

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



Die kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität-
Etablierung einer Methode zur Bestimmung der kardiorespiratorischen
Organinteraktion und deren Aussagekraft bei Score- charakterisierten kritisch
Kranken

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

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

von Sebastian Nuding
geboren am 05.04.1974 in Lutherstadt- Wittenberg

Gutachter:
Prof. Dr. med. Werdan
PD Dr. Hoyer (Jena)
PD Dr. Hennersdorf (Düsseldorf)
10.01.2006
19.09.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000010779

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010779>]

Kurzreferat

Hypothesen über die Pathogenese des MODS bei kritisch Kranken erkennen zunehmend die Bedeutung einer gestörten Organkommunikation neben der Vorstellung der ursächlichen Einzelorganschädigung. Das autonome Nervensystem ist Bestandteil dieser Organkommunikation, und eine Störung der Balance des autonomen Nervensystems ist Bestandteil vieler Krankheitsprozesse. Über die autonome Dysfunktion bei kritisch Kranken ist bisher wenig bekannt. Ziel dieser Arbeit war es, die $kCRS_{\text{arteriell,hyperoxisch}}$ als neue Methode der Quantifizierung der kardiorespiratorischen Organinteraktion nach Validierung und Erhebung von Normalwerten an Gesunden bei Score-charakterisierten kritisch Kranken zu etablieren. Die dabei angewendete Dreipunktmethode beinhaltet sowohl die Desensibilisierung als auch die Sensibilisierung der peripheren arteriellen Chemorezeptoren durch die phasenweise Erhöhung und relative Reduktion des Sauerstoffanteils im Inspirationsgemisch. Der am Kollektiv gesunder Probanden erhobene Normalwert für die $kCRS_{\text{arteriell,hyperoxisch}}$ beträgt $0,9 \pm 0,5 \text{ms/mmHg}$. Eine beträchtliche Anzahl von kritisch Kranken hatte eine pathologische $kCRS_{\text{arteriell,hyperoxisch}}$. Es zeigte sich eine inverse Korrelation des Krankheitsschweregrades mit der $kCRS_{\text{arteriell,hyperoxisch}}$ bei Patienten mit MODS. Ein Einfluss von applizierten Medikamenten konnte nicht eruiert werden, ebenso nicht ein Einfluss des Patientenalters und des Sepsis-Schweregrades. Die $kCRS_{\text{arteriell,hyperoxisch}}$ konnte Überlebende von Verstorbenen zu verschiedenen Zeitpunkten nicht trennen. Die Praktikabilität dieser neuen Methode wurde sowohl bei Gesunden als auch bei kritisch Kranken demonstriert. Es wurde eine Abschwächung der kardiorespiratorischen Organinteraktion als Teilaspekt der autonomen Dysfunktion bei kritisch Kranken gezeigt, welche die Hypothese der gestörten Oszillation der Organe beim MODS unterstützt.

Bibliographische Beschreibung

Nuding, Sebastian: Die kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität-Etablierung einer Methode zur Bestimmung der kardiorespiratorischen Organinteraktion und deren Aussagekraft bei Score-charakterisierten kritisch Kranken.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss. , 80 Seiten, 2005.

Inhaltsverzeichnis

	Kurzreferat	
	Inhaltsverzeichnis	
	Abbildungsverzeichnis	
	Tabellenverzeichnis	
	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	
1	Einleitung	1
1.1	Das autonome Nervensystem	2
1.2	Die Herzfrequenzvariabilität	3
1.3	Die Baroreflexsensitivität	4
1.4	Der Chemoreflex	5
1.4.1	Anatomie und Morphologie des Chemoreflexbogens	5
1.4.2	Die Funktion des Chemoreflexbogens	7
1.4.3	Methoden der Bestimmung der Chemoreflexsensitivität	10
2	Zielstellung	15
3	Patientenkollektive, Material und Methodik	17
3.1	Ethische Aspekte der Untersuchung	17
3.2	Probanden- und Patientenkollektive	17
3.3	Methoden	18
3.3.1	Konzept der Kalkulation der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität	18
3.3.2	Messablauf der Bestimmung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität bei Gesunden	20
3.3.3	Messablauf der Bestimmung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität bei kritisch kranken Patienten mit Score- charakterisiertem MODS	22
3.4	Ein- und Ausschlusskriterien für kritisch Kranke	24
3.5	Bestimmung des Krankheitsschweregrades	24
3.5.1	Der APACHE II- Score	25
3.5.2	Der Sepsis-Score nach Elebute & Stoner	29
3.6	Medikamentenauswertung	32
3.7	Datenverarbeitung und Statistik	32
4	Ergebnisse	34

4.1	Demographische Daten und Charakterisierung der untersuchten Kollektive	34
4.2	Ergebnisse des Kontrollkollektives herzkreislaufgesunder Probanden	34
4.3	Ergebnisse der Gruppe kritisch kranker Patienten mit MODS	35
4.4	Einflüsse von Medikamenten	39
5	Diskussion	46
5.1	Untersuchung bei Gesunden: Methodeneinführung, Normalwerte und pathologische Werte	46
5.2	Einflüsse auf die arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität: Alter, Sepsis-Schwere und Krankheitsschwere sowie besondere Betrachtung der erfassten Scoreparameter	50
5.3	Einfluss von Medikamenten auf die arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität	52
5.4	Prognostische Aussagekraft der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität in Bezug auf Letalität	54
5.5	Die eingeschränkte arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität bei kritisch Kranken mit MODS als Teil der autonomen Dysfunktion	56
5.6	Praktikabilität und Sicherheit der Methode	58
5.7	Einschränkungen der Studie und Methodenkritik	59
6	Zusammenfassung	61
	Literaturverzeichnis	62
	Thesen der Promotion	I
	Lebenslauf	III
	Eidesstattliche Erklärung	V
	Veröffentlichungen	VI
	Danksagung	VIII

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Methoden der Bestimmung der Chemoreflexsensitivität.....	13
Abb.2: Methode der Bestimmung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität nach dem 3-Phasen-Protokoll.....	18
Abb.3: Berechnung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität nach dem 3-Phasen-Protokoll.....	20
Abb.4: Veränderung von arteriellem Sauerstoffgehalt (p_aO_2) und Herzintervall (HI) bei allen untersuchten kritisch kranken Patienten mit MODS.....	35
Abb.5: Korrelation von arterieller kardialer hyperoxischer Chemoreflexsensitivität und APACHE II- Score.....	37
Abb.6: Korrelation von arterieller kardialer hyperoxischer Chemoreflexsensitivität und Patientenalter.....	38
Abb.7: Korrelation von arterieller kardialer hyperoxischer Chemoreflex- sensitivität und Sepsisscore nach Elebute & Stoner.....	39
Abb.8: Vergleich der Gruppen von Patienten mit/ohne Katecholamine/Sedierung hinsichtlich $kCRS_{\text{arteriell,hyperoxisch}}$, MODS- und Sepsis-Schweregrad.....	44
Abb.9: Arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität in Abhängigkeit von der Intensivstations-, Krankenhaus- und 30-Tage- Sterblichkeit.....	45

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Übersicht über Ausprägungsgrade der Chemoreflexsensitivität bei verschiedenen Kollektiven (nach [68]).....	14
Tab.2 Übersicht über die Punkteverteilung beim APACHE II-Score nach[43].....	28
Tab.3: Punkteverteilung des Sepsis-Score nach Elebute & Stoner in Anlehnung an [21].....	31
Tab.4: Deskriptive Gruppenstatistik.....	34
Tab.5: Blutgase und kardiorespiratorische Parameter während der Phasen 1-3 des Protokolls zur Bestimmung der arteriellen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität bei kritisch Kranken mit MODS.....	36
Tab.6: Übersicht: Tagesmengen enteral applizierter Medikamente.....	40
Tab.7: Übersicht: kontinuierlich intravenös applizierter Medikamente (Tages- und Teststundenmengen).....	41
Tab.8: Übersicht: Tagesmengen als Bolus i.v. applizierter Medikamente.....	42

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
APII	APACHE II-Score
CRS	Chemoreflexsensitivität
F _i O ₂	Sauerstoffpartialdruck
GCS	Glasgow Coma Scale
Ggl.	Ganglion
H ⁺	Wasserstoff-Ion
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat- Anion
HF	Herzfrequenz
HI	Herzintervall
HRV	Heart Rate Variability (Herzfrequenzvariabilität)
HZV	Herzzeitvolumen
IST	Intensivstation
i.v.	intravenös
kCRS	Kardiale Chemoreflexsensitivität
Max.	Maximum oder maximal(-e, -es)
Min.	Minimum oder minimal(-e, es)
MODS	Multiorgan dysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
N.	Nervus
N ₂	Stickstoff
NTS	Nucleus Tractus Solitarii
NYHA	New York Heart Association- Einteilung der
O ₂	Sauerstoff
P	p-Wert als Ergebnis des Signifikanzniveaus
Pat.	Patient oder Patienten
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck, Erweiterung „a“ für arteriell und „v“ für venös
pH	pH-Wert
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck, Erweiterung „a“ für arteriell und „v“ für venös
r	Korrelationskoeffizient, r ² Bestimmtheitsmaß
RR	Blutdruck
SIRS	Systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
Tab.	Tabelle
VO ₂	Sauerstoffaufnahme

1 Einleitung

Der stetige Wissenszuwachs in der Medizin und der erfolgreiche Einsatz moderner Technik ermöglicht es dem Arzt heutzutage, dem Patienten nicht nur Linderung seiner Beschwerden zu bringen, sondern auch immer mehr Krankheiten zu kurieren.

Die Vielzahl von Möglichkeiten, auch in einem schweren und fortgeschrittenen Stadium einer Krankheit Menschen behandeln zu können, birgt eine neue Herausforderung in sich. Menschen werden in immer höherem Alter und auch mit kritischen, lebensbedrohlichen Krankheitsbildern therapiert, weil der Funktionsausfall einzelner, bestimmter Organe für einen begrenzten Zeitraum medikamentös oder maschinell ersetzt und überbrückt werden kann.

Das Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) ist die gleichzeitige oder in kurzem zeitlichem Abstand aufeinander folgende Funktionseinschränkung von zwei oder mehr Organsystemen [83]. Schreitet dieser Krankheitsverlauf bis zum vollständigen Verlust der Organfunktionen weiter fort, besteht ein Multiorganversagen (MOV). Die Übergänge zwischen beiden Zuständen sind fließend. Aus pathophysiologischer Sicht ist das MODS und letztlich auch das MOV die Folge einer generalisierten Entzündungsreaktion (SIRS-systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom), in deren Verlauf es zu einer inadäquaten und exzessiven Bildung, Freisetzung und Aktivierung von Entzündungsmediatoren mit der konsekutiven Schädigung der Zellfunktion und Zellstruktur kommt [83]. Um dieses Syndrom zu verursachen, ist keine Infektion notwendig. Ist aber dem SIRS eine Infektion ursächlich zuzuordnen, wird es als Sepsis bezeichnet.

Die Fokussierung auf die gestörte Einzelorganfunktion und die Therapiebemühungen, diese Funktionseinschränkung wiederherzustellen oder zeitweise mittels Medizintechnik zu ersetzen, entsprach dem Erkenntnisstand der letzten Jahrzehnte und stellt auch heute noch einen Teil der Therapie des MODS dar [83]. Jedoch hatte dieser Therapieansatz bisher keine wesentliche Senkung der Letalität erzielen können. So beträgt beispielsweise heute noch die mittlere Letalität des akuten Lungenversagens 25-30% [7,8], des akuten

Nierenversagens 60- 80%, der Sepsis und des septischen Schocks 30- 80% [3] und des Schlaganfalls mit Beatmung 70% [10].

1996 entwickelten Godin und Buchman ein neues Konzept der Pathogenese des MODS [27]. Sie betrachteten dabei die Organsysteme des Menschen als eine Ansammlung von biologischen Oszillatoren, die miteinander gekoppelt sind (auf humoralem und neuronalem Wege) und postulierten, dass die Stabilität des Systems sowohl in der Kopplung als auch in den Oszillatoren selber liegt. Sie stellten die Hypothese auf, dass die Progression vom SIRS zum MODS notwendige Interorganverbindungen stört und vermuteten, dass die Irreversibilität entweder durch die Effekte an den Organen selber oder durch Effekte an den Organinteraktionen zustande komme. Diese Hypothese des „uncoupling of biological oscillators“, also der „Entkopplung biologischer Oszillatoren“ setzt die Quantifizierung der gestörten Organinteraktion voraus.

1.1 Das autonome Nervensystem

Den entscheidenden schnellen Anteil an der Kommunikation zwischen den Organen hat das autonome Nervensystem mit seinen beiden Gegenspielern, dem Sympathikus und dem Parasympathikus (Vagus). So sind viele Erkrankungen des kardiovaskulären und respiratorischen Systems mit einer Störung des autonomen Nervensystems vergesellschaftet [33]. Um die Aktivität beziehungsweise die sympathisch-parasympathischen Modulationen abzuschätzen existieren tonische und phasische Untersuchungsmethoden [31]. Als tonisch wird die Messung des autonomen Status über einen bestimmten Zeitraum bezeichnet, während die Erfassung von reflektorischen Veränderungen eines Parameters auf einen exogenen Stimulus (zum Beispiel Erhöhung des Blutdruckes bei Baroreflex) ein phasisches Messprinzip darstellt. Derzeit existieren nur wenige Möglichkeiten zur Erfassung von Störungen dieses Systems. Meist ist die Bestimmung des Funktionszustandes eingeschränkt durch einen großen technischen oder zeitlichen Aufwand. Es existiert außerdem zur Zeit noch keine Möglichkeit, die kardiorespiratorische Interaktion bei kritisch kranken Patienten zu bestimmen, ohne diese dabei

durch die Erfordernisse der Messungen - zum Beispiel Erzeugen einer Hypoxie - zu gefährden.

Bisher haben sich drei Ansätze etabliert, die zur Messung von Teilfunktionen des autonomen Nervensystems Anwendung finden: die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität, der Baroreflexsensitivität und der Chemoreflexsensitivität. Die Messung der Chemoreflexsensitivität ist bisher bei Intensivpatienten nicht angewandt worden, da sie bei Einsatz der klassischen Verfahren die Induktion einer den Intensivpatienten potentiell gefährdenden Hypoxie impliziert.

1.2 Die Herzfrequenzvariabilität

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität ist ein sehr sensibles Werkzeug zur Bestimmung des sympathisch-parasympathischen Einflusses auf den Herzrhythmus [48]. Es existieren zwei Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität:

Bei der Zeitbereichsanalyse (time-domain) werden über einen Zeitraum unterschiedlicher Länge (10 Minuten bis in der Regel 24 Stunden) mittels eines Langzeit- EKGs Herzfrequenz und -rhythmus aufgezeichnet.

In der Frequenzbereichsanalyse (frequency-domain) reichen dagegen schon Kurzaufzeichnungen (5 bis 20 Minuten) aus, die dann mittels einer Spektralanalyse (Fast-Fourier-Transformation) ausgewertet werden [47]. Dabei zeichnet sich ein Spektrum von Herzintervallen mit charakteristischen Gipfeln ab, deren Fläche (die Spektralpower in diesem Frequenzbereich) Aufschluss über die Stärke der Einflüsse des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenz gibt. So ist der high-frequency-Bereich ($HF=0,15-0,4\text{Hz}$), ausgedrückt in normalisierten Einheiten, hauptsächlich Ausdruck der vagalen (parasympathischen) Aktivität. Der low-frequency-Bereich ($LF=0,04-0,15\text{Hz}$) unterliegt vorwiegend dem sympathischen aber auch dem vagalen Einfluss. Die sympathische Regulation der Herzfrequenz findet Ausdruck in dem Verhältnis von LF/HF in normalized units. Die Ursache der Schwankungen der Herzfrequenz im sehr niedrigen Frequenzbereich ($VLF<0,04\text{ Hz}$) sind noch nicht vollends aufgeklärt [47].

1.3 Die Baroreflexsensitivität

Die Blutdruckfühler im Karotissinus können über den Baroreflexbogen sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruck beeinflussen.

Die Sensoren des Baroreflexbogens im Karotissinus und Aortenbogen detektieren plötzliche Blutdruckänderungen und reagieren darauf mit einer veränderten Signalfeuerrate. Die Signale werden afferent dem Nucleus Tractus solitarius (NTS) zugeleitet, wo sie den Einflüssen anderer vegetativer Zentren und anderer Afferenzen (z.B. von den Chemorezeptoren) unterliegen. Efferente Signale werden über sympathische und parasympathische Bahnen den Erfolgsorganen (z.B. Herz, Gefäße) zugestellt. Eine Erhöhung des Blutdruckes hat eine erhöhte Signalfeuerrate der Barorezeptoren zu Folge. Diese bewirkt im NTS eine Hemmung sympathischer Ursprungsneuronen und eine Erhöhung der Aktivität kardialer Vagus-Neuronen, was eine Abnahme der Herzfrequenz und eine Relaxation im Gefäßbett zur Folge hat. Die Baroreflexsensitivität ist ein Maß für die Fähigkeit, diese Regulation adäquat und im richtigen Ausmaß zu vollziehen.

Die etablierte Methode zur Bestimmung der Baroreflexsensitivität ist die Phenylephrin-Bolus-Methode. Dabei wird der Blutdruck mittels Phenylephrin, einem α -Adrenozeptor-Agonisten, angehoben und die konsekutive Verlängerung des Herzintervalls (HI) als Zeichen der reflektorischen Senkung der Herzfrequenz (HF) registriert. Dieser invasiven Methode wird die nicht invasive Methode der Bestimmung des α -Index gegenübergestellt, die aus der parallelen Aufzeichnung der Variabilitäten der Herzintervalle und zugehörigen systolischen Blutdrücke errechnet werden kann (Quadratwurzel der Ratio aus RR-Intervall-Power und der zugehörigen systolischen Blutdruck-Power innerhalb des LF-Bandes).

Patienten mit reduzierter vagaler und erhöhter sympathischer Aktivität haben ein erhöhtes Risiko, an malignen Arrhythmien nach oder während ischämischer kardialer Ereignisse zu versterben [46]. Eine verminderte Baroreflexsensitivität ist Ausdruck einer gestörten autonomen Balance. Die Baroreflexsensitivität ist auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vermindert. Dies könnte

durch einen erhöhten Einfluss des peripheren Chemoreflexes verursacht sein [61].

1.4 Der Chemoreflex

Atmung und Herz-Kreislauffunktion sind autonome Vorgänge, welche neural generiert und reguliert werden. Die Aufgabe dieser Systeme ist es, den Gesamtorganismus mit dem notwendigen Sauerstoff zu versorgen und Kohlendioxid als ein Stoffwechselendprodukt aus dem Körper zu entfernen. Aufgrund der Vielzahl von Einflüssen gibt es Sensoren, die über den gegenwärtigen Zustand des Systems Feedback geben und diese Informationen einer zentralnervösen Integration zuleiten. Dieses Feedback- System beinhaltet z.B. Mechanorezeptoren, die das Lungenvolumen oder die Frequenz der Änderung des Lungenvolumens registrieren und chemische Sensoren, die auf Änderungen des Partialdruckes von Sauerstoff und Kohlendioxid und des pH-Wertes reagieren. Die im Glomus caroticum und im Aortenbogen sowie im Hirnstamm lokalisierten Chemorezeptoren werden ihrer Lokalisation wegen in periphere und zentrale Chemorezeptoren klassifiziert. Diese Chemorezeptoren beeinflussen die Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktion durch ihre unterschiedliche Antwort auf Änderungen des pO_2 und pCO_2 in verschiedener Weise, aber kollektiv erfüllen sie die Aufgabe der Homöostase in Bezug auf den O_2 - und CO_2 -Gehalt des Blutes.

Änderungen der Atmung, hervorgerufen durch Abweichungen dieser Variablen, werden durch den ventilatorischen Chemoreflex charakterisiert. Änderungen der Herzfrequenz als Antwort auf Schwankungen von CO_2 , O_2 oder pH werden als kardialer Chemoreflex bezeichnet.

1.4.1 Anatomie und Morphologie des Chemoreflexbogens

Der Chemoreflex ist ein Regelkreis, dessen Regelgrößen die Konzentrationen von Sauerstoff, Kohlendioxid und H^+ im peripheren Blut (peripherer Chemoreflex) und von CO_2 und H^+ im Liquor (zentraler Chemoreflex) sind.

Es wird vermutet, dass sich die zentralen Chemorezeptoren direkt an der Ventralseite der Medulla oblongata, in tieferen Hirnstammstrukturen oder im respiratorischen Neuronennetzwerk befinden [65]. Diese zentralen Sinnesorgane reagieren sensibler auf Änderungen von CO_2 und H^+ als von O_2 . Eine unterschiedliche Empfindlichkeit auf CO_2 und H^+ erklärt sich aus dem unterschiedlichen Zugang zu der Rezeptorregion [18]. CO_2 diffundiert sehr leicht aus dem Blut in das Gehirn und den Liquor, während das H^+ -Ion auf diesem direkten Weg die Blut- Hirn- Schranke nur schwer passieren kann.

Beim peripheren Chemoreflex befinden sich die zugehörigen Messfühler (Sensoren, Sinneszellen) im Glomus caroticum und entlang des Aortenbogens im Glomus aorticum. Das Glomus caroticum ist ein an der rechten und linken Karotisbifurkation gelegenes, 2 mm grosses Gefässkonvolut mit Bindegewebe, Zellnestern und Nervenfasern. Arteriell wird dieses Rezeptororgan gespeist aus der A. carotis interna, seltener aus der A. carotis externa oder der A. occipitalis über eine kleine Arterie, die sich vielfach aufteilt und ein dichtes kapilläres Netzwerk formt. Der oberflächliche venöse Plexus drainiert zur V. jugularis interna oder ihren Ästen. Diese Gefäßkonvolute zählen zu den am besten durchbluteten Organen des Körpers [53].

