

G. Grohmann, Jena / Deutschland:

Autonomes Nervensystem und Herz-Kreislauf-Funktion - zur medizinischen Anwendung von kardiovaskulären Kenngrößen, abgeleitet mit „clue medical“ der Telovital GmbH Wien

Mit „clue medical“ ableitbare kardiovaskuläre Kenngrößen

Folgende kardiovaskuläre Kenngrößen können mit „clue medical“ bei einer Meßdauer von 2 Minuten abgeleitet werden:

- mittlere Herzfrequenz und Herzperiodendauer
- absolute und relative Herzfrequenzvariabilität
- FFT-Spektrum mit den quantitativen LF- und HF-Komponenten. Durch deren Division mit ermittelten Bezugswerten (Normalwerten) Ableitung von relativen spektralen Maßzahlen für LF- und HF-Bereich sowie der Balance als deren Quotient.
- Gewichtete Maßzahlen einschließlich Balance, um insbesondere zu analysieren, ob im LF-Frequenzbereich sympathische oder parasympathische Anteile enthalten sind. Dadurch ist es dem Arzt möglich, wesentlich differenziertere Einschätzungen dieser Komponenten des autonomen Nervensystems auf das Herz-Kreislaufgeschehen zu treffen, als bisher wissenschaftlich bekannt ist.

Das autonome Nervensystem (ANS)

Das periphere autonome Nervensystem (= vegetatives Nervensystem) setzt sich bekanntlich aus 3 Teilen zusammen:

- **Sympathikus** mit präganglionären Neuronen im Brustmark und oberen Lendenmark,
- **Parasympathikus** mit präganglionären Neuronen im Hirnstamm und Kreuzbeinmark,
- **Darmnervensystem** mit sensorischen und motorischen Neuronen in den Wänden der Eingeweide.

Das **autonome Nervensystem** innerviert die glatte Muskulatur aller Organe sowie das Herz und die Drüsen. Es regelt die lebenswichtigen Funktionen der Atmung, des Kreislaufs, der Verdauung, des Stoffwechsels, der Drüsensekretion, der Körpertemperatur und der Fortpflanzung. Es ist nicht oder kaum willkürlich kontrollierbar, es ist autonom. Neben dem Hormonsystem stellt es eines der beiden Informationssysteme zwischen den einzelnen Organen dar.

Das ANS passt aktiv vom Gehirn ausgehend die Prozesse im Körperinneren an die äußeren Bedingungen und Belastungen des Organismus an. Solche Anpassungsreaktionen sind z. B. der Anstieg des Herzzeitvolumens und der Muskeldurchblutung unmittelbar vor Beginn einer willkürlichen körperlichen Anstrengung oder das Auslösen der Speichel- und Magensaftsekretion beim Anblick oder der Vorstellung von Speisen.

Die vom **Sympathikus** kontrollierten Organe sind die glatten Muskelfasern aller Organe (Gefäße, Eingeweide, Ausscheidungs- und Sexualorgane, Haare, Pupillen), die Herzmuskelfasern und manche Drüsen (Schweiß-, Speichel-, Verdauungsdrüsen). Außerdem werden die Fettzellen, die Leberzellen, die Nierentubuli, lymphatische Gewebe (z. B. Thymus, Milz, Lymphknoten) und Teile des Immunsystems sympathisch innerviert.

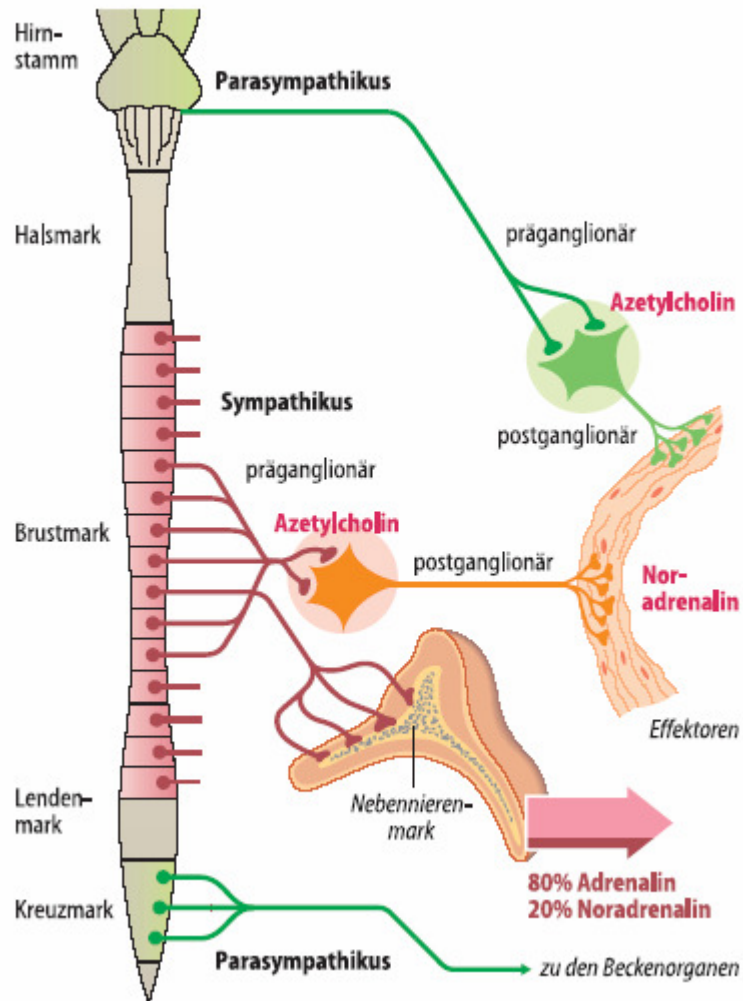


Abb.: Ursprung und Aufbau des peripheren vegetativen Nervensystems.

