ein relativ hoher Prozentsatz von Teilnehmern mit „chronotroper Schwäche“ auf, legt man die oben genannte Einteilung zugrunde. Auch andere Arbeitsgruppen fanden Zeichen der chronotropen Schwäche in scheinbar „gesunden“ Kollektiven: So beschreiben Lauer und Mitarbeiter [52] das Vorkommen einer verminderten Frequenzantwort (gemessen an der Unfähigkeit, 85 Prozent der erwarteten Zielherzfrequenz zu erreichen) bei 11 Prozent der untersuchten Gruppe und 26 Prozent wiesen einen verminderten chronotropen Index (CR) auf. Andere Autoren fanden eine erhöhte Inzidenz von chronotroper Schwäche unter gesunden Rauchern [76] – ein Faktor, der in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde.

Der Mittelwert der errechneten CR-Werte für die hier hinzugezogene Kontrollgruppe lag allerdings im Vergleich zu den anderen drei Gruppen signifikant höher, so dass zu diskutieren ist, ob die Grenze zwischen zweitem und drittem Tertial suboptimal gewählt wurde. Deutlich wird in jedem Fall, dass selbst im dritten Tertial ein Unterschied in der Frequenzantwort zwischen Nierengesunden und Patienten mit Nierenerkrankung besteht.

Wenn die chronotrope Reaktion Auskunft über die individuelle Frequenzantwort auf jeder Stufe der Belastung ohne Einfluß von Alter, Geschlecht und BMI liefern soll, darf es zwischen Teilnehmern mit den hier zugrundegelegten Definitionen von hoher bzw. niedriger chronotroper Kompetenz bezüglich dieser Einflussfaktoren keine Unterschiede geben. In Abbildung 27 ist dargestellt, dass sich die Probanden mit hoher

chronotroper Kompetenz (Tertial 1) statistisch in Bezug auf Alter, Geschlecht und BMI nicht von denen mit mittlerer Kompetenz oder Probanden mit chronotroper Schwäche unterscheiden.

In Bezug auf die alters-, gewichts- und geschlechtsspezifisch erwartete Ergometerleistung fiel ein signifikanter Unterschied zwischen zweitem und drittem Tertial auf: Patienten, die aufgrund ihrer CR-Werte bei 100 Watt dem dritten Tertial zugeordnet wurden, erbrachten im Vergleich zu Teilnehmern, die dem 2. Tertial zugeordnet wurden, geringere Leistungen auf dem Ergometer als erwartet ($p=0,01$). Hier stellt sich die Frage, ob ein besserer Trainingszustand mit einer höheren Leistung auf dem Ergometer zu anderen Ergebnissen geführt hätte – an dieser Stelle sei an die Untersuchung von Cashion und Mitarbeitern [15] erinnert.

Wilkoff und Mitarbeiter [82] schließen solche Fehlerquellen in ihrer Definition der chronotropen Reaktion durch eine Behauptung aus: die lineare Beziehung der Herzfrequenzreserve zu metabolischer Reserve. Die Aufzeichnung der aus beiden Parametern gebildeten Quotienten soll demnach eine Gerade mit Null-Durchgang und einer Regression von 1 bilden. Aufgrund dieser Eigenschaft gehen die Autoren auch dann von einem aussagekräftigen Quotienten aus, sollte die Leistung im Belastungstest submaximal verblieben sein.

In dieser Untersuchung fällt auf, dass die errechneten CR-Werte als Quotient aus Herzfrequenz-Reserve und metabolischer Reserve der einzelnen Probanden während unterschiedlicher Belastungsstufen durchaus differiert. Als Funktionskurve aufgezeichnet ergäbe sich nur selten eine Lineare neben einer Vielzahl unterschiedlich verlaufender Kurven.

