

**Bestimmung linearer und nichtlinearer Komponenten der
Herzfrequenzvariabilität und der Blutdruckfluktuationen durch
sukzessive Denervierung und Isolierung des
Rattenherzens und deren pathophysiologische Beeinflussung**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Henning H a r d r a h t
geboren am 08.06.1975 in Hamburg

Gutachter 1: _____

Gutachter 2: _____

Gutachter 3: _____

Tag der öffentlichen Verteidigung: _____

<u>Inhaltsverzeichnis:</u>		Seite
	Abkürzungsverzeichnis	1
1.	Einleitung	2
2.	Grundlagen und derzeitiger Stand der Forschung	4
2.1.	Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckfluktuationen und deren Kopplungen	4
2.2.	Heutige klinische Anwendung linearer Parameter (HFV und BDF) und Einführung nichtlinearer Parameter	8
2.3.	Einfluss von Endotoxin	11
3.	Ziele der Arbeit	12
4.	Methode	13
4.1.	Versuchstiere	13
4.2.	Experimentelles Design	13
4.3.	Instrumentierung	15
4.4.	Verarbeitung der Daten und berechnete Parameter	19
4.5.	Statistische Analysen	24
5.	5. Ergebnisse	25
5.1.	Lineare Parameter der HFV	25
5.1.1.	Herzfrequenzniveau	25
5.1.2.	Zeitparameter der HFV	25
5.1.3.	Frequenzparameter der HFV	26
5.1.4.	Abfall der Autokorrelationsfunktion (ACF) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags	27
5.1.5.	Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs	28
5.1.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse zu linearen Parametern	29
5.2.	Komplexe Eigenschaften der HFV	29
5.2.1.	Abfall der Auto Mutual Information Function (AMIF) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags	29
5.2.2.	Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs	30
5.2.3.	Vergleich mit surrogaten Daten	30
5.2.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Komplexitätsparametern der HFV	31
5.3.	Lineare Eigenschaften der BDF	31
5.3.1.	Mittleres arterielles Blutdruckniveau	31
5.3.2.	Frequenzparameter der BDF	32
5.3.3.	Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags	33

	Seite	
5.3.4.	Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs	34
5.3.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse zu linearen Parametern	34
5.4.	Komplexe Eigenschaften der BDF	35
5.4.1.	Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags	35
5.4.2.	Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs	35
5.5.	Lineare Kopplungen zwischen HFV, BDF und Atembewegungen	36
5.5.1.	Maximale Kreuzkorrelation (CCF) zwischen HFV und Atembewegungen	36
5.5.2.	Maximale CCF zwischen HFV und BDF	37
5.5.3	Maximale CCF zwischen Atembewegungen und BDF	37
5.6.	Komplexe Kopplungen zwischen HFV, BDF und Atembewegungen	38
5.6.1.	Maximale Kreuztransinformation (CMIF) zwischen HFV und Atembewegungen	38
5.6.2.	Maximale CMIF zwischen HFV und BDF	39
5.6.3.	Maximale CMIF zwischen Atembewegungen und BDF	39
5.7.	Beeinflussung linearer Parameter der HFV durch Endotoxin und dessen Mediatoren	39
5.7.1.	Ergebnisse linearer Parameter nach 4h Endotoxin-Wirkung	39
5.8.	Ergebnisse linearer Parameter der HFV nach 12h Endotoxin-Wirkung	40
5.8.1.	Herzfrequenzniveau	40
5.8.2.	Zeitparameter der HFV	41
5.8.3.	Frequenzparameter der HFV	41
5.8.4.	Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags	42
5.8.5.	Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs	43
5.8.6	Zusammenfassung der Beeinflussung linearer Parameter der HFV durch Endotoxin und seine Mediatoren	43
5.9.	Beeinflussung von Parametern der Komplexität der HFV durch Endotoxin und dessen Mediatoren	43
5.9.1.	Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags	43
5.9.2.	Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs	44
5.9.3.	Einfluss von Endotoxin auf nichtlineare Eigenschaften	44
5.9.4.	Zusammenfassung der Beeinflussung von Parametern der Komplexität der HFV durch Endotoxin und dessen Mediatoren	45
5.10.	Beeinflussung linearer Parameter der BDF durch Endotoxin und dessen Mediatoren	45

	Seite
5.10.1. Mittleres arterielles Blutdruckniveau	45
5.10.2. Frequenzparameter der BDF	45
5.10.3. Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags und vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs	46
5.11. Beeinflussung komplexer Eigenschaften der BDF durch Endotoxin und dessen Mediatoren	46
5.11.1. Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags	46
5.11.2. Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs	46
5.12. Beeinflussung linearer und komplexer Kopplungen zwischen HFV, BDF und der Atmung durch Endotoxin und dessen Mediatoren	47
5.12.1. Maximale CCF zwischen HFV und Atembewegungen	47
5.12.2. Maximale CCF zwischen HFV und BDF	47
5.12.3. Maximale CCF zwischen Atembewegungen und BDF	48
5.12.4. Maximale CMIF zwischen HFV und Atembewegungen	48
5.12.5. Maximale CMIF zwischen HFV und BDF	49
5.12.6. Maximale CMIF zwischen Atembewegungen und BDF	49
5.12.7. Zusammenfassung der Beeinflussung linearer und komplexer Kopplungen von HFV, Atmung und BDF durch Endotoxin	50
6. Diskussion	51
6.1. Methodendiskussion	51
6.2. Ergebnisdiskussion	53
6.2.1. Hauptergebnisse der HFV und BDF, sowie deren Kopplungen mit den Atembewegungen	53
6.2.2. Hauptergebnisse der Endotoxin-Wirkung	65
7. Schlussfolgerungen	72
8. Ausblick	72
9. Zusammenfassung	74
10. Literaturverzeichnis	76
11. Anhang	87
Danksagung	94
Ehrenwörtliche Erklärung	95
Lebenslauf	96

Abkürzungen:

ACF: Auto Correlation Function

AMIF: Auto Mutual Information Function (Autotransinformationsfunktion)

bpm: beat per minute (Schläge pro Minute)

BDF: Blutdruckfluktuationen

CCF: Cross Correlation Function

CMIF: Cross Mutual Information Function (Kreuztransinformationsfunktion)

CVLM: Caudale Ventrolaterale Medulla

HF-Band: High Frequency Band (0,51 – 2,50 Hz)

HFQ: Herzfrequenz

HFV: Herzfrequenzvariabilität

IL: Interleukin

i.m.: intramuskulär

i.p.: intraperitoneal

IPPV: Intermittend positive pressure Ventilation

i.v.: intravenös

Kg: Kilogramm

LF-Band: Low Frequency Band (0,25 – 0,50 Hz)

mg: Milligramm

ml: Milliliter

MODS: Multi Organ Dysfunction Syndrome

NN-Intervall: Zeitintervall zwischen zwei aufeinander folgenden R-Zacken des EKG's

NO: Stickoxid

Nucl. : Nucleus

PEEP-Beatmung: Positiv End Expiratory Pressure Beatmung

RVLM: Rostro-Ventrolateraler Bereich der Medulla

RSA: respiratorische Sinusarrhythmie

SDNN: Standardabweichung aller NN-Intervalle

SIRS: systemic-inflammatory-response-syndrome

TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor Alpha

1. Einleitung

Die Herzfrequenz und die Atembewegungen, sowie der arterielle Blutdruck zeigen in ihrer Sequenz spontane Schwankungen, welche als Herzfrequenzvariabilität (HFV) (auch -fluktuationen oder -bewegungen), bzw. Blutdruckfluktuationen (BDF) (auch -variabilität) bezeichnet werden. Die physiologischen Kurzzeitschwankungen in der Herzfrequenz und im arteriellen Mitteldruck entstehen aus komplexen neurovegetativen, hämodynamischen und humoralen Steuerungen, sowie deren Rückkopplungen. Die Detailmechanismen dieser physiologischen Verbindungen (siehe stark vereinfachtes Schema Abb.2.1.) sind bis heute teilweise, aber nicht vollständig aufgeklärt. Zur Analyse dieser Mechanismen wurden bislang vorwiegend die linearen Komponenten der HFV und BDF untersucht, so dass inzwischen z.B. den verschiedenen Frequenzbändern der Leistungsspektralanalyse funktionelle Teile des autonomen Nervensystems zugeordnet werden konnten (AKSELROD et al., 1985; BERNTSON et al., 1997, s.a. Abschnitt 2.1. und 2.2.). Diese Frequenzbereiche der einzelnen Fluktuationen bezogen sich dabei auf Untersuchungen am Menschen. Bei Labortieren sind deren Frequenzen prinzipiell höher. So ordnete MALPAS (2002) den 10-sec Blutdruckwellen (0,1 Hz) des Menschen eine periodische Frequenz in der Leistungsspektralanalyse des arteriellen Blutdrucks bei Ratten von 0,4 Hz zu.

Da jedoch die einzelnen Steuerungsmechanismen sowohl hierarchisch als auch synergistisch miteinander verbunden sind und das System demnach komplex ist, enthalten dessen Komponenten nicht nur lineare, sondern auch nichtlineare Eigenschaften. Diese können allein mit linearen Analyseverfahren nicht erfasst werden.

Dementsprechend wurden in neueren Studien auch nichtlineare Eigenschaften der HFV und BDF untersucht (HOYER et al., 1996, 1998a; ZWIENER et al., 1996b, 1997; DABIERÉ et al., 1998; GONZALEZ et al., 2000; MESTIVIER et al. 2001) mit dem Ergebnis, dass nichtlineare den linearen Kennzeichnungen hinsichtlich der Erfassung sowohl physiologischer als auch pathologischer Beeinflussungen überlegen sind.

Bei zahlreichen klinischen Krankheitsbildern (siehe Abschnitt 2.2.) sind die HFV und BDF mehr oder weniger verändert und werden wegen ihrer leichten Zugänglichkeit teilweise diagnostisch genutzt. Diese Veränderungen bei recht unterschiedlichen neurologischen, internistischen u.a. Erkrankungen sind wahrscheinlich aus der

komplexen Beteiligung nervöser und kardiovaskulärer Funktionen an der HFV- und BDF-Entstehung zu erklären.

Jedoch wurden bei diesen Studien nicht die Auswirkungen und Mechanismen von klinisch relevanten Zuständen auf die linearen und nichtlinearen Komponenten der HFV und BDF und deren Kopplungen mit den Atembewegungen untersucht, wie z.B. durch Narkose, Analgosedierung und künstliche Beatmung bei Relaxierung.

Die Frage ist deshalb, in welchen dieser Situationen HFV und BDF überhaupt noch nennenswerte Amplituden aufweisen, um Veränderungen erfassen zu können, die durch die Krankheitsmechanismen selbst verursacht sind. Auch könnten z.B. durch die künstliche Beatmung neue HFV- oder BDF-Komponenten entstehen, bereits bestehende Fluktuationen verstärkt werden oder deren Kopplungen verändert werden.

Daher prüften wir den Einfluss dieser Situationen im Tiermodell und bestimmten gleichzeitig die Wege der HFV- und BDF-Vermittlung in diesen Situationen.

Die begrenzte Aufklärung der Beeinflussungsmechanismen und –wege für die HFV und BDF gilt besonders für die Situation in Narkose und Analgosedierung.

Die Erfassung der physiologischen HFV- und BDF-Vermittlung unter diesen Bedingungen ist deshalb von Interesse, um die möglichen Störmechanismen einzugrenzen, die bei diesen vielfältigen Erkrankungen Veränderungen der HFV und z.T. der BDF bewirken. Dieses ist u.a. der Fall bei zentralnervösen Störungen, bei nicht intakter autonomer Transmission und bei kardiopulmonalen Erkrankungen, bei denen unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen in der HFV- und BDF-Beeinflussung wirksam werden. Durch den eigenen Versuchsansatz im Tiermodell können diese Beiträge zwar nicht endgültig aufgeklärt, aber wesentlich eingegrenzt werden.

Deshalb versuchten wir, durch systematische autonome Blockaden und Veränderungen der respirokardialen u.a. Kopplungen (z.B. durch künstliche Beatmung, Thorakotomie) Hauptbeeinflussungen einzugrenzen. Mit der Thorakotomie sollte verringerte intrathorakal herrschende mediastinale und rechtsatriale Druckänderungen, bzw. eine verminderte mechanische pulmokardiale Kopplung, simuliert werden.

Von besonderem klinischen Interesse sind dabei weiterhin die Auswirkungen der Sepsis auf lineare und nichtlineare Parameter von HFV und BDF, da für die Sepsis

bislang kein ausreichendes Parameterspektrum im Rahmen der Verlaufsdagnostik verfügbar ist.

GODIN et al., (1996a und 1996b) stellten bei Sepsis eine verminderte nichtlineare Dynamik der HFV fest und postulierten die beteiligten Organe als Oszillatoren, welche nichtlinear miteinander gekoppelt sind. Nach ihrer Hypothese stört Endotoxin diese nichtlineare Kommunikation und führt durch eine Entkopplung der Organe voneinander zu einem Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (MODS). Diese Entkopplung der einzelnen Organe voneinander soll entscheidende Wirkungen für einen delitären Ausgang der Sepsis haben. Die Autoren prüften aber nicht direkt die Kopplungen, sondern leiteten diese nur aus der Veränderung der reduzierten HFV-Dynamik allein ab.

Vermutlich stellen lineare und nichtlineare Eigenschaften der HFV und BDF und deren Kopplungen mit den Atembewegungen aber insgesamt mögliche Parameter für eine solche Diagnostik dar, da diese wahrscheinlich die Kopplung und nichtlineare Kommunikation von Organen beschreiben, bzw. deren Entkopplung im Rahmen eines MODS aufdecken könnten.

Deshalb versuchten wir insgesamt in folgender Arbeit, mittels gleichzeitiger Analyse linearer und nichtlinearer Eigenschaften der HFV und BDF, sowie deren Kopplungen mit den Atembewegungen, deren Kurzzeitfluktuationen jeweils physiologische Strukturen und Mechanismen zuzuordnen, sowie deren Beeinflussung durch Narkose und künstliche Beatmung bei Relaxierung darzustellen.

Weiterhin untersuchten wir den Einfluss von Endotoxin auf lineare und nichtlineare Eigenschaften der HFV, BDF und der Atembewegungen und deren Kopplungen. Außerdem erfassten wir die Beeinflussung dieser Parameter unter der Einwirkung von Endotoxin durch Allgemeinnarkose und künstliche Beatmung bei Relaxierung.

2. Grundlagen und derzeitiger Stand der Forschung

2.1. Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckfluktuationen und deren Kopplungen

Niveau und Dynamik der Herzfrequenz werden besonders aus der Wirkung von sympathischen und parasympathischen Efferenzen am Sinusknoten bestimmt.

Diese Efferenzen entstammen den folgenden Kerngebieten im Hirnstamm. Die parasympathischen Efferenzen haben dabei ihren Ursprung vorwiegend im Nucl. ambiguus und zu einem geringeren Anteil aus dem Nucl. dorsalis nervi vagi der Medulla oblongata. Die sympathischen Efferenzen kommen hingegen von Neuronen

der rostro-ventrolateralen Medulla oblongata (RVLM) (RICHTER und SPEYER 1990; TRZEBSKI et al., 1992; SCHARF et al., 2001).

Die physiologisch wesentlich stärkere parasympathisch-efferente Wirkung am Herzen wird über den Transmitter Acetylcholin vermittelt. Acetylcholin führt an den Sinusknoten-Zellen zu einer Erhöhung der K^+ -Leitfähigkeit, was u.a. zu einer verlangsamten diastolischen Depolarisation und verlängerten Überleitungszeit im AV-Knoten führt. Daraus resultiert eine negativ chronotrope Wirkung von Acetylcholin am Herzen (TRAUTWEIN 1961, TRAUTWEIN und UCHIZONO, 1963).

Die sympathischen Einflüsse werden über den Neurotransmitter Noradrenalin vermittelt. Die sympathisch efferenten Neurone aus der RVLM treten segmental aus den jeweiligen Ganglien aus (Ganglion cervicale superior, medius und inferior, sowie im thorakalen Bereich aus dem Grenzstrang). Noradrenalin als Neurotransmitter des sympathischen Systems wirkt am Herzen an den Beta-1-adrenergen Rezeptoren positiv inotrop, chronotrop und dromotrop, sowie an den peripheren Alpha-1- und Alpha-2-adrenergen Rezeptoren vasokonstriktorisch.

Dabei ist das Zusammenspiel dieser beiden Komponenten des vegetativen Nervensystems keine additive Wirkung, sondern vielmehr ein wechselseitiger Reaktionsmechanismus (ESPERER et al., 1994a). In diesem Zusammenhang beschrieben MURTHY und HWANG 1986 bei stärkerer vagaler Aktivität eine gleichzeitige Hemmung des Sympathikus, bzw. bei vagaler Blockade eine Enthemmung sympathischer Aktivität.

Die bereits oben genannten vagalen Stammhirnkerne werden wesentlich durch retikuläre Neuronenaktivitäten im Atemrhythmus beeinflusst, deren Ursprung die respiratorische Sinusarrhythmie ist (Abb. 2.1).

Die 10-sec-Blutdruckwellen (sog. Mayer-Wellen oder Traube-Hering-Wellen) werden durch Eigenrhythmen der glatten Gefäßmuskulatur peripherer Blutgefäße und wahrscheinlich von Stammhirnkernen und Resonanzeffekten in der barorezeptorischen Rückkoppelung gebildet (RICHTER und SPEYER, 1990; LANGHORST et al., 1983). Die Kontraktionen der glatten Gefäßmuskulatur führen über den Barorezeptorenreflex und den Nucl. ambiguus zu einer Reduktion vagaler Aktivität und bewirken die 10-sec-Wellen der Herzfrequenz (SICA et al., 2001; MALPAS 2002). Die erwähnte Entstehung durch „Resonanz“ im barorezeptorischen Regelkreis konnte durch Frequenzanalyse belegt werden: Die Resonanzfrequenz liegt bei 0.1 Hz. Damit kann der Regelkreis selbst derartige Fluktuationen erzeugen.

Langwellige Rhythmen entstehen in Verbindung mit der Thermoregulation und dem Renin-Angiotensin-System. Diese Aktivitäten werden am Sinusknoten des Herzens wirksam (FLEISHER et al., 1996; Übersichtsarbeiten von AKSELROD et al., 1981; BERNTSON et al., 1993).

Weitere Rückkopplungen, welche sowohl hämodynamischer als auch nervöser Natur sind, verstärken die HFV (BERNTSON et al., 1993; ZWIENER et al., 2001).

So bewirkt der Hering-Breuer Reflex über die atembedingte Lungendehnung eine Hemmung atemaktiver Neurone, welche über ihre Verbindung zum Nucl. ambiguus vagale Aktivität reduzieren. Das führt letztlich zu einem Anstieg der mittleren Herzfrequenz. Volumenkontrollierte künstliche Beatmung bei Relaxierung, sowie hohe Atemfrequenzen, steigern wahrscheinlich über den erhöhten intrathorakalen Druck die respiratorische Sinusarrhythmie. Diese, durch die volumenkontrollierte Beatmung verstärkte RSA ist bei druckkontrollierten Beatmungsformen, wie der Intermittend-positive-pressure-Ventilation (IPPV) nicht vergrößert (LARSEN et al., 1999a).

Eine weitere Komponente der HFV entsteht im Sinusknoten des Herzens selbst, welcher aus spezialisierten Herzmuskelzellen besteht. Diese Sinusknotenzellen sind zur Spontandepolarisation fähig (ANTONI H, 1989; ESPERER et al., 1994b). Die Abstimmung der einzelnen Sinusknotenellen erfolgt über so genannte „gap junctions“, Kanalproteine, welche Zellen elektrisch miteinander zu einem Netzwerk verbinden. Diese ermöglichen eine synchrone Depolarisation aller Sinusknotenzellen (JALIFE et al., 1979, 1994).

SLOVUT et al., 1999 stellten beim Schwein auch einen Einfluss des lokalen Perfusionsdrucks in den Koronararterien auf die Momentanherzschlag-Folge fest. Dieser Effekt spricht für eine mechanische Beeinflussbarkeit des Sinusknotengewebes, z.B. durch pulsierende Blutgefäße. Seine Bedeutung für die HFV ist aber nicht vollständig aufgeklärt.

Zusätzlich hierzu fanden LANGER et al., 1999 und MUKHINA et al., 2000 eine Restvarianz am isolierten Herzen, welche durch die zusätzliche Gabe von Atropin blockiert werden konnte. Ähnliche Phänomene fanden sich bei LANGER et al., 1999 und IZRAILTYAN et al., 1997. Die Mechanismen sind im Detail unbekannt und werden als cholinerge intrinsische Aktivität gedeutet.

Die zirkadiane Rhythmik stellt eine weitere langwellige Komponente der HFV dar.

Hauptkomponenten der BDF sind die respiratorischen Blutdruckwellen und die 10-sec-Blutdruckwellen. Deren Ursache sind vor allem haemodynamische Kopplungen der respiratorischen Blutdruckwellen, Stammhirnrhythmen und die schon bei der HFV erwähnte Resonanz im barorezeptorischen Regelkreis (KOEPCHEN 1972; ZWIENER et al., 1996a) (Abb. 2.1.).

Dabei spielen als vermittelnde Funktion die Fluktuationen des Schlagvolumens des Herzens in Abhängigkeit von Atemrhythmus, haemodynamischen Effekten, nervös vermittelten Kontraktilitäts-Schwankungen, sowie langwellige Fluktuationen eine große Rolle.

Der Barorezeptorenreflex dämpft offensichtlich die BDF, da bei seiner Blockierung die BDF größer werden (GUYTON et al., 1969). AKSELROD et al., 1987 konnten dabei eine wesentliche Vermittlung der respiratorischen Blutdruckwellen durch die respiratorische Sinusarrhythmie ausschließen.

Zu den langwelligen Komponenten der BDF zählen u.a. humorale Einflüsse (wie etwa der erwähnte Renin-Angiotensin-Mechanismus und der Stickoxid-(NO)-Mechanismus (AKSELROD et al., 1981; BALTATU et al., 2001; BLANC et al., 2000)). Auch die Thermoregulation und die zirkadiane Rhythmik werden hier wirksam (AKSELROD et al., 1985).

Zu den Kopplungsmechanismen zwischen der HFV, den BDF und den Atembewegungen zählen u.a. zentralnervöse Interaktionen einzelner Stammhirnneurone (z.B. die der Atmung mit vagalen Neuronen), der venöse Rückstrom zum rechten Herzen (Kopplung der Vorlast mit vagalen und humoralen Komponenten), die Chemorezeptoren des Carotis Sinus mit der Lungenstrombahn (Kopplung der Blutgase mit haemodynamischen und pulmonalen Strukturen) und die Druckänderungen in Lungen und Thorax (mechanische Kopplung von Atmung, Herz und Blutdruck) (SCHARF et al., 2001).

Weitere Kopplungen finden sich u.a. im Rahmen psychischer Erregungen. Dabei führt besonders eine Aktivitätssteigerung des Sympathikus direkt zu einer Änderung der HFV (SGOIFO et al., 1999).

Die im Text beschriebenen physiologischen Verbindungen der einzelnen Komponenten und deren gegenseitige Beeinflussung sind in Abb. 2.1. als stark vereinfachtes Schema zusammenfassend dargestellt. Dabei wird der Hirnstamm mit seinen Kerngebieten durch das zentrale Nervensystem (ZNS) beeinflusst. Weitere direkte Wirkung auf den Hirnstamm haben die Rückkopplung der BDF über den

Barorezeptorenreflex, sowie die Lungendehnung im Rahmen des Hering-Breuer Reflexes. Der Hirnstamm seinerseits vermittelt gleichzeitig Atemsignale an die Lunge, sowie autonom efferente Aktivität (vagal und sympathisch), welche direkt am Herzen wirksam wird (z.B. in der Kontraktilität, welche ihrerseits die BDF beeinflusst). Weiterhin hat die sympathische Aktivität parallel über die 10-sec Wellen Auswirkungen auf die BDF. Die Lunge hat über die respiratorische Sinusarrhythmie und o.g. Kopplungsmechanismen Einfluss auf die HFV, sowie über respiratorische Blutdruckwellen auf die BDF.

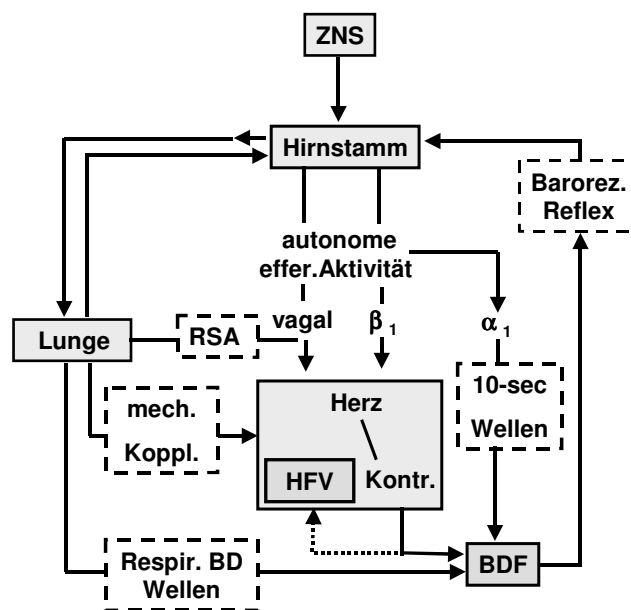


Abb. 2.1. Stark vereinfachte schematische Darstellung der physiologischen Mechanismen der HFV und deren Beeinflussung. Die Pfeile zwischen den Kästen stellen dabei die Beeinflussung zwischen den physiologischen Strukturen dar, welche als graue Kästen abgebildet sind. Die bekannten physiologischen Reflexe und Mechanismen sind in gestrichelten Kästen dargestellt. Abkürzungen: RSA= respiratorische Sinusarrhythmie; β_1 = Beta-1-Rezeptor vermittelte sympathische Aktivität; α_1 = Alpha-1-Rezeptor vermittelte sympathische Aktivität; Respir. BD Wellen= Respiratorische Blutdruckwellen; ZNS= zentrales Nervensystem; mech. Koppl.= Mechanische Kopplung; Kontr.= Kontraktilität; HFV= Herzfrequenzvariabilität; BDF= Blutdruckfluktuationen; Barorez. Reflex= Barorezeptorenreflex; autonome effer. Aktivität= autonome efferente Aktivität.

2.2. Heutige klinische Anwendung linearer Parameter (HFV und BDF) und Einführung nichtlinearer Parameter

Da veränderte autonome Aktivität auch bei vielen pathologischen Zuständen eine große Rolle spielt, wird die Analyse der linearen Anteile der HFV und BDF bereits heute vielfach klinisch angewendet, z.B. bei der Verlaufskontrolle und Prognoseeinschätzung nach Myokardinfarkt (HOHNLOSER et al., 1994; WENNERBLOM et al., 2000; LEDER et al., 2000, u.a.), in der Diabetes-Diagnostik zur Erfassung autonomer Neuropathien (Übersichtsarbeit von RISK et al., 2001), bei der Diagnostik von Schlafstörungen (PATZAK et al., 2000), in der neurologischen Diagnostik in Kombination mit der EEG-Auswertung im Rahmen der Schlaganfall- und Schädel-Hirntrauma-Diagnostik (TRONCOSO et al., 1995; BISWAS et al., 2000; HAJI-MICHAEL et al., 2000; MONGE-ARGILES et al., 2000; RAPENNE et al., 2000), sowie in der kardialen Transplantationsmedizin als ein Parameter u.a. zur Abstoßungsdiagnostik (GUZZETTI et al., 1996; WADA et al., 1999; IZRAILTYAN et al., 2000).

Diese Untersuchungen bezogen sich dabei fast ausschließlich auf die linearen Parameter der HFV bzw. BDF. Einen Schwerpunkt bildete hierbei die Leistungsspektralanalyse von HFV und BDF, wobei jeweils funktionelle Anteile des vegetativen Nervensystems den einzelnen Spektralbändern zugeordnet werden (DANIELS et al., 1983; AKSELROD et al., 1985; FRIBERG et al., 1988; BRÜGGEMANN et al., 1994; KUWAHARA et al., 1994; MALIK 1996; FUJIKI et al., 1999; CERUTTI et a. 1999; MALPAS et al., 2000). So wird der Leistung des HF-Bandes eine starke parasympathische- und der Leistung des LF-Bandes eine gemeinsame sympathisch- und parasympathische Steuerung zugeordnet (AKSELROD et al., 1985). Als weiterer linearer Parameter wird die SDNN als Standardabweichung aller NN-Intervalllängen klinisch zur Interpretation der HFV von Langzeit EKG's verwendet (BETHGE et al., 1998; POTRATZ 1994; ESPERER et al., 1994a; MALIK 1996). Für klinische Anwendungen wurden die linearen Parameter der HFV in MALIK et al. 1996 international standardisiert.

Weniger Beachtung in der klinischen Routine und Forschung fanden bislang die nichtlinearen Parameter. Nichtlinear bedeutet, dass das sog. Superpositionsprinzip nicht mehr gilt. So wird in einem linearen System ein Reiz A mit einer Antwort B beantwortet, ein Reiz mit der Stärke von 2A mit der Antwort 2B. In einem nichtlinearen System ist das nicht so: Die Beantwortung eines doppelt so starken Reizes führt jetzt nicht zu einer doppelt so starken Antwort, sondern die Antwort fällt

schwächer oder stärker aus. Die Kennlinie dieser Funktion ist demnach keine Gerade „Linie“, man spricht von einer nichtlinearen Funktion. Dieses Verhalten findet sich in nahezu allen physiologischen Strukturen wieder, so dass eine Analyse dieser Eigenschaften empfindlicher erscheint, als die alleinige Analyse linearer Eigenschaften.

Neben dieser Nichtlinearität in den Amplituden wird in den meisten nichtlinearen Systemen der zeitliche Ablauf (Dynamik) auch nichtlinear. Es bestehen komplexe Abhängigkeiten der folgenden Ereignisse von den vorangegangenen (Systemgedächtnis), wie etwa in der HFV und der BDF. Diese Eigenschaften sind bei vorliegenden Analysen besonders zu erfassen. Diese nichtlinearen Eigenschaften der HFV und BDF können entstehen durch (ELBERT et al., 1994):

1. Ionenkanal-Eigenschaften beteiligter autonomer Neurone des Hirnstammes, aber auch kardialer Schrittmacherzellen
2. Kopplungen von Regelkreisen mit unterschiedlichen Zeitkonstanten, wie z.B. des Regelsystems der Atemregulation und der des Blutdruckregelkreises.

Beides ist im Folgenden gegeben, so dass nichtlineare Komponenten der HFV und BDF zu erwarten sind. Daher müssen unbedingt Untersuchungsmethoden der Komplexität für die HFV und BDF eingesetzt werden, um lineare und nichtlineare Eigenschaften gemeinsam zu erfassen. Dementsprechend sind die in der vorliegenden Arbeit betrachteten nichtlinearen Parameter Komplexitätsmaße.

Mehrere Autoren verglichen dementsprechend lineare mit Komplexitäts-, bzw. nichtlinearen Parametern, und fanden in den nichtlinearen Indices eine größere Empfindlichkeit zur Analyse autonomer Aktivität (HOYER et al., 1996, 1997, 1998a; DABIERÉ et al., 1998; MESTIVIER et al., 1998; ZWIENER et al., 1995, 2001).

Weitere Untersuchungen brachten z.T. unterschiedliche Ergebnisse zum Ausmaß nichtlinearer Komponenten an der HFV (GONZALEZ et al., 2000, KANTERS et al., 1997), so dass hier weitere Studien nötig sind. Unter den erwähnten klinischen Bedingungen wurden bisher keine Untersuchungen zu den Mechanismen bekannt.

Zur Darstellung nichtlinearer Eigenschaften wurden in der Literatur verschiedene Parameter verwendet: Die approximierete Entropie (PINCUS SM 1991, 1995), der Lyapunov-Exponent, die Autotransinformationsfunktion (AMIF) (POMPE et al., 1998; HOYER et al., 2002), der Poincaré-Plot, sowie die sample Entropie (RICHTMAN und MOORMAN 2000).

Wir wählten als Parameter für die Nichtlinearität die AMIF, welche alle statistischen Abhängigkeiten (sowohl lineare als auch nichtlineare) in Abhängigkeit von der Zeitverschiebung berechnet (HOYER et al., 1998b). Ihr Vorteil gegenüber dem in der Literatur häufig verwendeten Lyapunov- Exponenten und der approximierten Entropie ist die Möglichkeit, die komplette Information eines Signals über ein beliebiges Zeitintervall zu berechnen. So lässt sich z.B. die AMIF für den Informationsverlust im Informationsaustausch zwischen zwei benachbarten Herzschlägen, sowie über ein längeres Intervall (z.B. bis zum nächsten Atemzug) berechnen.

Die Kreuztransinformationsfunktion (Cross Mutual Information Function = CMIF) berechnet nichtlineare Abhängigkeiten zwischen zwei Zeitreihen (z.B. zwischen der HFV und den BDF).

2.3. Einfluss von Endotoxin

Endotoxine sind Lipopolisaccharide (LPS) und führen u.a. zu einer pro-inflammatorischen Freisetzung von Interleukin (IL)-1, IL-6 und dem Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α). Diese Komponenten führen zu metabolischen und funktionellen Änderungen im Körper. So wird z.B. die Produktion von NO im Gefäßendothel gefördert (SLOTMANN et al., 1986; MICHIE et al., 1988; WESTENBERGER et al., 1990; EVANS et al., 1993), welches über eine Gefäßerweiterung zu einem Abfall des arteriellen Blutdruckes führt. Weiterhin wird die linksventrikuläre Pumpfunktion aufgrund eines verringerten intrazellulären Calciumgehaltes in Folge der Endotoxin-Wirkung eingeschränkt (THOMPSON et al 1999; ABI-GERGEES et al., 1999). Die kapilläre Permeabilität wird unter dem Einfluss von Endotoxin gesteigert (PARRILLO et al., 1985). Diese Mechanismen führen in Kombination wahrscheinlich letztendlich zum Kreislaufversagen.