Links die Ursprungsgebiete der Zellkörper präganglionärer Neurone des Sympathikus (rot) und des Parasympathikus (grün) im Hirnstamm und den verschiedenen Abschnitten des Rückenmarks. Rechts davon eine schematische Darstellung des Verlaufs prä- und postganglionärer sympathischer und parasympathischer Neurone. Die synaptischen Überträgerstoffe der zweistufigen Neuronenkette des peripheren autonomen Nervensystems in den Ganglien und auf den Effektoren sowie die Natur ihrer postsynaptischen Rezeptoren sind angegeben. Das Nebennierenmark (unten Mitte) besteht aus umgewandelten postganglionären sympathischen Zellen. Sympathische Aktivierung dieser Zellen (über präganglionäre cholinerge Axone) setzt aus ihnen Adrenalin (80 %) und Noradrenalin (20 %) frei.

[www.lehrbuch-psychologie.de]

Der **Parasympathikus** steuert die glatte Muskulatur und die Drüsen des Magen-Darm-Traktes, der Ausscheidungsorgane, der Sexualorgane und der Lunge. Er innerviert weiterhin die Vorhöfe des Herzens, die Tränen- und die Speicheldrüsen im Kopfbereich und die inneren Augenmuskeln. Dagegen besitzt er keinen direkten Einfluss auf die Schweißdrüsen und das gesamte Gefäßsystem (mit wenigen Ausnahmen, wie z. B. bei den Genitalorganen). Hier liegt der entscheidende Unterschied zum Sympathikus, der alle Gefäße innerviert.

Das ANS verknüpft als Informationssystem verschiedene Organe miteinander. Damit kann die Funktionsstörung eines Organs, z. B. des Herzens, Störungen an einem anderen Organ, z. B. der Wirbelsäule, nach sich ziehen, die durch eine sog. vegetative Übertragung entstehen. Diese Störungen werden im allgemeinen relevant, wenn sie ein klinisch erfassbares Ausmaß annehmen: Beschwerden beim Patienten, messbare Organstörungen, tastbare Veränderungen am Bewegungssystem.

Die messtechnische Erfassung und Bewertung von klinisch fassbaren und stummen Veränderungen des ANS hat im klinischen Alltag – vielleicht mit Ausnahme von Anfängen in der Neurologie – bisher kaum Eingang gefunden. Dies liegt insbesondere an bisher zu speziellen und komplizierten Meßmethoden, die nicht allgemein zur Verfügung stehen bzw. im klinischen Alltag nicht praktikabel sind. In den letzten Jahren gab es eine Reihe von Untersuchungen auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Diagnostik, die unser Wissen über das ANS, insbesondere das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus, erweitert haben. Dabei wurde besonders die Rolle des ANS im Hinblick auf die Prognose des Patienten erkannt. Auch wenn unser Wissen diesbezüglich noch sehr lückenhaft ist, lässt sich heute bereits erkennen, dass durch frühzeitige Erkennung von Störungen in diesem System, organische Schäden vermieden bzw. der Verlauf der Erkrankung beeinflusst werden kann. **Genau hier liegen die Anwendungsmöglichkeiten von „clue medical“ mit seinen ableitbaren kardiovaskulären Kenngrößen.**

Diabetes mellitus

Eine sehr große Gruppe von Patienten mit Störungen im ANS sind die Diabetiker, deren Prognose bekanntlich schlechter als die von Nichtdiabetikern ist. Hier herrscht weitgehende Einigkeit darüber, dass zukünftig nur eine Prognoseverbesserung erreicht werden kann, wenn diesen Störungen frühzeitig erfasst und effektiv behandelt werden können.

Wie aus **Tab. 1** erkennbar, ist die autonome Neuropathie von größter Bedeutung für das Überleben von Typ 1-Diabetikern, dennoch wird sie in der Klinik nur relativ selten erfasst. Dies dürfte u. a. an bisher fehlenden einfachen und preisgünstigen Messmethoden liegen. Die periphere sensomotorische Neuropathie dagegen, die nicht einmal das Signifikanzniveau bezüglich der Prognose erreicht, wird wegen der klinisch einfachen Erhebungsmethode in den meisten Fällen diagnostiziert.

Nach (31) ist insbesondere die **cardiale autonome Neuropathie (CAN)** bei Diabetikern die am häufigsten übersehene Komplikation. *Dabei ist die 5-Jahres-Sterblichkeit bei Pat. mit CAN 5-mal höher als ohne* (50). Nach Vinik et al. (49) bestehen insbesondere eine Belastungsintoleranz und eine vermehrte intraoperative Kreislaufinstabilität, so dass ein vermehrter Bedarf an Katecholaminunterstützung (9) besteht. Außerdem treten schwerere Hypothermiezustände bei Diabetikern mit CAN auf (22). Weiterhin besteht ein verminderter Atemantrieb bei Hypoxie (45). Deshalb wird bei Diabetikern ein präoperatives Screening auf CAN empfohlen, um auf diese Komplikationen vorbereitet zu sein.