Vier prinzipielle Komponenten sind im Glomus caroticum zu unterscheiden:

Blut- und Lymphgefäße: Arterien, Kapillaren, A- V- Anastomosen, Venolen, Venen, Lymphe.

Bindegewebe: 50-60% des Glomus, Fibrozyten, kollagene Fasern

Zellnester: eingebettet in ein Stroma aus Bindegewebe befinden sich hauptsächlich zwei Zelltypen. Typ-I-Zellen (Sustentakulumzellen) in der Peripherie sind Hüllzellen. Typ-II-Zellen (Glomuszellen) sind die eigentlichen sekundären (weil ohne Axon) Sinneszellen mit morphologischen und elektrophysiologischen Verbindungen untereinander.

Nervenfasern[80]: Die Innervation des Glomus caroticum erfolgt erstens durch den N.glossopharyngeus (N.IX), welcher einen Seitenast, den Hering-Nerv oder Karotissinusnerv zum Glomus sendet. In ihm verlaufen zum größten Teil myelinisierte Fasern sensorischer Natur. Diese chemoafferenten Fasern enden an den Glomuszellen, nachdem sie sich beim Eintritt in das Glomus verzweigen. Die meisten Perikaria der chemoafferenten Nerven liegen im Ggl.

inferius N. glossopharyngeus (Ggl.petrosum). Zweitens gibt es sympathische Innervationen, die vom Ggl. cervicale superior des sympathischen Grenzstranges zum Glomus caroticum ziehen. Die Fasern sind überwiegend unmyelinisiert, postganglionär und enden an den Blutgefäßen und teilweise auch mit noradrenergen Varikositäten nahe den Glomus- und Sustentakulumzellen.

Ähnlich verhält es sich mit den Glomerula aortica entlang dem Aortenbogen. Hier ist der versorgende Hirnnerv der N. vagus (N.X) über seinen Ast, den Aortennerv[80]. Der Karotisglomus wird vom 10. und vom 9. Hirnnerven innerviert.

1.4.2 Die Funktion des Chemoreflexbogens

Die afferenten Aktionspotentiale werden über den IX. und X. Hirnnerven zentripetal der Medulla oblongata zugeleitet und haben Synapsen im ipsilateralen Nucleus tractus solitarius. Dort werden die elektrophysiologischen Signale mit anderen peripheren und zentralen Informationen integriert. Von dieser ersten Synapse im Nucleus tractus solitarius vermitteln weiterführende Bahnen zu den vagalen präganglionären Neuronen und anderen exzitatorischen Neuronen in der Formatio reticularis die respiratorischen und kardiovaskulären Antworten (abwärts aus dem Nucleus solitarius kontralateral in solitario-spinalen Projektionen zur Kontrolle der respiratorischen Neurone, in der Columna intermedio-lateralis zu präganglionären sympathischen Neuronen, vom Ncl. ambiguus und dorsalen Vaguskern mit N.vagus zum Herzen) [22,80]. Regelziel ist die Homöostase von $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ und pH. Erfolgsgrößen des Chemoreflexes sind hauptsächlich die Atmung und das Herzkreislaufsystem. Um die Reaktion dieses Regelkreises auf physiologische Stimuli zu erklären, muss man die vielfältigen Einflüsse anderer Reize und Regelkreise auf diesen Regelkreis vorerst außer Acht lassen, denn diese können die Reizantwort verändern und sogar umkehren.

a) Ventilatorische Reflexfunktion

Die reflektorische Ventilationsanpassung gewährleistet, dass die Atemgase im arteriellen Blut konstant gehalten werden. Den stärksten Atemantrieb bildet hierbei der $p_a\text{CO}_2$. Die CO_2 -Antwortkurve steigt bis zu einem Atemminutenvolumen von 70-80 l/min bei einem $p_a\text{CO}_2$ von 60-70 mmHg (8,0-9,3kPa). Die Steilheit dieser Beziehung (ventilatorische hyperkapnische Chemoreflexsensitivität) beträgt ca. 2-3 l/min/mmHg (0,27-0,4 l/min/kPa). Bei Werten über 70mmHg (9,3kPa) tritt eine narkotische Wirkung von CO_2 ein, und die CO_2 -Ventilationsantwort fällt wieder ab [1].

Einen geringeren Atemantrieb durch Steigerung des Atemzugvolumens und der Atemfrequenz bildet die Erhöhung der H^+ -Konzentration und ein Abfall des $p_a\text{O}_2$. Diese scheinbar geringere Empfindlichkeit auf diese Stimuli kommt durch die Verminderung des CO_2 -Atemantriebes zustande, da eine Azidose- oder Hypoxie-bedingte Erhöhung des Atemminutenvolumens zum Abfall des $p_a\text{CO}_2$ führt. Man erhält unter solchen normalen Bedingungen eine sogenannte physiologische Antwortkurve. Soll die tatsächliche H^+ - und O_2 -Sensitivität der Chemorezeptoren gemessen werden, so kann man den $p_a\text{CO}_2$ konstant halten und erhält dann eine stärkere Reaktion auf denselben Stimulus und einen steileren Verlauf der Antwortkurve, der aber die Antwortstärke von CO_2 nicht erreicht [1].

b) Kardiale Reflexfunktion

Konsens besteht darüber, dass die kardiovaskuläre Hauptantwort auf eine Chemorezeptorstimulation eine Vasokonstriktion und eine hauptsächlich vagal vermittelte Reflexbradykardie sind [1]. Die Bradykardie stellt einen protektiven Mechanismus dar, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu vermindern.

Die Hyperventilation der ventilatorischen Reflexantwort erhöht das Sauerstoffangebot und vermindert die Hyperkapnie; sie kann die Reflexbradykardie und Vasokonstriktion reduzieren oder umkehren [1].

Weitgehendes Einvernehmen besteht darüber, dass eine Reizung der peripheren Chemorezeptoren im spontan atmenden Tier durch akute systemische Hypoxie folgende kardiovaskuläre Reaktionen provoziert: Tachykardie, Steigerung des HZV, erhöhte ventrikuläre Kontraktilität,

Hypertension, Vasokonstriktion (venös und arteriell) [1]. Dieses Modell der kardiovaskulären Einstellung auf hypoxischen Stress ist das Resultat von verschiedenen Komponenten [1]:

1. Die natürliche Stimulation peripherer arterieller Chemorezeptoren:

Die primäre Reflexreaktion besteht in einer vagal vermittelten Bradykardie, Vasokonstriktion und Hyperventilation. Dieser Primäreffekt lässt sich durch die Denervierung der Chemorezeptoren beenden oder umkehren und unterliegt einer Vielzahl weiterer Einflüsse und Interaktionen mit anderen Reflexen.

2. Die erhöhte Ventilation bei Tieren mit intakten peripheren Chemorezeptoren, mit dem Resultat der hyperventilationsbedingten Hypokapnie:

Die Senkung des p_aO_2 führt über einen Anstieg der Atemfrequenz und eine Vergrößerung des Atemzugvolumens zu einer Erhöhung des Atemminutenvolumens (Hyperventilation). Diese Hyperventilation stimuliert pulmonale Stretchrezeptoren einerseits und zieht eine Hypokapnie andererseits nach sich. Im Tierversuch stellte sich heraus, dass bei Zulassen von Änderungen der Ventilation die oben beschriebenen kardialen Effekte wie Herzfrequenz- und HZV-Anstieg sowie Vasokonstriktion auftraten. Wurde durch künstliche Beatmung diese Ventilationsadaptation verhindert, fanden einige Untersucher eine Abschwächung oder gar Umkehr dieser kardialen Effekte. Man zog den Schluss, dass der Herzfrequenz- und HZV-Anstieg bei Hypoxie sekundäre Effekte der Hyperventilation sind, hervorgerufen durch pulmonale Stretchrezeptoren mit vagalen Afferenzen, welche die primären Reaktionen einer Reizung von Chemorezeptoren, nämlich HF- und HZV-Abfall sowie Vasokonstriktion, teilweise oder ganz antagonisieren [1].

Diese pulmonalen Dehnungsrezeptoren sind in der Lamina propria der bronchialen Muskulatur angesiedelt. Sie reagieren bei milder Lungendehnung (8-15 cmH₂O) mit einem über langsam adaptierende, unmyelinisierte vagale A-Fasern vermittelten HF-Anstieg und mit Vasodilatation (Hering-Breuer-Reflex). Bei stärkerer Lungendehnung (15-30 cmH₂O) resultieren HF-Abfall und Vasodilatation, vermittelt über unmyelinisierte vagale C-Fasern. Effekte einer Hypokapnie sind ein Anstieg des HZV und ein SVR-Abfall.

3. Der direkte Einfluss der Hypoxämie auf das zentrale Nervensystem: Verschiedene Tieruntersuchungen - hauptsächlich an Katzen - zeigten, dass

der kardiovaskuläre Effekt einer hypoxischen Reizung auch nach peripherer Chemorezeptoren-Denervierung vorhanden war [22]. Auch sind ähnliche Effekte bei selektiver cerebraler Perfusion mit hypoxischem Blut (damit ohne systemische Hypoxämie) entdeckt worden, was den Verdacht auf eine zerebrale Komponente dieser kardiovaskulären Hypoxie-Reaktion nahe legt.

1.4.3 Methoden der Bestimmung der Chemoreflexsensitivität

Die Chemoreflexsensitivität ist ein Marker der Funktionstüchtigkeit dieses oben beschriebenen Reflexbogens und dessen Einflussfaktoren. Die etablierten Bestimmungsmethoden – bisher nur bei Nicht-kritisch-Kranken angewandt - sollen im folgenden kurz beschrieben werden.

Entsprechend der Lokalisation der Rezeptoren und der Erfolgsantwort werden bei der Bestimmung der Chemoreflexsensitivität in praxi folgende Bestimmungsmethoden unterschieden:

Ventilatorische Chemoreflexsensitivität:

Diese Form der Messung der Chemoreflexsensitivität erfolgt über die Registrierung der Änderungen der Atemparameter auf eine möglichst selektive Reizung der entsprechenden zentralen oder peripheren Chemorezeptoren.

Periphere ventilatorische hypoxische Chemoreflexsensitivität:

Prinzipiell existieren drei verschiedene Verfahren zur Bestimmung der hypoxischen ventilatorischen Chemoreflexsensitivität: die Induktion eines steady-state [17], einer progressiven [64,81] oder einer transienten [20] Hypoxie. Die absoluten Werte differieren von Methode zu Methode, aber relativ reflektieren sie die selben Indizes der Chemoreflexsensitivität [11,44,71] und korrelieren gut miteinander [44].

Die transiente hypoxische Methode ist das am weitesten verbreitete und praktikabelste Verfahren und wird als „transient hypoxic ventilatory response test“ durchgeführt [12]. Die Patienten atmen dazu reinen Stickstoff für zwei bis acht Atemzüge in 10-15 aufeinanderfolgenden Zyklen ein. Zweiminütige

Pausen zwischen den Zyklen garantieren eine Erholung von den provozierten Hypoxien (transkutane Sättigung von O₂ in der Regel 75-100%). Die maximale Ventilation wird gegen die geringste O₂-Sättigung der gleichen Hypoxie-Periode aufgetragen. Die transiente periphere hypoxische Chemoreflexsensitivität wird als der Anstieg der Regressionsgeraden von Ventilation und O₂- Sättigung bestimmt und in $\frac{L}{\text{min} \cdot \%O_2 - \text{Sättigung}}$ angegeben. Normalwerte und Charakterisierung chronischer Herzinsuffizienz-Patienten sind in den Publikationen von Ponikowski et al [61] nachzulesen.

Die periphere hyperkapnische Chemoreflexsensitivität wird nach der „Single-breath-carbon-dioxide-method“ [50] bestimmt: Ein Gemisch aus 13% CO₂ und Raumluft wird für einen einzigen Atemzug verabreicht. Mit zweiminütigen Intervallen wird dieses Manöver durchschnittlich 10 mal wiederholt und das Minutenvolumen und die endexpiratorische CO₂- Konzentration registriert. Als Reizantwort gilt der Mittelwert der beiden größten aufeinander folgenden Atemzüge innerhalb von 20 Sekunden nach dem CO₂-Stimulus, welcher zu Basalmesswerten in Relation gesetzt wird. Atemveränderungen nach diesen 20 Sekunden werden als von den zentralen Chemorezeptoren hervorgerufene Effekte ausgeschlossen. Die periphere hyperkapnische Chemoreflexsensitivität wird nach folgender Formel berechnet [50]:

$$CRS = \frac{\text{Atem min utenvolumen}_{(Stimulus)} - \text{Atem min utenvolumen}_{(Baseline)}}{[CO_2\text{-Fraktion-endexpiratorisch}_{(Stimulus)} - CO_2\text{-Fraktion-endexpiratorisch}_{(Baseline)}] \times [\text{Atmosphärendruck} - 47\text{torr}]} \times \frac{l}{\text{min} \times \text{torr}}$$

Zentrale ventilatorische hyperkapnische Chemoreflexsensitivität:

Bei der von Read 1967 entwickelten Methode [63] zur Bestimmung der ventilatorischen Antwort auf CO₂ atmen die zu Untersuchenden in einer „CO₂-Rebreathing“-Technik unter hyperoxischen Bedingungen das ausgeatmete CO₂ über einen Beutel solange wieder ein, bis ein Gleichgewicht zwischen dem endexpiratorischen CO₂-Gehalt und dem CO₂-Gehalt im Gewebe des zentralen Nervensystems um die zentralen Chemorezeptoren herrscht. Das Verhältnis von Atemminutenvolumen zur eingetretenen Veränderung des Gehaltes an endexpiratorischem CO₂ stellt die zentrale hyperkapnische Chemoreflexsensitivität dar. Die hyperoxischen Verhältnisse während des Tests

sollen eine andersartige Reizung der zentralen Chemorezeptoren ebenso verhindern wie eine Reizung von peripheren Chemorezeptoren.

Periphere kardiale Chemoreflexsensitivität:

Bei der kardialen Chemoreflexsensitivitätsbestimmung wird als Reflexantwort auf einen definierten Stimulus der Chemorezeptoren die Änderung der kardiovaskulären Funktionsparameter erfasst, im engeren Sinne die Änderung der Herzfrequenz.

Den Reiz für die peripheren Chemorezeptoren stellt bei dieser Methode der Abfall des p_aO_2 (hypoxische kardiale CRS) oder ein Anstieg des p_aCO_2 (hyperkapnische kardiale CRS) dar. Diese Reizung wird auch hier mit unterschiedlichen Mitteln erreicht, so etwa der Inhalation von Luft-Stickstoff-Gemischen und somit einer Verringerung der F_iO_2 . Registriert wird dabei die Änderung von Herzfrequenz, systemischem Gefäßwiderstand, Herzzeitvolumen, Blutdruck oder linksventrikulären Drücken und Durchmessern (Parameter der kardialen Kontraktilität) als Reaktion auf die Änderung der oben genannten Blutgase im venösen (venöse CRS) oder arteriellen (arterielle CRS) Blut. Das Verhältnis der Änderungen von Reizantwort zur Änderung des Reizes - also des Partialdruckes von CO_2 oder O_2 im Blut - ist ein Maß für die Sensitivität dieses Regelkreises.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, die Sensoren des Chemoreflexes mit Medikamenten wie zum Beispiel mit Almitrin-Bismesylat (Vectarion®) zu sensibilisieren, sodass die oben beschriebenen Reaktionen auf deren Reizung heftiger ausfallen [66].

Abb. 1 und Tabelle 1 geben eine kurze Übersicht über die bisher in der Literatur beschriebenen Verfahren der Bestimmung der Chemoreflexsensitivität, ermittelte Normalwerte und Patientenkollektive (modifiziert nach [68]).

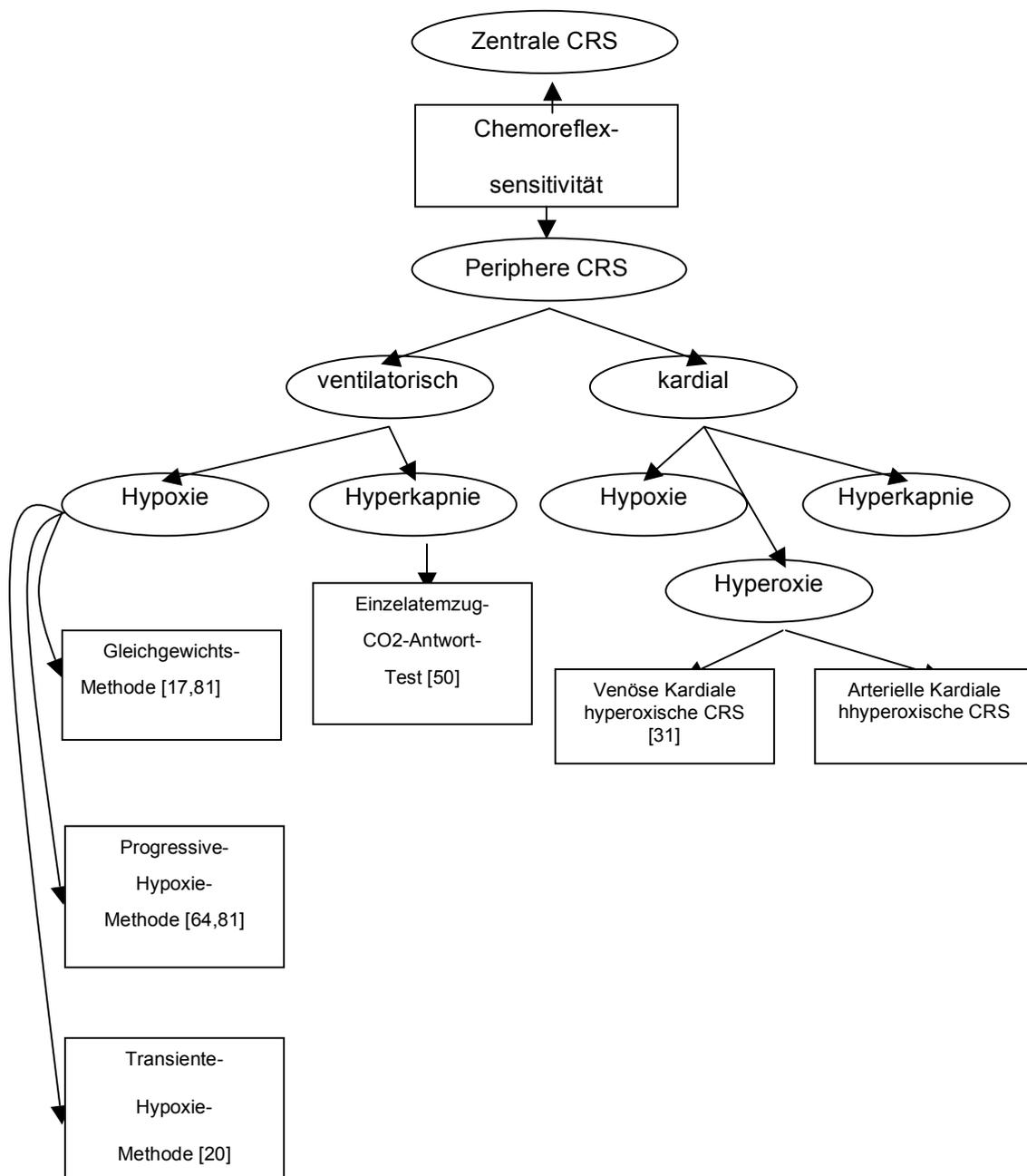


Abbildung 1: Methoden der Bestimmung der Chemoreflexsensitivität

Tabelle1: Übersicht über Ausprägungsgrade der Chemoreflexsensitivität bei verschiedenen Kollektiven (nach [68])

Quelle	n	Methode	Kollektiv	Normbereich
[61]	26	Peripher hypoxisch (transient hypoxic)	Herzinsuffizienz ($VO_2\max=18,7+5,6 \frac{ml}{kg \times min}$, NYHA 2,4+0,5)	$0,72+0,36 \frac{l}{min \times SaO_2}$
[60]		Peripher hypoxisch	Herzgesunde	$0,29+0,06 \frac{l}{min \times SaO_2}$
			Herzinsuffizienz ($VO_2\max=18,4+4,8 \frac{ml}{kg \times min}$)	$0,6+0,38 \frac{l}{min \times SaO_2}$
[13]		Peripher hypoxisch	Herzinsuffizienz ($VO_2\max=18,0+0,6 \frac{ml}{kg \times min}$)	$0,746+0,104 \frac{l}{min \times SaO_2}$
		Zentral hyperkapnisch		$2,966+0,283 \frac{l}{min \times mmHg}$
[12]	53	Peripher hypoxisch (transient hypoxic)	38 Herzinsuffizienz ($VO_2\max=16,6+0,9 \frac{ml}{kg \times min}$)	$0,707+0,076 \frac{l}{min \times SaO_2}$
			15 Herzgesunde ($VO_2\max=29,7+2,2 \frac{ml}{kg \times min}$)	$0,293+0,056 \frac{l}{min \times SaO_2}$
[12]	53	Peripher hyperkapnisch (single Breath- Methode)	38 Herzinsuffizienz ($VO_2\max=16,6+0,9 \frac{ml}{kg \times min}$)	$0,388+0,04 \frac{l}{min \times mmHg}$
			15 Herzgesunde ($VO_2\max=29,7+2,2 \frac{ml}{kg \times min}$)	$0,31+0,051 \frac{l}{min \times mmHg}$
[12]	35	Zentral hyperkapnisch (CO ₂ Rebreathing)	25 Herzinsuffizienz ($VO_2\max=16,6+0,9 \frac{ml}{kg \times min}$)	$3,15+0,4 \frac{l}{min \times mmHg}$
			10 Herzgesunde ($VO_2\max=29,7+2,2 \frac{ml}{kg \times min}$)	$2,02+0,25 \frac{l}{min \times mmHg}$
[12]		Peripher hypoxisch (transient hypoxic)	NYHA II	$0,6+0,11 \frac{l}{min \times SaO_2}$
			NYHA III	$0,724+0,1 \frac{l}{min \times SaO_2}$
[12]		Zentral hyperkapnisch (CO ₂ Rebreathing)	NYHA II	$2,0+0,14 \frac{l}{min \times SaO_2}$
			NYHA III	$4,17+0,66 \frac{l}{min \times SaO_2}$
[34]	44	Peripher hyperoxisch kardial venös	23 Herzpatienten mit überlebtem plötzl. Herztod	$2,49+1,86 \frac{ms}{mmHg}$
			21 Herzpatienten ohne überlebten plötzl. Herztod	$6,75+6,79 \frac{ms}{mmHg}$
[34]	43	Peripher hyperoxisch kardial venös	8 NYHA I	$7,24+8,46 \frac{ms}{mmHg}$
			22 NYHA II	$4,48+4,81 \frac{ms}{mmHg}$
			13 NYHA III	$2,74+2,17 \frac{ms}{mmHg}$
[34]	44	Peripher hyperoxisch kardial venös	Vorschlag für Trennlinie patholog. CRS	$<3,0 \frac{ms}{mmHg}$

2 Zielstellung

Die Dysfunktion des autonomen Nervensystems ist Bestandteil vieler, insbesondere kardialer Krankheitsbilder und nimmt großen Einfluss auf deren Verlauf. Sie ist gekennzeichnet durch eine Imbalance der beiden Gegenspieler Sympathikus und Parasympathikus. In der Vergangenheit wurden verschiedene Methoden (Messung der Baroreflexsensitivität, Herzfrequenzvariabilität und Chemoreflexsensibilität) etabliert, welche durch die Beurteilung dieser sympatho-vagalen Balance eine Aussage hinsichtlich Prognose und Behandlungsstrategie kardialer Krankheiten treffen können.