GOLDSTEIN et al., (1995, 1998), ELLENBY et al., 2001 und GODIN et al., 1996a beschrieben eine Reduktion sympathischer Modulation und eine Dekomplexifikation, bzw. Entkopplung der einzelnen Organe voneinander durch Sepsis.

Unklar ist bislang der Angriffspunkt und die Beeinflussung des autonomen Nervensystems durch Endotoxin, sowie die Wirkung von Narkose und künstlicher Beatmung bei Sepsis auf die Koordination von HFV, BDF und Atembewegungen .

3. Ziele der Arbeit

Bislang erfolgte unter den erwähnten klinischen Bedingungen fast ausschließlich die Untersuchung der linearen Eigenschaften der HFV und der BDF. Nichtlineare Eigenschaften wurden hingegen wenig untersucht, obwohl diese wahrscheinlich empfindlicher und hinsichtlich des autonomen Nervensystems spezifischer als die linearen sind. Bisher wurden nur in sehr wenigen Studien (ZWIENER et al., 1996b, 1997) parallel diese linearen und nichtlinearen Eigenschaften der HFV und der BDF bestimmt und miteinander verglichen. Diese weisen aber wahrscheinlich eine größere Empfindlichkeit auch im Rahmen physiologischer Zuordnung zu den zugrundeliegenden Mechanismen auf.

Die Auswirkungen von spezifischen klinischen Zuständen, wie Narkose und volumenkontrollierter Beatmung (z.B. vergleichbar mit PEEP-Beatmung), auf die physiologischen Mechanismen und Kopplungen der HFV, BDF und der Atembewegungen wurden bei den wenigen Analysen nichtlinearer Eigenschaften bislang kaum (ZWIENER et al., 1996a; HOYER et al., 1997; POMPE et al., 1998) untersucht.

So war es das Ziel dieser Studie, den Eigenschaften der HFV und BDF und deren Kopplungen mit den Atembewegungen unter normalen und klinischen Bedingungen jeweils physiologische Strukturen und Mechanismen zuzuordnen, sowie deren Beeinflussungen unter klinischen Ableitbedingungen darzustellen. Es war zu prüfen, in wieweit Komponenten unter diesen klinischen Bedingungen noch vorhanden sind (Narkose), durch diese reduziert werden oder neu entstehen (Kopplungen durch volumenkontrollierte Beatmung). Um die Art der respirokardialen Kopplungen und ihr Ausmaß unter diesen klinischen Bedingungen zu erfassen, wurde bei der künstlichen Beatmung eine stärkere mechanische respirokardiale Kopplungen, und mit der Thorakotomie die Abschwächung ihrer mechanischen Komponente gewählt.

Zur Eingrenzung der Wirkung von Endotoxin und seiner Mediatoren untersuchten wir in dieser Studie die linearen und nichtlinearen Eigenschaften der HFV und BDF, sowie deren Kopplungen mit den Atembewegungen unter dem Einflusses von Endotoxin. Wir prüften weiterhin, ob nach sukzessiver autonomer Blockade sich die Wirkung von Endotoxin auf HFV und BDF ändert. Damit könnte geklärt werden, ob Endotoxin über das autonome Nervensystem wirkt, oder ob dieses eventuell die Wirkung von Endotoxin vermindert, bzw. wie die Kopplung der Organe durch Endotoxin beeinflusst wird. Des weiteren wurde geprüft, ob unter Narkose und

künstlicher Beatmung die Wirkung von Endotoxin auf die HFV und BDF noch nachweisbar ist.

Im Zentrum der Aufgabenstellung steht somit die gleichzeitige Bestimmung linearer und nichtlinearer Komponenten, Mechanismen und Koordinationen von HFV und BDF unter physiologischen Bedingungen, sowie deren Beeinflussung durch Narkose, autonome Blockaden, künstliche Beatmung und Endotoxin.

4. Methode

4.1. Versuchstiere

Die 26 verwendeten Tiere waren ausschließlich weibliche Lewis Ratten (durchschnittliches Gewicht: $193,7 \pm 9,8$ Gramm, durchschnittliches Alter der Tiere: $2,7 \pm 0,3$ Monate). Die Aufzucht erfolgte im Institut für Versuchstierkunde (IVTK) Jena, Beutenberg Campus von einem Stamm (Lewis Hannover Rij MSD) der Firma Harlan Winkelmann GmbH in Borchon (D). Das Licht wurde morgens um 6:00 an- und abends um 18:00 Uhr abgeschaltet (bei 300 Lux in 1m Höhe ab Fußboden, Geräusche: gedämpfte Umgangssprache 40-50 dB). Die Raumtemperatur lag stets zwischen 18 und 24 °C bei einer Luftfeuchtigkeit von 50 – 70%. Die Fütterung erfolgte mit Pellets (altromin 1314 FORTI) ad libitum, solange der Wurf bei der Mutter war. Ab dem Absetzalter von 6 Wochen wurde das Zuchtfutter auf Haltungsfutter (altromin 1324 FORTI) umgestellt. Flüssigkeit (Wasser) wurde ebenfalls ad libitum zum Trinken bereitgestellt. Der Transport zum Institut für Versuchstierkunde in Jena erfolgte mit Transportkäfigen mit je fünf Tieren. Nach der Ankunft im IVTK hatten die Tiere mindestens 4 Tage Zeit, sich an die neue Umgebung zu gewöhnen. Alle von uns durchgeführten Tierversuche waren von der Ethikkommission genehmigt.

4.2. Experimentelles Design

Um die einzelnen Komponenten und Mechanismen der HFV, BDF und der Atembewegung zu quantifizieren, wurden in den drei Serien die jeweiligen beeinflussenden Komponenten sukzessive eliminiert, um deren Folgen für die HFV und BDF darzustellen (Abb. 4.1.). Dabei diente die Serie 1 (n=9) als Kontrolle. Die Serie 2 (n=10) wurde nach einer Endotoxin Einwirkzeit von 4 Stunden und die Serie 3 (n=7) nach einer Endotoxin-Wirkung von 12 Stunden gemessen.

Bei allen drei Serien wurden 10 Minuten dauernde Messfiles bei jeweiliger Aufzeichnung von EKG, Impendanzrespirogramm und arteriellen Blutdruck in

folgenden Zuständen gemessen (Abb.4.2.): Im Wachzustand (ohne art. Blutdruck), in Urethannarkose (1 g/kg i.p.), nach beidseitiger Vagotomie, nach Beta-1-adrenerger Blockade (Metoprolol 0,1 mg/Kg i.v.) und Alpha-1-adrenerger Blockade (Urapidil 0,8 mg/Kg i.v.), im Zustand der Relaxierung (Pancuronium 2 mg/Kg i.v.) bei maschineller Beatmung (vol. kontr. System, AZV: 4ml, AF: 50/min.), und nach Thorakotomie. Außerdem wurde am isolierten Herzen (Langendorff) ein EKG abgeleitet.

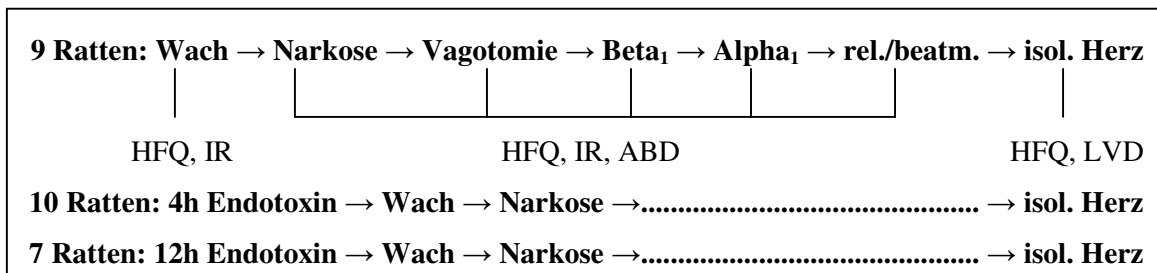


Abb.4.1. Experimentelles Design der drei gemessenen Serien. 10 minütige Messungen fanden jeweils in den aufgeführten Zuständen statt. Registrierte Daten: HFQ= Herzfrequenz, IR=Impedanzrespirogramm, ABD= Arterieller Blutdruck, LVD: Links-ventrikulärer Druck.

Aus Abb. 4.2. ist ersichtlich, dass die wesentlichen autonomen und nichtautonomen Mechanismen der HFV und BDF Vermittlung durch den Versuchsablauf unterbrochen werden.

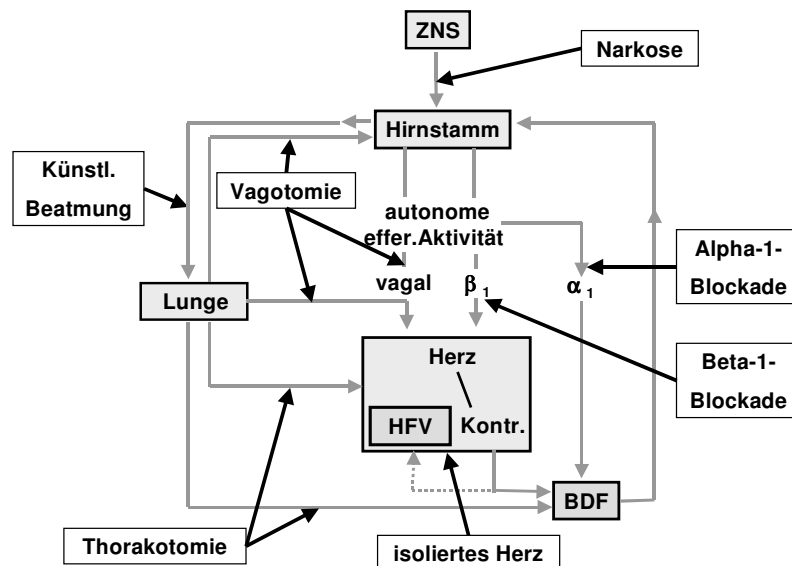


Abb. 4.2. Schema der sukzessiven Unterbindung physiologischer Einflüsse auf Stammhirn und Herz. (Abkürzungen und Zeichen wie in Abb.2.1.).

4.3. Instrumentierung

Für die Implantation der EKG Elektroden wurden die Ratten jeweils mit Diethylether in einem luftdichten Glasgefäß betäubt, und anschließend mit einem Isofluran-Sauerstoffgemisch (Isofluran 1,5 – 2,0%, Sauerstoff: 0,8 l/min) in eine Inhalationsnarkose versetzt. Durch Setzen von mechanischen Schmerzreizen wurden Analgesie und Narkose überprüft, bis das Narkose-Stadium IIIa nach PADDELFORD und ERHARDT (1992) erreicht war.

Nach der Narkoseeinleitung wurden je 0,2 ml Oxytetracyclin[®] 5% (Oxytetracyclinhydrochlorid, aniMedica Horb) intramuskulär (i.m.) in die Hinterläufe als Antibiotikaphylaxe injiziert. Erfolgt keine Abwehrreaktionen auf Schmerzreize, wurde der Nacken der Ratte rasiert und desinfiziert (Softasept-r-N[®], B.Braun Melsungen AG, D).

Die Haut wurde im Schnittgebiet subcutan (s.c.) zusätzlich mit Xylocitin[®] 2% (Lidocainhydrochlorid 100mg/10ml, Jenapharm, Jena, D) lokal anästhesiert. Nach medianem Hautschnitt im

Nacken (2 cm Länge) wurden die Elektroden (Abb. 4.3) (0,8 cm breite und 0,1 cm dicke, runde Silberplättchen, mit flexiblen Kupferdrähten zum Stecker) beidseitig an der lateralen Thoraxwand, sowie lumbal als Referenzelektrode zwischen Haut und Muskulatur geführt und s.c. positioniert. Der Sockel des Steckers wurde dann mit den Schnittwunden der Haut vernäht. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Tiere in Einzelkäfigen gehalten, um ein sich gegenseitiges Herausbeißen der Elektroden-Stecker zu vermeiden. Nahrung und Wasser wurden den Tieren ad libitum gegeben. 8-12 Stunden vor den Messungen wurde das Futter aus den Käfigen entfernt, um mögliche autonome Wirkungen unterschiedlicher Sättigung auszuschließen.

Die Aufzeichnung am wachen Tier erfolgte 3 Tage nach Implantation der Elektroden.

Die Aufzeichnung am wachen Tier erfolgte regelmäßig vormittags zwischen 7:00 und 10:30 Uhr. Die Tiere verblieben dafür in ihren Haltungskäfigen d. h. in ihrer gewohnten Umgebung. Dort zeigten sie keine Verhaltenänderungen (Änderung der motorischen Aktivität und Körperhaltung) gegenüber der Voroperationsphase. Der Steckersockel der Ratte wurde mit dem ableitenden Kabel verbunden. Dieses Kabel ist leicht und flexibel, so dass Belastungen im Bereich des Sockels bei Bewegungen der Ratte minimal waren. Danach wurde 10 min lang das EKG- und

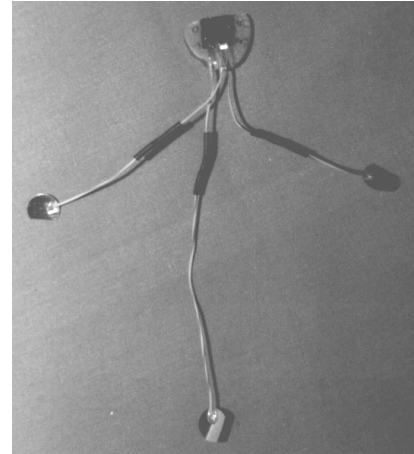


Abb. 4.3. Verwendete EKG Elektroden

Impedanzrespirogramm-Signal (über thorakale Elektroden) aufgezeichnet. Bei stärkeren Potentialschwankungen, Bewegungsartefakten oder anderen Störungen wurde die Messung wiederholt.

Aufgezeichnet wurde das EKG und das Impedanzrespirogramm über ein Apnocard 300[®], (MLW). Anschließend wurden die Daten für das EKG mit einer Abtastfrequenz von 4096 Hz, die der Atmung mit 128 Hz auf einem PC (Pentium II, MEG^{ware} Computer, D) mit einem institutseigenen Messprogramm gespeichert.

Kontroll-Veruchsgruppe (Serie 1)

Die Versuche wurden nach dem Versuchsschema wie in Abb. 4.1. durchgeführt. Das Hauptexperiment erfolgt einen Tag nach der Wachableitung. Gegen 7:30 Uhr morgens wurden die Tiere in einem Glasgefäß mit Diethylether kurzzeitig narkotisiert, und 1 g/Kg Urethan (SIGMA-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, D) wurde zur Narkose i.p. injiziert. Die Ratten wurden in den Käfig zurückgelegt und mit einer Wärmelampe wurde die Körpertemperatur um 37 °C konstant gehalten.

Nach einer Mindesteinwirkzeit des Urethans von 45 min begann der operative Teil:

Zuerst wurde die Ratte im Femoralis-Bereich rasiert, mit Xylocitin[®] 2% s.c. lokal anästhesiert und die Femoralis-Gefäßgruppe freigelegt. Ein Katheter wurde in die V. femoralis gelegt (Polyester, Charriere 3). Nach Haut-Anästhesie im ventralen Halsbereich mit Xylocitin 2% s.c. wurde die Arteria Carotis communis dargestellt, nach vorsichtigem Ablösen des N. Vagus wurde ein Katheter in das Gefäß eingeführt, Blut zur Kontrolle aspiriert. Der Katheter wurde an einen Druckwandler (Statham Transducer PB 23, USA) angeschlossen und das Ableitsignal auf dem PC Monitor ständig kontrolliert. Die Messung dauerte 10 Minuten, EKG (Abtastfrequenz: 4096 Hz), Respirogramm (Abtastfrequenz: 128 Hz) und arterieller Blutdruck (Abtastfrequenz: 4096 Hz) wurden registriert.

Dann wurde der N. Vagus aufgesucht, auf beiden Seiten durchtrennt und eine zweite Messung „Vagotomie“ mit gleichen Parametern über 10 min aufgezeichnet. Anschließend wurde über den venösen Katheter der Beta-1-adrenerge Rezeptorblocker Beloc[®] (0,1 mg/Kg Metoprololtartat, Astra GmbH, Wedel, D) injiziert. Nach 4-6 min wurden über 10 min die Daten von EKG, Impedanzrespirogramm und arteriellem Blutdruck aufgezeichnet. Im Anschluss wurde der Alpha-1-adrenerge Rezeptorblocker Ebrantil[®] (0,8 mg/Kg Urapidilhydrochlorid, Byk- Gulden) über den venösen Katheter appliziert, ebenfalls eine Einwirkzeit von 4-6 min abgewartet und eine 10 min lange Messung „Alpha-Blockade“ gespeichert.

Danach wurde die Tracheotomie über den bereits bestehenden chirurgischen Zugang zu den Carotiden durchgeführt und ein Tubus (Plastikschlauch Ø: 4 mm) in die Trachea eingeführt und fixiert. Nach Injektion von 0,4 ml Pancuronium[®] (2 mg/Kg Pancuroniumbromid, CuraMED) über den venösen Katheter wurde bei kurzem Atemstillstand (<20 sec) die Beatmungspumpe an den Tubus des Tieres angeschlossen. Die Ratte wurde dann mit einer Atemfrequenz von 45–50 Atemzügen pro Minute und einem Atemzugvolumen von ca. 4 ml beatmet, der inspiratorische Sauerstoffanteil lag bei nahezu 100%.

In diesem Zustand wurde über 10 min ein Messfile „Beatmung“ aufgezeichnet und anschließend 0,1 ml arterielles Blut zur Blutgasanalyse (ABL 800, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) entnommen und folgende Parameter bestimmt: pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, ABE und der sO₂. Im seltenen Falle einer Azidose des Tieres wurde mit Natriumbicarbonat (8,4% Natriumbicarbonat, 0,06 ml/ negativer BE Einheit, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, D) über den venösen Katheter zusätzlich abgepuffert.

Anschließend wurde der Thorax der Ratte jeweils seitlich so geöffnet, dass von außen die beatmete Lunge zu sehen war und eine Messung unter Thorakotomie-Bedingungen erfolgte.

In allen Versuchssituationen (außer im Wachzustand) wurde die Körpertemperatur (Thermometer in 3 cm Tiefe des Rektums) registriert und mittels Infrarot-Lampe bei Absinken sofort Wärme bis zur Körperkern-Temperaturkorrektur zugeführt.

Alle Blutentnahmen wurden durch Injektion einer gleichen Menge isotonischer Kochsalzlösung substituiert.

Langendorff-Präparation

Zur Entnahme des Herzens wurde der Thorax der Ratte vom Bauch her eröffnet und die Aorta ascendens aufgesucht. Die Aorta wurde ligiert und ein vorbereiteter Schlauch-Adapter für die Langendorff- Halterung eingeführt. Anschließend wurde das schlagende Herz herausgeschnitten und in einem Gefäß mit Tyrode-Lösung grob von Blut- und Lungenresten befreit. Die Herzentnahme und Reinigung des Herzens von Blutresten dauerten < 60 s. Nach der Reinigung wurde das Herz in die Langendorff-Aparatur eingehängt und mit Tyrode-Lösung perfundiert. Das Herz befand sich freihängend in einer doppelwandigen, mit 37 °C durchspülten Kammer, um einen Wärmeverlust des Herzens zu minimieren. Die Erwärmung des Herzens erfolgte sowohl von innen über die erwärmte Tyrode-Lösung als auch von außen durch die Wärmekammer. Zusätzlich floss 37,0°C warme Tyrode Lösung über die Herzoberfläche. Kontrollmessungen mit digitalen Stichtemperatursonden ermöglichten

eine konstante Einstellung auf 37,0 °C im linken Ventrikel und im linken Vorhof. Nachdem das Herz einen stabilen Schlagrhythmus hatte (nach ca. 15 Minuten), wurden die EKG-Kontaktelektroden vorsichtig auf der Oberfläche des linken Ventrikels und des Apex angebracht.

Über einen Druckwandler (Statham Transducer PB 23, USA) und einen Verstärker (2 Kanal Verstärker, PAAR, A) wurde das Signal an den registrierenden Rechner übermittelt und mit einer Abtastfrequenz von 4096 Hz auf dem PC gespeichert. Parallel dazu wurde das EKG über die Elektroden und den EKG-Verstärker (PAAR) abgeleitet und ebenfalls mit einer Abtastfrequenz von 4096 Hz auf dem Rechner gespeichert. Die teilweise nicht stationären Daten des EKG's vom isolierten Herzen erklären die geringe Anzahl der ausgewerteten Datensätze.

Tyrode-Lösung

1 Liter destilliertes Wasser enthält (Firma SIGMA-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, D) 8,47g NaCl, 0,3g KCl, 0,26g CaCl₂, 0,2g MgCl₂, 2,38g HEPES, 1,8g Glukose. Die pH-Einstellung der Tyrode-Lösung erfolgte nach Tabelle 4.4.

Temperatur in Grad Celsius	pH Tyrode Lösung:	Temperatur in Grad Celsius	pH Tyrode Lösung:
18	7,60	34	7,43
20	7,58	35	7,42
22	7,56	36	7,41
24	7,54	37	7,40
26	7,52	38	7,39
28	7,50	39	7,38
30	7,48	40	7,37
32	7,45		

***Tabelle 4.4.:** pH-Einstellung in Abhängigkeit von der Temperatur der Tyrode-Lösung für die Perfusion des isolierten Herzens im Langendorff-Experiment.*

Endotoxin-Versuchsserien (Serie 2 und Serie 3)

Endotoxin (1 mg/Kg) wurde bei der Serie 2 jeweils 4 Stunden vor dem eigentlichen Hauptexperiment in Äthernarkose i.p. injiziert. Bei der Serie 3 wurde Endotoxin jeweils am Abend zuvor gegen 20 Uhr ebenfalls in Äthernarkose verabreicht (12h vor den Messungen). Ansonsten stimmten das Prozedere die Parameter mit denen der Serie 1 überein (Abb. 4.1.).

4.4. Verarbeitung der Daten und berechnete Parameter

Die auf dem PC gespeicherten Daten wurden auf CDs übernommen und eine Sicherheitskopie angefertigt. Im Programm ATISA (FSU Jena) für Windows V1.1 (Microsoft Corp.) wurden die Daten eingelesen und der arterielle Blutdruck kalibriert. Anschließend wurden die Maxima der R-Zacken des EKG durch das Programm automatisch erkannt und markiert (Triggerung). Nach sorgfältiger optischer Kontrolle der Trigger wurden die Intervalllängen (Triggerabstände, NN-Intervalle) zwischen den gesetzten Markern (Triggern) gespeichert. Anschließend wurden die Daten zu einer äquivalenten Zeitreihe linear interpoliert, auf 128Hz verdünnt, einer 4Hz anti-aliasing Filterung (FIR-Filter) unterzogen und mit einer Abtastfrequenz von 16Hz gespeichert. Für die Berechnung der unten folgenden Parameter wurden stationäre artefaktfreie Datenstücke mit einer Datenlänge von mindestens 2048 Herzschlägen ausgewählt. Mit einem institutseigenen Programm in MATLAB[®] (The MathWorks, Inc.) in Verbindung mit dem Mutual Information Analyzer V1.84 (Pompe, Greifswald) wurden folgende Gruppen von Parametern bestimmt:

1. Zeitparameter
2. Frequenzparameter
3. Parameter der Autokorrelationsfunktion (ACF)
4. Parameter der AMIF
5. Kopplungsparameter

Zu den Parametergruppen im Einzelnen:

1. Berechnete Zeitparameter (nur für die HFV, entsprechend MALIK et al. 1996):
 - SDNN (ms): Standardabweichung aller NN-Intervalllängen. Sie ist das z.Z. am häufigsten verwendete Maß zur Bestimmung der HFV und erfasst als „Allpaßfilter“ die Dynamik der HFV auf großer Breite. Sie erlaubt jedoch keine differenzierte Beurteilung der HFV-Dynamik. Die SDNN wird stark durch respiratorische, thermoregulatorische und barorezeptorisch vermittelte Komponenten der HFV beeinflusst.
 - rMSSD (ms): Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen der Längen sukzessiver NN-Intervalle. Sie wird aufgrund ihrer Hochpassfilterwirkung als ein selektives Maß für die kardiale tonische Vagusaktivität angesehen.
 - SDDSD (ms): Standardabweichung der absoluten Differenzen der Längen sukzessiver NN- Intervalle.

- TINN (ms): Mittels dreieckförmiger Interpolation berechnete Spannweite der NN-Intervall-Verteilung. Bei bi- oder multimodaler NN-Verteilung können allerdings falsch hochnormale Werte vorgetäuscht werden.

2. Berechnete Frequenzparameter:

- Mittlere Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (bpm).
- Der Mittelwert der art. Blutdruckkurve (mmHg).
- Die spektralen Leistungen von HFV und BDF. Mittels Fast Fourier-Transformation (FFT) wurden die Parameter der Leistungsspektralanalyse für die HFV, die Atmung und die BDF berechnet. Dabei werden die einzelnen Spektralkomponenten des jeweiligen Kanals als Leistungsdichte gegen die Frequenz aufgetragen und in verschiedene Frequenzbänder eingeteilt (VLF/LF/HF-Band). Für die verschiedenen Frequenzbänder wurde anschließend die jeweils enthaltene Leistung berechnet. Es existieren sehr unterschiedliche Frequenzbänder für die Analyse der HFV bei Ratten in der Literatur. Sie sind in Tabelle 4.5. neben einer selbst gewählten Einteilung dargestellt.

	Einteilung nach AUBERT et al., 1999 (in Hz)	Einteilung nach TRONCOSO et al., 1995 (in Hz)	Einteilung nach eigenen Bereichen (in Hz)
VLF Band (ms^2)	-	0,04 – 0,2	0,02 – 0,25
LF Band (ms^2)	0,19 – 0,74	0,21 – 0,60	0,26 – 0,50
HF Band (ms^2)	0,75 – 2,50	0,61 – 2,50	0,51 – 2,50

Tab.4.5. Einteilung der Spektralbandgrenzen nach verschiedenen Autoren.

Unsere neue Einteilung war wegen der Einflüsse der veränderten Atembewegungen in Narkose und nach Vagotomie auf die HFV notwendig geworden, da sonst der Frequenzbereich der respiratorischen Sinusarrhythmie nicht durch ein einziges Frequenzband fassbar gewesen wäre. Um diese Auswirkung der unterschiedlichen Einteilung der Spektralbandgrenzen zu verdeutlichen, sind in den Abbildungen 4.6–4.8 die jeweiligen Spektralbandgrenzen der einzelnen Autoren bei jeweils fünf spektralen Analysen in die Abbildungen eingezeichnet.

Die drei Abbildungen zeigen jeweils dieselben Ergebnisse der fünf Leistungsspektralanalysen der HFV in einen Zustand der Thorakotomie (also nach erfolgter Vagotomie). Durch Narkose, besonders aber durch die Vagotomie, wird die Atmung deutlich langsamer und tiefer. Der Atmungsgipfel, welcher vor der Vagotomie bei einer Frequenz von 1,2-1,4 Hz liegt, verschiebt sich durch diese deutlich zugunsten des LF-Bandes und liegt nach Vagotomie bei 0,5-0,7 Hz. Die spektrale Leistung wird aus der Fläche unter Kurve berechnet. Daher macht die atembedingte HFV den Hauptanteil der berechneten Leistung aus. Da der Atemzug in der Leistungsspektralanalyse größtenteils vagal bestimmt ist, ist es notwendig, den Gipfel (und damit den größten Anteil vagaler Leistung) und alle weiteren Anteile atembedingter HFV vor und nach Vagotomie in dem gleichen Frequenzband zu erhalten. Deshalb vergrößerten wir das HF-Band. Die von uns festgelegten Spektralbandgrenzen unterscheiden sich dabei deutlich von denen von AUBERT et al.,

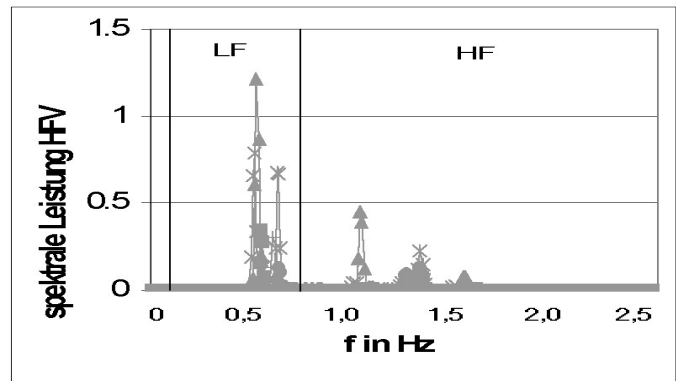


Abb. 4.6.: Leistungsspektralgrenzen nach AUBERT et al., 1999 (n=5).

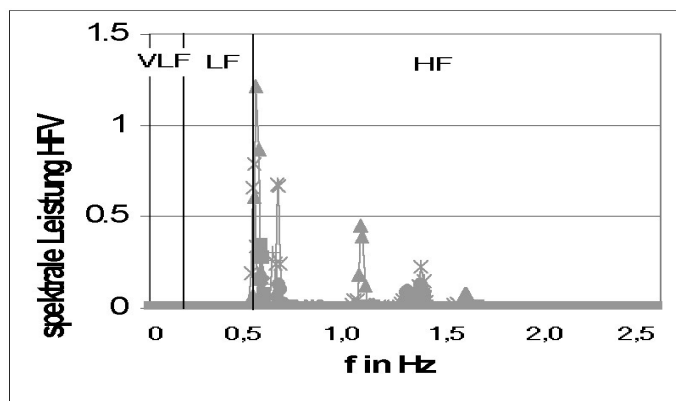


Abb. 4.7.: Leistungsspektralgrenzen nach TRONCOSO et al., 1995 (n=5).

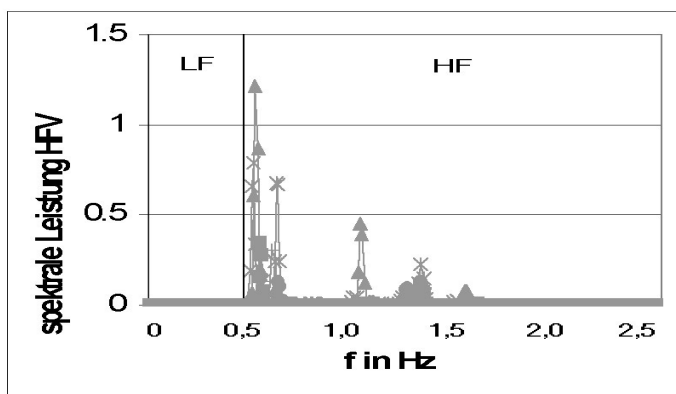


Abb. 4.8.: Leistungsspektralgrenzen nach eigenen Bereichen (n=5).

1999, ähneln eher denen von TRONCOSO. Aus den von uns gewählten Spektralbereichen wurden neben den Leistungen der einzelnen Spektralbänder (VLF-/LF-/HF-Band) folgende Parameter berechnet:

- Der LF/HF Quotient.
- Die Gesamtleistung (ms^2): Varianz aller RR Intervalllängen.
- Kohärenzen in den einzelnen Frequenzbändern zwischen HFV, Atmung und BDF.

Um eine physiologisch orientierte Darstellung des Abfalls der ACF und der AMIF in den einzelnen Spektralbandgrenzen zu erreichen, wurden die einzelnen Parameter jeweils nach Behandlung der Rohdaten mit einem Bandpaßfilter (0,25 – 2,50 Hz), einem Hochpassfilter (0,51- 2,50 Hz) und einem Tiefpassfilter (0,25 – 0,50 Hz) errechnet. Dementsprechend wurden folgende Parameter der Autokorrelation für die HFV bestimmt:

3. Berechnete Parameter der ACF:

- Abfall der ACF (pro Zeit) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des folgenden Herzschlags: Dabei wurde jedes NN-Intervall mit dem darauf folgenden NN-Intervall korreliert und der Abfall der ACF bestimmt. Ein großer Abfall spricht für eine geringe Abhängigkeit zwischen den Herzschlägen, ein geringer Abfall dementsprechend für eine große Abhängigkeit.
- Abfall der ACF (pro Zeit) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des folgenden Atemzugs: Hier wurde der Abfall der ACF in Abhängigkeit von der Atemperiode berechnet. Dementsprechend ist dieses dann der Abfall der ACF über mehrere Herzschläge, abhängig von der Atemfrequenz.

Folgende Parameter wurden für die BDF bestimmt:

- Abfall der ACF (pro Zeit) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des folgenden Herzschlags: Dabei wurde der Abfall der ACF pro $\frac{1}{4}$ sec berechnet, was i.e. dem Zeitintervall bis zum nächsten Blutdruckwert entspricht. Ein großer Abfall spricht für eine geringe Abhängigkeit zwischen den einzelnen Blutdruckwerten, ein geringer Abfall dementsprechend für eine große Abhängigkeit.
- Abfall der ACF (pro Zeit) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des folgenden Atemzugs: Hier wurde der Abfall der ACF in Abhängigkeit von der Atmung berechnet. Dementsprechend ist dieses dann der Abfall der ACF über mehrere Blutdruckwerte, abhängig von der Atemfrequenz.