Nach Ziegler et al. (50) gilt als frühestes Zeichen einer CAN die Abnahme der Herzfrequenzvariabilität SDNN bzw. CV sowie der Rückgang des Auftretens einer respiratorischen Sinusarrhythmie, wie aus dem Tachogramm der Herzperiodendauern deutlich hervorgeht bzw. im HF-Frequenzbereich des FFT-Spektrums ersichtlich ist (nahezu fehlende HF-Komponente). Eine solche CAN kann nach Ziegler zu einer nahezu kompletten Herzfrequenzstarre führen, wobei fortgeschrittene Stadien durch Ruhetachykardie (Vagusläsion) und orthostatische Hypotonie (Sympathikusläsion) gekennzeichnet sind.

Diskriminanzanalyse des 5-Jahres-Überlebens bei Typ 1-Diabetikern

Variable	Change in Rao's V	Significance
Autonomic neuropathy	44.8	0.0001
Systolic blood pressure	18.1	0.0001
Foot disease	13.4	0.0002
BMI	3.1	0.08
Peripheral sensorimotor neuropathy	3.5	0.06
Proteinuria	2.6	0.1
Macrovascular disease	1.9	0.2
Duration of diabetes	—	—
Retinopathy	—	—
Smoking	—	—

Vinik IA et al., Diabetes Care 2003; 36:1553-79 modifiziert
nach O'Brien IA et al., 1991

Tabelle 1: Prädiktoren für das Überleben bei Typ 1-Diabetikern

Chronische Niereninsuffizienz / Dialyse

Heidbreder et al. (19) konnten bereits vor Jahren zeigen, dass bei Pat. mit chronischer Niereninsuffizienz im Prädialyse-Stadium eine parasympathische Funktionsstörung besteht. Bei Nichtdiabetikern normalisiert sich diese Störung unter Dialyse, so dass man über die Messung der autonomen Funktionsparameter eine Kontrollmöglichkeit für die "Dosierung" der Hämodialyse hat. Bei Diabetikern waren die Störungen ausgeprägter mit zusätzlichen sympathischen Funktionsveränderungen. Nach Dialyse kam es in dieser Gruppe zu keiner Rückbildung, wahrscheinlich, weil diese Störungen eher diabetisch bedingt waren. Sahin und Mitarbeiter (42) konnten zeigen, dass bei *Pat. mit chronischem Nierenversagen die Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität während vertiefter Atmung und die fehlende Blutdruckverminderung im Handgriff-Test die empfindlichsten Parameter für eine Störung des ANS sind.*

Psychiatrische Erkrankungen

Moser et al. (34) fanden bei *depressiven Pat.* eine erhöhte Herzfrequenz im Vergleich zu Kontrollen und einen erniedrigten diastolischen Blutdruck. Bei Depressiven mit vermehrter Angst zeigte sich im Liegen eine höhere Herzfrequenz, bei Orthostasebelastung war der Herzfrequenzanstieg vermindert als Folge eines vermehrten Anstiegs der Atemfrequenz (47). Außerdem wiesen in diesen Untersuchungen Depressive mit und ohne vermehrte Angst eine verminderte LF-Komponente im FFT-Spektrum auf, was für verminderte sympathische Aktivität spricht.

Neurologische Erkrankungen

Bei der *multiplen Sklerose* konnten Samya et al. (43) durch Stimulation des Blutflusses am Hals

mit Frequenzen von 0,1 bzw. 0,2 Hz zeigen, dass sowohl im LF- wie im HF-Bereich des FFT-Spektrums eine verminderte Reaktion erfolgte. Dies deuteten sie als Ausdruck sowohl einer *vagalen Störung* der Barorezeptorenfunktion als auch einer sympathischen Störung mit verminderter peripherer Gefäßreagibilität. Lakusic und Mitarb. wiesen bei Pat. mit *ischämischem Hirninsult* kürzere RR-Intervalle im EKG (Tachykardie) und eine *verminderte HRV* nach (27).

Kardiologie / Herzerkrankungen

Bei *Pat. mit Herzinsuffizienz* besteht nach Bil'chenko (8) eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität, die mit dem Abfall der systolischen Funktion einhergeht. Sowohl Montara et al. (33) als auch Scavini et al. (44) konnten zeigen, dass das FFT-Spektrum Unterschiede zwischen schwerer und leichter Herzinsuffizienz ausweist und somit zur Bestimmung der Prognose herangezogen werden kann. Beim *Vorhofflimmern* spielt das ANS zumindest bei dem Teil der Patienten, der keine klinisch fassbaren organischen Herzerkrankungen aufweist, eine Rolle (30). Ivanov (21) zeigte, dass vor Beginn einer jeden Episode von intermittierendem Vorhofflimmern eine verminderte Herzfrequenzvariabilität auftritt und sich alle spektralen Komponenten in Richtung eines erhöhten Sympathikotonus verschieben.