Zur autonomen Dysfunktion bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen mit MODS oder Sepsis gibt es bisher wenige Erkenntnisse. So ist ein MODS nicht ausschließlich auf ein Versagen der Einzelorganfunktion zurückzuführen, sondern wird durch ein gestörtes Zusammenspiel der Organe auf unterschiedlichen Ebenen mitverursacht. Das autonome Nervensystem ist Teil dieses Zusammenspiels. Bisher existiert jedoch kein Verfahren zur Quantifizierung der kardiorespiratorischen Organinteraktion bei kritisch Kranken.

Ziel dieser Arbeit ist es, die arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität als neue Methode zur Messung der kardiorespiratorischen Organinteraktion - nach Validierung und Erhebung von Normalwerten an Gesunden - bei kritisch Kranken zu etablieren und deren Aussagekraft bei diesem definierten Patientenkollektiv aufzuzeigen. Dazu wurden 10 freiwillige, gesunde Probanden und 40 Patienten mit MODS der kardiologischen und internistischen Intensivstation der Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg in diese Untersuchung eingeschlossen. Die Beurteilung des Krankheits- und Sepsisschweregrades erfolgt durch in der Intensivmedizin etablierte Scores.

Anhand der gewonnenen Daten sollten folgende Fragen untersucht werden:

- Welcher Normalwertebereich gilt für $kCRS_{\text{arteriell,hyperoxisch}}$?
- Ist die Messung der $kCRS_{\text{arteriell,hyperoxisch}}$ bei intensivpflichtigen Patientenkollektiven praktikabel, sicher und einfach in der Interpretation der Ergebnisse?

- Ist bei kritisch kranken Intensivpatienten eine Abhängigkeit der arteriellen $kCRS_{\text{arteriell,hyperoxisch}}$ vom Krankheitsschweregrad, der Sepsisschwere, der Medikation, dem Alter und der Prognose vorhanden?
- Stützen die erhobenen Ergebnisse das Konzept der Entkopplung biologischer Oszillatoren bei dem Auftreten eines MODS und weisen somit auf die prognostische Bedeutung der gestörten Organkommunikation im MODS hin?

3 Patientenkollektive, Material und Methodik

3.1 Ethische Aspekte der Untersuchung

Experimentelle Untersuchungen an Menschen müssen die Würde des Menschen, die Erhaltung des Lebens und die Vermeidung von Schaden berücksichtigen. Die Durchführung der Untersuchungen an gesunden Probanden einerseits und an kritisch kranken Intensivpatienten andererseits erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Alle gesunden Probanden wurden ausreichend früh und ausführlich vor Untersuchungsbeginn über den Zweck und Ablauf der Testreihe aufgeklärt, und es wurde deren schriftliches Einverständnis eingeholt. Eine Anamneseerhebung und der Ausschluss von Vorerkrankungen wurden vorgenommen. Die Untersuchten standen der Studie aufgeschlossen gegenüber.

Kritisch kranke Patienten wurden von einem Arzt klinisch untersucht. Durch die angebrachten Überwachungseinheiten war ein schnelles Eingreifen im Falle einer unerwarteten Komplikation gewährleistet, und ein approbierter Arzt mit intensivmedizinischer Ausbildung war anwesend.

3.2 Probanden- und Patientenkollektive

Es wurde die kardiorespiratorische Organinteraktion mittels der arteriellen hyperoxischen kardialen Chemoreflexsensitivität bei 40 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS untersucht. Bei 8 von diesen Patienten konnte diese Untersuchung wegen vorhandener Ausschlusskriterien nicht bestimmt werden. Weiterhin untersuchten wir 10 Normalprobanden zur Erhebung von Normalwerten für diese neue Methode der Bestimmung der kardiorespiratorischen Organinteraktion.

3.3 Methoden

3.3.1 Konzept der Kalkulation der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität

Die Ermittlung der hyperoxischen kardialen Chemoreflexsensitivität erfolgte nach einem in dieser Promotionsarbeit erstmals angewendeten Verfahren. Ausgehend von der Kenntnis der physiologischen Stimuli der Chemorezeptoren und deren Reflexantworten auf respiratorischer und vor allem kardialer Seite, sollte eine Reflexantwort hervorgerufen werden, ohne einen den Patienten potentiell gefährdenden Abfall des p_aO_2 .

Daher wurde der Sauerstoff-Partialdruck im Blut nicht verringert (siehe Techniken zur Bestimmung der Chemoreflexsensitivität), sondern nach einem standardisierten Protokoll erhöht. Dabei wurde in drei fünfminütigen Phasen eine Änderung der Aktivität der peripheren Chemorezeptoren provoziert. Abbildung 2 schematisiert den Ablauf der Bestimmung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität nach dem 3-Phasen-Protokoll.

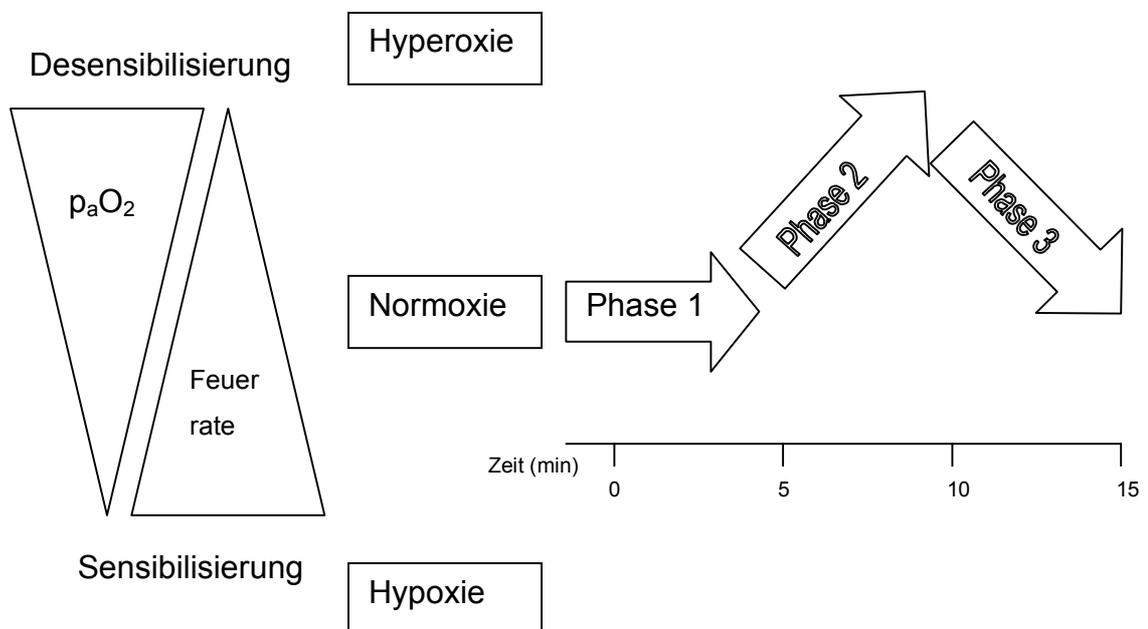


Abbildung 2: Methode der Bestimmung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität nach dem 3-Phasen-Protokoll.

Phase 1 (Baseline) ist die Phase zur Erhebung der Ausgangsparameter. In Phase 2 (Hyperoxie) wurde durch Sauerstoffzufuhr eine Hyperoxie erzeugt, welche zu einer Desensibilisierung der peripheren Chemorezeptoren mit niedrigerer Feuerrate führte. Phase 3 (Normoxie) beinhaltete die Beendigung der Sauerstoffzufuhr und die Rückkehr des p_aO_2 zu Ausgangswerten und damit einhergehend eine Resensibilisierung der peripheren Chemorezeptoren mit einer Wiederrücknahme ihrer Feuerrate.

Am Ende jeder Phase wurden Blutgasanalysen durchgeführt (Messpunkte 1-3). Die an diesen Messpunkten ermittelten Sauerstoffpartialdrücke wurden mit den sich reflektorisch ändernden Herzintervallen ins Verhältnis gesetzt.

Jede der drei Untersuchungsphasen wurde somit durch ein Wertepaar, bestehend aus HI und p_aO_2 (mmHg) repräsentiert. Die kardiale Chemoreflexsensitivität ist definiert als das Verhältnis von Änderung des Herzintervalls HI [16] zur Änderung des pO_2 (mmHg). Der Anstieg der Regressionsgeraden, der Regressionskoeffizient, entspricht der Chemoreflexsensitivität und trägt die Einheit ms/mmHg. Die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ wurde nur berechnet, wenn der Korrelationskoeffizient zwischen p_aO_2 und HI $> 0,75$ war. Damit schlossen wir grobe Störeffekte aus. Eine beispielhafte Diagrammdarstellung dieser drei Wertepaare gibt die folgende Abbildung 3.

Das angewendete 3-Phasen-Protokoll beinhaltet sowohl eine Desensibilisierung (Hyperoxie, verminderte Feuerrate) als auch eine Resensibilisierung (Normoxie, Wiederanstieg der Feuerrate) der peripheren Chemorezeptoren. Damit konnte die in den bisher etablierten Methoden einer Hypoxie-induzierten Reizung der Chemorezeptoren hier teilweise integriert werden, ohne dem Patienten zu schaden. Die Phase 3 (Normoxie) ist eine im Vergleich zur Phase 2 (Hyperoxie) relative Hypoxie.

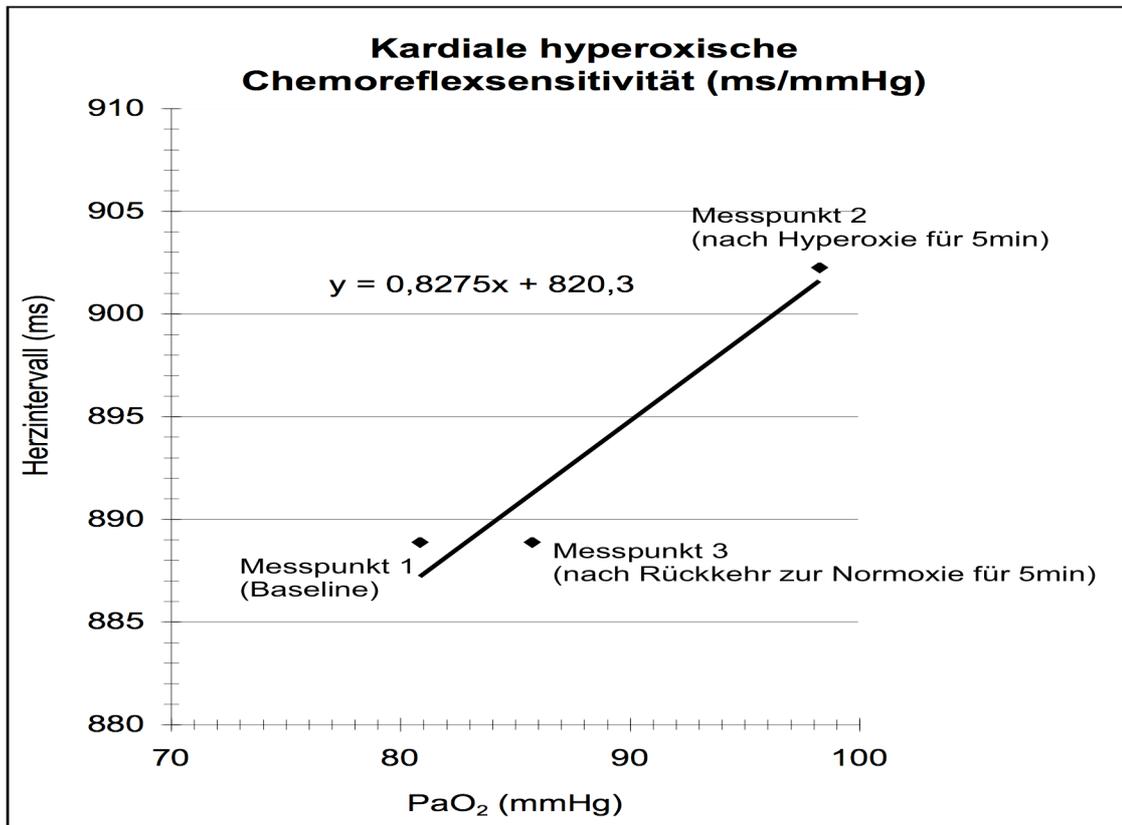


Abbildung 3: Berechnung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität nach dem 3-Phasen-Protokoll. Graphische Darstellung der drei Messpunkte jeder Untersuchungsphase. Die CRS wird hier entsprechend dem Anstieg der Regressionsgeraden zwischen p_aO_2 und HI mit 0,8 ms/mmHg berechnet.

3.3.2 Messablauf der Bestimmung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität bei Gesunden

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden zu zwei Terminen zur Untersuchung gebeten, und die Untersuchungsergebnisse wurden zur Minimierung der intraindividuellen Schwankungen gemittelt.

Auf das rechte und linke Ohrfläppchen wurde zur besseren Durchblutung Finalgonsalbe® (1g nicht fettender Creme enthält: Nonivamid 1,7mg, Nicoboxil 10,8mg, Sorbinsäure 2mg, Cetylstearylalkohol, Stearinsäure, Cetylstearylalkohol emulg. Paraffinöl, Cetomacrogol, Decyloleat, Aromastoffe)

appliziert. Zur Online-Registrierung der Herzfrequenz wurden über 4 Extremitätenelektroden die EKG-Ableitungen nach Einthoven I, II, III und Goldberger aVR, aVL, aVF auf einem Monitor zur Darstellung gebracht.

Als unblutige und nichtinvasive Möglichkeit zur kontinuierlichen, phasengetreuen Messung des arteriellen Blutdrucks wurde das von Penaz [55] 1976 in Dresden vorgestellte Prinzip der Gefäßwandentlastung angewendet und der Blutdruckmonitor Finapress 2300 (Firma Ohmeda, Denver, Colorado, USA) eingesetzt. Ein Finger des Probanden (in der Regel der Mittelfinger der nicht dominanten Hand) ist von einer aufblasbaren pneumatischen Manschette umgeben. Die Weite der Arterien unter der Manschette wird indirekt durch Messung der Transmission von infrarotem Streulicht erfasst und als Steuersignal für ein Ventilsystem verwendet. Dieses Ventilsystem steuert den Druck in der Manschette so, dass die Weite der Arterien konstant bleibt. Dazu muß der Manschettendruck phasengetreu dem Gefäßinnendruck nachgeführt werden. Wenn das Servosystem zur Steuerung des Manschettendruckes eingeschaltet wird, muß in der Wand der Fingerarterien ein transmuraler Druck von Null gegeben sein. Das bedeutet, daß die Drucke in den Fingerarterien und in der Manschette identisch sein müssen. Dieser Manschettendruck wird registriert und ist äquivalent dem intravasalen Blutdruck. Die Feinjustierung ist mittels eines Mikroprozessors automatisiert und erlaubt eine beobachterunabhängige Einstellung und Messung. Durch diese effiziente, aber auch aufwendige Kombination von Pneumatik und Elektronik wird eine phasengetreue "Schlag-zu-Schlag"-Messung ermöglicht.

Über eine dicht abschließende und grössenadaptierte Mund-Nasen-Maske wurden die Parameter der Atmung (Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen) gemessen und der Sauerstoff mittels einer Nasensonde appliziert.

Es wurden durch einen Computer mit entsprechendem Interface und Software die Atem- und Kreislaufparameter kontinuierlich aufgezeichnet und gespeichert. Beginn und Ende der jeweiligen Phase wurden durch den Untersucher eindeutig gekennzeichnet. Außerdem druckten wir am Ende jeder Untersuchungsminute ein 6-Kanal-EKG mit den Extremitätenableitungen aus.

Eine 20 minütige Ruhephase leitete die Untersuchung ein. Weder die Finalgosalbe®, noch die Mund-Nasen-Maske oder die Sauerstoffinsufflation waren für die Probanden störend. Es wurde darauf geachtet, dass im Raum eine als behaglich empfundene Temperatur herrschte. Ruhe und angenehme Lichtverhältnisse waren immer vorhanden. Die Probanden lagen entspannt auf dem Rücken. Die aktuellen Messwerte und Monitore waren für die Probanden nicht einsehbar.

Die Messung erfolgte nach dem 3-Phasen-Protokoll (Abbildung 2,3): Phase 1 (Baseline/Ausgangsphase) – Phase 2 (Hyperoxie-Phase) – Phase 3 (Normoxie-Phase). Jede dieser Phasen dauerte 5 Minuten. Während Phase 1 atmete der Proband mit einer F_iO_2 auf Raumluftniveau (0,21). Die Hyperoxie der Phase 2 wurde durch Insufflation von Sauerstoff (5l/min) via Nasensonde erzeugt. In Phase 3 wurde die Sauerstoffapplikation beendet und somit eine Rückkehr auf Raumluftniveau erzielt. Am Ende jeder der drei Untersuchungsphasen fanden kapilläre Blutentnahmen statt, und die Blutproben wurden bis zur endgültigen Analyse im Kühlschrank gelagert.

Während der Untersuchung wurde minütlich ein EKG- Streifen von mindestens 10 Herzintervallen aufgezeichnet. Daraus wurde ein minütlicher Mittelwert von 10 konsekutiven Herzintervallen errechnet und die maximale HI-Änderung als für die jeweilige Phase repräsentativ mit dem zugehörigen p_aO_2 korreliert.

Zusätzlich wurden am Ende jeder Phase alle verfügbaren Herz- Kreislauf-Parameter und Atemparameter notiert. Die kühlgelagerten Blutproben wurden unverzüglich einer Blutgasanalyse unterzogen. Die Ausdrücke der arteriellen Blutgasanalysen sowie die Protokolle wurden gesammelt und separat bis zur später folgenden Auswertung aufbewahrt.

3.3.3 Messablauf der Bestimmung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität bei kritisch kranken Patienten mit Score- charakterisiertem MODS

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung auf der internistischen Intensivstation der Universitätskliniken und Polikliniken für Innere Medizin I und III der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg. Die

Patienten wurden kardiovaskulär durch den Untersucher anhand des klinischen Bildes und der am Patientenbett angebrachten Monitore (Patientenmonitore SC700 Firma Siemens, Berlin, Deutschland) und deren kontinuierlichen Online-Registrierungen (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, pulmonal-arterielle Drücke, Atemparameter) überwacht. Diese Überwachungseinheit ermöglicht es, bei Bedarf ohne Verzögerung ein 12-Ableitungs-EKG (Standardableitungen nach Einthoven: I, II, III, Goldberger: aVR, aVL, aVF und Wilson: V1-6) zu registrieren und auszudrucken, mit eindeutiger zeitlicher und namentlicher Zuordnung.

Im Falle einer maschinellen Beatmung (Respirator Servo Ventilator Firma Siemens AG, München, Deutschland) konnten alle Beatmungsparameter ohne Zeitverzögerung eingesehen werden. Die wichtigsten dieser Beatmungsparameter wurden auch auf dem Patientenmonitor angezeigt und konnten bei Bedarf zeitgleich registriert werden.

Die Patienten waren studienunabhängig zur Überwachung von Blutdruck und Blutgasen mit einem arteriellen Verweilkatheter - entweder in der A. radialis oder A. femoralis - versorgt, über die auch die arteriellen Blutproben entnommen wurden.

Keinem Patienten wurde nur zum Zwecke dieser Untersuchung ein arterieller oder venöser Zugang gelegt, sondern es wurden nur vorhandene Katheter verwendet.

Die Blutgasproben wurden am Radiometer ABL 700 (Firma Radiometer Kopenhagen; Dänemark) einer Analyse unterzogen. Folgende Werte wurden registriert: Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻, Hämoglobin, Glukose, Laktat, Sättigung von O₂.

Die periphere arterielle Sauerstoffsättigung wurde kontinuierlich und nicht-invasiv mittels eines einmal verwendbaren Sensors (Oxisensor II D-25, Firma Nellcor Puritan Bennett Inc, Pleasanton, USA) pulsoximetrisch registriert und auf der Patientenüberwachungseinheit angezeigt.

Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten vor Beginn der Untersuchung 20 Minuten ruhig bei angenehmer Raumtemperatur auf dem Rücken lagen und weder ärztliche noch pflegerische Maßnahmen diese Ruhephase unterbrachen.

