

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan)

**Arrhythmien und eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit
Score-quantifizierter Sepsis und Score-quantifiziertem MODS – eine prospekti-
ve Studie auf einer internistischen Intensivstation**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Steffen Schaefer
geb. am 01.08.1969 in Schkeuditz

Gutachter:

1. Prof. Dr. K. Werdan
2. PD Dr. R. Willenbrock
3. Prof. Dr. H.-J. Trappe (Bochum)

Verteidigungsdatum: 15.08.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000011095

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011095>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Das Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) und die Sepsis sind zwei häufig auf Intensivstationen vorkommende Krankheitsbilder, die zu schweren Einschränkungen oder zum Versagen von einzelnen Organen bzw. des gesamten Organismus führen können. Auch das Herz als zentrales Organ für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Durchblutung und Homöostase ist bei MODS und Sepsis in seiner Funktion beeinträchtigt. Da Störungen der kardialen Funktion Herzrhythmusstörungen begünstigen können, wurde in der vorliegenden Arbeit unter anderem die Rolle von MODS und Sepsis auf das Auftreten und die Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem definierten MODS signifikant häufiger ein Vorhofflimmern bestand ($p < 0,05$). Zudem hatten diese Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte APACHE-II-Scores ($p < 0,05$), also einen höheren Schweregrad des MODS. Signifikante Unterschiede im Auftreten anderer supraventrikulärer bzw. ventrikulärer Rhythmusstörungen (Extrasystolen, Bigemini, Trigemini, Couplets, ließen sich in keiner der drei Gruppen (septisches MODS, nicht septisches MODS, Kontrollgruppe) nachweisen. Schwerwiegende Rhythmusstörungen (anhaltende ventrikuläre Tachykardien, Kammerflattern, Kammerflimmern) konnten bei keinem der untersuchten Patienten beobachtet werden. Als weiterer Schwerpunkt wurde der Einfluss von Sepsis und MODS auf Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HRV) untersucht, die als Indikator für den Zustand des autonomen Nervensystems dient. Patienten mit definiertem MODS (APACHE > 19) zeigten im Vergleich zu Patienten ohne MODS eine statistisch signifikante Verminderung der HRV, vor allem der ASDNN im Zeitbereich sowie der LF-Power und der Total Power im Frequenzbereich. Patienten, bei denen eine Sepsis vorlag, hatten ebenfalls eine signifikant verminderte HRV im Vergleich zu nicht septischen Patienten; auch hier waren die ASDNN, die LF-Power, die Total Power sowie die Ratio LF/HF die stärksten Prädiktoren. Mit zunehmendem Schweregrad des MODS kommt es zu einer zunehmenden Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität, gekennzeichnet durch eine inverse Korrelation des APACHE-II-Score mit der ASDNN, der LF-Power und der HF-Power. Patienten, die 28 Tage nach stationärer Aufnahme verstorben waren, zeigten bereits kurz nach stationärer Aufnahme im Vergleich zu Überlebenden eine signifikant verminderte HRV.

Schaefer, Steffen: Arrhythmien und eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Score-quantifizierter Sepsis und Score-quantifiziertem MODS – eine prospektive Studie auf einer internistischen Intensivstation
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 6 Abbildungen, 39 Tabellen, 2005

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Die Sepsis	1
1.1.1	Definition der Sepsis	1
1.1.2	Inzidenz und Epidemiologie der Sepsis	2
1.1.3	Pathophysiologie der Sepsis	3
1.2	Das Multiorgandysfunktionssyndrom	6
1.2.1	Definition des Multiorgandysfunktionssyndroms	6
1.2.2	Pathophysiologie des Multiorgandysfunktionssyndroms	6
1.3	Herzbeteiligung bei Sepsis – die septische Kardiomyopathie	7
1.3.1	Definition der septischen Kardiomyopathie	7
1.3.2	Diagnose und Schweregrad der septischen Kardiomyopathie	7
1.3.3	Pathophysiologie der septischen Kardiomyopathie	8
1.3.4	Klinisches Bild der Myokarddepression in der Sepsis	10
1.3.5	Zelluläre und molekulare Mechanismen der Myokarddepression in der Sepsis	11
1.4	Die SIRS-Kardiomyopathie	12
1.5.	Herzrhythmusstörungen	13
1.6.	Herzfrequenzvariabilität	14
1.6.1	Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität	14
1.6.2	Die Rolle des autonomen Nervensystems bei der Regulation der HRV	15
2	Zielstellung	17
3	Patientenkollektiv, Material und Methoden	18
3.1	Patienten	18
3.2	Scoring	18
3.3	Einteilung der Patientengruppen	21
3.4	Langzeit-EKG	22
3.5	Herzrhythmusstörungen	24
3.6	Herzfrequenzvariabilität	25
3.6.1.	Der Zeitbereich (time domain)	25
3.6.2	Der Frequenzbereich (frequency domain)	27
3.7	Statistik	28
3.8.	Ethikkommission	29
4	Ergebnisse	30

4.1	Patientencharakterisierung	30
4.2	Scores	33
4.3	Quantitative und qualitative Charakterisierung der Herzrhythmusstörungen	34
4.3.1	Vergleich der Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei Patienten mit septischem MODS und nicht septischem MODS	34
4.3.2	Vergleich der Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei Patienten mit bzw. ohne Multiorgandysfunktionssyndrom	35
4.3.3	Vergleich der Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei Patienten mit bzw. ohne Sepsis	38
4.4	Vergleich der Parameter der Herzfrequenzvariabilität des Patientenkollektivs mit Normalwerten	40
4.5	Parameter der Herzfrequenzvariabilität und Zusammenhang mit MODS und Sepsis	41
4.5.1	Vergleich von Standardparametern der HRV bei Patienten mit septischem MODS und nicht septischem MODS	41
4.5.2	Vergleich von Standardparametern der HRV bei Patienten mit und ohne MODS	42
4.5.3	Vergleich von Standardparametern der HRV bei Patienten mit und ohne Sepsis	43
4.5.4	HRV und Schweregrad der Erkrankung	44
4.6	Einfluss des Alters und Geschlechts auf Parameter der Herzfrequenzvariabilität	49
4.6.1	Alter	49
4.6.2	Geschlecht	49
4.7	HRV und Letalität	50
4.8.	Letalität	51
5	Diskussion	52
5.1	Herzrhythmusstörungen bei MODS und Sepsis	52
5.2	Herzfrequenzvariabilität bei kritisch Kranken, MODS und Sepsis	56
5.3	Die autonome Dysfunktion des kritisch kranken Intensivpatienten	62
5.4.	Letalität und HRV	64
6.	Zusammenfassung	66
	Literaturverzeichnis	67
	Thesen	76

Abkürzungsverzeichnis

ANS	autonomes Nervensystem
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score
CO	Herzauswurf (Cardiac output)
CI	Herzindex (Cardiac index)
HF	High Frequency
HRV	Herzfrequenzvariabilität (Heart rate variability)
LBP	Lipopolysaccharid bindendes Protein
LF	Low Frequency
LPS	Lipopolysaccharid
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MODS	Multiorgan dysfunktionssyndrom (Multiple dysfunction organ syndrome)
MOF	Multiorganversagen (Multi organ failure)
NO	Stickoxid (Nitrogen oxide)
NOS	Stickoxidsynthase (Nitrogen oxide synthase)
NYHA	New York Heart Association - Klassifikation zur Einschätzung der Herzinsuffizienz
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
SIRS	Systemische Entzündungsreaktions - Syndrom (Systemic inflammation response syndrome)
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
SVES2	supraventrikuläres Couplet
SVES3	supraventrikuläre Salve
SVR	systemischer Gefäßwiderstand (Systemic vascular resistance)
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
VES	ventrikuläre Extrasystole
VES2	ventrikuläres Couplet
VES3	ventrikuläre Salve
VT	ventrikuläre Tachykardie

1. Einleitung

1.1 Die Sepsis

1.1.1 Definition der Sepsis

Die Begriffsbestimmung der Sepsis hat im zeitlichen Verlauf Variationen erfahren. Erste Beschreibungen einer Infektion finden sich schon bei Hippokrates ca. 400 v. Chr.

Durch Schottmüller wurde der Begriff der Sepsis 1914 infektiologisch-klinisch definiert: *„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“* [84]

Nach heutigem Verständnis ist die Sepsis „... die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“[85]

Die aktuelle Definition der Sepsis wurde 1991 durch eine Konsensuskonferenz der amerikanischen Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine festgelegt [1].

Weiterhin erfolgt eine Einteilung der Sepsis je nach Schweregrad in Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock. Die Definitionen der Sepsisformen finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Definition der systemischen Entzündungsreaktion, Sepsis,

Begriff	Definition
Sepsis	eine systemische Reaktion auf eine Infektion, die durch 2 oder mehr der folgenden Symptome gekennzeichnet ist: <ol style="list-style-type: none"> 1. Körpertemperatur $>38,0\text{ C}^\circ$ oder $<36,0\text{ C}^\circ$ 2. Herzfrequenz $>90/\text{min}$ 3. Atemfrequenz $>20/\text{min}$ oder $p_a\text{CO}_2 < 32\text{ mmHg}$ 4. Leukozyten $> 12000/\text{mm}^3$ oder $<4000/\text{mm}^3$, oder $> 10\%$ unreife (stabförmige) Formen
schwere Sepsis	Sepsis, assoziiert mit Organdysfunktion, Minderperfusion, oder Hypotonie. Die Hypoperfusion kann sich z.B. als Hypoxämie, Oligurie, Laktazidose oder akute Verwirrtheit präsentieren.
septischer Schock	schwere Sepsis + arterielle Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr: systolischer Druck $<90\text{ mm Hg}$, mittlerer Druck $<60\text{ mm Hg}$ oder Abfall des systolischen Drucks $>40\text{ mm Hg}$ des Ausgangswertes

Abzugrenzen vom Begriff der Sepsis ist der des SIRS („Systemic Inflammatory Response Syndrome“), einer systemischen Entzündungsreaktion, die zwar ebenfalls durch zwei oder mehr der oben genannten Symptome der Sepsis charakterisiert ist, jedoch nicht durch eine Infektion, sondern durch verschiedene schwere klinische Insulte wie Trauma, Verbrennungen, Pankreatitis und andere hervorgerufen wird.

Mit den genannten Definitionen ist zwar eine genaue Begriffsbestimmung der Sepsis vorgenommen worden. Diese erlaubt jedoch keine Quantifizierung des klinischen Schweregrades. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Scoresysteme entwickelt (siehe Kap. 3.2; [20,26,47,63]).

1.1.2 Inzidenz und Epidemiologie der Sepsis

Die Sepsis ist ein häufiges Krankheitsbild. Einer aktuellen Studie zufolge liegt die Inzidenz einer schweren Sepsis in den USA bei etwa 715000 Menschen pro Jahr, 21500 dieser Patienten versterben, und die Sepsis verursacht in den USA Kosten von ca. 16,7 Milliarden Dollar jährlich [4].

In Deutschland rechnet man etwa mit einer Inzidenz von 5 Erkrankungen auf 1000 Krankenhauspatienten [58]. Die jährlichen Behandlungskosten werden hierzulande auf 1,1 bis 2,45 Mrd. Euro geschätzt. Für Patienten auf Intensivstationen liegt diese Inzidenz-Zahl um ein Vielfaches höher, da bei Ihnen auf Grund der Schwere ihrer Erkrankung eine erhöhte Infektgefährdung vorliegt. Hierbei gibt es in verschiedenen Untersuchungen unterschiedliche Angaben bezüglich der Sepsisinzidenz; diese unterschiedlichen Angaben können zu Stande kommen durch unterschiedliche Kriterien der Sepsisdefinition und durch eine unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Patientenkollektive [24,55,62,74].

Trotz aller Fortschritte der modernen Medizintechnik und der Entwicklung neuer Medikamente hat sich im 20. Jahrhundert die Letalität der Sepsis und des septischen Schocks kaum verändert; Sepsis und septischer Schock sind auch heute noch mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert und auf nicht kardiologischen Intensivstationen die häufigste Todesursache; ihre Letalität beträgt etwa 30-40% und steigt mit der Entwicklung eines septischen Schockgeschehens auf ca. 70-80% an [15,56].

1.1.3 Pathophysiologie der Sepsis

Unterschiedliche Stimuli - dazu zählen unter anderem Mikroorganismen, bakterielle Toxine wie Endotoxine oder Exotoxine bzw. Superantigene – können eine Mediatorokaskade initiieren, die zum klinischen Bild einer Sepsis führen.

Hierbei spielt nicht nur die Zahl, Pathogenität, Virulenz oder Art des Erregers eine wichtige Rolle. Vielmehr mit entscheidend ist das Ausmaß der Reaktion des Patienten auf die auslösende Noxe. Es kommt nach zunächst sinnvoller Abwehrreaktion des Körpers auf den pathogenen Stimulus und dem Versuch seiner Elimination bei Versagen dieser Mechanismen in Folge zu einer unkontrollierten und überschießenden Reaktion, so dass nicht nur die auslösenden Pathogene eliminiert werden, sondern autodestruktive Schädigungen körpereigener Zell- und Organsysteme hervorgerufen werden.

Nach heutigem Verständnis spielen sich dabei folgende Mechanismen ab:

In praktisch allen Geweben und über unterschiedliche Eintrittspforten können Infektionsherde entstehen. Hierbei werden Bestandteile der Keime mittels Rezeptoren vor allem durch Leukozyten erkannt. Zu den Strukturen der Erreger, die vom

Immunsystem erkannt werden und zu einer immunologischen und entzündlichen Wirtsreaktion führen, gehören beispielsweise das Lipopolysaccharid (Endotoxin) gramnegativer Bakterien, Zellwandbestandteile von Bakterien und Pilzen wie Peptidoglykane und Lipoteichonsäuren, bakterielle und virale Nukleinsäuren sowie Bestandteile von Parasiten.

Bei gramnegativen Bakterien spielt das Lipopolysaccharid (LPS, Endotoxin) eine bedeutende Rolle. Es bindet sich im Blutstrom an Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP), und der daraus entstehende LPS-LPB-Komplex bindet an membranständige CD-14-Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche von Monozyten und Makrophagen befinden [104].

Obwohl CD14 ursprünglich als wichtiger Rezeptor für die LPS-vermittelte (also durch gramnegative Bakterien bedingte) Aktivierung von Monozyten identifiziert worden war, haben nachfolgende Studien gezeigt, dass auch Bestandteile grampositiver Bakterien, hier insbesondere Peptidoglykane, über CD14 zu einer Aktivierung von Monozyten und Makrophagen führen können [77]. Weiterhin konnte lösliches CD14 (sCD14) im Serum nachgewiesen werden, welches die Endotoxinaktivität inhibieren, aber auch CD14-negative Zellen wie Endothelzellen, glatte Muskelzellen, dendritische Zellen und Fibroblasten aktivieren kann. Lösliches CD14 ist auch im Serum Gesunder nachweisbar, bei Sepsis sind die Serumspiegel erhöht [54].

Bis vor kurzem herrschte Unklarheit darüber wie der membranständige LPS-LBP-CD14-Komplex zur Zellaktivierung führt, da CD14 keine transmembranäre Domäne aufweist. Dies führte zur Entdeckung der Familie der Toll-like-Rezeptoren (TLR), welche eine intrazelluläre Signaltransduktion vermitteln können [3,93]. Nachdem inzwischen mehr als zehn Toll-like-Rezeptoren bekannt geworden sind, ist für die Endotoxin-vermittelte Wirkung TLR4, für die grampositiven Zellwandstrukturen TLR2 identifiziert worden.

Ein weiteres Zelloberflächenmolekül - das MD-2 (auch bekannt als Lymphozyten-Antigen 96) – wurde identifiziert und ist notwendig, um TLR4 zu aktivieren [87].

Es existieren zusätzliche Mechanismen, mit deren Hilfe Zellen bakterielle Bestandteile erkennen. Hierzu zählen Proteine, die Peptidoglykane erkennen (PGRP – Peptidoglycan recognition proteins) und unter anderem grampositive und gramnegative Bakterien unterscheiden können [39,61], TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells) und MDL-1 (myeloid DAP12-associating lectin), die beide eine Rolle bei der Monozytenaktivierung und der Entzündungsreaktion spie-

len, sowie die kürzlich entdeckten NOD-1- und NOD-2-Proteine (nucleotide-binding oligomerization domain).

Diese Vorgänge führen zu einer Aktivierung von Entzündungszellen, vor allem von Monozyten und Makrophagen. Verschiedenste humorale und zelluläre Mediatoren werden dadurch gebildet, aktiviert und freigesetzt, die wiederum sekundäre Mediatoren freisetzen. Zu diesen gehören unter anderem Stickstoffmonoxid, Metabolite des Arachidonsäurestoffwechsels oder Sauerstoffradikale, durch die an den Zielzellen stimulatorische und toxische Wirkungen hervorgerufen werden. Einen Überblick über die Pathomechanismen gibt Abbildung 1.

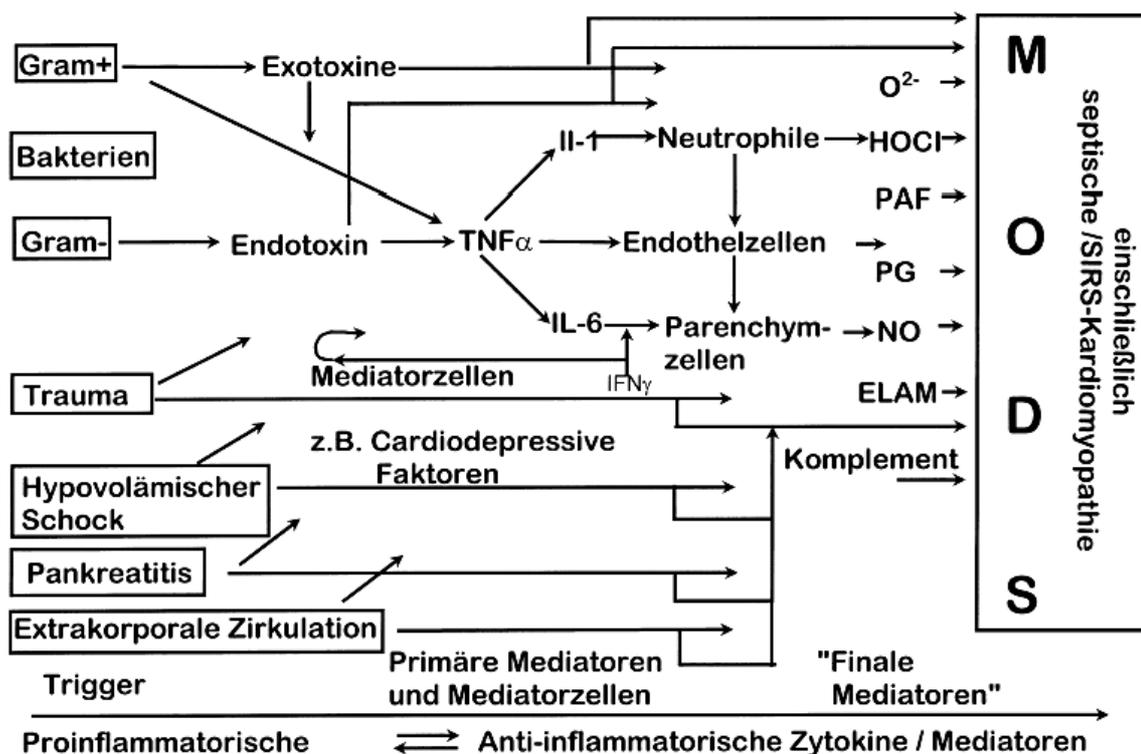


Abb. 1 Toxin- und Mediatornetzwerke bei Sepsis und SIRS

1.2 Das Multiorgandysfunktionssyndrom

1.2.1 Definition des Multiorgandysfunktionssyndroms

Im Gegensatz zur Sepsis gibt es für die Definition eines Multiorgandysfunktionssyndroms ("Multiple Organ Dysfunction Syndrome", MODS) bzw. eines Multiorganversagens ("Multiple Organ Failure", MOF) bisher international keine einheitlichen diagnostischen Kriterien, es existieren aber in der Literatur klinisch anwendbare Kriterien.

Im Allgemeinen kann man als MODS eine insuffiziente Leistung von zwei oder mehr Organsystemen, als MOF das Versagen von zwei oder mehr Organsystemen bezeichnen. Häufig ist klinisch eine Unterscheidung zwischen MODS und MOF schwierig, da durchaus bei manchen Organen Zeichen eines MODS bestehen, während sich bei anderen Organen bereits ein Multiorganversagen entwickelt hat.

1.2.2 Pathophysiologie des Multiorgandysfunktionssyndroms

Unterschiedliche Stimuli - hierzu zählen Verbrennungen, Traumata, primär nicht infektiöse Entzündungen (z.B. Pankreatitis), hypovolämischer Schock u.a. - können Auslöser eines MODS bzw. MOF sein.

Die klinisch häufigste Ursache für die Entwicklung eines MODS bzw. eines MOF ist jedoch eine bakterielle Sepsis.

Die verschiedenen Auslöser eines MODS führen zur Bildung, Freisetzung und Aktivierung einer Kaskade, mit der Folge einer toxischen, metabolischen, hypoxischen oder ischämischen Schädigung der Zellfunktion der einzelnen Gewebe und Organe. Die Pathophysiologie des MODS entspricht im weiteren Verlauf in großen Teilen der Sepsis, die im Abschnitt zuvor beschrieben worden ist.

1.3 Herzbeteiligung bei Sepsis – die septische Kardiomyopathie

1.3.1 Definition der septischen Kardiomyopathie

Der Begriff der akuten septischen Kardiomyopathie wurde 1989 durch H.-P. Schuster geprägt ([99] zitiert in [64]). Hierunter versteht man die Myokardbeteiligung im Sinne einer Myokarddepression, die im Verlauf einer sich entwickelnden Sepsis durch die bereits weiter oben beschriebene Mediatorkaskade in Gang gesetzt werden kann. Man geht von einem gemeinsamen Schädigungsmuster bei den unterschiedlichen Sepsisformen aus, allerdings spielen auch erreger- und toxinspezifische Komponenten eine Rolle.

Die septische Kardiomyopathie stellt sich somit als eine sekundäre Kardiomyopathie im Rahmen einer Systemerkrankung dar.

1.3.2 Diagnose und Schweregrad der septischen Kardiomyopathie

Zur Diagnose und Schweregradeinschätzung der septischen Kardiomyopathie bedient man sich der Messdaten des Pulmonalarterienkatheter(PAK)-Monitoring. Hiermit können verschiedene Parameter der Herzfunktion gemessen werden; diese werden in Relation zum berechneten systemischen Gefäßwiderstand gesetzt. Bei der septischen Kardiomyopathie ist es durchaus möglich, dass nicht erniedrigte, sondern sogar - im Vergleich zu den Normwerten - scheinbar erhöhte Herzindices, links-/rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindices sowie links-/rechtsventrikuläre Auswurffractionen gefunden werden. In Bezug auf die stark erniedrigte Nachlast infolge toxischer Vasoplegie in der Sepsis – objektivierbar als stark erniedrigter systemischer Gefäßwiderstand – sind die Herzleistungsparameter jedoch nicht adäquat gesteigert. So würde ein gesundes Herz bei einer Nachlastsenkung mit einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes von normalerweise $1.100 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$ auf $200 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$ sein Herzzeitvolumen von 6 l/min auf 15 – 20 l/min steigern können, um den drohenden Blutdruckabfall zu kompensieren. Selbst wenn das Herzzeitvolumen des Septikers unter diesen Bedingungen von 6 l/min auf 8 l/min ansteigen würde, so spräche dies nicht für eine regelrechte Herzfunktion, sondern für eine deutlich eingeschränkte Pumpleistung des Herzens im Sinne einer septischen Kardiomyopathie, welche man

jedoch nur dann erfassen kann, wenn man den Herzfunktionsparameter in Relation zum systemischen Gefäßwiderstand betrachtet.