4. Berechnete Parameter der AMIF:

Die AMIF beschreibt die Vorhersagbarkeit einer Zeitreihe in Abhängigkeit von der Zeitentwicklung τ eines Ereignisses. Für $\tau = 0$ ist die Zeitreihe vollständig vorhersagbar, da sie identisch ist (mit sich selber verglichen). Die Abnahme der Vorhersagbarkeit (bit) für $\tau = 1$ (z.B. zu den jeweils benachbarten Herzschlägen) ist ein durchschnittliches Maß, bzw. Parameter dieser Funktion. Ein steiler Abfall ist gleichbedeutend mit geringer Vorhersagbarkeit bzw. starker Komplexität. Je steiler dabei der Abfall der Transinformationsfunktion ist, desto größer ist die Information zwischen 2 Herzschlägen, desto größer ist also die Komplexität. Der Abfall der AMIF kann als Schätzwert des größten Lyapunov- Exponenten (Maß für Irregularität oder auch Komplexität einer Messgröße) angesehen werden.

Dementsprechend wurden für die HFV berechnet:

- Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags (bit/NN). Ein großer Abfall der Transinformation zwischen zwei NN-Intervallen bedeutet einen großen Verlust von Informationen und weist so auf eine große Komplexität hin.
- Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs (bit/Atemzug): Abfall der AMIF in Abhängigkeit von der Atmung (Berechnung des Abfalls der AMIF über mehrer Herzschläge). Dabei wurde der Abfall unabhängig von der jeweiligen Atemfrequenz berechnet.

Folgende Parameter wurden für die BDF bestimmt:

- Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags (bit/sec). Die Berechnung erfolgte wie die für die HFV (s.o.).
- Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs (bit/Atemzug): Die Berechnung erfolgte wie die für die HFV (s.o.).

Der Test phasenrandomisierter surrogater Daten prüft die Nullhypothese eines linearen stochastischen Prozesses (THEILER et al., 1992). Der Unterschied eines nichtlinearen Parameters (z.B. Abfall der AMIF) zwischen originalen und surrogaten Daten gibt somit einen Hinweis auf nichtlineare bzw. dynamisch / zeitlich determinierte Eigenschaften. Dementsprechend wurden durch Phasenrandomisierung der Originaldaten surrogate Daten erzeugt (Theiler-Test, THEILER et al., 1992 aus ZWIENER et al., 1996a). Dabei wurden die nichtlinearen Anteile der Daten beseitigt und die linear-stochastischen Anteile erhalten.

Anschließend wurde aus den surrogaten (rein linear) und den originalen Daten (linear und nichtlinear) jeweils die Transinformation berechnet. Über die verschiedenen experimentellen Zustände wurden die Veränderungen der Parameter aus den Originaldaten (linear und nichtlinear) und den surrogaten Daten (linearer Anteile), sowie deren Differenz berechnet, um nichtlineare Anteile zu identifizieren.

5. Berechnete Kopplungsparameter:

- Maximale Kreuzkorrelation zwischen Zeitreihen: Hierbei wurde die lineare Abhängigkeit zwischen zwei Zeitreihen (z.B. zwischen Atmung und den BDF) bestimmt. Aus dem Maximum der Kreuzkorrelation (zwischen 0-1) können Rückschlüsse über lineare Kopplungen zwischen den Zeitreihen gezogen werden.
- Maximale Kreuztransinformations-Funktion (CMIF) (bit): Hierbei wird das Ausmaß der komplexen (gemeinsamen linearen und nichtlinearen) Kopplung zwischen zwei Zeitreihen (z.B. HFV und Atmung) berechnet.

4.5. **Statistische Analysen**

Alle Parameter wurden in Einzelkurven dargestellt und statistisch auf signifikante Veränderungen zwischen den Zuständen und den Serien untersucht (SPSS, Wilcoxon-Test für verbundene- / unabhängige Stichproben, signifikante Unterschiede für $p < 0,05$ und hochsignifikante für $p < 0,01$). Die statistischen Tests und deren Darstellung beruhen auf nichtparametrischen Tests, da eine Normalverteilung der Grundgesamtheit aufgrund der geringen Tieranzahl pro Serie nicht gesichert werden konnte.

5. Ergebnisse

5.1. Lineare Parameter der HFV

5.1.1. Herzfrequenzniveau

Das Herzfrequenzniveau weist unter Urethannarkose eine größere Streuung auf als im Wachzustand (Abb. 5.1.). Vagotomie steigert das Niveau der Herzfrequenz hochsignifikant ($p < 0,01$) und wird durch folgende Beta-1-Blockade wiederum hochsignifikant gesenkt. Die Blockade der Alpha-1-adrenergen Rezeptoren hat auf das Herzfrequenzniveau keinen signifikanten Einfluss. Bei Relaxierung mit Pancuronium und künstlicher Beatmung steigt das Niveau der Herzfrequenz erneut hochsignifikant an. Das Herzfrequenzniveau am isolierten Herzen ist signifikant geringer als in vivo.

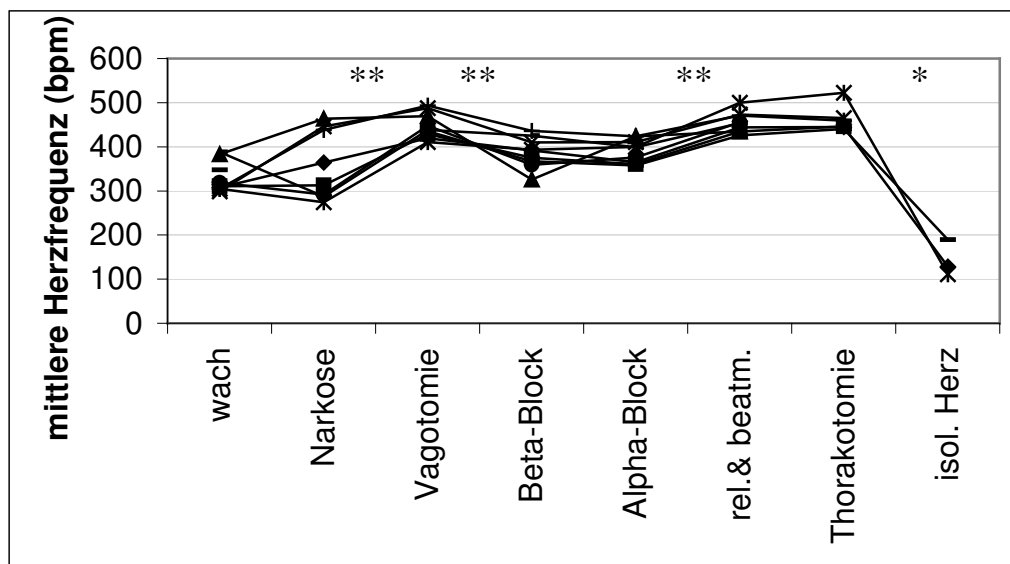


Abb. 5.1. Beeinflussung des Herzfrequenzniveaus (bpm) durch sukzessive Blockaden an unbeeinflussten Tieren (Kontrollserie). Signifikanzen sind mit () für $p < 0,05$ (signifikant), *(*) für $p = 0,012$ und (**) für $p < 0,01$ (hochsignifikant) gekennzeichnet. Tieranzahl pro Versuchszustand: Im Wachzustand und in Narkose $n = 8$, autonome Blockaden und volumenkontrollierten Beatmung $n = 9$, im Zustand der Thorakotomie $n = 7$ und beim isolierten Herzen $n = 3$. Diese Legende gilt auch für die folgenden Einzelkurven-Abbildungen.*

5.1.2. Zeitparameter der HFV

Die Veränderungen der Zeitparameter der HFV (rMSSD, TINN und SDNN) gleichen in ihrem Verlauf und ihren Signifikanzen denen der SDNN. Deshalb sind hier lediglich die Ergebnisse der SDNN dargestellt (Abb. 5.2.), da dieser Parameter in der Literatur am häufigsten verwendet wird. Die Ergebnisse der rMSSD und TINN sind nicht mit abgebildet.

Unsere Messungen haben ergeben, daß die HFV, im speziellen die SDNN, bereits durch Urethannarkose signifikant ($p < 0,05$) reduziert wird. Die folgende Vagotomie vermindert die SDNN weiter hochsignifikant ($p < 0,01$), und steigt unter der sich anschließenden Beta-1-Blockade hochsignifikant wieder an. Relaxierung mit bei künstlicher Beatmung reduziert die SDNN signifikant. Am isolierten Herzen stellten wir eine signifikant höhere Variabilität als im relaxierten Zustand fest, wobei diese nicht größer ist als im Wachzustand und in Narkose.

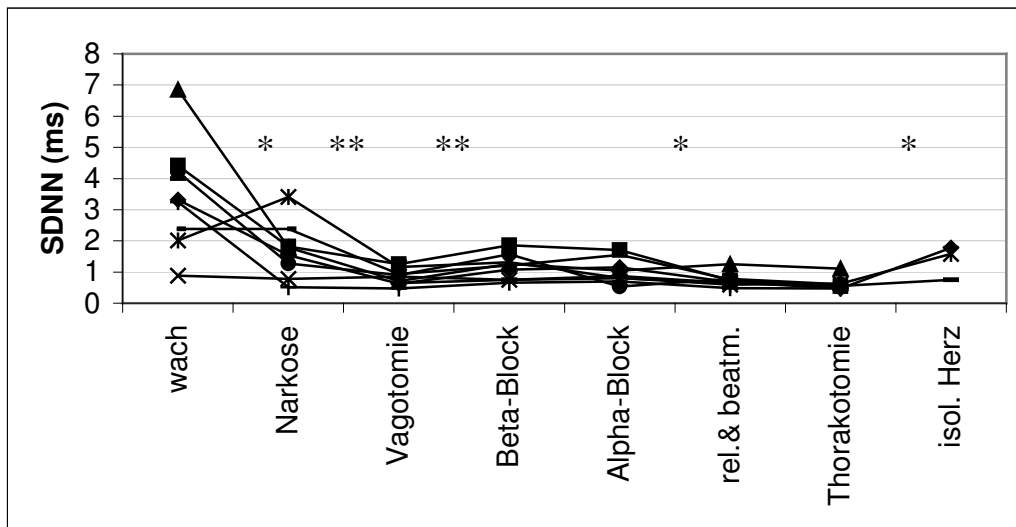


Abb. 5.2. Beeinflussung der SDNN (ms) der Kontrollserie (0 – 2,50 Hz).

5.1.3. Frequenzparameter der HFV

Leistung im LF-Band

Im LF-Band führen alle Versuchsabschnitte bis zum Zustand der Thorakotomie zu einer stets fortschreitenden Abnahme der spektralen Leistung. Dabei ist die Reduktion

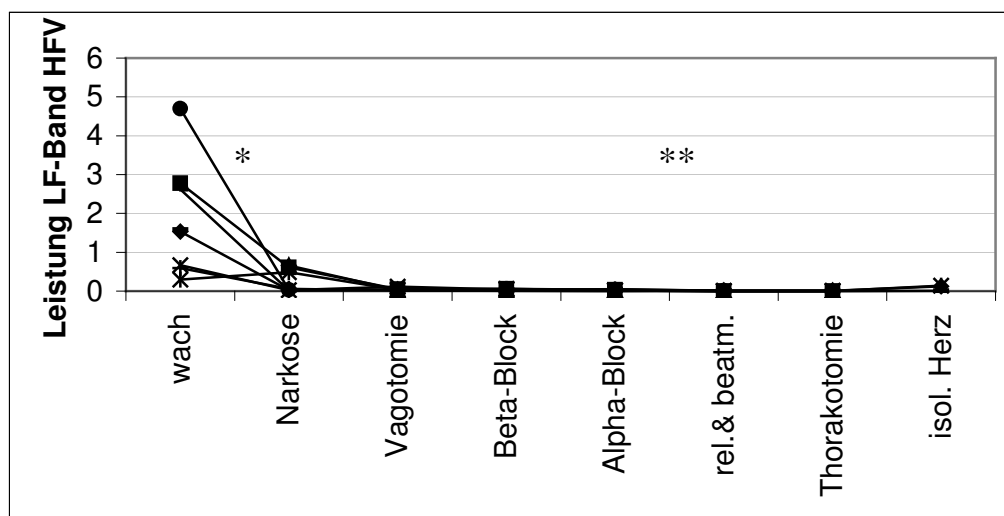


Abb. 5.3. Beeinflussung der spektralen Leistung (ms^2) im LF-Band (0,25 – 0,51 Hz) der HFV der Kontrollserie.

durch Urethannarkose signifikant, bei Relaxierung und künstlicher Beatmung sogar hochsignifikant ($p < 0,01$). Die spektrale Leistung der HFV des isolierten Herzens weist eine größere Varianz auf. Diese Leistungsänderung ist aber aufgrund der Streuung nicht signifikant (Abb.5.3).

Leistung im HF-Band

Im Hochfrequenzband finden sich keine signifikanten Veränderungen über alle Versuchssituationen. Narkose und sich anschließende Vagotomie reduzieren in der Tendenz die Leistung. Eine folgende Blockade der Beta-1-adrenergen Rezeptoren führt zu einem Anstieg der Leistung des HF-Bandes. Die sich anschließende Blockade der Alpha-1-adrenergen Rezeptoren und die Relaxierung mit künstlicher Beatmung reduzieren diese wieder. Thorakotomie verringert die spektrale Leistung erneut und am isolierten Herzen ist sie schließlich am geringsten (Originaldaten im Anhang, Abb. A.1.).

LF/HF Quotient

Betrachtet man zusammenfassend den LF/HF Quotienten, so wird dieser stark durch das LF-Band geprägt. Urethannarkose und die Relaxierung mit künstlicher Beatmung reduzieren den LF/HF Quotienten hochsignifikant. Am isolierten Herzen ist der Quotient wiederum hochsignifikant erhöht (siehe Abb. 5.4.).

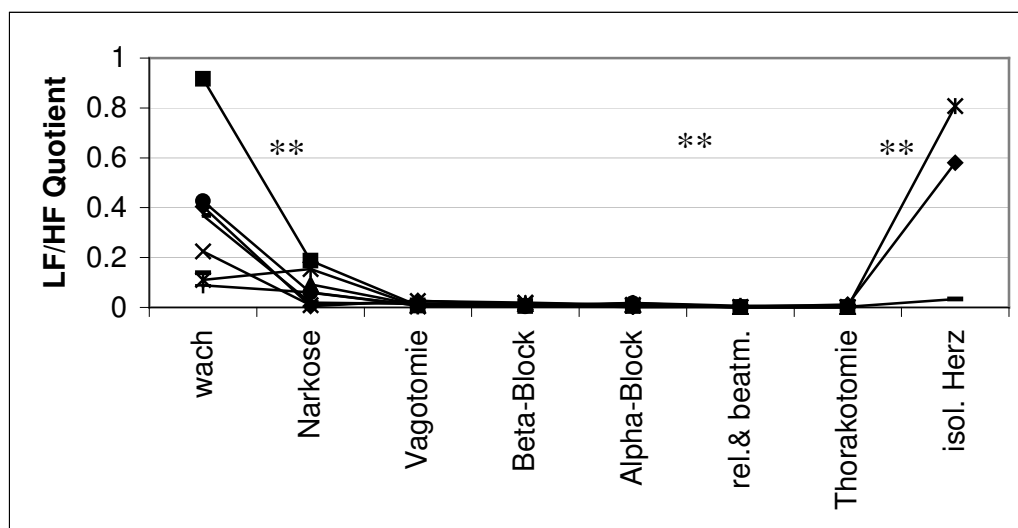


Abb. 5.4. Beeinflussung des LF/HF-Quotient der HFV der Kontrollserie.

5.1.4. Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags

In Abb. 5.5. sind die Änderungen des Abfalls der ACF nach Hochpass-Filterung (Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) dargestellt: Narkose führt zu einer größeren Streuung. Vagotomie reduziert den Abfall signifikant, führt also zu einer größeren Abhängigkeit zwischen den einzelnen Herzschlägen. Weitere autonome Blockade hat keinen

signifikanten Einfluss auf den Abfall der ACF. Erst bei künstlicher Beatmung und Relaxierung, sowie bei Thorakotomie wird der Abfall der ACF jeweils signifikant höher. Dieses führt demnach jeweils zu einer geringeren Abhängigkeit zwischen den einzelnen Herzschlägen. Am isolierten Herzen ist der Abfall der ACF am größten, die Abhängigkeit der einzelnen Herzschläge ist demnach am geringsten.

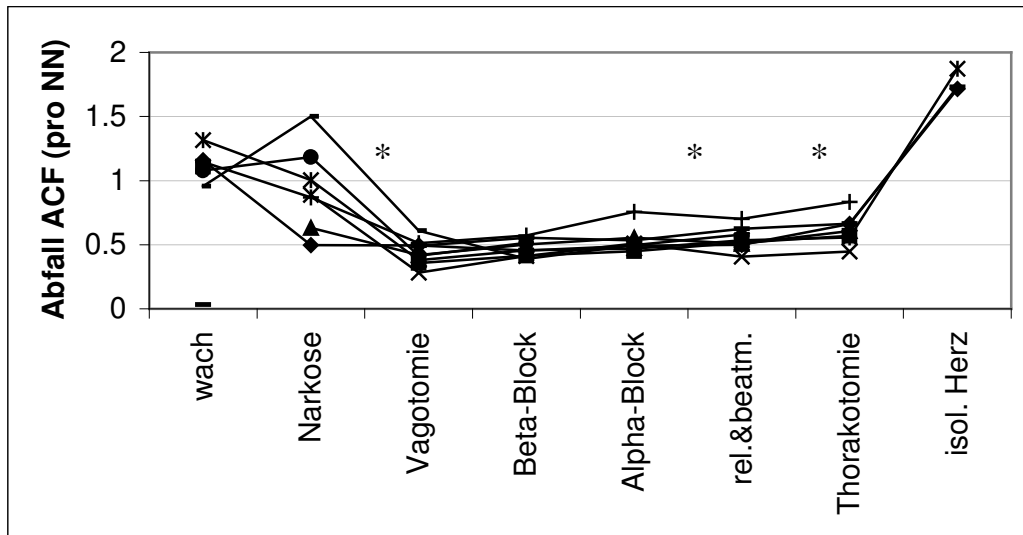


Abb. 5.5. Beeinflussung des Abfalls der ACF (pro Zeit) zum nächsten Herzschlag der Kontrollserie (0,51 – 2,50 Hz).

5.1.5. Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs

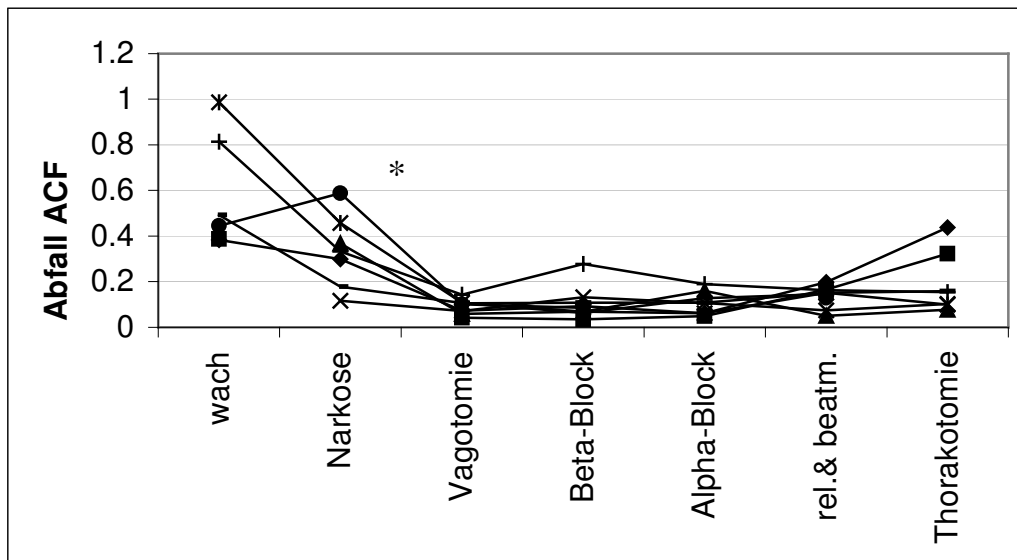


Abb. 5.6. Beeinflussung des Abfalls der ACF (pro Zeit) zum nächsten Atemzug der Kontrollserie (0,51 – 2,50 Hz).

Die Änderungen der ACF zum Zeitpunkt des nächsten Atemzugs ist hier ebenfalls nach Hochpass-Filterung (Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) dargestellt (Abb.5.6.). Im Zustand der Narkose ist der Abfall in der Tendenz bereits verringert und wird durch die Vagotomie weiter signifikant reduziert. Alle weiteren Eingriffe führen zu keiner weiteren signifikanten Veränderung.

5.1.6. Zusammenfassung der Ergebnisse zu linearen Parametern der HFV

Die linearen Eigenschaften der HFV werden bereits durch Narkose signifikant reduziert (Ergebnisse der Leistungsspektralanalyse und der SDNN). Cholinerge Blockade verringert signifikant bei mehreren linearen Parametern zusätzlich einen Großteil der HFV. Die hierzu deutlichsten Ergebnisse finden sich beim mittleren Herzfrequenzniveau. Die Leistungsspektralanalyse liefert im Vergleich mit den anderen Parametern unspezifische Aussagen zu vegetativen Zuständen und wird ebenfalls bereits durch Narkose signifikant beeinflusst.

5.2. Komplexe Eigenschaften der HFV

5.2.1. Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags

Nach Hochpass-Filterung (Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) der Daten führt Narkose zu einer größeren Streuung des Abfalls der AMIF (Abb. 5.7.). Vagotomie reduziert nahezu hochsignifikant $(^{**})$ ($p=0,012$) diese Komplexität, Beta-1-Blockade steigert diese wieder nahezu hochsignifikant. Die Alpha-1-Rezeptorblockade hat keine

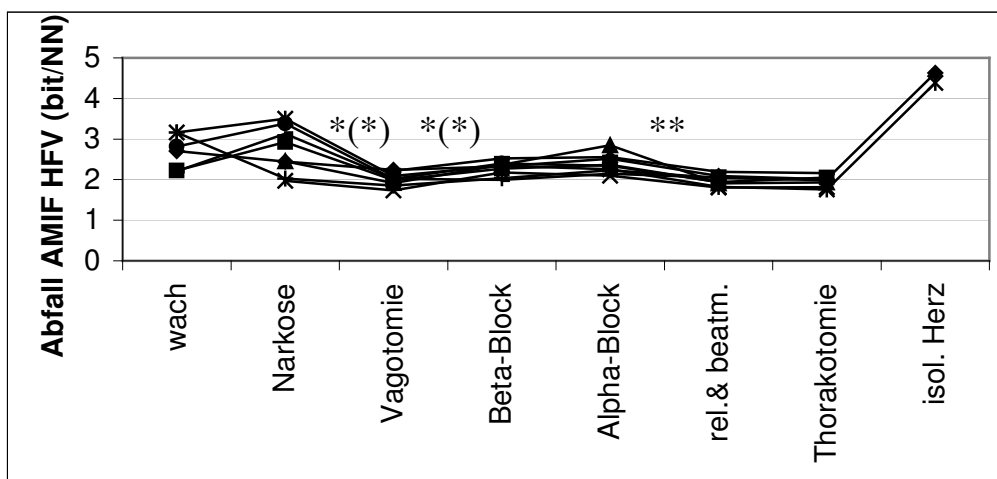


Abb. 5.7. Beeinflussung des Abfalls AMIF zum nächsten Herzschlag (bit/NN) der HFV der Kontrollserie (0,51 –2,50 Hz). $(^{**})$ steht für nahezu hochsignifikant ($p=0,012$).

signifikante Wirkung auf diesen Parameter. Erst die sich anschließende künstliche Beatmung bei Relaxierung reduziert die Komplexität in Abhängigkeit vom nächsten Herzschlag hochsignifikant.

5.2.2. Abfall AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs

Narkose reduziert signifikant die Komplexität der HFV hinsichtlich der Atemperiode (Abb. 5.8.). Die sich anschließende Vagotomie reduziert die Komplexität weiter signifikant. Weitere Blockaden und die künstliche Beatmung bei Relaxierung ändern diese Komplexität kaum (Ergebnisse nach Hochpass-Filterung der Daten).

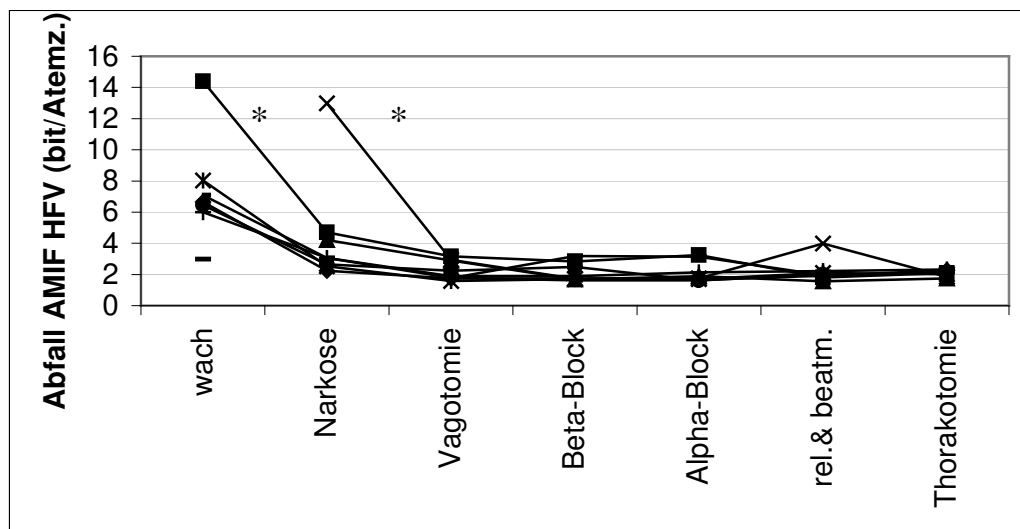


Abb. 5.8. Beeinflussung des Abfalls der AMIF der HFV (bit/Atemzug) zum nächsten Atemzug der Kontrollserie (0,51 – 2,50 Hz).

5.2.3. Vergleich mit surrogaten Daten

Der Vergleich des Abfalls der AMIF zum nächsten Herzschlag zwischen originalen und surrogaten Daten ist hier exemplarisch an fünf Datensätzen dargestellt (Abb.5.9.): Ab dem Zustand der Vagotomie ist über alle weiteren Versuchszustände ein durchgehend größerer Abfall bei den surrogaten Daten festzustellen, als bei den Originaldaten. Insgesamt erscheint der nichtlineare Anteil (Differenz zwischen den Original- und den surrogaten Daten) in Bezug auf die gesamte enthaltene Information eher gering. Dabei wird der nichtlineare Anteil durch Vagotomie und Beta-1-Rezeptorblockade jeweils verringert und durch Alpha-1-Blockade vergrößert. Volumenkontrollierte Beatmung und Thorakotomie steigern die Differenz zwischen den Original- und den surrogaten Daten, so dass deren Differenz in diesen Zuständen jeweils hochsignifikant ist. Demnach weisen die Originaldaten ab dem Zustand der Vagotomie durchgehend eine etwas geringere Komplexität (geringeren Abfall) und

eine größere Vorhersagbarkeit als allein linear-stochastische Anteile der surrogaten Daten.

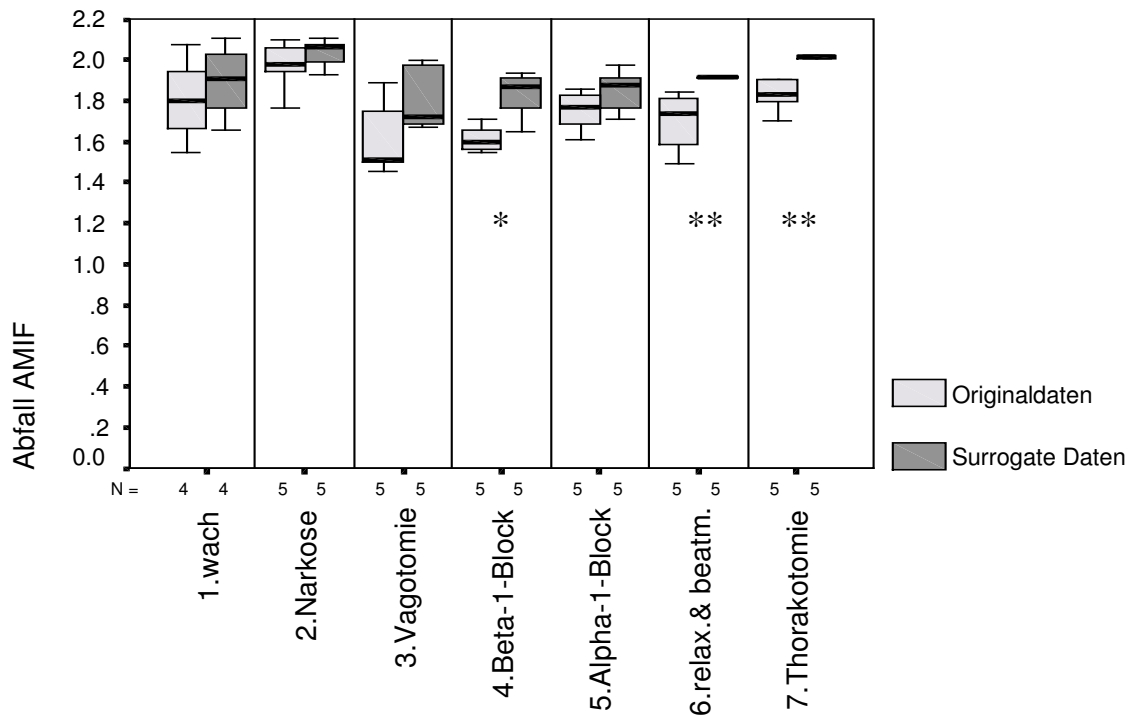


Abb. 5.9. Exemplarischer Vergleich des Abfalls der AMIF (bit/NN) mit surrogaten Daten an fünf Beispielen der Kontrollserie.

5.2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse zu Komplexitätsparametern der HFV

Narkose reduziert den Abfall der AMIF (Komplexität) nur hinsichtlich der Atemperiode. Vagotomie hingegen verringert signifikant die Komplexität, sowohl in Abhängigkeit vom nächsten Herzschlag, als auch von der Atemperiode.

Künstliche Beatmung bei Relaxierung beeinflusst nur die Komplexität in Abhängigkeit vom nächsten Herzschlag, nicht aber von der Atmung. Nichtlineare Anteile weisen ab dem Zustand der Vagotomie eine geringere Komplexität auf als allein lineare.

5.3. Lineare Eigenschaften der BDF

5.3.1. Mittleres arterielles Blutdruckniveau

Vagotomie vermindert signifikant den arteriellen Blutdruck. Die folgende Beta-1-Rezeptorblockade hat keinen signifikanten Einfluss auf das Niveau des arteriellen Blutdrucks (Abb. 5.10.). Dieses wird erst durch die Alpha-1-Rezeptorblockade hochsignifikant ($p < 0,01$) gesenkt. Künstliche Beatmung bei Relaxierung steigert das arterielle Blutdruckniveau signifikant ($p < 0,05$).

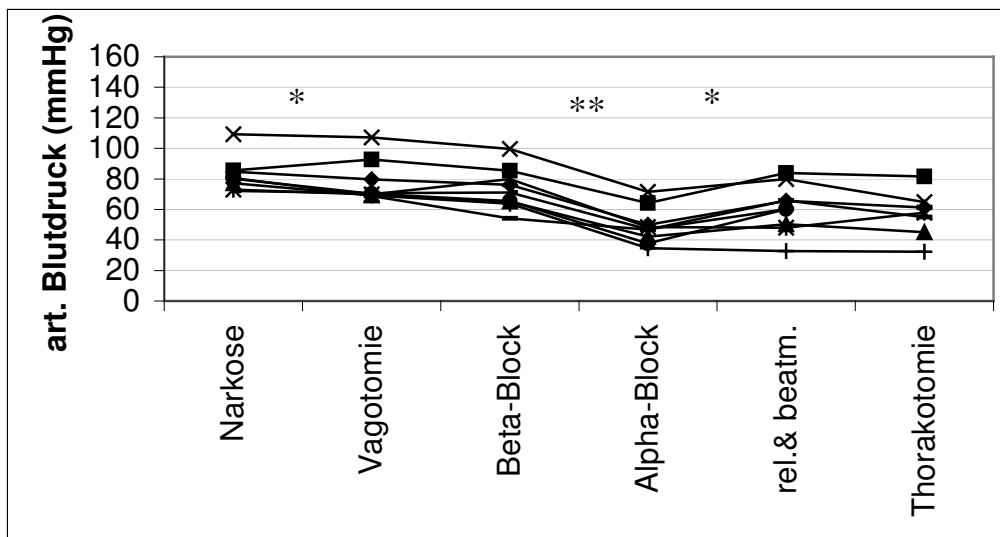


Abb. 5.10. Beeinflussung des Niveaus des arteriellen Blutdruckes (mmHg) der Kontrollserie.

5.3.2. Frequenzparameter der BDF

Gesamtleistung (0,25-2,50 Hz)

Die Gesamtleistung der BDF entspricht in ihrem Verlauf und ihren Signifikanzen dem Verlauf der Leistung im HF-Band, dargestellt in Abb. 5.11. Die Originaldaten der Gesamtleistung sind im Anhang in Abb. A.2. dargestellt.

Leistung im LF-Band (0,25 - 0,51 Hz)

Die Analyse der Leistung des LF-Bandes der BDF liefert keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Versuchssituationen (Originaldaten im Anhang, Abb. A.3.).

Leistung im HF-Band (0,51 - 2,50 Hz)

Alpha-1-Rezeptorblockade reduziert die Leistung hochsignifikant, künstliche Beatmung steigert diese anschließend wieder signifikant (Abb. 5.11.). Die Thorakotomie hat keinen signifikanten Einfluss auf die Leistung des HF-Bandes.