Während der Ruhe- und Untersuchungsphasen wurde die Medikation nicht verändert. Die Untersuchung selber fand in Rückenlage und in Ruhe statt.

Die Messung der kardialen Chemoreflexsensitivität wurde auch hier als Dreipunktmessung durchgeführt und unterschied sich nicht von der bei Gesunden angewandten Methode.

Zur Erzeugung einer Hyperoxie erhöhten wir - ausgehend vom jeweiligen F_{iO_2} -Ausgangswert den inspiratorischen F_{iO_2} um 1/3.

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien für kritisch Kranke

Alle Patienten mit einem diagnostizierten Multiorgandysfunktionssyndrom wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Ein MODS wurde anhand eines APACHE II-Score ≥ 20 [58,59] klassifiziert, der über den Zeitraum der initialen 24h nach stationärer Aufnahme auf die Intensivstation erhoben wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Berechnung der CRS nicht möglich war aufgrund von Vorhofflimmern, Vorhofflattern, komplexer ventrikulärer Extrasystolie (LOWN- Klasse $> IIIa$) sowie bei einem $F_{iO_2} > 0,75$, da dann eine Erhöhung des F_{iO_2} um 1/3 (auf $> 1,0$) nicht möglich gewesen wäre. Des weiteren galt eine kardiale Schrittmacherstimulation als Ausschlusskriterium, da hierbei die körpereigene kardiale Reaktion auf äußere Reize nicht sicher beurteilt werden kann.

3.5 Bestimmung des Krankheitsschweregrades

Es wurden alle Patienten, die auf die internistische Intensivstation unserer Klinik aufgenommen wurden, hinsichtlich ihres Krankheitsschweregrades durch Ermittlung des in mehreren großen multizentrischen Studien validierten APACHE II- Score [43] (Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation) und des Sepsis- Scores nach Elebute & Stoner [21] beurteilt. Die erhobenen Werte wurden in einen Computer eingegeben, und mit Hilfe eines dafür entwickelten Programmes (Microsoft® QuickBasic 4.5) zur Berechnung von APACHE II und Elebute & Stoner Score (Version 1.0) [57] wurden die Score-

Werte errechnet. Die Handhabung des Programmes und die Kriterien für die Berechnung der Scores erfolgte nach den von den Autoren und Entwicklern des Programmes erstellten Richtlinien [57].

3.5.1 Der APACHE II- Score

Der APACHE II-Score ist die Summe von drei Einzelkomponenten, für die jeweils separat Punkte vergeben werden:

Akuter Physiologie Score (APS- Acute Physiology Score): die ausgeprägtesten Abweichungen vom Normalbereich im Erhebungszeitraum von 12 einfach zu bestimmenden Patienten-Parametern werden mit Punkten bewertet (siehe Tabelle 2). Je stärker die Abweichung, desto mehr Punkte werden vergeben, maximal sind 60 Punkte möglich. Für 11 dieser 12 Parameter sind 0 bis 4 Punkte, sowohl bei Überschreiten als auch bei Unterschreiten des Normalbereiches möglich.

Chronische Krankheiten: besonders definierte schwere Organinsuffizienzen und Immunschwächen werden mit 5 Punkten für nichtoperative Patienten oder Notfall-operierte Patienten und mit 2 Punkten für elektiv operierte Patienten bewertet. Diese Vorerkrankungen müssen bestanden haben vor der aktuellen Aufnahme in das Krankenhaus und umfassen:

hepatisch: Leberzirrhose (bioptisch gesichert mit dokumentierter portaler Hypertension); Episoden früherer oberer gastrointestinaler Blutungen, die der portalen Hypertension ursächlich zugeschrieben werden können; oder frühere Episoden eines Leberversagens/ hepatischen Enzephalopathie/ hepatisches Koma.

kardiovaskulär: Ruhebeschwerden von Herzinsuffizienz (NYHA IV), Angina pectoris oder arterieller Verschlusskrankheit.

respiratorisch: chronisch restriktive, obstruktive oder vaskuläre Lungenerkrankung mit schwerer Leistungsminderung, z.B. Treppensteigen oder Hausarbeiten unmöglich oder dokumentierte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertension (pulmonal-arterieller Mitteldruck > 40mmHg bzw. 5,3kPa) oder Respiratorabhängigkeit.

renal: chronische Dialysepflichtigkeit.

Immunsupprimiert: Der Patient hat eine Therapie erhalten, die die Widerstandskraft gegen Infektionen herabsetzt, z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Radiotherapie, Langzeit- oder Hochdosis-Kurzzeit-Steroid-Therapie; oder er hat eine Krankheit, die die Widerstandskraft gegen Infektionen herabsetzt, z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS.

Alterscore: maximal 6 Punkte vergeben nach folgendem Schema: Alter <44Jahre = 0 Punkte, Alter 45-64 = 2 Punkte, Alter 65-74 = 5 Punkte, Alter >75 = 6 Punkte.

Die Summe dieser drei Einzelkomponenten ergibt den APACHE II- Score, der die Basis der Beurteilung des Krankheitsschweregrades bei Intensivpatienten darstellt. Der maximal mögliche Score ist 71.

Um die Praktikabilität zu erhöhen und interindividuelle Abweichungen so gering wie möglich zu halten wurden die in der Originalpublikation [43] dargelegten Richtlinien in Anlehnung an die Publikationen [57,58] in folgenden Punkten modifiziert und erweitert:

Der Glasgow-Coma-Scale wurde täglich zur Einschätzung des Bewusstseinszustandes des Patienten erhoben. Er setzt sich aus den drei Komponenten Augenbewegungen, verbale und motorische Reaktionen zusammen und floss abweichend von den Originalpublikationen wie folgt in die Berechnung des Scores ein: war ein Patient sediert, so wurde der beste Wert innerhalb des 24-h-Erhebungszeitraumes zur Kalkulation herangezogen, war ein Patient nicht sediert, dann der schlechteste Wert in diesem Zeitraum. Für Patienten, die durch oro- (oder naso-) trachealen Tubus oder Trachealkanüle am Sprechen gehindert waren, wurde ein Punktwert von 1 für beste verbale Antwort vergeben.

Ein akutes Nierenversagen ist eine klinische Diagnose. Um alle Patienten einheitlich zu beurteilen wurde als „Minimaldefinition“ eine akute, neu aufgetretene Oligurie (Urinvolumen <400ml/24h) und/ oder ein Kreatininanstieg von mindestens 1mg/dl (=88,4mmol/l) innerhalb von 24 Stunden festgelegt [19]. Als Atemfrequenz wurde bei nichtbeatmeten Patienten die spontane Atemfrequenz und bei beatmeten Patienten die tatsächliche, durch den Respiратор gemessene Atemfrequenz ermittelt.

Als maximalen F_iO_2 wurde bei nichtbeatmeten Patienten die applizierte O_2 -Menge folgendermaßen umgerechnet [19]:

1 IO_2/min -> $F_iO_2=0,25$, 3 IO_2/min -> $F_iO_2=0,30$, 4 IO_2/min -> $F_iO_2=0,35$, 6 IO_2/min -> $F_iO_2=0,40$, 10 IO_2/min -> $F_iO_2=0,50$.

Tabelle 2: Übersicht über die Punkteverteilung beim APACHE II- Score nach [43]

Punkte	Hoch abnormale Werte				Normal	Tief abnormale Werte			
	4	3	2	1		0	1	2	3
Temperatur- rektal [°C]	> 41	39-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	<29,9
RR-mittel [mmHg]	> 160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
HF[1/min]	> 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Atemfrequenz [1/min] Beatmet oder nicht-beatmet	> 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 5
Oxygenation: a) wenn FiO2>0,5, dann A-aDO2 [mmHg]; b) wenn FiO2<0,5, dann PaO2 [mmHg]	>500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
Arterieller pH	> 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Serum- Natrium [mmol/l]	> 160	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Serum- Kalium [mmol/l]	> 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Serum- Kreatinin [mg/100ml] Doppelte Punktzahl für akutes Nierenversagen	> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hämatokrit [%]	> 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leukozyten [x1000/mm3]	> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Glasgow Coma Scale Score= 15-aktueller Score	Zahlenwert=15- GCS nach [73]								

3.5.2 Der Sepsis-Score nach Elebute & Stoner

Der 1983 erstmals vorgestellte Score [21] dient der Einschätzung des Ausprägungsgrades einer Sepsis. In 4 Kategorien werden Punkte für den Ausprägungsgrad oder das Vorhandensein bestimmter Attribute vergeben. Diese 4 Kategorien sind lokale Effekte der Sepsis, das Fieberausmaß, Sekundäreffekte der Sepsis und Laborparameter. Die Tabelle 3 stellt die genaue Vergabe der Punkte innerhalb dieser Kategorien dar. Die Summe der Punkte dieser 4 Kategorien ergibt den Sepsis-Score nach Elebute & Stoner, welcher maximal den Wert 53 erreichen kann. In jeder Kategorie ist die Spanne der Punktvergabe von 0 (Normalwerte, nicht vorhandenes Kriterium) bis 3 (maximale Abweichung vom Normalwert, schwerste Infektionszeichen). Es wurde von Elebute und Stoner festgestellt, dass die Kriterien der Kategorie „lokale Effekte der Gewebeinfektion“ eine Hauptdeterminante des Sepsis-Scores sind. Um dem Ausdruck zu verleihen sind hier laut Originalpublikation höhere Punktwerte (statt 0-3 Punkte hier 0-6 Punkte) für den jeweiligen Ausprägungsgrad zu vergeben.

Die „sekundären Effekte der Sepsis“ sind klinische Entscheidungs-Kriterien, welche keiner Graduierung unterliegen und die Punktvergabe bei Vorhandensein des jeweiligen Kriteriums erfolgte.

Der Zahlenwert des Scores wurde mit demselben Programm entsprechend den Originalpublikationen [21] berechnet. Die erhobenen Kriterien wurden auch in den gleichen Zeiträumen (d.h. von 10:00 Uhr – 09:59Uhr des nächsten Tages) erfasst.

Da in der Literatur zu einigen Fragen keine eindeutigen Empfehlungen vorliegen, wurden ergänzend zu den Originalpublikationen auch hier folgende Definitionen in Anlehnung an die Literatur [57,58] konkretisiert. Metabolische Azidose: Keine metabolische Azidose lag vor, wenn $\text{HCO}_3^- \geq 21$ mM. Falls $\text{HCO}_3^- < 21$ mM war, dann wurde die metabolische Azidose bei $\text{pH} > 7,32$ als kompensiert und bei $\text{pH} \leq 7,32$ als dekompensiert betrachtet.

Eine Endokarditis wurde mit zu den tiefsitzenden Infektionen gerechnet.

Die disseminierte intravasale Koagulation wurde definiert als das gleichzeitige Vorliegen des klinischen Bildes und mindestens drei der vier folgenden

Serumparameter oder aller vier Parameter bei fehlender klinischer Diagnose: Fibrinogen <150 mg/dl, Quick <40%, Thrombozyten <150 G/l, AT<60%. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Punkteverteilung des Scores.

Der Score des Aufnahmetages (sogenannter Aufnahmescore) beinhaltet den Zeitraum der ersten 24 h nach Aufnahme auf die Intensivstation. Im weiteren Verlauf wurde dann der Score rückwirkend für die letzten 24 h jeweils um 10:00Uhr vormittags erhoben.

Ein MODS wurde anhand eines APACHE II-Scores ≥ 20 definiert. Dieses Vorgehen wurde von vorher durchgeführten klinischen Studien übernommen [58]. Bei einem gleichzeitig vorhandenem Sepsis-Score nach Elebute & Stoner ≥ 12 liegt ein septisches MODS vor, bei einem Sepsis-Score nach Elebute & Stoner <12 ein nichtseptisches MODS.

Ein Patient wurde in die Studie eingeschlossen, wenn ein MODS vorlag und keine Ausschlusskriterien erfüllt wurden.

Tabelle 3: Punkteverteilung des Sepsis Score nach Elebute & Stoner, in Anlehnung an [21]

Pkt.	Lokale Effekte einer Gewebe- Infektion
	Wundinfektion mit purulentem Ausfluß/ entero-kutane Fistel
2	Nur leichter Wundverband, max. einmal tgl. Verbandswechsel
4	Massiver Wundverband, mehr als einmal tgl. Verbandswechsel, Notwendigkeit des Absaugens oder Auffangens
	Peritonitis
2	Lokalisierte Peritonitis
6	Generalisierte Peritonitis
	Pneumonie
2	Klinische oder radiologische Zeichen einer Pneumonie ohne produktiven Husten
4	Klinische oder radiologische Zeichen einer Pneumonie mit produktivem Husten
6	Volle klinische Manifestation einer Lobö- oder Bronchopneumonie
	Tiefsitzende Infektion
6	(z.B. subphrenischer Abszess, Beckenabszess, Thoraxempyem, Osteomyelitis)
	Fieber
0	Temperaturmaximum: 36,0-37,4
1	Temperaturmaximum: 37,5-38,4
2	Temperaturmaximum: 38,5-39,0
3	Temperaturmaximum: >39 oder <36
	Sekundäre Effekte der Sepsis
2	Deutlicher Ikterus (ohne manifeste hepatobiliäre Krankheit)
	Metabolische Azidose
1	kompensiert
2	dekompensiert
3	Nierenversagen
3	Starke Störung der mentalen Orientierung/ des Bewusstseinsgrades(z.B. Delirium, Koma) und/ oder andere fokale neurologische Manifestationen einer Pyämie/ Septikämie (andere Ursachen ausgeschlossen)
3	Hämorrhagische Diathese (von disseminierter intravasaler Koagulation)
	Labordaten
	Blutkultur
1	Einmalig positive Blutkultur
3	Zwei oder mehr positive Blutkulturen getrennt durch 24 h
3	Einmalig positive Blutkultur + invasive Maßnahme
3	Einmalig positive Blutkultur + Herzgeräusch und/oder schmerzhaft vergrößerte Milz
	Leukozyten (x109/l)
1	12-30
2	>30
3	<2,5
	Hämoglobin in Abwesenheit einer offensichtlichen Blutung (g/dl)
1	7-10
2	<7
	Thrombozyten (x109/l)
1	100-150
2	<100
	Plasma- Albumin (g/l)
1	31-35
2	25-30
3	<25
	Plasma- Gesamt- Bilirubin (Abwesenheit eines klinisch offensichtlichen Ikterus) µmol/l
1	>25

3.6 Medikamentenauswertung

Es wurden alle an den Untersuchungstagen applizierten Medikamente hinsichtlich Inhaltsstoff, Dosierung und Applikationsart registriert. Um die verabreichten Medikamentenmengen zwischen den einzelnen Patienten vergleichbar zu machen, wurden die 24-Stunden-Tagesmengen auf das Körpergewicht des Patienten bezogen. Bei Medikamenten, die als kontinuierliche Dauerinfusion verabreicht wurden, wurde die körpergewichtsbezogene Teststundenmenge errechnet.

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob ein bestimmtes Medikament Einfluss auf die Chemoreflexsensitivität hatte, wurde nach Korrelationen zwischen den einzelnen Medikamenten (sowohl Tagesgesamtmenge pro kg Körpergewicht als auch in der Teststunde applizierte Medikamentenmenge pro kg Körpergewicht und die am Testtag erreichte Höchstdosis pro kg Körpergewicht) und der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ gesucht.

Weiterhin wurde das gesamte Patientenkollektiv für jedes Medikament in Gruppen mit und ohne Applikation dieses Medikamentes eingeteilt. Der Vergleich zwischen diesen Gruppen (t-Test) sollte zeigen, ob die CRS durch die Verabreichung des jeweiligen Medikamentes beeinflusst worden war oder nicht.

3.7 Datenverarbeitung und Statistik

Die Daten wurden bis zur endgültigen Auswertung jedem untersuchten Patienten und Probanden eindeutig zugeordnet und separat aufbewahrt. Die elektronischen Registrierungen der Kontrollkollektive wurden auf den Festplatten eines Codewort-geschützten Computers gesichert.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte unter Zuhilfenahme der Statistik-Software SPSS für Windows 9.0 (Firma SPSS Inc., Chicago, USA).

Numerische Angaben sind, falls nicht abweichend hervorgehoben, als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Zur Testung auf Normalverteilung der Messdaten fand der Kolmogorov-Smirnov-Test Anwendung; falls die Daten nicht normal verteilt waren, wurden

sie vor weiterer Auswertung logarithmisch transformiert. Korrelationen wurden mittels Pearson-Korrelationskoeffizient und Regressionsanalysen mittels einfacher linearer schrittweiser Vorwärts- und Rückwärts-Regressionsanalyse geprüft.

Bei vorhandener Normalverteilung wurden die Mittelwerte im t-Test für entsprechend abhängige (Doppelmessungen der Kontrollprobanden) oder unabhängige Stichproben (z.B. Testung auf signifikante Unterschiede bei Medikamenten- Subgruppen) verwendet.

Bei Nichtnormalverteilung fanden als nichtparametrische Tests für unabhängige Stichproben der U-Test nach Mann Whitney (Medikamente) und für abhängige Stichproben der Wilcoxon Test Anwendung (Mehrfachmessungen der Kontrollprobanden).

p-Werte $<0,05$ wurden als signifikant betrachtet und mit (*) gekennzeichnet, p-Werte $<0,01$ mit (**) und p- Werte $< 0,001$ mit (***) .

Da die Kontrollgruppe zu zwei verschiedenen Terminen untersucht wurde, kam der Bland-Altman-Test [5] zur Anwendung, um mögliche Abweichungen zwischen beiden Untersuchungsterminen zu erkennen.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten und Charakterisierung der untersuchten Kollektive

Tabelle 4 charakterisiert die beiden untersuchten Gruppen.

Tabelle 4: Deskriptive Gruppenstatistik

	Kontrollgruppe	MODS-Gruppe
Gruppenstärke	n=10	n=40
Untersuchbare Probanden	n=10	n=32
Weiblich/männlich	4/6 (40%/60%)	15/17(46%/54%)
Alter (Jahre)	26,9 ± 2,1	63,3 ± 10,7
Gewicht (kg)	64,7 ± 8,07	84,3 ± 19,9
APACHE II- Score	Nicht bestimmt	29,7±5,5
Sepsis-Score nach Elebute&Stoner	Nicht bestimmt	13,1±5,6
Sepsis	n = 0	n = 22 (69%)
Nicht- Sepsis	n = 10 (100%)	n = 10 (31%)
Beatmung	n = 0	n = 21 (66%)

4.2 Ergebnisse des Kontrollkollektives herzkreislaufgesunder Probanden

Es wurden 10 herzkreislaufgesunde Probanden zur Erhebung von Normalwerten für diese neue Methode der Bestimmung der kardiorespiratorischen Organinteraktion zu zwei Terminen untersucht.

Die kardiale hyperoxische arterielle Chemoreflexsensitivität betrug $0,9 \pm 0,5$ ms/mmHg. Dabei ist zu bemerken, dass sich die Untersuchungsergebnisse bei den Probanden zwischen den beiden Terminen nicht signifikant unterschieden ($p=0,9$). Die Ausprägungsbreite betrug beim ersten Untersuchungstermin 0,4-1,9 ms/mmHg und beim zweiten Termin 0,4-1,7 ms/mmHg.

Die Gesamt-Korrelation der beiden Testreihen zu den zwei Untersuchungsterminen war hoch ($r^2=0,64$, $p<0,01$). Durch Anwendung der Bland-Altman-Methode wurde ein Bias \pm 2SD von $0,01 \pm 0,6$ ms/mmHg ($p=0,9$, 95%Konfidenzintervall= $-0,22 - +0,21$) ermittelt.

4.3 Ergebnisse der Gruppe kritisch kranker Patienten mit MODS

Es wurde die kardiorespiratorische Organinteraktion mittels der arteriellen hyperoxischen kardialen Chemoreflexsensitivität bei 40 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS untersucht. Bei 8 von diesen Patienten konnte diese Untersuchung wegen vorhandener Ausschlusskriterien nicht bestimmt werden, respektive war die Messung nach vorab definierten Kriterien nicht valide. In der folgenden Abbildung 4 werden die einzelnen Regressionsgeraden aller 32 Messungen nach der 3-Punkt-Methode dargestellt. Der Anstieg dieser Geraden entspricht der Stärke der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$. Der Mittelwert der gesamten Gruppe ist fett eingetragen.

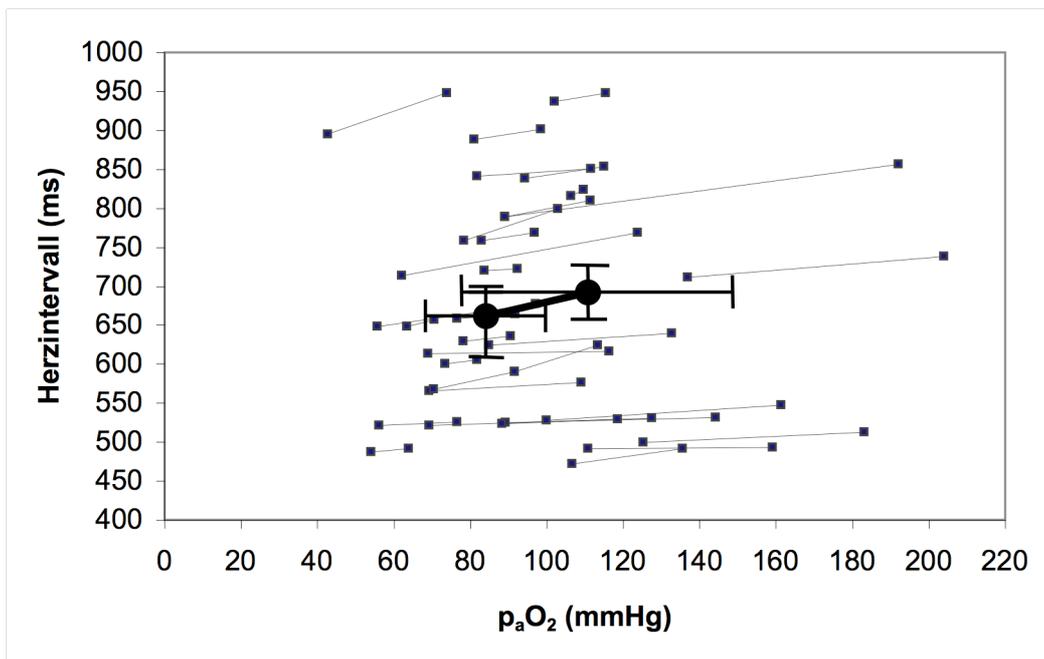


Abbildung 4: Veränderung von arteriellem Sauerstoffgehalt (p_aO_2) und Herzintervall (HI) bei allen untersuchten kritisch kranken Patienten mit MODS. Gezeigt sind die Verläufe der Regressionsgeraden nach der Dreipunktmethode zu Bestimmung der arteriellen $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ aller 32 untersuchten Patienten des Kollektivs kritisch Kranker. Die dicker dargestellten Verläufe stellen die Mittelwerte \pm Standardabweichung des Gesamtkollektivs dar.