Weiteren Aufschluss über die Herzfunktion bei der Sepsis liefern die transthorakale und transösophageale Echokardiographie [19,46,59], wobei hier Fehleinschätzungen (Unterschätzungen) der Schwere der Myokarddepression möglich sind bei Nichtbeachtung der bei Sepsis erniedrigten Nachlast.

Mit dem COLD-/PiCCO-System lassen sich ebenfalls Herzzeitvolumina bestimmen und mit diesen Messdaten die systemischen Gefäßwiderstände errechnen. Insofern ist auch das weniger intensive COLD-/PiCCO-System in gleicher Weise wie das Pulmonalarterienkatheter-Monitoring geeignet, den Schweregrad der Pumpfunktionseinschränkung bei septischer Kardiomyopathie abzuschätzen.

Weitere, allerdings aufwändigere bzw. weniger aussagekräftigere Methoden zur Beurteilung einer Myokardbeteiligung bei Sepsis sind die Radionuklidventrikulographie, die zudem nur begrenzt verfügbar ist [70], sowie die Impedanzkardiographie, die Bestimmung der systolischen und diastolischen Zeitintervalle sowie die Herzfrequenzänderungen [60,81,92,98]. Die letzten vier der genannten Methoden sind diesbezüglich in Ihrer Aussagekraft eingeschränkt und kommen im intensivmedizinischen Alltag kaum zum Einsatz.

Die Feststellung einer Myokardbeteiligung im Rahmen einer Sepsis ist in vielen Fällen klinisch nicht einfach zu treffen.

Einerseits können bereits vor Beginn der Sepsis kardiale Vorerkrankungen bestanden haben - hier zu nennen sind vor allem die koronare Herzerkrankung oder verschiedene Formen der Kardiomyopathie. Andererseits erschweren akute kardiale Ereignisse mit möglicher Folge eines kardiogenen Schocks die Diagnose einer septischen Kardiomyopathie oder eines septischen Schocks.

1.3.3 Pathophysiologie der septischen Kardiomyopathie

Lange Zeit glaubte man, dass das Herz in der Sepsis durch eine globale Minderperfusion mit resultierender Funktionseinschränkung gekennzeichnet sei. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass im Vergleich mit Gesunden bei septischen Patienten ein vergleichbar hoher bzw. sogar erhöhter Blutfluss im Koronarsinus vorherrscht [18,23]. Die Höhe des Blutflusses war hierbei unabhängig vom Vorliegen einer myokardialen Dysfunktion.

Allerdings lassen sich erhöhte Troponin I-Spiegel bei Patienten mit septischem Schock messen, dies könnte einen Hinweis auf eine mögliche Zellschädigung geben [91]. Eine Klärung der Genese der Myokarddepression erbrachten diese Studien jedoch nicht, zumal die Möglichkeit einer Perfusionsstörung auf Mikrozirkulationsebene mit konsekutiver Myokardschädigung nicht widerlegt werden konnte.

Ein weiterer pathophysiologischer Ansatz besteht in der Annahme eines zirkulierenden cardiodepressiven Faktors bei Sepsis und septischem Schock, geäußert erstmals in Wiggers' landmark report [100]. Parrillo konnte 1985 erstmals nachweisen, dass durch das Serum von Patienten mit septischem Schock eine konzentrationsabhängige Abnahme der Kontraktilität von Rattenkardiomyozyten auftritt [71].

In einer aktuelleren Studie konnte eine myokarddepressive Substanz bei Auftreten einer Meningokokkensepsis charakterisiert werden [72].

Im Verlauf wurden mehrere cardiodepressive Substanzen propagiert, die zu einer kardialen Funktionseinschränkung führen (u.a. CDF-cardiodepressive factor, MDF-myocardial depressive factor(s?), MDS-myocardial depressant substance). Letztere konnte als Kombination aus TNF- α und Interleukin-1 β identifiziert werden [53].

Zudem weisen diese beiden Zytokine Eigenschaften auf, die sie für die myokarddepressiven Effekte in der Sepsis ursächlich erscheinen lassen [67,75]: TNF- α bewirkt eine Hypotension, einen vermehrten Herzauswurf und einen verminderten SVR.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die experimentelle Gabe von TNF- α zu Kardiomyozyten eine konzentrationsabhängige Einschränkung der Kontraktilität bewirkt [40,53] und eine Entfernung von TNF- α aus dem Patientenserum die myokarddepressiven Effekte beseitigt [53].

Auch Interleukin-1 β zeigt ähnliche Wirkungen auf das Myokard. Es finden sich sowohl bei Sepsis als auch im septischen Schock erhöhte Spiegel im Serum von Mensch und im Tiermodell [41]. Gleich dem TNF- α bewirkt auch Interleukin-1 β sowohl in vitro als auch ex vivo eine verminderte Kontraktilität von Kardiomyozyten [97]; auch hier schwächt eine Elimination des Interleukin-1 β aus dem menschlichen Serum teilweise die myokarddepressive Wirkung ab [53].

Erwähnenswert ist, dass bei getrennter Gabe von TNF- α oder Interleukin-1 β sowohl zu Rattenkardiomyozyten als auch in ex vivo-Experimenten jeweils deutlich

höhere Konzentrationen notwendig sind, um eine Kontraktilitätsminderung zu erreichen als bei einer kombinierten Gabe beider Zytokine [17].

An Hand der vorliegenden Daten lässt sich eine wichtige Rolle der beiden Zytokine bei der Myokarddepression im Rahmen einer Sepsis und septischem Schock ableiten.

1.3.4 Klinisches Bild der Myokarddepression in der Sepsis

Nachdem vor Einführung des Pulmonalarterienkatheters in die Diagnostik meist zwei klinische Erscheinungsformen des septischen Schocks beschrieben wurden, nämlich ein „warmer“ Schock mit hohem Herzzeitvolumen, warmer, trockener Haut und kräftigem Puls trotz Hypotension und ein „kalter“ Schock mit niedrigem Herzzeitvolumen, kühler, feuchter Haut und schwachem Puls, konnte später mit Hilfe des pulmonalarteriellen Katheters gezeigt werden, dass mit adäquater Volumensubstitution versorgte Patienten mit einer Sepsis oder einem septischen Schock üblicherweise einen hyperdynamen Herzkreislaufstatus mit erhöhtem Herzauswurf und erniedrigtem systemischen Gefäßwiderstand entwickeln [102]. Trotz dieser Befunde und adäquater Volumensubstitution zeigte sich aber vor allem eine linksventrikuläre Dysfunktion, die sich in einem erniedrigten linksventrikulären Schlagarbeitsindex äußerte [96].

Durch Verwendung der Radionuklidventrikulographie konnte bei Patienten mit überlebtem septischen Schock eine erniedrigte Auswurfraction (LVEF) sowie eine akute Dilatation des linken Ventrikels (gekennzeichnet durch einen Anstieg des LVEDVI) beobachtet werden, die sich nach ca. 7-10 Tagen wieder normalisierten, während nicht Überlebende über den gesamten Zeitraum des septischen Schocks bis zum Tod eine normale LVEF und einen normalen LVEDVI aufwiesen [69]. Alle Patienten beider Gruppen hatten dabei normale oder erhöhte Herzindices und einen erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand.

Hinweise auf eine deutliche diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels in der Sepsis haben sich bisher nicht ergeben, allerdings zeigen Studien echokardiographisch eine verlangsamte linksventrikuläre Füllung und eine von der Norm abweichende ventrikuläre Relaxation [66,75].

Entsprechend der Funktionseinschränkung des linken Ventrikels finden sich auch rechtsventrikulär bei Sepsis und septischem Schock eine systolische Dysfunktion,

gekennzeichnet durch eine verminderte Ejektionsfraktion (RVEF) sowie eine Dilatation [68,94].

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sich diese Funktionseinschränkung unabhängig vom pulmonalvenösen Widerstand sowie pulmonalarteriellen Druck zeigte [68]. Es gibt ebenfalls Hinweise für eine diastolische Dysfunktion des rechten Ventrikels in der Sepsis [48,83].

1.3.5 Zelluläre und molekulare Mechanismen der Myokarddepression in der Sepsis

Es scheinen mehrere - sowohl zeitlich als auch bezüglich der beteiligten Substanzen - unterschiedliche Mechanismen der Myokarddepression im Rahmen der Sepsis zu existieren.

Es lässt sich eine frühe Phase der Kardiomyozytendepression festhalten, die bereits Minuten nach experimenteller Gabe von TNF- α , Interleukin-1 β oder gleichzeitiger Gabe beider Substanzen bzw. von septischem Serum nachzuweisen ist [53]. Auch am Kaninchenmodell lässt sich eine frühe Beeinträchtigung der Funktion des Myokards demonstrieren [25]. Andererseits zeigen weitere Studien einen verzögerten Effekt, der erst Stunden nach Gabe auftritt, über Tage bestehen bleiben kann und wahrscheinlich über einen anderen Mechanismus unter Einschluss einer de novo-Proteinsynthese realisiert wird [21,95].

Eine zentrale Rolle bei beiden Mechanismen im Rahmen der Sepsis und des septischen Schocks spielt hierbei die Erzeugung von Stickoxid (NO). Die Rolle von NO an glatten Gefäßmuskelzellen ist hinreichend untersucht. Es entsteht durch Umwandlung von L-Arginin zu L-Citrullin durch die Stickoxidsynthase (NOS), die in drei Isoformen vorliegt: einer neuronalen (nNOS bzw. NOS1), einer induzierbaren (iNOS bzw. NOS2) und einer endothelialen Form (eNOS bzw. NOS3) vorliegt.

Im Rahmen der Sepsis kommt es zu einer pathologischen Erhöhung von NO. Hierbei scheint in der frühen Phase die NO-Produktion überwiegend durch Induktion der cNOS und weniger über de novo-Synthese der iNOS zu erfolgen, während für die Spätphase der Myokarddepression überwiegend die iNOS-bedingte NO-Produktion verantwortlich ist [49].

Somit ist festzuhalten, dass Zytokine, die im Rahmen einer Sepsis und im septischen Schock freigesetzt werden, das Herz zur Produktion von Stickoxid durch die cNOS und iNOS anregen, welches in Folge zu einer Myokarddepression führt. Hierbei entscheidend ist die Stimulation der löslichen Guanylatcyclase (GC) mit resultierendem Anstieg des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP), das über eine Hemmung des Ca^{2+} -Einstroms in die Herzmuskelzelle bzw. über eine Desensibilisierung der Myofilamente zum klinischen Bild der Myokarddepression führt [70].

Weiterhin scheinen zusätzliche, NO-unabhängige Mechanismen zu existieren, die zu einer negativ-inotropen Wirkung von TNF- α führen. Eine Übersicht über die möglichen zellulären Mechanismen der Myokarddepression zeigt Abbildung 2.

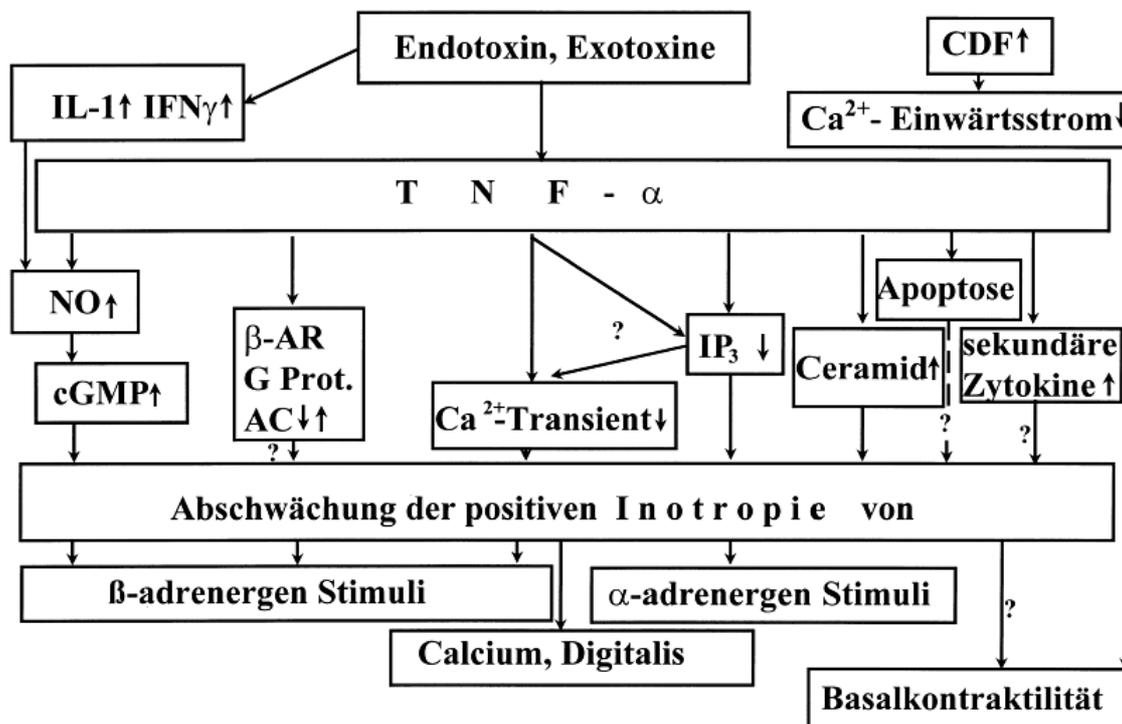


Abb. 2 Signaltransduktionswege der Kardiodepression in der Sepsis

1.4 Die SIRS-Kardiomyopathie

Ähnlich wie bei der septischen Kardiomyopathie kann sich auch ohne zu Grunde liegende Infektion eine Myokarddepression entwickeln. So konnten unmittelbar nach Auftreten eines schweren Traumas bei Patienten mittels transösophagealer

Echokardiographie eine deutlich eingeschränkte Pumpfunktion beobachtet werden, die sich nach zwei Tagen wieder zurückbildete [88].

Auch bei Auftreten eines hypovolämischen oder anaphylaktischen Schocks kommt es durch Abnahme des intravasalen Blutvolumens zur Vorlastsenkung und damit zur Verminderung des Herzzeitvolumens, das dadurch einen verminderten Perfusionsdruck der Koronararterien bewirken kann und in Folge eine Funktionseinschränkung des Herzens. Es werden aber auch weitere Mechanismen wie myokarddepressive Substanzen, vasodilatierende Faktoren, eine Katecholamin-desensibilisierung und andere diskutiert.

Die Myokarddepression bei SIRS scheint jedoch im Gegensatz zur septischen Kardiomyopathie geringer ausgeprägt zu sein.

1.5. Herzrhythmusstörungen

Sowohl die Sepsis als auch das MODS gehen, wie bereits zuvor dargelegt, mit Störungen der Organfunktion und der Organinteraktionen einher. Somit kommt auch der Schädigung bzw. Dysfunktion des Herzens im Rahmen dieser klinischen Zustandsbilder Bedeutung zu. Dies kann sich unter anderem manifestieren in Änderungen der kardialen Pumpfunktion und der myokardialen Durchblutung; als Folge dessen - aber auch unabhängig davon - können auch Störungen der Reizbildung und Reizleitung des Herzens resultieren, die sich klinisch als Herzrhythmusstörungen manifestieren.

Herzrhythmusstörungen sind definiert als auftretende Abnormitäten der regulären Reizbildung und -leitung im Herzen. Sie können sowohl bei Herzgesunden als auch im Rahmen kardialer und nicht kardialer Erkrankungen auftreten. Häufig sind Rhythmusstörungen ischämisch bedingt oder mechanisch (z.B. Klappenerkrankungen) bzw. entzündlich. Nicht selten haben sie auch metabolische Ursachen (z.B. Hyperthyreose). Andererseits kommen toxische (z.B. Digitalis- oder Betablocker - Intoxikation) oder elektrische Ursachen (wie Schrittmacherfehlfunktion) in Betracht.

Hierbei sind die pathophysiologischen Mechanismen abhängig von der zu Grunde liegenden Störung.

Bezüglich der Einteilung der Herzrhythmusstörungen ergeben sich unterschiedliche Möglichkeiten. Eine häufig verwendete Einteilung unterscheidet Rhythmusstörungen nach Reizbildung und Reizleitung.

1.6. Herzfrequenzvariabilität

1.6.1 Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität

Über die sympathischen und parasympathischen Anteile des autonomen Nervensystems (ANS) wird beim Menschen unter anderem Einfluss auf die Herzschlagfrequenz und myokardiale Kontraktion genommen. Da auch das autonome Nervensystem in das pathophysiologische Konzept von Sepsis und MODS mit einbezogen werden muss, sind Änderungen des Zustandsbildes des ANS denkbar, die sich mit Hilfe eines Instruments - der Herzfrequenzvariabilität - erfassen lassen können.

Im Allgemeinen wird die Frequenz des menschlichen Herzens als regelmäßig beschrieben. Betrachtet man jedoch die Herzfrequenz genauer, ist festzustellen, dass sie nicht regelmäßig ist, sondern gewissen Schwankungen unterliegt. Diese sind physiologisch und Ergebnis verschiedener Regelmechanismen des menschlichen Körpers. Einen dieser Mechanismen stellt die respiratorische Sinusarrhythmie dar, die bei Inspiration eine Beschleunigung und bei Expiration eine Verlangsamung der Herzfrequenz bewirkt. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei das autonome Nervensystem.

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität stellt eine nicht invasive Methode zur Untersuchung und Erfassung der Aktivität des autonomen Nervensystems bzw. zur Beurteilung des sympatho-vagalen Gleichgewichts dar. Sie hat in den letzten drei Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen

Die HRV gibt Aufschluss über Schwankungen bzw. Schwingungen von unmittelbar aufeinander folgenden Herzschlägen und mehr noch von Schwankungen unmittelbar aufeinander folgender Herzzeitabschnitte. Daher sind im sprachlichen Gebrauch neben dem Begriff der Herzfrequenzvariabilität auch Termini wie Zykluslängenvariabilität, Herzperiodenvariabilität oder RR-Variabilität im Gebrauch. Obwohl somit der Begriff der Herzfrequenzvariabilität nicht ganz korrekt ist, hat er

doch in der Literatur die am weitesten verbreitete Akzeptanz gefunden und soll auch in der vorliegenden Arbeit als terminus technicus dienen.

Die Parameter der HRV werden ermittelt durch mathematische und statistische Berechnung der Schlag-zu-Schlag-Intervalle kontinuierlicher EKG-Registrierungen, entweder als Langzeit-EKG-Registrierungen oder aber auch durch Messung kürzerer Intervalle (z.B. 5-Minuten-Messungen).

Vor der durchzuführenden Analyse müssen alle Artefakte und Rhythmusstörungen nach automatischer oder manueller Durchsicht entfernt und durch Interpolation von „Normalschlägen“ ersetzt werden.

1.6.2 Die Rolle des autonomen Nervensystems bei der Regulation der HRV

Das autonome Nervensystem (ANV) spielt (nicht nur) beim Menschen eine wesentliche Rolle, unter anderem als Kontrollorgan der Herz-Kreislauffunktion. Es erfasst über unterschiedliche Reflexbögen den Zustand sowie Änderungen der Atmung, des Blutdrucks und der Herzfrequenz und kann über seine Regulationsmechanismen Änderungen entsprechend den Bedürfnissen vornehmen.

Nerval wird die HRV vor allem durch eine komplexe Interaktion der beiden Bestandteile des ANS, den Sympathikus und den Parasympathikus, beeinflusst, die über regulatorische Zentren im Bereich der Pons und der Medulla oblongata in ihrer efferenten Impulsaktivität gesteuert werden. Der Sinusknoten wird direkt und reichlich innerviert durch sowohl sympathische als auch parasympathische (via Nervus vagus) Nervenfasern, die kontinuierlich aktiv sind und diesen somit in seiner Aktivität ständig antagonistisch beeinflussen. Der AV-Knoten hingegen wird deutlich weniger durch Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst.

Die sympathischen Nervenendigungen führen über eine Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin via Aktivierung betaadrenerger Rezeptoren zu einer Beschleunigung der diastolischen Depolarisation und damit zu einem Herzfrequenzanstieg. Der Einfluss des Parasympathikus auf das Herz beruht unter anderem auf der Freisetzung von Acetylcholin durch den Nervus vagus. Es kommt hierbei zu einer Zunahme der Leitfähigkeit in den Zellmembranen durch Stimulation muskarinerger Rezeptoren; hierdurch wird eine langsame diastolische Depolarisation verursacht, die am Sinusknoten als Folge eine Verlangsamung der Herzfrequenz bewirkt.

Bei körperlicher Ruhe überwiegt die vagale Stimulation.

Der Atemzyklus hat einen großen Einfluss auf die Herzfrequenz. Hierbei verursacht die Variation des Blutdrucks mit jedem Atemzyklus durch Stimulation und Inhibierung von Barorezeptoren eine reflektorische Beschleunigung oder Verlangsamung der Herzfrequenz. Weiterhin wird die Frequenz auch durch andere Reflexe moduliert, ferner auch durch humorale und zentrale Mechanismen (Baro- und Chemoreflexe, thermoregulatorische Reflexe, Blutdruck-Kontrollreflexe).

Die HRV unterliegt verschiedenen Regulationsmechanismen. Die kurzfristige Regulierung wird vor allem wegen der schnellen vagalen Bahnen durch den parasympathischen Teil des ANS vermittelt. Durch den schnellen Umsatz des Acetylcholin, das reichlich im Sinusknoten vorkommt, sind daher die durch den Nervus vagus hervorgerufenen Effekte auf den Sinusknoten nur von kurzer Dauer. Schlussfolgernd reagiert der Sinusknoten auf die parasympathische Stimulation, die eine Schlag-zu-Schlag Regulation ermöglicht. Bestes Beispiel hierfür ist die respiratorische Sinusarrhythmie, die eine Zunahme der Herzfrequenz bei Inspiration und eine Abnahme bei Expiration verursacht.

Die Wirkung des Sympathikus auf die Frequenz tritt erst nach einer Zeitverzögerung von etwa 10 Sekunden ein, hält dafür aber länger vor.

Langfristige Mechanismen der Regulation der HRV sind durch die bereits erwähnten humoralen und neuralen Mechanismen bedingt.

2 Zielstellung

Das Vorliegen einer Sepsis und eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) sind klinische Zustandsbilder, die häufig bei Patienten auf Intensivstationen vorkommen. Es gibt eine Vielzahl von Untersuchungen, die eine Mitbeteiligung des Herzens im Rahmen einer Sepsis bzw. eines MODS nahe legen. Diese könnte sich unter anderem in einer Häufung bestimmter Herzrhythmusstörungen äußern. Weiterhin führen Sepsis und MODS zu einer Beteiligung bzw. Einschränkung der Organinteraktion und -kommunikation, einer These von Godin et al [31] folgend. Diese führt bei den einzelnen Organen des Körpers zu einer herabgesetzten Adaptationsfähigkeit bzw. einer eingeschränkten Reagibilität. Die Herzfrequenzvariabilität als nicht invasives Untersuchungsverfahren gibt Auskunft über den Zustand des autonomen Nervensystems. Bei verschiedenen klinischen Krankheitsbildern geht eine Einschränkung der HRV mit einer erhöhten Mortalität einher. Auch für eine Sepsis und ein MODS sind Einschränkungen der Herzfrequenzvariabilität bereits mehrfach beschrieben worden.