Letzteres entspricht der Auffassung anderer Autoren [51,61], wonach die Herzfrequenzreaktion unter Belastung im Rahmen der chronotropen Schwäche nach unterschiedlichen Mustern verläuft (siehe Grafik 1, Seite 10). Ein rascher Anstieg zu Beginn der Belastung mit dann unzureichender Steigerung kann ebenso Ausdruck einer CI sein wie das kontinuierliche Unterschreiten der Soll-Herzfrequenz oder gar einem Wechsel zwischen steigender und fallender Herzfrequenzen während der Untersuchung. Nach diesen Kenntnissen scheint die Berechnung der Chronotropen Reaktion auf einer

Belastungsstufe allein zur Diagnose einer Chronotropen Inkompetenz unzureichend zu sein.

Zusammenfassend betrachtet erbrachten Nierengesunde im Mittel 100 Prozent der erwarteten Ergometerleistung und sind bei jeweils erbrachter Maximalleistung als chronotrop kompetent zu bewerten. Bei einer Leistung von 100 Watt lag der prozentuale Anteil der chronotrop Kompetenten bei nur 52 Prozent, wobei zu berücksichtigen ist, dass die 48 Prozent - nominell einer chronotropen Schwäche zugeordnet – signifikant höhere CR-Werte aufweisen als die Vergleichsgruppen mit Nierenerkrankungen.

Patienten in kompensierter Retention zeigten sich bei individuell erbrachter Höchstleistung im Durchschnitt chronotrop kompetent. Bei 100 Watt waren im Vergleich zu Dialysepatienten und Transplantierten sowohl der prozentuale Anteil chronotrop kompetenter Teilnehmer als auch die durchschnittlichen CR-Werte geringer.

Bei individueller Höchstleistung wurden sowohl für Transplantierte als auch für Dialysepatienten durchschnittliche CR-Werte mit Zuordnung zum dritten Tertial im Sinne einer chronotropen Schwäche ermittelt.

Ähnliche Ergebnisse finden sich auch für Patienten mit Diabetes mellitus. So war die Prävalenz einer chronotropen Inkompetenz bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Monat nach erlittenem Herzinfarkt wesentlich höher als bei solchen ohne Diabetes, obwohl deren kardiale Ruhefunktion jeweils vergleichbar war [41]. Die Veränderungen, die bei chronischen Nierenerkrankungen ein gestörtes ANS vermuten lassen, treten auch bei Diabetes-Patienten auf: Orthostatische Hypotonie, eine verminderte Herzfrequenz bei maximaler Belastung und erniedrigte Epinephrin- und Nor-Epinephrin-Werte während Belastung sind nur einige der gemessenen Parameter [27]. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz *und* Diabetes mellitus traten diese Auffälligkeiten im Vergleich zu solchen mit Niereninsuffizienz ohne Diabetes besonders deutlich hervor [15]. In die hiesige Untersuchung wurden nur Patienten ohne diabetische Stoffwechsellage eingeschlossen, damit eine tendentielle Aussage über die Korrelation von chronotroper Schwäche und Schweregrad der Niereninsuffizienz möglich ist.

Nach allen drei Kriterien erreicht jeweils die Dialysegruppe die geringsten Ergebnisse. Dialysepatienten sind im Bezug auf autonome Dysregulation mehrfach in anderer Weise untersucht worden: So wurde zum Beispiel neben verminderter Herzfrequenzvariabilität auch eine verminderte Blutdruckvariabilität gemessen [55,47], eine Störung im Bereich des Barorezeptorreflexes scheint eine bedeutende Rolle zu spielen und wurde auch für andere Patienten mit chronotroper Schwäche untersucht, so zum Beispiel für Patienten mit koronarer Herzkrankheit [6,32]

Nierentransplantierte haben neben den Dialysepflichtigen nur diskrete, aber tendentiell doch höhere Frequenzantworten auf Belastung. Die positive Beeinflussung der Nierentransplantation auf das autonome Nervensystem beschreiben auch andere Arbeitsgruppen. Neben einer Steigerung der kardialen sympathischen Innervation [50] wird auch eine Verbesserung der Leistungskapazität, der maximalen Sauerstoffaufnahme und der maximal erreichten Herzfrequenz kurz nach Nierentransplantation beschrieben [68], ähnliche Ergebnisse zeigen sich nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation [2]

Niereninsuffiziente in kompensierter Retention zeigen eine Neigung zur chronotropen Inkompetenz und liegen mit ihren Ergebnissen der Vergleichsgruppe aus Nierengesunden am Nächsten.

