

H. B. Schmidt
K. M. Heinroth
U. Müller-Werdan
C. Kuhn
K. Werdan

Die autonome Dysfunktion des Intensivpatienten – ein Überblick

Autonomic dysfunction in critically ill patients – an overview

Summary The assessment of the impaired sympathetic-vagal balance provides in many disorders unique information concerning prognosis and treatment strategies. Especially the indications for using the heart rate variability analysis and the baroreflex sensitivity evaluation are well defined and proven in large prospective studies. The ventilatory and cardiac chemoreflex sensitivities are tools which could improve prediction of malignant cardiac arrhythmias

and the prognosis of patients with advanced chronic heart failure. They are at this stage in the focus of intense research. Especially sepsis and MODS, as ICU-relevant disorders, are coupled with an impairment of autonomic function. Thus, the reduction of heart rate variability in such patients culminated in the loss of the neural-humoral organ interaction (“uncoupling of biological oscillators”) hypothesis. This idea nowadays contributes to the pathophysiological concept of the clinical manifestations of sepsis and MODS.

Key words Autonomic dysfunction – heart rate variability – baroreflex sensitivity – chemoreflex sensitivity – intensive care medicine

Zusammenfassung Die Analyse der sympathisch-vagalen Balance vermittelt bei vielen Krankheitsbildern wertvolle Informationen hinsichtlich Prognose und Behandlungsstrategien. Zur Erfassung dieses Parameters bei Intensivpatienten dienen vor allem die Analyse der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität, die wohldefiniert

und in großen prospektiven Studien erprobt sind. Die ventilatorischen und kardialen Chemoreflexsensitivitäten dagegen als potentielle Prädiktoren maligner kardialer Arrhythmien und der Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz sind zur Zeit Gegenstand intensiver Forschungsaktivitäten. Ziel ist es, die Aussagekraft bei diesen Krankheitsbildern zu validieren. Auch Sepsis und MODS als besonders für die Intensivmedizin relevante Erkrankungen sind mit einer Beeinträchtigung der autonomen Funktion, gemessen als Reduktion der Herzfrequenzvariabilität, verbunden. Die Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität bei solchen Patienten ist ein Hinweis auf den Verlust der neuro-humoralen Organinteraktion („Uncoupling of biological oscillators“). Diese Idee scheint im pathophysiologischen Konzept der Sepsis und des MODS zunehmend an Attraktivität zu gewinnen.

Schlüsselwörter Autonome Dysfunktion – Herzfrequenzvariabilität – Baroreflexsensitivität – Chemoreflexsensitivität – Intensivmedizin

Eingegangen: 10. September 1999
Akzeptiert: 6. Oktober 1999

Dr. H. B. Schmidt (✉) · Dr. K. M. Heinroth
PD Dr. U. Müller-Werdan · Dr. C. Kuhn
Prof. Dr. K. Werdan
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Klinikum Kröllwitz
Ernst-Grube-Str. 40
D-06097 Halle/Saale

Einführung

Das autonome Nervensystem mit den beiden Gegenspielern Sympathikus und Parasympathikus reguliert beim Gesunden die adäquate Gewebsoxygenierung durch eine dif-

fizile Abstimmung von Respirations- und Herz-Kreislauf-System. Störungen dieser sympathisch-parasympathischen Balance sind bei intensivpflichtigen Krankheitsbildern oft zu beobachten und bestimmen wesentlich den Verlauf und die Prognose der Erkrankung. So konnten Winchell et al. nachweisen, daß eine erniedrigte Herzfre-

quenzvariabilität bei Patienten mit Schädelverletzungen mit einer schlechteren Prognose einhergeht [1]. Beim Sepsispatienten ist der sympathisch vermittelte Anteil der Herzfrequenzvariabilität vermindert und invers mit der Krankheitsschwere gekoppelt [2].

Für die Entwicklung eines Multiorganversagens (MODS), der insuffizienten Leistung mehrerer vitaler Organsysteme, wird heute vor allem die Ausbildung einer generalisierten Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht, wodurch es zu einer inadäquaten und exzessiven Freisetzung von Entzündungsmediatoren mit konsekutiver Zellschädigung kommt ([3], Zusammenfassung des Pathomechanismus in [4]).

Ist dieser allgemein akzeptierte Pathomechanismus aber die alleinige Ursache für die Ausbildung eines MODS bzw. eines Multiorganversagens (MOV)? Das MOV, ein gleichzeitiger oder in kurzen Abständen aufeinanderfolgender Ausfall von Organsystemen, stellt auf der Intensivstation auch heute noch eine der Haupttodesursachen von Intensivpatienten dar [3]. So liegt die mittlere Letalität des akuten Lungenversagens heute bei ca. 60–70%, des akuten Nierenversagens bei 60–80% und der Sepsis und des septischen Schocks bei 30–80% [5]. Das Konzept der Entwicklung einer generalisierten Entzündungsreaktion fokussiert vor allem auf die Schädigung der Organsysteme selbst. Welche Rolle spielt aber die Organinteraktion für die Ausbildung eines MODS? Ist diese beim Multiorganversagen fehlgesteuert?

Godin et al. [5] erweiterten das pathophysiologische Verständnis für die Ausbildung eines MODS, indem sie gesunde Organe als biologische Oszillatoren betrachteten, die durch ein Kommunikationsnetz, das neuronale und humorale Komponenten sowie Zytokine umfaßt, miteinander wechselwirken. Durch eine systemische Entzündungsreaktion wird diese Interaktion gestört, und es erfolgt eine Entkopplung dieser biologischen Oszillatoren. Dadurch wird die Variabilität der biologischen Prozesse erheblich eingeschränkt, und die einzelnen Organsysteme werden isoliert. Somit muß eine Erhöhung der Regularität (z.B. Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität beim MODS) als Zeichen der Entkopplung eines Organs interpretiert werden.

Diese Beispiele zeigen, daß es für den Intensivmediziner von großer Praxisrelevanz ist, die gestörte neuronale Organinteraktion (Dysregulation des autonomen Nervensystems) bei intensivmedizinischen Krankheitsbildern zu erkennen, um somit den pathophysiologischen Hintergrund dieser Erkrankung vollständig zu erfassen, daraus Behandlungsstrategien abzuleiten und wertvolle Informationen für die Prognose des Patienten zu erhalten.

In diesem Artikel möchten wir dem Kliniker Verfahren vorstellen, die es ermöglichen, die autonome Funktion kritisch Kranker abzuschätzen. Wir gehen für jede dieser Methoden auf die jeweiligen Normbereiche, die klinische Anwendung und die Praxisrelevanz auf der Intensivstation ein. Außerdem werden die Veränderungen der autonomen Funktion bei verschiedenen Krankheitsbildern dargestellt.

Die physiologische Regulation der sympathisch-parasympathischen Balance

Um die Meßergebnisse der Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus richtig interpretieren zu können, soll an dieser Stelle kurz auf die Regulation der autonomen Funktion eingegangen werden.

Der autonome Tonus wird durch das Zusammenspiel verschiedener kardiopulmonaler Reflexe (z.B. Baro- und Chemoreflex) aufrechterhalten. Wir konzentrieren uns in diesem Artikel auf die Hauptkomponenten der Blutdruck- (Barorezeptoren) und Atmungsregulation (Chemorezeptoren, pulmonale Stretch-Rezeptoren), da diese aufgrund der prognostischen Relevanz und therapeutischen Beeinflussbarkeit von besonderem klinischen Interesse sind.