Folgende Fragestellungen sollen mit der vorliegenden Dissertation untersucht werden:

1. Sind Arrhythmien bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock häufiger als bei Intensivpatienten ohne Sepsis? Falls dieses zutrifft:
2. Welche Arrhythmieformen treten häufiger auf?
3. Korrelieren die Arrhythmien mit dem Schweregrad der Sepsis oder des septischen MODS? Welche anderen prädisponierenden Faktoren finden sich?
4. Sind die Arrhythmien bei Sepsispatienten prognoserelevant?
5. Wie ausgeprägt ist die bei kritisch kranken Intensivpatienten vorhandene Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Score-quantifizierter schwerer Sepsis und septischem Schock?
6. Ist die HRV-Einschränkung bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock der HRV-Einschränkung bei Patienten mit Herzerkrankungen in qualitativer und quantitativer Hinsicht vergleichbar?
7. Welche Faktoren bestimmen das Ausmaß der HRV-Einschränkung?
8. Ist die HRV-Einschränkung bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock prognoserelevant?

3 Patientenkollektiv, Material und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von Juni 1997 bis August 1998 wurden auf unserer internistischen Intensivstation und internistischen Notaufnahmestation mit Zustimmung der Ethikkommission (siehe Kap. 3.7) 61 Patienten prospektiv und konsekutiv eingeschlossen, bei denen ein septisches oder nichtseptisches Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) (n=45; siehe Kap. 3.3.) bzw. das Fehlen eines MODS (Kontrollgruppe; n=16) anhand des Sepsis-Score nach Elebute und Stoner sowie des APACHE II Score (siehe Kap. 3.2.) diagnostiziert worden war.

Voraussetzung war die Einverständniserklärung der Patienten; konnten diese auf Grund der klinischen Situation nicht selbst der Teilnahme zustimmen, so wurde das Einverständnis von Angehörigen der Patienten eingeholt.

3.2 Scoring

Entscheidende Grundlage für die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen war die Bestimmung des APACHE-II-Score sowie des Elebute-Stoner-Score.

Der APACHE-II-Score ist ein weit verbreitetes und akzeptiertes Klassifikationssystem zur quantitativen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und der Prognose von Intensivpatienten. Er zeichnet sich durch eine minimale subjektive Beeinflussbarkeit beim Punktevergabeprozess sowie durch eine zuverlässige Reproduzierbarkeit aus.

Er beinhaltet im Wesentlichen drei Komponenten: einen Score zur Beurteilung des chronischen Krankheitszustandes, einen altersbezogenen Score und einen akuten physiologischen Score (APS).

Der chronische Krankheitszustand ist hierbei wie folgt definiert, wobei dieser bereits vor erfolgter Aufnahme bestanden haben muss:

1. Leber: bioptisch gesicherte Leberzirrhose und dokumentierte portale Hypertension; obere gastrointestinale Blutung auf Grund einer portalen Hyperten-

- sion; frühere Ereignisse von Leberversagen / hepatischer Enzephalopathie / hepatischem Coma
2. Kardiovaskulär: NYHA IV (Herzinsuffizienz), Angina pectoris Stadium CCS IV, pAVK Stadium IV
 3. Respiratorisch: chronisch restriktive oder obstruktive oder vaskulär bedingte Lungenfunktionsstörung, die in einer schweren respiratorisch bedingten Belastungsinsuffizienz resultieren, d.h. zur Unfähigkeit, Treppen zu steigen oder Hausarbeit zu erledigen; dokumentierte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertonie (> 40 mm Hg), Abhängigkeit vom Beatmungsgerät
 4. Niere: chronische Nierenersatzverfahren
 5. Immunsuppression: Der Patient hat eine Therapie erhalten, die seine Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen vermindert (Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, Langzeittherapie oder unlängst stattgehabte Hochdosistherapie mit Steroiden), oder er hat eine Erkrankung, die so weit fortgeschritten ist, dass sie die körpereigene Abwehr gegen Infektionen unterdrückt (z.B. Leukämie, Lymphome, AIDS).

Zeigten Patienten bei Aufnahme einen dieser chronischen Krankheitszustände, erhielten sie 5 Punkte ohne unmittelbar vorher erfolgte Operation bzw. nach notfallmäßiger Operation. Bei Aufnahme nach elektiver Operation werden nur 2 Punkte vergeben.

Je nach Alter der Patienten bei Aufnahme wurden auch hier Punkte vergeben: ≤ 44 J. = 0 Punkte, 45-54 J. = 2 Punkte, 55-64 J. = 3 Punkte, 65-74 J. = 5 Punkte, ≥ 75 J. = 6 Punkte.

Der akute physiologische Score (APS) wird aus 12 Parametern gewonnen. Durch Errechnung bzw. Vergabe von Punktwerten für genannte Komponenten (je schlechter bzw. stärker abweichend von der Norm, desto größer ist die Punktzahl) ergibt sich ein Gesamtpunktwert, der in die Berechnung des APACHE-II-Score ebenfalls mit einfließt.

Die physiologischen Messwerte sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 2 Physiologische Parameter für die Berechnung des APACHE-II-Score

④	①	④
ANOMAL NIEDRIG	NORM- BEREICH	ANOMAL HOCH
< 29.9 °C	KÖRPERTEMPERATUR	≥ 41°C
≤ 49 mm Hg	MITTLERER BLUTDRUCK	≥ 160 mm Hg
≤ 39 / min	HERZFREQUENZ	≥ 180 / min
≤ 5 / min	ATEMFREQUENZ	≥ 50 / min
< 55 mm Hg	paO ₂	
≥ 500 mm Hg	A-aDO ₂	
< 7.15	pH arteriell	≥ 7.70
≤ 110 mMol/L	SERUM-NATRIUM	≥ 180 mMol/L
< 2.5 mMol/L	SERUM-KALIUM	≥ 7.0 mMol/L
< 0.6 mg / 100 ml	SERUM-KREATININ	≥ 3.5 mg / 100 ml
(2 Punkte)		
< 20 %	HÄMATOKRIT	≥ 60 %
< 1.0 G/L	LEUKOZYTEN	≥ 40 G/L
	GLASGOW COMA SCALE	

Die für die Berechnung des APACHE - II - Scores ebenfalls erforderliche Glasgow Coma Scale (GCS) wurde wie folgt errechnet: bei sedierten Patienten wurde der jeweils beste Wert im Beobachtungszeitraum, bei nicht sedierten Patienten der schlechteste Wert verwendet. Intubierte Patienten erhielten bei verbaler Antwort den Wert 1.

Der Wertebereich des APACHE-II-Score liegt zwischen 0 und 71 Punkten. Dabei geht ein hoher Scorewert bei Aufnahme auf die Intensivstation mit einem größeren Schweregrad der Erkrankung einher und korreliert eng mit einem erhöhten Risiko der Krankenhaussterblichkeit.

Als weiteres Instrument zur Gruppenzuordnung diene der Elebute-Stoner-Score. Dieser stellt ein klinisch etabliertes und anerkanntes Scoresystem zur Beurteilung des Vorliegens und des Schweregrades einer Sepsis dar. Er wird ähnlich dem APACHE-II-Score aus verschiedenen Komponenten gebildet:

1. Scoring lokaler Effekte einer Gewebsinfektion (Wundinfektion, Peritonitis, Infektionen der Lunge, tief sitzende Infektionen wie Abszess u.a.)
2. Scoring von Fieber
3. Scoring sekundärer Effekte der Sepsis (Ikterus, metabolische Azidose, Nierenversagen, neurologische Symptome, Blutungsdiathese)

4. Scoring von Laborwerten, die häufig im Rahmen einer Sepsis verändert sind (positive Blutkulturen, Leukozytose oder -penie, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Albumin, Bilirubin gesamt)

Auch hier werden je nach Nachweis von genannten Parametern Punkte je nach Grad der Abweichung von der Norm vergeben. Auch hier zeigt ein hoher Punktwert einen entsprechenden hohen Schweregrad einer Sepsis an.

Zur Klärung der Frage, ab welchem Punktwert des Elebute-Stoner-Score das Vorliegen einer Sepsis wahrscheinlich ist (günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität), haben Grundmann et al. für chirurgische Patienten einen Punktwert von ≥ 12 definiert. Dieser Cutoff-Wert eignet sich aufgrund von Untersuchungen unserer eigenen Arbeitsgruppe auch für internistische Patienten und diente in der vorliegenden Dissertation als Entscheidungskriterium für das Vorliegen einer Sepsis.

3.3 Einteilung der Patientengruppen

Entscheidende Grundlage für den Einschluss der Patienten war die Bestimmung des APACHE II- und des Sepsis-Score nach Elebute & Stoner.

Die zur Berechnung der Scorewerte notwendigen Parameter wurden zunächst täglich in schriftlicher Form erfasst. Danach erfolgte die Berechnung der beiden Scores zunächst mit Hilfe des Basic-Programms „Scores 1.0“ [73].

Weiterhin wurde zur Erfassung der übrigen Scores sowie der übrigen erforderlichen Daten eine Access-Datenbank (Firma Microsoft) programmiert. Über diese konnten im Verlauf auch der APACHE-II-Score und der Elebute-Stoner-Score berechnet werden.

Ein international einheitlicher Punktwert für den APACHE II Score, der das Vorliegen eines Multiorgan dysfunktionssyndroms anzeigt, existiert nicht. Für die Promotionsarbeit wurde ein Scorewert von ≥ 20 Punkten für das Vorliegen eines MODS gewählt. Dieser Wert wurde unter anderem in der SBITS-Studie (Scorebasierte Immunglobulin-Theapie-bei-Sepsis-Studie) zur Definition eines MODS verwendet.

Nach Errechnung der Scorewerte an Hand der laut Score-Definition erforderlichen Parameter konnte eine Zuordnung der Patienten entsprechend der festgelegten Gruppen erfolgen.

Diese wurde folgendermaßen vorgenommen:

- Gruppe 1: Patienten mit septischem MODS (APACHE-II-Score ≥ 20 , Sepsis-Score nach Elebute & Stoner ≥ 12)
- Gruppe 2: Patienten mit nicht septischem MODS (APACHE-II-Score ≥ 20 , Sepsis-Score nach Elebute & Stoner < 12)
- Gruppe 3: Intensivpatienten-Kontrollgruppe (APACHE-II-Score < 20 , Sepsis-Score nach Elebute & Stoner < 12)

Weiterhin erfolgte eine Einteilung in Gruppen mit bzw. ohne Vorliegen eines MODS (definiert als APACHE-II-Score ≥ 20 , unabhängig vom Sepsis-Score nach Elebute & Stoner) sowie zwei Gruppen mit bzw. ohne Sepsis (definiert als Sepsis-Score nach Elebute & Stoner ≥ 12 , unabhängig vom APACHE-II-Score).

Erfüllten Patienten nach erfolgtem Scoring die Einschlusskriterien, wurde ein Langzeit-EKG zur Erfassung der Rhythmusstörungen sowie der Herzfrequenzvariabilität angelegt.

Die Langzeit-EKG-Geräte wurden sofort nach Klassifizierung der Patienten angelegt, wenn diese die Kriterien für eine der Gruppen erfüllten. Einige wenige erhielten die Langzeit-EKG-Geräte auch, wenn sie bereits die Kriterien am Vortag erfüllt hatten.

Notwendige Laborwerte für die Bestimmung der Scores wurden von bereits vorliegenden Routinelaborbestimmungen übernommen.

3.4 Langzeit-EKG

Alle im Rahmen der Promotionsarbeit eingeschlossenen Patienten erhielten zur Erfassung von Herzrhythmusstörungen und der Herzfrequenzvariabilität ein Langzeit-EKG. Verwendet wurde hierbei ein 24-Stunden-Holter-Bandrecorder mit Zweikanaltechnik (Modell 2448 der Firma ELA Medical, Montrouge-France). Als Aufzeichnungsmedium kamen Magnetkassetten (Eisenoxid - Kompaktkassetten, Sony HF[®] 60 Minuten) zum Einsatz. Die Anlage des Langzeit-EKG erfolgte nach

Ermittlung der Scorewerte. Ausgewertet wurden nur Langzeit-EKG mit einer Aufzeichnungsdauer von mindestens 22 Stunden.

Durch die fünf bei allen Patienten standardisiert angelegten Elektroden erfolgte eine Ableitung von 2 Kanälen. Aufgezeichnet wurden die Registrierungen mit einer Frequenz von 32 Hertz.

Die Auswertung wurde semiautomatisch mit einem System der Firma ELA Medical vorgenommen. Als Hardware diente ein IBM-kompatibler PC-AT mit einem 486 Mikroprozessor. Die Bänder wurden mit 400 mm/s eingelesen und mit einer Sampling-Rate von 200 Hz digitalisiert. Softwareseitig kamen das Programm E-LATEC Version 3.03 sowie das HRV-Modul Version 2.00 zum Einsatz.

Die Auswertung der Langzeit-EKGs erfolgte durch den Untersucher ohne Kenntnis des zugehörigen Patienten.

Zunächst erfolgte das Einlesen der Kassetten mit dem Bandrekorder. Hierbei wurde durch die Software auf Grund der definitionsgemäß festgelegten und voreingestellten Rhythmusparameter nach Analyse eine Zuordnung der einzelnen QRS-Komplexe zu Templates (Gruppen mit fast identischer QRS-Morphologie) vorgenommen. Gleichzeitig ordnete die Software die einzelnen Templates verschiedenen Kategorien zu (supraventrikulär, ventrikulär, Artefakte, Kalibrierungssignal). Hier wurde zunächst durch den Untersucher auf Richtigkeit der softwareseitig vorgenommenen Zuordnung der einzelnen QRS-Komplexe zu den Templates geprüft; im Fall einer falschen Kategoriezuweisung erfolgte manuell die Umgruppierung und anschließend eine Neuberechnung. Danach mussten die durch das EKG-Programm identifizierten Rhythmusstörungen auf Ihre Richtigkeit überprüft werden. Da die Software keine automatische Erkennung von sinuatrialen und atrioventrikulären Blockierungen, Asystolien sowie Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Kammerflimmern und Kammerflattern erlaubte, musste die Erfassung nach Art und Häufigkeit dieser Rhythmusstörungen manuell durchgeführt werden.

Nach Auswertung der Langzeit-EKG und Zwischenspeicherung auf der Festplatte erfolgte die endgültige Speicherung der Ergebnisse auf MO-Disks.

3.5 Herzrhythmusstörungen

Mit Hilfe des angelegten Langzeit-EKG wurden über einen Zeitraum von mindestens 22 Stunden Rhythmusstörungen registriert. Dabei wurden softwareseitig folgende Rhythmusstörungen erfasst:

- supraventrikuläre Extrasystolen, Couplets oder Tachykardien (3 oder mehr aufeinander folgende supraventrikuläre Schläge)
- supraventrikuläre Bigemini, Trigemini
- ventrikuläre Extrasystolen, Couplets, Tachykardien (3 oder mehr aufeinander folgende ventrikuläre Schläge)
- ventrikuläre Bigemini, Trigemini
- AV-Blockierungen
- Vorhofflimmern, Vorhofflattern

Die vorliegende Softwareversion erlaubte keine automatische Erkennung von atrioventrikulären Blockierungen, Vorhofflattern und Vorhofflimmern, Kammerflattern und Kammerflimmern. Diese konnten durch manuelle Durchsicht der durch das System erfassten Pausen bzw. Tachykardien und Bradykardien entsprechend zugeordnet werden.

Die supraventrikulären bzw. ventrikulären Tachykardien (im Weiteren bezeichnet als SVES3, VES3), Bigemini, Trigemini, AV-Blockierungen II. Grades und III. Grades sowie Vorhofflimmern und Vorhofflattern wurden auf Grund ihres teilweise nur geringen Auftretens bzw. unterschiedlichen Zeitdauer nur als statistisch vorhanden oder nicht vorhanden erfasst. Bei den ventrikulären Tachykardien erfolgte jedoch auf Grund der klinischen Relevanz und prognostischen Bedeutung die Unterteilung in anhaltende (>30 Sekunden Dauer) und nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (< 30 Sekunden Dauer).

Zudem wurde, wie bereits oben erwähnt, eine manuelle Kontrolle der durch die Software nach vorgegebenen Algorithmen vorgenommenen Zuordnung der Schläge zu den einzelnen Kategorien vorgenommen.

3.6 Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität wurde ebenfalls mittels 24-Stunden-Holter-EKG erfasst. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des HRV-Moduls 2.0 der EKG-Software ELATEC Version 3.03.

Als Sinusaktionen wurden ausschließlich QRS-Komplexe mit normaler Morphologie sowie einer Vorzeitigkeit kleiner 25% zum vorangegangenen QRS-Komplex zum Ausschluss ektopter supraventrikulärer Aktionen akzeptiert. Wurde der Sinusrhythmus durch atriale oder ventrikuläre Extrasystolen unterbrochen, so wurden jeweils der vorausgehende und nachfolgende reguläre QRS-Komplex nicht mit berücksichtigt. Auf gleiche Weise behandelte der Filter Pausen (größer 2500 ms) und vermisste Schläge.

Nach Analyse der Herzrhythmusstörungen wurden durch die Software semiautomatisch die definierten und voreingestellten Parameter der HRV berechnet. Auch hier erfolgte wie bei der Analyse der Herzrhythmusstörungen eine manuelle Durchsicht und gegebenenfalls Korrektur von durch die Software nicht oder falsch erkannten Schläge.

Hierbei wird zwischen Frequenzbereich und Zeitbereich unterschieden, die jeweils durch mehrere unterschiedliche Parameter repräsentiert werden.

3.6.1. Der Zeitbereich (time domain)

Bei der Analyse der HRV im Zeitbereich erfolgt eine Messung und statistische Auswertung aller konsekutiven NN-Intervalle (zeitlicher Abstand zwischen zwei QRS-Komplexen) über den Aufzeichnungszeitraum.

Hierbei werden unterschiedliche Parameter erfasst, die sich in 2 Gruppen unterscheiden lassen: zum einen Parameter, die auf direkter Messung der zeitlichen NN-Abstände basieren und zum anderen Parameter, die durch Berechnung von Zykluslängendifferenzen gewonnen werden. Die in der vorliegenden Dissertationsarbeit verwendeten Parameter sind in Tabelle 3 und 4 beschrieben.

Zur erstgenannten Gruppe gehören von den ausgewerteten Parametern SDNN, SDANN und ASDNN. SDNN - die Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle, normalerweise erfasst über 24 Stunden - ist der am leichtesten zu berechnende Parameter. SDNN erfasst die zyklischen Einflüsse, die über den Erfas-

sungszeitraum (idealer Weise über 24 Stunden) auftreten und ist somit ein Maß für die Gesamtvariabilität. Eine reduzierte SDNN, die normalerweise überwiegend vagal moduliert wird, wird im allgemeinen einer Verminderung der parasympathischen und einem Überwiegen der sympathischen Achse zugeschrieben. Klinisch wird eine verminderte SDNN vor allem mit einer erhöhten kardialen Mortalität gesehen, die durch eine autonome Dysbalance beispielsweise nach akutem Myokardinfarkt, bei Patienten mit Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus bedingt ist. Die SDANN hingegen wird vor allem durch zirkadiane Einflüsse moduliert und gibt daher Auskunft über die Langzeitkomponenten der HRV. Die ASDNN schließlich erfasst sowohl sympathische als auch parasympathische Modulationen der Herzfrequenz und damit sowohl Kurz- als auch Langzeitkomponenten der HRV.

Parameter, die vor allem aus Zykluslängendifferenzen errechnet werden, sind die RMSSD und pNN50. Diese beiden Parameter werden hauptsächlich vagal dominiert und reflektieren vor allem kurzfristige Modulationen der HRV.

Für die vorliegende Dissertation wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Parameter entsprechend den Empfehlungen der „Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology“ des Zeitbereichs verwendet. Die angeführten Normalwerte entstammen einer Untersuchung von Bigger et al [11], die von gesunden Probanden im Alter zwischen 40 und 69 Jahren ermittelt wurden. Die in Tabelle 4 angegebenen Normalwerte der HRV im Frequenzbereich entstammen der gleichen Arbeit.

Tabelle 3. Parameter der Herzfrequenzvariabilität – Zeitbereich (time domain) [11]

Parameter	Beschreibung	Normalwert ± SD
SDNN	Standardabweichungen aller NN-Intervalle bei 24-Stunden-Aufzeichnung	141 ± 139 msec
SDANN	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen Fünf-Minuten-Abschnitten der gesamten Aufzeichnung	127 ± 35 msec
ASDNN	Mittelwert der Standardabweichungen der NN-Intervalle aller 5-min-Segmente der gesamten Aufzeichnung	54 ± 15 msec
RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen	27 ± 12 msec

3.6.2 Der Frequenzbereich (frequency domain)

Bei der Analyse im Frequenzbereich werden im Gegensatz zur Zeitbereichsanalyse periodisch auftretende Schwingungen der Herzfrequenz durch mathematisch-physikalische Verfahren von zeitbezogenen in frequenzbezogene Daten umgewandelt. Dies erfolgt mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT). Aus den kontinuierlich auftretenden Veränderungen, der Spektraldichte- oder Energiedichteverteilung, ergeben sich verschiedene Frequenzbereiche mit mehrgipfligen Spektren (siehe Abbildung 3).

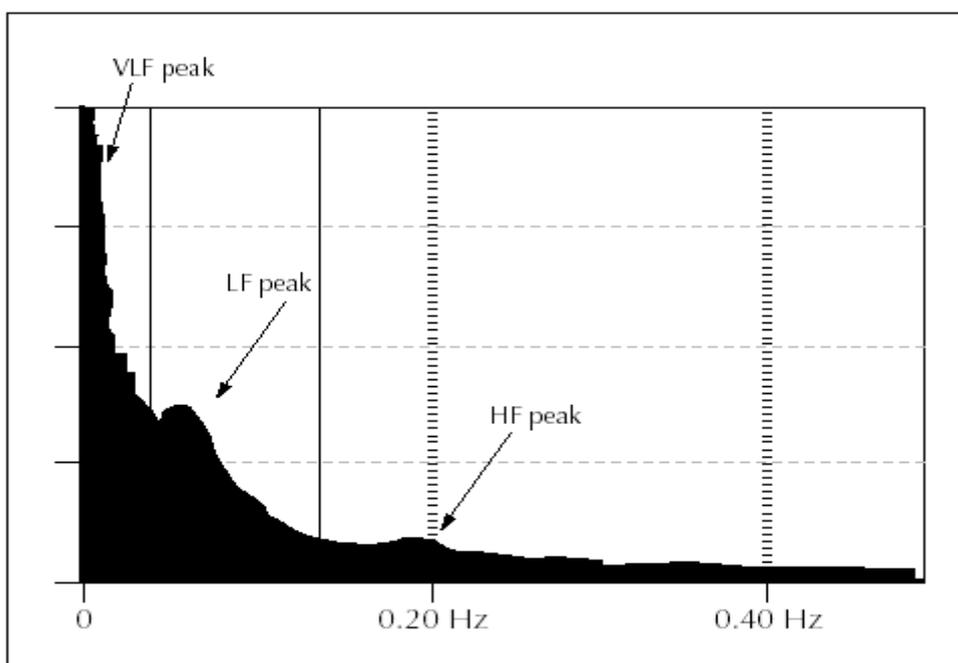


Abb. 3 Power spectral - Plot eines gesunden Erwachsenen (Abb. übernommen aus [16])

Häufig werden hierbei vier Frequenzanteile unterschieden: zwei Niedrigstfrequenzbereiche (VLF - Power: $0,0033 - 0,04$ Hz und ULF - Power: $1,15 \times 10^{-5} - 0,0033$ Hz), ein Niedrigfrequenzbereich (LF - Power: $0,04 - 0,15$ Hz) sowie ein Hochfrequenzbereich (HF - Power: $0,15 - 0,4$ Hz).

Die beiden Hauptspektren, die auch Bestandteil der Untersuchung in der vorliegenden Arbeit waren, sind der Niedrig- und Hochfrequenzbereich (LF-Power bzw. HF-Power). Die Hochfrequenzkomponente ist bekannter Maßen synchron mit der Atmung, wird daher als parasympathisch vermittelt betrachtet und gibt klinisch Auskunft über die vagale Aktivität. Die Niedrigfrequenzkomponente (LF-Power)

erscheint synchron mit niedrig frequenten Oszillationen des arteriellen Drucks und wird überwiegend durch sympathische Mechanismen vermittelt.