Bei *Pat. mit einer vasospastischen Angina* konnten Lanza et al. (29) durch Ableitung des FFT-Power-Spektrums zeigen, dass dem Beginn des Ereignisses eine Verminderung der vagalen Aktivität etwa 2 Minuten vorausgeht, die nach Erreichen des Maximums der ST-Strecken-Senkung wieder in den Normbereich zurückgeht. Die Herzfrequenz und die LF-Komponente des Power-Spektrums stiegen nur während der ST-Strecken-Hebung an. Die Autoren schlossen daraus, dass bei dieser Form der Angina pectoris eine Verminderung der vagalen Aktivität von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Bei bestimmten Formen der *rezidivierenden ventrikulären Tachykardie* konnte Zimmermann (51) ca. 25 Minuten vor Beginn einen Abfall des mittleren RR-Intervalls und einen Anstieg der LF-Komponente im FFT-Power-Spektrum bei unverändertem HF-Anteil nachweisen und somit die Bedeutung einer vegetativen Initiierung zeigen. Hartikainen u. Mitarb. (18) fanden bei Pat. mit einer ventrikulären Reentry-Tachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn nur einen tendenziellen Anstieg des LF- und einen ebenfalls tendenziellen Abfall des HF-Anteils gegenüber Kontrollen. Im Stehen traten jedoch signifikante Unterschiede auf. Die Autoren konnten signifikante Unterschiede im LF-/HF-Verhältnis bei verschiedenen Formen von Reentry-Tachykardien finden. Ozdemir et al. (36) berichten, dass bei belastungsinduzierter ventrikulärer Tachykardie eine signifikante Verminderung der HF-Fraktion und eine signifikante Erhöhung der LF-Fraktion auftraten. Es fand sich eine signifikant positive Korrelation des Auftretens der Tachykardien zur LF-Komponente und zum LF-/HF-Verhältnis.

Herztransplantations-Medizin

Bernardi und Mitarbeiter (4) konnten durch Vergleich der Power-Spektren von Normalprobanden und Herztransplantierten nachweisen, dass der Frequenzanstieg um den Maximalbelastungspunkt nicht durch das ANS, sondern durch einen internen Mechanismus im Herzen selbst ausgelöst wird, der an die Atmung gekoppelt ist. Die gleiche Arbeitsgruppe (5) zeigte am Verlauf des FFT-Power-Spektrums bei sinusartiger Modifikation des Halsblutflusses unter Gabe von Atropin (Vagusblocker) bzw. Esmolol (β -Blocker), dass es *nach Herztransplantation* allmählich zu einer *autonomen Reinnervation* kommt, die aber überwiegend den sympathischen Anteil betrifft. Zum gleichen Ergebnis kommen Bianchii et al. (7).

Hypertonie

Langewitz u. Mitarb. (28) fanden signifikante *Unterschiede im HF-Frequenzbereich* („Vagusband“, 0,15 – 0,40 Hz) zwischen männlichen Normotensiven, Pat. mit Borderline-Hypertonie und manifest hypertonen Probanden. Auch Matveev und Prokopova (32) konnten durch Analyse des FFT-Spektrums in Ruhe, unter Handgriffbelastung und während des Valsava-Manövers normotensive und milde Hypertoniker korrekt zuordnen.

Lärmbelastungen

Bei Lärmbelastung kommt es bekanntermaßen zu einer *Aktivierung des ANS*. Tzameva et al. (48) zeigten, dass unter experimenteller Lärmbelastung die Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck einer sympathischen Aktivierung geringer wird. Diese Aktivierung bildete sich unter Ruhebedingungen zurück, ohne allerdings die Ausgangslage zu erreichen, so dass sich bei chronischer Lärmbelastung allmählich eine manifeste vegetative Störung „aufschaukeln“ kann.

Schlafmedizin

Penzel und Mitarb. zeigten, dass durch die Analyse u. a. des FFT-Powerspektrums der Herzfrequenz eine *Unterscheidung der Schlafphasen* möglich ist (38) und eine Unterscheidung zwischen normalem und gestörtem Schlaf getroffen werden kann (39), wobei zusätzliche Informationen über eine Messung des peripheren vegetativen Tonus zu gewinnen sind (37). Beim *Schlafapnoe-Syndrom* spielt das ANS ebenfalls eine Rolle. Guilleminault et al. (16) fanden im Schlaf beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) eine erhöhte Herzfrequenz und eine Aktivierung des Sympathikus, während bei Erhöhung des Atemwiderstandes in den oberen Luftwegen (upper airway resistance syndrome – UARS) der parasympathische Tonus erhöht war. Gula et al. (17) konnten zeigen, dass sich Pat. mit schwerem und moderatem OSAS im LF- / HF-Verhältnis (Balance), abgeleitet aus dem FFT-Spektrum, unterscheiden. Weiterhin konnten die Autoren zeigen, daß durch Überdruckbeatmung (continous positive airways pressure – CPAP) bei schwerem OSAS eine Verschiebung des Spektrums in Richtung Normbereich erfolgt. Dies wurde von den Arbeitsgruppen um Donic (15) und um Roche (41) in gleicher Weise gefunden. Daraus ist zu schlussfolgern, dass eine solche Analyse zur Therapieüberwachung hier sinnvoll sein könnte. Hilton und Mitarb. (20) zeigten ebenfalls mit Hilfe des FFT-Power-Spektrums, dass bei Schlafstörungen infolge eines Schlafapnoe-Syndroms der vagale Tonus am Tage vermindert ist.

Bei *Schlafwandlern* konnte von der Arbeitsgruppe um Busek gezeigt werden, dass unmittelbar vor dem Erwachen eine erhöhte Gesamtenergie im Powerspektrum auftritt, die dem kortikalen Weckreiz vorangeht. Weiterhin war eine veränderte autonome Reaktion auf eine orthostatische Belastung nachzuweisen (10).