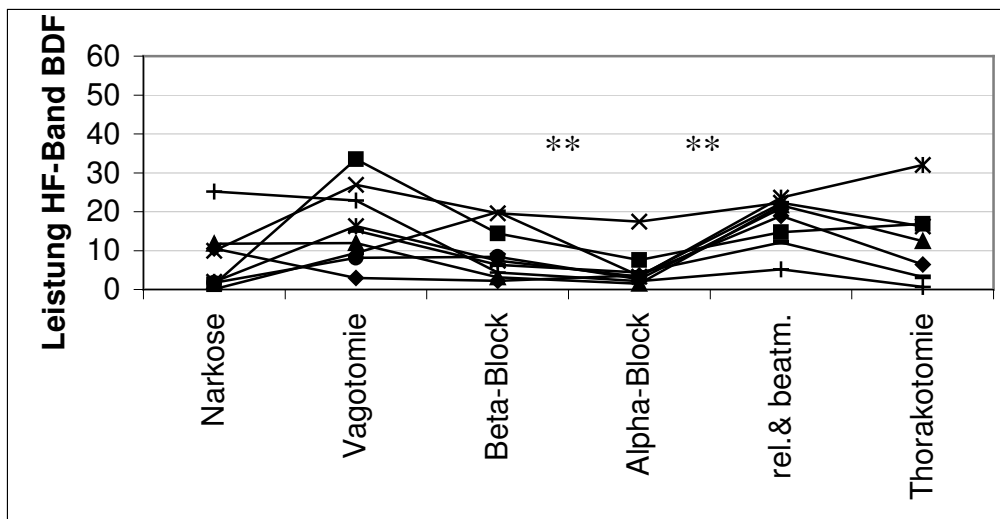


Abb. 5.11. Beeinflussung der spektralen Leistung des HF-Bandes(0,51 – 2,50 Hz) der BDF $(mmHg)^2$ der Kontrollserie.

5.3.3. Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nächsten Herzschlags

Vagotomie reduziert hochsignifikant den Abfall der ACF der BDF (Abb.5.12.). Die sich anschließende Beta-1-Blockade hat keinen signifikanten Einfluss. Künstliche Beatmung bei Relaxierung steigert anschließend noch einmal den Abfall der ACF hochsignifikant. (Die Ergebnisse beziehen sich auf Daten nach Bandpass-Filterung (Frequenzbereich 0,25-2,50 Hz)).

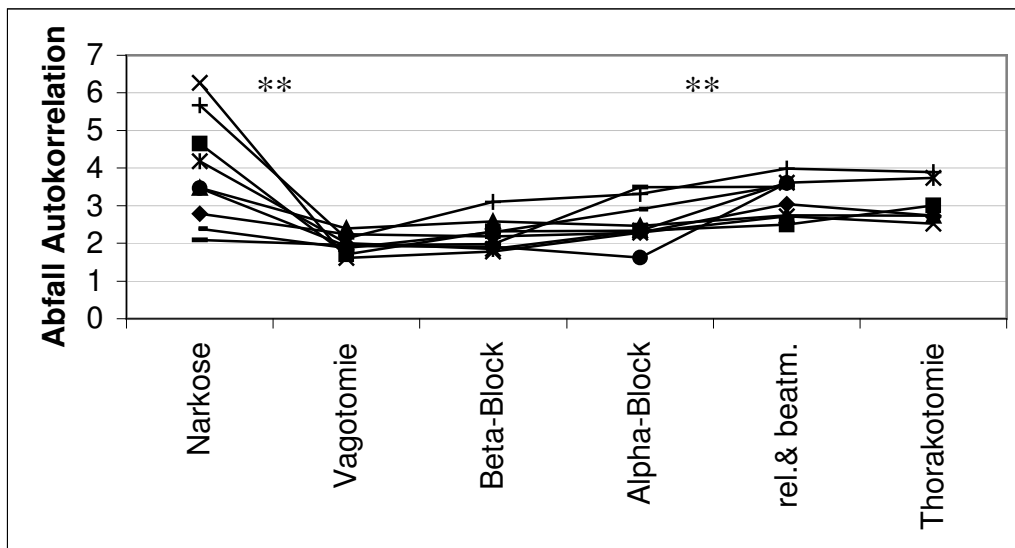


Abb. 5.12. Beeinflussung des Abfalls der ACF(pro Zeit) der BDF der Kontrollserie (0,25 – 2,50 Hz).

5.3.4. Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs

Nach Bandpass-Filterung (Frequenzbereich 0,25-2,50 Hz) steigert Vagotomie signifikant den Abfall der ACF zum nächsten Atemzug (Abb. 5.13.). Die folgende Beta-1- Rezeptorblockade reduziert diesen Abfall wieder signifikant und führt gleichzeitig zu einer starken Streuung der Werte. Die Blockade der Alpha-1-adrenergen Rezeptoren reduziert den Abfall der ACF erneut, wenn auch nicht signifikant. Erst die künstliche Beatmung bei Relaxierung senkt den Abfall der ACF noch einmal hochsignifikant.

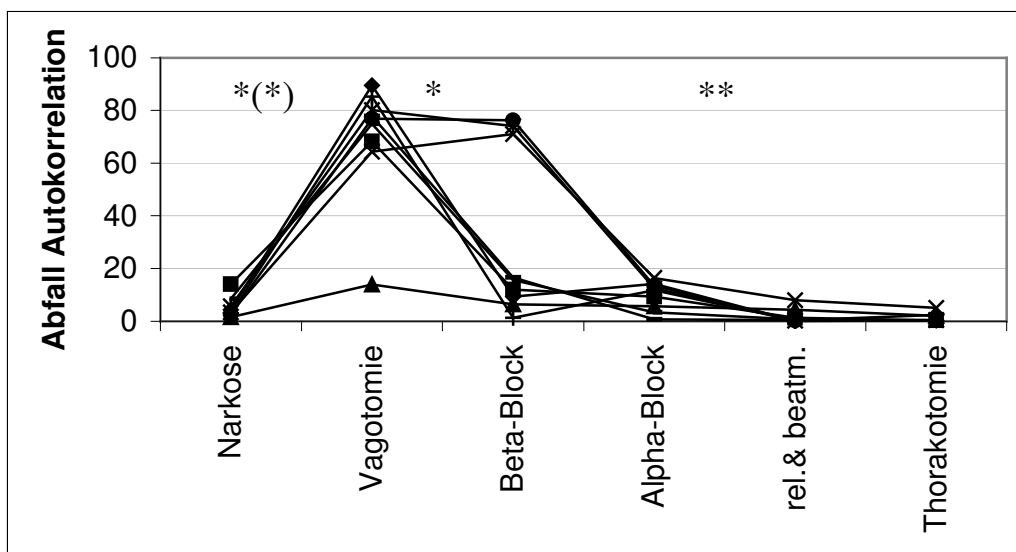


Abb. 5.13. Beeinflussung des Abfalls der ACF (pro Zeit) der BDF zum nächsten Atemzug der Kontrollserie (0,25 – 2,50 Hz). *(*)= $p = 0,012$.

5.3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse zu linearen Parametern der BDF

Cholinerge Blockade verringert signifikant den Abfall der ACF in Abhängigkeit von der Zeit und steigert den Abfall der ACF in Abhängigkeit von der Atemperiode. Dabei wird das Niveau des arteriellen Blutdrucks signifikant reduziert.

Beta-1-Rezeptorenblockade reduziert signifikant den Abfall der ACF in Abhängigkeit von der Atemperiode, und hat sonst keine signifikante Wirkung auf die BDF.

Die Alpha-1-Rezeptorblockade reduziert das Niveau des arteriellen Blutdrucks und die Varianz der BDF im HF-Band hochsignifikant.

Bei künstlicher volumenkontrollierter Beatmung und Relaxierung wird der Abfall der ACF in Abhängigkeit von der Zeit, sowie die Leistung der BDF im HF-Band signifikant vergrößert. Dabei verringert sich der Abfall der ACF in Abhängigkeit von der Atmung.

5.4. Komplexe Eigenschaften der BDF

5.4.1. Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags

Nach Bandpass-Filterung (0,25-2,50 Hz) reduziert Vagotomie signifikant die Komplexität der BDF, die folgende Beta-1-Rezeptorblockade hat auf diese keinen signifikanten Einfluss (Abb. 5.14.). Alpha-1-Rezeptorblockade steigert signifikant die Komplexität der BDF, sich anschließende künstliche Beatmung bei Relaxierung vermindert diese hochsignifikant.

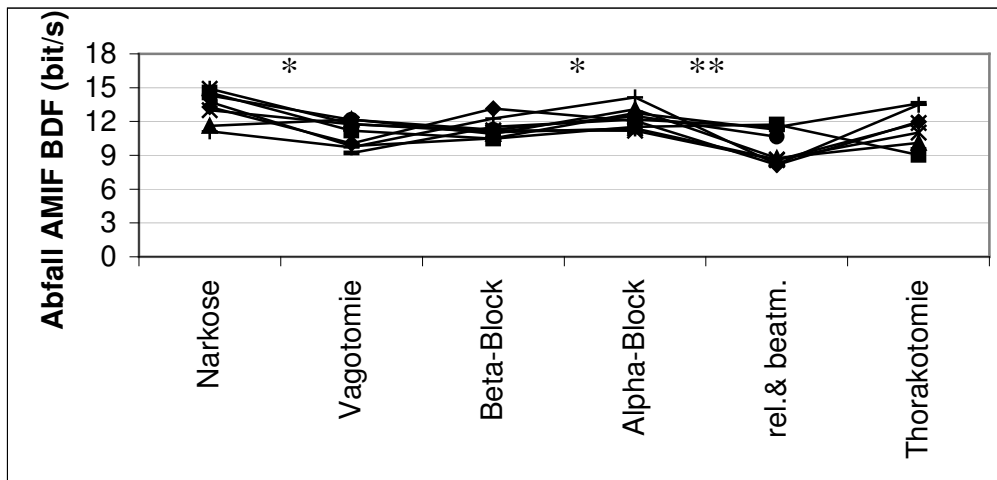


Abb. 5.14. Beeinflussung des Abfalls der AMIF zum nächsten Herzschlag der BDF der Kontrollserie (0,25-2,50 Hz).

5.4.2. Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs

Autonome Blockaden haben nach Bandpass-Filterung (Frequenzbereich 0,25-2,50 Hz) keinen signifikanten Einfluss auf die Komplexität der BDF in Abhängigkeit von der Atmung (Abb.5.15.). Alpha-1-Rezeptorblockade verringert die Streuung der Werte, künstliche Beatmung bei Relaxierung führt zu einer hochsignifikanten Verringerung der Komplexität.

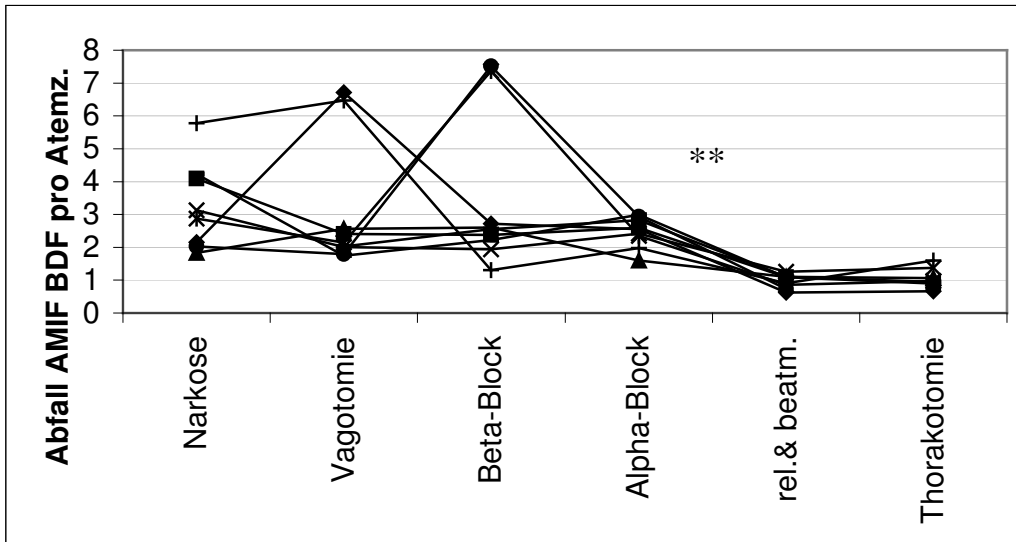


Abb. 5.15. Beeinflussung des Abfalls der AMIF der BDF zum nächsten Atemzug der Kontrollserie (0,25 – 2,50 Hz).

5.5. Lineare Kopplungen zwischen HFV, BDF und Atembewegungen

5.5.1. Maximale Kreuzkorrelation (CCF) zwischen HFV und Atembewegungen

Im Frequenzband von 0,25-2,50 Hz steigert Narkose die maximale CCF signifikant (Abb.5.16). Die sich anschließende Vagotomie steigert diese weiter signifikant, Beta-1-Rezeptorblockade dieselbe sogar hochsignifikant.

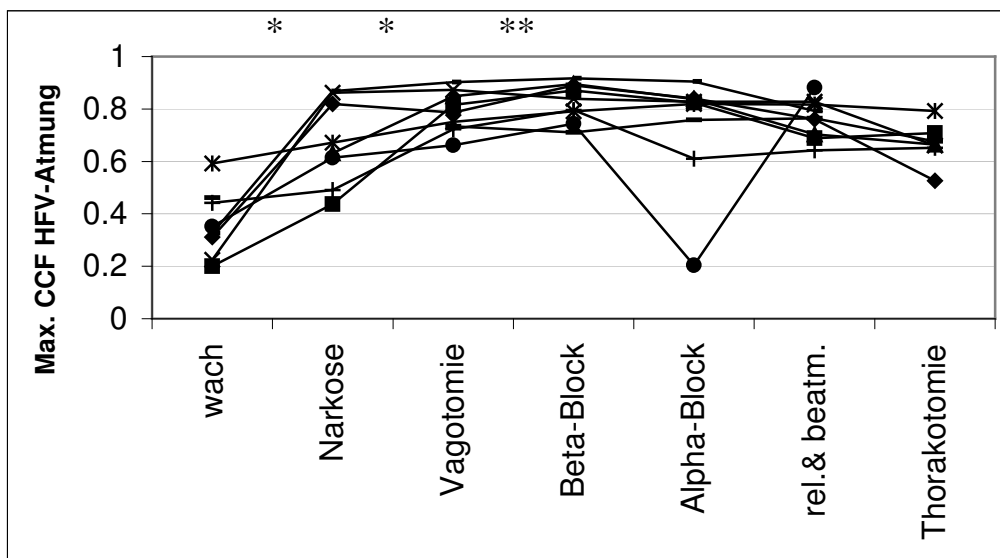


Abb. 5.16. Beeinflussung der maximalen CCF zwischen HFV und Atembewegungen der Kontrollserie (0,25-2,50 Hz).

5.5.2. Maximale CCF zwischen HFV und BDF

Im HF-Band (0,51-2,50 Hz) steigern Narkose und Vagotomie signifikant die lineare Kopplung zwischen HFV und BDF. Volumenkontrollierte Beatmung bei Relaxierung hat keinen signifikanten Einfluss. Thorakotomie verringert die Kopplung zwischen der HFV und der BDF signifikant (Abb.5.17).

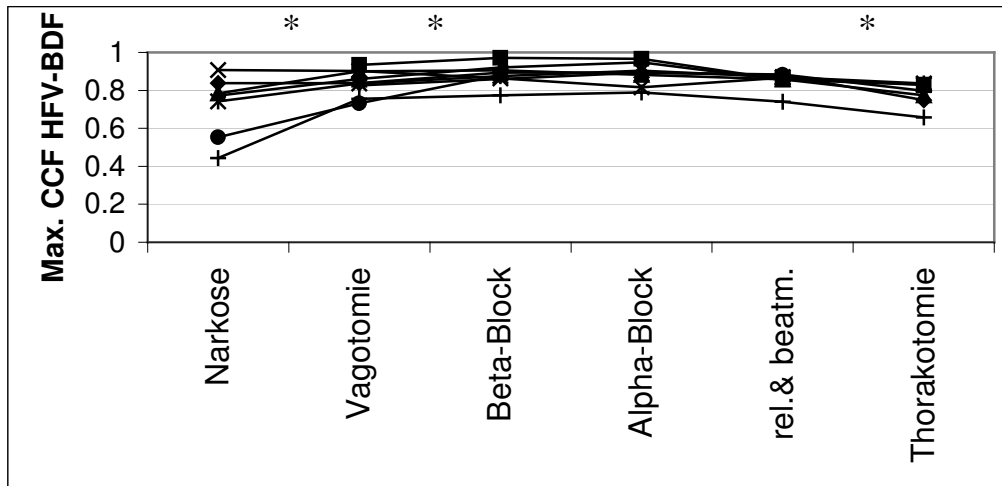


Abb. 5.17. Beeinflussung der maximalen CCF zwischen HFV und BDF der Kontrollserie (0,51-2,50 Hz).

5.5.3. Maximale CCF zwischen Atembewegungen und BDF

Nach Hochpass-Filterung (0,51-2,50 Hz) steigert die Blockade der Alpha-1-adrenergen Rezeptoren signifikant die Kopplung die Kopplung zwischen Atmung und BDF (Abb.5.18.). Künstliche Beatmung bei Relaxierung vermindert die Kopplung anschließend wieder signifikant. Die folgende Thorakotomie hat keinen signifikanten Einfluss.

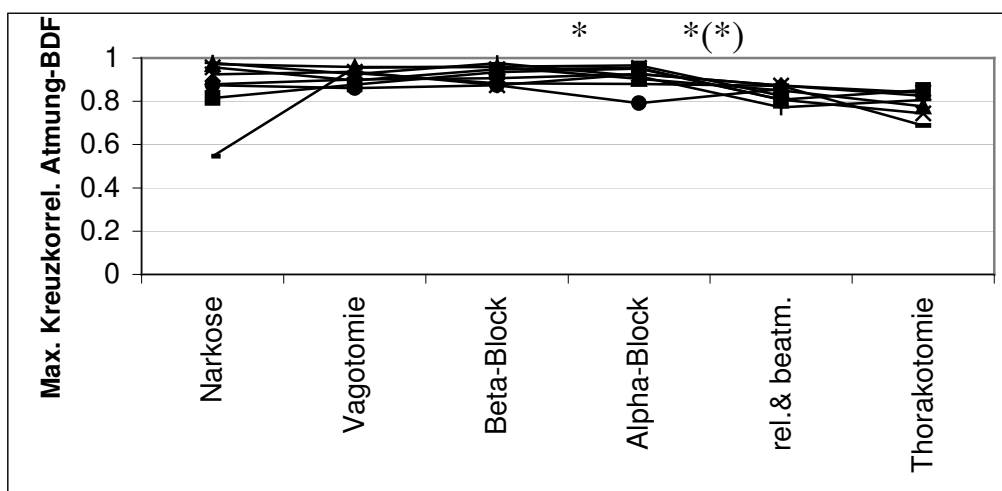


Abb. 5.18. Beeinflussung der maximalen CCF zwischen Atmung und BDF (bit) der Kontrollserie (0,51-2,50 Hz).

5.6. Komplexe Kopplungen zwischen HFV, BDF und Atembewegungen

5.6.1. Maximale Kreuztransinformation (CMIF) zwischen HFV und Atembewegungen

Nach Hochpass-Filterung (0,51-2,50 Hz) führt Narkose in der Tendenz zu einer stärkeren komplexen Kopplung zwischen der HFV und der Atmung (Abb.5.19.). Die sich anschließende Vagotomie steigert diese Kopplung in der Tendenz weiter. Die folgende Blockade der Beta-1-adrenergen Rezeptoren führt zu einer signifikant stärkeren Kopplung. Alpha-1-Blockade und künstliche Beatmung haben auf diese Kopplung keinen weiteren Einfluss, Thorakotomie verringert signifikant die Kreuztransinformation zwischen der HFV und der Atmung.

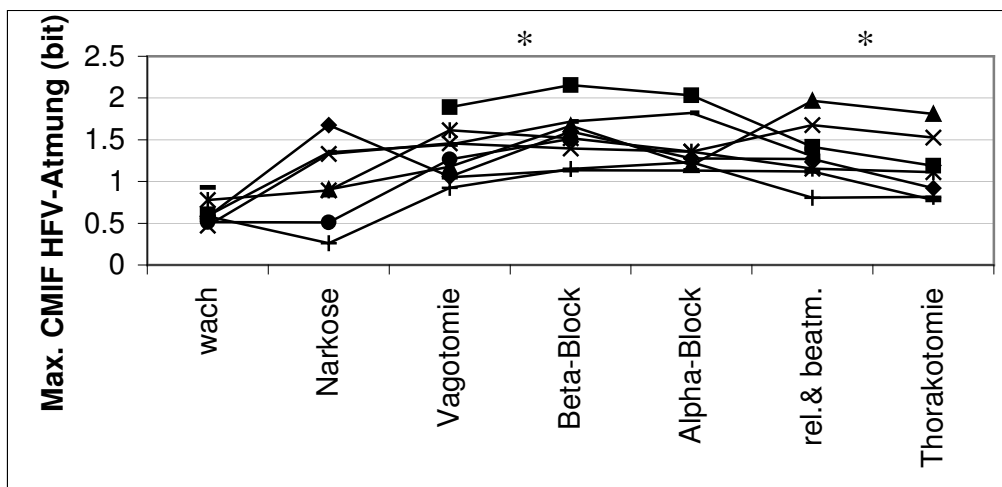


Abb. 5.19. Beeinflussung der maximalen CMIF zwischen HFV und Atmung (bit) der Kontrollserie (0,51-2,50 Hz).

5.6.2. Maximale CMIF zwischen HFV und BDF

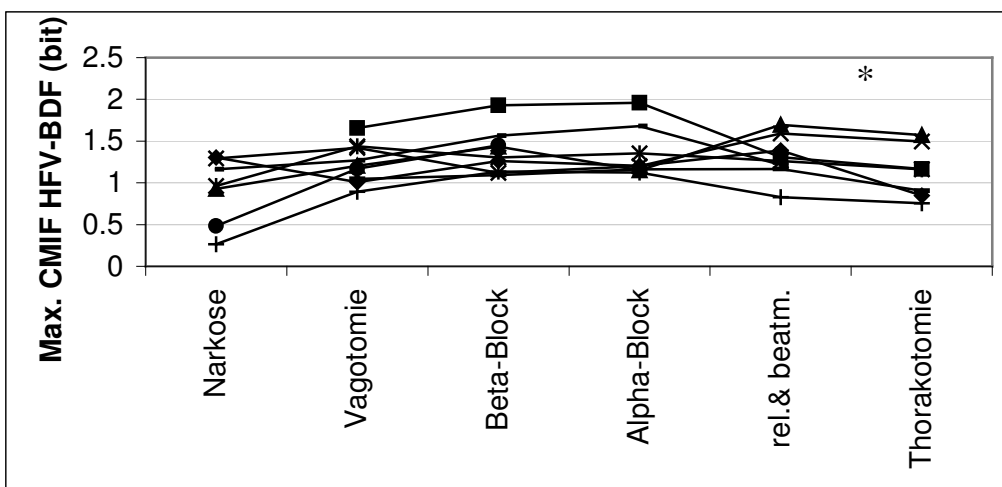


Abb. 5.20. Beeinflussung der maximalen CMIF zwischen HFV und BDF (bit) der Kontrollserie (0,51-2,50 Hz).

Autonome Blockaden und künstliche Beatmung haben keinen signifikanten Einfluss auf die Komplexität der Kopplung, jedoch ist insgesamt eine Trend zu einer gesteigerten Kopplung zu erkennen (Abb.5.20). Thorakotomie vermindert die Kopplung signifikant (Ergebnisse nach Hochpassfilterung (0,51-2,50 Hz)).

5.6.3. Maximale CMIF zwischen Atembewegungen und BDF

Autonome- und Alpha-1-Blockaden haben nach Hochpass-Filterung (Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) keine signifikante Wirkung auf die Komplexität der Kopplung zwischen Atmung und BDF (Abb.5.21.). Volumenkontrollierte Beatmung bei Relaxierung steigert diese Kopplung signifikant.

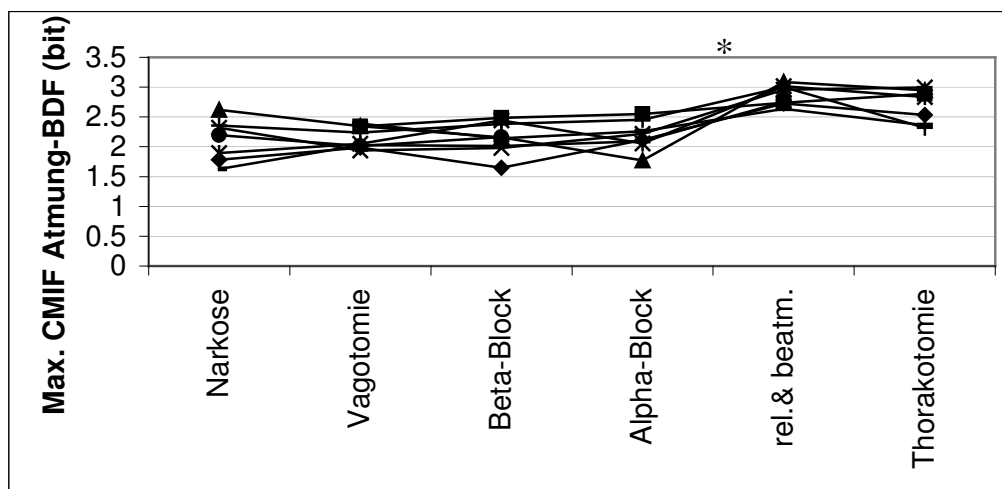


Abb. 5.21. Beeinflussung der maximalen CMIF zwischen Atmung und BDF (bit) der Kontrollserie (0,51-2,50 Hz).

Beeinflussungen durch Endotoxin und dessen Mediatoren

5.7. Beeinflussung linearer Parameter der HFV durch Endotoxin und dessen Mediatoren

Der Übersichtlichkeit halber sind hier nur signifikante Differenzen durch den Einfluss von Endotoxin gekennzeichnet. Während der Wachableitung waren keine besonderen Unterschiede im Verhalten der Tiere durch den Einfluss von Endotoxin erkennbar.

5.7.1. Ergebnisse linearer Parameter nach 4h Endotoxin-Wirkung

Endotoxin führt nach 4 Stunden lediglich ab dem Zustand der Vagotomie zu einem signifikanten Anstieg des Herzfrequenzniveaus. Bei allen weiteren Parametern fanden wir keine signifikanten Einflüsse nach einer Endotoxin-Wirkung von 4h. Deshalb wird auf eine Darstellung der Daten verzichtet.

5.8. Ergebnisse linearer Parameter der HFV nach 12h Endotoxin-Wirkung

5.8.1. Herzfrequenzniveau

Weder im Wachzustand, noch in Narkose hat Endotoxin einen signifikanten Einfluss auf das Herzfrequenzniveau (Abb. 5.22.). Ab dem Zustand der Vagotomie ist aber das Herzfrequenzniveau durch Endotoxin im Vergleich mit der Kontrollserie hochsignifikant gesteigert. Dieser Einfluss des Endotoxins bleibt bei folgender Beta- und Alpha-1-Rezeptorblockade erhalten. Im Zustand der künstlichen Beatmung bei Relaxierung ist das Herzfrequenzniveau durch Endotoxin nur noch signifikant erhöht, nach Thorakotomie ist nur noch ein Trend zu einem höheren Herzfrequenzniveau durch Endotoxin zu erkennen. Am isolierten Herzen ist ebenfalls noch ein Trend zu einem höheren Herzfrequenzniveau durch den Einfluss von 12h Endotoxin festzustellen.

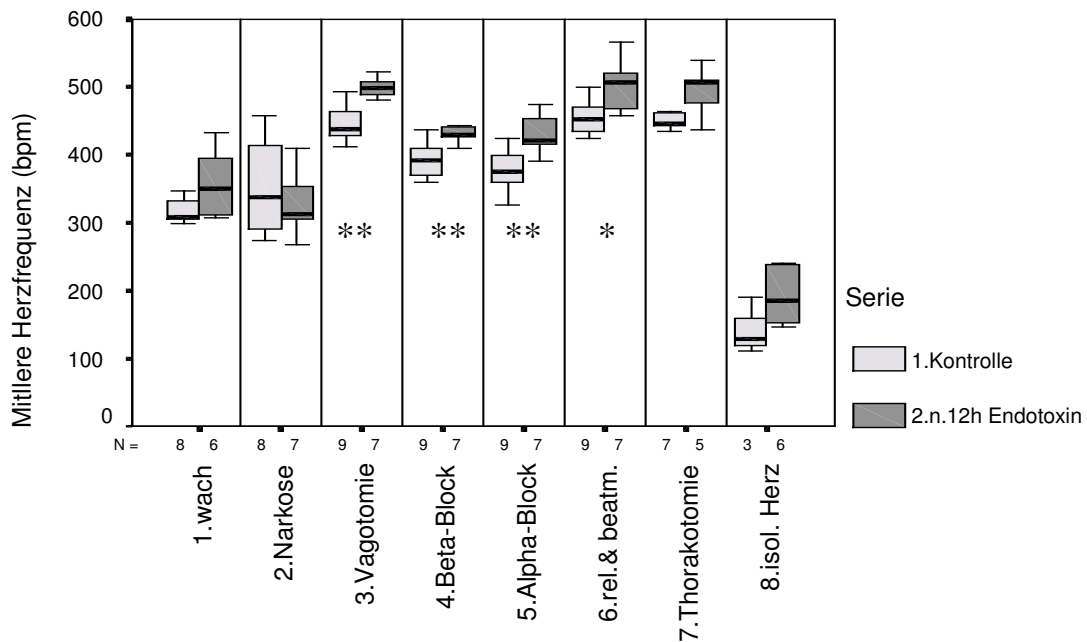


Abb. 5.22. Vergleich des Herzfrequenzniveaus (bpm=beats per minute) der Kontrollserie und dem der Tiere nach einer Endotoxin-Wirkung von 12h (Serie 3). Im Boxplot ist jeweils der Median der gemessenen Werte als schwarzer Querbalken dargestellt, die beiden oben und unten angrenzenden Säulenteile geben die Verteilung der beiden Quartile der gemessenen Werte an. Die Verteilung der Ausreißer ist durch Fehlerindikatoren dargestellt. Extremwerte sind nicht mit abgebildet. Die Anzahl der berücksichtigten Werte (n) ist unter dem Boxplot angegeben. Signifikanzen sind mit (*) für $p < 0,05$ (signifikant) bzw. (**) für $p < 0,01$ (hochsignifikant) gekennzeichnet. Diese Legende gilt auch für die folgenden Boxplot-Abbildungen.

5.8.2. Zeitparameter der HFV

Der Einfluss von 12 Stunden Endotoxin ist bei diesem Parameter ab dem Zustand der Beta-1-Rezeptorblockade in einer signifikant reduzierten SDNN im Vergleich mit der Kontrollserie erkennbar (Abb.5.23). Nach folgender Alpha-1-Rezeptorblockade ist dieser Einfluss nicht mehr signifikant, jedoch ist ein Trend zu einer geringeren SDNN durch Endotoxin zu erkennen. Im Zustand der künstlichen Beatmung bei Relaxierung ist die SDNN durch die Einwirkung von 12h Endotoxin hochsignifikant geringer als bei der Kontrollserie.

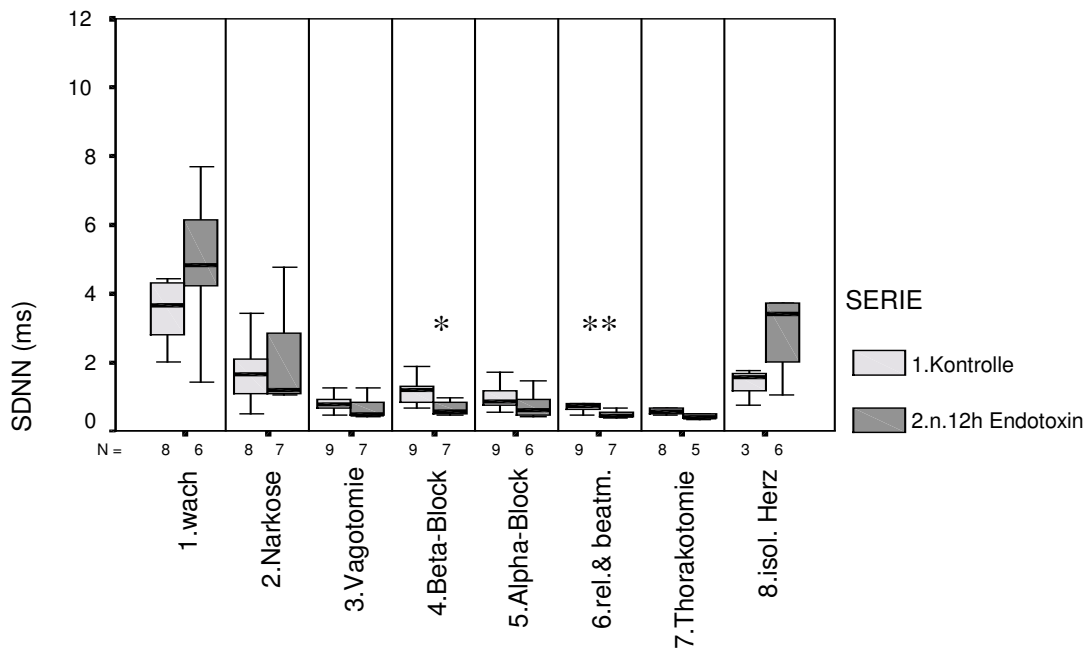


Abb. 5.23. Vergleich der SDNN (ms) der HFV zwischen der Kontrollserie und der Serie mit einer Endotoxin-Wirkung von 12h.