Die beiden übrigen Niedrigstfrequenzbereiche werden mit Einflüssen des Renin-Angiotensin-Systems, der peripheren Vasomotorik und der Thermoregulation in Verbindung gebracht. Diese sind aber nicht Betrachtungsgegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die Total power reflektiert die Varianz aller NN-Intervalle und die Summe aller Energiedichten und ist somit ein Maß für die Gesamtvariabilität.

Die Ratio LF/HF ist ein anerkannter Parameter zur Beschreibung des sympatho-vagalen Gleichgewichts. Eine Erhöhung der Ratio LF/HF wird allgemein mit einer Verschiebung der sympatho-vagalen Balance Richtung Sympathikus, eine Verminderung mit einer Verschiebung Richtung vagaler Dominanz bzw. verminderter sympathischer Aktivität assoziiert.

Die wichtigsten Parameter des Frequenzbereichs und ihre Einheiten sind in Tabelle 4 aufgeführt. In der Dissertation wurden als Parameter der Frequenzbereichsanalyse die Total Power (logarithmiert), die LF-Power (logarithmiert), die HF-Power (logarithmiert) sowie die Ratio LF/HF verwendet.

Tabelle 4. Parameter der Herzfrequenzvariabilität – Frequenzbereich (frequency domain) [11]

Parameter	Beschreibung	Normalwert ± SD
Total Power	Gesamtverteilung des Frequenzspektrums	3466 + 1018 msec ²
In Total Power	logarithmierte Total Power	9,83 ± 0,51
LF-Power	Low frequency- Power - niedriger Frequenzbereich	1170 + 416 msec ²
In LF-Power	logarithmierte LF-Power	6,45 ± 0,68
HF-Power	High frequency – hoher Frequenzbereich	975 + 203 msec ²
In HF – Power	logarithmierte HF-Power	5,05 ± 0,83
LF / HF Quotient	Quotient aus LF-Power/HF-Power	1,41 ± 0,51

3.7 Statistik

Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte - je nach statistischem Verfahren - entweder in absoluten Zahlen, Prozentangaben oder als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zur Testung, ob eine Normalverteilung vorlag, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Die Testung der Varianzenhomogenität erfolgte mittels Levene-Test.

Je nach Anzahl der Gruppen wurden die entsprechenden statistischen Verfahren angewandt. Beim Vergleich von zwei Gruppen wurde der T-Test bei unabhängigen Stichproben angewandt, bei Vergleich von drei Gruppen die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA).

Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde für die Testentscheidung zum Vorliegen auf statistische Signifikanz zwischen Gruppen bzw. zwischen 2 Variablen festgelegt.

Die Korrelationsanalyse erfolgte bivariat unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

Als statistisches Programm wurde SPSS[®] Version 11 (Firma SPSS Inc.) unter Windows XP Home (Firma Microsoft Corporation) genutzt.

3.8. Ethikkommission

Die Untersuchung erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakterisierung

In die Untersuchung wurden ursprünglich 70 Intensivpatienten eingeschlossen. Als Einschlusskriterium für die Zuteilung zu den einzelnen Gruppen (septisches MODS, nicht septisches MODS, Kontrollgruppe) diente der innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme ermittelte Punktwert für den APACHE-II-Score sowie der Sepsis-Score nach Elebute und Stoner. Hierzu erfolgte ein tägliches Scoring auf der Intensivstation bzw. der Notaufnahmestation. Die Anlage des Langzeit-EKG wurde unmittelbar nach Errechnung der Scorewerte und Gruppenzuteilung der jeweiligen Patienten vorgenommen.

Auf Grund nicht verwertbarer Langzeit - EKG - Bänder bei 9 Patienten wegen mangelnder Aufzeichnungsqualität oder zu kurzer Aufnahmezeit verblieben 61 Patienten, bei denen eine Analyse der Herzrhythmusstörungen vorgenommen werden konnte. Von diesen wiederum konnten 45 Langzeit - EKG - Bänder für die Analyse der HRV verwendet werden, 16 Bänder wurden bei permanentem Vorhofflimmern/-flattern, ausgeprägter ventrikulärer Extrasystolie bzw. wegen ausgeprägter Artefakte von der Analyse der HRV ausgenommen.

Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Gründe, die zur stationären Aufnahme auf die Intensivstation bzw. die Notaufnahmestation geführt haben.

Tabelle 5: Stationärer Einweisungsgrund auf ITS bzw. Notaufnahmestation

Stationärer Aufnahmegrund auf Intensiv- bzw. Notaufnahmestation	Patientenzahl n/(%)
Akuter Herzinfarkt	9/(14,8%)
Angina pectoris	1/(1,6%)
akute Herzinsuffizienz	5/(8,2%)
kardiopulmonale Reanimation	7/(11,5%)
Thrombose/Embolie	1/(1,6%)
Postoperative/postinterventionelle Überwachung/Übernahme	3/(4,9%)
Nierenversagen akut/chronisch	7/(11,5%)
Status epilepticus	1/(1,6%)
Pneumonie	7/(11,5%)
Gastrointestinale Blutung	2/(3,3%)
Synkope	4/(6,6%)
Sepsis/septischer Schock	2/(3,3%)
Sonstige Gründe	12/(19,7%)

Nach vorgenommener Anamneseerhebung lässt sich bei 24 Patienten (39%) eine KHK nachweisen, davon hatten 7 Patienten (11%) bereits einen Myokardinfarkt erlitten; 4 Patienten zeigten einen Z.n. aortokoronarer Bypassoperation. Bei 22 Patienten (36%) lag ein Diabetes mellitus vor. Eine Kardiomyopathie ließ sich bei 3 Patienten (5%) aus der Anamnese eruieren. Dem Thema der vorliegenden Promotion entsprechend erfolgte die Zuordnung der Patienten in 3 Gruppen. Hierbei wurden 28 Patienten in die Gruppe mit septischem MODS, 17 Patienten in die Gruppe mit nicht septischem MODS sowie 16 Patienten in die Kontrollgruppe ohne Sepsis und ohne MODS eingeteilt (Tabelle 6). Grundlage für die Einteilung der Patientengruppen bildeten hierbei der APACHE-II-Score sowie der Sepsis-Score nach Elebute & Stoner. Die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie die Letalität aller Studienpatienten sowie der einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 6. Von den 61 Patienten waren 43 männlich, was einem prozentualen Anteil von 70% entspricht. Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 59 ± 14 Jahren und entsprach einer Normalverteilung. Bei den einzelnen Gruppen fällt ebenso wie bereits in der Gesamtgruppe ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten in allen 3 Gruppen auf (s. Tabelle 6), wobei der höchste Anteil männlicher Patienten in der Kontrollgruppe mit 81% zu finden ist.

Das mittlere Alter war mit 64 Jahren in der Gruppe der Patienten mit MODS ohne Sepsis am höchsten und mit 55 Jahren in der Kontrollgruppe am niedrigsten. Von den 61 Patienten verstarben innerhalb der ersten 28 Tage nach stationärer Aufnahme 24 Patienten; dies entsprach einem prozentualen Anteil von 39%. Deutliche Unterschiede der Gruppen ergeben sich auch hinsichtlich der 28-Tage-Letalität. Diese ist am größten in der Gruppe 1 (68%), beträgt 22% in Gruppe 2 und 6 % in der Kontrollgruppe.

Tabelle 6: Alters- und Geschlechtsverteilung sowie 28-Tage-Letalität, gruppenabhängig

	Gesamt	MODS mit Sepsis	MODS ohne Sepsis	kein MODS, keine Sepsis	p
Patientenzahl	61	28	17	16	
Alter ± SD	59 ± 14	58 ± 13	64 ± 13	55 ± 15	0,09 (n.s.)
Geschlecht m/w (%)	43/18 (70/30)	17/11 (61/39)	13/4 (78/22)	13/3 (81/19)	0,29 (n.s.)
28-Tage – Letalität	24/61 (39 %)	19/28 (68%)	4/17 (24%)	1/16 (6%)	<0.001

In Tabelle 7 sind die kardialen Vorerkrankungen und das Vorliegen eines Diabetes mellitus, unterteilt nach Gruppen aufgeführt. Hier ergeben sich keine relevanten Unterschiede bezüglich des Vorliegens einer arteriellen Hypertonie, einer KHK sowie eines Z.n. Myokardinfarkt. Einen Diabetes mellitus zeigen gehäuft Patienten in der Gruppe mit septischem MODS (13 Patienten), ebenso einen Z.n. ACVB-Operation (4 Patienten).

Tabelle 7: Vorliegen kardialer Vorerkrankungen und Diabetes mellitus, gruppenabhängig

	Gesamt	MODS mit Sepsis	MODS ohne Sepsis	kein MODS, keine Sepsis	p
N	61	28	17	16	
arterielle Hypertonie	22 (36%)	8 (29%)	6 (33%)	9 (56%)	0,15 (n.s.)
Z.n. AMI	7 (11%)	2 (7%)	2 (11%)	6 (38%)	0,51 (n.s.)
KHK	24 (39%)	8 (29%)	8 (44%)	8 (50%)	0,28 (n.s.)
Diabetes mellitus	22 (36%)	13 (46%)	4 (22%)	5 (31%)	0,27 (n.s.)
Z.n. ACVB	6 (10%)	4 (14%)	1 (6%)	1 (6%)	0,56 (n.s.)
Kardiomyopathie	3 (5%)	0	3 (17%)	0	0,018
andere Herzerkrankung	4 (7%)	1 (4%)	2 (11%)	1(6%)	0,56 (n.s.)
bek. Vorhofflimmern, -flattern	4 (7%)	1 (4%)	3 (17%)	0	0,08 (n.s.)

Tabelle 8 zeigt die Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Langzeit-EKG-Registrierung.

Tabelle 8: Kardiale Medikation zum Untersuchungszeitpunkt, gesamt (n=52)

	N (%)
Digitalisglykoside	8 (15%)
ACE-Hemmer	4 (8%)
Nitrate	7 (13%)
Diuretika	19 (37%)
Betablocker	8 (15%)
Calziumantagonisten	6 (12%)
Amiodaron	1 (2%)
Andere Antiarrhythmika	1 (2%)

4.2 Scores

Zur Evaluierung des Schweregrades einer Erkrankung wurden verschiedene Scores am Tag der Langzeit-EKG-Registrierung erhoben. Diese sind der APACHE-II-Score, der Sepsis-Score nach Elebute & Stoner, der SOFA-Score und der SAPSII-Score.

Nachfolgend sind in Tabelle 9 die erhobenen Scorewerte der einzelnen Patientengruppen für den Tag der EKG-Registrierung aufgeführt. Hier ergeben sich erwartungsgemäß bei den einzelnen Scorewerten deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen, die bedingt sind durch die definitionsgemäße Einteilung der Patientengruppen mit Hilfe des APACHE-II-Score und des Elebute-Stoner-Score.

Tabelle 9: Vergleich der Scorewerte der einzelnen Patientengruppen

	septisches MODS	nicht septisches MODS	Kontrollgruppe
APACHE-II-Score	33,0 ± 6,3	26,1 ± 4,7	10,0 ± 5,3
Sepsis-Score nach Elebute & Stoner	17,4 ± 4,4	7,4 ± 2,1	3,3 ± 3,7
SOFA-Score	14,1 ± 3,6	8,7 ± 2,4	3,7 ± 3,7
SAPS-II-Score	68,9 ± 16,4	52,1 ± 11,6	25,5 ± 11,2

4.3 Quantitative und qualitative Charakterisierung der Herzrhythmusstörungen

Bei allen Patienten erfolgte die Analyse vorhandener Herzrhythmusstörungen nach Häufigkeit des Auftretens von Vorhofflimmern/-flattern, AV-Blockierungen II° und III°, supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen, Couplets, Triplets, Bigemini und Trigemini.

4.3.1 Vergleich der Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei Patienten mit septischem MODS und nicht septischem MODS

Im Vergleich zu Patienten mit nicht septischem MODS zeigten Patienten mit septischem MODS keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens supraventrikulärer bzw. ventrikulärer Extrasystolen bzw. Couplets.

Tabelle 10: Vergleich supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit septischem und ohne septisches MODS.

	septisches MODS (N=20)*	nicht septisches MODS (N=15)*	p
SVES1 (Mittelwert + SD)	306,35 ± 615,29	235,53 ± 460,35	
logSVES1*	4,17 ± 1,83	4,10 ± 1,75	0,91 (n.s.)
SVES2 (Mittelwert + SD)	39,75 ± 99,89	12,53 ± 40,33	
logSVES2*	2,20 ± 1,89	1,27 ± 1,58	0,21 (n.s.)

*Die unterschiedlichen Patientenzahlen in den Tabellen 10 und 11 kommen zustande wegen nicht möglicher Erfassung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen beim Vorliegen einer absoluten Arrhythmie

Tabelle 11: Vergleich ventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit septischem und ohne septisches MODS

	septisches MODS (N=28)*	nicht septisches MODS (N=17)*	p
VES1 (Mittelwert + SD)	470,46 ± 1559,32	363,53 ± 707,93	
logVES1*	3,40 ± 2,59	3,64 ± 2,53	0,76 (n.s.)
VES2 (Mittelwert + SD)	9,14 ± 26,97	4,65 ± 11,06	
logVES2*	1,84 ± 2,03	1,46 ± 1,56	0,69 (n.s.)

* Die unterschiedlichen Patientenzahlen in den Tabellen 10 und 11 kommen dadurch zustande, dass bei Vorliegen einer absoluten Arrhythmie die Klasse der supraventrikulären Herzrhythmusstörungen entfällt.

Andere erfasste Herzrhythmusstörungen waren supraventrikuläre bzw. ventrikuläre Salven bzw. Tachykardien, Bigemini, Trigemini, AV-Blockierungen II. Grades und III. Grades sowie Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Die Tabelle 12 zeigt das Vorhandensein genannter Rhythmusstörungen im Vergleich beider Gruppen. Hier ergibt sich lediglich für das Auftreten eines AV-Blockes III° ein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 12: Vergleich sonstiger Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit septischem MODS und nicht-septischem MODS

	septisches MODS	nicht septisches MODS	p
Vorhofflattern	1/28 (4%)	1/17 (6%)	1,00 (n.s.)
Vorhofflimmern	8/28 (29%)	4/17 (24%)	1,00 (n.s.)
SVES3*	7/20 (35%)	7/15 (47%)	0,51 (n.s.)
Supraventr. Bigemini*	5/20 (25%)	3/15 (20%)	1,00 (n.s.)
Supraventr. Trigemini*	3/20 (15%)	1/15 (7%)	0,62 (n.s.)
nicht anhaltende VT	5/28 (18%)	3/17 (18%)	1,00 (n.s.)
Anhaltende VT	0 (0%)	0(0%)	
Kammerflattern/-flimmern	0 (0%)	0 (0%)	
ventrikuläre Bigemini	5/28 (18%)	3/17 (18%)	1,00 (n.s.)
ventrikuläre Trigemini	1/28 (4%)	0/17 (0%)	1,00 (n.s.)
AV-Block II°	1/28 (4%)	3/17 (18%)	0,14 (n.s.)
AV-Block III°	0/28 (0%)	3/17 (18%)	0,048

* Die unterschiedlichen Patientenzahlen der Tabellen kommen dadurch zustande, dass bei Vorliegen einer absoluten Arrhythmie die Klasse der supraventrikulären Herzrhythmusstörungen entfällt.

4.3.2 Vergleich der Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei Patienten mit bzw. ohne Multiorgan dysfunktionssyndrom

Unterscheidet man die Patienten bezüglich des Vorhandenseins eines MODS zum Untersuchungszeitpunkt, lässt sich lediglich beim Auftreten ventrikulärer Couplets eine statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen nachweisen ($p=0,017$). Hier zeigt die Gruppe mit MODS gehäufte ventrikuläre Couplets. Bei den anderen erfassten Rhythmusstörungen zeigen sich hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 13: Vergleich supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit und ohne MODS

	MODS (N=35)*	kein MODS (N=16)*	p
SVES1 (Mittelwert + SD)	276,00 ± 547,80	1205,88 ± 3295,38	
logSVES1	4,14 ± 1,77	4,31 ± 2,55	0,79 (n.s.)
SVES2 (Mittelwert + SD)	28,08 ± 80,20	12,13 ± 37,82	
logSVES2	1,82 ± 1,80	1,55 ± 1,81	0,71 (n.s.)

Tabelle 14: Vergleich ventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit und ohne MODS

	MODS (N=45)*	kein MODS (N=16)*	p
VES1 (Mittelwert + SD)	430,07 ± 1294,80	44,00 ± 75,03	
logVES1	3,49 ± 2,54	2,79 ± 1,72	0,35 (n.s.)
VES2 (Mittelwert + SD)	7,44 ± 22,27	0,50 ± 0,89	
logVES2	1,67 ± 1,79	0,36 ± 0,51	0,017

* Die unterschiedlichen Patientenzahlen der Tabellen kommen zustande wegen nicht möglicher Erfassung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen beim Vorliegen einer absoluten Arrhythmie

Auch das Vorhandensein einer Sepsis zeigt an Hand der errechneten Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens ventrikulärer bzw. supraventrikulärer Extrasystolen oder Couplets im Vergleich mit Patienten ohne Sepsis.

Vergleicht man die untersuchten Patienten im Hinblick auf sonstige Rhythmusstörungen, so ergibt sich für das Auftreten eines Vorhofflimmerns ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 15, Abb. 1) Besonders beachtenswert erscheint hierbei, dass das Vorhofflimmern ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit vorliegendem MODS aufgetreten war, während bei keinem Patienten in der Gruppe ohne MODS ein Vorhofflimmern zu beobachten war. Die übrigen Rhythmusstörungen zeigten keine statistische Signifikanz.

Tabelle 15: Vergleich weiterer Herzrhythmusstörungen zwischen Patienten mit MODS versus ohne MODS

	MODS	kein MODS	P
Vorhofflattern	2/45 (4%)	0/16 (0%)	1,00 (n.s.)
Vorhofflimmern	12/45 (27%)	0/16 (0%)	0,026
SVES3*	14/35 (40%)	7/16 (44%)	1,00 (n.s.)
Supraventr. Bigemini*	8/35 (23%)	3/16 (19%)	1,00 (n.s.)
Supraventr. Trigemini*	4/35 (11%)	3/16 (19%)	0,66 (n.s.)
nicht anhaltende VT	8/45 (18%)	3/16 (18%)	1,00 (n.s.)
Anhaltende VT	0 (0%)	0(0%)	
Kammerflattern/-flimmern	0 (0%)	0 (0%)	
ventrikuläre Bigemini	8/45 (18%)	2/16 (13%)	1,00 (n.s.)
ventrikuläre Trigemini	1/44 (2%)	1/16 (6%)	0,46 (n.s.)
AV-Block II°	4/45 (9%)	1/16 (6%)	1,00 (n.s.)
AV-Block III°	3/45 (7%)	0/16 (0%)	0,56 (n.s.)

* Die unterschiedlichen Patientenzahlen der Tabellen kommen zustande wegen nicht möglicher Erfassung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen beim Vorliegen einer absoluten Arrhythmie

Vergleicht man den APACHE-II-Score und den Elebute-Stoner-Score bei Patienten mit bzw. ohne Vorhandensein einer absoluten Arrhythmie (Tabelle 16), so ergibt sich ein statistisch signifikant erhöhter APACHE-II-Score bei den Patienten mit Vorhofflimmern. Der Sepsis-Score nach Elebute & Stoner zeigt hingegen lediglich einen Trend zu höheren Werten der Vorhofflimmern-Gruppe, aber keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit Vorhofflimmern waren statistisch signifikant älter als Patienten ohne Vorhofflimmern.

Tabelle 16: Vergleich der APACHE-II-Score und Elebute-Stoner-Score sowie des Alters bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern

	Vorhofflimmern (N=12)	kein Vorhofflimmern (N=49)	P
APACHE-II-Score	30,7 ± 7,5	23,6 ± 11,3	0,046
Sepsis-Score nach Elebute & Stoner	14,33 ± 6,0	10,1 ± 7,2	0,06
Alter	66,2 ± 9,7	56,9 ± 13,9	0,033

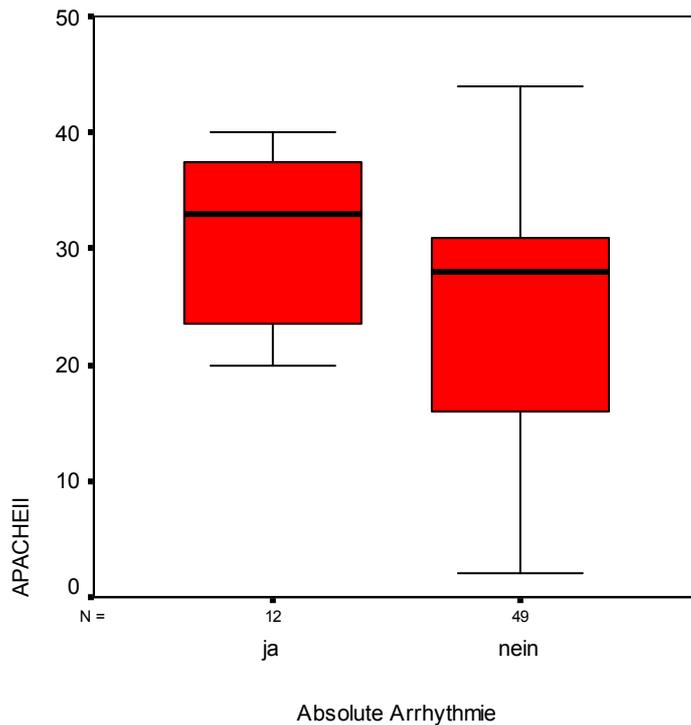


Abb. 4 Boxplot für die Höhe des APACHE-II-Score in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Vorhofflimmerns mit Angabe des Medianwertes (|), des 50%-Intervalls (□), des jeweils größten und kleinsten Wertes (┘)

4.3.3 Vergleich der Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei Patienten mit bzw. ohne Sepsis

Vergleicht man die Patienten im Hinblick auf eine bestehende Sepsis, so ergeben keine Hinweise auf einen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens supraventrikulärer bzw. ventrikulärer Extrasystolen oder Couplets.

Tabelle 17: Vergleich der Häufigkeit supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit und ohne Sepsis

	Sepsis (N=20)*	keine Sepsis (N=31)*	P
SVES1 (Mittelwert + SD)	306,35 ± 615,29	736,35 ± 2402,43	
logSVES1	4,17 ± 1,83	4,20 ± 1,75	0,91 (n.s.)
SVES2 (Mittelwert + SD)	39,75 ± 99,89	12,32 ± 38,40	
logSVES2	2,20 ± 1,89	1,27 ± 1,58	0,21 (n.s.)

Tabelle 18: Vergleich der Häufigkeit ventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit und ohne Sepsis

	Sepsis (N=28)*	keine Sepsis (N=33)*	p
VES1 (Mittelwert + SD)	470,46 ± 1559,32	208,61 ± 528,03	
logVES1	3,40 ± 2,59	3,27 ± 2,22	0,85 (n.s.)
VES2 (Mittelwert + SD)	9,14 ± 26,97	2,64 ± 8,12	
logVES2	1,84 ± 2,03	1,00 ± 1,32	0,30 (n.s.)