Anästhesiologie

Knüttgen und Mitarbeiter (23) untersuchten präoperativ das Herzfrequenzverhalten von Diabetikern mit Hilfe der tiefen Atmung und des Aufstehetests. Sie konnten zeigen, dass ein Blutdruckabfall bei Narkoseeinleitung mit 52 % häufiger in der Gruppe mit pathologischem Ausfall der Tests war, als bei normalem Ergebnis (9 %). Für die Voraussage eines solchen Ereignisses geben die Autoren für die Tests eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 62% an.

Sportmedizin

Bernardi und Mitarb. (6) zeigten, dass eine Ausdauerbelastung mit einem relativen Anstieg der

sympathischen Aktivität verbunden ist. 24 Stunden danach kommt es zum Anstieg der Vagus- und zur Reduktion der sympathikus-vermittelten Barorezeptorenaktivität. Insgesamt wurden durch Ausdauertraining unter Höhenbedingungen langanhaltende kardiovaskuläre Veränderungen gefunden.

Pigozzi et al. (40) untersuchten weibliche Athleten nach einer Trainingspause, wobei eine Gruppe das aerobe Training wiederaufnahm und die andere Gruppe weiter pausierte. Dabei konnte gezeigt werden, dass es zu einem relativen nächtlichen Abfall der LF-Komponente des Power-Spektrums und zu einem Abfall der Tag-Nacht-Differenz der HVR kommt. Somit kann *Belastungstraining* einen *Anstieg der sympathischen Modulation* des Sinusknotens bei gleichzeitiger *Reduktion bzw. Unveränderlichkeit der Vagusfunktion* induzieren. Casties et al. (12) konnten bei Radrennfahrern durch Analyse der RR-Intervalle nachweisen, dass bei schwerer Belastung auf dem Höhepunkt die HVR hauptsächlich durch andere Faktoren als das ANS wie Nervenverbindungen zwischen kardialem, lokomotorischem und respiratorischem System verändert wird.

Nuissier et al. (35) wiesen bei potentiell übertrainierten Sportstudenten *Korrelationen* zwischen *Depressions- und Tatkraft-Scores* in einem psychologischen Fragebogen und der *autonomen Funktion* - gemessen an der HVR im Liegen - nach. Darüber hinaus korrelierte der Depressionsscore mit der prozentualen Änderung der sympathiko-vagalen Aktivität während einer Kippstischbelastung.

Raumfahrtmedizin

Große Bedeutung haben Störungen des ANS in der Raumfahrtmedizin. Baevsky et al. (2) wiesen *Veränderungen im HF-Frequenzbereich* des FFT-Spektrums bei Langzeit-Raumflügen nach. Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete über Veränderungen der ANS-Funktion bei Magnetstürmen, die 1-2 Tage danach ihr größtes Ausmaß erreichten (1). Ähnliche Befunde berichteten auch Chichinadze et al. (13). Ebenso bei Simulationen der Schwerelosigkeit durch Langzeitbettruhe mit Kopftief Lagerung konnten Baevsky et al. (3) und Traon et al. (46) Änderungen der Funktion des ANS nachweisen.

Pharmakologie / Therapiestudien

Kontopoulos et al. (24) konnten durch Analyse der HVR nachweisen, dass sich der ACE-Hemmer Quinalapril in seiner Wirkung auf das ANS nicht wesentlich vom β -Blocker Metoprolol unterscheidet. Nach Campelo und Mitarbeiter (11) unterschieden sich jedoch die Wirkungsmechanismen zwischen dem ACE-Hemmer Cilazapril und dem β -Blocker Atenolol: während erster Substanz vor allem über den hormonellen Weg das ANS beeinflusst, bewirkt die letztere eine direkte Verminderung der sympathischen Aktivität. Die Gruppe um Kontopoulos konnte weiterhin nachweisen, dass bezüglich der Wirkung auf das ANS Unterschiede innerhalb der ACE-Hemmer-Gruppe existieren (25). In einer weiteren Untersuchung dieser Arbeitsgruppe (27) konnte gezeigt werden, dass der ACE-Hemmer Quinalapril bei Diabetikern durch seine günstigen Wirkungen auf parasympathische Parameter die CAN beeinflusst, ohne sie vollständig beseitigen zu können.

Tiermedizin

Auch in der Tiermedizin sind Untersuchungen zur HVR bei *Trab-Pferden* erfolgt (14). Es zeigte sich ähnlich wie beim Menschen *bei schwerer Belastung eine Prävalenz von HF gegenüber LF*, die sich bei Belastungswiederholungen noch verstärkte. Es wurde vorgeschlagen zu prüfen, ob

der Abfall des LF-/HF-Verhältnisses unter Belastung als Maß für die Hyperventilation bei Pferden während eines Intervalltrainings dienen könnte.

Schlußfolgerungen

Wenn auch die Berichte über die Messung pathologischer Veränderungen des ANS vergleichsweise noch sehr spärlich und lückenhaft sind, so lässt sich dennoch daraus generell folgendes ableiten:

- Die Erfassung des Funktionszustandes des ANS ist besonders im Herz-Kreislauf-System praktikabel und ausgereift.
- Besonders bei Diabetikern als Hochrisikopatienten bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die Erfassung und Beurteilung des Funktionszustandes des ANS zukünftig für die Prognosebeurteilung außerordentlich bedeutsam. **Somit werden Diabetiker die größte Gruppe sein, die Nutzen aus solchen Messungen zieht.** Allein in Deutschland leben derzeit ca. 6 Mio Diabetiker, wobei die Anzahl zwischen 1998 und 2001 um 43 % zugenommen hat. Bis 2010 wird ein Anstieg auf 10 Mio erwartet. Weltweit leben derzeit ca. 115 Mio Diabetiker. In den nächsten 30 Jahren wird der Anstieg auf 285 Mio geschätzt.
- Auch bei Herz-Kreislauf-Patienten ohne Diabetes mellitus wird die Erfassung des Funktionszustandes des ANS zukünftig stark an Bedeutung zunehmen. Dabei ist die Messung nicht nur für Herzerkrankungen im engeren Sinn anwendbar, sondern auch beim Bluthochdruck, bei dem häufig eine sympathische Überaktivität besteht, ergeben sich Anwendungsmöglichkeiten und -notwendigkeiten. Einen wesentlichen Beitrag werden diese Meßmethoden in der Rhythmologie leisten, wo sie bereits erste Anwendungen gefunden haben. Das betrifft sowohl die Diagnostik als auch die Therapiekontrolle. Hierbei sei vor allem die Kontrolle nach Ablationsverfahren von aberranten Leitungsbahnen, aber auch die Einstellung von Herzschrittmachern angeführt.
- In der Nephrologie wird die Messung der ANS-Funktion zumindest bei Nichtdiabetikern für die Beurteilung der Effektivität der Dialyse Bedeutung erlangen.
- In der Anästhesiologie ergeben sich Anwendungen bezüglich der präoperativen Einschätzung des Risikos wie auch in der Intensivmedizin bezüglich weiterer Maßnahmen bzw. der Prognoseeinschätzung. So können z. B. Blutdruckregulationsstörungen während der Narkose vorausgesagt werden. Auch eine zusätzliche Information für die Güte einer maschinellen Beatmung ist möglich, da bei inoptimalen Atemparametern mit vegetativen Reaktionen zu rechnen ist. Eine weitere Anwendung wird bei der künstlichen Hypothermie gesehen, die z. B. in der Herzchirurgie angewendet wird. Hier kann es im Rahmen von Gegenregulationen zu vegetativen Störungen kommen. Nach den Untersuchungen im Bereich der Schlafmedizin ist es auch denkbar, dass durch Analysen des ANS mit Hilfe des EKG zusätzliche Aussagen zur Narkosetiefe getroffen werden können. Dies würde ein wesentlicher Beitrag zur weiteren Erhöhung der Narkosesicherheit sein. Auch eine Anwendung in der Schmerztherapie ist möglich, ohne dass sich bis jetzt in der Literatur Hinweise ergeben. Chronischer Schmerz beeinflusst über das vegetative Nervensystem verschiedene Organfunktionen. Somit könnte eine Schmerzmittelgabe mit Hilfe von Messungen der ANS-Aktivität „justiert“ werden.
- In der Luftfahrtmedizin werden diese Methoden Bedeutung erlangen, da gerade bei Piloten vegetative Störungen bekannt sind. Dies betrifft sowohl zivile wie Militärpiloten.
- In der Arbeitsmedizin spielt die Beurteilung von Stressfaktoren (z. B. chronischer Lärm) eine wichtige Rolle. Hier wird die Messung der ANS-Funktion von Bedeutung sein.
- Es wird eingeschätzt, dass die Sportmedizin mit diesen Messverfahren einen Beitrag zur

Optimierung des Trainings insbesondere bei Hochleistungssportlern leisten kann. Darüber hinaus werden diese Methoden in der kardiovaskulären Rehabilitationsmedizin zukünftig von großer Bedeutung beim Training der Patienten sein. Hier ist vor allem die Herzinsuffizienz zu nennen, die eine stark steigende Tendenz aufweist und ohne richtig dosiertes körperliches Training überhaupt nicht optimal behandelt werden kann. Da dieses Training lebenslang erfolgen muss, sind wirksame Überwachungsparameter - gerade auch für ein Heimtraining - unabdingbar.

- In der Psychiatrie erscheint die Überwachung des ANS als Kontrollmöglichkeit für den Verlauf und die Behandlung wesentlich zu sein.
- Für die Schlafmedizin wird eine Beurteilung der ANS einerseits für die Unterscheidung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms von einer Atemwiderstandserhöhung der oberen Luftwege von Wert sein, zum anderen lässt sich auch damit die Wirksamkeit der Beatmungstherapie beurteilen. Weiterhin können offensichtlich die Schlafphasen mit Hilfe einer Analyse der HRV analysiert werden.
- In der Herztransplantationsmedizin sind Aussagen zu einer Reinnervation des transplantierten Herzen ableitbar. Auch eine Dosierung der körperlichen Belastung wird durch geeignete Messanordnungen mit Sicherheit erleichtert werden.
- Im Bereich der Umweltmedizin spielt u. a. das Lärmproblem eine Rolle, so dass analog zur Arbeitsmedizin Einsatzgebiete der Analyse des HRV entstehen werden. Weiterhin sind Aussagen bezüglich des Einflusses von chronischer Einwirkung elektromagnetischer Felder mit Hilfe dieser Methode möglich, wenn man die Ergebnisse aus der Raumfahrt bei Magnetfeldstürmen vergleichend zu Grunde legt.
- In der Neurologie gehen Krankheiten wie Schlaganfall und multiple Sklerose mit Veränderungen des vegetativen Tonus einher, die mit dem Meßsystem clue medical quantifizierbar werden. Es ist zu erwarten, dass auch bei anderen neurologischen Krankheiten sich messbare Veränderungen des ANS ableiten lassen. So berichteten F Miller et al im Auftrag des US National Institute of Health, dass Epilepsie verbunden ist mit Abweichungen der Herzregulation in Form verringerter Herzfrequenzvariabilität, speziell von parasympathischer neuraler Aktivität und damit der HF-Frequenzkomponente. Miller et al schlussfolgern daraus, dass durch eine kontinuierliche Überwachung des ANS bei Epileptikern sich Interventionen ermöglichen, sobald dies autonome neurale Aktivitäten erfordern.
- Bedeutsam wird sich das Verfahren für die Pharmakologie bei der Beurteilung von (neuen) Arzneimitteln bezüglich ihrer Wirkung auf das ANS erweisen, speziell auch bei der Durchführung entsprechender Studien.