5.8.3. Frequenzparameter der HFV

(Originaldaten in Anlage)

Totale Leistung

Der Einfluss von 12h Endotoxin ist erst im dem Zustand der Beta-1-Blockade durch eine signifikant reduzierte Leistung feststellbar (Abb. A.4.). Dieser Effekt ist nach Alpha-1-Rezeptorblockade nicht mehr zu erkennen, nach Relaxierung bei künstlicher Beatmung ist dieser Einfluss hochsignifikant.

Leistung im LF-Band

Nach einer Wirkung von Endotoxin über 12 Stunden finden sich signifikante Steigerungen der Leistung nur im Wachzustand. Im Zustand nach Thorakotomie ist die Leistung signifikant Reduziert (Abb. A.5.).

Leistung im HF-Band

Signifikante Einschränkungen der Leistung des HF-Bandes finden sich nach einer Endotoxin Einwirkzeit von 12 Stunden im Zustand der Beta-1-Blockade, der künstlichen Beatmung und nach Thorakotomie (Abb. A.6.).

LF/HF Quotient

Nach einer Einwirkzeit von 12 Stunden finden sich im Zustand der Beta- und Alpha-1-Rezeptorblockade hochsignifikant geringere Leistungen zu den Tieren ohne Endotoxin (Abb. A.7.). In den darauf folgenden Zuständen ist dieser hochsignifikante Einfluss nicht mehr feststellbar.

5.8.4. Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags

Nach Hochpass-Filterung (Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) führt Endotoxin mit einer Einwirkzeit von 12 Stunden ab dem Zustand der Vagotomie zu einem hochsignifikant größeren Abfall der ACF im Vergleich mit der Kontrollserie (Abb. 5.24.). Dieser Effekt bleibt im Verhältnis anschließend über alle weiteren Versuchszustände bis zum isolierten Herzen erhalten, wobei im Zustand der Alpha-1-Blockade Endotoxin nur signifikant den Abfall erhöht. Beim isolierten Herzen ist der Abfall der ACF durch Endotoxin hingegen grenzwertig signifikant ($p=0,56$) geringer als bei der Serie ohne Endotoxin.

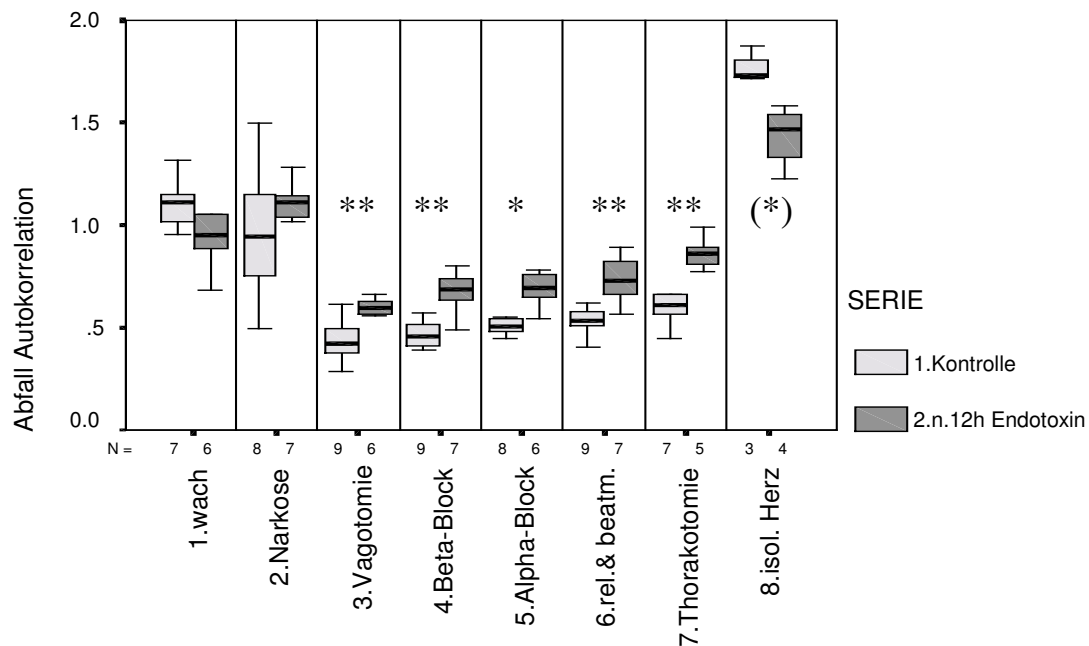


Abb. 5.24. Vergleich des Abfalls der ACF (pro Zeit) der HFV zwischen der Kontrollserie und der Serie nach 12h Endotoxin-Wirkung (0,51 – 2,50 Hz).

5.8.5. Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs

Nach 12h Endotoxin-Wirkung ist ab dem Zustand der Vagotomie ein hochsignifikant größerer Abfall der ACF im Frequenzbereich von 0,51 bis 2,50 Hz in Abhängigkeit von der Atmung im Vergleich zur Kontrollserie festzustellen (Abb. 5.25.). Im Zustand der künstlichen Beatmung bei Relaxierung und der Thorakotomie ist dieser Einfluss des Endotoxins nur noch grenzwertig hochsignifikant ($p=0,014$).

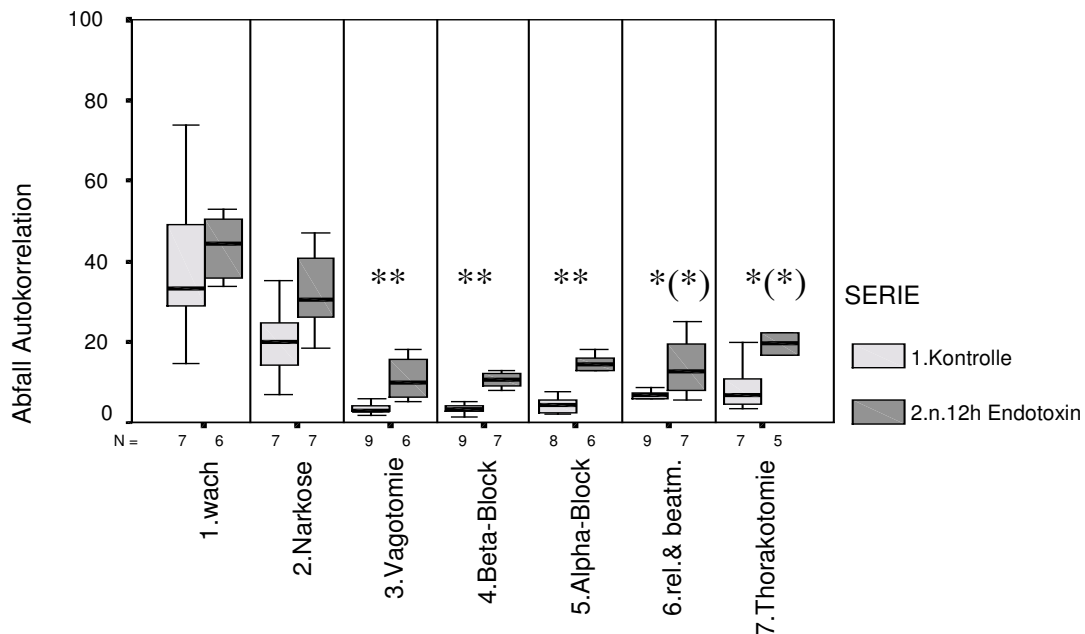


Abb. 5.25. Vergleich des Abfalls der ACF (pro Zeit) der HFV (in Abhängigkeit von der Atmung) zwischen der Kontrollserie und der Serie nach 12h Endotoxin-Wirkung (0,51-2,50 Hz).

5.8.6. Zusammenfassung der Wirkung von 12h Endotoxin und dessen Mediatoren auf lineare Parameter

Endotoxin bewirkt nach 12 Stunden eine geringere HFV bei signifikant gesteigerter Herzfrequenz und hochsignifikant größerem Abfall der ACF, wobei diese Effekte jeweils erst ab dem Zustand der Vagotomie feststellbar sind. Die Wirkungen des Endotoxins sind im Frequenzbereich von 0,51-2,50 Hz am deutlichsten.

5.9. Beeinflussung der Komplexität der HFV durch Endotoxin und dessen Mediatoren

5.9.1. Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags

Endotoxin führt nach einer Einwirkzeit von 12h im Zustand der Vagotomie zu einer signifikant-, sowie im Zustand der Beta-1-Blockade zu einer hochsignifikant größeren Komplexität der HFV im Vergleich mit der Kontrollserie (Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz, Abb. A.8.).

5.9.2. Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs

Bei diesem Parameter findet sich nur im Zustand der Thorakotomie ein hochsignifikant ($p < 0,003$) größere Komplexität durch den Einfluss von 12 Stunden Endotoxin im Vergleich mit der Kontrollserie (Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) (Abb. A.9.).

5.9.3. Einfluss von Endotoxin auf nichtlineare Eigenschaften

Wir bestimmten die Differenz zwischen dem Abfall der AMIF der HFV zum nächsten Herzschlag zwischen den Originaldaten und surrogaten Daten. Diese Differenz entspricht den nichtlinearen Anteilen der AMIF (s.o.). In Abb. 5.26. sind diese nichtlinearen Anteile der Kontrollserie und der Serie nach 12h Endotoxin-Wirkung miteinander verglichen worden. Dabei stellte sich heraus, dass die nichtlinearen Anteile ab dem Zustand der Vagotomie im Vergleich mit der Kontrollserie im Zustand der Beta-1-Rezeptorblockade, der künstlichen Beatmung und der Thorakotomie durch den Einfluss von Endotoxin signifikant reduziert sind (im Zustand der Thorakotomie aber nur grenzwertig signifikant). In den übrigen Zuständen ist ein ähnlicher Trend zu erkennen.

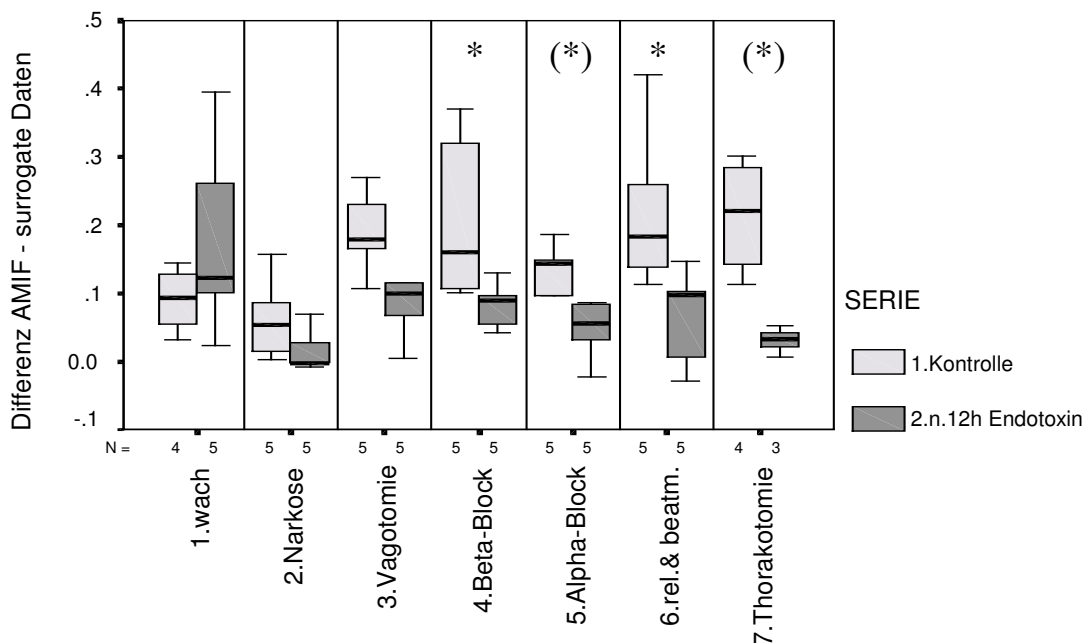


Abb. 5.26. Vergleich nichtlinearer Anteile zwischen der Kontrollserie und der Serie nach 12 Stunden Endotoxin-Wirkung. Die nicht mit abgebildeten Extremwerte erklären die Entstehung der Signifikanzen (Wilcoxon-Test).

5.9.4. Zusammenfassung der Beeinflussung von Endotoxin und dessen Mediatoren auf die Komplexität der HFV

Endotoxin führt nach einer Einwirkzeit von 12 Stunden und Ausschaltung der Vagusaktivität zu einer signifikanten Reduktion nichtlinearer Anteile der HFV. Dabei liefert die gemeinsame Analyse linearer und nichtlinearer Eigenschaften (AMIF) weniger eindeutige Aussagen, sondern erst die separate Darstellung der nichtlinearen Anteile.

5.10. Beeinflussung der BDF durch Endotoxin und dessen Mediatoren

5.10.1. Das mittlere arterielle Blutdruckniveau

Nach einer Endotoxin-Wirkung von 12 Stunden ist im Zustand der Vagotomie ein hochsignifikant höheres arterielles Blutdruckniveau im Vergleich zur Kontrollserie erkennbar (Abb.5.27.). Im Zustand der Thorakotomie ist das arterielle Blutdruckniveau signifikant geringer als bei der Kontrollserie.

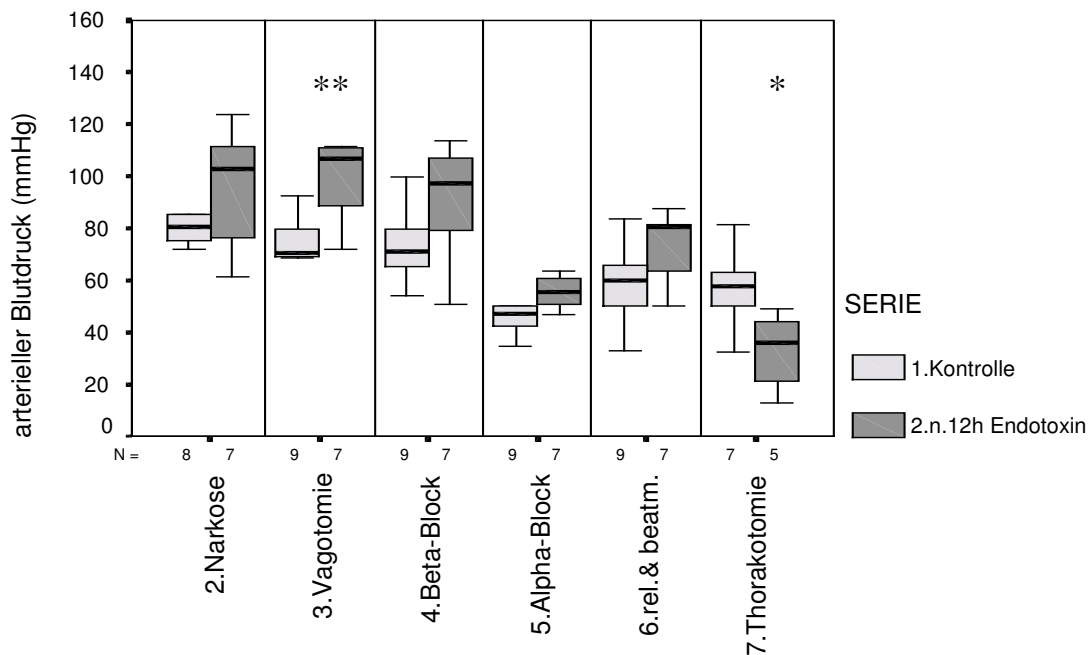


Abb. 5.27. Vergleich des arteriellen Blutdruckniveaus (mmHg) zwischen der Kontrollserie und der Serie nach 12h Endotoxin-Wirkung.

5.10.2. Ergebnisse der Frequenzparameter der BDF

Eine Endotoxin-Wirkung von 12 Stunden bewirkt eine signifikant größere Leistung im HF-Band der BDF im Zustand der Alpha-1-Rezeptorenblockade im Vergleich zur Kontrollserie (Abbildung im Anhang: Abb. A.10.). Im Zustand der Thorakotomie

findet sich eine jeweils signifikant geringere Leistung. Weitere Signifikante Einflüsse durch Endotoxin fanden wir bei diesem Parameter nicht.

5.10.3. Abfall der ACF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags und vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs

Signifikante Einflüsse durch Endotoxin fanden wir bei diesen Parametern nicht (Abbildungen im Anhang: Abb. A.11. und Abb. A.12.).

5.11. Beeinflussung komplexer Eigenschaften der BDF durch Endotoxin und dessen Mediatoren

5.11.1. Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags

Endotoxin führt im Frequenzband von 0,25-2,50 Hz nach 12 Stunden zu einer signifikant größeren Komplexität der BDF im Zustand der Beta-1-Rezeptorblockade, sowie zu einer hochsignifikant größeren Komplexität im Zustand der künstlichen Beatmung und der Thorakotomie (Abb. 5.28.).

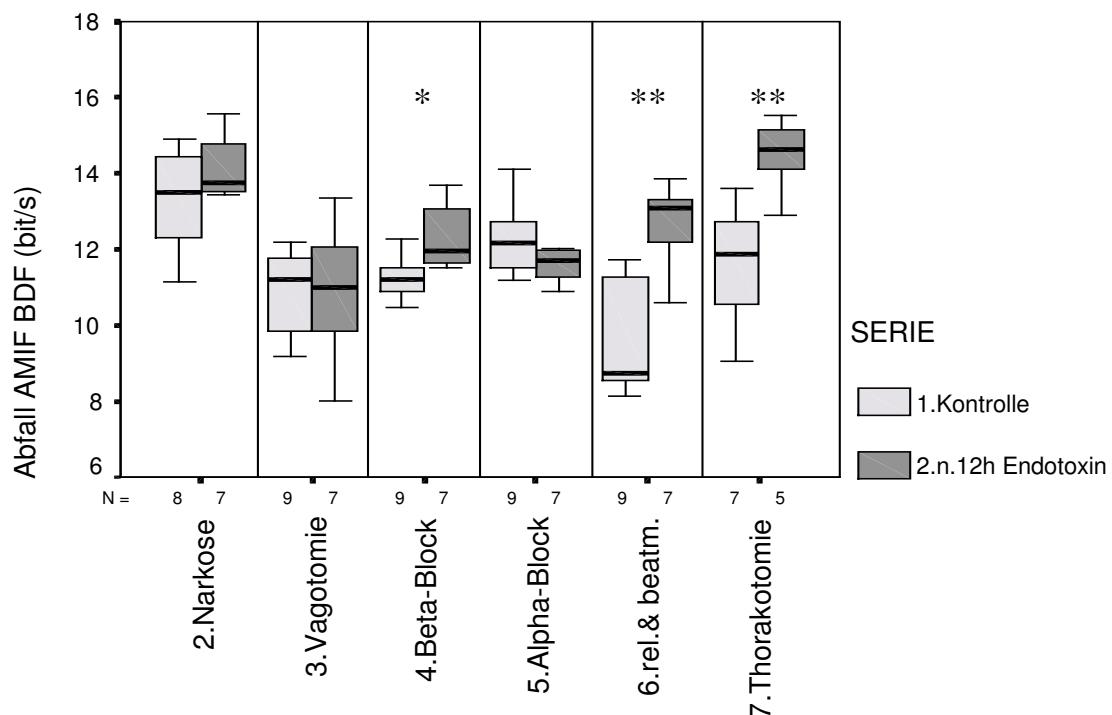


Abb. 5.28. Vergleich des Abfalls der AMIF (bit/s) der BDF zwischen der Kontrollserie und der Serie nach 12h Endotoxin-Wirkung (0,25-2,50 Hz).

5.11.2. Abfall der AMIF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs

Endotoxin führt nach 12 Stunden zu keiner signifikanten Veränderung der AMIF zum nächsten Atemzug der BDF (Abbildung im Anhang: Abb. A.13.).

5.12. Beeinflussung linearer und komplexer Kopplung zwischen HFV, BDF und Atembewegungen durch Endotoxin und dessen Mediatoren

5.12.1. Maximale CCF zwischen HFV und Atembewegungen

Im Frequenzband 0,51-2,50 Hz bewirkt Endotoxin nach 12 Stunden ab dem Zustand der Vagotomie eine hochsignifikant geringere respirokardiale Kopplung (Abb. 5.29.). Im Zustand der Thorakotomie ist diese geringere Kopplung besonders ausgeprägt.

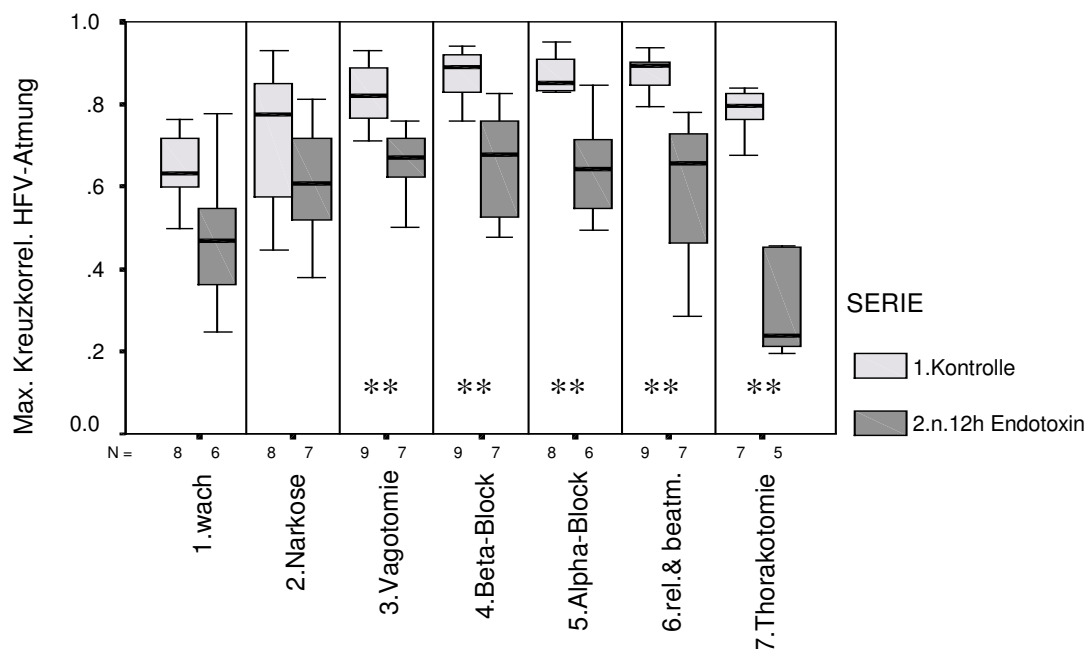


Abb. 5.29. Vergleich der maximalen CCF von HFV und Atembewegungen zwischen der Kontrollserie und der Serie nach 12h Endotoxin-Wirkung (0,51 – 2,50 Hz).

5.12.2. Maximale CCF zwischen HFV und BDF

Im Frequenzband 0,51-2,50 Hz ist der Einfluss von Endotoxin mit einer Einwirkdauer von 12 Stunden am deutlichsten erkennbar (Abb. 5.30.): Ab dem Zustand der Vagotomie ist die kardiovaskuläre Kopplung hochsignifikant geringer im Vergleich zur Kontrollserie. Im Zustand der Thorakotomie ist die Kopplung zwischen der HFV und BDF nach 12 Stunden Endotoxin-Wirkung minimal. Die Tiere der Serie mit Endotoxin weisen dabei eine größere Streuung der Werte auf als die Tiere der Kontrollserie.

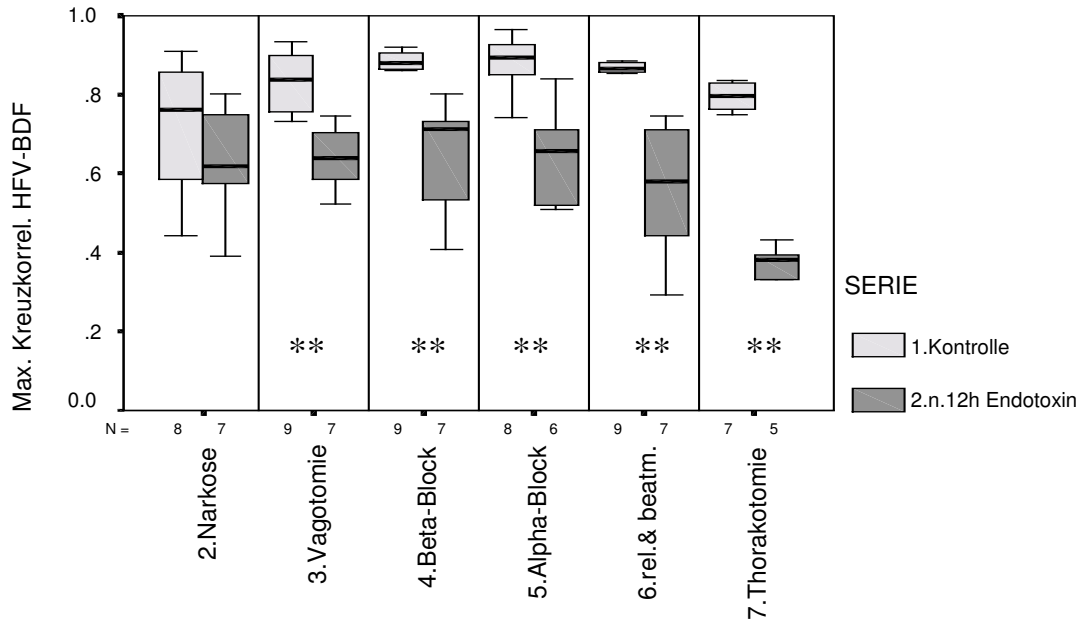


Abb. 5.30. Vergleich der maximalen CCF von HFV und BDF zwischen der Kontrollserie und der Serie mit 12h Endotoxin-Wirkung (0,51 – 2,50 Hz).

5.12.3. Maximale CCF zwischen Atembewegungen und BDF

Die maximale Kreuzkorrelation dieser beiden Zeitreihen wird durch Endotoxin nicht signifikant beeinflusst (Abbildung im Anhang: Abb. A.14.).

5.12.4. Maximale CMIF zwischen HFV und Atmung

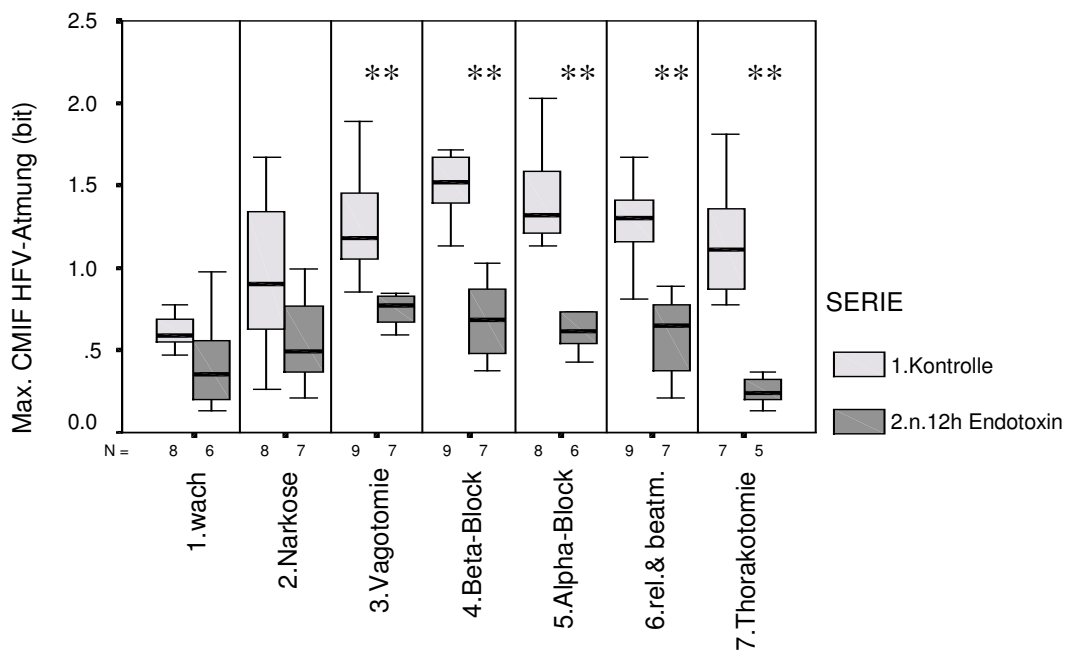


Abb. 5.31. Vergleich der maximalen CMIF (bit) von HFV und Atmung zwischen der Kontrollserie und der Serie nach 12h Endotoxin-Wirkung (0,51 – 2,50 Hz).

Nach einer Endotoxin-Wirkung von 12 Stunden ist im HF-Band (0,51 – 2,50 Hz) die CMIF ab dem Zustand der Vagotomie im Vergleich zur Kontrollserie hochsignifikant reduziert (Abb. 5.31.). Dieses Verhältnis bleibt über alle weiteren Versuchssituationen erhalten und ist im Zustand der Thorakotomie erneut deutlich geringer als in allen anderen Zuständen.

5.12.5. Maximale CMIF zwischen HFV und BDF

Nach einer Einwirkzeit von 12 Stunden wird die maximale CMIF ab dem Zustand der Vagotomie (im Frequenzbereich 0,51 – 2,50 Hz) für alle weiteren Zustände durch Endotoxin hochsignifikant reduziert (Abb. 5.32.). Im Zustand der Thorakotomie ist die Kopplung erneut am geringsten.

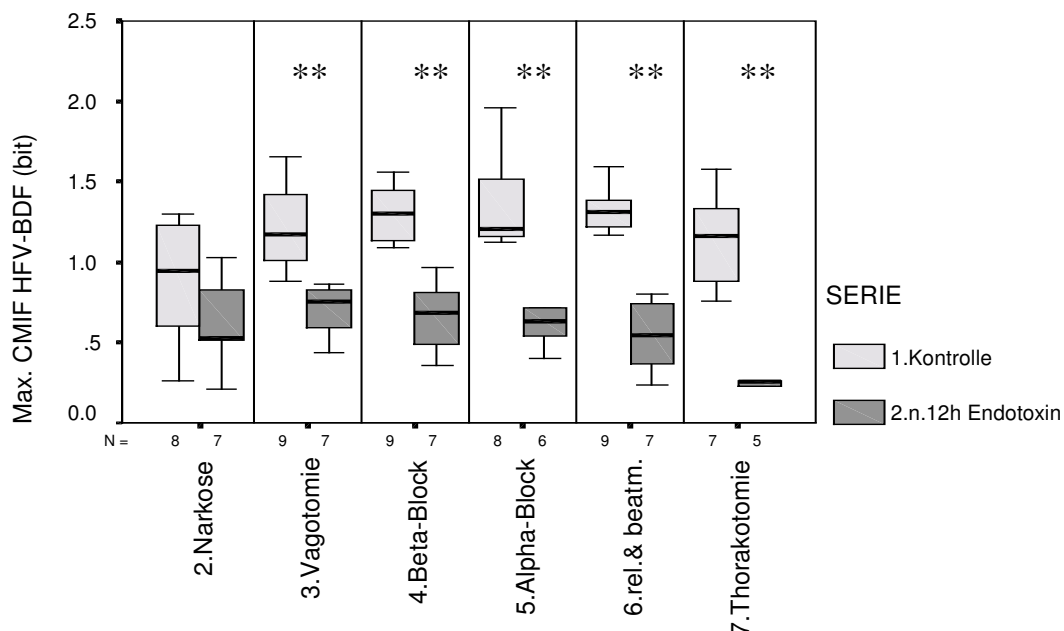


Abb. 5.32. Vergleich der maximalen CMIF (bit) von HFV und BDF zwischen der Kontrollserie und der Serie nach 12h Endotoxin-Wirkung (0,51 – 2,50 Hz).

5.12.6. Maximale CMIF zwischen Atembewegungen und BDF

Die nichtlineare Kopplung zwischen diesen beiden Zeitreihen wird durch den Einfluss von Endotoxin nach 12 Stunden ab dem Zustand der künstlichen Beatmung hochsignifikant reduziert (Abbildung im Anhang: Abb. A.15.).

5.12.7. Zusammenfassung der Beeinflussung linearer und komplexer Kopplung von HFV, Atmung und BDF durch Endotoxin

Endotoxin führt nach einer Einwirkzeit von 12 Stunden erst ab dem Zustand der Vagotomie zu einer geringeren linearen und nichtlinearen Kopplung der einzelnen Organsysteme mit der HFV (Abb. 5.28.-5.32.). Betroffen von dieser Entkopplung sind alle Kopplungen der HFV mit anderen Systemen (Atembewegungen, BDF), jedoch nicht die Kopplung der BDF mit der Atmung. Weiterhin führt Endotoxin in Kombination mit einer Druckentlastung des Thorax (Thorakotomie) zu einer insgesamt geringsten Kopplung.

6. Diskussion

6.1. Methodendiskussion

Die Ratte weist eine dem Menschen ähnliche respirokardiale Kopplung (LARSEN und GALLETLY 1999b) und Gefäßrhythmik (RIZZONI et al., 1995) auf und ist daher als kliniknahes tierexperimentelles Modell für diese Eigenschaften gut geeignet. Hinsichtlich der Narkosedurchführung und der initialen Anwendung von Isofluran als Allgemeinanästhetikum wurden die Kriterien von PADDELFORD und ERHARDT 1992 eingehalten.

Urethan ist ein seit über 20 Jahren tierexperimentell bewährtes und vielfach untersuchtes Anästhetikum bei Untersuchungen der kardiovaskulären Regulation (SHIVERS et al., 1978; MERCER et al., 1978; SHIMOKAWA et al., 1998; u.a.). Da unter Narkose die zentrale Regulation der Körpertemperatur weniger strikt ist, wurde die Körpertemperatur der Tiere während des Versuches engmaschig kontrolliert und bei Neigung zur Senkung Wärme extra zugeführt. Hierzu verwendeten wir eine Infrarot-A-Bestrahlungs-Lampe. Dabei wurde sorgfältig auf das Vermeiden von Schwankungen der Körperkerntemperatur geachtet, da diese die HFV beeinflussen kann. So fanden MICHAELSEN et al., 1999 Veränderungen der HFV durch Schwankungen der Körperkerntemperatur. Dabei kommt es bei einer Erhöhung der Körperkerntemperatur um 1 °C zu einem Anstieg der mittleren Herzfrequenz und einem Abfall des arteriellen Blutdruckes bei gleichzeitig signifikantem Abfall der Spektralleistung der HFV im HF-Band und geringem Abfall der Variabilität im LF-Band.