* Die unterschiedlichen Patientenzahlen der Tabellen kommen zustande wegen nicht möglicher Erfassung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen beim Vorliegen einer absoluten Arrhythmie

Auch für die übrigen erfassten Rhythmusstörungen können keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 19: Vergleich weiterer Herzrhythmusstörungen zwischen Patienten mit und ohne Sepsis

	Sepsis	keine Sepsis	P
Vorhofflattern	1/28 (4%)	1/33 (3%)	1,00 (n.s.)
Vorhofflimmern	8/28 (29%)	4/33 (12%)	0,19 (n.s.)
SVES3*	7/20 (35%)	14/31 (45%)	0,56 (n.s.)
supraventr. Bigemini*	5/20 (25%)	6/31 (19%)	0,73 (n.s.)
supraventr. Trigemini	3/20 (15%)	4/31 (13%)	1,00 (n.s.)
nicht anhaltende VT	5/28 (18%)	6/33 (18%)	1,00 (n.s.)
anhaltende VT	0 (0%)	0(0%)	
Kammerflattern/-flimmern	0 (0%)	0 (0%)	
ventrikuläre Bigemini	5/28 (18%)	5/33 (15%)	1,00 (n.s.)
ventrikuläre Trigemini	1/28 (4%)	1/33 (3%)	1,00 (n.s.)
AV-Block II°	1/28 (4%)	4/33 (12%)	0,363 (n.s.)
AV-Block III°	0/28 (0%)	3/33 (9%)	0,24 (n.s.)

* Die unterschiedlichen Patientenzahlen der Tabellen kommen zustande wegen nicht möglicher Erfassung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen beim Vorliegen einer absoluten Arrhythmie

Bei den Parametern „supraventrikuläre“ und „ventrikuläre“ Extrasystolen und Couplets konnte keine signifikante Korrelation mit den erhobenen Scores APACHE-II, ELEBUTE & Stoner, SOFA und SAPSII festgestellt werden.

Tabelle 20: Ergebnisse der Korrelationsanalyse für SVES1, SVES2, VES1, VES2

	APACHE-II-Score	ELEBUTE-Score	SOFA-Score	SAPS-II-Score
logSVES1 (n=49) Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	-0,001 0,99 (n.s.)	0,03 0,79 (n.s.)	-0,02 0,85 (n.s.)	0,01 0,95 (n.s.)
logSVES2 (n=33) Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	0,27 0,128 (n.s.)	0,31 0,07 (n.s.)	0,25 0,15 (n.s.)	0,22 0,20 (n.s.)
logVES1 (n=44) Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	0,06 0,61 (n.s.)	0,06 0,62 (n.s.)	0,01 0,89 (n.s.)	0,04 0,77 (n.s.)
logVES2 (n=13) Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	0,24 0,29 (n.s.)	0,32 0,14 (n.s.)	0,33 0,13 (n.s.)	0,24 0,27 (n.s.)

4.4 Vergleich der Parameter der Herzfrequenzvariabilität des Patientenkollektivs mit Normalwerten

Von den 61 ausgewerteten Langzeit-EKG konnten 45 einer Analyse der Herzfrequenzvariabilität unterzogen werden. Vergleicht man die erhobenen Werte aller 45 Patienten mit den Normalwerten gesunder Probanden [11], so ergibt sich für sämtliche Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Zeit- und Frequenzbereich eine signifikante Verminderung bei Patienten mit MODS und Patienten mit Sepsis im Vergleich zu den von Bigger et al erhobenen Werten gesunder Probanden.

Tabelle 21: Vergleich der HRV-Parameter von Patienten mit MODS mit Normalwerten gesunder Probanden [11]

Parameter	Patienten mit MODS (n=31)	Normalwerte	p
SDNN	53,23 ± 34,42	141 ± 39	< 0,001
SDANN	49,68 ± 33,17	127 ± 35	< 0,001
ASDNN	14,16 ± 8,92	54 ± 15	< 0,001
RMSSD	12,75 ± 7,10	27 ± 12	< 0,001
Total Power	4,86 ± 1,16	9,83 ± 0,51	< 0,001
LF-Power	2,81 ± 1,36	6,45 ± 0,68	< 0,001
HF-Power	3,04 ± 0,79	5,05 ± 0,83	< 0,001
Ratio LF/HF	1,32 ± 1,49	4,61 ± 2,33*	< 0,001

Tabelle 22: Vergleich der HRV-Parameter von Patienten mit Score-quantifizierter Sepsis (schwere Sepsis und septischer Schock) mit Normalwerten gesunder Probanden [11]

Parameter	Patienten mit Sepsis (n=17)	Normalwerte	p
SDNN	46,86 ± 35,18	141 ± 39	< 0,001
SDANN	43,68 ± 33,994	127 ± 35	< 0,001
ASDNN	13,30 ± 10,56	54 ± 15	< 0,001
RMSSD	13,27 ± 9,14	27 ± 12	< 0,001
Total Power	4,52 ± 1,18	9,83 ± 0,51	< 0,001
LF-Power	2,32 ± 1,30	6,45 ± 0,68	< 0,001
HF-Power	2,94 ± 0,83	5,05 ± 0,83	< 0,001
Ratio LF/HF	0,80 ± 0,81	4,61 ± 2,33*	< 0,001

(* Bei diesem Wert handelt es sich im Gegensatz zu den Werten der Total Power, LF- und HF-Power um einen nicht logarithmierten Wert, da die Ratio LF/HF der ausgewerteten Langzeit-EKG als Quotient aus den Absolutwerten berechnet wurde)

4.5 Parameter der Herzfrequenzvariabilität und Zusammenhang mit MODS und Sepsis

Die Standardparameter der Herzfrequenzvariabilität lassen sich zwei Bereichen zuordnen - dem Zeitbereich und dem Frequenzbereich. Diese Parameter wurden innerhalb der unterschiedlichen Patientengruppen miteinander verglichen.

4.5.1 Vergleich von Standardparametern der HRV bei Patienten mit septischem MODS und nicht septischem MODS

Vergleicht man die Standardparameter der HRV im Zeitbereich, so ergibt sich für keinen der Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 23: Vergleich der HRV-Parameter im Zeitbereich bei Patienten mit septischem MODS versus nicht septisches MODS

HRV-Parameter	septisches MODS (N=17)	nicht septisches MODS (N=14)	p
ln (SDNN)	3,64 ± 0,63	3,96 ± 0,58	0,16 (n.s.)
ln (SDANN)	3,54 ± 0,69	3,88 ± 0,60	0,16 (n.s.)
ln ASDNN	2,38 ± 0,62	2,63 ± 0,43	0,20 (n.s.)
ln (RMSSD)	2,42 ± 0,55	2,45 ± 0,30	0,83 (n.s.)

Die Parameter der HRV im Frequenzbereich zeigen keine signifikanten Unterschiede der Total Power und der High frequency (HF) - Power. Eine statistisch signifikante Verminderung zeigt sich jedoch in der Gruppe der Patienten mit septischem MODS für die Parameter Low frequency (LF) - Power und Ratio LF/HF - Power.

Tabelle 24: Vergleich der HRV-Parameter im Frequenzbereich bei Patienten mit septischem MODS versus nicht septischem MODS

HRV-Parameter	septisches MODS (N=17)	nicht septisches MODS (N=14)	p
ln (TP)	4,52 ± 1,18	5,29 ± 1,01	0,06 (n.s.)
ln (LF)	2,32 ± 1,30	3,40 ± 1,21	0,024
ln (HF)	2,94 ± 0,83	3,16 ± 0,74	0,44 (n.s.)
Ratio LF/HF	0,80 ± 0,81	1,97 ± 1,88	0,043

4.5.2 Vergleich von Standardparametern der HRV bei Patienten mit und ohne MODS

Im Vergleich von Patienten mit bzw. ohne Vorliegen eines MODS zeigen sich bei sämtlichen Parametern im Zeitbereich verminderte Werte für die MODS-Gruppe. Diese sind jedoch bei den Werten SDNN und SDANN statistisch nicht signifikant; die Parameter RMSSD und ASDNN zeigt hier jedoch eine signifikante Verminderung in der Gruppe mit MODS ($p=0,01$ bzw. $p=0,002$).

Tabelle 25: Vergleich der HRV-Parameter im Zeitbereich bei Patienten mit und ohne MODS

HRV-Parameter	MODS (N=31)	kein MODS (N=14)	P
ln (SDNN)	3,78 ± 0,62	4,12 ± 0,45	0,07 (n.s.)
ln (SDANN)	3,69 ± 0,67	4,00 ± 0,39	0,06 (n.s.)
ln ASDNN	2,49 ± 0,55	3,14 ± 0,73	0,002
ln (RMSSD)	2,43 ± 0,45	2,84 ± 0,57	0,01

Bei der Analyse im Frequenzbereich (Tabelle 26) zeigt sich sowohl für die Total - Power als auch für die LF - Power ein statistisch signifikanter Unterschied mit

Verminderung dieser Parameter bei Patienten mit MODS. Die anderen beiden Parameter HF - Power und Ratio LF/HF zeigen keine signifikanten Unterschiede. Auch hier ist erwähnenswert, dass alle Parameter in der MODS-Gruppe vermindert sind.

Tabelle 26: Vergleich der HRV-Parameter im Frequenzbereich bei Patienten mit und ohne MODS

HRV-Parameter	MODS (N=31)	kein MODS (N=14)	p
ln (TP)	4,87 ± 1,16	6,03 ± 1,60	0,008
ln (LF)	2,81 ± 1,36	4,24 ± 1,79	0,005
ln (HF)	3,04 ± 0,79	3,70 ± 1,28	0,09 (n.s.)
Ratio LF/HF	1,33 ± 1,49	2,10 ± 1,26	0,10 (n.s.)

4.5.3 Vergleich von Standardparametern der HRV bei Patienten mit und ohne Sepsis

Vergleicht man die Parameter des Zeitbereichs zwischen Patienten mit und ohne Sepsis, so ergibt sich eine statistisch signifikante Verminderung der SDNN sowie von SDANN und ASDNN in der Gruppe der Patienten mit Sepsis. RMSSD zeigt keine statistische Signifikanz, ist jedoch ebenfalls bei Patienten mit Sepsis erniedrigt.

Tabelle 27: Vergleich der HRV-Parameter im Zeitbereich bei Patienten mit und ohne Sepsis

HRV-Parameter	Sepsis (N=17)	keine Sepsis (N=28)	P
ln (SDNN)	3,64 ± 0,63	4,04 ± 0,52	0,02
ln (SDANN)	3,54 ± 0,69	3,94 ± 0,50	0,03
ln ASDNN	2,38 ± 0,62	2,89 ± 0,65	0,01
ln (RMSSD)	2,42 ± 0,55	2,64 ± 0,49	0,16 (n.s.)

Betrachtet man die Parameter des Frequenzbereichs, so zeigt sich eine hochsignifikante Verminderung der Total Power bei Patienten mit Sepsis sowie eine höchst signifikante Verminderung der LF-Power sowie der Ratio LF/HF bei septischen Patienten.

Tabelle 28: Vergleich der HRV-Parameter im Frequenzbereich bei Patienten mit und ohne Sepsis

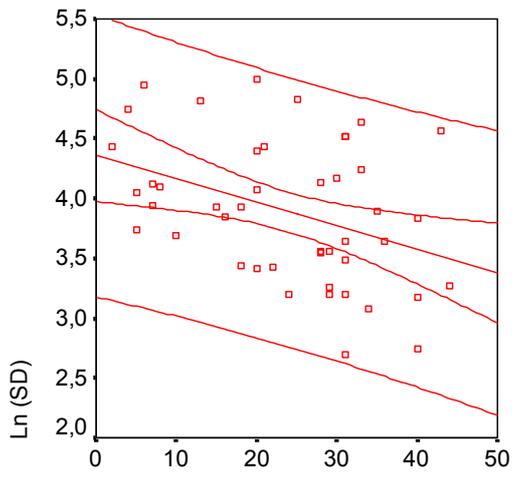
HRV-Parameter	Sepsis (N=17)	keine Sepsis (N=28)	P
ln (TP)	4,52 ± 1,18	5,66 ± 1,36	0,006
ln (LF)	2,32 ± 1,30	3,82 ± 1,56	0,002
ln (HF)	2,94 ± 0,83	3,43 ± 1,06	0,11 (n.s.)
Ratio LF/HF	0,80 ± 0,81	2,04 ± 1,57	0,001

4.5.4 HRV und Schweregrad der Erkrankung

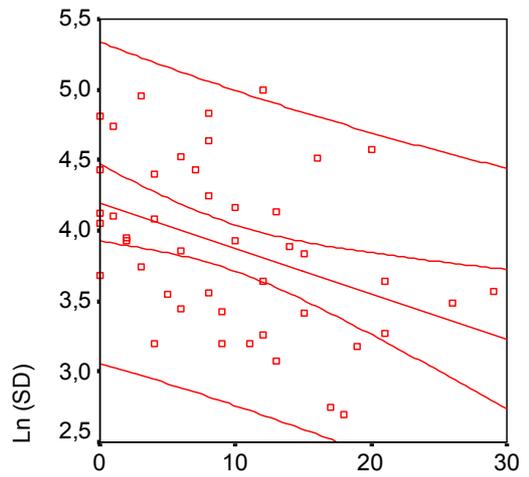
Korreliert man die Parameter des Zeitbereichs mit den errechneten Scores zum Untersuchungszeitpunkt für alle Patienten (einschließlich Patienten ohne definiertes MODS und ohne definierte Sepsis), so ergeben sich mit Ausnahme der SDANN (Korrelation mit APACHE-II) signifikante bis höchst signifikante Korrelationskoeffizienten sowie geringe bis mittlere inverse Korrelationen (mittlere Korrelationen beim Parameter ASDNN, geringe Korrelationen bei den übrigen Parametern im Zeitbereich) mit zunehmendem APACHE-II-, ELEBUTE-, SOFA- bzw. SAPS-II-Score.

Tabelle 29: Korrelationen der Scores mit HRV-Parametern des Zeitbereichs

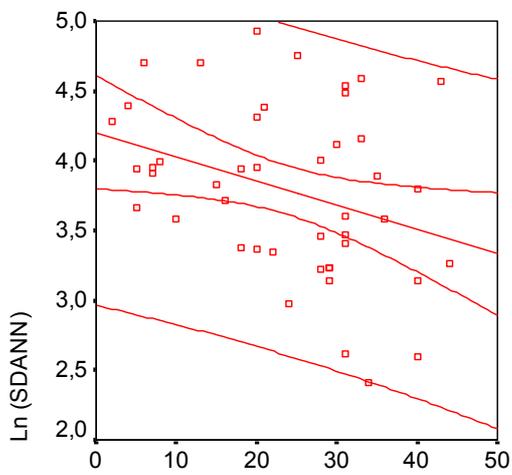
N=45	ln (SDNN)	ln (SDANN)	ln (ASDNN)	ln (RMSSD)
APACHE-II-Score Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	-0,38 0,009	-0,33 0,03	-0,63 <0,001	-0,45 0,002
Sepsis-Score nach ELEBUTE & Stoner Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	-0,34 0,007	-0,37 0,01	-0,49 0,001	-0,36 0,02
SOFA-Score Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	-0,55 <0,001	-0,50 0,007	-0,62 <0,001	-0,48 0,001
SAPS-II-Score Korre- lation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	-0,42 0,004	-0,40 0,007	-0,58 <0,001	-0,46 0,002



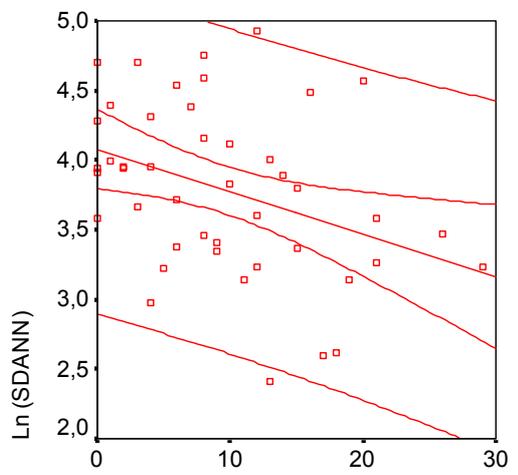
APACHEII-Score



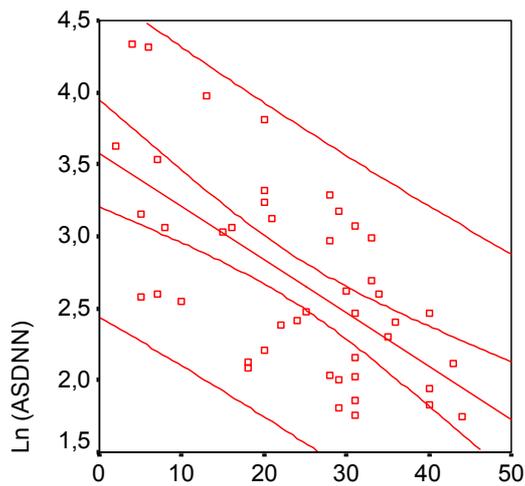
Sepsis-Score nach Elebute & Stoner



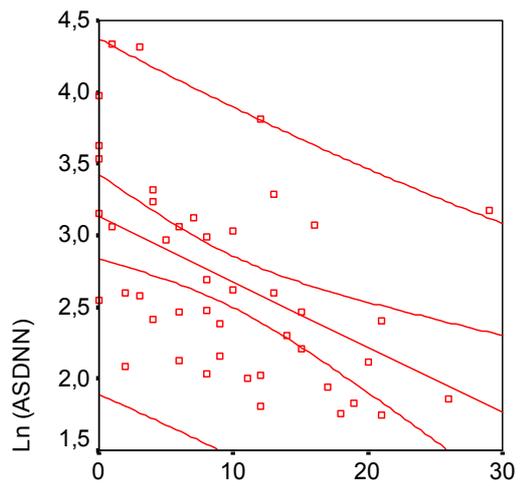
APACHEII-Score



Sepsis-Score nach Elebute & Stoner



APACHEII-Score



Sepsis-Score nach Elebute & Stoner

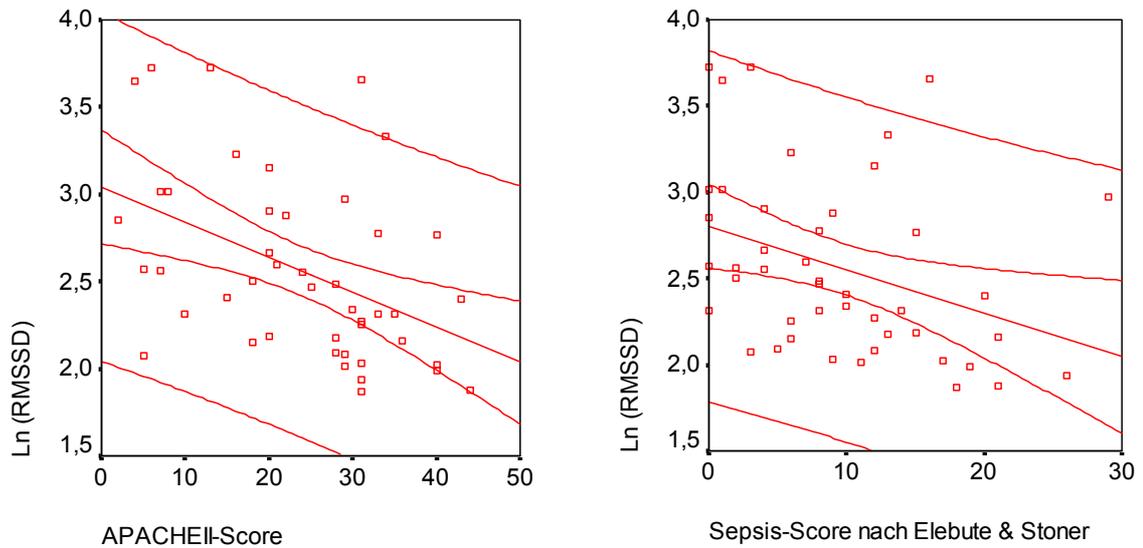


Abb. 5: Inverse Korrelationen der HRV-Parameter des Zeitbereichs mit dem APACHE-II-Score und dem Sepsis-Score nach Elebute & Stoner

Betrachtet man jedoch lediglich die Patienten mit definiertem MODS (APACHE-II-Score > 19) so zeigt sich hier nur für die ASDNN eine mäßige inverse Korrelation mit zunehmendem Schweregrad des MODS. Patienten mit definierter Sepsis (E-LEBUTE-Score > 11) zeigen hingegen keine Korrelation von Parametern der HRV im Zeitbereich mit zunehmendem Schweregrad der Sepsis (s. Tab. 30).

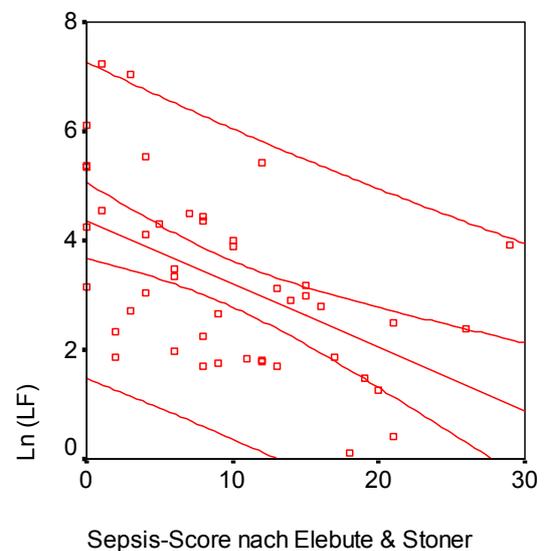
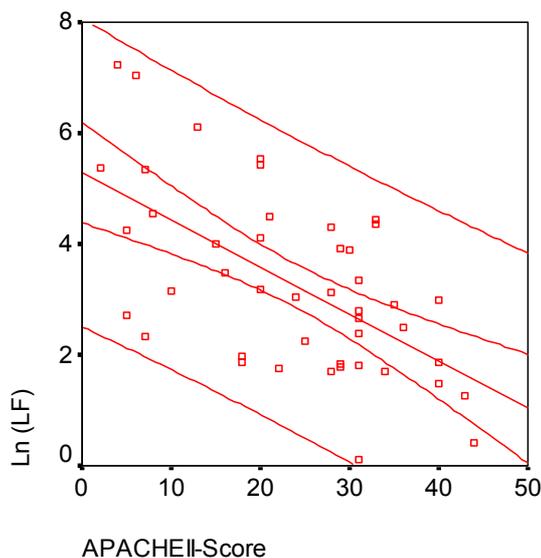
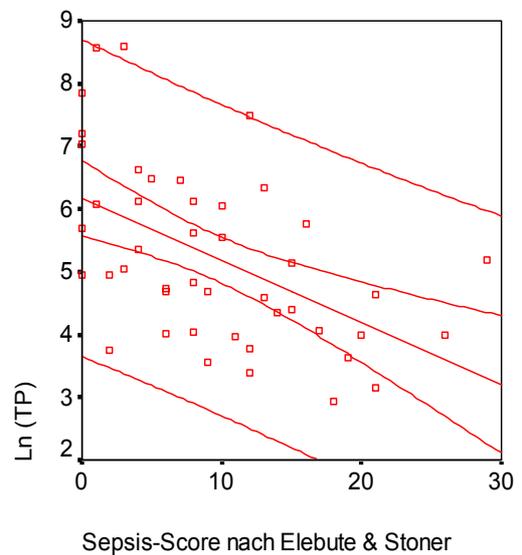
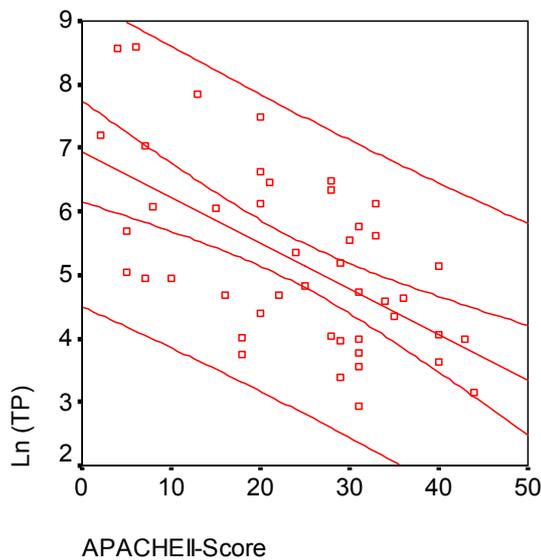
Tabelle 30: Korrelationen der Scores mit HRV-Parametern des Zeitbereichs bei Patienten mit definiertem MODS (APACHE > 19) bzw. definierter Sepsis (ELEBUTE-Score > 11)

	ln (SDNN)	ln (SDANN)	ln (ASDNN)	ln (RMSSD)
APACHE-II-Score (>19)	-0,26	-0,23	-0,53	-0,31
Korrelation n. Pearson	0,15(n.s.)	0,23(n.s.)	0,002	0,09 (n.s.)
Signifikanz (2-seitig)				
Sepsis-Score nach ELEBUTE & Stoner (>11)	-0,18	-0,16	-0,15	-0,17
Korrelation n. Pearson	0,49 (n.s.)	0,53 (n.s.)	0,57 (n.s.)	0,51 (n.s.)
Signifikanz (2-seitig)				

Bei Betrachtung der Parameter im Frequenzbereich ergibt sich mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung für die Total Power und die LF-Power eine mittlere inverse und die HF-Power sowie die Ratio LF/HF eine geringe inverse Korrelation.