Neben der Nierenerkrankung ist nach Ergebnissen von Di Leo und Mitarbeitern noch ein anderer Faktor entscheidend für das Auftreten von Störungen im Bereich des kardialen autonomen Nervensystems: In der beschriebenen Studie korrelierte das Vorhandensein autonomer Funktionsschädigungen mit der Kombination aus chronischer Nierenerkrankung und steigendem Alter; Patienten mit chronischer Nierenerkrankung jenseits des 65. Lebensjahres zeigten wesentlich höhere Prävalenzen (gemessen an der Herzfrequenzvariabilität durch Spektral-Analyse) als solche, die das 65. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten [21]. In der hiesigen Untersuchung (Durchschnittsalter 46 +/- 13 Lebensjahre) ergaben sich keine signifikanten Alters-Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der drei hier verwendeten Berechnungsmethoden das vermehrte Vorkommen von chronotroper Inkompetenz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Vergleich zum gesunden Kollektiv. Im

Einklang mit anderen Studien zu autonomer kardialer Dysfunktion zeigt sich die höchste Prävalenz bei dialysepflichtigen Patienten, Patienten nach Transplantation zeigen geringfügig bessere Ergebnisse. Die Ergebnisse sind in Bezug auf Alter und BMI vergleichbar, eine signifikante Anämie bei Dialysepatienten hat in anderen Studien nicht zu einer Veränderung der Herzfrequenzantwort auf Belastung geführt und kann daher vernachlässigt werden. Die verminderte Leistungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer bei Dialysepatienten ist ein relevanter Faktor, da bezugnehmend auf Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen durch körperliches Training neben einer erhöhten Belastungsdauer eventuell auch eine Steigerung der kardialen autonomen Nervenfunktion und der chronotropen Reaktion zu erwarten ist.

Diese Aussagen sind vereinbar mit dem Wissen um Alterationen des kardialen autonomen Nervensystems bei Niereninsuffizienz und ergeben einen weiteren Hinweis auf das vermehrte kardiovaskuläre Risiko bei Nierenerkrankungen auch in Korrelation mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz, was Anlaß für weitere Untersuchungen aufgibt.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Agarwal A**, Anand IS, Sakhuja V, Chugh KS: Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991;40:489-495
2. **Agudo R**, Valls-Sole J, Recasens M, Fabregat N, Ricart MJ, Esmatjes E: Effects of kidney and pancreas transplantation on neurophysiological rates of polyneuropathy and autonomous cardiac function in diabetic patients with end-stage renal disease. *Med Clin (Barc)*. 2002 Apr 20;118(14):534-8
3. **Alagona P**: Advances in pacing for the patient with sick sinus syndrome. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:3-11
4. **Bainbridge FA**: The influence of venous filling upon the rate of the heart, *J Physiol* 1915;50:65-84
5. **Bezucha GR**, Lenser MC, Hanson PG, Nagle FJ: Comparison of hemodynamic responses to static and dynamic exercise. *J Appl Physiol* 1982;53:1589-1593
6. **Boero R**, Pignataro A, Ferro M, Quarello F: Sympathetic nervous system and chronic renal failure. *Clin Exp Hypertens*. 2001 Jan-Feb;23(1-2):69-75
7. **Brown JE**, McLeod AA, Shand DG: In support of cardiac chronotropic β_2 adrenoreceptors. *Am J Cardiol* 1986;57:11F-16F
8. **Bruce RA**, Gey GO, Cooper MN, Fisher LD, Peterson DR: Seattle heart watch: initial clinical, circulatory and echocardiographic responses to maximal exercise. *Am J Cardiol* 1974;33:459-469