Die Interaktionen dieser Rezeptorsysteme ergeben in ihrer Wechselwirkung ein Überwiegen von Sympathikus oder Parasympathikus. So führt eine Erhöhung des Karotissinusdrucks über eine verstärkte afferente Impulsrate zur vermehrten Erregung und kann die sympathische Vasokonstriktion der arteriellen Chemorezeptoren überlagern. Somit antagonisiert eine erhöhte Aktivität der Barorezeptoren (Parasympathikus) die kardiovaskulären Reaktionen der peripheren Chemorezeptoren (Sympathikus). Umgekehrt führt eine verstärkte Impulsrate der peripheren Chemorezeptoren zur Verminderung des Baroreflex-vermittelten Blutdruckabfalls.

Dieses Beispiel verdeutlicht, daß unter physiologischen Bedingungen die sympathisch-vagale Balance durch die Interaktion verschiedener antagonistischer Reflexe zustande kommt und der verstärkte Effekt eines Reflexes zur Unterdrückung der gegenteiligen Reflexantwort beitragen kann.

Für detaillierte Informationen über den Aufbau, die Wirkungsweise und die klinisch relevanten Interaktionen der o.g. Rezeptorsysteme verweisen wir auf die Zusammenfassung von Schmidt et al. [7].

Diagnoseparameter der autonomen Funktion

In diesem Abschnitt werden die einzelnen Meßverfahren zur Bestimmung der autonomen Aktivität vorgestellt, die Normbereiche aufgeführt, die klinische Anwendung dargestellt und kritisch hinsichtlich ihrer Praxisrelevanz bewertet.

Herzfrequenzvariabilität

Methodik: Herzfrequenz und -rhythmus werden durch das autonome Nervensystem beeinflusst. Zur Analyse dieses Einflusses wurden zwei Methoden entwickelt. Die Analyse im Zeitbereich (time-domain) ist einfach zu verwenden, erfordert aber eine lange Aufzeichnungsdauer (24 h). Kurzzeitaufzeichnungen (5–20 min) können für die Spek-

Tab. 1 Normwerte der Herzfrequenzvariabilität

Spektralanalyse		Time-domain-Analyse	
Total power	3466 ± 1018 ms ²	SDNN	141 ± 39 ms
LF	54 ± 4 n.u. 1170 ± 416 ms ²	SDANN	127 ± 35 ms
HF	29 ± 3 n.u. 975 ± 203 ms ²	RMSSD	27 ± 12 ms
LF/HF	1,5–2		

Eine normalized unit (n.u.) wird als LF/(Total power-VLF)*100 oder HF/(Total power-VLF)*100 berechnet (Daten aus [8]).

SDNN Standardabweichung aller NN-Intervalle
SDANN Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle aller 5-min-Segmente
RMSSD Root mean square standard deviation (Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der mittleren quadratischen Abweichung aufeinanderfolgender NN-Intervalle)
LF Low frequency
HF High frequency

tralanalyse der Herzfrequenzvariationen (frequency domain analysis) benutzt werden. Es werden drei Hauptkomponenten definiert: high frequency (HF 0,15–0,4 Hz), low frequency (LF 0,04–0,15 Hz) und very low frequency (VLF 0,003–0,04 Hz) [8]. Manche Autoren beschreiben auch einen ultra low frequency-Bereich (ULF ≤ 0,003 Hz) [8].

Die efferente vagale Aktivität (Parasympathikus) trägt hauptsächlich zur HF-Komponente bei. Der LF-Bereich, ausgedrückt in normalized units (n.u.), ist ein Marker für den sympathischen oder sympathisch-vagalen Einfluß. Die sympathische Modulation wird durch das Verhältnis LF/HF (in n.u.) ausgedrückt.

Normwerte: siehe Tabelle 1.

Klinische Anwendung: Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität (SDNN über 24 h < 50 ms) kann eine erhöhte Letalität und vermehrte arrhythmische Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt voraussagen. Die Analyse dieses Parameters sollte am besten 7–14 Tage nach einem solchen Ereignis stattfinden. Dabei ist die Analyse im Zeitbereich

am besten validiert [8, 9]. Die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität besitzt außerdem einen gewissen Vorhersagewert für die Reinnervation nach Herztransplantation [10].

Winchell et al. wiesen nach, daß eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Schädelverletzungen mit einer schlechteren Prognose einhergeht [1]. Die sympathisch vermittelte Herzfrequenzvariabilität ist beim Patienten mit Sepsis vermindert und mit der Krankheits-schwere korreliert [2, 11]. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel eines normalen Herzfrequenzvariabilitäts-Spektrums im Vergleich zu einem typischen Spektrum, das bei Patienten mit septischen MODS gefunden wird [11]. Diese Beeinträchtigung der Herzfrequenzvariabilität scheint nicht vordergründig auf die Gabe von Katecholaminen zurückzuführen zu sein (Abbildung 2) [11].

Praktische Anwendung auf der Intensivstation: Die Evaluierung der Herzfrequenzvariabilität ist eine exzellente Methode für die Bestimmung der Modulationen der sympathisch-vagalen Balance. Sie ist einfach anzuwenden, sicher, und es sind keine Modifikationen für Intensivpatienten notwendig.

Baroreflexsensitivität

Methodik: Die Baroreflexsensitivität charakterisiert die Fähigkeit des autonomen Nervensystems, die vagale Aktivität nach einem plötzlichen Blutdruckanstieg zu steigern und die sympathische Aktivität konsekutiv zu senken. Es existieren zwei Methoden zur Messung dieses Parameters: Am häufigsten wird die invasive Phenylephrin-Bolus-Methodik benutzt. Dabei wird die Verlängerung des Herzintervalls ins Verhältnis zum Anstieg des systolischen Blutdrucks nach Gabe des α -Agonisten Phenylephrin gesetzt.

Eine nicht-invasive Methodik zur Messung der Baroreflexsensitivität ist die Kalkulation des α -Index durch die Spektralanalyse der Variationen von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck im HF- und LF-Bereich (für weitere Details siehe [12–15]).

Abb. 1 Herzfrequenzspektren eines Patienten ohne MODS (links) und eines Patienten mit septischem MODS (rechts) [11]

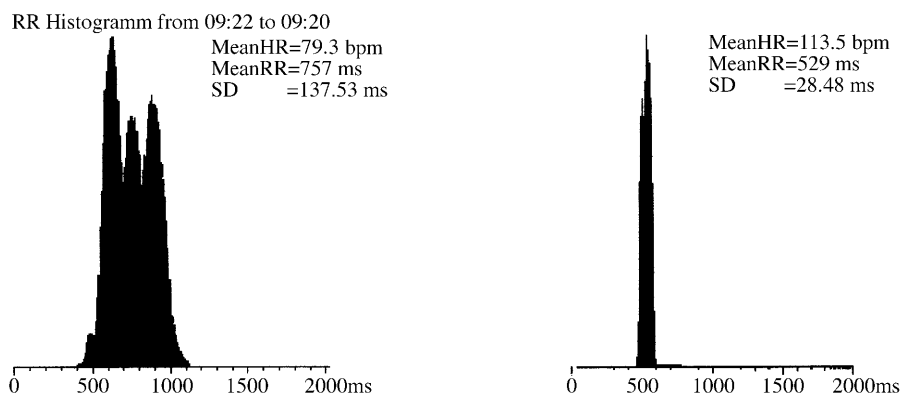
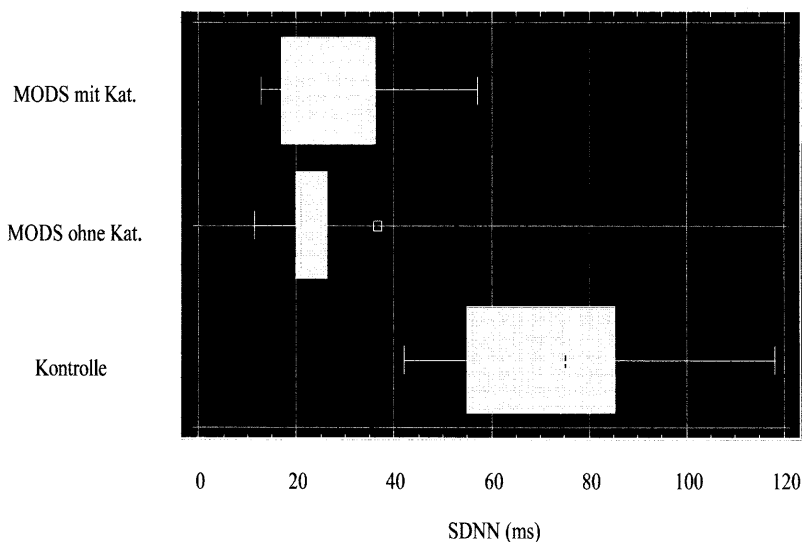