Die Veränderungen relevanter Messwerte zu den einzelnen Messpunkten am Ende jeder der drei Messphasen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 5: Blutgase und kardiorespiratorische Parameter während der Phasen 1-3 des Protokolls zur Bestimmung der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität bei kritisch Kranken mit MODS

Parameter	Messpunkt 1	Messpunkt 2	Messpunkt 3
p _a O ₂ (mmHg)	83,9±20,7	115,2±35,1**	87,5±24,8**
p _a O ₂ (kPa)	11,2±2,7	15,3±4,5**	11,6±3,3**
p _a CO ₂ (mmHg)	33,1±7,8	33,4±9,1	32,7±9,4
p _a CO ₂ (kPa)	4,4±1,0	4,5±1,2	4,4±1,2
pH	7,45±0,07	7,44±0,06	7,46±0,07*
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	23±4	23±5	23±5
HI [16]	662±136	688±145**	668±138**
V _t (l) (n=21)	0,7±0,3	0,7±0,3	0,7±0,3
AF(1/min) (n=21)	17,7±9,5	15,8±5,8	16,7±5,4

V_t...Atemzugvolumen, AF...Atemfrequenz

Die folgende Abbildung 5 zeigt die Beziehung zwischen der kCRS_{arteriell, hyperoxisch} und dem APACHE II-Score. Die Werte des APACHE II-Score streuten zwischen 20 und 40 und betragen im Mittel 29,4 ± 5,7 Punkte. Es bestand eine signifikante inverse Korrelation zwischen der kCRS_{arteriell, hyperoxisch} und dem Krankheitsschweregrad (charakterisiert durch den APACHE II-Score) am Aufnahmetag ($r^2=0,34$; $p=0,001$).

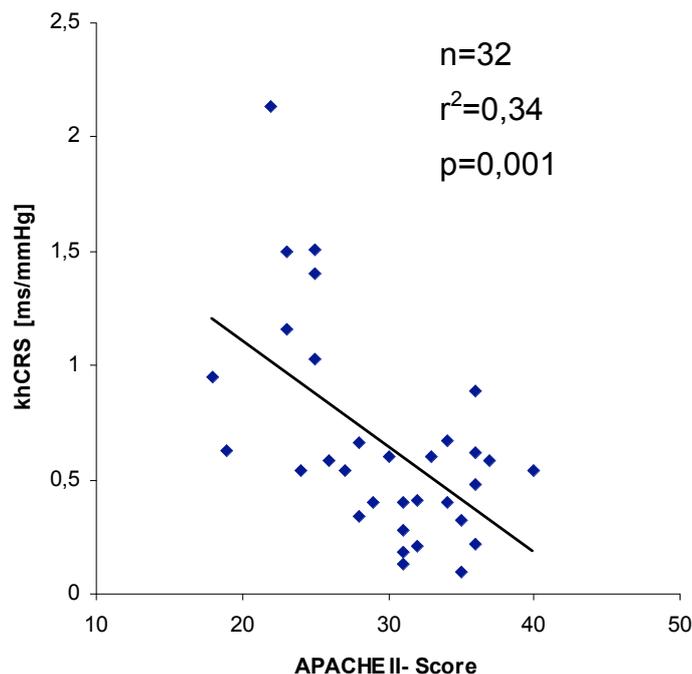


Abbildung 5: Korrelation von arterieller kardialer hyperoxischer Chemoreflexsensitivität und APACHE II- Score

n...Anzahl der untersuchten Patienten, r^2 ...Bestimmtheitsmaß, p...Signifikanzwert. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Da sich der APACHE II-Score aus mehreren Komponenten zusammensetzt, war es interessant zu sehen, welche seiner Teilkomponenten die kardiorespiratorische Interaktion am meisten beeinflussen und ob es möglich war, anhand einer Gleichung, die klinische Routineparameter beinhaltet, die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ vorherzusagen.

In der schrittweisen, linearen Regressionanalyse unter Einbeziehung aller erhobenen APACHE II-Score-Parameter ergaben sich zwei Gleichungen, die den Zusammenhang zwischen $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ und APACHE II- Score am besten schätzten und damit die Bedeutung der Azidose und des Glasgow Coma Scale für die pathologische Ausprägung betonen:

$$kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}} = 0,045 \times HCO_3^- + 0,009 \times \text{min. Herzfrequenz} + 0,48$$

(ANOVA: $F=12,2$, $p<0,001$, $r^2=0,49$) und

$$kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}} = \log(\text{Glasgow Coma Score}) + 2$$

(ANOVA: $F=9,2$, $p=0,005$, $r^2=0,26$)

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ und Herzfrequenz ($r^2=0,3$; $p=0,09$) oder p_aO_2 zu Beginn der Messung ($r^2=0,2$; $p=0,4$).

Auch das Alter der untersuchten Patienten in der Gruppe kritisch Kranker korrelierte nicht signifikant mit der kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität ($r^2=0,001$, $p=0,8$), wie in der folgenden Abbildung 6 dargestellt. Das Alter der Patienten umfasste eine Spanne von 33-78 Lebensjahren.

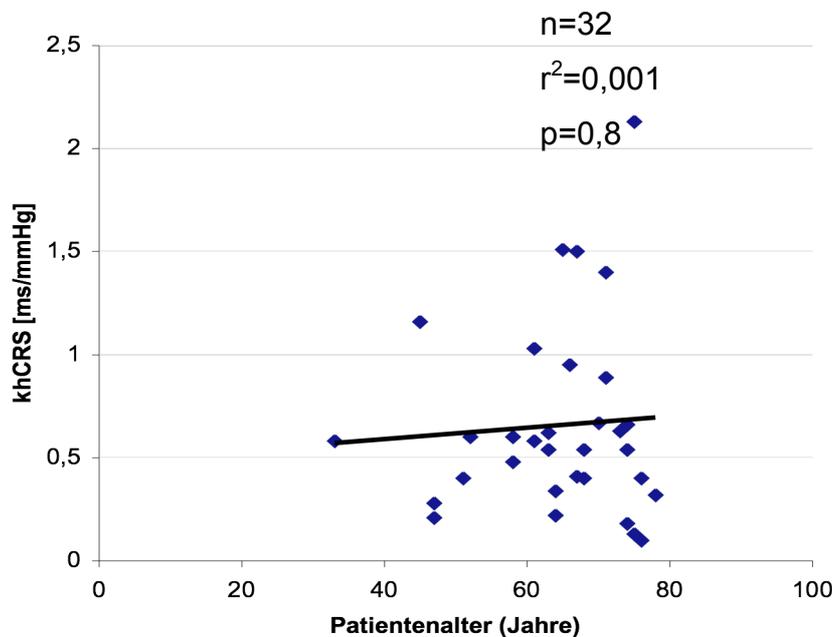


Abbildung 6: Korrelation von arterieller kardialer hyperoxischer Chemoreflexsensitivität und Patientenalter

n...Anzahl der untersuchten Patienten, r^2 ...Bestimmtheitsmaß, p...Signifikanzwert

Keine signifikante Korrelation, jedoch ein deutlicher Trend bestand weiterhin zwischen der kardialen Chemoreflexsensitivität und dem Schweregrad der Sepsis, repräsentiert durch den Sepsis-Score nach Elebute & Stoner (Abbildung 7)

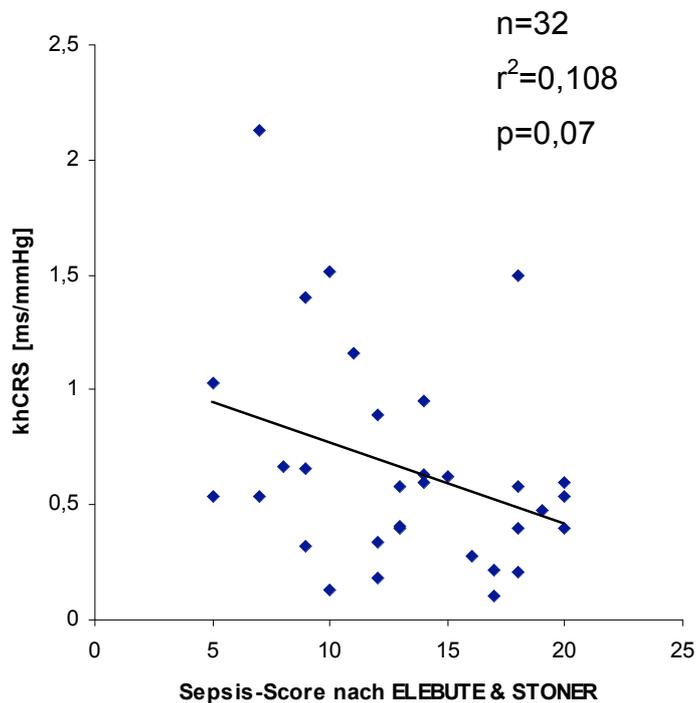


Abbildung 7: Korrelation von arterieller kardialer hyperoxischer Chemoreflexsensitivität und Sepsis-Score nach Elebute & Stoner
 n...Anzahl der untersuchten Patienten, r²...Bestimmtheitsmaß, p...Signifikanzwert

Die kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivitäten des Kollektives kritisch kranker Patienten mit MODS und des Kontrollkollektivs herzgesunder Normalprobanden unterscheiden sich signifikant voneinander ($0,7 \pm 0,5$ vs $0,9 \pm 0,5$; $p < 0,05$).

4.4 Einflüsse von Medikamenten

In der folgenden Tabelle sind alle Medikamente aufgelistet, die den von uns untersuchten Patienten zum Testzeitpunkt appliziert worden sind. Dabei wurde sowohl nach der Applikationsform (z.B. oral, intravenös, subkutan) als auch nach dem Applikationszeitraum (Teststunde, 24-h-Zeitraum am Testtag) unterschieden.

Tabelle 6: Übersicht: Tagesmengen enteral applizierter Medikamente

Medikament	N	MW		SD	r	p	t-Test
Nifedipin ret	2	0,3	±	0,3	n.b.	n.b.	n.b.
Spironolacton	2	2,5	±	1,8	n.b.	n.b.	n.b.
Allopurinol	1	1,0		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Omeprazol	1	0,4		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Acetylsalicylsäure	5	1,8	±	1,4	0,1	0,9	0,2
Metoprololsuccinat	1	1,2		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Lactulose	12	473,9	±	385,7	-0,5	0,1	0,5
Calcium	1	40,0		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Molsidomin ret.	4	0,2	±	0,1	-0,6	0,4	0,5
Digitoxin	5	0,001	±	0,001	-0,7	0,2	0,2
Pipamperon	1	0,5		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hydrochlorothiazid	2	0,6	±	0,5	n.b.	n.b.	n.b.
Theophyllin	1	6,8		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Methamizol	2	0,3	±	0,0001	n.b.	n.b.	n.b.
Acetylcystein	2	7,0	±	6,3	n.b.	n.b.	n.b.
Fosinopril	1	0,2		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Perchlorat	1	14,8		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Verapamil	1	1,3		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kalium	7	3,7	±	6,5	0,5	0,3	0,3
Vit K	1	0,4		n.b.	n.b.	n.b.	0,9
Captopril	2	0,3	±	0,1	n.b.	n.b.	n.b.
L-Thyroxin	1	0,001		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Ambroxol	1	0,5		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
NaCl	2	13,2	±	15,3	n.b.	n.b.	n.b.
Pantoprazol	3	0,6	±	0,02	-0,8	0,4	0,2
Paracetaol	5	14,7	±	2,2	0,7	0,2	0,9
Cisaprid	14	0,5	±	0,1	0,1	0,7	0,1
Nitrazepam	1	0,1		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tiklopidin	1	3,6		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Torasemid	1	0,2		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tramadol	1	0,7		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Sucralfat	9	50,8	±	13,1	-0,3	0,5	0,7

N...Anzahl der Patienten der Gruppe kritisch Kranker, die tatsächlich das jeweilige Medikament erhielten, MW...Mittelwert der Medikamentendosis (mg/kg/Zeiteinheit) bei N Patienten, SD...Standardabweichung der Medikamentendosis (mg/kg/Zeiteinheit) bei N Patienten, r...Pearson'scher Korrelationskoeffizient des Zusammenhanges zwischen Medikamentendosis und kCRS_{arteriell, hyperoxisch} bei N Patienten, p...Signifikanz (p-Wert) der Korrelation der Medikamentendosis versus kCRS_{arteriell, hyperoxisch} bei N Patienten, t-Test...Signifikanz (p-Wert) des Student-t-Test beim Gruppenvergleich der kCRS_{arteriell, hyperoxisch} der Patienten mit Erhalt des Medikamentes (N) gegen Patienten ohne Erhalt des jeweiligen Medikamentes, n.b...nicht berechnet, aufgrund zu geringer Fallzahl

Tabelle 7: Übersicht: kontinuierlich intravenös applizierter Medikamente (Tages- und Teststundenmengen)

Tagesmenge	N	MW	SD	r	p	t-Test	Teststundenmenge	N	MW	SD	r	p	t-Test
Noradrenalin	13	0,3 ± 0,6	- 0,2	0,001	Noradrenalin	11	0,02 ± 0,04	-0,3	0,5	0,0001			
Dobutamin	11	7,6 ± 6,5	- 0,5	0,009	Dobutamin	9	0,4 ± 0,3	-0,2	0,7	0,006			
Adrenalin	1	1,5	n.b.	n.b.	n.b.	Adrenalin	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		
Propofol	2	97,6 ± 12,8	n.b.	n.b.	n.b.	Propofol	2	5,1 ± 0,9	n.b.	n.b.	n.b.		
Midazolam	8	2,9 ± 2,3	- 0,6	0,6	Midazolam	6	0,2 ± 0,1	0,6	0,2	0,3			
Fentanyl	8	0,03 ± 0,01	- 0,6	0,6	Fentanyl	7	0,001 ± 0,001	-0,2	0,7	0,6			
Ketanest S	1	18,0	n.b.	n.b.	n.b.	Ketanest S	1	2,0	n.b.	n.b.	n.b.		
4-OH-Butyrat	1	328,8	n.b.	n.b.	n.b.	4- OH-Butyrat	1	13,7	n.b.	n.b.	n.b.		
Clonidin	1	0,002	n.b.	n.b.	n.b.	Clonidin	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		
Insulin	10	0,5 ± 0,3	- 0,8	0,5	Insulin	7	0,02 ± 0,01	-0,3	0,5	0,8			
Nifepidin	2	0,2 ± 0,2	n.b.	n.b.	n.b.	Nifepidin	2	0,01 ± 0,01	n.b.	n.b.	n.b.		
Esmolol	1	5,9	n.b.	n.b.	n.b.	Esmolol	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		
Urapidil	1	1,0	n.b.	n.b.	n.b.	Urapidil	0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		
Dalteparin	2	20,8 ± 15,8	n.b.	n.b.	n.b.	Dalteparin	2	0,9 ± 0,7	n.b.	n.b.	n.b.		
Heparin	15	240,4 ± 108,2	0,2	0,5	0,7	Heparin	14	8,8 ± 4,5	0,01	0,98	0,7		
Hydrokortison	1	2,7	n.b.	n.b.	n.b.	Hydrokortison	1	0,1	n.b.	n.b.	n.b.		
KCl	10	1,8 ± 1,1	0,6	0,1	0,1	KCl	7	0,1 ± 0,1	0,7	0,1	0,3		
Furosemid	9	8,5 ± 5,0	0,1	0,8	0,1	Furosemid	6	0,5 ± 0,1	-0,6	0,2	0,5		
Ambroxol	2	26,7 ± 14,9	n.b.	n.b.	n.b.	Ambroxol	1	1,2	n.b.	n.b.	n.b.		
Glyceroltrinitrat	1	1,8	n.b.	n.b.	n.b.	Glyceroltrinitrat	1	0,1	n.b.	n.b.	n.b.		
Enoximon	3	5,1 ± 4,3	0,8	0,4	0,1	Enoximon	3	0,2 ± 0,2	0,8	0,4	0,1		
Octreotid	3	3,8 ± 6,5	- 0,7	0,5	Octreotid	3	0,1 ± 0,2	-0,4	0,7	0,5			
Xylocain 2%	2	17,9 ± 23,2	n.b.	n.b.	n.b.	Xylocain 2%	1	1,4	n.b.	n.b.	n.b.		

N.....Anzahl der Patienten der Gruppe kritisch Kranker, die tatsächlich das jeweilige Medikament erhielten; MW.....Mittelwert der Medikamentendosis (mg/kg/Zeiteinheit) bei N Patienten, SD.....Standardabweichung der Medikamentendosis (mg/kg/Zeiteinheit) bei N Patienten; r.....Pearson'scher Korrelationskoeffizient des Zusammenhanges zwischen Medikamentendosis und kCRS_{arteriell, hyperoxisch} bei N Patienten; p.....Signifikanz (p-Wert) der Korrelation der Medikamentendosis versus kCRS_{arteriell, hyperoxisch} bei N Patienten
t-Test..... Signifikanz (p-Wert) des Student-t-Test beim Gruppenvergleich der kCRS_{arteriell, hyperoxisch} der Patienten mit Erhalt des Medikamentes (N) gegen Patienten ohne Erhalt des jeweiligen Medikamentes; n.b.....nicht berechnet, aufgrund zu geringer Fallzahl

Tabelle 8: Übersicht: Tagesmengen als Bolus i.v. applizierter Medikamente

Medikament	N	MW	SD	r	p	t-Test
Amikacin	32	0,3	± 1,8	0,04	0,8	0,8
Theophyllin	4	4,2	± 2,2	-0,7	0,3	0,6
Gentamycin	4	2,5	± 0,4	0,3	0,7	0,9
Ranitidin	2	2,8	± 0,1	n.b.	n.b.	n.b.
Amphotericin B	1	0,6	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Antithrombin III	2	17,1	± 4,9	n.b.	n.b.	n.b.
Cotrimoxazol	1	64,0	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Dexpanthenol	1	27,3	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Thiamin B1	1	1,9	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Ciprofloxacin	2	4,3	± 2,0	n.b.	n.b.	n.b.
Cefotaxim	1	75,0	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Metronidazol	6	18,8	± 3,2	-0,1	0,8	1,0
Sulbactam	1	25,0	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Ganciclovir	2	5,9	± 3,4	n.b.	n.b.	n.b.
Fluconazol	4	4,3	± 1,1	0,7	0,3	0,2
Digitoxin	1	0,001	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Erythromycin	5	34,1	± 13,6	-0,7	0,2	0,9
Acetylcystein	17	15,9	± 2,8	-0,2	0,4	0,7
Ceftazidim	2	42,9	± 20,2	n.b.	n.b.	n.b.
Tobramycin	1	3,0	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Cefazolin	1	20,0	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Haloperidol	1	0,1	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Vit K	6	0,1	± 0,03	-0,7	0,1	0,8
Furosemid	15	1,2	± 1,2	0,3	0,3	0,2
Meropenem	2	35,5	± 1,5	n.b.	n.b.	n.b.
Ambroxol	15	0,8	± 0,1	-0,2	0,5	0,7
Metamizol	3	11,6	± 8,5	-0,6	0,6	0,3
Valproinsäure	1	8,6	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Pantoprazol	4	0,7	± 0,38	-0,1	0,9	0,5
Metoclopramid	3	0,656	± 0,2	0,7	0,5	0,1
Piperacillin	1	25,0	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Polglobin 5%	1	363,6	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Neostigmin	2	0,03	± 0,01	n.b.	n.b.	n.b.
Rifampicin	1	8,0	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Ceftriaxon	2	24,3	± 1,0	n.b.	n.b.	n.b.
Clindamycin	1	12,0	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Flucloxacillin	3	43,6	± 14,3	-0,2	0,9	0,8
Tazobactam	8	177,2	± 23,5	0,1	0,9	0,1
Vancomycin	1	26,7	± n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Imipenem	4	27,7	± 9,4	0,1	0,95	0,2

N.....Anzahl der Patienten der Gruppe kritisch Kranker, die tatsächlich das jeweilige Medikament erhielten

MW..... Mittelwert der Medikamentendosis (mg/kg/Zeiteinheit) bei N Patienten

SD..... Standardabweichung der Medikamentendosis (mg/kg/Zeiteinheit) bei N Patienten

r..... Pearson'scher Korrelationskoeffizient des Zusammenhanges Medikamentendosis und kCRS_{arteriell, hyperoxisch} bei N Patienten

p..... Signifikanz (p-Wert) der Korrelation der Medikamentendosis versus kCRS_{arteriell, hyperoxisch} bei N Patienten

t-Test..... Signifikanz (p-Wert) des Student-t-Test beim Gruppenvergleich der kCRS_{arteriell, hyperoxisch}

der Patienten mit Erhalt des Medikamentes (N) gegen Patienten ohne Erhalt des jeweiligen Medikamentes

n.b..... nicht berechnet, aufgrund zu geringer Fallzahl

Bei Verabreichung der Medikamente Noradrenalin und Dobutamin zur Untersuchungsstunde und am Untersuchungstag gab es signifikante Gruppenunterschiede. Patienten, die diese Medikamente zum angegebenen Zeitpunkt erhielten, hatten eine geringere Chemoreflexsensitivität. Es bestand keine Korrelation zwischen der Medikamentendosis und der Höhe der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$.