9. **Bruce RA**, Hossak HF, Kusumi F, Clarke LJ: Acute effects of oral propranolol on hemodynamic responses to upright exercise. *Am J Cardiol* 1979;44:132-140
10. **Bulkley BH**, Roberts WC: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58:243-264
11. **Camm AJ**, Fei L: Chronotropic Incompetence Part I: Normal Regulation of the Heart Rate. *Clin. Cardiol.* 1996;19:424-428
12. **Camm AJ**, Fei L: Chronotropic incompetence Part II: clinical implications. *Clin Cardiol* 1996;19:503-508
13. **Campese VM**, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG: Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1981;20:246-253
14. **Carlson MD**, Geha AS, Hsu J, Martin PJ, Levy MN, Jacobs G, Waldo AL: Selective Stimulation of parasympathetic nerve fibers to the human sinoatrial node. *Circulation* 1992;85:1311-1317
15. **Cashion AK**, Cowan PA, Milstead EJ, Gaber AO, Hathaway DK: Heart rate variability, mortality, and exercise in patients with end-stage renal disease. *Prog Transplant* 2000 Mar;10(1):10-6
16. **Chaveau, P.**, B. Chadeaux, M. Coude et al. : Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney int Suppl* 1993;41:72-77
17. **Chin CF**, Messenger JC, Greenberg PS, Ellestad MH: Chronotropic incompetence in exercise testing. *Clin Cardiol* 1979;2:12-18

18. **Collucci WS, Ribieiro JP, Rocco MB et al.:** Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1989;80:314-323
19. **Curtis JJ, Luke RG, Dubovsky E et al.:** Cyclosporine in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. *Lancet* 1985;2:477-479
20. **Deligiannis A, Kouidi E, Toerkantonis A:** Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *Am J Cardiol* 1999 Jul 15;84(2):197-20
21. **Di Leo R, Vita G, Messina C, Savica V:** Autonomic dysfunction in elderly uremics studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1521-5
22. **Dreifus LS, Fisch C, Griffin J, Gilette PC, Mason JW, Parsonnet V:** Guideline for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1-13
23. **Eckberg DL, Brabinsky M, Braunwald E:** Defective parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285:877-883
24. **Ellestad MH, Wan MK:** Predictive implications of stress testing: follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 1975; 51: 363-369
25. **Ellestad MH.:** Chronotropic Incompetence. The Implications of heart rate response to graded exercise (Compensatory Parasympathetic Hyperactivity?). *Circulation* 1996;93:1485-1487
26. **Emeson EE, Shen ML:** Accelerated atherosclerosis in hyperlipidemia mice treated with cyclosporine A. *Am J Path* 1993;142:1906-1915

27. **Endo A**, Kinugawa T, Ogino K, Kato M, Hamada T, Osaki S, Igawa O, Hisatome I: Cardiac and plasma catecholamine responses to exercise in patients with type 2 diabetes: prognostic implications for cardiac-cerebrovascular events. *Am J Med Sci*. 2000 Jul;320(1):24-30
28. **Fletcher GF et al.**: Exercise standards ; A statement for healthcare professionals from the american heart association. *Circulation* 1995;91:580-615
29. **Floras JS**: Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:72A-84A
30. **Foley, R.N.**, P.S. Parfrey, J.D. Hartnett et al.: Clinical and echokardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney int* 1995;47:186-192
31. **Frens M**, Reidy M, Ross R: Vascular effects of ciclosporine in vivo and in vitro. *Am J Pathol* 1990;137:403-413
32. **Fukuma N**, Oikawa K, Aisu N, Kato K, Kimura-Kato YK, Tuchida T, Mabuchi K, Takano T: Impaired baroreflex as a cause of chronotropic incompetence during exercise via autonomic mechanism in patients with heart disease. *Int J Cardiol*. 2004 Dec;97(3):503-8
33. **Hamer DS**, Wilkoff BL, Blackburn GG, Alexander **LA**: Chronotropic incompetence during exercise in patients with severe left ventricular dysfunction (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1993;21:329A
34. **Hammond HK**, Froelicher VF: Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:271-296