Abb. 2 Die Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität von Patienten mit Sepsis und MODS ist nicht ausschließlich auf die Gabe von Katecholaminen zurückzuführen. (MODS mit Kat. ... Patienten mit MODS und Applikation von Katecholaminen, n = 7; MODS ohne Kat. ... Patienten mit MODS ohne Applikation von Katecholaminen, n = 15; Kontrolle ... Kontrollgruppe, n = 6) [11]



Normalwerte: Eine Verlängerung des Herzintervalls < 3 ms/mmHg (Phenylephrin-Methodik) nach Anstieg des systolischen Blutdrucks um ~20 mmHg wird als pathologisch eingestuft (Tabelle 2).

Klinische Anwendung: Das autonome Nervensystem spielt eine wichtige Rolle bei der Induktion des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt. Patienten mit reduzierter vagaler und somit erhöhter sympathischer Aktivität haben ein höheres Risiko, maligne Arrhythmien während ischämischer Episoden zu entwickeln [15]. Die Analyse der vagalen Reflexe hat somit prognostische Bedeutung unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Sie addiert sich zur prognostischen Aussagekraft der Herzfrequenzvariabilität [15, 18]. Die Baroreflexsensitivität ist auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ver-

mindert. Dies ist wahrscheinlich auf eine erhöhte Aktivität des peripheren Chemoreflexes zurückzuführen [12, 19].

Praktische Anwendung auf der Intensivstation: Die Messung der Baroreflexsensitivität ist eine einfache Technik, die die Aktivität des Baroreflexes bei der Blutdruckregulation bestimmt. Die Messung dieser Größe kann durch die Phenylephrin-Methodik auch in der Postinfarktperiode sicher durchgeführt werden [15, 20]. Eine ausführliche Darstellung der praktischen Meßmethodik ist bei Hohnloser [17] zu finden. Katecholamine können allerdings die Reproduzierbarkeit dieser invasiven Methodik beeinflussen. Deshalb erscheint es notwendig, die Behandlung mit Katecholaminen vor dem Test zu stoppen oder nicht-invasive Methoden wie die Berechnung des α -Index zu benutzen. Die Kompatibilität der Ergebnisse zwischen invasi-

Tab. 2 Normwerte der invasiven und noninvasiven Baroreflexsensitivität

Phenylephrin-Methodik (invasiv)		Nichtinvasive Baroreflexsensitivität		
Kollektiv [15, 16, 17]		Kollektiv	α -LF/ α -HF (ms/mmHg)	Zum Vergleich BRS nach PE-Methode (gleiches Kollektiv, ms/mmHg)
Herzgesunde	13–18 ms/mmHg	nach AMI [13]	11,8±6,0/ 11,6±8,2	9,1±5,3
nach AMI	7–9 mmHg	nach AMI [14]	10,29±7,2/ 12,25±11	10,2±6,3 10,2±6,4
signifikant pathologisch (unabhängig vom Kollektiv)	<3 ms/mmHg	CHF (peak O ₂ 18,7±5,6 ml/kg/min, NYHA 2,4±0,5) [12]	3,74±2,86 (nur α -LF)	3,45±2,22
α -LF/ α -HF	α -Index aus dem high-frequency- oder low-frequency-Band der Herzfrequenzvariabilität errechnet	CHF BRS PE NYHA		Chronische Herzinsuffizienz Baroreflexsensitivität Phenylephrin New York Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt			

Tab. 3 Normwerte für die verschiedenen Formen der Chemoreflexsensitivität

CRS	Autor	Kollektiv	Normwerte
peripher hypoxisch	[12]	CHF (peakO ₂ 18,7±5,6 ml/kg/min, NYHA 2,4±0,5)	0,72±0,36 l/min/%SaO ₂
peripher hypoxisch	[34]	Herzgesunde CHF (peakO ₂ 18,4±4,8 ml/kg/min)	0,29±0,06 l/min/%SaO ₂ 0,60±0,38 l/min/%SaO ₂
peripher hypoxisch zentral hyperkapnisch	[48]	CHF (peakO ₂ 18,0±0,6 ml/kg/min)	0,746±0,104 l/min/%SaO ₂ 2,966±0,283 l/min/mmHg
peripher hypoxisch peripher hyperkapnisch zentral hyperkapnisch	[21]	CHF (peakO ₂ 16,6±0,9 ml/kg/min) Herzgesunde	0,71±0,08 l/min/%SaO ₂ 0,39±0,04 l/min/mmHg 3,15±0,40 l/min/mmHg 0,293±0,06 l/min/%SaO ₂ 0,31±0,05 l/min/mmHg 2,02±0,25 l/min/mmHg
kardiale arterielle CRS	[7]	Herzgesunde	3,64±0,77 ms/mmHg
kardiale venöse CRS	[16]	Patienten mit kardialer Grunderkrankung ohne überlebten plötzlichen Herztod Patienten nach überlebtem plötzlichem Herztod (Z. n. CPR)	6,75±6,79 ms/mmHg 2,49±1,86 ms/mmHg

CRS Chemoreflexsensitivität
CHF Chronische Herzinsuffizienz
NYHA New York Heart Association
CPR Kardiopulmonale Reanimation

ver und nicht-invasiver Methodik wird zur Zeit kontrovers diskutiert [13, 14].

Chemoreflexsensitivität

Methodik: Die Stimulation der Chemorezeptoren produziert sowohl respiratorische als auch kardiovaskuläre Effekte. Deshalb wird zwischen der respiratorischen (peripher hypoxisch, peripher hyperkapnisch und zentral hyperkapnisch) und der kardialen Chemoreflexsensitivität unterschieden. Die periphere hypoxische Chemoreflexsensitivität wird durch den „Transient hypoxic ventilatory response test“ [21] ermittelt, wobei die maximale Ventilationsantwort gegen die geringste Sauerstoffsättigung im Intervall nach Inhalation von Stickstoff aufgetragen wird. McClean et al. stellten eine einfache Methodik zur Bestimmung der peripheren hyperkapnischen Chemoreflexsensitivität vor, indem sie das Verhältnis zwischen der verstärkten Ventilation und dem veränderten endexpiratorischen PCO₂ nach einem Atemzug Kohlendioxid bildeten [22]. Die CO₂-Rebreathing Technik wird zur Ermittlung der zentralen Chemoreflexsensitivität benutzt [23], indem der Regressionskoeffizient zwischen Atemminutenvolumen und endexpiratorischem PCO₂ gebildet wird.