Insgesamt, so soll eingeschätzt werden, ist die Einsatzbreite von „clue medical“ mit seinen ableitbaren kardiovaskulären Kenngrößen und der Möglichkeit der telemetrischen Übertragung außerordentlich groß und zukunftsorientiert.

Literatur

Alle zitierten Literaturstellen stammen den Zusammenfassungen von www.pubmed.gov, so dass auch fremdsprachige Titel hier in englisch wiedergegeben werden.

1. Baevsky RM, Petrov V M, Chernicova AG: Regulation of autonomic nervous system in space and magnetic storms. Adv Space Res 1998; 22:227-34.
2. Baevsky RM, Moser M, Nikulina GA, Polyakov VV, Funtova II, Chernicova AG: Autonomic regulation of circulation and cardiac contractility during a 14-month space flight. Acta Astronaut 1998; 42:159-73.

3. Baevsky RM, Chernicova AG, Funtova II, Pashenko AV, Tank J: The autonomous regulation system functional reserves evaluation in 7-day head-down bed-rest. *J Gravit Physiol* 2004; 11:891-2.
4. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, Solda PL, Calciati A, Perloni S, Falcone C, Ricciardi L: Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and in the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovasc Res* 1990; 24:969-81.
5. Bernardi L, Bianchii B, Spadacini G, Leuzzi S, Vallen F, Marchesi E, Passino C, Calciati A, Viganó M, Rinaldi M: Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR-interval. *Circulation* 1995; 92:2895-903.
6. Bernardi L, Passino C, Robergs R, Appenzeller O: Acute and persistent effects of a 46-kilometer wilderness trail race at altitude. *Cardiovasc Res* 1997; 34:273-80.
7. Bianchii B, Spadacini G, Passino C, Vallen F, Marchesi E, Leuzzi S, Viganó M, Martinelli L, Sleight P, Rinaldi M: The noninvasive demonstration of functional reinnervation after heart transplantation. *Cardiologia* 1994; 39:835-41.
8. Bil'chenko AV: Interrelationship between autonomic regulation of left ventricular function in patients with hypertension (based on heart rhythm variability). *Lik Sprava* 2002; (8):68-71.
9. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, et al.: Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70:591–597.
10. Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, Stepanova I, Nesimalova S: Spectral analysis of the variations in heart rate and cardiac activation on waking up in sleepwalkers. *Rev Neurol* 2005; 41:338-42.
11. Campelo M, Polónia J, Serrao P, Cerqueira-Gomes M: Evaluation of the sympathetic nervous system using heart rate variability and plasma hormones in hypertensive patients treated with cilazapril and atenolol. *Cardiology* 1996; 87:402-8.
12. Casties JF, Mottet D, Le Gellais D: Non-linear analysis of heart rate variability during heavy exercises and recovery in cyclists. *Int Sports Med* 2006; 27:780-5.
13. Chichinadze G, Tvildiani L, Kvachadze I, Tarkhan-Mouravi I: Influence of geomagnetic storm on the balance of autonomic regulatory mechanisms. *Georgia Med News* 2005; 126:64-7.
14. Cottin J, Médigue C, Lopes P, Petit E, Papelier Y, Billat VL: Effect of exercise intensity and repetition on heart rate variability during training in elite trotting horse. *Int J Sports Med* 2005; 26:859-67.
15. Donic V, Donicova V, Lesko R, Tonori Z: Blood pressure and heart rate monitoring as a method of detection sleep apnea. *Sb Lek* 2002; 103:85-90.
16. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huang YS: Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med* 2005; 6:451-7.
17. Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee R, Klein GJ: Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8:144-9.
18. Hartikainen JE, Kautzner J, Malik M, Camm AJ: Sympathetic predominance of cardiac autonomic regulation in patients with left free wall accessory pathway and orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia. *Eur Heart J* 1997; 18:1966-72.
19. Heidbreder E, Schafferhans K, Heidland A : Autonomic neuropathy in chronic renal insufficiency – comparative analysis of diabetic and nondiabetic patients. *Nephron* 1985; 41:50-6.
20. Hilton M, Chappel MJ, Bartlett WA, Malhotra A, Beattie JM, Cayton RM: The sleep apnoea/hypnoea syndrome depresses waking vagal tone independent of sympathetic activation. *Eur Respir* 2001; 17:1258-66.
21. Ivanov VP: Regulation of tonus of the autonomic nervous system in patients with frequently relapsing atrial fibrillation. *Lik Sprava* 2003; 24-8.
22. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, et al.: Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology* 2000; 92:1311–18.
23. Knüttgen D, Wolf M, Wappler F: Respiratory sinus arrhythmia as predictor of blood