35. **Hammond HK**, Kelly TL, Froelicher V: Radionuclide imaging correlatives of heart rate impairment during maximal exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:826-833
36. **Herzog, C.A.**, J.Z Ma, A.J. Collins.: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *New Engl J Med* 1998;339:799-805
37. **Hinkle LE**, Carver ST, Plakum A: Slow heart rates and increased risk of cardiac death in middle aged men. *Arch Intern Med* 1972;129:5-8
38. **Hohage H**, Gerhardt U, Riedasch M, et al.: Baroreceptor function in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 1998;50(2):134-135
39. **Hricik DE**, Bartucci MR, Mayes JT, Schulack JA: The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporine treated kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1992;54:868-871
40. **Issekutz B Jr**, Birkhead NC, Rodahl K: Use of respiratory quotients in assessment of aerobic work capacity. *J Appl Physiol* 1962;17:47-55
41. **Izawa K**, Tanabe K, Omiya K, Yamada S, Yokoyama Y, Ishiguro T, Yagi M, Hirano Y, Kasahara Y, Osada N, Miyake F, Murayama M: Impaired chronotropic response to exercise in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *Jpn Heart J.* 2003 Mar;44(2):187-99
42. **Johnston FA**, Robinson JF, Fyfe T: Exercise testing in the diagnosis of sick sinus syndrome in the elderly: Implications of treatment. *PACE* 1987;10:831-838

43. **Jose AD**, Taylor RR: Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 1969;48:2019-2031
44. **Kastenbauer T**, Auinger M, Irsigler K: Prevalence of cardiac autonomic neuropathies in uremia and Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 1994;106:733-737
45. **Keeling PJ**, Haywood GA, Counihan PJ, Klare ME, Bent S, McKenna WJ: Does chronotropic response during early submaximal exercise identify patients with chronotropic incompetence at maximal exercise? (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1992;19:96A
46. **Kersh ES**, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn, K: Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *N Engl J Med* 1974;290:650-653
47. **Kettner A**, Goldberg A, Hagberg J, Delmez J, Harter H: Cardiovascular and metabolic responses to submaximal exercise in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1984 Jul;26(1):66-71
48. **Koch KM** Klinische Nephrologie. 1. Auflage Januar 2000, Urban & Fischer Verlag München, Jena.
49. **Konstinidou E**, Koukouvou G, Kouidi E, Deligiannis A, Tourkantonis A: Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 2002 Jan;34(1):40-5
50. **Kurata C**, Uehara A, Ishikawa A: Improvement of cardiac sympathetic innervation by renal transplantation. *J Nucl Med.* 2004 Jul;45(7):1114-20

51. **Lau CP:** Rate adaptive cardiac pacing: Single and dual chamber. *Mount Kisco, Futura publishing Comp* 1993;51-61
52. **Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH:** Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999 Feb 10;281(6):565-6.
53. **Lauer MS, Mehta R, Pashkow FJ, Okin PM, Lee K, Marwick TH:** Association of chronotropic incompetence with echokardiographic ischemia prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1280-1286
54. **Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JX, Levy D:** Impaired Heart rate response to graded exercise. *Circulation* 1996;93:1520-1526
55. **Lewanski R, Chrzanowski W:** Assessment of autonomic nervous system by spectral analysis of heart rate and blood pressure in hemodialysed patients. *Pol Merkurusz Lek.* 2003 Oct;15(88):391-3
56. **Lewis NP, Macdougall IC, Willis N, Coles GA, Williams JD, Henderson AH:** Effects of the correction of renal anaemia by erythropoietin on physiological changes during exercise. *Eur J Clin Invest.* 1993 Jul;23(7):423-7.
57. **Lilley JJ, Golden J, Stone RA:** Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure on intermittend haemodialysis. *J Klin Invest* 1976;57:1190-1200
58. **Loeppky JA, Greene ER, Hoekenge DE, Caprihan A, Luft, UC:** Beat-to-beat stroke volume assessment by pulsed Doppler in upright and supine exercise. *J Appl Physiol* 1981;50:1173-1182