Die kardiale Chemoreflexsensitivität ist ein Parameter, der entweder als Verhältnis der Herzintervalländerungen

gegen den Abfall des PaO₂ oder des Anstiegs des Herzintervalls gegen den venösen PvO₂ berechnet wird [16, 24, 25]. Da die Atmung die Berechnung dieses Parameters durch die Aktivierung der pulmonalen Dehnungs-Rezeptoren beeinflusst, sollte die kardiale Chemoreflexsensitivität unter kontrollierter Atmung gemessen oder die unter freier Atmung berechneten Werte hinsichtlich des Atemmusters korrigiert werden [26, 27].

Normwerte: Da in den einzelnen Studien jeweils nur geringe Fallzahlen analysiert wurden und große prospektive Untersuchungen noch fehlen, gibt es bislang keine allgemeingültigen Normwerte. In Tabelle 3 sind die in verschiedenen kleineren Studien ermittelten Werte für die Chemoreflexsensitivität dargestellt.

Klinische Anwendung: Die Messung der respiratorischen Chemoreflexsensitivität wird zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz genutzt. Eine erhöhte hypoxische Chemoreflexsensitivität führt zum erhöhten Sympathikotonus und damit zur Unterdrückung des Baroreflexes [12]. Dies kann das von Chua et al. [19] gefundene Phänomen erklären, daß eine erhöhte Inzidenz von ventrikulären Tachykardien mit einer verstärkten hypoxischen Chemoreflexsensitivität verbunden ist. Hennersdorf et al. [16, 24] konnten zeigen, daß die kardiale Chemoreflexsensitivität ein sehr sensibler Marker zur Vorhersage von

ventrikulären Tachykardien war. Dieser Effekt scheint nicht primär auf eine Verlängerung des QT-Intervalls zurückzuführen zu sein, da die Aktivierung der Chemorezeptoren zu keiner signifikanten Veränderung des QT-Intervalls führt [28].

Praktische Anwendung auf der Intensivstation: Die beschriebenen Methoden sind wertvolle Hilfsmittel zur Identifikation der Pathogenese von Erkrankungen wie z. B. der chronischen Herzinsuffizienz, des plötzlichen Herztodes oder des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), weil sie den Einfluß des sympathischen Nervensystems auf das kardiorespiratorische System messen. Sie sind somit wahrscheinlich ein wertvolles Werkzeug für die Risikostratifizierung bei kritisch kranken Patienten. Die praktische Messung der Chemoreflexsensitivität wurde von Schmidt et al. [7] ausführlich beschrieben.

Die Anwendung auf der Intensivstation ist zur Zeit limitiert, da diese Patienten den starken Atemstimulus einer Hypoxie nicht tolerieren. Wir sind deshalb zur Zeit bemüht, die von Hennersdorf et al. [16, 24] vorgestellte Methodik der Messung der kardialen Chemoreflexsensitivität auch für Intensivpatienten anwendbar zu machen.

Die Anwendung der Diagnoseparameter der autonomen Funktion auf der Intensivstation

Eine autonome Dysfunktion ist bei vielen Krankheiten auf der Intensivstation zu registrieren: bei schwerer Herzinsuffizienz, schweren Kopf- und Hirnschädigungen, Guillain-Barré-Syndrom, Leberinsuffizienz, metabolischer Entgleisung, Sepsis und Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODS).

Sepsis und MODS sind besonders stark mit einer autonomen Dysfunktion assoziiert [29]. Endotoxin kann bei gesunden Probanden eine reversible Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität hervorrufen [30]. Diese Beobachtung in Verbindung mit einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität bei Intensivpatienten ließ Godin und Buchmann die Hypothese aufstellen, daß eine „Entkopplung biologischer Oszillatoren“ zur Ausbildung und Unterhaltung eines MODS beitragen könnte [6].

Herzfrequenzvariabilität

Obwohl die Analyse der Herzfrequenzvariabilität ein sehr sensitives Werkzeug zur Analyse der autonomen Funktion bei Intensivpatienten ist, gibt es bisher nur wenige Studien, die sich mit deren Anwendung auf der Intensivstation beschäftigen.

Goldstein et al. [31] fanden eine negative Beziehung zwischen den Spektren der Herzfrequenzvariabilität und der Krankheitsschwere bzw. der Prognose bei 135 Patienten einer pädiatrischen Intensivstation [31]. Es konnte

außerdem gezeigt werden, daß die Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei 37 pädiatrischen Patienten mit akuten Hirnschädigungen eine höhere Überlebenschance vorhersagen konnte [32]. Allen et al. [33] untersuchten die Beziehung zwischen der Herzfrequenzvariabilität und der Krankheitsschwere bei Neugeborenen und konnten zeigen, daß diese Parameter eng miteinander korrelierten. Ponikowski et al. [34] demonstrierten, daß ein diskreter VLF-Rhythmus im Spektrum der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf eine erhöhte Chemoreflexsensitivität zurückzuführen ist und zur Arrhythmogenese bei diesem Patientenkollektiv beiträgt [34].

Piepoli et al. wiesen das Fehlen des LF-Bandes der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten im septischen Schock nach [35]. Kennedy beschreibt die Analyse dieses Parameters als wichtigen prognostischen Marker bei Intensivpatienten [36]. Hogue et al. [37] zeigten, daß eine autonome Dysfunktion (reduzierte Herzfrequenzvariabilität) bei Patienten nach Herzchirurgie zu registrieren ist. Patienten mit perioperativer stiller Myokardischämie hatten postoperativ einen längeren Rückgang der vagalen Aktivität, die durch eine Verminderung der HF-Power gekennzeichnet war [38].

Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität in Sepsis und MODS charakterisiert die autonome Dysfunktion und einen Verlust der autonomen Balance bei diesem Krankheitsbild. Winchell et al. konnten zeigen, daß sie von einem 13fachen Anstieg der Letalität von Intensivpatienten begleitet ist [39]. Eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität, die mit der Schwere der Krankheit korreliert, wurde bei Sepsispatienten beschrieben [2, 6, 11]. Die Gabe von Endotoxin kann bei gesunden Probanden ebenfalls die Herzfrequenzvariabilität vermindern [30].

Das normale Herzfrequenzvariabilitäts-Spektrum ist bei Patienten mit septischen MODS im Vergleich zur Kontrollgruppe eingeschränkt, wobei diese Verminderung der Herzfrequenzvariabilität nicht vordergründig auf die Gabe von Katecholaminen zurückzuführen ist [11].

Wir haben untersucht, ob die Sepsis oder aber das MODS die Hauptdeterminante der autonomen Dysfunktion in diesem Patientenkollektiv ist. Dazu wurde die Herzfrequenzvariabilität retrospektiv in Holter-EKG's von 22 Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS untersucht. Patienten mit einem APACHE II Score ≥ 24 hatten per definitionem ein MODS. In dieser Patientengruppe mit MODS diskriminierte ein Punktwert ≥ 12 Patienten des Sepsis-Scores nach Elebute und Stoner mit septischem MODS von denen nichtseptischem MODS (Sepsis Score < 12). 6 Intensivpatienten mit einem APACHE II Score < 24 und einem Sepsis-Score < 12 bildeten die nichtseptische, nicht-MODS Kontrollgruppe. Die Herzfrequenzvariabilität war bei Patienten mit septischem und nicht-septischem MODS im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert, während keine signifikante Differenz zwischen den septischen und nicht-septischen MODS-Patienten auftrat [11].

Diese retrospektive Studie mit 22 Patienten mit septischem und nicht-septischem MODS spricht dafür, daß die Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität mit dem APACHE II Score und dem Glasgow Coma Score korreliert, aber nicht mit dem Sepsis Score.