Durch die konstant gehaltene Körpertemperatur wurde ein Anstieg der Körperkerntemperatur durch die Wirkung des Endotoxins vermieden. Die von uns gemessenen Ergebnisse basieren demnach auf einer nahezu konstanten Körperkerntemperatur. Dieses bietet den Vorteil, die Effekte der durch Endotoxin freigesetzten Mediatoren auf die kardiovaskuläre Regulation unabhängig von der pyrogenen Komponente darzustellen.

Um eventuelle Temperaturschwankungen am isolierten Herzen auszuschließen, wurde die Temperatur im linken Ventrikel und Vorhof mit Stichelektroden kontrolliert, um eine konstante Temperatur von 37 °C gewährleisten zu können (siehe auch Abschnitt 4.3).

Die von uns durchgeführte Vagotomie zur Blockade cholinergere Einflüsse auf das Herz wurde der medikamentösen Blockade durch Atropin vorgezogen, da Atropin

auch die möglicherweise intrakardialen cholinergen Mechanismen blockieren würde, welche bislang nicht vollständig untersucht sind. Wir konnten an einzelnen Untersuchungen am isolierten Herzen durch zusätzliche Gabe von Atropin eine gewisse cholinerge Rest-Aktivität des Herzens selbst nachweisen (unveröffentlichte Ergebnisse). Da die intrathorakalen Kopplungen von uns besonders untersucht werden sollten und diese cholinergen Mechanismen am Herzen einschließen, entschieden wir uns für die beidseitige Vagotomie.

Die Vagotomie führt durch die Unterbrechung des Hering-Breuer Reflexes zu einer langsamen und tieferen Atmung. Dieses ist bei der Interpretation der Resultate zu beachten. Um eine starke Beeinflussung der Resultate durch die Atemfrequenz auszuschließen, wurde bei der Berechnung der ereignisbezogenen Parameter (z.B. Abfall der AMIF pro Atemzug) die jeweilige Atemfrequenz berücksichtigt (Abschnitt 4.4.). Eine weitere Studie mit einer autonomen Blockade durch Atropin und der Vergleich der Resultate mit den vorliegenden unter Vagotomie ist vorgesehen.

Die Beta-1 Rezeptorblockade mit Metoprolol stellt ein häufig verwendetes, selektives und zuverlässiges Verfahren zur Blockade des sympathischen Systems dar, wie auch die Alpha-1 Rezeptorblockade mittels Urapidil. Beide Agentien sind als Medikamente vielfach untersucht, so dass deren Wirkungen auch im Tiermodell bekannt sind (JOHANSSON 1979; BOUSQUET et al., 1983).

Die Relaxation mit Pancuronium stellt eine ebenfalls vielfach erprobte Methode dar und entspricht klinischen Bedingungen in der Intensivtherapie, unter denen die HFV gemessen wird. Die volumenkontrollierte Beatmung wurde hier zur Modellierung intrathorakaler Druckänderungen gewählt, um mechanische Kopplungsmechanismen aufzudecken. Sie ist am ehesten mit der PEEP-Beatmung zu vergleichen, bei der ebenfalls erhöhte intrathorakale Drücke erzeugt werden.

Das von uns gewählte Analyseverfahren nichtlinearer Anteile (Berechnung der AMIF) bietet gegenüber den bislang verwendeten Parametern den Vorteil, dass die gesamte dynamische Komplexität der HFV erfasst werden kann (HOYER et al., 1996, 1997, 1998a, 1998b). Dabei ist das zu untersuchende Intervall frei bestimmbar (Abfall der AMIF zum nächsten Herzschlag, bzw. –zum Zeitpunkt des nächsten Atemzugs). Deshalb wurde die AMIF in dieser Arbeit verwendet.

Lineare Parameter wie die TINN und die rMSSD liefern hingegen keine spezifischen Ergebnisse. Dieses bestätigt letztendlich die Relevanz der von uns bestimmten Parameter komplexer Dynamik der HFV und BDF.

6.2. Ergebnisdiskussion

6.2.1. Hauptergebnisse der HFV und BDF, sowie deren Kopplungen mit den Atembewegungen

Unsere Ergebnisse der starken Reduzierung der spektralen Leistung der HFV in Narkose belegen, dass Narkose essentiell die lineare Dynamik der HFV reduziert.

Durch diese entscheidende Reduktion der linearen HFV-Parameter durch Narkose sind lineare Eigenschaften der HFV vermutlich wesentlich weniger gut geeignet, noch den Einfluss krankheitsbedingter Veränderungen in Narkose wiederzuspiegeln, da sich auch diese Veränderungen in einer Reduktion der spektralen Leistung der HFV ausdrücken (Übersichtsarbeit von BERNTSON et al., 1997).

Diese Reduktionen der spektralen Leistung durch Narkose wurden bisher nur von TRONCOSO et al., 1995, HUANG et al., 1997, WIDMARK et al., 1998, PATZAK et al., 2000 und PICHOT und Mitarbeiter 2001 beschrieben. Dabei sind diese Reduktionen so stark, dass die danach folgenden selektiven vegetativen Blockaden keinen signifikanten Einfluss mehr auf die spektrale Leistung der HFV haben. Ursächlich für diese Reduktion sind wahrscheinlich stark verringerte Wirkungen von externen Signalen auf die zentralnervöse Aktivität und deren insgesamt geringerer Einfluss auf vegetative Prozesse unter Narkose. Das zentrale Nervensystem mit seiner Verarbeitung optischer, akustischer u.a. Signale bildet einen wesentlichen Anteil linearer Dynamik der HFV (BERNTSON et al., 1999), welche durch Narkose nach unseren Resultaten offensichtlich essentiell gehemmt wird. Unterstützt wird diese Hypothese von den Ergebnissen von TRONCOSO et al., 1995, PATZAK et al., 2000 und PICHOT et al., 2001. TRONCOSO und Mitarbeiter fanden u.a. eine lichtabhängige Steigerung der HFV, PATZAK und Kollegen beschrieben eine signifikante Reduktion der HFV während des Schlafs, und PICHOT et al., beschrieben einen erneuten Anstieg der spektralen Leistung der HFV nach der Beendigung der Narkose.

Da ein Wegfall solcher Einflussfaktoren, bzw. die Ausschaltung von deren Verarbeitung offensichtlich zu einer entscheidenden Verminderung der spektralen Leistung der HFV führt, wird wahrscheinlich ein Großteil der linearen Dynamik der HFV zentralnervös generiert. Demnach hat der Vigilanz-Zustand (wach / Narkose) einen essentiellen Einfluss auf das Ergebnis der Messung und ist bei der Interpretation der HFV von entscheidender Bedeutung. Die unter ähnlichen Narkosebedingungen registrierten Daten der linearen HFV in der Klinik sind somit diagnostisch nur bedingt aussagefähig, da pathologische Veränderungen in der narkosebedingten stark

reduzierten linearen HFV-Dynamik kaum mehr reflektiert werden können. Inwieweit auch alle wesentlichen pathologischen Veränderungen der HFV durch Narkose verändert werden, lässt sich allerdings aus unseren Ergebnissen nicht direkt schließen, und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Jedoch wird die komplexe Dynamik der HFV, also jene unter Einfluss auch nichtlinearer Eigenschaften, nach unseren Resultaten kaum durch Narkose beeinflusst (Abb. 6.1.). Dieses Ergebnis ist insgesamt neu. Dabei ist vermutlich der nichtlineare Anteil der Komplexität besonders stabil gegenüber der Beeinflussung durch Narkose, da ja deren lineare Dynamik bei isolierter Analyse sehr wesentlich reduziert wurde. Die Komplexität der HFV wird erst durch die folgende Vagotomie (in Narkose) signifikant reduziert (s.u.).

Die wahrscheinlichen Beeinflussungen der HFV durch Narkose sind in Abb. 6.1. stark vereinfacht dargestellt. So wird durch Narkose die zentralnervöse Aktivität reduziert. Dieses führt u.a. zu einer langsameren Atmung und insgesamt zu einer Verminderung der linear vermittelten HFV. Deren komplexe Dynamik wird hingegen, wie erwähnt, nicht durch Narkose beeinflusst. Unter der regelmäßigeren Atmung in Narkose ist die RSA reduziert. Parallel ist eine erhöhte mechanische pulmokardiale Kopplung (höhere maximale Kreuzkorrelation) nachzuweisen.

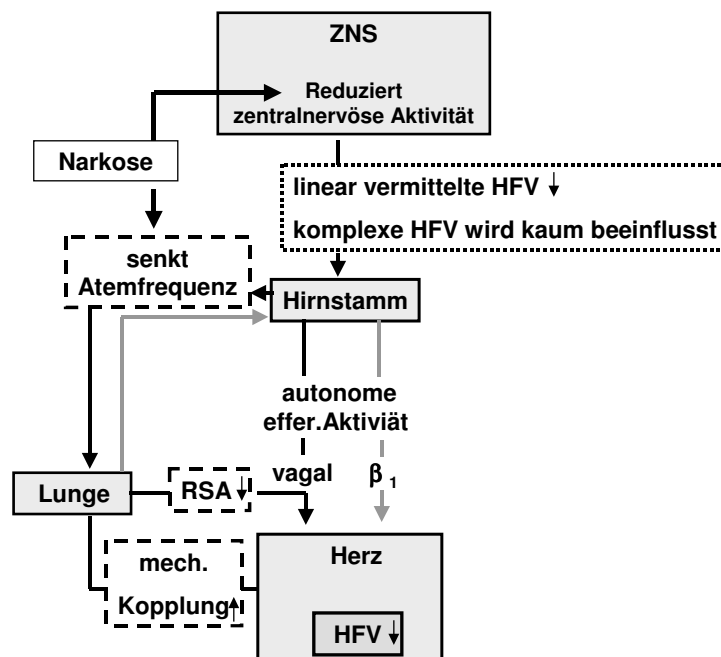


Abb.6.1. Stark vereinfachte schematische Darstellung des Einflusses der Narkose auf die HFV. Abkürzungen: RSA= respiratorische Sinusarrhythmie; β_1 = Beta-1-Rezeptor vermittelte sympathische Aktivität; ZNS= zentrales Nervensystem; mech. Koppl.= Mechanische Kopplung; HFV= Herzfrequenzvariabilität; autonome effer. Aktivität= autonome efferente

Aktivität. Pfeil nach unten bedeutet eine Verminderung, Pfeil nach oben bedeutet eine Zunahme des jeweiligen Parameters.

Für die klinisch-diagnostische Anwendung der HFV unter Narkosebedingungen (Kapitel 2.2) sind diese Parameter demnach eventuell vielversprechend, da die komplexe Dynamik durch Narkose nahezu unbeeinflusst bleibt. Vegetative Blockaden zeigen unter Narkosebedingungen noch signifikante Reduktionen der komplexen Dynamik, so dass die Verminderung vagaler Aktivität bei einzelnen Krankheitsbildern (z.B. beim Myokardinfarkt) eventuell noch feststellbar ist. Das muss allerdings in weiteren Studien untersucht werden.

Ähnliche Ergebnisse zur Komplexität fanden ZWIENER et al., 1996b und HOYER et al., 1997 mit anderen Komplexitätsparametern. In Ihrer Studie untersuchten sie an Kaninchen die Zeitreihen von EKG, Atembewegungen und arteriellem Blutdruck. Dabei verglichen die Resultate linearer Verfahren mit neuen nichtlinearen Analysemethoden. Die Autoren bestimmten die Correlation Dimension (CD) als Maß für die Dimensionalität und den Lyapunov-Exponenten als nichtlineares Maß für die Vorhersagbarkeit des nächsten Herzschlages. HOYER et al. 1997 stellten in ihren Ergebnissen eine Reduktion der Irregularität der HFV, besonders aber der Atembewegungen durch Narkose fest. Dabei wurden jeweils die Dimensionalität (CD) und der Lyapunov-Exponent der Atembewegungen durch Narkose signifikant reduziert. Die Dimensionalität (CD) der HFV wurde ebenfalls durch Narkose signifikant vermindert, nicht jedoch dessen Lyapunov Exponent. Demnach reduzierte Narkose auch bei deren Ergebnissen vorwiegend die nichtlineare Dynamik der Atembewegungen im Gegensatz zur nichtlinearen Dynamik der HFV. Dieses Ergebnis bestätigt unsere Resultate.

Narkose führt nach unseren Ergebnissen weiterhin zu einer geringeren Atemfrequenz. Diese geringere Atemfrequenz ist mit einer geringeren respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) verbunden (signifikant geringere SDNN, Abb. 5.2.). Die geringere RSA steigert wahrscheinlich signifikant (über eine größere Regelmäßigkeit der Atmung) die lineare und nichtlineare respirokardiale Koordination und Kopplung (Abb. 5.16.). Belegt wird diese Hypothese durch den Vergleich der Ergebnisse der Komplexität der HFV hinsichtlich der Vorhersagbarkeit des Herzschlages zum Zeitpunkt des nächsten Atemzugs mit den Ergebnissen der Komplexität der HFV hinsichtlich der Vorhersagbarkeit des jeweils folgenden Herzschlages (Vgl. Abb. 5.7. mit 5.8.): In Narkose ist die Komplexität der HFV hinsichtlich der Vorhersagbarkeit

des Herzschlags zum Zeitpunkt des nächsten Atemzugs signifikant reduziert, nicht jedoch die Komplexität in Bezug auf den jeweils folgenden Herzschlag. Dieser signifikante Verlust an Komplexität bei einer parallel geringeren Atemfrequenz infolge einer reduzierten zentralnervösen Aktivität in Narkose führt insgesamt zu einer größeren Regelmäßigkeit der Herzfrequenz. Diese größere Regelmäßigkeit ist mit einer signifikant gesteigerten respirokardialen Kopplung in Narkose verbunden. Wahrscheinliche Ursachen sind voneinander unabhängige ZNS-Efferenzen auf die Atem- und Herzfrequenzbewegungen im Wachzustand, die unter Narkose geringer sind. In der Tat üben externe Signale auf solche Größen oft unabhängige Wirkungen aus (BERNTSON et al., 1997). Bei der Interpretation von Daten der respirokardialen Kopplung ist diese signifikante Steigerung durch Narkose ebenfalls unbedingt zu berücksichtigen.

Die Durchtrennung beider Nn. Vagi führt sowohl bei den linearen, als auch bei den Parametern der Komplexität der HFV zu essentiellen Veränderungen: Die Atemfrequenz, die SDNN, die Autokorrelation und die Komplexität werden durch Vagotomie jeweils signifikant, bzw. hochsignifikant reduziert. Ein Wegfall dieser autonom efferenten Einflüsse (hier vagaler Natur) vermindert demnach die Komplexität der HFV. Parallel steigt die lineare Abhängigkeit zwischen den Herzschlägen (Abfall der ACF). Daraus resultiert eine geringere HFV (z.B. erkennbar an der SDNN). Die stärkere respirokardiale Kopplung (Abb. 5.16.) spricht dafür, daß die durch Vagotomie reduzierte Komplexität keinen Beitrag zur respirokardialen Kopplung liefert, sondern diese unter physiologischen Bedingungen sogar reduziert. Die Vagotomie führt weiterhin insbesondere über die Unterbrechung des Hering-Breuer Reflexes zu einer langsameren und tieferen Atmung (Kapitel 2.1.). Diese langsamere Atmung wirkt sich über eine größere Regelmäßigkeit wiederum auch steigernd auf die respirokardiale Kopplung aus. Dafür verantwortlich könnten Strukturen zwischen respiratorisch aktiven Stammhirnneuronen, erhaltenen Afferenzen aus diesem Reflexbogen, sowie deren kardial steuernde vagale Neurone (z.B. der Nucl. ambiguus) sein (RICHTER und SPEYER 1990).

Die Leistungsspektralanalyse der HFV (nach den von uns festgelegten Spektralgrenzen) liefert nach Vagotomie nur wenig spezifische Aussagen zum vegetativen Zustand, da die weiteren autonomen Blockaden keinen signifikanten Einfluss mehr haben. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der Verschiebung des Atemgipfels, welcher den Hauptanteil der jeweiligen spektralen Leistung der HFV ausmacht und so restliche autonome Leistung „überdeckt“. Die SDNN stellt sich

hingegen als ein eher sensitiver Marker des vegetativen Tonus dar, was in ihrer Eigenschaft als Allpaßfilters begründet sein kann. So sind bei diesem Parameter unter Narkose noch signifikante Veränderungen durch vegetative Blockaden feststellbar.

Die signifikante Reduktion der komplexen Dynamik der HFV durch Vagotomie (Abb. 5.7.) deutet auf eine vorwiegend zentral generierte und vagal vermittelte nichtlineare Dynamik hin. Zwischen dem Abfall der AMIF und dem surrogater Daten der HFV (Abb. 5.9.) besteht kein signifikanter Unterschied, während parallel die Komplexität der HFV signifikant reduziert wird. Demnach kann die Untersuchung der gesamten komplexen Dynamik der HFV Eigenschaften aufdecken, welche mit linearen HFV-Parametern im Zeit- und Frequenzbereich nicht erfasst werden können.

Vergleichbare Ergebnisse stammen aus einer Arbeit von GONZALEZ et al., 2000. Die Autoren untersuchten ebenfalls die lineare und nichtlineare Dynamik der HFV und BDF an wachen Ratten. Bei der Analyse der HFV stellten sie ebenfalls eine starke Beeinflussung der Nichtlinearität von NN-Intervallen durch das parasympathische System fest. Durch die cholinerge Blockade mittels Atropin wurde diese nichtlineare Dynamik der HFV, sowie die Irregularität der Herzfrequenz (Correlation Integral) verringert. Dieses entspricht der signifikanten Reduktion der Komplexität durch Vagotomie bei unseren Ergebnissen. Ebenfalls war bei ihren Ergebnissen der Leistungsspektralanalyse der HFV nach jeweiliger autonomer Blockade kein einheitlicher Verlauf der spektralen Leistung in den einzelnen spektralen Frequenzbändern der HFV zu erkennen. GONZALEZ und Mitarbeiter schlossen aus ihren Ergebnissen, dass nichtlineare Analyseverfahren gegenüber der Leistungsspektralanalyse hinsichtlich der Untersuchung autonomer Beeinflussung der HFV überlegen sind. Auch wir fanden eine Überlegenheit der komplexen Analyseverfahren gegenüber der Kennzeichnung autonomer Beeinflussung in der Leistungsspektralanalyse. Allerdings kann dieses Ergebnis bei uns auch durch die Verschiebung des Atemgipfels nach Vagotomie, sowie durch den Zustand der Narkose beeinflusst sein, so dass diese Ergebnisse nicht direkt mit denen von GONZALEZ vergleichbar sind. Nach der Elimination nichtlinearer Anteile mittels surrogater Daten fanden GONZALEZ und Kollegen ebenfalls nur eine geringe Differenz zu nichtlinearen Anteilen. Sie schlossen daraus, dass der nichtlineare Anteil eher gering ist. Da die Analyse dieses nichtlinearen Anteils jedoch spezifischere Ergebnisse hinsichtlich der Kennzeichnung des autonomen Tonus lieferte als allein lineare, schlossen GONZELEZ et al., auf eine große Aussagekraft dieses nichtlinearen Anteils.

Somit weisen komplexe Eigenschaften der HFV in Narkose offensichtlich ähnliche Eigenschaften auf wie im Wachzustand. Durch unsere Arbeit konnten wir somit den Vorteil der Analyse komplexer autonom bedingter Dynamik im Zustand der Narkose belegen. Die Blockade der Beta-1- und Alpha-1-adrenergen Rezeptoren führt bei den von uns bestimmten Parametern zu keinen signifikanten Veränderungen.

Die peripher mechanische Kopplung durch die atembedingten Druckänderungen im Thorax haben für die Koordination komplexer Dynamik zwischen HFV und Atmung, bzw. zwischen HFV und BDF nach unseren Resultaten eine essentielle Bedeutung (Abb. 6.2.): Während der ventilator-gesteuerten Inspiration bei volumenkontrollierter Beatmung kommt es zu einem intrathorakalen Druckanstieg. Da die Atmung nicht mehr über das Diaphragma vermittelt wird, wirkt sich der Druck des mechanisch zugeführten Atemzugvolumens gleichmäßig auf alle angrenzenden Strukturen aus. So steigt z.B. der intrapleurale Druck durch volumenkontrollierte Beatmung an, was zu einer Verminderung des venösen Rückflusses zum rechten Herzen, und somit zu einer reduzierten rechts-atrialen Füllung führt (FESSLER et al., 2001). Diese verminderte rechtsatriale Füllung vermindert in Folge über den Frank-Starling Mechanismus die rechts-ventrikuläre Ejektionsfraktion, sowie die links-ventrikuläre Pumpfunktion (PREWITT und WOOD 1979) durch eine geringere links-ventrikuläre Kontraktilität. Der gesteigerte intrathorakale Druck vermindert weiterhin über die Druckwirkung auf pulmonale Blutgefäße die rechts-ventrikuläre Ejektionsfraktion. Dieses führt in Kombination mit einem erhöhten intrapleuralen- und dem gesteigerten intraperikardialen Druck zu einer deutlichen mechanischen Beeinflussung der Ventrikel und deren Kopplung mit den Vorhöfen (MARUYAMA et al., 1982; TAKATA et al., 1997).

Dabei hat eine Druck-, bzw. Volumenbelastung eines Ventrikels über die ventrikuläre Interdependanz (BOVE und SANTAMORE 1981) auch eine verringerte Auswurfleistung des kontralateralen Ventrikels zur Folge (HENDERSON und PRINCE 1914). So verringert dieser Mechanismus zusätzlich zum Frank-Starling Mechanismus die kardiale Kontraktilität. Diese so insgesamt verminderte kardiale Kontraktilität reduziert vorwiegend die links-ventrikuläre Ejektionsfraktion und führt zu einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz (Abb. 5.1.). Diese hat eine geringere lineare- und gesteigerte nichtlineare Kopplung zwischen den Atembewegungen und den BDF zur Folge. Da diese Dynamik bei praktisch kompletter autonomer Blockade erfolgt, ist die Kopplung zwischen den Atembewegungen und den BDF großenteils hämodynamischen Ursprungs.

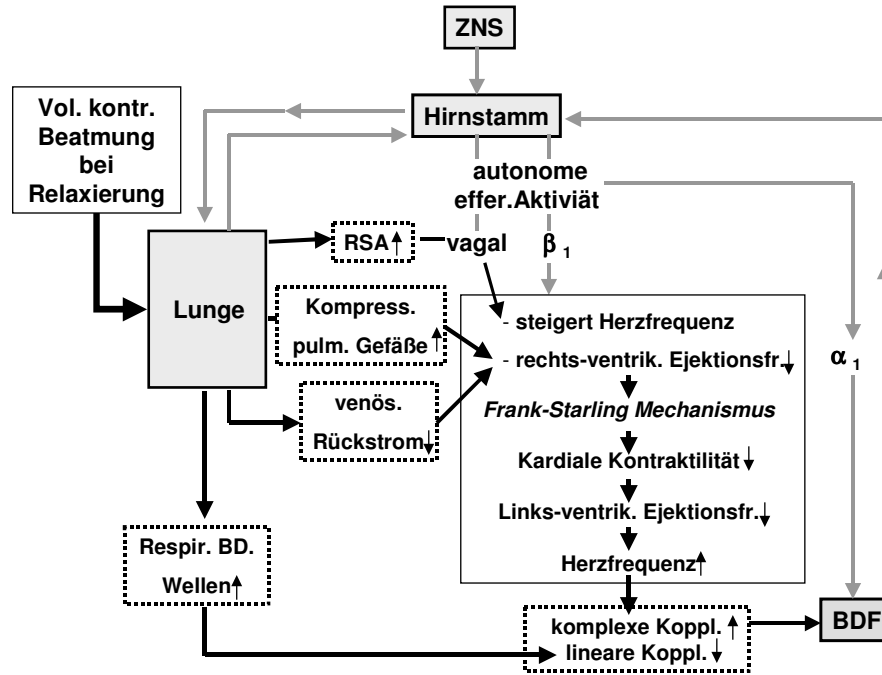


Abb.6.2. Stark vereinfachte schematische Darstellung des Einflusses volumenkontrollierter Beatmung auf die HFV und deren Kopplungen. Abkürzungen: Vol. kontr. Beatmung= Volumenkontrollierte Beatmung; RSA= respiratorische Sinusarrhythmie; β_1 = Beta-1-Rezeptor vermittelte sympathische Aktivität; α_1 = Alpha-1-Rezeptor vermittelte sympathische Aktivität; Respir. BD Wellen= Respiratorische Blutdruckwellen; ZNS= zentrales Nervensystem; BDF= Blutdruckfluktuationen; autonome effer. Aktivität= autonome efferente Aktivität; Kompress. Pulm. Gefäße= Kompression pulmonaler Blutgefäße; venös. Rückstrom= venöser Rückstrom; rechts-ventrik. Ejektionsfr.= rechts-ventrikuläre Ejektionsfraktion; komplexe Koppl.= komplexe Kopplung; lineare Koppl.= lineare Kopplung. Pfeil nach unten bedeutet eine Verminderung, Pfeil nach oben bedeutet eine Zunahme des jeweiligen Parameters.

Normalerweise führten intrathorakale Druckbelastungen im Rahmen der RSA über eine vagale Hemmung zu einer Herzfrequenzerhöhung. Der in unseren Versuchen durch volumenkontrollierte Beatmung erhöhte intrathorakale Druck müsste die RSA weiter steigern. Diese so gesteigerte RSA müsste sich dann in einer größeren SDNN ausdrücken. Diese durch volumenkontrollierte Beatmung gesteigerte vagal vermittelte RSA kann bei unseren Ergebnissen jedoch aufgrund der bereits erfolgten Vagotomie kardial nicht umgesetzt werden. Die signifikant geringere SDNN im Zustand der volumenkontrollierten Beatmung (Abb. 5.2.) kann jedoch aus dem eigenen Versuchsansatz nicht endgültig beantwortet werden. Es ist aber zu vermuten, daß der fast permanente positive intrathorakale Druck geringere atembedingte

Druckdifferenzen im rechten Vorhof und Sinusknoten hervorruft, so daß die kardiale Eigenschaft der Herzfrequenz weniger atemmechanisch stimuliert wird.

Insgesamt belegen diese Ergebnisse, dass volumenkontrollierte Beatmung ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die HFV und deren Kopplungen hat. Dieses ist wiederum bei der Interpretation von Daten der HFV und BDF von künstlich beatmenden Patienten dringend zu berücksichtigen. Hierbei muss auch der Typus der Beatmung berücksichtigt werden. Aus der vorliegenden Studie lässt sich der Einfluss zunächst nur für die intermittierende positive Druckbeatmung im halboffenen System konstituieren. Für die Abklärung der Stärke des Einflusses anderer Beatmungsformen sind weitere Experimente nötig.

Nach erfolgter Thorakotomie wird die komplexe respirokardiale Kopplung, sowie die lineare kardiovaskuläre Kopplung signifikant verringert (Abb. 5.19. und 5.1.). Diese Verminderungen in den Kopplungen durch Thorakotomie beweisen ebenfalls eine vorwiegend mechanische lineare und komplexe respirokardiale und kardiovaskuläre Kopplung und spricht gegen eine überwiegend nervale, bzw. autonome Koordination dieser Systeme (abgebildet in Abb. 6.3. weiter unten im Text).

Am isolierten Herzen fanden wir ein geringeres Herzfrequenzniveau als in vivo. Der Grund dafür könnte in der „primär sympathischen Innervation“ der Ratte liegen (ESPERER et al., 1994a, AKSELROD et al., 1987). Nach eigenen Ergebnissen ist das aber ausgeschlossen, da Vagotomie eine stärkere Herzfrequenzsteigernde Wirkung als die anschließende Herzfrequenzsenkung durch Beta-1-Rezeptorblockade hat.

In Einzelversuchen fanden wir am isolierten Herzen eine mäßige durch Atropin blockierbare restliche intrinsische cholinerge Aktivität. Demnach würde das Rattenherz mit starker restlicher intrinsisch-cholinerg Aktivität in vivo eine dementsprechend stärkere sympathische Innervation benötigen. Zu vermuten ist deshalb, dass die bisher in der Literatur beschriebene „primär sympathische Innervation“ tatsächlich nicht existiert. Der Fehlschluss könnte auf die nichtberücksichtigte cholinerge kardiale Eigenregulation des Herzens zurückzuführen sein. Diese ist somit wahrscheinlich ursächlich für ein geringeres Herzfrequenzniveau beim isolierten Herzen.

Weiterhin fanden wir am isolierten Herzen eine deutlich geringere Vorhersagbarkeit der einzelnen Herzschläge bei einer größeren Komplexität als in vivo. Dieses ist wahrscheinlich durch eine fehlende dominante (vagale) Steuerung zu begründen, so dass der Ersatzrhythmus des isolierten Herzens vergleichsweise instabil ist. Die beim isolierten Herzen festgestellte SDNN entsprach nahezu der Varianz im Wachzustand.

Diese Ergebnisse stehen teilweise im Einklang mit denen von MUKHINA et al., 2000: Die Autoren fanden ebenfalls eine um 40% verringerte Herzfrequenz bei einer um 152% vergrößerten SDNN am isolierten Herzen. Weiterhin wurde eine verminderte HFV nach zusätzlicher Gabe von Adrenalin ermittelt, wobei dessen Wirkung auf wenige Minuten begrenzt war. Die Autoren postulierten daraus eine humorale Beteiligung an der Entstehung der HFV. Die beschriebene massiv gesteigerte SDNN fanden wir in unseren Ergebnissen nicht. Jedoch deutet die ermittelte geringere Vorhersagbarkeit für die einzelnen Herzschläge in diese Richtung. Die höhere SDNN könnte auch durch die experimentellen Rahmenbedingungen verursacht sein. Größere Varianzen der Herzfrequenz am isolierten Herzen wurden bei uns in Vorversuchen geringer, als wir die gesamte Herzoberfläche kontinuierlich mit temperierter Tyrode-Lösung bespülten.

Hinsichtlich weiterer Ursachen beschrieben SLOVUT et al., 1999 am isolierten Herzen eine direkte Kopplung der Sinusknotenzellen mit dem Perfusionsdruck in den Koronararterien. Dieses unterstützt unsere Ergebnisse in Bezug auf die starke mechanische intrathorakale Kopplung. LANGER und Kollegen beschrieben 1999 eine Synchronisation der einzelnen Herzschläge am isolierten Herzen, welche unabhängig von der Körpertemperatur (27-37 °C), bzw. der Vor- und Nachlast sein soll. Daraus schlossen die Autoren, dass der Sinusknoten die alleinige Quelle der HFV am isolierten Herzen sei. Gegen eine solche alleinige Quelle der HFV spricht die von uns am isolierten Herzen blockierte restliche intrinsische cholinerge Aktivität durch Atropin, welche ebenfalls Einfluss auf die HFV haben kann. Auch sprechen die o.g. Ergebnisse von MUKHINA et al., 2000 mit der positiven Wirkung zusätzlicher Applikation von Adrenalin gegen den Sinusknoten als alleinige Quelle kardial vermittelter HFV.

Das arterielle Blutdruckniveau wird durch Vagotomie signifikant verringert (Abb. 5.10.) und die spektrale Leistungsdichte der BDF gesteigert (Abb. 5.11.). Dieses ist durch eine Unterbrechung der barorezeptorischen Resonanz bei fehlender „glättender“ Wirkung der BDF zu erklären (GUYTON et al., 1969). Durch Vagotomie ist der Nucl. ambiguus nicht mehr in der Lage, Efferenzen zum Ausgleich von Blutdruckschwankungen an das Herz zu leiten. Die Folge ist eine Zunahme der BDF, welche sich in einer größeren Streuung der spektralen Leistungsdichte, einem hochsignifikant verminderten Abfall der ACF (Abb. 5.12.) und einer nicht signifikant verminderten Komplexität der BDF ausdrückt.

DABIERÉ und Kollegen untersuchten 1998 sympathische und parasympathische Einflüsse auf die BDF mittels linearer und nichtlinearer Analysen an wachen, normotensiven Ratten. Untersuchungen im Zustand der Narkose erfolgten dabei nicht. Als Hypothese galt, dass nichtlineare Indices spezifischer bei der Kennzeichnung autonomer Einschränkungen der BDF sein sollen als Aussagen der Leistungsspektralanalyse. Dabei wurden drei nichtlineare Indices aus Poincaré-Plots bestimmt und deren Aussagefähigkeit mit derjenigen der Leistungsspektralanalyse verglichen. Es erfolgten Messungen, bei denen die diastolischen und systolischen Druck-Veränderungen, die daraus resultierende Blutdruckamplitude und die Änderungen der BDF durch autonome Blockaden bestimmt wurden. DABIERÉ et al., blockierten das cholinerge System mit Atropin. Dabei fanden sie weder Beeinflussungen der linearen, noch der nichtlinearen Indices der BDF. Diese Differenzen zu unseren Ergebnissen können ihre Ursache in der von uns durchgeführte Vagotomie mit ihren eventuell kompletteren Blockadewirkungen haben: Durch die Vagotomie wird zusätzlich zu den kardial cholinergen Einflüssen auch der Hering-Breuer Reflex komplett unterbunden. Die dadurch entstehende stärkere Lungendehnung bei Inspiration wirkt sich steigend auf die intrathorakalen und intraabdominellen Blutgefäße aus. Eine solche Steigerung des Druckes auf die Blutgefäße kann zu einem erhöhten Blutdruck führen und somit ursächlich für die von uns festgestellten Ergebnisse sein.