59. **Löllgen H**, Winter UJ, Erdmann E: *Ergometrie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1995
60. **Löllgen H**: Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik. *Ciba Cardiovascularia*, 2. Auflage Wehr, 1990
61. **Löllgen, H**: Chronotrope Inkompetenz. *Deutsches Ärzteblatt* 96 1999;41:A2089-A2092
62. **Malik S**, Winney RJ, Ewing DJ: Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 1986;43:191-195
63. **McNeer JF**, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y, Behar VS, Wallace AG, McCants CB, Rosati RA: The role of exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978;57:64-70
64. **McRitchie RJ**, Vatner SF, Boettcher D, Heyndickx GR, Patrick TA, Braunwald E: Role of arterial baroreceptors in mediating cardiovascular response to exercise. *Am J Physiol* 1976;230:H85-H89
65. **Oliveras A**, Roquer J, Puig JM, Rodriguez A, Mir M, Orfila MA, Masramon J, Lloveras J: Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clin Transplant*. 2003 Feb;17(1):1-8
66. **Paintal AS**: A study of right and left atrial receptors. *J Physiol (London)* 1953;120:596-610
67. **Paintal AS**: Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev* 1973;53:159-227

68. **Painter P**, Hanson P, Messer-Rehak D, Zimmermann SW, Glass NR: Exercise tolerance changes following renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1987 Dec;10(6):452-6
69. **Petri M**, Spence D, Bone LR, Hochberg MC: Coronary artery disease risk factors in the John Hopkins lupus cohort. *Medicine* 1992;71:291-302
70. **Raine, A.E.**, R., Margreiter, F.P. Brunner et al. : Report on management of renal failure in Europe, XXII, *Nephrol Dial Transplant* 1992 ;2:7-35
71. **Rockel A**, Hennemann H, Sternagel-Hase A, Heidland A: Uraemic sympathetic neuropathy after hemodialysis and transplantation. *Eur J Clin Invest* 1979;9:23-27
72. **Rosas SE**, Mensah K, Weinstein RB, Bellamy SL, Rader DJ: Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Aug;5(8):1942-
73. **Rubinstein JJ R**, Schulmann CL, Yurchak PM, DeSanctis W,: Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972;46:5-13
74. **Sandvik L**, Erikssen J, Ellestad M et al.: Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: A 16-year follow-up study of 1960 men. *Coron Artery Dis* 1995;10:705-717
75. **Sklar J, Johnston GD**, Overlie P, Gerber JG, Brammel HL, Gal J, Nies AS: The effects of a cardioselective (metoprolol) and a nonselective (propranolol) beta-adrenergic blocker on the response to dynamic exercise in normal men. *Circulation* 1982;65:894-899

76. **Srivastava R**, Blackstone EH, Lauer MS: Association of smoking with abnormal exercise heart rate responses and long-term prognosis in a healthy, population-based cohort. *Am J Med* 2000 Jul;109(1):20-6
77. **Strickberger SA**, Fish RD, Lamas GA, Cantillon C, Bhatia S, McGowan N, Antman EM, Friedman PL: Comparison of effects of propranolol versus pindolol on sinus rate and pacing frequency in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1993;71:53-56
78. **Sudhir K**, Jennings GL, Esler MD et al.: Hydrocortisone induced hypertension in humans: pressor responsiveness and sympathetic function. *Hypertension* 1989;13:416-421
79. **Wanner, C.**, W.H. Horl, C.H. Luley et al.: Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney int* 1991;39:754-760
80. **Wilkoff BL**, Corey J, Blackburn G: A mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise. *J Elektrophysiol* 1989;3:176-180
81. **Wilkoff BL**, Miller RE: Exercise testing for chronotropic assesment. *Cardiol. Clin* 1992;10:705-717
82. **Wilkoff BL**, Miller RE: Exercise testing for chronotropic assesment. *Cardiol Clinic* 1992;10:705-717
83. **Xue H**, Bukowski RD, Mc Carron DA, Bennet WM: Induction of contraction in isolated rat aorta by ciclosporine. *Transplantation* 1987;43:715-718
84. **Zimmermann J.**, S., Herrlinger, A. Pruy et al.: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis. *Kidney int* 1999;55:648-658

Mein besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage
für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung und Betreuung der
Arbeit.

LEBENS LAUF