Wir schlußfolgern daraus, daß eine Einschränkung der Herzfrequenz mit der Schwere des MODS besser korreliert als mit der Sepsis. Der Grund der beeinträchtigten autonomen Funktion bei Intensivpatienten ist wahrscheinlich eine Einschränkung sowohl in der Sympathikus- als auch der Parasympathikusaktivität. Dies ist ein Phänomen, das im Gegensatz zur sympathischen Überaktivität bei chronischer Herzinsuffizienz steht [11]. Wir überprüfen zur Zeit die Ergebnisse dieser Studie prospektiv.

Anästhetika und Sedativa üben einen unterschiedlichen Einfluß auf die sympathisch-vagale Balance aus, der durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität beschrieben werden kann. So wird durch die Gabe von Midazolam der LF-Anteil (s.o.) der Herzfrequenzvariabilität abgesenkt und die HF-Komponente erhöht (Sympathikusdeaktivierung) [40], während die Applikation von Ketamin eine umgekehrte Reaktion hervorruft (Sympathikusaktivierung) [41]. Propofol-Anästhesie reduziert vor allem die Sympathikusaktivität, während der Parasympathotonus nur in einem geringeren Maße vermindert wird [42].

Baroreflexsensitivität

Verschiedene Anästhetika, wie zum Beispiel Isofluran, Methohexitone und Propofol, können die Baroreflexsensitivität unterdrücken [43, 44]. Auch Lokalanästhetika rufen systematische toxische Effekte hervor und beeinträchtigen damit die Baroreflexsensitivität [45]. Die Abschwächung dieses Reflexes ist bei chronischer Herzinsuffizienz gut dokumentiert und wahrscheinlich auf eine erhöhte Chemoreflexsensitivität zurückzuführen [12, 46]. es gibt allerdings bislang keine Daten für septische oder MODS-Patienten.

Chemoreflexsensitivität

Eriksson [47] dokumentierte, daß nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien wie Atracurium, Pancuronium, Vecuronium in der Lage sind, die hypoxische Chemoreflexsensitivität zu vermindern. Chua et al. [21] fanden eine erhöhte periphere hypoxische und zentrale hyperkapnische Chemoreflexsensitivität bei chronischer Herzinsuffizienz, die durch die Gabe von Dihydrocodein unterdrückt werden kann [48]. Der VLF-Rhythmus, der bei chronischer Herzinsuffizienz auftritt, ist wahrscheinlich auf eine erhöhte hypoxische Chemoreflexsensitivität zurückzuführen, welche durch die Inhalation von Sauerstoff vermindert werden kann [49]. Das Entladungsmuster der Chemorezeptoren bei Sepsis und MODS ist noch unbekannt.

Die Rolle des autonomen Nervensystems bei Krankheiten, die eine Intensivbehandlung erfordern

COPD/ARDS

Bei hypoxischen Patienten mit respiratorischer Insuffizienz kann Almitrin-Bismesylat, ein selektiver Stimulator der peripheren Chemorezeptoren, deren Aktivität erhöht und das Ventilations-Perfusions-Verhältnis bei hypoxischen Patienten verbessert, den arteriellen PO_2 erhöhen und den PCO_2 absenken. Deshalb wird es zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sowie als Atemstimulans nach einer Überdosis von Anästhetika eingesetzt. Außerdem können durch dieses Medikament kardiovaskuläre Effekte wie positive Chronotropie und negative Dromotropie sowie ein Blutdruckanstieg hervorgerufen werden [50]. Einige Autoren beschreiben auch die Verwendung von Almitrin-Bismesylat zur verbesserten Oxygenierung von Patienten mit akuten respiratorischen Erkrankungen [51]. Joliet et al. [52] konnten die beste Oxygenierung bei ARDS-Patienten durch Kombination der Bauchlage, der Gabe von NO und Almitrin-Bismesylat erzielen.

Chronische Herzinsuffizienz

Kardinalsymptome der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz sind u. a. Dyspnoe und Belastungsintoleranz. Diese sind teilweise auf eine erhöhte ventilatorische Chemoreflexsensitivität zurückzuführen, die zum Anstieg der Sympathikusaktivität und zur Unterdrückung des Baroreflexes führt. Chua et al. [19, 21, 34] konnten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine erhöhte hypoxische und zentral hyperkapnische Chemoreflexsensitivität nachweisen, die eine erhöhte respiratorische Antwort zur Folge hatte. Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität zeigte bei diesem Patientenkollektiv einen VLF-Gipfel und eine verminderte LF-Power [19, 21, 34]. Patienten mit Herzinsuffizienz, die durch eine verminderte Baroreflexsensitivität charakterisiert waren, hatten eine erhöhte Arrhythmieinigung. Hyperoxie verbesserte die autonome Funktion: die Chemoreflexsensitivität fiel und die Baroreflexsensitivität stieg, der VLF-Gipfel verschwand [12, 19, 21, 34, 49]. Auch die Gabe von Dihydrocodein hatte einen positiven Effekt: die hypoxische und zentral hyperkapnische Chemoreflexsensitivität sanken, und die Belastungstoleranz wurde erhöht [48].

Guillian-Barré-Syndrom

Diese Erkrankung ist durch eine akute Entzündung gekennzeichnet, die zur Demyelinisierung und zum Verlust von Nervenbahnen führt. Dadurch entsteht eine kardiovaskuläre Instabilität, die durch einen labilen Blutdruck

und kardiale Arrhythmien gekennzeichnet ist. Zusätzlich tritt durch die Beeinträchtigung der respiratorischen Muskeln noch ein ventilatorisches Versagen ein [53]. Eine Einschränkung der respiratorischen Herzfrequenzvariabilität beatmeter Guillian-Barré-Patienten wurde von Pfeiffer et al. [54] dokumentiert. Der Einsatz der oben beschriebenen autonomen Marker bei Guillian-Barré-Patienten könnte schon in naher Zukunft neue Resultate hinsichtlich Prognose und Behandlungsstrategien hervorbringen.

- 1) Besteht eine Beeinträchtigung der Baroreflex- oder Chemoreflexsensitivität bzw. anderer autonomer Marker?
- 2) Ist die Beeinträchtigung der Herzfrequenzvariabilität auf die Anwendung von Medikamenten zurückzuführen?
- 3) Können unsere Behandlungsstrategien die Reduktion der Herzfrequenzvariabilität aufheben?
- 4) Ist die Reduktion der Herzfrequenzvariabilität durch Sepsis oder MODS hervorgerufen? Falls dies zutrifft, durch welches Organsystem?