Tabelle 31: Korrelationen der Scores mit HRV-Parametern des Frequenzbereichs (alle Patienten)

N=45	ln (TP)	ln (LF)	ln (HF)	Ratio LF/HF
APACHE-II-Score Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	-0,59 <0,001	0,60 <0,001	-0,42 0,004	-0,48 0,003
Sepsis-Score nach ELEBUTE & Stoner Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	-0,52 <0,001	-0,53 <0,001	-0,32 0,031	-0,46 0,002
SOFA-Score Korrelation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	-0,60 <0,001	-0,62 <0,001	-0,51 <0,001	-0,43 0,003
SAPS-II-Score Korre- lation n. Pearson Signifikanz (2-seitig)	-0,54 <0,001	-0,59 <0,001	-0,45 0,002	-0,39 0,008



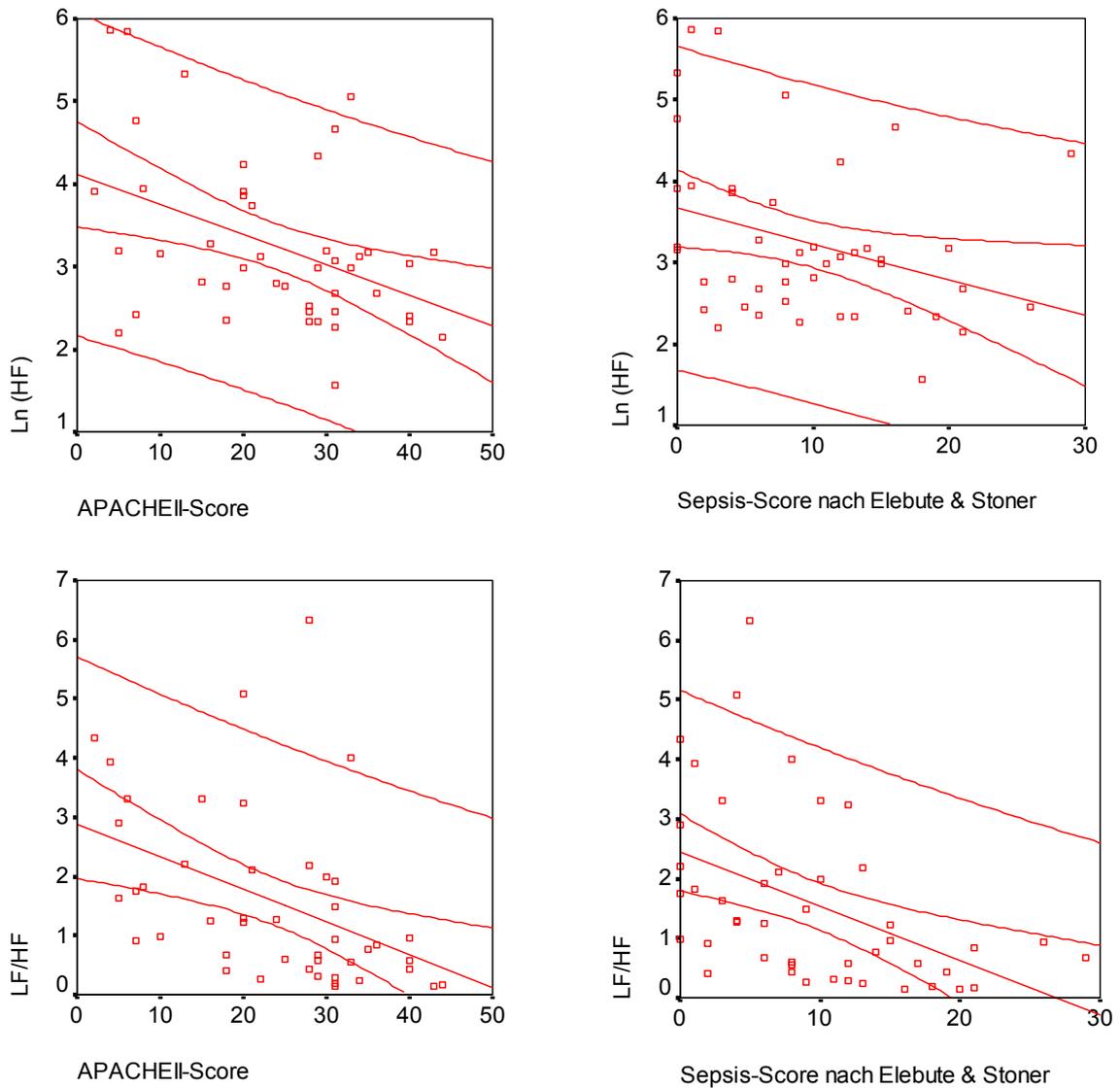


Abb. 6: Inverse Korrelationen der Parameter des Frequenzbereichs mit dem APACHE-II-Score und dem Sepsis-Score nach Elebute & Stoner

Korreliert man die Parameter der HRV im Frequenzbereich mit dem APACHE-II-Score nur für die Patienten mit definiertem MODS (APACHE-II-Score > 19), so zeigt sich ein mäßiger Zusammenhang für die Total Power und die LF-Power sowie ein geringer Zusammenhang die Ratio LF/HF (inverse Korrelation), jedoch nicht für die HF-Power mit zunehmendem MODS-Schweregrad. Für Patienten mit definierter Sepsis (ELEBUTE-Score > 11) lässt sich keine Korrelation von Parametern im Frequenzbereich mit zunehmendem Schweregrad der Sepsis herstellen.

Tabelle 32: Korrelationen der Scores mit HRV-Parametern des Frequenzbereichs bei Patienten mit definiertem MODS (APACHE > 19) bzw. definierter Sepsis (ELEBUTE-Score > 11)

	ln (TP)	ln (LF)	ln (HF)	Ratio LF/HF
APACHE-II-Score (>19)	-0,54	-0,55	-0,32	-0,38
Korrelation n. Pearson	0,002	0,002	0,08 (n.s.)	0,03
Signifikanz (2-seitig)				
Sepsis-Score nach ELEBUTE & Stoner (>11)	-0,23	-0,10	0,02	-0,28
Korrelation n. Pearson	0,372 (n.s.)	0,70 (n.s.)	0,95 (n.s.)	0,27 (n.s.)
Signifikanz (2-seitig)				

4.6 Einfluss des Alters und Geschlechts auf Parameter der Herzfrequenzvariabilität

4.6.1 Alter

Das Lebensalter zeigte bei den untersuchten Patienten keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den Parametern der HRV im Frequenz- und Zeitbereich.

Tabelle 33: Korrelation von Alter und Parametern der HRV im Zeitbereich

N=45	ln (SDNN)	ln (SDANN)	ln (ASDNN)	ln (RMSSD)
Korrelation nach Pearson	0,07	0,11	-0,05	0,17
Signifikanz (2-seitig)	0,61 (n.s.)	0,49 (n.s.)	0,276 (n.s.)	0,26 (n.s.)

Tabelle 34: Korrelation von Alter und Parametern der HRV im Frequenzbereich

N=45	ln (TP)	ln (LF)	ln (HF)	Ratio LF/HF
Korrelation nach Pearson	-0,05	-0,03	0,05	-0,18
Signifikanz (2-seitig)	0,72 (n.s.)	0,84 (n.s.)	0,75 (n.s.)	0,22 (n.s.)

4.6.2 Geschlecht

Auch im Hinblick auf den geschlechtsabhängigen Vergleich der HRV-Parameter ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bei Männern und Frauen sowohl im Zeit- als auch im Frequenzbereich.

Tabelle 35: Mittelwertvergleich der HRV-Parameter im Zeitbereich, geschlechtsabhängig

Parameter	weiblich (N = 11)	männlich (N =34)	P
ln (SDNN)	3,92 ± 0,75	3,88 ± 0,54	0,84 (n.s.)
ln (SDANN)	3,83 ± 0,71	3,77 ± 0,58	0,77 (n.s.)
ln (ASDNN)	2,66 ± 0,88	2,70 ± 0,61	0,84 (n.s.)
ln (RMSSD)	2,55 ± 0,63	2,56 ± 0,49	0,95 (n.s.)

Tabelle 36: Mittelwertvergleich der HRV-Parameter im Frequenzbereich, geschlechtsabhängig

Parameter	weiblich (N = 11)	männlich (N = 34)	P
ln (TP)	5,22 ± 1,82	5,23 ± 1,27	0,99 (n.s.)
ln (LF)	3,25 ± 2,25	3,25 ± 1,41	0,99 (n.s.)
ln (HF)	3,22 ± 1,31	3,25 ± 0,90	0,94 (n.s.)
Ratio LF/HF	1,74 ± 1,77	1,51 ± 1,37	0,65 (n.s.)

4.7 HRV und Letalität

Untersucht man die Patienten hinsichtlich ihrer Prognose, so lässt sich eine statistisch signifikante Verminderung der Parameter des Zeitbereichs der HRV bei den Patienten feststellen, die 28 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation verstorben waren; hierbei vor allem die SDNN ($p=0,007$) und die ASDNN ($p=0,003$).

Tabelle 37: HRV-Parameter des Zeitbereichs in Abhängigkeit von der Prognose (28-Tage-Letalität)

Parameter	überlebt (N =31)	verstorben (N = 14)	P
ln (SDNN)	4,05 ± 0,53	3,54 ± 0,58	0,007
ln (SDANN)	3,92 ± 0,57	3,48 ± 0,60	0,024
ln (ASDNN)	2,89 ± 0,65	2,26 ± 0,54	0,003
ln (RMSSD)	2,67 ± 0,50	2,33 ± 0,50	0,04

Noch deutlicher sind die Unterschiede bei Vergleich der Parameter der HRV im Frequenzbereich. Hier zeigt sich eine höchst signifikante Verminderung der LF-Power ($p<0,001$), der Ratio LF/HF ($p<0,001$) sowie eine sehr signifikante Verminderung der Total Power ($p=0,001$) bei den Patienten, die 28 Tage nach stationären Aufnahme auf der Intensivstation verstorben waren.

Tabelle 38: HRV-Parameter des Zeitbereichs in Abhängigkeit von der Prognose (28-Tage-Letalität)

Parameter	lebt (N =31)	verstorben (N = 14)	P
ln (TP)	5,67 ± 1,34	4,24 ± 1,00	0,001
ln (LF)	3,80 ± 1,54	2,04 ± 1,10	<0,001
ln (HF)	3,45 ± 1,01	2,80 ± 0,84	0,045
Ratio LF/HF	1,99 ± 1,55	0,64 ± 0,57	<0,001

4.8. Letalität

Von den 24 verstorbenen Patienten verstarben 20 Patienten an einer nicht primär kardial bedingten Todesursache, meist im Rahmen eines septischen MODS. Ein Patient verstarb nach unmittelbar kurz zuvor aufgetretenem totalem AV-Block III° und somit an einer kardial, rhythmogen bedingten Ursache. Eine kardial bedingte, nicht rhythmogene Ursache trat bei keinem Patienten auf.

Vergleicht man die Letalität, bezogen auf das Vorhandensein eines Vorhofflimmerns oder einer ventrikulären Tachykardie, so ergeben sich keine statistisch signifikanten Letalitätsunterschiede in den Subgruppen (siehe Tabelle 37)

Tabelle 39: 28-Tage-Letalität, bezogen auf das Auftreten von Vorhofflimmern bzw. nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien

Art der Rhythmusstörung	Letalität mit Rhythmusstörung	Letalität ohne Rhythmusstörung	p
Vorhofflimmern	7/12 (58%)	17/49 (35%)	0,19 (n.s.)
ventrikuläre Tachykardien	4/11 (36%)	20/50 (40%)	1,00 (n.s.)

Ziel der Promotionsarbeit war es, bei Patienten mit septischem und nicht septischem MODS Häufigkeiten und eventuelle Unterschiede im Auftreten von Herzrhythmusstörungen zu erfassen. Weiterhin sollte prospektiv untersucht werden, in welchem Maße das Vorliegen und der Schweregrad einer Sepsis und eines Multiorgan dysfunktionssyndroms zu Veränderungen der Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Zeit- und/oder Frequenzbereich führen.

Auf Grund der häufig schweren Krankheitsbilder der untersuchten Patienten, der bestehenden multiplen Begleiterkrankungen sowie der intensivmedizinisch-medikamentösen und der invasiven Therapiemaßnahmen bestanden bei den Patienten viele Einflussfaktoren, die prinzipiell Auswirkungen sowohl auf das Auftreten von Herzrhythmusstörungen als auch auf die Herzfrequenzvariabilität als Indikator für den Zustand des autonomen Nervensystems haben können.

Bei der relativ geringen Zahl der eingeschlossenen Patienten war eine mehrfaktorielle Varianzanalyse, um unabhängige Variablen zu definieren, nicht durchführbar.

5.1 Herzrhythmusstörungen bei MODS und Sepsis

Bezüglich der Art, Häufigkeit und Genese von Herzrhythmusstörungen bei kritisch Kranken auf Intensivstationen ist die Datenlage bisher spärlich.

Es ist bekannt, dass kritisch kranke Patienten häufig Arrhythmien entwickeln.

Es gibt viele Einflussfaktoren, die das Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei kritisch Kranken auf Intensivstationen begünstigen können. So ist bekannt, dass bei beatmeten Patienten gehäuft Extrasystolen und sonstige Arrhythmien auftreten [103]. Weiterhin konnte in Tiermodellen gezeigt werden, dass Verfahren wie die Hämofiltration im Rahmen einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks zu einer Myokarddepression führen [37], so dass hier ebenfalls gehäufte Arrhythmien denkbar sind. Als weitere Einflussfaktoren kommen Elektrolytstörungen in Betracht, die oft bei kritisch Kranken auf Intensivstationen auftreten. Einen integralen Bestandteil bei Patienten mit MODS und/oder Sepsis stellt die Katecholamintherapie dar. Besonders diese, aber auch andere Medikamente mit proarrhythmogem Potential, können vermehrt Rhythmusstörungen induzieren.

Weiterhin können bereits vorbestehende strukturelle Herzerkrankungen wie Klappenfehler, eine koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien, ein Zustand nach Myokardinfarkt mit Narbenbildung und andere im Rahmen einer Intensivbehandlung zu einem erhöhten Auftreten von Arrhythmien jeglicher Art führen.

Gut untersucht sind Arrhythmien vor allem bei Patienten mit oder nach akutem Myokardinfarkt [9,22] sowie bei Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie [42].

Die erste größere Studie, welche die Inzidenz von Rhythmusstörungen auf einer gemischten Intensivstation untersuchte, wurde 1990 von Artucio und Pereira veröffentlicht [6]. Hier zeigten sich unter anderem bei 56% der Intensivpatienten ventrikuläre Extrasystolen. Die Häufigkeit an Rhythmusstörungen war unterschiedlich hoch bei den einzelnen diagnostischen Gruppen (50% bei Traumapatienten, 90% bei kardiovaskulären Patienten).

Reinelt et al untersuchten in einem Zeitraum von 2 Jahren insgesamt 756 Patienten, von denen 133 (etwa 20%) Rhythmusstörungen aufwiesen [79]. Hier konnten als häufigste Rhythmusstörungen Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardien beobachtet werden. Einschränkend muss gesagt werden, dass nur Tachyarrhythmien, Schmal- und Breitkomplextachykardien und Bradykardien <40 Schläge/min als Rhythmusstörungen definiert wurden. Extrasystolen, Couplets und Triplets wurden nicht als Rhythmusstörung gewertet. Ob Rhythmusstörungen mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung gehäuft auftraten, wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Mehrere Studien zum Auftreten von Arrhythmien bei kritisch Kranken wurden bei Patienten auf allgemeinchirurgischen und herz-thoraxchirurgischen Intensivstationen durchgeführt.

Bender konnte bei 28 Patienten einer chirurgischen Intensivstation neu aufgetretene supraventrikuläre Tachyarrhythmien beobachten [8]. Dies entsprach 13,6% aller stationären Aufnahmen im Zeitraum von einem Jahr. Vorhofflimmern kam bei 4,4% der Patienten vor. Auch hier wurden keine Aussagen bezüglich des Schweregrades der Erkrankung gemacht.

Eine Studie von Knotzer et al, die bei Patienten einer chirurgischen Intensivstation das Auftreten von Tachyarrhythmien untersuchten [50], erbrachte zwei interessante Ergebnisse: zum einen war bei den Patienten mit neu aufgetretener Tachyarrhythmie das Vorhofflimmern/-flattern mit Abstand am häufigsten (60,7% aller

Tachyarrhythmien); zum anderen war das Vorliegen eines SIRS bzw. einer Sepsis signifikant ein starker Prädiktor für das Auftreten von Tachyarrhythmien.

Seguin et al konnten bei Patienten einer chirurgischen ITS bei 5,3% Vorhofflimmern beobachten [86]. Zwei Aussagen sind hier bemerkenswert. Zum einen trat im Vergleich zur Normalbevölkerung (hier bezogen auf Daten der Framingham-Studie) vermehrt Vorhofflimmern auf. Risikofaktoren für das Auftreten eines Vorhofflimmerns waren unter anderem das Alter, vorbestehende Herzerkrankungen und eine Katecholamintherapie. Zum anderen trat das Vorhofflimmern signifikant häufiger bei Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock auf. Patienten mit Vorhofflimmern zeigten einen vermehrten Schweregrad der Erkrankung.

Betrachtet man die Daten der vorliegenden Arbeit, so zeigen Patienten mit Vorliegen eines MODS signifikant häufiger ein Vorhofflimmern (Tabelle 15; $p = 0,026$). Interessant hierbei ist, dass kein Patient der Gruppe ohne MODS Vorhofflimmern aufwies. Außerdem zeigten die Patienten, bei denen ein Vorhofflimmern auftrat, zudem statistisch signifikant erhöhte APACHE-II-Scores ($30,7 \pm 7,5$ vs. $23,6 \pm 11,3$, $p=0,046$). Auch in Bezug auf das Alter der Patienten zeigt sich eine statistische Signifikanz - das mittlere Alter war in der Gruppe mit Vorhofflimmern signifikant höher ($66,2 \pm 9,7$ Jahre vs. $56,9 \pm 13,9$, $p=0,033$). Auch Seguin [86] konnte nachweisen, dass das Alter einen Risikofaktor für das Auftreten für Vorhofflimmern bei Patienten einer (chirurgischen) Intensivstation darstellt.

Vergleicht man das Vorhofflimmern in Bezug auf das Vorliegen einer Sepsis, so lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen, aber doch wohl Trends. Auch Patienten mit septischem MODS zeigen kein signifikant vermehrtes Auftreten von Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit nicht-septischem MODS, so dass das Vorliegen eines MODS einen Risikofaktor für das Auftreten eines Vorhofflimmerns darzustellen scheint, nicht oder nur in wesentlich schwächerem Maße die Sepsis.

Weiterhin zeigten sich bei der Gruppe der Patienten mit MODS signifikant gehäuft ventrikuläre Couplets ($p=0,017$). Ein signifikant vermehrtes Auftreten von ventrikulären Extrasystolen, Bigemini, Trigemini und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien in einer der Gruppen konnte jedoch nicht beobachtet werden. Höhergradige ventrikuläre Rhythmusstörungen wie anhaltende ventrikuläre Tachykardien, Kammerflattern oder Kammerflimmern konnte bei keinem Patienten dokumentiert werden.

Bei den untersuchten Patienten mit Sepsis und/oder MODS lässt sich somit kein signifikant häufigeres Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen.

Bei den untersuchten Patienten sind multiple Einflussfaktoren vorhanden (kardiale Vorschädigung, bestehende Medikation, Katecholamine, Beatmung, akutes Krankheitsbild, Begleiterkrankungen, mentaler Stress auf Intensivstation und andere), die jeweils Arrhythmien begünstigen können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass an Hand der erhobenen Daten das Vorliegen eines MODS (definiert durch einen APACHE-II-Score ≥ 20) das Auftreten eines Vorhofflimmerns begünstigen könnte.

Weiterhin ergeben sich keine Hinweise darauf, dass ein MODS oder eine Sepsis das Auftreten maligner Arrhythmien (anhaltende VT, Torsade de pointes-Tachykardie, Kammerflattern, Kammerflimmern) begünstigt.

5.2 Herzfrequenzvariabilität bei kritisch Kranken, MODS und Sepsis

Das autonome Nervensystem spielt bei der Aufrechterhaltung der Homöostase des Körpers eine wichtige Rolle. Durch eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitszustände ergeben sich Veränderungen der Homöostase, die somit auch Änderungen in der Balance der beiden Komponenten des autonomen Nervensystems - Sympathikus und Parasympathikus - hervorrufen. Weil die Herzfrequenzvariabilität auf einer Analyse konsekutiver RR-Intervalle basiert, die durch den Sinusknoten generiert und durch das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus moduliert werden, resultieren somit nicht nur kardiale, sondern auch primär nicht kardial bedingte Krankheitszustände in einer Änderung der HRV.

Auch bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen kommt es, bedingt durch eine Vielzahl krankheits- und therapiebedingter Faktoren, zu Veränderungen der sympathisch-parasympathischen Balance und somit zu einer autonomen Dysfunktion sowie Änderungen der HRV.

Ein allgemein akzeptiertes Instrument zur Prognose-Einschätzung stellt die HRV beim akuten Myokardinfarkt dar. Eine verminderte HRV nach akutem Myokardinfarkt zeigt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Arrhythmien sowie eine erhöhte Sterblichkeit an [2].

Bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz wiesen Boveda et al. signifikant verminderte HRV-Parameter im Zeitbereich nach [14].

Auch bei postoperativen Patienten nach kardiovaskulären Eingriffen konnte eine Einschränkung der postoperativen HRV aufgezeigt werden. Stein et al. stellten bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff der Aorta abdominalis unterzogen, eine verminderte HRV am ersten postoperativen Tag fest, vor allem bei Patienten mit einem postoperativ verlängertem Krankenhausaufenthalt [89], so dass eine verminderte HRV als mögliches Instrument zur Vorhersage einer postoperativ vermehrten Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen vorgeschlagen wurde. Fleisher et al. dokumentieren bei Hochrisikopatienten, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen hatten, eine erhöhte Rate kardialer Komplikationen bei einer postoperativ eingeschränkten HRV [29].

Deutlichstes Beispiel für eine massive Einschränkung der HRV und den Einfluss des autonomen Nervensystems auf Ihre Komponenten wurde an Hand von Patienten demonstriert, die sich einer unkomplizierten orthotopen Herztransplantation unterzogen [10,80]. Hier kam es zu einem fast völligen Verlust sämtlicher HRV-Parameter, da die neuralen Verbindungen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems durch die Transplantation unterbrochen wurden.