Unter Subsumierung der Pharmaka Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin und Dopamin als Katecholamine konnte gezeigt werden, dass die Patientengruppe mit Katecholamintherapie eine signifikant geringere $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ hatten (Abbildung 8) als die Patienten ohne Katecholamintherapie, wobei sich keine signifikante Korrelation zwischen Katecholamindosis (Testtag und Teststunde) und $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ ergab. Die Patientengruppe mit Katecholaminapplikation hatte allerdings auch einen signifikant höheren APACHE II-Score als die Gruppe ohne Katecholaminapplikation (28 vs 32, $p=0,024$). Hier jedoch besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem APACHE II-Score und der Höhe der Katecholamindosis zur Teststunde: Noradrenalin ($r=-0,535$, $p=0,002$), Dobutamin ($r=-0,490$, $p=0,004$), als auch am Testtag: Noradrenalin ($r=-0,578$, $p=0,001$), Dobutamin ($r=-0,497$, $p=0,004$), Adrenalin ($r=-0,263$, $p=0,146$).

Zwischen der Gruppe der sedierten und nicht sedierten Patienten zeigte sich keine signifikant unterschiedliche $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ (Abbildung 8). Es bestand weiterhin kein signifikanter Unterschied der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ zwischen männlichen und weiblichen kritisch kranken Patienten ($p=0,72$).

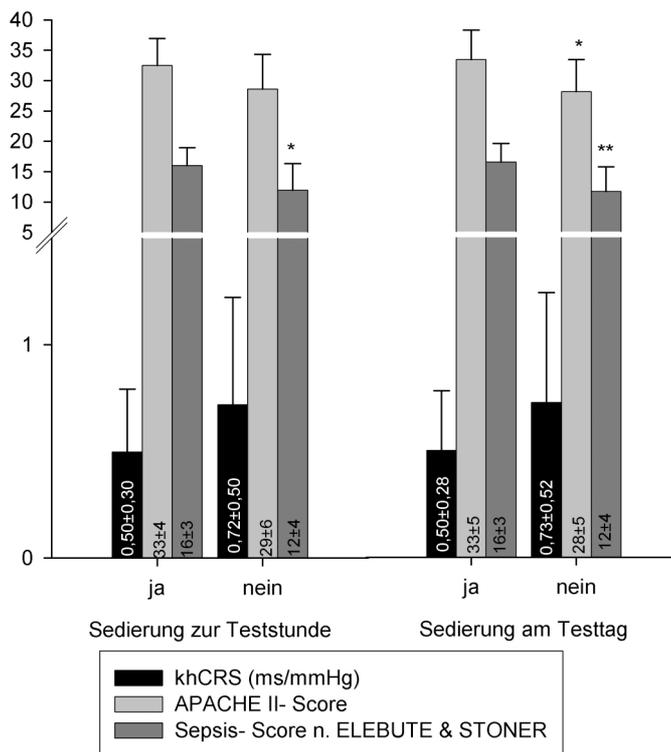
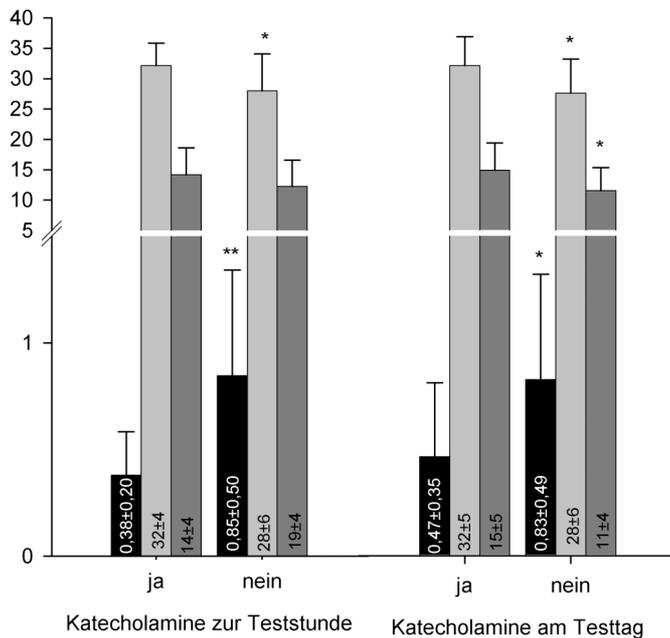


Abbildung 8: Vergleich der Gruppen von Patienten mit/ohne Katecholamine/Sedierung hinsichtlich kCRS_{arteriell,hyperoxisch}, MODS- und Sepsis-Schweregrad

Untersuchung auf Gruppenunterschiede bzgl. CRS, APACHE-II-Score und Sepsis-Score nach Elebute & Stoner bei Patienten mit und ohne Katecholamingaben (oberen 2 Diagramme) oder während der Sedierung (untere 2 Diagramme) zur Teststunde (Diagramme links) oder während des gesamten Untersuchungstages (Diagramme rechts). An der Basis eines jeden Balkens ist der Mittelwert ± Standardabweichung des erfassten Parameters ersichtlich.

*...signifikant auf dem Niveau $p < 0,05$, **...hoch signifikant auf dem Niveau $p < 0,01$, ***...höchst signifikant auf dem Niveau $p < 0,001$.

Die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ unterschied sich zwischen den Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen zum Zeitpunkt des Verlassens der Intensivstation, des Krankenhauses oder nach 30 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation nicht signifikant voneinander.

Weiterhin korrelierte die Höhe der arteriellen $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ nicht mit der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (14 ± 16 Tage, $n=32$, $r=-0,264$, $p=0,144$) und im Krankenhaus (31 ± 24 Tage, $n=17$ der Überlebenden, $r=-0,145$, $p=0,428$).

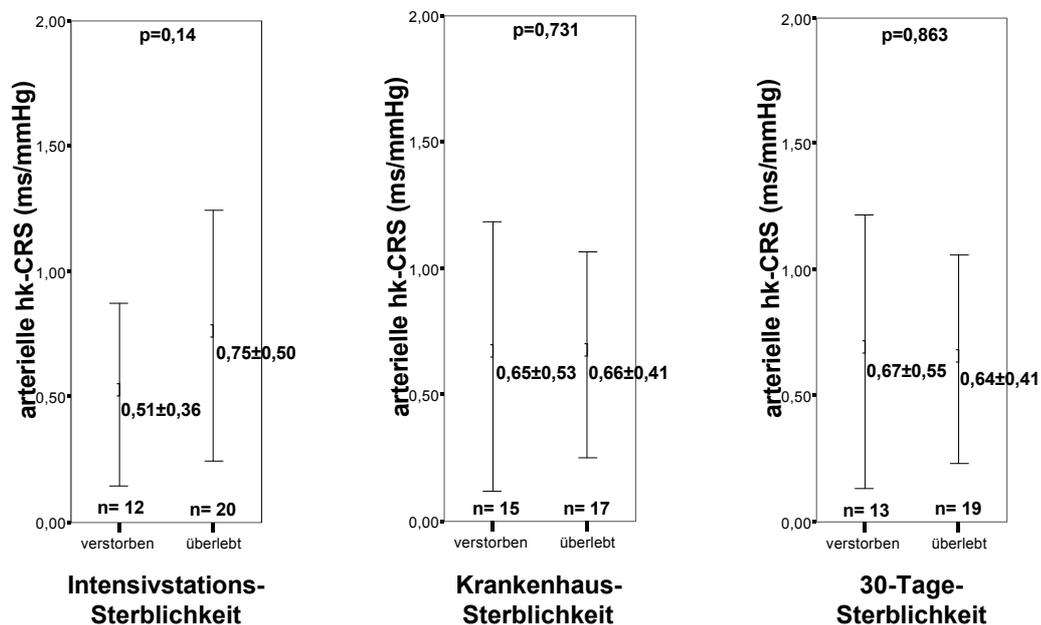


Abbildung 9: Arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität in Abhängigkeit von der Intensivstations-, Krankenhaus- und 30-Tage-Sterblichkeit.

Dargestellt sind die kardiale hyperoxische CRS (Ordinatenachse) der Gruppe lebender Patienten gegenüber verstorbenen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Abszissenachse), jeweils Mittelwerte \pm Standardabweichung der kh-CRS.

n...Anzahl der Patienten, p...Signifikanz der Gruppenunterschiede

5 Diskussion

Die Bestimmung der kardiorespiratorischen Organinteraktion mittels der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität wurde erstmals bei Gesunden durchgeführt und ein Normalwert von $0,9 \pm 0,5$ ms/mmHg erhoben.

Dabei konnte gezeigt werden, dass zwischen verschiedenen Messungen bei der selben Person zu vernachlässigende, nicht signifikante Schwankungen vorhanden waren und die Methode damit gut reproduzierbar ist.

Die Anwendung dieser Methode bei kritisch Kranken zeigte, dass ein Grossteil der Patienten mit MODS eine pathologische $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ hatte. Die arterielle $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ korreliert signifikant invers mit dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen am APACHE II-Score, was bedeutet, je ausgeprägter das MODS war, desto niedriger war die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$.

Keinen signifikanten Einfluss auf die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ hatten der Schweregrad der Sepsis, das Alter und das Geschlecht der Patienten. Auch konnten keine Medikamenteneinflüsse in diesem kleinen untersuchten Kollektiv eruiert werden. Ausnahme bildeten die Katecholamine. Eine Korrelation zwischen Medikamentendosis und $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ bestand jedoch bei keinem Medikament.

5.1 Untersuchung bei Gesunden: Methodeneinführung, Normalwerte und pathologische Werte

Ziel dieser Arbeit war es, die arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität als neue Methode zur Messung der kardiorespiratorischen Organinteraktion nach Erhebung von Normalwerten an Gesunden, bei kritisch Kranken zu etablieren.

Der für die Kontrollgruppe erhobene Mittelwert für die kardiale $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ beträgt $0,9 \pm 0,5$ ms/mmHg und stellt einen erstmals erhobenen Normalwert für diese Untersuchungsmethode dar. Ein Normalbereich, von dem man bei Abweichen der Messwerte auf einen krankhaften Zustand schliessen kann, konnte nicht erhoben werden, sondern lediglich ein Mittelwert für eine gesunde, junge Population. Der Mittelwert der Gruppe kritisch Kranker

unterschied sich signifikant vom Mittelwert dieser Kontrollgruppe und wurde daher als pathologisch gewertet. Der Mittelwert der Kontrollgruppe als auch der Gruppe kritisch kranker Patienten mit MODS ist nicht vergleichbar mit den Mittelwerten anderer Bestimmungsmethoden der Chemoreflexsensitivität. Ursache ist die unterschiedliche Reizapplikation als auch Reflexbogenreaktion. In den meisten Untersuchungen der Chemoreflexsensitivität wurden die Chemorezeptoren mittels Hyperkapnie oder Hypoxie gereizt und vorwiegend ventilatorische Reaktionen gemessen. Des Weiteren weisen die Kollektive anderer Untersuchungen eine starke Heterogenität bezüglich der zugrundeliegenden Krankheit und Krankheitsschwere auf. Eine Untersuchung der kardiorespiratorischen Organinteraktion mittels hyperoxischem Stimulus bei kritisch Kranken ist bisher nicht durchgeführt worden. Patienten auf Intensivstationen tolerieren aufgrund der Schwere ihrer Erkrankungen und dem konsekutiven Versagen ihrer Organfunktionen und -interaktionen ein Unterangebot an Sauerstoff schlechter als Gesunde. Ein hypoxischer Stimulus birgt die potentielle Gefahr der Induktion von Herzrhythmusstörungen und anderen hypoxischen Gewebestörungen. Deshalb ist es ethisch nicht vertretbar, zur Messung der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ den pO_2 im Blut der Patienten zu senken, und die Änderungsrate der Feuerrate der peripheren Chemorezeptoren sollte daher durch Hyperoxie erzielt werden.

Lediglich Untersuchungen von Hennersdorf et al. beschrieben die Registrierung von kardialen Reaktionen auf einen Hyperoxie-Reiz [32,34]. Dabei wurde jedoch zur Quantifizierung des Sauerstoffreizes der venöse pO_2 bestimmt. In der hier vorgestellten Untersuchung wurde zur Messung der arterielle pO_2 ermittelt, weil dieser den physiologischen Parameter zur Bestimmung der Reizstärke der arteriellen peripheren Chemorezeptoren darstellt. Der während der Lungenkapillarpassage aufgenommene Sauerstoff gelangt ohne Umwege zu den arteriellen peripheren Chemorezeptoren und kann nahezu verlustfrei auch aus der peripheren arteriellen Strombahn entnommen werden. Somit entspricht der gemessene p_aO_2 gut dem Stimulus der peripheren Chemorezeptoren, während der venöse pO_2 einem zum Untersuchungszeitpunkt nicht messbaren Einfluss des Endorgan-Sauerstoffmetabolismus unterliegt.

Ein weiterer positiver Aspekt dieser Untersuchungsmethode liegt im Aufbau als 3-Phasen-Modell. Dabei kommt es in der Phase 2 durch die Hyperoxie zu einer Desensibilisierung der peripheren Chemorezeptoren. In der folgenden Phase 3 erfolgt durch Rückkehr zum Ausgangs- F_iO_2 eine relative Hypoxie mit Resensibilisierung der Chemorezeptoren. Die registrierten Verlängerungen der Herzintervalle während Phase 2 werden potentiell durch eine verringerte Feuerrate der peripheren Chemorezeptoren und eine abgeschwächte Atmung hervorgerufen. Die pulmonalen Stretchrezeptoren sind in der Lage, diese kardialen Antworten der peripheren Chemorezeptoren abzuschwächen und sogar zu negieren. Es wurden jedoch keine signifikanten Änderungen des Atemmusters registriert bzw. bei beatmeten Patienten wurde das Atemmuster konstant gehalten, so dass die Verlängerung des Herzintervalls nahezu nur durch die Änderung der Aktivität der peripheren Chemorezeptoren hervorgerufen wurde. In diesem dynamischen Messmodell wird somit durch Integration von De- und Resensibilisierung peripherer Chemorezeptoren die Komplexität des Reflexbogens gut erfasst.

Änderungen des p_aCO_2 und des pH können ebenso wie Änderungen des p_aO_2 die afferente Feuerrate der zentralen Chemorezeptoren beeinflussen. Die Reizung zentraler Chemorezeptoren erfolgt vorwiegend durch CO_2 . Grund dafür ist die Lokalisation der Sensoren des Regelkreises im zentralen Nervensystem und der damit verbundenen schlechteren Diffusion von O_2 und H^+ durch die Blut-Hirn-Schranke. Es konnten aber keine signifikanten Änderungen des arteriellen CO_2 -Partialdruckes und nur kleine, nichtsignifikante Änderungen des pH während der Versuchsdurchführungen registriert werden. Daher kann aufgrund der Wahl des Stimulus (Sauerstoff, Hyperoxie für 5 min) auf eine sehr selektive Reizung peripherer Chemorezeptoren und geringen Einfluss der zentralen Chemorezeptoren geschlossen werden.

Reizungen peripherer Chemorezeptoren rufen sowohl kardiovaskuläre als auch ventilatorische Sofortreaktionen hervor. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass das Wissen um die Art der Reizung (durch Hypoxie, Hyperkapnie, Azidose, selektiv oder systemisch, Kombination dieser Stimuli, Konstanz eines physiologischen Stimulus oder einer möglichen Reizreaktion, an wachen oder narkotisierten Tieren) von Bedeutung ist, um die Ergebnisse richtig zu

interpretieren. Alle von uns untersuchten Probanden (Gesunde als auch kritisch Kranke) befanden sich zu Beginn der Untersuchung in Normoxie. Das wurde bei der Gruppe gesunder Kontrollprobanden durch eine Ruhephase mit Atmung von Raumluft sichergestellt. Bei dem Kollektiv kritisch Kranker wurde es durch die therapeutischen Bemühungen des behandelnden Personals der Intensivstation gewährleistet, die mittels adäquater Respiratortherapie die respiratorisch insuffizienten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung im Status der systemischen Normoxie hielten. Dies wird durch die Ausgangswerte des p_aO_2 zu Beginn der Untersuchung belegt.

Die Mehrzahl der bisherigen Erkenntnisse über die Physiologie und Pathophysiologie des Chemoreflexes wurde durch Tierexperimente gewonnen. Deshalb ist es wichtig, im Tierexperiment gewonnene Erkenntnisse auch auf ihre Übertragbarkeit auf den Menschen zu überprüfen. Im Gegensatz zum Tierversuch, in dem das Tier auf die Reize unmittelbar reagiert, ist beim Mensch schon vor dem Versuch eine Erwartungshaltung zu erkennen. Unvorhersehbare Stressoren, z.B. Gasmischapplikation, die neue und unbekannte Situation als Proband in ungewohnter Umgebung des Krankenhauses können Angst und Furcht auslösen [51]. Diese Angst zeigt sich in Anstrengungsverhalten und bewirkt eine Ausschüttung von Katecholaminen und somit auch einen Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdruckes. Das macht mögliche Ergebnissunterschiede zwischen Mensch und Tier möglich. Katzmann et al. [41] untersuchten die respiratorische Chemoreflexsensitivität bei Patienten mit Panikstörungen, verglichen sie mit gesunden Freiwilligen und kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die zentrale als auch die periphere ventilatorische Chemoreflexsensitivität keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigte. Trotz dieses Hinweises wurde versucht, einer möglichen Stresssituation zu begegnen, indem eventuelle negative Erwartungen der wachen Probanden durch ausführliche, rechtzeitige und umfassende Aufklärung über Ziel und Ablauf der Untersuchung minimiert wurden. Die Probanden hatten Zeit, Fragen zu stellen und kannten mögliche Nebenreaktionen. Um die willentliche Einflussnahme der wachen Probanden auszuschließen, war der Aufbau der Untersuchungsanlage so gewählt worden,

dass eine Einsicht in die registrierten Erfolgsparameter zum Zeitpunkt der Untersuchung für sie nicht möglich war.

5.2 Einflüsse auf die arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität: Alter, Sepsis-Schwere und Krankheitsschwere sowie besondere Betrachtung der erfassten Scoreparameter

Veränderungen des kardiovaskulären Systems mit zunehmendem Alter sind vielfältig beschrieben worden [23]. In wie weit spezifische autonome Reflexe eine Änderung ihrer Funktion mit zunehmendem Alter erfahren, ist Gegenstand aktueller Forschung. Dabei konnte eine Abschwächung der autonomen Kontrolle des Blutdruckes bei Gesunden durch vorwiegenden Entzug der vagalen Hemmung von Herzfrequenz und Schlagvolumen gezeigt werden [39]. Weiterhin ist für Barorezeptoren eine Abschwächung der „Blutdruckfesselung“ mit dem Alter bei gesunden und normotensiven Probanden beschrieben worden, welche auf eine erhöhte basale sympathische Nervenaktivität und eine Reduktion der systemischen α 1-adrenergen Gefäßreagibilität zurückgeführt wurde [40]. Die Herzfrequenzvariabilität Gesunder zeigt eine Reduktion mit dem Alter, wobei bestimmte Parameter eine Schätzung des kardialen Alters erlauben [15] und speziell bei über 65-jährigen einen Wert annehmen können, der bei post-Myokardinfarkt-Patienten schon mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist [76]. Weiterhin wurden bei der HRV geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben [4,76].

In der vorliegenden Untersuchung korrelierte die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ nicht mit dem Alter der Patienten innerhalb der Gruppe kritisch Kranker (Altersspektrum von 33-78 Lebensjahren) und auch nicht innerhalb der Kontrollgruppe Gesunder. Den vorhandenen signifikanten Gruppenunterschied der arteriellen $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ zwischen der Patientengruppe und den Kontrollgruppe ist daher nicht auf das unterschiedliche Alter, sondern auf den Krankheitszustand „Multiorgandysfunktions-Syndrom“ (MODS) zurückzuführen. In Anbetracht dieser Resultate wird postuliert, dass die Schwere des MODS der deutlichste

Parameter der abgeschwächten kardialen Chemoreflexsensitivität ist und einen möglichen Effekt des Alters überlagert.

Es konnte belegt werden, dass ein schweres MODS, quantifiziert durch den APACHE II-Score, die kardiorespiratorische Interaktion, ausgedrückt durch die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$, abschwächt. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass von den erhobenen Scoreparametern des APACHE II-Scores die minimale Herzfrequenz des 24 stündigen Meßzeitraumes, der minimale HCO_3^- -Wert und der Glasgow-Coma-Score die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ am besten vorhersagen. Die erhobenen Score-Parameter stehen für maximale Abweichungen vom physiologischen Normalbereich und fließen als Punktwert in den APACHE II-Score ein. Damit charakterisiert die arterielle $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ den Aspekt des MODS besonders gut, der das gestörte Zusammenspiel zerebraler (maximal schlechter GCS), respiratorischer (maximal schlechtes HCO_3^- als Teil des Säure- Basen- Haushaltes) und kardiale Anteile (maximale Abweichung der Herzfrequenz vom Normalwert) betrifft. Der Körper ist nicht mehr in der Lage, beim MODS die kardiale Leistung (Herzfrequenz) den entsprechenden Bedürfnissen (Sauerstoffbedarf) anzupassen.