Perspektiven bei Sepsis und MODS

Offene Fragen

Die Reduktion der Herzfrequenzvariabilität bei septischen und nichtseptischen MODS-Patienten zeigt eine Beeinträchtigung der autonomen Funktion an, welche relevant für die Prognose dieser kritisch kranken Patienten sein könnte. Um diese Effekte richtig bewerten zu können, müssen folgende Fragen beantwortet werden:

*Gestörte Herzfrequenzvariabilität:
Veränderte Aktivität von Sympathikus/Parasympathikus
versus gestörte Signaltransduktion*

Sepsis und MODS sind durch ein komplexes Netzwerk von Mediatoren und Toxinen (Abb. 3) charakterisiert, welche die Reflexbögen auf verschiedenen Ebenen beeinflussen können: afferent, zentral, efferent. Auch eine verminderte Ansprechbarkeit der Organe und Zellen auf verschiedene Stimuli sollte in Betracht gezogen werden. Bakteriell

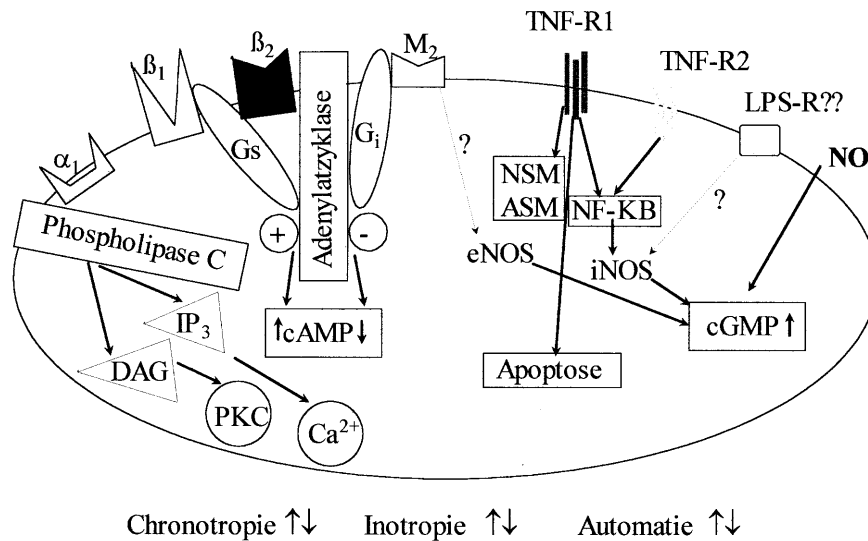


Abb. 3 Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion in Kardiomyozyten. Die kontraktile Eigenschaften der Herzmuskelzelle werden sowohl durch adrenerge und cholinerge Stimuli als auch durch TNF-α, Endotoxin und NO (sowie zahlreiche andere Mediatoren) moduliert. Während beide TNF-Rezeptorsubtypen auf Kardiomyozyten bereits nachgewiesen wurden, ist der Endotoxinrezeptormechanismus an der Herzmuskelzelle noch Gegenstand der Forschung. Zu den pleiotropen Wirkungen von TNF-α an der Herzmuskelzelle gehören auch Interaktionen mit den adrenergen Kaskaden. Nach chronischer Züchtung von neonatalen Rattenkardiomyozyten in TNF-α-haltigem synthetischen Medium kommt es zu folgenden Reaktionen: β₁-Rezeptoren ↓, G_{sα} ↑, G_{iα} ↑, G_β ↑, Adenylatzyklase-Aktivität ↑, α₁-vermittelte IP₃-Produktion ↓, Ca²⁺-Transient ↓ [55].

NO	Stickoxid	M ₂	muscarinerge Rezeptor Typ 2
eNOS	endotheliale (konstitutive) Stickoxidsynthase	TNF-R1	TNF Rezeptor Typ 1 (p55)
iNOS	induzierbare Stickoxidsynthase	TNF-R2	TNF Rezeptor Typ 2 (p75)
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat	LPS-R	unklarer Endotoxinrezeptormechanismus
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat	NSM	neutrale Sphingomyelinase
G _s	stimulatorisches G-Protein	ASM	saurer Sphingomyelinase
G _i	inhibitorisches G-Protein	NF-KB	nukleärer Faktor kappa B
α ₁	α ₁ -Adrenozeptor	DAG	Diacylglycerol
β ₁	β ₁ -Adrenozeptor	IP ₃	Inositoltriphosphat
β ₂	β ₂ -Adrenozeptor	PKC	Proteinkinase C

Endotoxin und einige Exotoxine können einerseits direkte Effekte auf Kardiomyozyten ausüben (negative Inotropie, chronotrope Wirkungen), sie stimulieren aber auch die Abgabe von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 (IL-1) aus Monozyten und anderen Zellspezies. Einige dieser Toxine können in vitro auch direkte Effekte auf die Kardiomyozyten ausüben. TNF- α ist wahrscheinlich das bedeutendste kardiodepressive Zytokin bei Sepsis und MODS. Wie in vitro-Studien zeigen, besteht eine komplexe Interaktion von TNF- α mit dem Herzen [55–57]. Das experimentell untermauerte Konzept der Kardiodepression durch TNF- α schließt die Induktion einer iNOS bei höheren TNF- α -Konzentrationen mit konsekutiver Stimulation der Guanylat-Zyklase und einer Erhöhung des Second Messengers cGMP (zyklisches Guanosin Monophosphat) ein. Geringere, pathophysiologisch relevante Konzentrationen von TNF- α führen dagegen über NO-unabhängige Wege zur Kardiodepression. Die Effekte von TNF- α auf das Herz unterliegen unterschiedlichen Kinetiken: Schnell auftretende kardiodepressive Effekte schließen die Freisetzung von Ceramid und die Unterdrückung des Kalziumtransienten ein. Chronische Behandlung mit TNF- α unterdrückt die Synthese von Präkursoren des Phosphoinositol-Stoffwechselweges (IP₃: Inositoltriphosphat) und inhibiert die Pyruvatdehydrogenase und mitochondriale Aktivität [55–57].

Ob sekundäre Zytokine, die durch TNF- α in Kardiomyozyten induziert werden, zur Kardiodepression beitragen oder auch die Pfade der Apoptose, die durch TNF- α aktiviert werden, ist zur Zeit unbekannt. Zusätzliche negativ inotrope Kaskaden bei Sepsis und MODS werden

durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und den kardiodepressiven Faktor (CDF), welcher den Kalziumeinwärtsstrom in Kardiomyozyten hemmt, angestoßen [56, 57].

*Spontan kontrahierende Kardiomyozyten:
ein Modell der gestörten Herzfrequenzvariabilität
bei MODS?*

Die Resultate unserer retrospektiven Untersuchungen der Herzfrequenzvariabilität bei Sepsis und MODS (siehe oben) zeigen einen Abfall sowohl der kardialen sympathischen als auch der vagalen Aktivität [11]. Dies steht im Gegensatz zur sympathischen Hyperaktivität, wie wir sie zum Beispiel bei der chronischen Herzinsuffizienz finden [12].

Es ist bekannt, daß die Interferenz der Mediatoren oder Toxine mit der zellulären Signaltransduktion (Abbildung 3) sich als eine verstärkte oder verminderte Reflexantwort, die zur Beeinträchtigung der autonomen Balance führt, auswirkt [55, 57]. Diese Form der Reflexdysfunktion kann experimentell nachgeahmt werden, indem für spontan kontrahierende Kardiomyozyten ein Spektrum der Schlagaktivität erstellt wird, welches analog zur Methodik, die auch bei kritisch Kranken angewendet wird, ausgewertet werden kann (Abbildung 4). Die Wirkungen von Transmittern und Mediatoren können durch die Kultivierung solcher Zellen im Beisein von Transmittersubstanzen wie z. B. Noradrenalin oder gleichzeitige Gabe von Mediatorsubstanzen untersucht werden. Dadurch ist es möglich, die der autonomen Dysfunktion zugrunde liegenden Mechanismen zu analysieren.