Auch bei kritisch Kranken mit primär neurologischen akuten Krankheitszuständen konnten in verschiedenen Studien eine Reduktion von Parametern der HRV nachgewiesen werden [57]. Lowenstein et al. zeigten bei Patienten mit schwerer Hirnschädigung eine verminderte HRV auf, welche eine inverse Korrelation mit der Höhe des Hirndrucks aufwies und auch noch nach Normalisierung des Hirndrucks nachweisbar war [33,34,36].

Goldstein et al. beobachteten in den 90er Jahren eine ebenfalls negativ inverse Korrelation vor allem der LF-Power der HRV und der Schwere der Hirnschädigung sowie des neurologischen Outcome bei pädiatrischen Patienten. Hierbei kam es zu besonders erniedrigten Werten bei Patienten mit klinischem Hirntod. Die Autoren schlussfolgerten, dass es auf Grund der Hirnschädigung zur Entkopplung von autonomem und kardiovaskulärem System kommt. Hierbei vermuten Goldstein et al., dass ursächlich für eine Verminderung der HRV-Parameter eine Schädigung der Hirnregionen und peripheren Verbindungen verantwortlich ist, die in die Regulierung des kardiovaskulären Systems eingebunden sind. Gestützt wird diese These durch Beobachtungen an Patienten mit Tetraplegie auf Grund einer traumatischen Schädigung des Rückenmarks im Halsbereich, die

überwiegend erhaltene parasympathische Afferenzen aufwiesen, repräsentiert durch eine kaum veränderte HF-Komponente der HRV, während die LF-Komponente, die überwiegend sympathisch vermittelt ist, signifikant vermindert war [44,45]. Erwähnenswert hierbei ist, dass die parasympathischen Efferenzen nicht durch Rückenmarksbahnen beeinflusst werden, während die supraspinalen zentralen Anteile durch eine Unterbrechung der Leitungsbahnen im Rückenmark eine Entkopplung der peripheren sympathischen Efferenzen hervorriefen.

Auch bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom war auf dem Erkrankungsgipfel eine Verschiebung der sympatho-vagalen Balance in Richtung Sympathikus zu beobachten [27,28].

Eine Reihe weiterer Studien zeigt ebenfalls veränderte Parameter der HRV bei unterschiedlichen Patientenpopulationen wie Leberzirrhotikern [78], Schwangeren mit Eklampsie [105] sowie Patienten mit Tetanus [38], wobei hier jedoch die Datenlage insgesamt eher spärlich ist und bei diesen Gruppen der klinische Nutzen eher als eingeschränkt zu bewerten ist.

Bezüglich einer Einschränkung der HRV im Rahmen einer Sepsis und/oder eines MODS sind verschiedene Studien durchgeführt worden.

Schmidt et al konnten kürzlich zeigen, dass eine verminderte HRV bei Aufnahme auf die Intensivstation bei Patienten mit MODS mit einem etwa 3-fach erhöhten Risiko der „all-cause-mortality“ assoziiert ist [43].

Schmidt et al zeigten ebenfalls bei MODS-Patienten, dass die Ausprägung der autonomen Dysfunktion mit der Krankheitsschwere (APACHE-II-Score) korreliert [82]. In einer 1993 veröffentlichten Studie konnten Garrard et al [30,89] nachweisen, dass es bei Patienten mit Sepsis-Syndrom – ein Begriff, der heute nicht mehr verwendet werden sollte - mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung zu einer Einschränkung der sympathischen Anteile der HRV - gekennzeichnet durch eine verminderte LF-Power - als auch der Gesamtvariabilität (verminderte Total Power) kommt. Hierbei definierte sich der Schweregrad der Erkrankung mittels APACHE-II-Score; die Patienten wurden sowohl in der Phase der Sepsis als auch nach Rekonvaleszenz untersucht. Dabei ergab sich eine signifikante Verminderung der Total Power und der LF-Power in der Phase der Sepsis mit erneutem Anstieg während der Rekonvaleszenz, die Ratio LF/HF war ebenfalls in der Sepsis vermindert, allerdings nicht signifikant. Auch sie stieg in der Rekonvaleszenzphase wieder an, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Weiterhin konnte eine signifikante inverse Korrelation der LF-Power, Total Power und Ratio

LF/HF mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung (gemessen durch eine Zunahme des APACHE-II-Score) festgestellt werden.

Diese Beobachtungen konnten in der vorliegenden Dissertation bestätigt werden. Betrachtet man die untersuchten Patienten hinsichtlich des Vorliegens eines MODS bzw. einer Sepsis (definiert durch den APACHE-II-Score bzw. Elebute-Stoner-Score), so zeigen sämtliche Parameter der HRV sowohl im Zeit- als auch Frequenzbereich im Vergleich zu normal Gesunden bei beiden Gruppen statistisch höchst signifikant verminderte Werte. Vergleichbar sind hier bei den Patientenpopulationen Alter und Geschlechtsverteilung; einschränkend muss erwähnt werden, dass bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten in der Mehrzahl der Fälle Vorerkrankungen (KHK, Diabetes mellitus etc.) bzw. akute Krankheitszustände vorlagen, die bekanntermaßen mit einer Einschränkung der HRV einhergehen können.

Unsere septischen Patienten zeigten analog den Ergebnissen von Garrard et al [30] im Vergleich mit Patienten ohne Vorliegen einer Sepsis eine statistisch signifikant verminderte Total Power und LF-Power ($p=0,004$ bzw. $p=0,001$) sowie eine ebenfalls signifikante Verminderung der Ratio LF/HF ($p=0,001$). Im Unterschied zu Garrard, der die HRV-Parameter der Patienten während der Sepsis und dann im Rahmen ihrer Rekonvaleszenz untersuchte und somit „intraindividuell“, erfolgte hier der Vergleich zwischen unterschiedlichen Patientenpopulationen. Warum es zu einer Einschränkung der Gesamtvariabilität sowie der sympathischen Anteile der HRV kam, konnte an Hand dieser Studie nicht geklärt werden.

Im Vergleich zu Patienten einer Studie [12] mit Vorliegen einer Herzinsuffizienz, die je nach Schweregrad (NYHA-Klassifikation) zu einer stärkeren Verminderung der HRV führt, ist bei unseren Patienten die HRV noch wesentlich stärker reduziert als bei NYHA-III-IV-Patienten der genannten Studie [12].

Goldstein et al [35] konnten an Hand einer experimentellen Studie an Kaninchen, bei denen durch Applikation von *Escherichia coli* ein septischer Schock induziert wurde, nachweisen, dass es hierbei zu einer durch den septischen Schock vermittelten Reduktion der Herzfrequenzvariabilität kommt; die Autoren vermuteten, dass eine parallele Erniedrigung der HRV und des mittleren arteriellen Blutdrucks ein Marker für einen drohenden septischen Schock sein könnte.

Eine ähnliche Studie wurde von Godin et al initiiert, die menschlichen Probanden intravenös *Escherichia coli* - Endotoxin verabreichten und nach Applikation die HRV untersuchten [32]. Sie konnten feststellen, dass es nach Administration von

Endotoxin (Induktion einer septischen „Kaskade“) zu einer Verminderung der HRV-Parameter sowohl im Zeitbereich (verminderte SDNN) als auch im Frequenzbereich (Total Power, LF-Power, HF-Power) kommt. Diese blieb auch dann bestehen, wenn die durch die Applikation von E. coli aufgetretenen klinischen Symptome wie Fieber, Myalgien, Übelkeit und Kopfschmerz durch die Gabe von Ibuprofen geblockt bzw. vermindert wurden.

Bei den Patienten der Gruppe mit einer Sepsis (Gruppe 1) konnten im Vergleich zu den Patienten ohne Sepsis (Gruppe 2 und 3 gemeinsam) in der vorliegenden Arbeit ebenfalls signifikant verminderte Werte der Total Power sowie der LF-Power gemessen werden. Im Gegensatz zum bei Godin [32] beobachteten Anstieg der Ratio LF/HF zeigten die septischen Patienten im Vergleich zu den nicht septischen Patienten hier eine signifikante Verminderung der Ratio LF/HF. Da die Ratio LF/HF ein Index für den Tonus des autonomen Nervensystems bzw. die sympathisch-parasympathische Balance ist, lassen die Ergebnisse auf eine Verminderung der sympathisch vermittelten Anteile in der Sepsis schließen. Gestützt wird diese Beobachtung durch die ebenfalls signifikante Verminderung der LF-Power bei diesen Patienten, die überwiegend sympathisch vermittelt ist.

Im Gegensatz zu den Probanden bei Godin, die überwiegend jüngeren Alters waren und die keine Vorerkrankungen hatten, handelt es sich bei den septischen Patienten in dieser Arbeit um überwiegend ältere Menschen, die zum Teil schwerwiegende kardiale Begleiterkrankungen aufwiesen und bei denen es sich durchweg um kritisch Kranke handelte (APACHE-II-Score $33 \pm 6,3$). Es ist davon auszugehen, dass bei jungen Gesunden ohne kardiale Vorerkrankungen eine beginnende Sepsis zu einer sympathischen Aktivierung führt, die bei erhaltener autonomer Funktion durchaus in einer erhöhten Ratio LF/HF und einer erhöhten LF-Power mündet. Im Gegensatz hierzu ist es verständlich, dass bei kritisch Kranken und/oder bestehenden Einschränkungen der ventrikulären Pumpfunktion trotz Zeichen der sympathischen Aktivierung (Tachykardie, Katecholamine etc.) die Fähigkeit des autonomen Nervensystems zur adäquaten Regulierung beeinträchtigt ist.

Eine statistisch signifikante Erniedrigung der SDNN wie bei Godin zeigte sich bei den septischen Patienten unserer Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht. Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass auch die Patienten der (nicht septischen) Kontrollgruppe im Gegensatz zu den gesunden Probanden bei Godin meist schwerer krank waren. Auch die übrigen Parameter des Zeitbereichs waren

nicht signifikant vermindert. Allerdings zeigten sich bis auf die HF-Power die übrigen Parameter des Frequenzbereichs im Gegensatz zu den nicht septischen Patienten vermindert.

Klammert man die Intensivpatienten der Vergleichsgruppe (Gruppe 3 - kein MODS, keine Sepsis) aus und vergleicht nur die Patienten mit septischem und nicht septischem MODS, so zeigen sich bei den Parametern des Zeitbereichs keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei der Analyse im Frequenzbereich hingegen konnte bei den septischen Patienten mit MODS im Gegensatz zu den nicht septischen MODS-Patienten eine statistisch signifikante Verminderung der LF-Power und der Ratio LF/HF beobachtet werden. Somit könnte zunächst vermutet werden, dass bei bestehenden MODS das zusätzliche Vorliegen einer Sepsis zu einer weiteren Einschränkung vor allem der sympathischen vermittelten Anteile bei ohnehin schon starker Einschränkung der HRV führt. In Betracht gezogen werden muss hier allerdings, dass die Patienten mit septischem MODS im Vergleich zu den nicht septischen MODS-Patienten signifikant erhöhte APACHE-II-Werte aufwiesen, die auf einen stärkeren Schweregrad der Erkrankung schließen lassen. Somit könnte die beobachtete Verminderung der LF-Power und der Ratio LF/HF durchaus auch durch einen erhöhten Schweregrad des MODS bei diesen Patienten verursacht sein.

Hinweise, dass eine Sepsis eine Verminderung der HRV bewirkt, konnten weitere Studien bestätigen. Annane et al untersuchten Patienten mit Sepsissyndrom, septischem Schock bzw. gesunde Probanden und kamen zu dem Ergebnis, dass die LF-Power (hier angegeben als normalized units) und die Ratio LF/HF bei Patienten mit septischem Schock im Vergleich zu Gesunden einer Kontrollgruppe signifikant vermindert waren [5]. Auch im Vergleich zu den Patienten mit Sepsissyndrom, die somit einen geringeren Schweregrad der Erkrankung aufwiesen, waren diese Werte vermindert, jedoch nicht signifikant. Diese Ergebnisse decken sich mit den unsererseits erhobenen Daten. Zum einen zeigen die verminderte LF-Power ($p=0,001$) als auch die verminderte Ratio LF/HF ($p=0,001$) die höchste Signifikanz aller HRV-Parameter sowohl im Zeit- als auch Frequenzbereich. Zudem korreliert der Schweregrad der Sepsis auch bei unseren Patienten mit sämtlichen Parametern der HRV signifikant, wobei auch hier die LF-Power ($r= -0,53$; $p<0,001$) und die Ratio LF/HF ($r= -0,46$; $p=0,001$) neben der Total Power ($r= -0,52$, $p<0,001$) die stärkste Korrelation mit dem Sepsis-Score nach Elebute & Stoner aufwiesen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Annane et al [5], wobei

hier der Schweregrad der Sepsis nicht an Hand eines Scores, sondern an der klinischen Symptome und physiologischen Parameter erhoben worden war.

Die Beobachtung, dass eine Verminderung von Parametern der HRV in Abhängigkeit vom Schweregrad der Sepsis auftritt, konnten auch Toweill et al an jungen Patienten einer pädiatrischen Intensivstation machen [90]. Hier waren sowohl die LF- als auch HF-Power bei Patienten mit septischem Schock signifikant vermindert, nicht jedoch die Ratio LF/HF.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine Studie von Korach et al. [51]. Diese Autoren untersuchten ebenfalls Patienten mit Sepsis, septischem Schock und SIRS. Auch hier konnte eine signifikante Assoziation der Ratio LF/HF mit der Wahrscheinlichkeit einer Sepsis gefunden werden. Hierbei war die Ratio LF/HF < 1 der stärkste Prädiktor für das Auftreten einer Sepsis (Likelihood Ratio = 6,47). Aussagen bezüglich statistisch signifikanter Unterschiede der HRV-Parameter zwischen den Patienten mit Sepsis, septischem Schock bzw. nicht septischem SIRS wurden hierbei nicht gemacht. Interessant an den Ergebnissen war hier jedoch, dass weder Katecholamine noch eine Sedierung einen wesentlichen Einfluss auf die Ratio LF/HF hatten.

Bei der Korrelation der erhobenen Scores mit dem Schweregrad der Erkrankung fiel auf, dass sämtliche Parameter der HRV sowohl im Zeit- als auch Frequenzbereich eine signifikant negativ inverse Korrelation mit allen erhobenen Scores aufwiesen. Diese Daten belegen, dass es einen Zusammenhang zwischen einer zunehmenden Einschränkung der HRV und dem Schweregrad der Erkrankung (Korrelation mit APACHE-II-Score und SAPS-II-Score) als auch der Sepsis (Korrelation mit Elebute-Stoner-Score) sowie mit dem SOFA-Score. gibt. Im Zeitbereich wies hierbei die ASDNN den stärksten Zusammenhang mit den jeweiligen Scores auf, im Frequenzbereich hingegen die LF-Power und die Total Power.

Bestätigt werden diese Ergebnisse durch eine Studie, die von Barnaby et al bei septischen Patienten einer Notaufnahmestation durchgeführt wurde [7]. Diese analysierten die HRV (LF-Power, normalized units, Ratio LF/HF) bei 15 Patienten, die sich mit dem klinischen Bild einer Sepsis bei Aufnahme zeigten. Eine negativ inverse Korrelation konnte sowohl für den APACHE-II-Score (LFnu: $r = -0,67$; Ratio LF/HF: $r = -0,25$) als auch den SOFA-Score (LFnu: $r = -0,80$; Ratio LF/HF: $r = -0,54$) aufgezeigt werden.

Eine Studie von Pontet et al kommt zu dem Schluss, dass bei Patienten, die unter dem Bild eines septischen Krankheitsbildes aufgenommen werden, eine Analyse

der HRV diejenigen Patienten identifizieren kann, die im weiteren Verlauf ein MODS entwickeln [76]. Sie konnten hierbei eine signifikante Reduktion der HRV bei den Patienten nachweisen, die mit einer Sepsis und ohne Zeichen eines MODS bei Aufnahme auffällig waren, dieses aber im weiteren Verlauf entwickelten. Die Patienten hingegen, die trotz initialer Sepsis auch im weiteren Verlauf kein MODS entwickelten, hatten deutlich höhere HRV-Indices. Die APACHE-II-Scores zeigten bei Aufnahme bei beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede.

Unter den acht hierbei gemessenen Parametern erwies sich hier die LF-Power als bester Prädiktor für die Entwicklung eines MODS.

5.3 Die autonome Dysfunktion des kritisch kranken Intensivpatienten

Die genauen Mechanismen, die einer Einschränkung der HRV bei Patienten mit MODS und Sepsis zu Grunde liegen, sind unklar.

Verschiedene Modelle wurden entwickelt, um die Pathomechanismen, die zu einem MODS und zu einer Sepsis führen, zu klären. Dabei bestehen zum Teil kontroverse Auffassungen, was die Kontrolle des kardiovaskulären Systems durch das ANS bei MODS betrifft.

Zum einen zeigt sich an Hand der unsererseits gewonnenen Daten, dass es sowohl zu einer Reduktion der Gesamtvariabilität bei Sepsis und MODS kommt, insbesondere aber zu einer Verminderung der überwiegend durch den sympathisch vermittelten Anteile der HRV (reduzierte LF-Power und verminderte Ratio LF/HF), sowohl beim Auftreten eines MODS und einer Sepsis. Andererseits deutet die verminderte HF-Power auch auf eine Reduktion der parasymphatisch vermittelten Einflüsse des autonomen Nervensystems hin.

Hierbei gibt es verschiedene Ansatzpunkte für diese Beobachtungen.

Zum einen wird vermutet, dass veränderte, zentral gesteuerte Muster bei der Entladung vasomotorischer Zentren zur Verminderung der Ratio LF/HF führen.

Tierstudien haben eine Verminderung des sympathischen peripheren Outflow nach intravenöser Endotoxingabe ergeben [13,52]. Weiterhin konnte in unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden [65], dass die Gabe von Endotoxin zu einer Einschränkung der Schlagfrequenz spontan schlagender neonataler Rattenherzmuskelzellen führt.

Von unserer Arbeitsgruppe wurde das klassische Konzept der autonomen Dysfunktion erweitert, um die bei MODS- und Sepsispatienten gefundenen Unterschiede in der autonomen Dysfunktion im Vergleich zu Herzkranken verstehen zu können: Dieses Konzept impliziert, dass neben den klassischen extrinsischen neuronalen Faktoren - zentrale Hirnregionen, vagale und sympathische Afferenzen und Efferenzen, Chemorezeptoren und Baroreflexbögen – auch intrinsische Faktoren – auf der Ebene der Zielzellen, z.B. der Schrittmacherzellen im Herzen - zur ausgeprägten Störung der autonomen Funktion bei MODS- und Sepsispatienten beitragen. Nicht nur das auf die Herzschrittmacherzellen treffende Sympathikus- und Parasympathikus-Signal ist verändert, sondern auch die zelluläre Transformation der Sympathikus- und Parasympathikussignale bis hin zu den die Herzfrequenzvariabilität regulierenden Ionenkanälen. Endotoxin und Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha könnten für diese zelluläre Modulation der Nervensignale verantwortlich sein. In Übereinstimmung mit diesem Konzept konnte unsere Arbeitsgruppe in spontan schlagenden kultivierten neonatalen Rattenkardiomyozyten durch Endotoxin-Inkubation die Schlagfrequenzvariabilität der Zellen vermindern. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass bei den Patienten mit MODS der Anteil derer, die zusätzlich eine Sepsis aufwiesen, eine signifikant stärkere Einschränkung der sympathikusbeeinflussten Anteile gegenüber denen mit MODS ohne Sepsis zeigte. Allerdings waren in dieser Gruppe auch die APACHE-II-Scorewerte signifikant erhöht. Somit kann nicht mit Sicherheit daraus geschlossen werden, dass die Sepsis ursächlich für eine Einschränkung dieser Anteile der HRV verantwortlich sind, zumal ja eine signifikante Korrelation zwischen dem APACHE-II-Score und den Parametern der HRV besteht.

Warum es zu einer Verminderung der Gesamtvariabilität sowie vor allem der durch den Sympathikus vermittelten Anteile bei Sepsis und MODS kommt und warum die Einschränkung dieser Anteile mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht geklärt.

Eine Reduktion der myokardialen Betarezeptoren bei Sepsis und MODS, wie sie auch bei der Herzinsuffizienz beobachtet werden kann, ist bekannt. Weiterhin könnten endogene Opioide zu einer verminderten Ansprechbarkeit führen; dieser Effekt ist nach Gabe von Naloxon reversibel. Auch eine Sepsis-assoziierte Polyneuropathie könnte zu einer Beeinträchtigung der neuronalen Signalübermittlung und daher zu einer Reduktion führen.

Einen interessanten Ansatzpunkt, um die Einschränkung der HRV bei Vorhandensein eines MODS zu erklären, entwickelten Godin und Buchman [31].

Sie bezeichnen die einzelnen Organe als Oszillatoren, die untereinander durch vielfältige Kopplungen durch ein Netzwerk aus neuronalen und humoralen Komponenten und durch Zytokine miteinander kommunizieren. Durch das Auftreten eines SIRS und möglicher Entwicklung eines MODS kommt es nicht nur zur Beeinträchtigung der Funktion einzelner Organe, sondern auch zu einer Einschränkung der Kommunikation der einzelnen Organe (Verlust der Variabilität) und somit zu einer Entkopplung und Isolierung der Organe.

Somit ist auch das Herz als biologischer Oszillator zu betrachten, dessen Leistung und Variabilität sich unter anderem über die Herzfrequenz und ihre (Herzfrequenz)variabilität äußert.

Die verminderte HRV bei MODS und Sepsis könnte demzufolge das Ergebnis dieses Verlusts der Organinteraktion und Regularisierung sein.

5.4. Letalität und HRV

Dass eine Verminderung der HRV mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist, konnten verschiedene Studien aufzeigen. Dabei ist es schwierig zu erklären, weshalb eine Verminderung von HRV-Parametern im Zeitbereich eine rhythmusbedingte Mortalität bei Herzpatienten in gleichem Maße vorhersagen kann wie die nicht rhythmusbedingte Mortalität bei MODS- und Sepsispatienten, zumal man dabei die unterschiedlichen Mechanismen und eine zumindest teilweise begünstigende Rolle des ANS beim Tod durch Kammerflimmern oder Pumpversagen bei Herzpatienten bedenken muss.

Winchell und Hoyt untersuchten 742 Patienten einer chirurgischen Intensivstation mit Hilfe automatisierter HRV-Messungen [101]. Als Parameter wurden die Total Power und die Ratio HF/LF (hier im Gegensatz zur allgemein üblichen Ratio LF/HF!) bestimmt. Sie fanden heraus, dass eine verminderte Total Power und eine erhöhte Ratio HF/LH (entspricht einer verminderten Ratio LF/HF!) als Ausdruck eines verminderten sympathischen Tonus mit vagaler Dominanz mit einer erhöhten Letalität assoziiert sind.

Yien et al konnten 1997 bei aufgenommenen Patienten einer nicht chirurgischen Intensivstation ebenfalls einen Zusammenhang zwischen den niedrig frequenten

Anteilen des Herzfrequenzsignals (entspricht der LF-Power) und einer erhöhten Letalität erkennen [106].

Korach et al, die Patienten einer ebenfalls nicht chirurgischen Intensivstation hinsichtlich einer Beeinflussung / Beeinträchtigung der HRV durch eine vorhandene Sepsis untersuchten, dokumentierten ebenfalls eine signifikante Verminderung der Total Power, der LF-Power, der HF-Power sowie der Ratio LF/HF bei denjenigen Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben [51].