- pressure stability during anaesthesia induction in diabetics. *Aneesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41:233-40.
24. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Papadopoulos GV, Avranidis MJ, Boudoulas H: Effect of quinalapril or metoprolol on heart rate variability in post-myocardial infarction patients. *Am J Cardiol* 1996; 77:242-6.
 25. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Skeberis VM, Basayiannis EC, Boudoulas H: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the power spectrum of heart rate variability in post-myocardial infarction patients. *Coron Artery Dis* 1997; 8:517-24.
 26. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, Mayroudi MC, Karamitsos DT: Effect of quinalapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20:355-61.
 27. Lakusic N, Machovic D, Babic T, Sporis D: Changes in autonomic control of heart rate after ischemic cerebral stroke. *Acta Medica Croatica* 2003; 57:269-73.
 28. Langewitz W, Rüdgel H, Schächinger H: Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Act Heart J* 1994; 127:122-8.
 29. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, Maseri A: Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1249-56.
 30. Levy S: Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:2670-4.
 31. Maser RE, Lenhard MJ, DeCherney GS: Cardiovascular autonomic neuropathy: the clinical significance of its determination. *Endocrinologist* 2000; 10:27-33.
 32. Matveev M, Porkopova R: Diagnostic value of the RR-variability indicators for mild hypertension. *Physiol Meas* 2002; 23:671-82.
 33. Montara A, La Rovere MT, Sigmorini G, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, Ceconi C, Cerutti S, Tavazzi L: Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activity? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994; 71:422-30.
 34. Moser M, Lekofer M, Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hildebrandt G, Steinbrenner B, Vioca M, Liebermann P, Zapotoczky HG: Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord* 1998; 48:115-24.
 35. Nuissier F, Chapelot D, Vallet C, Pichon A: Relation between psychometric profiles and cardiovascular autonomic regulation in physical education students. *Eur J Appl Physiol* 2007; 99:615-22.
 36. Ozdemir O, Soylu M, Demir AD, Topaloglu S, Alyan O, Geyik B, Kutuk E: Increased sympathetic nervous system activity as cause of exercise-induced ventricular tachycardia in patients with normal coronary arteries. *Tex Heart Inst J* 2003; 30:100-4.
 37. Penzel T, Fricke R, Jerrentrup A, Peter JH, Vogelmeier C: Peripheral arterial tonometry for the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Biomed Tech (Berl)* 2002; 47 Suppl 1:315-7.
 38. Penzel T, Kantelhardt JW, Voigt K, Vogelmeier C: Diagnostics of heart rate and sleep stages in normals and patients with sleep apnoea. *Neuropsychopharmacology* 2003; Suppl1:S48-53.
 39. Penzel T, Wessel N, Riedl M, Kantelhardt JW, Rostig S, glos M, Suhrbier A, Mahlberg H, Fietze I: Cardiovascular and respiratory dynamics during normal and pathological sleep. *Chaos* 2007; 17:015116.
 40. Pigozzi F, Alaviso A, Parisi A, Di Salo V, Di Luigi C, Spataro A, Iellato F: Effects of aerobic exercise training on 24hr profile of heart rate variability in femal athletes. *J Sports Med Phys* 2001; 41:101-7.
 41. Roche F, Court-Fortune I, Pichot V, Duverney D, Costes F, Emonot A, Vergnon JM, Geyssant A, Lacour JR, Barthélémy JC: Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after long-term nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol* 1999; 19:127-34.
 42. Sahin M, Kayatas M, Urun Y, Semaroglu E, Akdur S: Performing only one cardiovascular reflex test has a high predictive value for diagnosing autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Ren Fail* 2006; 28:383-7.
 43. Samya EO, Tutaj M, Brown CM, Goel N, Neundörfer B, Hilz MJ: Abnormal heart rate and

blood pressure responses to baroreflex stimulation in multiple sclerosis patients. *Clin Auton Res* 2005; 15:213-8.

44. Scalvini S, Volterani M, Zanelli E, Pagani M, Mazzero G, Coats AJ, Giordano A: Is heart rate variability a reliable method to assess autonomic modulation in left ventricular dysfunction and heart failure? Assessment of autonomic modulation with heart rate variability. *Int J Cardiol* 1998; 67:9-17.

45. Sobotka PA, Liss HP, Vinik AI: Impaired hypoxic ventilatory drive in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:658–663,.

46. Traon AP, Sigando D, Vasseur P, Maillet A, Fortrat JO, Hughson RL, Gauquelin-Koch G, Gharib C : Cardiovascular response to orthostatic tests after a 42-day head-down bed-rest. *Euro J Appl Physiol Occup Physiol* 1998; 77:50-9.

47. Tuden JH, Bruijn JA, de Man KJ, van der Velden E, Pepplinkhuizen L, Man in 't Veld AJ: Anxiety and autonomic regulation in major depressive disorder: an exploratory study. *J Affect Disord* 1996; 40:61-71.

48. Tzameva L, Danev S, Nikolova R: Investigation of noise exposure on heart rate variability parameters. *Cent Eur J Public Health* 2001; 9:130-2.

49. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman, R: Diabetic Autonomic Neuropathy, *Diabetes Care* 2003; 26:1553-79.

50. Ziegler D: Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews* 1999; 7:300–315.

51. Zimmermann M: Sympathovagal balance prior to onset of repetitive monomorphic idiopathic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; Suppl 1:S163-7.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gerald Grohmann

Ebertstraße 4a

D – 07743 Jena

Telefon 0049 3641 448 616

e-mail: g-grohmann@t-online.de