Eine das zentrale und periphere Nervensystem betreffende neuromuskuläre Dysfunktion (critical illness encephalopathy/ polyneuropathy/ myopathy) wird bei bis zu 70% der septischen Patienten gesehen [6] und kann zu einem verlängertem Entwöhnungsprozess vom Respirator führen [38,75]. Der pathophysiologische Mechanismus der veränderten Chemoreflexsensitivität ist noch unklar. Mögliche Erklärungen könnten eine Reduktion der Sensitivität der sensorischen Endungen, zentrale Störungen der respiratorischen und kardiovaskulären Zentren oder Einflüsse auf den efferenten Teil des Reflexbogens sein. Die Abschwächung der kardialen Chemoreflexsensitivität war mit einem Abfall des GCS entsprechend einer Verschlechterung des neurologischen Status verbunden. Es ist daher anzunehmen, dass das autonome Nervensystem bei einem schweren MODS mit critical illness polyneuropathy in seiner Funktion gestört ist und diese Funktionsstörung auch die kardiorespiratorischen Reflexbögen involviert.

5.3 Einfluss von Medikamenten auf die arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität

Es wurden alle im Untersuchungszeitraum applizierten Medikamente auf einen möglichen Einfluss auf die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ untersucht. Bei einigen Medikamenten konnte wegen der geringen Fallzahl keine Aussage zum Einfluss auf die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ getroffen werden.

Aufgrund der Vielfalt der verabreichten Wirkstoffe und der unterschiedlichen Applikationsformen und Pharmakokinetiken ist dieser Einfluss sehr komplex. Komplizierend kommt hinzu, dass die bei kritisch Kranken veränderte Pharmakokinetik es erschwert, von applizierten Wirkstoffmengen auf die tatsächlich im Blut oder am Zielorgan vorhandenen Mengen zu schließen.

In der Intensivmedizin werden Medikamente mit kurzer Halbwertszeit oder kurzer Wirkzeit intravenös durch kontinuierliche Infusion appliziert, um eine konstante und schnell modifizierbare Wirkung zu erzielen. So sind zum Beispiel die Halbwertszeiten der Katecholamine Noradrenalin und Dobutamin 2-3 Minuten [35]. Deshalb wurde auch der Zusammenhang zwischen Medikamentendosis und $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ zum genauen Testzeitpunkt für alle applizierten Medikamente untersucht.

Bei Betrachtung der Tagesgesamtdosen waren nur für die Medikamente **Noradrenalin** und **Dobutamin** signifikante Unterschiede der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ zwischen der Patientengruppe mit Erhalt des Medikamentes und der Gruppe ohne Erhalt dieses Medikamentes zu eruieren. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Medikamentendosis und der Höhe der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$.

Betrachtet man die Applikation von Medikamenten zum Zeitpunkt der Untersuchung des $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ (Teststunde), so ist auch hier nur für die Katecholamine Noradrenalin und Dobutamin ein Gruppenunterschied bezüglich der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ zu sehen, der zeigt, dass Patienten mit Erhalt dieser Medikamente eine niedrigere $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ haben als Patienten ohne diese Medikation. Allerdings ergab sich auch hier keine signifikante Korrelation zwischen der applizierten Medikamentendosis (Noradrenalin, Dobutamin) und

der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$, weder in der untersuchten Tagesgesamtmenge noch in der Teststundenmenge (Tabelle 7).

Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand jedoch bezüglich des erhobenen APACHE II-Scores zwischen der Gruppe mit und ohne Katecholaminapplikation (Abbildung 8). Die Gruppe mit Katecholaminen hatte einen signifikant höheren APACHE II-Score, was eine höhere Krankheitsschwere belegt. Somit erhielten Patienten mit einem schwerer ausgeprägten MODS zur Aufrechterhaltung ihrer Vitalfunktionen vermehrt Katechoalamine. Hier ist jedoch eine signifikante Korrelation der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ zum APACHE II-Score zu erkennen.

Das ist eine mögliche Erklärung dafür, das die geringere $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ unter Katecholaminapplikation auf die stärker ausgeprägte Krankheitsschwere der untersuchten Patienten zurückzuführen ist, als auf die Applikation der genannten Medikamente.

Bezüglich der Katecholamine sind die Literaturangaben uneinheitlich. So wurde für das Katecholamin Dopamin eine Depression der ventilatorischen Chemoreflexsensitivität beschrieben [77], welche zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik besonders bei Herzinsuffizienzpatienten führen könnte. Velez-Roa et al erkannte bei Untersuchungen an 15 Gesunden [78] eine Verstärkung der ventilatorischen hypoxischen arteriellen CRS und an 9 Herzinsuffizienzpatienten [79] eine Potenzierung der ventilatorischen hyperoxischen peripheren CRS unter Normoxie, nicht jedoch unter Deaktivierung der peripheren Chemorezeptoren mittels 100%-O₂-Atmung (Hyperoxie).

Eine Gruppe von 6 Patienten erhielt das Glykosid **Digitoxin** ohne signifikanten Ausprägungsunterschied der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ zur Gruppe der Patienten ohne dieses Medikament. Paganel et al [54] beschrieben eine Abschwächung hyperoxisch induzierter kardiovaskuläre Effekte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach 10-tägiger Therapie mit 0,25mg Digoxin täglich. Das kann mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden.

Untersuchungen an jungen gesunden Freiwilligen [52] zeigten, dass das Injektionsnarkotikum **Propofol** die ventilatorische Antwort auf Hyperkapnie abschwächte. Durch die Art der induzierten Hyperkapnie konnten die Autoren

darauf schließen, dass diese Depression des ventilatorischen Chemoreflexes ausschließlich auf die zentralen Chemorezeptoren beschränkt ist und die peripheren Chemorezeptoren davon nicht betroffen waren, was sich durch die hier dargelegten Untersuchungsergebnisse bestätigen lässt. Ein Teil der kritisch Kranken erhielt Propofol zur Sedierung; signifikante Unterschiede zu Patienten ohne Propofolapplikation ließen sich nicht eruieren.

Der in Tierexperimenten untersuchte mögliche Einfluss von **Tramadol** (synthetisches Opioidanalgetikum, reiner Agonist an Opiatrezeptoren) auf die ventilatorische Antwort auf CO₂-Stress (Hyperkapnie) ergab, dass die entdeckte Suppression des peripheren und zentralen Chemoreflexes hauptsächlich durch Opioidrezeptoren vermittelt wird. Alle hier untersuchten, analgosedierten kritisch Kranken erhielten ein Opioid zur Analgesie, wiesen jedoch keine signifikant eingeschränkte periphere kardiale Chemoreflexsensitivitäten auf.

Ein Medikament mit potentiell Benefit ist **Almitrin- Bismesylat**, welches die peripheren arteriellen Chemorezeptoren sensibilisiert und deren Aktivität verstärkt. Es verbessert das Ventilations-Perfusions-Verhältnis bei hypoxischen Patienten, verbessert die Oxygenierung bei Patienten mit einem akuten Lungenversagen (sog. ARDS) und hat auch kardiovaskuläre Effekte. Somit könnte die kardiorespiratorische Interaktion verbessert werden und dem MODS-Patienten nützen [67]. Keiner der untersuchten kritisch kranken Patienten wurde mit Almitrin-Bismesylat behandelt. Weiterhin könnte der Nutzen einer medikamentösen Therapie, z.B. bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, durch die Bestimmung der kardialen Chemoreflexsensitivität bestimmt und anderen Therapien gegenübergestellt werden.

5.4 Prognostische Aussagekraft der arteriellen kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität in Bezug auf Letalität

Eine verringerte HRV charakterisiert eine autonome Dysfunktion und eine Einschränkung der autonomen Balance bei Patienten auf Intensivstation [82], wobei besonders ein geringer totaler autonomer Tonus und ein geringer sympathischer Tonus mit einer erhöhten Mortalität und ein erhöhter

sympathischer Tonus mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. Frühere Untersuchungen andererseits zeigen eine Korrelation von Krankheitsschwere (APACHE II-Score) sowie Sepsis-Schwere (klinische Kriterien) mit der Einschränkung der autonomen Kontrolle von Herz- und Gefäßfunktionen, insbesondere mit verringertem sympathischem Tonus [25]. Eine Wiederkehr der sympathischen Regulation war dabei mit einer besseren Prognose verbunden.

Das autonome Nervensystem spielt bei der Induktion des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt eine bedeutende Rolle [45]. Patienten mit reduzierter vagaler und erhöhter sympathischer Aktivität haben ein erhöhtes Risiko, maligne Arrhythmien während der akuten Phase und im weiteren Verlauf eines Myokardinfarktes zu erleiden. Ergänzt durch die Messung der HRV spielt die Bestimmung der Baroreflexsensitivität eine entscheidende Rolle bei der Identifizierung solcher Patienten [45].

Die HRV stellt bezüglich prognostischer Aussagen ein etabliertes Verfahren dar und wurde vor allem bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit mit überlebtem plötzlichem Herztod und akutem Myokardinfarkt [72], der chronischen Herzinsuffizienz [60], der arteriellen Hypertonie [37] und nach kardiochirurgischen Eingriffen [36,48,62], aber auch bei Patienten mit Diabetes mellitus [26] oder neurologischen Beschwerden [24] untersucht. Dabei konnte wiederholt gezeigt werden, dass die HRV gut die Störung der autonomen Balance bei diesen Krankheitsbildern nachweist und auch zur Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung ein valides Hilfsmittel darstellt.

Eine Verminderung der HRV ist bei herzkranken Patienten mit einer erhöhten Letalität und dem häufigerem Auftreten maligner Arrhythmien nach einem akuten Myokardinfarkt verbunden [47].

Bei kritisch kranken Patienten wurde die HRV bisher meist im pädiatrischen Bereich untersucht, und es konnte gezeigt werden, dass eine Verminderung der HRV mit einer höheren Krankheitsschwere und geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert [2,29,30,42].

Eine Reduktion der HRV, die mit der Schwere der Krankheit korreliert, wurde bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock beschrieben [25,56]. Die Gabe

von Endotoxin kann bei gesunden Probanden ebenfalls die HRV vermindern [28]. Die Schwere des septischen und nicht septischen MODS korreliert gut mit der Verringerung der HRV. Doch besteht kein Unterschied zwischen Patientengruppen mit septischen MODS und nicht septischen MODS. Daher korreliert die Minderung der HRV besser mit der Schwere des MODS als mit dem Ausprägungsgrad der Sepsis [70], was auch in dem hier untersuchten Kollektiv kritisch Kranker bestätigt werden konnte. Eine verminderte HRV bei Sepsis und MODS charakterisiert die autonome Dysfunktion und einen Verlust der autonomen Balance bei diesen Krankheitsbildern. Sie ist mit einer erhöhten Letalität von Intensivpatienten assoziiert [82].

Weder die Liegedauer auf der Intensivstation noch die Krankenhausverweildauer zeigten in der hier vorliegenden Untersuchung signifikante Korrelationen zur Einschränkung der arteriellen $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$. Auch unterschieden sich die Gruppen von Verstorbenen und Überlebenden bezüglich der untersuchten kardiorespiratorischen Organinteraktionsstörung nicht eindeutig voneinander.

5.5 Die eingeschränkte arterielle kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität bei kritisch Kranken mit MODS als Teil der autonomen Dysfunktion

Bei einer Vielzahl von insbesondere kardialen Erkrankungen sind Störungen des autonomen Nervensystems beschrieben. Die Sensitivität des peripheren Chemoreflexes wird bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz mittels eines hypoxischen Stimulus bestimmt. Chua et al. berichteten von einer erhöhten hypoxischen und hyperkapnischen ventilatorischen Chemoreflexsensitivität bei Herzinsuffizienzpatienten. Es konnte auch gezeigt werden, dass die erhöhte Chemoreflexsensitivität als Zeichen der Reflexinteraktion bei Herzinsuffizienzpatienten die Baroreflexsensitivität abschwächte [61] und Hyperoxie die autonome Funktion verbesserte: die Chemoreflexsensitivität verringerte sich, wogegen sich die Baroreflexsensitivität erhöhte. Transiente Hyperoxie ist in der Lage, die erhöhte hypoxische Chemoreflexsensitivität zu reduzieren und die abgeschwächte

Baroreflexsensitivität bei Herzinsuffizienzpatienten zurückzustellen [61]. Eine erhöhte ventilatorische hypoxische Chemoreflexsensitivität wurde von Chua et al. bei stabilen chronischen Herzinsuffizienzpatienten berichtet, sie wurde begleitet von einer erhöhten Inzidenz nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien [12,14].

Eine signifikante Reduktion der kardialen Chemoreflexsensitivität wurde bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (höhere NYHA-Klasse) und überlebtem plötzlichem Herztod gefunden [32]. Hennesdorf et al. berichtete auch von einer verringerten venösen Chemoreflexsensitivität bei Patienten nach überlebtem plötzlichem Herztod (Kammerflimmern), und sie fanden ähnliche Änderungen der Herzfrequenz nach Erhöhung des venösen pO_2 bei kardial erkrankten Patienten [32]. Es ist bekannt, dass das autonome Nervensystem einen großen Anteil an der Induktion und Unterhaltung von Herzrhythmusstörungen hat. Die Analyse der venösen Chemoreflexsensitivität scheint mit hoher Sensitivität und Spezifität Patienten mit einem hohen Risiko für paroxysmales Vorhofflimmern zu identifizieren, wie eine Untersuchung an 110 Patienten zeigte [9].

1996 beschrieben Godin und Buchman die Hypothese der „Entkopplung der biologischen Oszillatoren“ beim MODS [27], einer gestörten Interorgan-Kommunikation, die zu einer Isolation der einzelnen Organe und folgend zum Organversagen führt. Diese Entkopplung der biologischen Oszillatoren findet auf verschiedenen Ebenen statt und beginnt bei der einzelnen Zelle und endet bei Organen und Organsystemen. Die Autoren stellten die HRV und die approximierete Entropie - einen Parameter der Chaostheorie zur Charakterisierung dynamischer-nonlinearer Koordinationen - zur Quantifizierung der Interorgankommunikation vor und zeigten eine reversible Abschwächung dieser Parameter bei Gesunden 3-4 Stunden nach i.v. Infusion von Endotoxin [28]. Die Verabreichung von Endotoxin, nicht aber von $TNF-\alpha$, kann ebenfalls eine Abschwächung der Schlagfrequenzvariabilität von spontan kontrahierenden Rattenkardiomyozyten hervorrufen [69]. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS die Beeinträchtigung der HRV mit dem APACHE II Score und dem GCS, nicht aber mit dem Sepsis Score nach Elebute und Stoner korrelierte [70]. Dieser Effekt

war nicht gekoppelt an die Applikation von Katecholaminen. Es kann deshalb aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen geschlossen werden, dass das MODS stärker als die Sepsis eine Beeinträchtigung der HRV als Teil des autonomen Nervensystems bewirkt. Tibby et al. konnten zeigen, dass ein schwereres MODS mit einem Verlust der HRV verbunden ist [74].

In der hier vorgestellten Untersuchung wurde gezeigt, dass eine Störung der kardiorespiratorischen Organinteraktion bei kritisch kranken Patienten mit MODS vorliegt. Diese Störung führt zur Organisolation und ist damit nicht nur Folge und Anzeichen, sondern auch Unterhalter des zunehmenden MODS. Diese Aussage bettet sich gut in das Konzept der „Entkopplung biologischer Oszillatoren“ ein.

Aufgrund der vielfältigen neuronalen Einflüsse auf den Chemorezeptor-Reflexbogen ist es mit dieser Methode nicht ohne weitere Untersuchungen möglich, den Anteil von Sympathikus und Parasympathikus an der Störung der Organinteraktion zu bestimmen. Eine Korrelation mit gleichzeitig erhobenen HRV- und Baroreflex-Daten wäre dabei hilfreich, den Grad der Balancestörung zwischen Sympathikus und Parasympathikus zu quantifizieren.

5.6 Praktikabilität und Sicherheit der Methode

Es konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Bestimmung der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ nach der hier vorgestellten Hyperoxiemethode einfach anzuwenden und für den kritisch kranken Patienten ohne Risiko ist. Die für diese Untersuchungen notwendigen arteriellen Blutentnahmen waren wegen des bei der Mehrzahl der intensiv überwachungspflichtigen Patienten mit MODS vorhandenen arteriellen Gefäßzugangs ohne zusätzlichen Aufwand möglich. Alle notwendigen Apparaturen sind Teil der Grundausstattung einer kardiologischen Funktionsabteilung oder Intensivstation. Eine Sauerstoffapplikation ist in allen Kliniken und Intensivstationen mit weniger technischem und finanziellem Aufwand durchzuführen als das Erzeugen einer Hypoxie oder Hyperkapnie, wie es nach anderen Untersuchungsprotokollen [17,50,63,64,81] notwendig wäre. Die Dauer der Untersuchung (ca. 30min) ist

verhältnismässig kurz für einen Informationsgewinn aus einem so komplexen und sonst nur mit erheblichem technischen Aufwand zugänglichem Regelsystem. Durch die Untersuchung kam kein Patient oder Proband der Kontrollgruppe zu Schaden.

Diese Methode ist somit ein sicheres, bei kritisch Kranken praktikables Surrogat-Verfahren zu der physiologischen Messung der kardialen hypoxischen CRS.

5.7 Einschränkungen der Studie und Methodenkritik

Es ließe sich durch größere Fallzahlen die Aussagekraft bestimmter Ergebnisse untermauern und spezifizieren. So könnte durch ausreichend große Patientengruppen der Einfluss von Medikamenten auf die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ und damit auf die Funktion des autonomen Nervensystems bei vielen Medikamenten, die in der vorliegenden Studie zu selten appliziert wurden, statistisch eruiert werden. In dieser Untersuchung wurden viele Medikamente für diesbezüglich eindeutige Aussagen zu selten appliziert.

Wir legten in unserem Untersuchungsprotokoll eine Erhöhung der inspiratorischen Sauerstofffraktion um $1/3$ fest, um die peripheren Chemorezeptoren einem signifikanten Reiz auszusetzen. Bei beatmeten Patienten ist diese Erhöhung exakt vorzunehmen durch Feinjustierung am Beatmungsgerät und auch zu kontrollieren, denn die gemessene inspiratorische F_iO_2 wird ständig online am Beatmungsgerät angezeigt. Bei spontan atmenden Probanden wurde der Sauerstoff von einer externen Gasversorgung via Nasensonde appliziert. Dabei dient der Naso- und Oropharynx als Sauerstoffreservoir. Es ist nur eine Einstellung des O_2 -Flusses in l/min möglich gewesen. Eine exakte Schätzung der tatsächlichen F_iO_2 wurde anhand von Literaturrecherchen vorgenommen [49]. Eine genaue Messung existierte nicht. Ein Fluss von 5l/min entspricht im Mittel einer F_iO_2 von 0,4. Dazu ist festzustellen, dass die $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ ein Verhältnis der Änderung von p_aO_2 und HI darstellt. Wichtig ist dementsprechend nur, dass ein ausreichend hoher Sauerstoffsprung (gemessen an der Änderung des p_aO_2) erzielt wird und das Wissen darüber, ob die Zunahme genau ein Drittel betrug oder nicht,

wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung ist. Es wurde nicht die Abhängigkeit der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ vom Ausmaß des Sauerstoffsprun- ges untersucht. Dabei könnten beim einzelnen Patienten mehrere Sauerstoffsprünge durchgeführt und die HI-Änderungen verglichen werden. Bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und der Notwendigkeit der Beatmung mit einem $F_iO_2 > 0,75$ war eine Steigerung des F_iO_2 um $1/3$ (auf $> 1,0$) nicht möglich. Diese Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. In Zukunft wäre es denkbar, den vorhandenen Spielraum bis zu einem maximalen F_iO_2 von $1,0$ für unsere Untersuchung zu nutzen. Der dann erzielte Anstieg des p_aO_2 wäre geringer und die daraus resultierende Herzfrequenzänderung auch. Bei den von uns untersuchten kritisch Kranken war die reaktive Änderung der Herzfrequenz ohnehin eingeschränkt. Ob die Änderungen der Herzfrequenz bei Erhöhung des F_iO_2 um weniger als $1/3$ ausreichen, um eine $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ zu berechnen, ist nicht sicher. Patienten mit höhergradigen ventrikulären Herzrhythmusstörungen sowie Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern wurden von der Untersuchung ausgenommen (siehe Ein- und Ausschlusskriterien). Es ist in der Zukunft zu erforschen, ob eine Bestimmung der kardialen Chemoreflexsensitivität bei diesen Patienten bei intermittierenden Herzrhythmusstörungen in einem sog. freien Intervall sinnvoll ist, wie es bereits Arbeiten mit anderen Untersuchungsmethoden gemacht haben [9].

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie wendet die kardiale arteriell-hyperoxische Chemoreflexsensitivität ($kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$) als eine Methode zur Bestimmung der kardiorespiratorischen Interaktion bei kritisch Kranken mit septischem und nicht septischem Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS) erstmals an. Der in unserer Studie bei gesunden Probanden erzielte Normwert der $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ beträgt $0,9 \pm 0,5$ ms/mmHg. Es wurde gezeigt, dass eine beträchtliche Anzahl von intensivmedizinisch behandelten MODS-Patienten eine pathologische $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ hatte. Eine erniedrigte $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ beschreibt eine eingeschränkte kardiorespiratorische Organinteraktion und erlaubt aufgrund der signifikanten Korrelation zum Schweregrad des MODS auch Aussagen über den Krankheitszustand kritisch Kranker. Wir fanden keine signifikante Beziehung zwischen $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ und Alter oder Sepsisschweregrad. Die Applikation von Medikamenten, insbesondere Katecholaminen und Sedativa beeinflusst die Messung in diesem Kollektiv nicht. Diese Methode ist einfach anzuwenden und ohne Risiko für kritisch kranke Patienten.

Die eingeschränkte $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ bei MODS-Patienten ist ein weiterer Baustein der Hypothese der „Entkopplung biologischer Oszillatoren“ kritisch Kranker infolge einer autonomen Dysfunktion. Therapiestudien zur Normalisierung der eingeschränkten $kCRS_{\text{arteriell, hyperoxisch}}$ bei MODS-Patienten, z.B. mit Almitrin-Bismesylat, wären ein nächster möglicher Schritt, um die ungünstige Wirkung der autonomen Dysfunktion bei MODS-Patienten aufzuzeigen und zu beseitigen.