Die vorliegende Arbeit zeigt übereinstimmend mit den bisher vorliegenden Daten eine statistisch höchst signifikante Verminderung der Parameter Total Power, LF-Power sowie Ratio LF/HF bei denjenigen Patienten, die 28 Tage nach erfolgter Aufnahme auf unserer Intensivstation verstorben waren. Dies deutet auf eine Verminderung der Gesamtvariabilität sowie eine verminderte sympathische Regulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems hin. Die HF-Power, die überwiegend vagal und damit parasympathikusbedingt beeinflusst wird, zeigt keine statistisch signifikante Veränderung. Die Einschränkung der ASDNN ($p=0,032$) und der SDNN ($p=0,031$) im Zeitbereich ist statistisch ebenfalls signifikant, allerdings geringer als bei den Parametern im Frequenzbereich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten, die innerhalb von 28 Tagen nach Aufnahme auf die Intensiv-/Notaufnahmestation verstorben waren, eine verminderte HRV unmittelbar nach stationärer Aufnahme zeigten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen, die kürzlich von unserer Arbeitsgruppe erhoben werden konnten [43].

6. Zusammenfassung

Sepsis und MODS sind klinische Krankheitsbilder, die einen wesentlichen Anteil an der Aufnahme und Behandlung von Patienten auf Intensivstationen bilden und mit einer hohen Letalität assoziiert sind.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, Herzrhythmusstörungen bei kritisch Kranken auf einer Intensivstation zu untersuchen und mögliche Unterschiede in Art und Häufigkeit ihres Auftretens bei Patienten mit Vorliegen eines septischen MODS und eines nicht septischen MODS zu erfassen.

Signifikante Unterschiede im Auftreten ventrikulärer oder supraventrikulärer Extrasystolen, Couplets, Bigemini oder Trigemini konnten bei Patienten mit Sepsis und MODS im Vergleich zu Patienten ohne Vorliegen dieser Krankheitsbilder nicht beobachtet werden. Schwerwiegende ventrikuläre Rhythmusstörungen fanden sich nicht. Ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern konnte bei Patienten mit Vorliegen eines MODS beobachtet werden.

Sowohl MODS als auch Sepsis führen zu einer signifikanten Verminderung der HRV-Parameter im Zeit- und Frequenzbereich im Vergleich zu normal Gesunden.

Patienten mit Sepsis weisen im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis eine signifikante Verminderung der Total Power, der LF-Power und der Ratio LF/HF auf, sind in der vorliegenden Untersuchung aber auch schwerer krank.

Patienten mit septischem MODS zeigten eine im Vergleich zu Patienten mit MODS ohne Sepsis signifikante Verminderung der LF-Power und der Ratio LF/HF, sind jedoch auch schwerer krank.

Patienten mit MODS zeigen im Vergleich zu Patienten ohne MODS eine signifikante Verminderung der ASDNN, der Total Power und der LF-Power, nicht jedoch der Ratio LF/HF auf.

Je stärker der Schweregrad des MODS und der Sepsis ausgeprägt ist - gemessen mit Hilfe des APACHE-II-Score bzw. Sepsis-Score nach Elebute und Stoner - desto stärker sind die Parameter der HRV eingeschränkt.

Stärkster Prädiktor für das Vorliegen eines MODS und einer Sepsis sowie ihres Schweregrades scheint die LF-Power zu sein.

Eine Verminderung vor allem der Total Power, der LF-Power und der Ratio LF/HF könnte ein Prädiktor für das Outcome von Patienten auf Intensivstationen sein.

Literaturverzeichnis

- [1] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20 (1992) 864-874
- [2] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93 (1996) 1043-1065
- [3] Aderem AU, Levitch RJ: Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 406 (2000) 782-787
- [4] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29 (2001) 1303-1310
- [5] Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, Gajdos P: Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir. Crit Care Med* 160 (1999) 458-465
- [6] Artucio HP, Pereira M: Cardiac arrhythmias in critically ill patients: epidemiologic study. *Crit Care Med* 18 (1990) 1383-1388
- [7] Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, Shah S, Bijur P, Gallagher EJ: Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad. Emerg. Med.* 9 (2002) 661-670
- [8] Bender JS: Supraventricular tachyarrhythmias in the surgical intensive care unit: an under-recognized event. *Am. Surg.* 62 (1996) 73-75
- [9] Berger PB, Ruocco NA, Jr., Ryan TJ, Frederick MM, Jacobs AK, Faxon DP: Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI II. *J Am Coll. Cardiol* 20 (1992) 533-540
- [10] Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, Leuzzi S, Valle F, Marchesi E, Passino C, Calciati A, Vigano M, Rinaldi M, .. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation* 92 (1995) 2895-2903
- [11] Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK: RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 91 (1995) 1936-1943
- [12] Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, Vicario ML, Apicella C, Rao MA, Nicolai E, Volpe M: Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 138 (1999) 273-284

- [13] Bond RF, Scott CG, Clevenger JC, Bond CH, Abel FL: Effect of systemic endotoxin on skeletal muscle vascular conductance during high and low adrenergic tone. *Circ.Shock* 30 (1990) 311-322
- [14] Boveda S, Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Dongay B, Benchendikh D, Massabuau P, Fauvel JM, Senard JM, Bounhoure JP: Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure. *J.Interv.Card Electrophysiol.* 5 (2001) 181-187
- [15] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274 (1995) 968-974
- [16] Buchman TG, Stein PK, Goldstein B: Heart rate variability in critical illness and critical care. *Curr.Opin.Crit Care* 8 (2002) 311-315
- [17] Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, Harken AH: Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 27 (1999) 1309-1318
- [18] Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE: The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 73 (1986) 637-644
- [19] Daniel WG, Mugge A: Transesophageal echocardiography. *N.Engl.J.Med* 332 (1995) 1268-1279
- [20] Dellinger EP, Wertz MJ, Meakins JL, Solomkin JS, Allo MD, Howard RJ, Simmons RL: Surgical infection stratification system for intra-abdominal infection. Multicenter trial. *Arch.Surg.* 120 (1985) 21-29
- [21] DeMeules JE, Pigula FA, Mueller M, Raymond SJ, Gamelli RL: Tumor necrosis factor and cardiac function. *J Trauma* 32 (1992) 686-692
- [22] DeSanctis RW, Block P, Hutter AM, Jr.: Tachyarrhythmias in myocardial infarction. *Circulation* 45 (1972) 681-702
- [23] Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, Villemant D, Carli A, Raichvarg D: Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 75 (1987) 533-541
- [24] Dragsted L, Qvist J, Madsen M: Outcome from intensive care. II. A 5-year study of 1308 patients: short-term outcome. *Eur.J.Anaesthesiol.* 6 (1989) 131-144
- [25] Eichenholz PW, Eichacker PQ, Hoffman WD, Banks SM, Parrillo JE, Danner RL, Natanson C: Tumor necrosis factor challenges in canines: patterns of cardiovascular dysfunction. *Am J Physiol* 263 (1992) H668-H675

- [26] Elebute EA, Stoner HB: The grading of sepsis. *Br.J.Surg.* 70 (1983) 29-31
- [27] Flachenecker P, Hartung HP, Reiners K: Power spectrum analysis of heart rate variability in Guillain-Barre syndrome. A longitudinal study. *Brain* 120 (Pt 10) (1997) 1885-1894
- [28] Flachenecker P, Lem K, Mullges W, Reiners K: Detection of serious bradyarrhythmias in Guillain-Barre syndrome: sensitivity and specificity of the 24-hour heart rate power spectrum. *Clin.Auton.Res.* 10 (2000) 185-191
- [29] Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH: Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology* 78 (1993) 683-692
- [30] Garrard CS, Kontoyannis DA, Piepoli M: Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. *Clin.Auton.Res.* 3 (1993) 5-13
- [31] Godin PJ, Buchman TG: Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 24 (1996) 1107-1116
- [32] Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, Buchman TG, Suffredini AF: Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med* 24 (1996) 1117-1124
- [33] Goldstein B, DeKing D, DeLong DJ, Kempinski MH, Cox C, Kelly MM, Nichols DD, Woolf PD: Autonomic cardiovascular state after severe brain injury and brain death in children. *Crit Care Med* 21 (1993) 228-233
- [34] Goldstein B, Kempinski MH, DeKing D, Cox C, DeLong DJ, Kelly MM, Woolf PD: Autonomic control of heart rate after brain injury in children. *Crit Care Med* 24 (1996) 234-240
- [35] Goldstein B, Kempinski MH, Stair D, Tipton RB, DeKing D, DeLong DJ, DeAsla R, Cox C, Lund N, Woolf PD: Autonomic modulation of heart rate variability during endotoxin shock in rabbits. *Crit Care Med* 23 (1995) 1694-1702
- [36] Goldstein B, Toweill D, Lai S, Sonnenthal K, Kimberly B: Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. *Am J Physiol* 275 (1998) R1287-R1292
- [37] Gomez A, Wang R, Unruh H, Light RB, Bose D, Chau T, Correa E, Mink S: Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology* 73 (1990) 671-685
- [38] Goto T, Fukushima H, Sasaki G, Matsuo N, Takahashi T: Evaluation of autonomic nervous system function with spectral analysis of heart rate variability in a case of tetanus. *Brain Dev.* 23 (2001) 791-795
- [39] Gottar M, Gobert V, Michel T, Belvin M, Duyk G, Hoffmann JA, Ferrandon D, Royet J: The *Drosophila* immune response against Gram-negative bacteria is mediated by a peptidoglycan recognition protein. *Nature* 416 (2002) 640-644

- [40] Gu M, Bose R, Bose D, Yang J, Li X, Light RB, Jacobs H, Mink SN: Tumour necrosis factor-alpha, but not septic plasma depresses cardiac myofilament contraction. *Can.J Anaesth.* 45 (1998) 352-359
- [41] Hesse DG, Tracey KJ, Fong Y, Manogue KR, Palladino MA, Jr., Cerami A, Shires GT, Lowry SF: Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg.Gynecol.Obstet.* 166 (1988) 147-153
- [42] Holmes J, Kubo SH, Cody RJ, Kligfield P: Arrhythmias in ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol* 55 (1985) 146-151
- [43] Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K: Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit. Care Med*, in press
- [44] Inoue K, Miyake S, Kumashiro M, Ogata H, Ueta T, Akatsu T: Power spectral analysis of blood pressure variability in traumatic quadriplegic humans. *Am J Physiol* 260 (1991) H842-H847
- [45] Inoue K, Miyake S, Kumashiro M, Ogata H, Yoshimura O: Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am J Physiol* 258 (1990) H1722-H1726
- [46] Jardin F, Valtier B, Beauchet A, Dubourg O, Bourdarias JP: Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 20 (1994) 550-554
- [47] Keene AR, Cullen DJ: Therapeutic Intervention Scoring System: update 1983. *Crit Care Med* 11 (1983) 1-3
- [48] Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, Riedinger MS, Swan HJ, Murata GH: Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll.Cardiol* 4 (1984) 945-951
- [49] Kinugawa K, Takahashi T, Kohmoto O, Yao A, Aoyagi T, Momomura S, Hirata Y, Serizawa T: Nitric oxide-mediated effects of interleukin-6 on $[Ca^{2+}]_i$ and cell contraction in cultured chick ventricular myocytes. *Circ.Res.* 75 (1994) 285-295
- [50] Knotzer H, Mayr A, Ulmer H, Lederer W, Schobersberger W, Mutz N, Hasibeder W: Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: a case-controlled epidemiologic study. *Intensive Care Med* 26 (2000) 908-914
- [51] Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphael JC, Gajdos P, Annane D: Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med* 29 (2001) 1380-1385
- [52] Koyama S, Manning JW: Role of sympathetic nerve activity in endotoxin induced hypotension in cats. *Cardiovasc.Res.* 19 (1985) 32-37

- [53] Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp.Med* 183 (1996) 949-958
- [54] Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, Calandra T: Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J.Infect.Dis.* 171 (1995) 639-644
- [55] Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G, Klar J, Huillard J, Rue M, Teres D, Artigas A: Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. Intensive Care Unit Scoring Group. *JAMA* 273 (1995) 644-650
- [56] Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270 (1993) 2957-2963
- [57] Lowensohn RI, Weiss M, Hon EH: Heart-rate variability in brain-damaged adults. *Lancet* 1 (1977) 626-628
- [58] Martin MA: The respiratory distress syndrome in adults with gram-negative sepsis. In: Update in intensive care and emergency medicine. Vincent JL (Hrsg). Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1991, S. 182-191
- [59] McLean AS: Echocardiography assessment of left ventricular function in the critically ill. *Anaesth.Intensive Care* 24 (1996) 60-65
- [60] McLuckie A, Murdoch IA, Marsh MJ, Anderson D: A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr.* 85 (1996) 336-338
- [61] Michel T, Reichhart JM, Hoffmann JA, Royet J: Drosophila Toll is activated by Gram-positive bacteria through a circulating peptidoglycan recognition protein. *Nature* 414 (2001) 756-759
- [62] Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H: Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 28 (2002) 1440-1446
- [63] Muller JM, Herzig S, Halber M, Stelzner M, Thul P: [The acute physiology score as a stratification and prognostic criterion in patients in a surgical intensive care ward]. *Chirurg* 58 (1987) 334-340
- [64] Müller-Werdan U, Reithmann C Werdan K: Cytokines and the heart: molecular mechanisms of septic cardiomyopathy. R.G. Landes Company, Georgetown USA/Chapmann & Hall New York USA,. Springer Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1996, S. 200-248
- [65] Muller-Werdan U, Schumann H, Loppnow H, Fuchs R, Darmer D, Stadler J, Holtz J, Werdan K: Endotoxin and tumor necrosis factor alpha exert a similar proinflammatory effect in neonatal rat cardiomyocytes, but have different cardiodepressant profiles. *J.Mol.Cell Cardiol* 30 (1998) 1027-1036

- [66] Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale M: Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med* 26 (1998) 1829-1833
- [67] Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE: Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 93 (1988) 903-910
- [68] Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE: Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 97 (1990) 126-131
- [69] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann.Intern.Med* 100 (1984) 483-490
- [70] Parrillo JE: The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Annu.Rev.Med* 40 (1989) 469-485
- [71] Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W: A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin.Invest* 76 (1985) 1539-1553
- [72] Pathan N, Sandiford C, Harding SE, Levin M: Characterization of a myocardial depressant factor in meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 30 (2002) 2191-2198
- [73] Pilz G, Gurniak T, Bujdoso O, Werdan K: A basic program for calculation of APACHE II and Elebute scores and sepsis evaluation in intensive care medicine. *Comput.Biol.Med* 21 (1991) 143-159
- [74] Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, Jebson P, Wenzel RP: Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 21 (1995) 302-309
- [75] Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA: Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 23 (1997) 553-560
- [76] Pontet J, Contreras P, Curbelo A, Medina J, Noveri S, Bentancourt S, Migliaro ER: Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care* 18 (2003) 156-163
- [77] Pugin J, Heumann ID, Tomasz A, Kravchenko VV, Akamatsu Y, Nishijima M, Glauser MP, Tobias PS, Ulevitch RJ: CD14 is a pattern recognition receptor. *Immunity*. 1 (1994) 509-516
- [78] Rangari M, Sinha S, Kapoor D, Mohan JC, Sarin SK: Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 97 (2002) 707-713

- [79] Reinelt P, Karth GD, Geppert A, Heinz G: Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center experience in a medical-cardiological ICU. *Intensive Care Med* 27 (2001) 1466-1473
- [80] Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Jr., Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 79 (1989) 76-82
- [81] Sasse SA, Chen PA, Mahutte CK: Relationship of changes in cardiac output to changes in heart rate in medical ICU patients. *Intensive Care Med* 22 (1996) 409-414
- [82] Schmidt H, Muller-Werdan U, Nuding S, Hoffmann T, Francis DP, Hoyer D, Rauchhaus M, Werdan K: Impaired chemoreflex sensitivity in adult patients with multiple organ dysfunction syndrome--the potential role of disease severity. *Intensive Care Med* 30 (2004) 665-672
- [83] Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, Nauta J, Heidendal GA, Thijs LG: Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 116 (1988) 103-112
- [84] Schottmüller H: Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 31 (1914) 257
- [85] Schuster HP, Müller Werdan U: Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Schuster HP, Werdan K (Hrsg). Berlin, Heidelberg, 1999, S. 3-26
- [86] Seguin P, Signouret T, Laviolle B, Branger B, Malledant Y: Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 32 (2004) 722-726
- [87] Shimazu R, Akashi S, Ogata H, Nagai Y, Fukudome K, Miyake K, Kimoto M: MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J.Exp.Med* 189 (1999) 1777-1782
- [88] Smail N, Descorps DA, Duranteau J, Vigue B, Samii K: Left ventricular function after severe trauma. *Intensive Care Med* 22 (1996) 439-442
- [89] Stein PK, Schmiege RE, Jr., El Fouly A, Domitrovich PP, Buchman TG: Association between heart rate variability recorded on postoperative day 1 and length of stay in abdominal aortic surgery patients. *Crit Care Med* 29 (2001) 1738-1743
- [90] Towell D, Sonnenthal K, Kimberly B, Lai S, Goldstein B: Linear and nonlinear analysis of hemodynamic signals during sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 28 (2000) 2051-2057
- [91] Turner A, Tsamitros M, Bellomo R: Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 27 (1999) 1775-1780
- [92] Van der Meer BJM, de Vries PMJ: Impedance cardiography: non-invasive Monitoring of hemodynamics in the ICU. In: Vincent J-L: *Yearbook of inten-*

sive care and emergency medicine. Springer. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1995, S. 615-628

- [93] Vasselon T, Detmers PA: Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect.Immun.* 70 (2002) 1033-1041
- [94] Vincent JL, Reuse C, Frank N, Contempre B, Kahn RJ: Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 33 (1989) 34-38
- [95] Walley KR, Hebert PC, Wakai Y, Wilcox PG, Road JD, Cooper DJ: Decrease in left ventricular contractility after tumor necrosis factor-alpha infusion in dogs. *J Appl.Physiol* 76 (1994) 1060-1067
- [96] Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Valeri CR, Hechtman HB: Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg.* 133 (1977) 512-521
- [97] Weisensee D, Bereiter-Hahn J, Schoeppe W, Low-Friedrich I: Effects of cytokines on the contractility of cultured cardiac myocytes. *Int.J Immunopharmacol.* 15 (1993) 581-587
- [98] Werdan, K.: Phonokardiographie und sphygmographische Methoden. In: Erdmann E, Riecker G Hrsg.: *Klinische Kardiologie.* Springer. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1996, S. 24-39
- [99] Werdan K, Boekstegers P, Muller U, Pfeifer A, Pilz G, Reithmann C, Hallstrom S, Koidl B, Schuster HP, Schlag G: [Acute septic cardiomyopathy: a manifestation in multi-organ failure in infection?]. *Med Klin.(Munich)* 86 (1991) 526-534
- [100] Wiggers CJ: Myocardial depression in shock. A survey of cardiodynamic studies. *Am Heart J* 33 (1947) 633-650
- [101] Winchell RJ, Hoyt DB: Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg.Res.* 63 (1996) 11-16
- [102] Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, Kamath S, Gunnar RM: Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 54 (1973) 421-432
- [103] Wolff G: Untersuchung des beatmeten Patienten: Pulsfrequenz und Herzrhythmusstörungen. In: Wolff G: *Die künstliche Beatmung auf Intensivstationen.* Springer. Berlin, Heidelberg, New York, 1983, S.
- [104] Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC: CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 249 (1990) 1431-1433
- [105] Yang CC, Chao TC, Kuo TB, Yin CS, Chen HI: Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR. *Am J Physiol Heart Circ.Physiol* 278 (2000) H1269-H1273

[106]Yien HW, Hseu SS, Lee LC, Kuo TB, Lee TY, Chan SH: Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals as a prognostic tool for the prediction of patient outcome in the intensive care unit. Crit Care Med 25 (1997) 258-266

Thesen:

1. Das Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODS) und die Sepsis sind häufig vorkommende Krankheitsbilder auf Intensivstationen und bedingen jährlich hohe Behandlungskosten sowie eine medizinisch aufwändige Betreuung.
2. Im Rahmen von MODS und Sepsis kommt es zu einer Einschränkung oder zum Versagen von Organen und Organsystemen und einer verminderten Organkommunikation und -interaktion.
3. Das Herz als wichtiges Organ zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Kreislaufzirkulation und der Homöostase ist in seiner Funktion bei MODS und Sepsis in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigt.
4. Die Funktionseinschränkung des Herzens kann sich im Auftreten von Herzrhythmusstörungen sowie in einer Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität äußern.
5. Patienten mit Multiorgan dysfunktionssyndrom weisen ein im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gehäuftes Auftreten einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern auf.
6. Höhergradige Rhythmusstörungen wie Kammerflattern, Kammerflimmern, anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder eine Asystolie zeigten sich nicht vermehrt bei Sepsis oder MODS.
7. Patienten mit MODS und/oder Sepsis haben eine hochgradig eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität.
8. In der Zeitbereichsanalyse war vor allem die ASDNN, in der Frequenzbereichsanalyse die LF-Power und die Total Power signifikant vermindert.
9. Mit zunehmendem Schweregrad des MODS kommt es zu einer zunehmenden Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität.
10. Die eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Sepsis und MODS ist Ausdruck der Störung der Balance zwischen Parasympathikus und Sympathikus als Bestandteile des autonomen Nervensystems und möglicherweise Ausdruck einer kardialen Funktionsstörung.

11. Patienten, die 28 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation oder Notaufnahmestation verstorben waren, zeigten bereits unmittelbar nach stationärer Aufnahme eine signifikant verminderte Herzfrequenzvariabilität im Vergleich zu den Patienten, die nach 28 Tagen lebten.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

- Name: Steffen Schaefer
- Anschrift: Friedrichstraße 6; 06132 Halle/Saale
- Geburtsdatum/-ort: 1. August 1969 in Schkeuditz
- Familienstand: verheiratet, 3 Kinder, Ehefrau Juristin

SCHULBESUCH

- 9/1976 - 8/1986: Allgemeinbildende Oberschule in Halle
- 9/1986 - 8/1988: Erweiterte Oberschule in Halle

BERUFLICHER WERDEGANG

- 2/1990 - 6/1990: Arbeit beim Bau- und Montagekombinat Halle als Praktikant
- 9/1990 - 8/1991: Studium der Sozialpädagogik an der Pädagogischen Hochschule Halle – Köthen
- 9/1991 – 8/1999: Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- 9/1999 – 2/2001: Arbeit als Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- seit 3/2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin

SONSTIGES

- Führerschein der Klasse 3
- Computerkenntnisse in Office XP, Windows XP, Internet-Programmierung, Bildbearbeitung
- Sprachkenntnisse: Englisch, Russisch

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit von mir selbstständig und ohne unzulässige Hilfsmittel angefertigt worden ist. Aus anderen Quellen wörtlich oder sinngemäß übernommene Inhalte wurden mit der entsprechenden Quellenangabe versehen, so dass Missverständnisse über eine geistige Urheberschaft ausgeschlossen sind.

Die Arbeit wurde bisher keiner Prüfungsbehörde vorgelegt. Publikationen dieser Promotionsarbeit sind nicht erfolgt.

Halle, Juli 2005

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich das Zulassungsgesuch zum Promotionsverfahren erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stelle.

Ich versichere, dass keine früheren Promotionsversuche mit derselben oder einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Halle, Juli 2005

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ausdrücklich für die mir in jedweder Hinsicht entgegengebrachte Hilfestellung und Geduld bedanken, insbesondere bei

meiner Frau Claudia, meinen 3 Kindern Mariann, Matthes und Moritz sowie meiner Mutter für die Geduld und die seelische und moralische Unterstützung während der gesamten Zeit der Fertigstellung meiner Promotionsarbeit;

Herrn Prof. Dr. med. K. Werdan für die Überlassung des interessanten Themas sowie die fachliche Betreuung und Hilfe sowie die mir ebenfalls entgegengebrachte Geduld;

Herrn Dr. med. R. Prondzinsky, der mir als Betreuer meiner Promotion zur Seite stand;

Herrn Dr. med. K. Heinroth und Herrn Dr. H. Schmidt, die mich insbesondere zu Fragen der Herzrhythmusstörungen und der HRV berieten;

Frau S. Unverzagt, die mir in Fragen der Statistik hilfreich zur Seite stand.