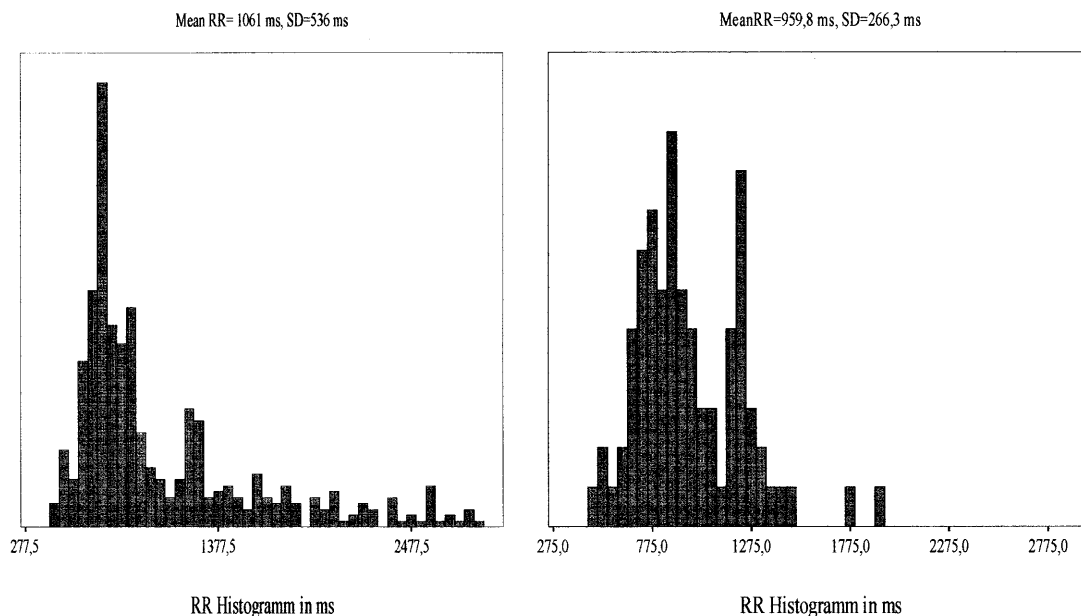


Abb. 4 Herzfrequenzspektren zweier spontan schlagender neonataler Rattenkardiomyozyten in serumfreier Kultur, fotooptisch abgeleitet und aufgenommen [55]. Es wurden die Schlag-zu-Schlag-Intervalle von 100 aufeinanderfolgenden Schlägen ausgewertet.

Tab. 4 Übertragung von typischen Parametern der Herzfrequenzvariabilität auf die Schlagfrequenzvariabilität von Kardiomyozyten [55]

Parameter	Kontrolle ↔ ET	p (t-Test)	Kontrolle ↔ TNF- α	p (t-Test)
BI \pm SE (ms)	987 \pm 212 ↔ 844 \pm 155	0,1	792 \pm 760 ↔ 803 \pm 881	0,8
pNN50 \pm SE	0,31 \pm 0,1 ↔ 0,2 \pm 0,2*	0,03	0,4 \pm 0,24 ↔ 0,23 \pm 0,3	0,12
RMSSD \pm SE	81 \pm 33 ↔ 61 \pm 52	0,08	128 \pm 107 ↔ 81 \pm 104	0,4

Isolierte, spontan schlagende Kardiomyozyten von 3 unabhängigen Präparationen wurden in serumfreiem Medium mit Endotoxin (1 μ g/ml, 24 h), TNF- α (20 ng/ml, 24 h) oder ohne Zusätze kultiviert und 1800 Schläge pro Präparation mit einem fotooptischen System analysiert.

BI Schlagintervall

ET Endotoxin

pNN50 Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorangehenden Intervall

RMSSD Root mean square standard deviation (Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der mittleren quadratischen Abweichung aufeinanderfolgender NN-Intervalle)

Die Schlagfrequenzvariabilität von Kardiomyozyten wird durch die Kultivierung im Beisein von Endotoxin ähnlich wie die Herzfrequenzvariabilität nach Gabe von Endotoxin bei Gesunden deutlich beeinträchtigt [58]. Zur Vergleichbarkeit werden die Parameter der Herzfrequenzvariabilität von Patienten dazu auf das zelluläre Modell übertragen (Tabelle 4). Es konnte somit gezeigt werden, daß der Effekt der Einschränkung der Schlagfrequenzvariabilität durch Endotoxin offensichtlich in diesem Modell nicht über TNF- α vermittelt wird (Tabelle 4, [59]).

Erfolg gekrönt. Die diesen Therapien zugrundeliegende pathophysiologische Vorstellung wertet allerdings die isolierte Organdysfunktion als Ursache eines MODS. Neue Konzepte wie die der „Entkopplung biologischer Oszillatoren“ [6] berücksichtigen die Rolle der Organinteraktion bei der Ausbildung eines MODS. Die oben vorgestellten Meßmethoden erlauben eine qualitative und quantitative Beurteilung der neuronalen Komponenten des körpereigenen Kommunikationsnetzes und sind deshalb eine Möglichkeit, die Rolle der autonomen Dysfunktion bei der Ausbildung eines MODS zu erkennen. Aus dem Wissenszugewinn zur Beeinflussung der autonomen Funktion könnte sich vielleicht in Zukunft eine neue Behandlungsstrategie des MODS ableiten [7].

MODS: Summe des isolierten Versagens einzelner Organe oder auch der gestörten Organinteraktion?

Die antiinflammatorischen Behandlungsstrategien für Sepsis und MODS waren in den letzten Jahren nicht von

Literatur

- Winchell RJ, Hoydt DB (1997) Analysis of heart-rate-variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *J Trauma* 43(6):927–933
- Garrard CS, Kontoyannis DA, Piepoli M (1993) Special analysis of heart rate variability in sepsis syndrome. *Clin Auton Res* 3:5–13
- Witthaut R, Werdan K, Schuster HP (1998) Multiorgandysfunktions-Syndrom und Multiorganversagen. Diagnose, Prognose und Therapiekonzepte. *Internist* 39(5):493–501
- Müller-Werdan U (1998) Akute septische Kardiomyopathie. *Internist* 39(5):467–478
- Burtin P, Bollaert PE, Feldmann L et al. (1994) Prognosis of stroke patients undergoing mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 20:32–36
- Godin PJ, Buchmann TG (1996) Uncoupling of biological oscillators: A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 24:1107–1116
- Schmidt H, Heinroth K, Werdan K: Autonomic dysfunction in critically ill patients. In: Vincent J-L (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1999. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Milan, Paris, Santa Clara, Singapore, Tokyo, 417–536
- Board of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) *Eur Heart J* 17:354–381
- Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK (1995) RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 91:1936–1944
- Malik M (1998) Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 13:36–44
- Heinroth KM, Kuhn C, Stache N, Witthaut R, Müller-Werdan U, Werdan K, Prondzinsky R (1999) Eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit septischem und nichtseptischem Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom. *Intensivmed.* 36:436–445
- Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Volterrani M, Colombo R, Mazzuero G, Giordano A, Coats AJS (1997) Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation* 96:2586–2594
- Maestri R, Pinna GD, Mortara AM, La Rovere MT, Tavazzi L (1998) Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: comparison of spectral and phenylephrine techniques. *JACC* 31:344–351

14. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A, Massari F, Ligurgo L, Forleo C, Balducci C, Lombardi F, Rizzon P (1998) Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation* 97: 1362–1367
15. La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara AM, Schwartz PJ (1988) Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351: 478–484
16. Hennersdorf M, Perings C, Kristovic M, Dees H, Hillebrand S, Holz B, Vester EB, Strauer BE (1997) Chemoreflex and baroreflex sensitivity among patients with survived sudden cardiac death. *Z Kardiol* 86, 196–203
17. Hohnloser S (1999) Untersuchung der Barorezeptorenfunktion. *Dt Arztebl* 96: A1716–1719
18. Bigger Jr JT, La Rovere MT, Steinmann RC, Fleiss JL, Rottman JN, Rolnitzky LM, Schwartz PJ (1989) Comparison of baroreflex sensitivity and heart rate variability after myocardial infarction. *JACC* 14: 1511–1518
19. Chua TP, Ponikowski PP, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Piepoli M, Coats AJS (1997) Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J* 18: 480–486
20. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, Cripps TR, Malik M, Ward De, Camm AJ (1992) Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 68(129): 137–140
21. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AU (1996) Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *JACC* 27: 650–657
22. McClean PA, Philippon EA, Martinez D, Zamel N (1988) Single breath of CO₂ as a clinical test of the peripheral chemoreflex. *J Appl Physiol* 64: 84–89
23. Read DJC (1966) A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 16: 20–32
24. Hennersdorf M, Perings C, Hillebrand S, Holz B, Vester EG (1998) Chemoreflex sensitivity in patients with prior myocardial infarction with and without ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 96 (8, Suppl.): 130 (Abst)
25. Opitz H, Peschel T, Schmidt H (1996) Influence of systemic hypoxia and hypercapnia on cardiovascular parameters – noninvasively assessed in humans. *Scripta Medica* 67(2): 31–38
26. Schmidt H, Opitz H, Peschel T, Francis D, Rauchhaus M, Werdan K (1998) The cardiac chemoreflex sensitivity measurement is impaired by respiration. *Intensive Care Med* 24 (Suppl. 1): 520 (Abst)
27. Schmidt H, Opitz H (1999) Die kardiale Chemoreflexsensitivität in Abhängigkeit von verschiedenen Formen der Atmung. *Z Kardiol* 88 (1): in press
28. Schmidt HB, Rauchhaus M, Schmidt DS, Opitz H, Coats AJS, Werdan K (1999) Does the chemoreflex sensitizer almitrine impair the cardiac de- and repolarisation properties (QT-interval)? *Intensive Care Med* 25 (Suppl. 1): 367 (Abst.)
29. Müller-Werdan U, Schumann H, Fuchs R, Reithmann C, Loppnow H, Koch S, Zimny-Arndt U, Chang He, Darmer D, Jungblut P, Stadler J, Holtz J, Werdan K (1997) Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is cardiodepressant in pathophysiologically relevant concentrations without inducing inducible nitric oxide-(NO)-synthetase (iNOS) or triggering serious cytotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 29: 2915–2923
30. Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM et al. (1996) Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized crossover trial. *Crit Care Med* 24: 1117–1124
31. Goldstein B, Fiser DH, Kelly MM, Mickelsen D, Ruttimann U, Pollack MM (1998) Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome. *Crit Care Med* 26(2): 352–357
32. Goldstein B, Kempinski MH, DeKing D, Cox C, DeLong DJ, Kelly MM, Woolf PD (1996) Autonomic control of heart rate after brain injury in children. *Crit Care Med* 24(2): 234–240
33. Allen CE, Menke JA, Hayes J (1995) Nonlinearity of heart rate in the neonate. *Am J Perinatol* 12(2): 116–121
34. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Amadi AA, Harrington D, Webb-Peploe K, Volterrani M, Colombo R, Mazzueo G, Giordano A, Coats AJS (1997) Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol* 272 (Heart Circ Physiol 41): H438–H447
35. Piepoli M, Gerrard C, Kontojannis D, Bernadi L (1995) A restored sympathetic modulation to the heart and peripheral circulation. *Intensive Care Med* 21: 112–119
36. Kennedy HL (1998) Heart rate variability – a potential, noninvasive prognostic index in the critically ill patient. *Crit Care Med* 26(2): 213–214
37. Hogue Jr CW, Stein PK, Apostolidou I, Lappas DG, Kleiger RE (1994) Alterations of temporal pattern of heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery. *Anaesthesiol* 81(6): 1356–1364
38. Dworschak M, Gasteiger P, Rapp HJ, van Ackern K (1997) Perioperative myocardial ischemia is associated with a prolonged cardiac dysfunction after non-cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 41(10): 1247–1256
39. Winchell RJ, Hoyt DB (1996) Spectral analysis of heart rate variability in the ICU. *J Surg Res* 63: 11–16
40. Kawamoto M, Shimokawa A, Takasaki M (1995) Effects of midazolam on heart rate variability during surgery under spinal anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 23(4): 464–468
41. Komatsu T, Sing PK, Kimura T, Nishiwaki K, Bando K, Shimada Y (1995) Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can J Anaesth* 42(11): 1003–1009
42. Deutschman CRS, Harris AP, Fleisher LA (1994) Changes in heart rate variability under propofol anaesthesia: a possible explanation for propofol induced bradycardia. *Anaesth Analg* 79(2): 373–377
43. Sellgren J, Biber B, Henriksson BA, Martner J, Ponten J (1992) The effects of propofol, methohexitone and insoflurane on the baroreceptor reflex in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 36(8): 784–790
44. Sellgren J, Ejnell H, Elam M, Ponten J, Wallin BG (1994) Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anaesthesiol* 80(4): 534–544
45. Watanabe Y, Dohi S, Iida H, Ishiyama T, Tashiro T, Shimonaka H (1995) The effects of systemic bupivacaine on baroreflex sensitivity in dogs. *Masui* 44(8): 1097–1101
46. Pratt NG (1995) Pathophysiology of heart failure: neuroendocrine response. *Crit Care Nurs Q* 18(1): 22–31
47. Eriksson LI (1996) Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand* 40(5): 520–523
48. Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Poole-Wilson PA, Coats AJS (1997) Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *JACC* 29: 147–152

49. Ponikowski P, Chua TP, Amadi AA, Piepoli M, Harrington D, Volterrani M, Colombo R, Mazzuero G, Giordano A, Coats AJS (1996) Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR interval variability in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 77: 1320–1326
50. Schmidt H, Opitz H, Peschel T, Francis D, Rauchhaus M, Werdan K (1998) Does almitrine-bismesylate elicit acute cardiovascular effects? *Intensive Care Med* 24 (Suppl. 1):43 (Abst)
51. Muret J, Clavier N, Beloucif S, Payen D (1997) Intubation and mechanical ventilation avoided by using almitrine bismesylate in an acute hypoxemic pneumonia. *Intensive Care Med* 23: 1008–1012
52. Jolliet P, Bulpa P, Rith M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet JC (1997) Additive beneficial effects of the prone position, nitride oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 25: 786–794
53. Hund EF, Borel CO, Cornblath DR, Hanley DF, McKhann GM (1993) Intensive management and treated of severe Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* 21 (3): 433–446
54. Pfeiffer G, Netzer J (1998) Spectral analysis of heart rate and blood pressure in Guillain-Barré patients with respiratory failure. *J Neurol Sci* 150(1):39–48
55. Müller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K (1996) Derangement of inotropic axes of the cardiomyocyte. In: Müller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K (eds.) *Cytokines and the heart: Molecular mechanisms of septic cardiomyopathy*. R.G. Landes Company, Georgetown USA, Chapman & Hall, USA, Springer, Heidelberg, 189–214
56. Müller-Werdan U, Schumann H, Loppnow H, Fuchs R, Darmer D, Stadler J, Holtz J, Werdan K (1998) Endotoxin and tumor necrosis factor- α exert a similar proinflammatory effect in neonatal rat cardiomyocytes, but have different cardiodepressant profiles. *J Mol Cell Cardiol* 30: 1027–1036
57. Müller-Werdan U, Engelmann H, Werdan K (1998) Cardiodepression by tumor necrosis factor- α . *Eur Cytokine Netw* 9: 689–691
58. Schmidt HB, Müller-Werdan U, Saworski J, Kuhn C, Heinroth KM, Werdan K (1999) Beating rate variability (BRV) of spontaneously contracting cardiomyocytes (CM) is narrowed by endotoxin (LPS) but not by TNF- α . *Intensive Care Med* 25: Suppl 1: 59 (Abst.)