Beta-1-Rezeptorenblockade zeigt nach unseren Ergebnissen keinen signifikanten Einfluss. Alpha-1-Rezeptorblockade verringert die spektralen Leistungsdichte der BDF hochsignifikant, während hingegen volumenkontrollierte Beatmung bei Relaxierung diese erneut hochsignifikant steigert (Abb. 5.11.). Somit müssen nach unseren Ergebnissen die Aktionspotentiale glatter Gefäßmuskulatur der Arterien sowie die atembedingten hämodynamischen Blutdruckwellen die Haupt-Komponenten der BDF bilden. Das stimmt mit den Ergebnissen von GUYTON et al., 1969 überein.

Hinsichtlich der Wirkung über die Alpha-1-Rezeptoren kommen die Mechanismen der 10-sec Blutdruckwellen in Frage (Kapitel 2.1.). Diese werden nämlich durch Alpha-1-adrenerge Rezeptorblockade unterbunden. DABIERÉ und Mitarbeiter und auch GONZALEZ et al., 2000 fanden an wachen Tieren ebenfalls eine hochsignifikante Abnahme der spektralen Leistungsdichte der BDF durch Alpha-1-Rezeptorblockade, während parallel die nichtlinearen Indices der BDF signifikant bis hochsignifikant zunahmten. DABIERÉ und Mitarbeiter schlossen daraus auf eine starke sympathische Beteiligung an der Regulation der BDF, welche vorwiegend Alpha-1-adrenerg

bestimmt ist. Das parasympathische System soll hingegen mehr für die Modifikation der nichtlinearen BDF verantwortlich sein. Diese Aussage deckt sich mit unseren Ergebnissen, da Alpha-1-Rezeptoren zum sympathischen System gehören und nach deren Blockade die spektralen Leistungsdichte hochsignifikant reduziert wurde. Das parasympathische System mit seinen Verbindungen zur Atmung hätte demnach eher Einfluss über die respiratorischen Blutdruckwellen. Eine parasympathische Beeinflussung kann somit Auswirkung auf die Kopplung zwischen Atembewegungen und den BDF haben und so deren Modifikation beeinflussen. Vermittelnde Wirkung über die HFV können wir allerdings auch nicht ausschließen.

Die respiratorischen Blutdruckwellen entstehen verstärkt bei volumenkontrollierter Beatmung, da volumenkontrollierte- und PEEP-Beatmung den intraabdominellen Druck über eine Bewegung des Diaphragmas in abdomineller Richtung vergrößern. Dieses erhöht rhythmisch den Druck u.a. auf die abdominellen Blutgefäße. Auch bei spontan atmenden Tieren entstehen so die respiratorischen Blutdruckwellen und haben so Anteil an den BDF. DANIELS et al., 1983 ermittelten bei Sprague-Dawley Ratten ebenfalls die Atmung im Rahmen der respiratorischen Blutdruckwellen als Hauptursache der BDF, untersuchten jedoch nicht den Einfluss volumenkontrollierter Beatmung. Durch diese konnten wir die starke hämodynamische Kopplung zwischen Atembewegungen und BDF nachweisen (s.o.). Wir veränderten erstmals systematisch die Kopplungen und prüften damit deren Einfluss auf die BDF. Diese Kopplungen werden, wie oben belegt, durch volumenkontrollierte Beatmung signifikant beeinflusst.

Die Untersuchung der linearen und komplexen Kopplungen zwischen HFV, BDF und Atembewegungen ergaben folgende Ergebnisse, welche in Abb. 6.3. stark vereinfacht zusammengefasst sind:

Die lineare respirokardiale Kopplung wird im Wesentlichen durch mechanische Interaktionen bestimmt. So führt die Reduktion zentralnervöser Aktivität (Narkose), sowie die sukzessive Unterbindung autonomer Efferenzen jeweils zu einer signifikant steigenden respirokardialen Kopplung. Ursache hierfür ist wahrscheinlich die restliche nicht blockierte mechanische Kopplung, welche wahrscheinlich durch unabhängige autonome Einflüsse auf Lunge und Herz modifiziert wird. Die Thorakotomie (verringertes Gesamtausmaß mechanischer Kopplung) führt jedoch zu keiner signifikanten Veränderung. Die komplexe respirokardiale Kopplung hingegen wird durch autonome Blockaden nicht (signifikant) beeinflusst. Nur die im Rahmen der

Thorakotomie hervorgerufene intrathorakale Druckminderung vermindert diese komplexe Kopplung signifikant. Dieses deutet auf eine vorwiegend mechanische komplexe Kopplung hin.

Auch die lineare kardiovaskuläre Kopplung wird durch Narkose und Vagotomie signifikant gesteigert und durch Thorakotomie signifikant vermindert. Dabei stellt diese Änderungen der Kopplung wahrscheinlich eine Fortleitung der respirokardialen Kopplung dar. Die signifikant geringere Kopplung im Rahmen der Thorakotomie beweist auch hier die starke mechanische Komponente. Die komplexe kardiovaskuläre Kopplung zeigt einen ähnlichen Verlauf, so dass die Verminderung der Kopplungen durch die Thorakotomie deren mechanische Komponente beweist.

Die lineare Kopplung zwischen den Atembewegungen und den BDF wird durch Alpha-1-Rezeptorblockade und volumenkontrollierte Beatmung signifikant reduziert. Im Gegensatz dazu wird deren komplexe Kopplung durch volumenkontrollierte Beatmung signifikant gesteigert. Diese Mechanismen wurden bereits weiter oben (S. 58, Abb. 6.2. und S. 63) beschrieben.

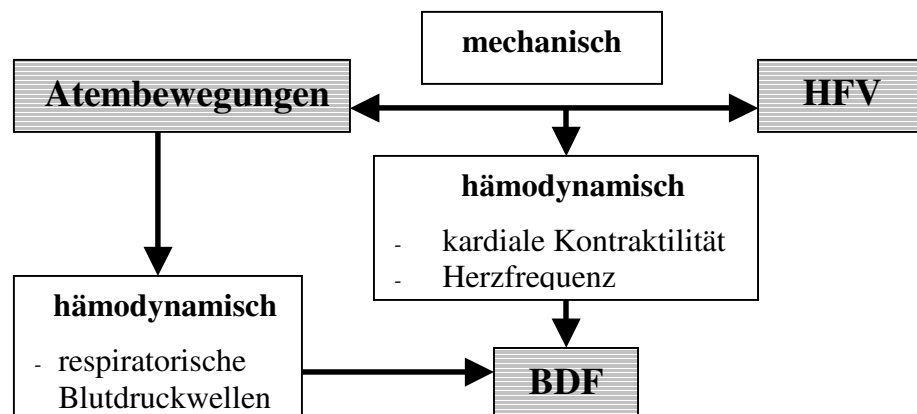


Abb. 6.3. Schematische Darstellung der in eigenen Experimenten ermittelten Kopplungsmechanismen zwischen HFV, BDF und den Atembewegungen unter Narkose. Dabei geben die Pfeile die Richtung der Kopplung an. HFV= Herzfrequenzvariabilität; BDF= Blutdruckfluktuationen.

Demnach weisen unsere Ergebnisse der linearen und komplexen Kopplungen insgesamt auf nicht-nervale mechanische Kopplungsmechanismen hin. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch die von SLOVUT et al., 1999 beschriebene mechanische Beeinflussbarkeit des Sinusknotengewebes.

LARSEN et al., 1999a und GALLETLY und LARSEN 2001 beschrieben hingegen in diesem Zusammenhang beim Menschen einen vorwiegend neuralen

kardiorespiratorischen Kopplungsmechanismus. Dieser soll als kardiales Signal einen Triggereffekt auf die Atmung haben. Bei künstlicher Beatmung wird ein maschineller Atemrhythmus vorgegeben, welcher ein endogenes kardiales Triggersignal an die Atmung nicht mehr berücksichtigt. Eine solche fehlende Berücksichtigung der Feinabstimmung (des Triggersignals) müsste nach der Hypothese von LARSEN und GALLETLY die respirokardiale Kopplung vermindern, was nach unseren Ergebnissen an der Ratte jedoch nicht so ist.

Allerdings sind unsere Ergebnisse während künstlicher Beatmung 1. jeweils nach praktisch kompletter autonomer Blockade gemessen worden, und 2. nicht am Menschen, so dass sie nicht direkt mit denen von LARSEN und GALLETLY vergleichbar sind. Jedoch wurde die respirokardiale Kopplung durch autonome Blockaden eher gesteigert, was wiederum ein autonomes Triggersignal für sie eher unwahrscheinlich macht. Wäre nämlich dieses Triggersignal autonom vermittelt, müsste sich die respirokardiale Kopplung nach autonomer Blockade verringern, anstatt signifikant anzusteigen. Diese widersprüchlichen Ergebnisse stützen letztendlich unsere Schlussfolgerungen der vorwiegend mechanischen respirokardialen Kopplung bei der Ratte unter Narkose. Welche Komponente letztendlich entscheidend für diese starke mechanische Kopplung ist, lässt sich aus unseren Ergebnissen nicht endgültig schließen. Wahrscheinlicher Hauptmechanismus ist eine hämodynamische Kopplung der Atembewegungen in Verbindung mit mechanischen intrathorakalen Kopplungsmechanismen (z.B. über Hemmung des venösen Rückflusses zum Herzen). Die autonom vermittelte RSA scheidet als wesentlicher Kopplungsmechanismus aus, da die Kopplung nach Vagotomie verstärkt wird.

6.2.2. Hauptergebnisse der Endotoxin-Wirkung

Eine signifikante Wirkung des Endotoxins ist in unseren Ergebnissen erst ab vagotomierten Zustand nachweisbar (Abb. 5.22.-5.32). Daraus schließen wir, dass das autonome Nervensystem, im besonderen das parasympathische, die Wirkung von Endotoxin moduliert. Offensichtlich wird diese vagal deutlich reduziert, da die Endotoxin-Wirkung jeweils erst nach erfolgter Vagotomie feststellbar ist (zusammengefasst in Abb. 6.4.). Folgende sympathische Blockaden zeigten keine darüber hinausgehende Wirkung. Somit beeinflusst Endotoxin weniger die Wirkung des vegetativen Nervensystems auf die HFV und BDF, sondern die Endotoxin-Wirkung wird umgekehrt bei physiologischer vagaler Aktivität (auch in Narkose)

durch dieses gehemmt. Das parasympathische System hemmt dabei die Ausschüttung von Cytokinen, welche bei unseren Versuchen allerdings nicht bestimmt wurden. BOROVIKOVA et al., 2000 beschrieben einen abschwächenden Effekt von Acetylcholin auf Endotoxin über eine verminderte Ausschüttung von Cytokinen (TNF-Alpha, IL-1, IL-6 und IL-18). Außerdem fanden die Autoren ebenfalls einen autonom modulierenden Effekt nach Applikation von Endotoxin. Sie beschrieben eine Aktivierung afferenter vagaler-Aktivität durch Endotoxin oder dessen Cytokine, welche hypothalamisch anti-inflammatorische Mechanismen einleiten. Diese Resultate liefern somit Erklärungen wahrscheinlicher humoraler Vermittler für die von uns erstmals beschriebenen Interaktionen von Endotoxin und autonomen Nervensystem für die HFV und BDF.

Nach einer Endotoxin-Wirkung von 4 Stunden war in der eigenen Studie weiterhin ein signifikanter Anstieg der mittleren Herzfrequenz bei vagotomierten und auch bei zusätzlich autonom blockierten Tieren feststellbar. Bei gleicher Dosis bewirkt Endotoxin nach 12 Stunden ein noch einmal zusätzlich signifikant erhöhtes Herzfrequenzniveau (Abb. 5.22.). Dabei ist das Herzfrequenzniveau (ab dem Zustand der Vagotomie) nach 12 Stunden Endotoxin-Wirkung noch einmal signifikant höher als nach einer 4 stündigen Einwirkung (nicht in Abbildungen aufgenommen). Unter dem Einfluss von 12 Stunden Endotoxin ist weiterhin die Abhängigkeit der einzelnen Herzschläge voneinander hochsignifikant geringer als bei den Tieren ohne Endotoxin (Abb. 5.24.). Diese starke Wirkung auf das Herzfrequenzniveau macht u.a. eine direkte Wirkung des Endotoxins am Sinusknoten des Herzens wahrscheinlich. Für eine Wirkung direkt am Herzen spricht auch der fortbestehende Einfluss von Endotoxin nach Vagotomie und sympathischer Blockade, sowie am isolierten Herzen.

GOLDSSTEIN et al., 1998 und ELLENBY et al., 2001 fanden bei septischen Kindern eine verminderte Variabilität und eine verminderte Komplexität bei gleichzeitiger größerer Regelmäßigkeit der HFV. Diese Veränderungen nannten sie „Dekomplexifikation“. Sie beschrieben weiterhin eine Reduktion sympathischer Modulation der kardialen Aktivität durch Endotoxin. Daraus postulierten sie, dass der gleichzeitige Abfall der spektralen Leistung des LF-Bandes der HFV und des arteriellen Blutdruckes ein guter Parameter für einen bevorstehenden septischen Schock ist. Auch wir fanden in unseren Ergebnissen eine geringere Komplexität der HFV durch eine 12 stündige Endotoxin-Wirkung (Abb. 5.26.). Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich die o.g. Entkopplung von anderen biologischen Oszillatoren, welches

insgesamt zu einem Verlust von Einflussfaktoren führt. Dieser Verlust von regulativen Einflussfaktoren reduziert die Komplexität und führt zu der von ELLENBY und GOLDSTEIN beschriebenen „Dekomplexifikation“. Eine ähnliche Veränderung der spektralen Leistung konnten wir bei unseren Ergebnissen dagegen nicht feststellen.

Das arterielle Blutdruckniveau wird durch Endotoxin nach unseren Ergebnissen hochsignifikant angehoben. Dieser Effekt ist nach Beta-1-Blockade nicht mehr zu erkennen. Somit scheinen entweder wesentliche Wirkungen des Endotoxins auf den arteriellen Blutdruck Beta-1-adrenerg vermittelt zu sein, oder eine physiologische Beta-1-adrenerge Aktivität ist Voraussetzung für diese Endotoxin Wirkung. Dieses signifikant gesteigerte arterielle Blutdruckniveau wird in der experimentellen Literatur nur bei ABI-GERGES et al., 1999 beschrieben. Dabei beschrieben die Autoren eine gesteigerte Beta-1-adrenerge Aktivität bei Sepsis, was dieses Ergebnis erklären kann. Eine gesteigerte Beta-1-adrenerge Aktivität könnte zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks führen. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass diese Endotoxin Wirkung nach erfolgter Beta-1-Rezeptorblockade nicht mehr signifikant ist.

Mehrere Autoren beschreiben jedoch eine signifikante Reduktion des arteriellen Blutdruckes durch Endotoxin. Wahrscheinlich betrifft das aber spätere Stadien der Endotoxin-Wirkung, nämlich in Zuständen, die mit SIRS oder früher Sepsis, bzw. spätem septischen Schock vergleichbar sind. Die meisten der Autoren stützen Ihre Ergebnisse auf die Hypothese, dass über den NO-Mechanismus Arterien dilatieren und dadurch der arterielle Blutdruck sinkt (Übersichtsarbeit von COHEN 2001). Neuere Ergebnisse von BUCHER et al., 2002 beschreiben im Rahmen der Wirkung von Endotoxin eine Verminderung von Vasopressin-1A-Rezeptoren. Das könnte aufgrund eines geringeren Blutdruckes dann zu einem Kreislaufzusammenbruch führen. Letztendlich sind hier noch weitere Untersuchungen notwendig, um darüber abschließende Aussagen treffen zu können.

Eine weitere Endotoxin Wirkung auf die Komplexitätsparameter der BDF fand sich in einer Komplexitäts-Steigerung der BDF. Das konnte jedoch erst ab dem Zustand der Blockade der Beta-1-adrenergen Rezeptoren beobachtet werden. Diese Komplexitäts-Steigerung in unseren Ergebnissen belegt, das Endotoxin nicht nur eine „dekomplexifizierende“ Wirkung hat, so dass der Begriff des „uncoupling“ (GODIN et al., 1996a; ELLENBY et al., 2001) präziser erscheint.

Weitere wesentliche Veränderungen des Endotoxins auf die BDF konnten wir weder nach 4, noch nach 12 Stunden feststellen.

Die Haupt-Wirkung des Endotoxins nach einer Einwirkzeit von 12 Stunden (nach erfolgter Vagotomie) besteht nach unseren Resultaten in einer verminderten linearen und auch reduzierten komplexen Kopplung einzelner Organe mit dem Herzen. So ist jeweils (ab dem Zustand der Vagotomie) die maximale Kreuzkorrelation zwischen den Atembewegungen und der HFV, bzw. zwischen den BDF und der HFV (Abb. 5.29. und 5.30.) und Kreuztransinformation zwischen diesen Zeitreihen (Abb. 5.31. und 5.32.) hochsignifikant (selten nur signifikant) durch den Einfluss von Endotoxin mit 12 Stunden Einwirkzeit verringert. Nicht betroffen von dieser Entkopplung durch Endotoxin sind die lineare und komplexe Kopplung zwischen den Atembewegungen und den BDF.

Der Unterschied in den durch Endotoxin beeinflussten Kopplungen („Entkopplung“) ist nach Thorakotomie jeweils deutlich größer als in den Zuständen davor. Dieses deutet darauf hin, dass jene Anteile der pulmokardialen Kopplung, die vor Thorakotomie verändert wurden, weniger von der Endotoxin-Wirkung betroffen sind. Daher halten wir es für wahrscheinlich, dass Endotoxin nach einer Einwirkzeit von 12 Stunden u.a. die mechanische Empfindlichkeit und Kopplung direkt am Herzen beeinflusst. Die notwendig lange Einwirkzeit von 12 Stunden bis zur ausgeprägten Symptomatik deutet auf einen vorwiegend nicht-nervalen Reaktionsmechanismus auf die Endotoxin-Applikation hin.

Somit ergibt sich insgesamt folgende Grundstruktur der Wirkung des Endotoxins (Abb. 6.4.): Vagale Aktivität hemmt und reduziert partiell den Effekt von Endotoxin. Bei fehlender vagaler Aktivität ist der Angriffspunkt des Endotoxins wahrscheinlich u.a. der Sinusknoten des Herzens. Eine solche Modulation führt zu einer gestörten Koordination der Herzschläge untereinander und mit der Atmung. Dieses reduziert sowohl die lineare, als auch die komplexe respirokardiale- und die kardiovaskuläre Kopplung.

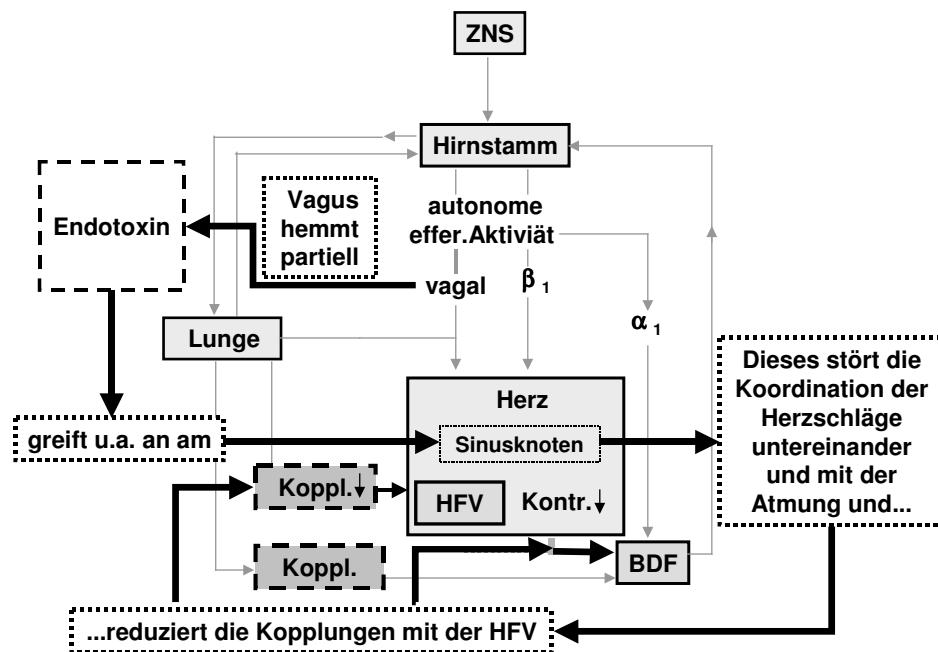


Abb. 6.4. Stark vereinfachte schematische Darstellung des Einflussweges von Endotoxin auf HFV, BDF und deren Kopplungen. Abkürzungen: β_1 = Beta-1-Rezeptor vermittelte sympathische Aktivität; α_1 = Alpha-1-Rezeptor vermittelte sympathische Aktivität; ZNS= zentrales Nervensystem; Koppl.= Kopplung; Kontr.= Kontraktilität; HFV= Herzfrequenzvariabilität; BDF= Blutdruckfluktuationen; autonome effer. Aktivität= autonome efferente Aktivität. Pfeil nach unten bedeutet Abnahme, Pfeil nach oben eine Zunahme des jeweiligen Parameters.

Unsere Ergebnisse bestätigen insgesamt die Hypothese der Entkopplung biologischer Oszillatoren durch Endotoxin bei Sepsis von GODIN und BUCHMANN 1996a. Sie beschrieben eine Störung der nichtlinearen Kommunikation durch Endotoxin bei Sepsis und MODS, ohne diese jedoch direkt nachzuweisen (Kapitel 1. und 2.3.). Die Ergebnisse zeigen, dass Endotoxin u.a. auch direkt diese komplexen Kopplungen stört. Diese Störung der komplexen Kopplungen können sowohl linear als auch nichtlinearer Genese sein, da die komplexen Kopplungen sowohl die lineare als auch die nichtlineare Dynamik erfasst. Eine Entkopplungstendenz der einzelnen Organe voneinander durch Endotoxin, wie sie im Rahmen eines MODS auftreten, konnte von uns so direkt nachgewiesen werden. Danach werden u.a. diese nichtlinearen Oszillatoren durch MODS und Sepsis gestört. Da dieses besonders an autonom blockierten Tieren nachweisbar ist, werden hauptsächlich nicht autonome Kopplungen durch Endotoxin beeinträchtigt.

Gemäß der Hypothese nach GODIN können miteinander gekoppelte Zeitreihen verschiedener Organe (z.B. die respirokardiale Kopplung) vielversprechende diagnostische Parameter im Rahmen der Diagnostik von Sepsis und MODS werden. SEELY and CHRISTOU (2000) erweiterten das Konzept von GODIN und BUCHMANN, indem sie die Interaktionen mehrerer nichtlinearer Systeme mit in die Analyse miteinbezogen. Zu diesen zusätzlichen Systemen zählen z.B. die Interaktionen zwischen den neuralen, endokrinen, metabolischen, immun- und inflammatorischen Systemen. Ihre Daten unterstützen die Hypothese, dass das Immunsystem und die weiteren Strukturen der Entzündungsmechanismen ebenfalls nichtlinear miteinander verbunden sind. Eine diagnostische Berücksichtigung solcher bei Sepsis ebenfalls involvierter nichtlinearer Systeme erscheint klinisch vielversprechend.

TOWEILL et al., 2000 untersuchten ebenfalls parallel lineare und nichtlineare Parameter von 30 septischen pädiatrischen Patienten. Die Arbeitshypothese bestand in einer Entkopplung des autonomen und kardiovaskulären Systems im Rahmen der Sepsis und des septischen Schocks. Auch sie fanden eine verminderte Korrelation zwischen den einzelnen Herzschlägen im Rahmen der Sepsis, jedoch nicht die von uns beschriebene Reduktion des Endotoxin-Effekts durch das vagale System. Die Autoren ermittelten weiterhin bei Sepsis mit positivem Outcome eine erneut ansteigende HFV, was auf eine reversible Schädigung durch Endotoxin hindeutet.

Denkbar wäre auch eine Störung perikardial vermittelter Kopplungsmechanismen: MEBAZAA et al. beschrieben 1998 eine zusätzliche parakrine Beteiligung des Perikards an kardiovaskulären Kopplungsmechanismen. Dabei wurden in verschiedenen Zuständen unterschiedliche Konzentrationen von Endothelin-1, Prostaglandinen und atrial-natriuretischem Faktor in der perikardialen Flüssigkeit gefunden. In einer weiteren Arbeit (MEBAZAA et al. 2001) fanden sie eine Zunahme der NO-Synthetase und Cyclooxygenase (COX-2) Reaktion im endokardialen und Koronararterien-Endothel nach einer Endotoxin-Einwirkzeit von 12 Stunden. Eine solche endotheliale Beeinflussung wäre auch perikardial denkbar, so dass auf diesem Weg die perikardiale Kopplung beeinflusst werden könnte. Weiterhin beschrieben MEBAZAA et al. eine reduzierte Kontraktilität von Papillar-Muskelfasern. Aus deren Ergebnissen ermittelten ABI-GERGES et al., 1999 die Ca^{2+} -Kanal reduzierende Wirkung von Endotoxin. Dabei stellten die Autoren fest, dass bereits nach 12 Stunden, und noch einmal nach 36 Stunden, die Anzahl der Ca^{2+} -Kanäle kardialer Myocyten abnahm. Dieses biphasische Verhalten von Endotoxin kann die kardiale Dysfunktion

mit u.a. reduzierter Kontraktilität von Papillar-Muskelfasern bei Sepsis erklären. Dabei ließen sich Teile dieser durch Endotoxin hervorgerufenen Reaktion durch die parallele Applikation des Antiphlogistikums und Prostaglandin-Synthesehemmers Indometacin blockiert. Ebenfalls vergleichbare Ergebnisse fanden PREAS et al., 2001: Sie konnten Teilmechanismen der Endotoxin-Wirkung auf die HFV durch die Gabe des Prostaglandin-Synthesehemmers Ibuprofen unterbinden, während hingegen die Endotoxin-Wirkung auf die Atmung (Verstärkung der Atmung) durch die Applikation von Ibuprofen unbeeinflusst blieb.

Diese Vielzahl von Ergebnissen haben mehrere Beobachtungen gemeinsam, welche z.T. mit unseren Ergebnissen übereinstimmen, bzw. diese erklären können. Neu an unseren Ergebnissen ist der direkte Nachweis der Organ-Entkopplung und Dekomplexifikation der Kopplungsparameter durch Endotoxin. Demnach unterdrückt auch im Zustand des Wachseins und der Narkose physiologische vagale Aktivität einen biphasischen Effekt von Endotoxin auf die respirokardiale und kardiovaskuläre Koordinierung. Dabei reduziert Endotoxin im Zustand verminderter vagaler Aktivität die Kopplung des Herzens mit den anderen Organen. Nicht betroffen von dieser Entkopplung sind z.B. die lineare und komplexe Kopplung zwischen der Atmung und den BDF. Wahrscheinliche Angriffspunkte des Endotoxins sind nach unseren Ergebnissen der Sinusknoten, mechanische respirokardiale Kopplungsmechanismen, sowie das Myokard, da 1. autonome Blockaden kaum die Kopplung verändern, dagegen 2. mechanische Kopplungsveränderungen zwischen Atmung und Herz die pulmokardiale Kopplung deutlich beeinflussen. Unklar ist bislang, welche durch die Lipopolysaccharide des Endotoxins freigesetzten Cytokine hauptverantwortlich für die Wirkung von Endotoxin sind. Vermutet wird eine Hauptbeteiligung durch TNF-Alpha, was derzeit im einzelnen in einer weiteren Studie untersucht wird. Aber auch IL-1 und IL-6 sind dafür Kandidaten.

Der von uns festgestellte Endotoxin-Effekt wurde weder durch Narkose, noch durch zusätzliche volumenkontrollierte Beatmung bei Relaxierung (bei praktisch vollständig autonomer Blockade) beeinflusst. Eine Analyse der linearen und komplexen Kopplungen zur Diagnostik der Organ-Entkopplung bei MODS wäre demnach auch im Zustand der Narkose, sowie unter künstlicher Beatmung denkbar.

7. Schlussfolgerungen

Somit sind insgesamt zur Analyse der HFV unter Narkosebedingungen die linearen Analyseverfahren wahrscheinlich weniger gut geeignet, da lineare Eigenschaften der HFV durch Narkose stark reduziert werden. Davon ist auch die respirokardiale Kopplung betroffen, was bei deren Analyse dringend zu berücksichtigen ist. Nichtlineare Analysemethoden, wie die Bestimmung der Komplexität, werden durch Narkose hingegen weniger stark beeinflusst. Das lässt deren Einsatz in einer etwaigen klinischen Diagnostik aussichtsreich erscheinen.

Der Einfluss volumenkontrollierter Beatmung mit intermittierenden positiven Drücken und Relaxierung führt zu intrathorakalen Druckänderungen, welche die kardiale Hämodynamik und den peripheren Kreislauf beeinflusst. Hiervon ist direkt die Kopplung zwischen den Atembewegungen und den BDF betroffen. Das ist bei der Interpretation von autonom gesteuerten Zeitreihen wie der HFV und den BDF beatmeter Patienten zu berücksichtigen.

Der Effekt von Endotoxin auf diese Zeitreihen und ihre Kopplungen wird durch das autonome Nervensystem vermindert, so dass die vollständige Endotoxin-Wirkung erst nach vagaler Suppression festzustellen ist. Es könnte sein, dass jene Patienten mit reduzierter vagaler Aktivität eine stärkere Endotoxin-Wirkung erleiden und ihre Prognose schlechter ist. Dementsprechend erscheint eventuell eine die vagale Aktivität unterstützende Therapie im Falle eines SIRS und MODS sinnvoll. Dabei könnte ein starkes vagales System die Entwicklung eines MODS oder einer Sepsis zumindest graduell dämpfen. Der vagale Tonus könnte dabei durch stark mit vagaler Aktivität korrelierende Parametern der HFV abgeschätzt werden. Deren Verlauf wäre in einer weiteren Studie mit dem klinischen Ausgang zu überprüfen.

Am deutlichsten wirkt sich Endotoxin (nach erfolgter Vagotomie) auf die linearen und komplexen Kopplungen aus, so dass deren Analyse ein mögliche diagnostische Hilfe darstellen könnte. Diese Ergebnisse unterstützen insgesamt die Hypothese des „Organ-Uncoupling“ bei Sepsis.

8. Ausblick

Da Narkose die lineare Dynamik der HFV wesentlich reduziert, ist in weiteren Studien zu untersuchen, ob und inwieweit auch die durch pathologische Prozesse verursachten HFV Veränderungen durch Narkose bereits ebenfalls reduziert werden. Dann wäre endgültig zu entscheiden, ob die Analyse der linearen Dynamik in Narkose und wahrscheinlich auch im Zustand der Analgosedierung von Hirntrauma- und

Sepsispatienten insgesamt wenig aussichtsreich ist. Dagegen sind die bestimmten Komplexitätsparameter wesentlich weniger davon betroffen und deshalb klinisch aussichtsreicher (z.B. ergänzend zur Therapieverlaufskontrolle und Prognose-Einschätzung). Für den Einsatz dieser Parameter zur Verlaufsdiagnostik septischer Zustände ist eine multivariate nichtlineare Analyse anzustreben, da mehrere Parameter besonders komplexer Art (Einzel- und Kopplungsanalysen) die Veränderungen wahrscheinlich am besten beschreiben. Zu denken wäre hier etwa an den Abfall der AMIF hinsichtlich des Zeitpunktes des nächsten Atemzugs, Abfall der ACF der HFV und die CMIF zwischen der HFV und den Atembewegungen. Diese Zeitreihen sind klinisch am günstigsten, da sie nichtinvasiv zu erfassen sind und gleichzeitig die Analyse der Kopplung der Atembewegungen mit der HFV ermöglicht. Allerdings wird bei den meisten erwähnten klinischen schweren Krankheitsbildern meist ohnehin der arterielle Blutdruck im Intensivmonitoring fortlaufend erfasst, so dass dieser hierfür genutzt werden könnte. Dringend zu berücksichtigen ist hierbei allerdings die signifikant steigernde Wirkung von Narkose auf die respirokardiale Kopplung. Daher ist die Interpretation von solchen Daten im Verlauf unter ähnlichen Atmungsbedingungen sinnvoll.

9. Zusammenfassung

Die Herzfrequenzvariabilität (HFV) und Blutdruckfluktuationen (BDF) haben sich als empfindliche Kriterien autonomer Regulation, Regulationsmechanismen und ihrer betroffenen Veränderungen erwiesen. Die autonome und nicht-autonome Vermittlung ihrer Hauptkomponenten, deren lineare und komplexe Dynamik, sowie deren Kopplungen mit den Atembewegungen wurden jedoch noch nicht ausreichend untersucht. Dieses betrifft besonders deren nichtlineare, bzw. komplexe Komponenten. Die Beeinflussung linearer und komplexer Komponenten durch klinische Situation wie Narkose, künstliche Beatmung und Endotoxin (als Hauptagens bei Sepsis), wurde bislang ebenfalls noch nicht ausreichend erfasst. Deren Einflüsse auf die HFV, BDF und deren Kopplungen mit den Atembewegungen sind jedoch von wesentlicher Bedeutung, da diese Parameter klinisch-diagnostisch vorwiegend in diesen Zuständen bestimmt werden müssen und somit durch diese stark beeinflusst werden können. Daneben sind Ausmaß und Wirkung autonomer Interaktionen von Endotoxin noch nicht ausreichend beschrieben worden. Dieses waren die Aufgaben der vorliegenden Studie.