Literaturverzeichnis

- [1] Abboud FM, Thames MD: Chapter 19: Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: Sheperd JT, Abboud FM, Geiger SR, (Hrsg): Handbook of Physiology. Section 2: The cardiovascular system. American Physiological Society, Bethesda, Maryland, USA, 1983, S. 675-737.

- [2] Allen CE, Menke JA, Hayes J: Nonlinearity of heart rate in neonate. Am J Perinatol 12 (1995) 116-121.

- [3] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 29 (2001) 1301-1310.

- [4] Antelmi I, Paula de RS, Shinzato AR: Influence of Age, Gender, Body Mass Index, and Functional Capacity on Heart Rate Variability in a Cohort of Subjects Without Heart Disease. Am J Cardiol 93 (2004) 381-385.

- [5] Bland JM, Altman DG: Statistical Method for Assessing Agreement Between Two Methods Of Clinical Measurement. Lancet i (1986) 307-310.

- [6] Bolton CF, Young GB, Zochodne DW: The neurological complications of sepsis. Ann Neurol 33 (1993) 94-100.

- [7] Brower RG, Matthay MA, Morris A et al.: Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes For Acute Lung Injury And The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 342 (2000) 1301-1308.

- [8] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al.: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351 (2004) 327-36.
- [9] Budeus M, Hennerdsdorf M, Perings C: Chemoreflexsensitivity among patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Z Kardiol* 92 (2003) 558-563.
- [10] Burtin P, Bollaert PE, Feldmann L: Prognosis of stroke patients undergoing mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 20 (1994) 32-36.
- [11] Chua TP, Coats AJS: The reproducibility and comparability of tests of the peripheral chemoreflex: comparing the transient hypoxic ventilatory drive test and the single-breath carbon dioxide response test in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 25 (1995) 887-892.
- [12] Chua TP, Clark AL, Amadi AA: Relation between chemosensitivity and ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27 (1996) 650-657.
- [13] Chua TP, Harrington D, Coats AJS: Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *JACC* 29 (1997) 147-152.
- [14] Chua TP, Ponikowski PP, Webb-Peploe K: Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J* 18 (1997) 480-486.
- [15] Colosimo A, Giuliani A, Mancini AM: Estimating cardiac age by means of heart rate variability. *Am J Physiol* 273 (1997) H1841-7.
- [16] Cooper MS, Stewart PM: Current Concepts- Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 348 (2003) 727-734.

- [17] Cormack RS, Cunningham DJC, Gee JB: The effect of carbon dioxide on the respiratory response to want of oxygen. *J Exp Physiol* 42 (1957) 323-334.
- [18] Dietl P, Deetjen P: Atmung. In: Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J, (Hrsg): *Physiologie*. Elsevier GmbH, München, 2005, S. 481-514.
- [19] Eckardt K-U, Frei U: Kapitel 54- Akutes Nierenversagen. In: Burchardi H, Larsen R, Schuster H-P, Suter PM, (Hrsg): *Die Intensivmedizin*. Springer, Berlin, 2004, S. 801-810.
- [20] Edelmann NH, Lahiri S, Braudo L: The blunted ventilatory response to hypoxia in cyanotic congenital heart disease. *N Engl J Med* 282 (1970) 405-411.
- [21] Elebute EA, Stoner HB: The Grading of Sepsis. *Br J Surg* 70 (1983) 29-31.
- [22] Eyzaguirre C, Fitzgerald RS, Lahiri S: Chapter 16: Arterial Chemoreceptors. In: Sheperd TJ, Abboud FM, Geiger SR (Hrsg): *Handbook of Physiology. Section 2: The cardiovascular system*. American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1983, S. 557-622.
- [23] Ferrari AU, Rdaelli A, Centola M: Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 95 (2003) 2591-7.
- [24] Flachenecker R, Reiners K: Twenty-four hour heart rate power spectrum for evaluation of autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 165 (1999) 144-153.
- [25] Garrard CS KD, Piepoli M: Spectral analysis of heart rate variability in sepsis syndrome. *Clin Auton Res* 3 (1993) 5-13.

- [26] Gerritsen J, Dekker JM, Ten Voorde BJ: Impaired autonomic dysfunction is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension or a history of cardiovascular disease: the HOORN Study. *Diabetes Care* 24 (2001) 1793-1798.
- [27] 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.
- [28] Godin PJ FL, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM et al.: Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized crossover trial. *Crit Care Med* 24 (1996) 1117-1124.
- [29] Goldstein B FD, Kelly MM, Mickelsen D, Ruttimann U, Pollack MM: Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness and outcome. *Crit Care Med* 26 (1996) 352-357.
- [30] Goldstein B KM, 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.
- [31] Hennersdorf M, Niebch V, Holz B: Herzfrequenzvariabilität und Chemoreflexsensitivität. Bewährtes und Neues in der Risikoprädiktion maligner Herzrhythmusstörungen. *Z Kardiol* 89 (2000) III/51-III/56.
- [32] Hennersdorf M, Perings C, Hillebrand S: Chemoreflexsensitivity in patients with survived sudden cardiac arrest and prior myocardial infarction. *Pace* 23 (2000) 457-462.

- [33] Hennersdorf M, Strauer BE: Autonome Dysfunktion bei Herzerkrankungen und Diabetes mellitus. *Internist* 43 (2002) 1065-1075.
- [34] Hennersdorf M PC, Strauer BE: Chemoreflex- und Baroreflexsensitivität bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod. *Z Kardiologie* 86 (1997) 196-203.
- [35] Hoffman BB: Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists. In: Goodman Gillman A, Hardman JG, Limbird LE, (Hrsg): *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York, 2001, S. 215-268.
- [36] Hogue Jr CW SP, Apostolidou I, Lappas DG, Kleiger RE: Alterations of temporal pattern of heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery. *Anaesthesiology* 81 (1994) 1356-1364.
- [37] Huikuri HV, Ylitalo A, Kesaniemi YA: Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 77 (1996) 1073-1077.
- [38] Hussain SNA: Respiratory muscle dysfunction in sepsis. *Mol Cell Biochem* 179 (1998) 125-134.
- [39] Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA: Altered Autonomic Support of Arterial Blood Pressure With Age in Healthy Men. *Circulation* 104 (2001) 2424-2429.
- [40] Jones PP, DD C, J J: Baroreflex Buffering Is Reduced With Age in Healthy Men. *Circulation* 107 (2003) 1770-1774.
- [41] Katzmann MA SL, Duffin J: Central and peripheral chemoreflexes in panic disorder. *Psychiatry Res* 113 (2002) 181-192.

- [42] Kennedy HL: Heart rate variability- a potential, noninvasive prognostic index in the critically ill patient. *Crit Care Med* 26 (1998) 213-214.
- [43] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al.: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13 (1985) 818-829.
- [44] Kronenberg R, Hamilton FN, Gabel R: Comparison of three methods for quantitating respiratory response to hypoxia in man. *Resp Physiol* 16 (1972) 109.
- [45] La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI et al.: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351 (1998) 478-84.
- [46] La Rovere MT BJ, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351 (1998) 478-484.
- [47] Malik M: Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Application. *Circulation* 93 (1996) 1043-1065.
- [48] Malik M: Heart Rate Variability. *Current Opinion Cardiol* 13 (1998) 36-44.
- [49] Marino PL: *Das ICU Buch, Praktische Intensivmedizin*. 2.Auflage, Urban und Schwarzenberg, München, 1999, S.337-348.
- [50] Mc Clean PA, Philippson EA, Martinez D: Single breath of CO₂ as a clinical test of the peripheral chemoreflex. *J Appl Physiology* 64 (1988) 84-89.

- [51] Neuser J: Streß und Emotion. In: Gerber W-D, Basler H-D, Tewes U (Hrsg): Medizinische Psychologie. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1994) 73-82.
- [52] Nieuwenhuijs D, Sarton E, Dahan A: Respiratory sites of action of propofol: absence of depression of peripheral chemoreflex loop by low-dose propofol. *Anesthesiology* 95 (2001) 889-895.
- [53] Obeso A, Rocher A, González C: Oxygen Consumption and Energy Metabolism in the Carotid Body. In: González C, (Hrsg): The Carotid Body Chemoreceptors. Chapman & Hall, 1997, S. 31-46.
- [54] Paganel F, Maixent JM, Saadijan A: Effects of digoxin on chemoreflex in patients with chronic heart failure. *Cell Mol Biol* 47 (2001) 335-340.
- [55] Penaz J: Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. In: Albert A, Vogt W, Hellig W, (Hrsg): Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering. International Federation for Medical and Biological Engineering, Dresden, 1973, S. 104.
- [56] Piepoli M, Gerrard C, Kontojannis D: A restored sympathetic modulation to the heart and peripheral circulation. *Intensive Care Med* 21 (1995) 112-119.
- [57] Pilz G, Gurniak T, Bujdoso O et al.: A basic program for calculation of APACHE II and Elebute scores and sepsis evaluation in intensive care medicine. *Comput Biol Med* 21 (1991) 143-59.
- [58] Pilz G, Kaab S, Neeser G et al.: Supplemental immunoglobulin (ivIgG) treatment in 163 patients with sepsis and septic shock--an observational study as a prerequisite for placebo-controlled clinical trials. *Infection* 19 (1991) 216-27.

- [59] Pilz G GT, 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.
- [60] Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M: Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol* 272 H438-H447.
- [61] Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M: Augmented Peripheral Chemosensitivity as a Potential Input to Baroreflex Impairment and Autonomic Imbalance in Chronic Heart Failure. *Circulation* 96 (1997) 2586-2594.
- [62] Ramaekers D, Ector H, Vanhaecke J: Heart rate variability after cardiac transplantation in humans. *Pace* 19 (1996) 2112-2119.
- [63] Read DLC: A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Austral Ann Med* 16 (1967) 20-32.
- [64] Rebuck AS, Campbell EJM: A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 109 (1974) 345-350.
- [65] Richter DW: Kapitel 33-Atemregulation. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F, (Hrsg): *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005, S. 766-781.
- [66] Schmidt H: Der Einfluss systemischer Hypoxie und Hyperkapnie sowie von Almitrin-Bismesylat auf ausgewählte kardiovaskuläre und respiratorische Parameter gesunder Probanden. Halle, Univ., Med.Fak., Diss. (1996).

- [67] Schmidt H, Opitz H, Pesch T: Does almitrine-bismesylate elicit acute cardiovascular effects? *Intensive Care Med* 24 (1998) Abstr. 43.
- [68] Schmidt H, Hoffmann T, Werdan K: Die autonome Dysfunktion des Herzkranken. *Internist* 43 (2002) 76-83.
- [69] Schmidt HB, Müller-Werdan U, Saworski J: Beating rate variability (BVR) of spontaneously contracting cardiomyocytes (CM) is narrowed by endotoxin (LPS) but not by TNF-Alpha. *Intensive Care Med* 25 (1995) Abstr. 59.
- [70] Schmidt HB, Heinroth K, Werdan K: Autonomic dysfunction in critically ill patients. In: Vincent JL, (Hrsg): *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1999, S. 519-536.
- [71] Shaw RA, Schonfeld SA, Whitcomb M: Progressive and transient hypoxic ventilatory drive test in healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 126 (1982) 37-40.
- [72] Singh N, Mironov D, Langer A: Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction, pathophysiological and prognostic correlates: GUSTO ECG substudy investigators. *Circulation* 93 (1996) 1388-1395.
- [73] Teasdale G and Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2 (1974) 81-4.
- [74] Tibby SM, Frndova H and Cox P: Heart rate variability displays 1/f noise in critical illness and correlates with severity of multiple organ dysfunction. *Br J Anaesth* 84 (2000) 680-681.

- [75] Tobin MJ, Laghi F, Jubran A: Respiratory muscle dysfunction in mechanically- ventilated patients. *Mol Cell Biochem* 179 (1998) 87-98.
- [76] Umetani K, Singer DH, McCraty R: Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *J Am Coll Cardiol* 31 (1998) 593-601.
- [77] van de Borne P, Oren R and Somers VK: Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure. *Circulation* 98 (1998) 126-31.
- [78] Velez-Roa S, Konjonazarov B, Ciarka A: Dobutamine potentiates arterial chemoreflex sensitivity in healthy normal humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285 (2003) H1356-H1361.
- [79] Velez-Roa S, Borne van de P, Somers VK: Dobutamine potentiates the peripheral chemoreflex in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 9 (2003) 380-383.
- [80] Verna A: The Mammalian Carotid Body. In: González C, (Hrsg): *The Carotid Body Chemoreceptors*. Chapman & Hall, New York, 1997, S. 1-30.
- [81] Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE: Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J Clin Invest* 49 (1970) 1061-1072.
- [82] Winchell RJ, Hoyt DB: Spectral analysis of heart rate variability in the ICU. *J Surg Res* 63 (1996) 11-16.
- [83] Witthaut R, Werdan K, Schuster HP: Multiorgandysfunktions-Syndrom und Multiorganversagen- Diagnose, Prognose und Therapiekonzepte. *Internist* 39 (1998) 493-501.

Thesen
der Promotionsarbeit mit dem Thema

Die kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität-
Etablierung einer Methode zur Bestimmung der kardiorespiratorischen
Organinteraktion und deren Aussagekraft bei Score- charakterisierten kritisch
Kranken

- Die kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität ist ein sicheres und praktikables Verfahren zur Quantifizierung der kardiorespiratorischen Organinteraktion bei kritisch kranken Patienten und Gesunden.
- Der erstmals erhobene Normalwert für die kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität bei jungen Gesunden beträgt $0,9 \pm 0,5$ ms/mmHg.
- Die erstmalige Anwendung dieses Messverfahrens bei kritisch Kranken mit MODS zeigte eine pathologisch erniedrigte kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität als Zeichen einer gestörten kardiorespiratorischen Organinteraktion.
- Die kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität korreliert signifikant mit dem Krankheitsschweregrad, was bedeutet, je größer die Krankheitsschwere, desto geringer die Chemoreflexsensitivität als Maß für die Abschwächung der kardiorespiratorischen Organinteraktion.
- Keine signifikante Korrelation, jedoch ein Trend bestand zwischen der Abschwächung der kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität und dem höheren Sepsisschweregrad oder Alter.
- Patienten mit der Notwendigkeit einer medikamentösen Kreislaufunterstützung durch Katecholamine hatten eine signifikant niedrigere kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität; da jedoch die applizierte Katecholaminmenge mit dem APACHE II-Score der Krankheitsschwere, jedoch nicht mit der kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität korrelierte, wird postuliert, dass dieser Gruppenunterschied durch die Krankheitsschwere hervorgerufen wird, nicht jedoch durch einen Einfluss der Katecholamine auf die kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität.

- Bei allen anderen applizierten Medikamenten konnte kein Einfluss auf die kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität eruiert werden.
- Die Abschwächung der kardialen hyperoxischen Chemoreflexsensitivität als Zeichen der gestörten Organinteraktion bei MODS-Patienten unterstützt das pathophysiologische Konzept von der Entstehung und Unterhaltung des MODS, welches von Godin und Buchman als „Entkopplung biologischer Oszillatoren“ vorgestellt wurde.

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Sebastian Nuding
Adresse: August- Bebel- Straße 69, 06108 Halle (Saale)
Geburtstag: 5. April 1974
Geburtsort: Lutherstadt- Wittenberg
Nationalität: Deutsch
Familienstand: verheiratet

Angaben zur Familie:

Vater: Dr.phil.Alexander Nuding, geb. 21.07.1948,
Universitätsstudium Philosophie, Geschichte und Sozialkunde,
zurzeit tätig als freiberuflicher Lehrer.
Mutter: Christine Nuding, geb. 1949,
Beruf Lehrerin.
Bruder: Tobias Nuding, geb. 22.09.1972,
Studium der Rechtswissenschaften 1999 absolviert.

Bildungsweg:

09/80-08/90 allgemeinbildende Polytechnische Oberschule,
Abschluß: mittlere Reife.
09/90-08/92 „Gymnasium im Bildungszentrum“ in Halle,
Abschluß: Hochschulreife.
10/92-10/93 Medizinstudium an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
11/93-02/95 Zivildienst im
Landeszentrum für Körperbehinderte Halle (Saale).
10/95-03/01 Fortsetzung des Medizinstudiums an der
Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg
▼ Abschluss: Ärztliche Prüfung.

Klinische Erfahrungen:

- 09/97 **Famulatur**, 2 Wochen Kardiologie,
Praxis Dres. Wiederhold, Meyer, Scholz, Halle.
- 04/98 **Famulatur**, 2 Wochen Pädiatrie,
Praxis Dr. med. Kaphus, Halle.
- 10/98 **Famulatur**, 4 Wochen Innere Medizin/Diabetologie,
St.-Elisabeth-Krankenhaus Halle, CA Dr. med. Klette.
- 02/99 **Famulatur**, 8 Wochen Innere Medizin/Kardiologie,
Walsgrave Hospital, Coventry, Großbritannien, Dr. Mattu
- 04/00 **Erstes Tertial** Praktisches Jahre, 16 Wochen Chirurgie,
St. George's University, School of Medicine, Grenada,
General Hospital, St. George's, Grenada, West Indies,
Dr. R. Yearwood (consultant, Head of Department of Surgery).
- 08/00 **Zweites Tertial** Praktisches Jahr, 16 Wochen, Innere Medizin,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, KIM III,
Klinikum Kröllwitz, Intensivstation, Prof. Dr. med. K. Werdan
- 11/00 **Drittes Tertial** Praktisches Jahr, 16 Wochen, Anästhesiologie,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
Prof. Dr. med. Radtke, Intensivtherapiestation I und OP
- Seit 06/01 Wiss. Mitarbeiter der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin,
Klinik für Innere Medizin III, Direktor Prof.Dr.med.K.Werdan
37 Monate internistische Intensivmedizin, 9 Monate Kardiologie,
9 Monate kardiologische Funktionsdiagnostik,

Wissenschaftliche Erfahrungen:

- Seit 1998 Promotion an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Betreuer: Prof. Dr. med. K. Werdan, Dr. med. H. Schmidt,
Thema:
Die kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität- Etablierung
einer Methode zur Bestimmung der kardiorespiratorischen
Organinteraktion und deren Aussagekraft bei
scorecharakterisierten kritisch Kranken.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen übernommenen Daten und Informationen sind als solche gekennzeichnet.

Diese Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Sebastian Nuding

Veröffentlichungen

Original- Publikationen:

Schmidt H, Müller-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.

Schmidt H, Rauchhaus M, Francis DP, Davies CL, Nuding S, Peschel T, Schmidt DS, Coats AJ, Opitz H, Werdan K: Assessment of chemoreflex sensitivity in free breathing young subjects by correction for respiratory influence. *Int J Cardiol* 78(2) (2001),157-65.

Abstracts:

Schmidt H, Hoffmann T, Nuding S, Mueller-Werdan U, Prondzinsky R, Werdan K: Autonomic dysfunction in MODS - a prospective trial of 102 patients aged 30-96 years. *Intensive Care Med* 27 (suppl. 2) (2002), Abst 274.

Schmidt H, Nuding S, Hoffmann T, Werdan K: Is the chemoreflex in MODS influenced by catecholamines? Results of a prospective trial. *Intensive Care Med* 27 (suppl. 2) (2002), Abst 305.

Schmidt H, Nuding S, Hoffmann T, Herklotz A, Rauchhaus M, Müller-Werdan U, Werdan K: Arterielle versus venöse Chemoreflexsensitivität: beschreiben beide Methoden die krankheitsbedingt zunehmende autonome Dysfunktion? *Med Klinik* 97 (Suppl. 1) (2002), Abst 83.

Schmidt H, Nuding S, Hoffmann T, Herklotz A, Rauchhaus M, Müller-Werdan U, Werdan K: Calculation of cardiorespiratory interplay in MODS patients - which method is the best? *Intensive Care Med* 27 (suppl 2) (2001), Abst. 552.

Schmidt H, Nuding S, Hoffmann T, Kuhn C, Loppnow H, Rauchhaus M, Werdan K: Is the cardiorespiratory interplay in patients with MODS diminished in comparison with healthy controls? *Intensive Care Med* 27 (2001), 220.

Schmidt H, Hoffmann T, Nuding S, Rauchhaus M, Werdan K: Is the MODS characterized by a blunted parasympathetic tone (baroreflex sensitivity, heart rate variability)? Intensive Care Med 27 (suppl. 2) (2001), A12.

Schmidt H, Nuding S, Hoffmann T, Loppnow H, Rauchhaus M, Werdan K: Ist die autonome Dysfunktion Kritisch Kranker im höheren Lebensalter und bei Sepsis und MODS stärker ausgeprägt? Intensiv- und Notfallmedizin (2001), (Abst 66).

Schmidt H, Nuding S, Werdan K: Einschränkung der autonomen Funktion bei Intensivstation-Patienten - Beziehung zu Sepsis Score nach Elebute Stoner, Alter, 30-Tage-Letalität. Med Klinik 96 (Suppl. 1) (2001), Abstr.

Schmidt H, Nuding S, Hoffmann T, Werdan K: Reduced autonomic function in MODS patients - relation to severity of illness and to age. Intensive Care Med 26 (Suppl 3) (2000): abstract 106.

Danksagung

Diese Promotionsarbeit wurde ermöglicht durch die freundliche Unterstützung aller Mitarbeiter der Klinik für Innere Medizin III, von denen ich besonders Herrn Prof. Dr. med. K. Werdan und Dr. med. Hendrik Schmidt, den Betreuern dieser Promotion, für ihre Geduld und fachlichen Rat danken möchte.

Weiterhin danke ich meinen Freunden, Kollegen und Kommilitonen, die sich als freiwillige Probanden für diese Untersuchung zur Verfügung stellten.

Besonders verständnis- und liebevoll begleitete mich Manuela Dannehl bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt verdanke ich die Fertigstellung den kritischen Betrachtungen und dem ständigen Ansporn meines Vaters Alexander Nuding, dem ich diese Dissertation in Liebe widme.

Sebastian Nuding