Dafür verwendeten wir 3 Tiergruppen gesunder, weiblicher Lewis-Ratten, bei denen über 10 Minuten kontinuierlich Herzfrequenz, die Atembewegungen und BDF jeweils im Wachzustand (ohne arteriellen Blutdruck), unter Narkose, nach sukzessiver autonomer Blockade (Vagotomie, dann zusätzlich Beta-1-, und Alpha-1-Rezeptorblockade), bei volumenkontrollierter Beatmung unter Relaxierung, im Zustand der Thorakotomie und am Langendorff-Herzen registriert wurden. Die Serie 1 diente gleichzeitig als Kontrollgruppe für die Endotoxin-Studie, in den Serien 2 und 3 wurde zusätzlich Endotoxin (1mg/Kg) i.p. injiziert. Dabei wurde bei der Serie 2 eine 4-stündige-, und bei der Serie 3 eine 12-stündige Einwirkzeit des Endotoxins abgewartet. Bestimmt wurden die HFV und BDF Parameter im Frequenzbereich, im Zeitbereich, die Parameter der Transinformation, sowie die der linearen und komplexen Kopplungen zwischen den Bewegungen der Herzfrequenz, der Atmung und des arteriellen Blutdruckes.

In unseren Ergebnissen reduzierte Narkose essentiell die lineare Dynamik der HFV (SDNN, spektrale Leistung), während die komplexe Dynamik erst durch vagale Blockade verringert wurde. Danach werden die lineare und komplexe Dynamik der HFV vorwiegend zentralnervös generiert und vagal vermittelt. Somit hat der Vigilanz-Zustand (wach / Narkose) entscheidenden Einfluss auf die Interpretationsfähigkeit linearer HFV-Parameter. Unklar ist allerdings, inwieweit auch zentralnervös bewirkte pathologische Veränderungen der spektralen Leistung der HFV ebenfalls durch Narkose

reduziert werden. Es bleibt somit offen, ob diese im Zustand der Narkose noch feststellbar sind. Gleiches gilt wahrscheinlich für den klinischen Zustand der Analgosedierung. Die von uns bestimmten Parameter der Komplexität weisen hingegen unter Narkosebedingungen keine Beeinflussung auf und sind daher besser für klinische Untersuchungen der HFV unter diesen Bedingungen geeignet.

Klinische Situationen wie Narkose und volumenkontrollierte Beatmung, haben weiterhin signifikanten Einfluss auf die lineare respirokardiale und die Kopplung zwischen den Atembewegungen und den BDF: Narkose steigert signifikant die lineare respirokardiale Kopplung. Volumenkontrollierte Ventilation steigert dagegen signifikant die komplexe Kopplung zwischen Atembewegungen und den BDF und verringert signifikant deren lineare Kopplung. Diese Veränderungen der Kopplungen sind ebenfalls bei der Interpretation von Daten der HFV unter solchen Bedingungen zu berücksichtigen. Die linearen und komplexen respirokardialen Kopplungen werden dabei vorwiegend mechanisch vermittelt, da autonome Blockaden keinen signifikanten Einfluss haben. Sowohl die lineare und komplexe kardiovaskuläre Kopplung, als auch die Kopplungen zwischen den Atembewegungen und den BDF, werden ebenfalls vorwiegend nicht-nerval hämodynamisch vermittelt, da auch diese jeweils kaum durch autonome Blockaden, wohl aber durch künstliche Beatmung und Thorakotomie reduziert werden.

Die Wirkung von Endotoxin auf die HFV und deren Kopplungen wird vagal verringert, da die von uns festgestellte Endotoxin-Wirkung jeweils erst nach Vagotomie ermittelt werden konnte. Somit hat vagale Aktivität einen hemmenden Effekt für die Wirkung von Endotoxin auf die HFV und deren Kopplungen. Endotoxin steigert dabei signifikant das Herzfrequenzniveau und vermindert signifikant die Abhängigkeit der Herzschläge untereinander. Außer einer hochsignifikanten Erhöhung des arteriellen Blutdruckniveaus (nicht mehr nachweisbar nach Beta-1-Rezeptorblockade) fanden sich keine weiteren nennenswerten Einflüsse von Endotoxin auf die BDF. Die wesentliche Wirkung des Endotoxins besteht (nach Vagotomie) also in einer supprimierenden Wirkung der linearen und komplexen Kopplungen der HFV-Dynamik. Davon sind nur die linearen und komplexen Kopplungen der HFV betroffen, nicht jedoch die Kopplungen zwischen den Atembewegungen und den BDF. Dieses stützt insgesamt die Hypothese des „Uncoupling-Effektes“ und der „Dekomplexifikation“ durch Endotoxin als eine entscheidende Komponente septischer Wirkungen auf den Organismus. Nach unseren Resultaten grenzen wir als Angriffspunkt von Endotoxin auf die HFV den Sinusknoten, sowie mechanische respirokardiale Kopplungsmechanismen ein.

10. Literaturverzeichnis:

1. ABI-GERGES N, TAVERNIER B, MEBAZAA A, FAIVRE V, PAQUERGN X, PAYEN D, FISCHMEISTER R und MERY PF (1999): Sequential changes in autonomic regulation of cardiac myocytes after in vivo Endotoxin injection in rat. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med. Vol. 160: 1196-1204.*
2. AKSELROD S, GORDON D, UBEL FA, SHANNON DC, BARGER AC und COHAN RJ (1981): Power spectral analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science; 213: 220-2.*
3. AKSELROD S, GORDON D, MADWED JB, SNIDMAN NC, SHANNON DC und COHEN RJ (1985): Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol. 249: H867-875.*
4. AKSELROD S, ELIASH S, OZ O und COHEN S (1987): Hemodynamic regulation in SHR: investigation by spectral analysis. *American J. of Physiology 253: H 176-183.*
5. ANTONI H (1989): Physiologie und Pathophysiologie der elementaren Myokardfunktionen. In: ROSKAMM H, REINDELL H: Herzkrankheiten – Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. *Springer Berlin 1989.*
6. AUBERT AB, RAMAEKERS D, BECKERS F, BREEM R, DENEFF C, VAN-DEWERF F und ECTOR H (1999): The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Validation of method and results. *Comput. Methods. Programs. Biomed. 60 (3): 97-213.*
7. BALTATU O, JANSSEN BJ, BRICCA G, PLEHM R, MONTI J, GANTEN D und BADER M. (2001): Alterations in blood pressure an heart rate variability in transgenic rats with low brain angiotensinogen. *Hypertension 37(2): 408-13.*
8. BELOUCIF S, TAKATA M, SHIMADA M und ROBOTHAM JL (1992): Influence of pericardial constraint on atrioventricular interactions. *Am. J. Physiol Jul;263(1 Pt. 2):H125-34.*
9. BERNTSON GG, CACIOPPO JT, QUIGLEY KS (1993): Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology 30: 183-186.*
10. BERNTSON GG, BIGGER JT, ECKBERG DL, GROSSMAN P, KAUFMANN PG, MALIK M, NAGARAJA HN, PORGES SW, SAUL JP, STONE PH und VAN DER MOLEN M (1997): Heart rate variability: Origins, methods and interpretive caveats. *Psychophysiology, 34: 623-648.*

11. BETHGE KP, BRANDES A und KOHLER W (1998): Ventrikuläre Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG: Haben sie prognostische Bedeutung? *Herzsch. Elektrophys.* 9: 183-190.
12. BISWAS AK, SCOTT WA, SOMMERAUER JF und LUCKETT PM. (2000): Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. *Critical Care Medicine* 28(12): 3907-12.
13. BLANC J, LAMBERT G und ELGHOZI JI (2000): Endogenous renin and related short-term blood pressure variability in the conscious rat. *European Journal of Pharmacology* 394: 311-320.
14. BOROVIKOVA LV, IVANOVA S, ZHANG M, YANG H, BOTCHKINA GI, WATKINS LR, WANG H, ABUMRAD N, EATON JW und TRACEY KJ (2000): Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*; 405(6785): 458-62).
15. BOUSQUET P, DECKER N, FELDMAN J und SCHWARTZ J (1983): Cardiovascular effects of urapidil. *J. Pharmacol. Oct-Dec;14(4): 465-72.*
16. BOVE AA und SANTAMORE WP (1981): Ventricular interdependence. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 23:365-388.
17. BRÜGGEMANN T, WEIß D und ANDRESEN D (1994): Spektralanalyse zur Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität. *Herzsch. Elektrophys.* 5, Supplement 2: 19-24.
18. BUCHER M, HOBBAHN J, TAEGER K und KURTZ A (2002) : Cytokine mediated downregulation of vasopressin V(1A) receptors during acute endotoxemia in rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, -integrative and comparative physiology* 282 (4): R979-84.
19. CERUTTI C, LO M, JULIEN C, PAULTRE CZ, VINCENT M und SASSARD J (1999): Role of sympathetic nervous System on blood pressure and heart rate variabilities in the rat: spectral analysis. *Archives des maladies du Coeur et des vaisseaux* 84(8): 1235-8.
20. COHEN R (2001): Nitric Oxide and Cardiopulmonary Failure in Sepsis. In: SCHARF SM, PINSKY RM und MAGDER S: Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease. *Marcel Decker Inc.* (2001) Vol.157:pp763-783.
21. COWAN DB, POUTIAS DN, DEL NIDO PJ und MCGOWAN FX (2000): CD14-independent activation of cardiomyocyte signal transduction by bacterial endotoxin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 279: H619-H629.

22. DABIRÉ H, MESTIVIER D, JARNET J, SAFAR ME und CHAU NP (1998): Quantification of sympathetic tones by nonlinear indexes in normotensive rats. *Am. J. of Physiol.* 275 (4): 1290-7.
23. DANIELS FH, LEONARD EF und CORTELL S (1983): Spectral analysis of arterial blood pressure in the rat. *IEEE Transactions on biomedical Engineering, Vol. BME 30, No. 3: pp. 154-159.*
24. ELBERTT, RAY WJ, KOWALIK ZJ, SKINNER JE, GRAF KE und BIRBAUMER N (1994): Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol. Rev., Jan;74 (1): 1-47.*
25. ELLENBY MS, McNAMERS J, LAI S, McDONALD BA, KRIEGER D, SCLABASSI RJ und GOLDSTEIN B (2001): Uncoupling and recoupling of autonomic regulation of the heart beat in pediatric septic shock. *Shock 16 (4): 274-7.*
26. ESPERER HD (1994a): Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. *Herzsch. Elektrophys. 3: 1-16.*
27. ESPERER HD (1994b): Physiologische Grundlagen und pathophysiologische Aspekte der Herzfrequenzvariabilität beim Menschen. *Herzsch. Elektrophys 5, Supplement 2: 1-10.*
28. EVANS T, CARPENTER A, KINDERMANN H und COHEN J (1993): Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. *Circ. Shock; 41: 77 – 81.*
29. FESSLER HE: Mechanical ventilation with PEEP. In: SCHARF SM, PINSKY RM und MAGDER S: Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease. *Marcel Decker Inc. (2001) Vol.157:pp807-830.*
30. FLEISHER LA, FRANK SM, SESSLER DI, CHENG C, MATSUKAWA T und VANNIER CA (1996): Thermoregulation and heart rate variability. *Clinical Science; 90 (2): 97-103.*
31. FREEMAN BD und NATANSON C: Effect of Systemic Inflammation on Cardiovascular Function. In: SCHARF SM, PINSKY MR und MAGDER S: Respiratory-circulatory interactions in health and disease. *Marcel Dekker inc. (2001), Vol.157, pp 479-492.*
32. FRIBERG P, KARLSSON B und NORDLANDER M (1988): Sympathetic and parasympathetic influence on blood pressure and heart rate variability in Wistar-kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension 6(4): 58-60.*

33. FUJIKI A, MASUDA A und INOUE H (1999): Effects of unilateral stellate ganglion block on the spectral characteristics of heart rate variability. *Japanese circulation Journal*.
34. GALLETLY DC und LARSEN PD (1997): Cardioventilatory coupling during anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*; 79 (1): 35-40.
35. GALLETLY DC und LARSEN PD (1998): Relationship between cardioventilatory coupling and respiratory sinus arrhythmia. *British-journal-of-Anaesthesia*.
36. GODIN PJ und BUCHMAN TG (1996a): Uncoupling of biological oscillators: A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care Med.*, Vol. 24, No. 7: 1107-1114.
37. GODIN PJ, FLEISHER LA, EIDSATH A, VANDIVER RW, PREAS HL, BANKS SM, BUCHMAN TG und SUFFREDINI AF (1996b): Experimental human endotoxemia increases cardiac regulatory: Results from a prospective, randomised crossover trial. *Crit. Care Med.*, Vol. 24, No. 7: 1117-1124.
38. GOLDSTEIN B, KEMPSKI MH, STAIR D, TIPTON RB, DEKING D, DELONG DJ, DEASLA R, COX R, LUND N und WOOLF PD (1995): Autonomic modulation of heart rate variability during Endotoxin shock in rabbits. *Crit. Care Med.* 23(10): 1694-1702.
39. GOLDSTEIN B, FISER DH, KELLY MM, MICKELSEN D, RUTTIMANN U und POLLACK MM (1998): Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness and outcome. *Crit. Care Med.* 26 (2): 352-7.
40. GONZALEZ JJ, CORDERO JJ, FERIA M und PEREDA E (2000): Detection and sources of nonlinearity in the variability of cardiac R-R intervals and blood pressure in rats. *AJP- Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 279, Issue 6.
41. GUYTON AC, COLEMAN TG, FOURCARDE JC und NAVAR LG (1969) : Physiologic control of arterial pressure. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 45 (9): 811-30.
42. GUZZETTI S, SIGNORINI MG, COGLIATI C, MEZETTI S, PORTA A, CERUTTI S und MALLIANI A. (1996): Non-linear dynamics an chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplantated patients. *Cardiovascular Research* 31(3): 441-6.
43. HAJI-MICHAEL PG, VINCENT JP, DEGAUTE JP und VAN-DE-BORNE P (2000): Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients. *Critical Care Medicine* 28(7): 2578-83.

44. HENDERSON Y und PRINCE AL (1914): The relative systolic discharges of the right and left ventricles and their bearing on pulmonary congestion and depletion. *Heart* 5: 217-226.
45. HOHNLOSER SH und KLINGENLEBEN T (1994): Herzfrequenzvariabilität und Baroreflex Sensitivität zur Erfassung einer autonomen Dysfunktion nach Myokardinfarkt. *Herzsch. Elektrophys.* 5, Supplement 2: 30-34.
46. HOYER D, SCHMIDT K, ZWIENER U und BAUER R (1996): Characterization of complex heart rate dynamics and their pharmacological disorders by non-linear prediction and special data transformations. *Cardiovascular Research* 31: 434-440.
47. HOYER D, SCHMIDT K, BAUER R, ZWIENER U, KÖHLER M, LÜTHKE B und EISELT M (1997): Nonlinear analysis of heart rate and respiratory dynamics. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*: 31-39.
48. HOYER D, BAUER R, WALTER B und ZWIENER U (1998a): Estimation of non-linear couplings on the basis of complexity and predictability - a new method applied to cardiorespiratory coordination. *IEEE Transactions on biomedical Engineering*. Vol. 45, No. 5: 545-552.
49. HOYER D, POMPE B, HERZEL H und ZWIENER U (1998b): Nonlinear coordination of cardiovascular autonomic control. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* (17): 17-21.
50. HOYER D, LEDER U, HOYER H, POMPE B, SOMMER M und ZWIENER U (2002): Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction. *Med. Eng. Phys.* 24(1): 33-43.
51. HUANG HH, CHAN HL, LIN PL, WU CP und HUANG CH (1997): Time-frequency spectral analysis of heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Brit. Journal of Anaesthesia* 79:754-758.
52. IZRAILTYAN I, KRESH JY, MORRIS RJ, BROZENA SC, KUTALEK SP und WECHSLER AS (2000): Early detection of acute allograft rejection by linear and nonlinear analysis of heart rate variability. *Journal of Thoracic and cardiovascular Surgery*: 737-746.
53. JALIFE J und MOE GK (1979): Phasic effects of vagal stimulation on pacemaker activity of the isolated Sinus node of the young cat. *Circ. Res.* 45: 595-608.
54. JALIFE J und MICHAELS DC: Neural control of sinuatrial pacemaker activity. In: LEVY M.N.: SCHWARTZ PJ (1994): Vagal control of the heart. Experimental basis and clinical implications. *Futura Publishing Co, Armonk, New York*.

55. JOHANSSON B (1979): Effects of atenolol, metoprolol, and pamtolol on cardiac and vascular beta-adrenoceptors in the rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol. May-Jun;1(3):287-98.*
56. KANTERS JK, HOJGAARD MV, AGNER E und HOLSTEIN-RATHLOU NH. (1996): Short and long-term variations in non-linear dynamics of heart rate variability. *Cardiovascular Research 31(3): 400-9.*
57. KOEPCHEN HP: Kreislaufregulation. In: TRAUTWEIN W, GAUER OH und KOEPCHEN HP: Herz und Kreislauf. Bd.3; Gauer OH, Kramer K und Jung R (Hrsg.): Physiologie des Menschen. *Urban & Schwarzenberg München, Berlin, Wien 1972, S. 327-406.*
58. KUWAHARA M, YAHYOU K, ISHII K, HASHIMOTO S, TSUBONE H und SUGANO S (1994): Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat. *Journal of Electrocardiology Vol. 27 No. 4: 333-337.*
59. LANGER SFJ, LAMBERTZ M, LANGHORST P und SCHMIDT HD (1999): Interbeat interval variability in isolated working rat hearts at various dynamic conditions and temperatures. *Research in Experimental Medicine:1-19.*
60. LANGHORST P, SCHULZ B, SCHULZ G und LAMBERTZ M (1983): Reticular formation of the lower brainstem. A common system for cardiorespiratory and somatomotor functions. Discharge patterns of neighbouring neurons influenced by cardiorespiratory and respiratory afferents. *J. Auton. Nerv. Syst. 9: 411-432.*
61. LARSEN PD, TRENT EL und GALLETLY DC (1999a): Cardioventilatory coupling: effects of IPPV. *British Journal of Anaesthesia 82 (4): 546-50.*
62. LARSEN PD und GALLETLY DC (1999b): Cardioventilatory coupling in the anaesthetised rabbit, rat and guinea-pig. *Pflugers Archiv.*
63. LEDER U, HOYER D, SOMMER M, BAIER V, HAUEISEN J, ZWIENER U und FIGULLA HR. (2000): Cardiorespiratory desynchronisation after acute myocardial infarct. *Zeitschrift für Kardiologie 89 (7): 630-637.*
64. MALIK M (1996): Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal 17: 354-381.*
65. MALPAS SC, LEONARD BL, GUILD SJ, RINGWOOD IV, NAVAKATIKYAN M, AUSTIN PC, HEAD GA und BURGESS DE (2000): The sympathetic nervous System's role in regulating blood pressure variability. *IEEE Engineering in Medicine and Biology March/April: 17-24.*
66. MALPAS SC (2002): Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 282: H6-H20.*

67. MARUYAMA Y, ASHIKAWA K, ISOYAMA S, KANATSUKA H, INO-OKA E und TAKISHIMA T (1982): Mechanical interactions between four heart chambers with and without the pericardium in canine hearts. *Circ. Res. Jan;50(1): 86-100.*
68. MEBAZAA A, WETZEL RC, DODD-O JM, REDMOND EM, SHAH AM MAEDA K, MAISTRE G, LAKATTA EG und ROBOTHAM JL (1998): Potential paracrine role of the pericardium in the regulation of cardiac function. *Cardiovasc. Res. Nov; 40(2): 332-42.*
69. MEBAZAA A, DE KEULEANAER GW, PAQUERON X, ANDRIES LJ, RATAJCAK P, LANONE S, FRELIN C, LONGROIS D, PAYEN D, BRUTSAERT DL und SYS SU (2001): Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in Endotoxin-induced cardiomyopathy: role of endothelin, prostaglandins, and nitric oxide. *Circulation, Dec 18;104(25):3137-44.*
70. MERCER LF, REMLEY NR und GILMAN DP (1978): Effects of urethane on hippocampal unit and activity in the rat. *Brain. Res. Bull.2 (5): 567-70.*
71. MESTIVIER D, DABIRE H und CHAU NP (2001): Effects of autonomic blockers on linear and nonlinear indexes of blood pressure and heart rate in SHR. *Am. J. Physiol. Heart-Circ. Physiol.; 281 (3): 1113-21.*
72. MICHAELSEN A, LÖER D, MELCHART D und DOBOS G (1999): Veränderungen der Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität bei Hyperthermiebehandlung mit Infrarot-A-Ganzkörperbestrahlung. *Forschende Komplementärmedizin; 6:212-215.*
73. MICHIE HR, MANOGUE KR, SPRIGGS DR, REVHAUG A, O' DWYER S, DINARELLO CA, CERAMI A, WOLFF SM und WILMORE DW (1988): Detection of circulating tumor necrosis factor after Endotoxin administration. *N. Engl. J. Med.; 318:1481 – 1486.*
74. MONGE-ARGILES JA, PALACIOS-ORTEGA F, VILA-SOBRINO JA, BAUTISTAPRADOS J, PEREZ-VINCENTE JA, MORALES-ORTIZ A und PALAO-SANCHEZ A (2000): Brainstem lesions decrease heart rate variability. *Neurologia 15 (4): 158-63.*
75. MUKHINA IV, DVORNIKOV AV und KAMAIDANOV NA (2000): Variability of the rhythm of the isolated rat heart. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine, No. 5.*
76. MURTHY VS und HWANG TF (1986): Antiarrhythmic drugs and the modulation of autonomic control of heart rate in rabbits. *Federation Proceedings Vol. 45, No. 8.*
77. PADDELFORD RR und ERHARDT W (1992): Anästhesie bei Kleintieren. *Schattauer, Stuttgart.*

78. PARRILLO JE, BURCH C, SHELHAMMER JH, PARKER MM, NATANSON C und SCHUETTE W (1985): A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J. clin. Invest.*; 76: 1539 - 53.
79. PATZAK A, MROWKA R, SPRINGER S, ECKARD T, IPSIROGLU O, ERLER T und HOFMANN S (2000): Herzfrequenzvariabilität - Methoden, Physiologie und Applikation im pädiatrischen Schlaflabor. *Wiener klinische Wochenschrift*, Nr. 112/5.
80. PICHOT V, BUFFIÈRE S, GASPOZ JM, COSTES F, MOLLIEUX S, DUVERNEY D, ROCHE F und BARTHÉLÉMY JC (2001): Wavelet transform of heart rate variability to assess autonomic nervous system activity does not predict arousal from general anaesthesia. *Can. J. Anaesth.* 48(9): 859-863.
81. PINCUS SM (1991): Approximate entropy as a measure as system complexity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 2297-2301.
82. PINCUS SM (1995): Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos* 5: 110-117.
83. POMPE B, BLIDH P, HOYER D und EISELT M (1998): Using Mutual Information to Measure Coupling in the Cardiorespiratory System. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* Nov-Dec;17(6):32-9.
84. POTRATZ J (1994): Prognostische Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität. *Herzschr. Elektrophys.* 5, Supplement 2: 41-45.
85. PREAS HL, JUBRAN A, VANDIVIER RW, REDA D, GODIN PJ, BANKS SM, TOBIN MJ und SUFFRENDI AF (2001): Effect of Endotoxin on Ventilation and Breath Variability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. 164. pp 620-626.
86. PREWITT RM und WOOD LD (1979): Effect of end-expiratory pressure on ventricular function in dogs. *Am. J. Physiol.* Apr; 236(4): H534-44.
87. RAPENNE T, MOREAU D, LENFANT F, BOGGIO V, COTTIN Y und FREYSZ M (2000): Could heart rate variability analysis become an early predictor of imminent brain death? A pilot study. *Anesthesia and analgesia* 91(2): 329-36.
88. RICHMAN JS und MOORMAN JR (2000): Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 278: 2039-2049.
89. RICHTER DW und SPEYER KM (1990) in: Loewy AD, Speyer KM (eds.): Central regulation of autonomic functions. *Oxf. Univ. Press, New York*: 187-207.

90. RISK M, BRIL V, BROADBRIDGE C und COHEN A (2001): Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods. *Diabetes Technol Ther Spring*;3(1):63-76.
91. RIZZONI D, CASTELLANO M, PORTERI E, BETTOM G, MUIESAN ML, CINELLI A, GIULINI SM, SALVETTI M und AGABITI-ROSEI E. (1995): Arterial spontaneous rhythmic contractile in rats - spectral analysis and regulatory mechanisms. *Journal of hypertension* 13(9): 1043-52.
92. SCHARF SM (2001): Heart-Lung interactions: An Overview. In: SCHARF SM, PINSKY MR und MAGDER S: Respiratory-circulatory interactions in health and disease. *Marcel Dekker inc., Vol.157, pp 1-57.*
93. SCHMIDT HB, WERDAN K und MÜLLER-WERDAN U (2001): Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Current Opinion in Critical Care* 7: 314-322.
94. SEELY AJE und CHRISTOU NV (2000): Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit. Care Med.* 28: 2193-2200.
95. SGOIFO A, KOOLHAAS J, DE BOER S, MUSSO E, STILLI D, BUWALDA B und MEERLO P (1999): Social stress, autonomic neural activation, and cardiac activity in rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2: 915-923.
96. SHIMOKAWA A, KUNITAKE T, TAKASAKI M und KANNAN H (1998): Differential effects of anesthetics on sympathetic nerve activity and arterial baroreceptor reflex in chronically instrumented rats. *J. Auton. Nerv. Syst.* 6;72 (1): 46-54.
97. SHIVERS BD (1978): Failure of urethane anesthetic to block induction of pineal serotonin N-acetyltransferase activity in the rat. *Brain. Res. Bull.* 3 (6): 579-81.
98. SICA AL, HUNDLEY BW, RUGGIERO DA und GOOTMAN PM (2001): The Sympathetic Nervous System of the Developing Mammal. In: SCHARF SM, PINSKY MR und MAGDER S: Respiratory-circulatory interactions in health and disease. *Marcel Dekker inc., Vol.157, pp 145-172.*
99. SLOTMAN GJ, BURCHARD KW, D' AREZZO A und YELLIN SA (1986): Interaction of prostaglandins, activated complement, and granulocytes in clinical sepsis hypotension. *Surgery*; 99: 744 – 751.
100. SLOVUT DP, WENSTROM JC, MOECKEL RB, SALERNO CT, PARK SJ und OSBORN JW (1999): Beat to beat modulation of heart rate is coupled to coronary perfusion pressure in the isolated heart. *Journal of applied Physiology* 86(2): 694-700.
101. TAKATA M, HARASAWA Y, BELOUCIF S und ROBOTHAM JL (1997): Coupled vs. uncoupled pericardial constraint: effects on cardiac chamber interactions. *J. Appl. Physiol.* 83 (6): 1799-1813.

102. THEILER I, EUBANK S, LONGTIN L und GALDRIKIAN B (1992): Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D* 58: 77-94).
103. THOMPSON M, KLIEWER A, MAASS D, BECKER L, WHITE DJ, BRYANT D, ARTEAGA G, HORTON J und GIROIR BP: Increased Cardiomyocyte intracellular Calcium during Endotoxin-induced cardiac dysfunction in Guinea Pigs. *Pediatric*.
104. TOWEILL D, SONNENTHAL K und KIMBERLEY B (2000): Linear and nonlinear analysis of hemodynamic signals during sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 28: 2051-2057.
105. TRAUTWEIN W (1961): Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser. *Ergebn. Physiol.* 51: 131-198.
106. TRAUTWEIN W und UCHIZONO K (1963): Electron microscopic and electrophysiologic study of the pacemaker in the sino-atrial node of the rabbit heart. *Z. Zellforsch.* 61: 96-109.
107. TRONCOSO E, RODRIGUEZ M und FERIA M (1995): Light-induced arousal affects simultaneously EEG and heart rate variability in the rat. *Neuroscience Letters* 188: 67-70.
108. TRZEBSKI A und BARADZIEJ S (1992): Role of the ventrolateral medulla in the generation of synchronized sympathetic rhythmicities in the rat. *Journal of the autonomic nervous system* 41(1): 129-139.
109. WADA T, ONO K, HADAMA T, UCHIDA Y, SHIMADA T und ARITA M (1999): Detection of acute cardiac rejection by analysis of heart rate variability in heterotopically transplanted rats. *The Journal of heart and lung transplantation* 18(6): 499-509.
110. WENNERBLUM B, LURJE L, TYGESEN H, VAHISALO R und HJALMARSON A (2000): Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart Journal* 83(3): 290-4.
111. WESTENBERGER U, THANNER S, RUF HH, GERSONDE K, SUTTER G und TRENTZ O (1990): Formation of free radicals and nitric oxide derivative of hemoglobin in rats during shock syndrome. *Free Radic. Res. Commun.*; 11: 167-178.
112. WIDMARK C, OLAISON J, REFTTEL B, JONSSON LE und LINDECRANTZ K (1998): Spectral analysis of heart rate variability during desflurane and isoflurane anaesthesia in patients undergoing arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* Feb; 42(2): 204-10.

113. ZWIENER U, LÜTHKE B, BAUER R, HOYER D, RICHTER A und WAGNER H (1995): Heart rate fluctuations of lower frequencies than the respiratory rhythm but caused by it. *Pflugers Arch. - Eur. J. Physiol.* 429: 455-461.
114. ZWIENER U, HOYER D, BAUER R, LÜTHKE B, WALTER B, SCHMIDT K, HALLMEYER S, KRATZSCH B und EISELT M (1996a): Deterministic-chaotic and periodic properties of heart rate and arterial pressure fluctuations and their mediation in piglets. *Cardiovascular Research* 31: 455-465.
115. ZWIENER U, HOYER D, LÜTHKE B, SCHMIDT K und BAUER R (1996b): Relations between parameters of spectral power densities and deterministic chaos of heart rate variability. *Journal of the Autonomic Nervous System* 57: 132-135.
116. ZWIENER U, HOYER D, BAUER R, LÜTHKE B, EISELT und SCHMIDT K (1997): Deterministisch-chaotische und Leistungsspektralanalyse von Herzfrequenz- und Atembewegungen. *Pneumologie Sonderheft 2*: 415-422.
117. ZWIENER U, SCHELENZ C, BRAMER S und HOYER D (2001): Short-Term dynamics of relative coordination between movements, heart rate and arterial pressure fluctuations within the respiratory frequency range. *Physiol. Res.* 50: 59-69.

11. Anhang

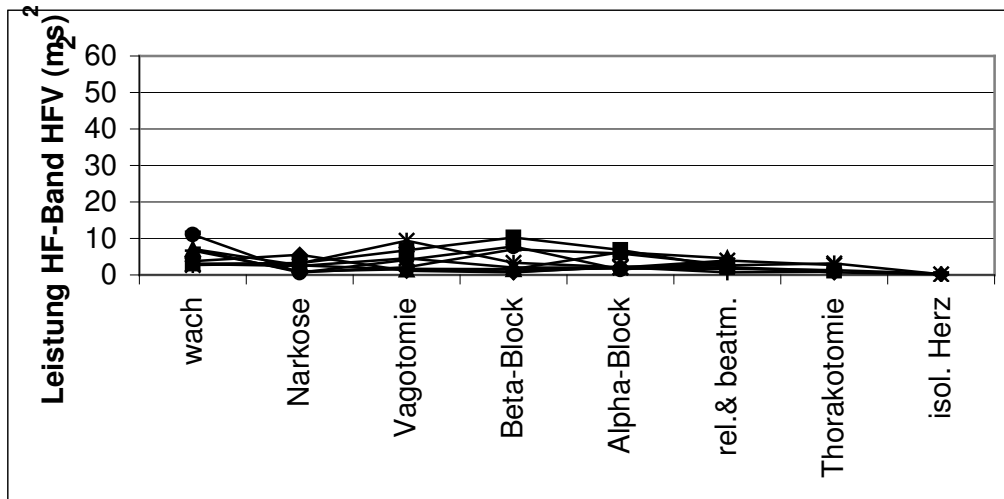


Abb. A.1. Spektrale Leistung der HFV im HF-Band (0,51-2,50 Hz).

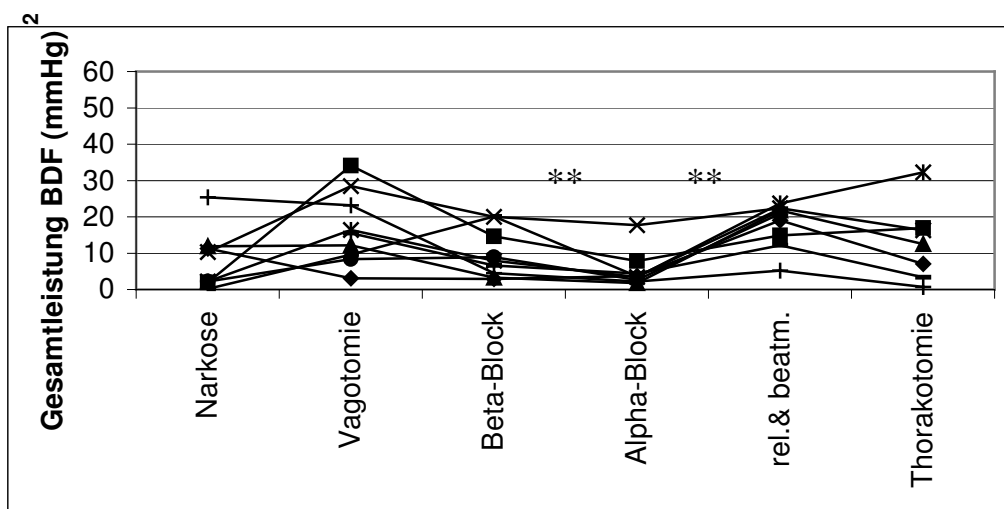


Abb. A.2. Spektrale Leistung der BDF (0,25-2,50 Hz).

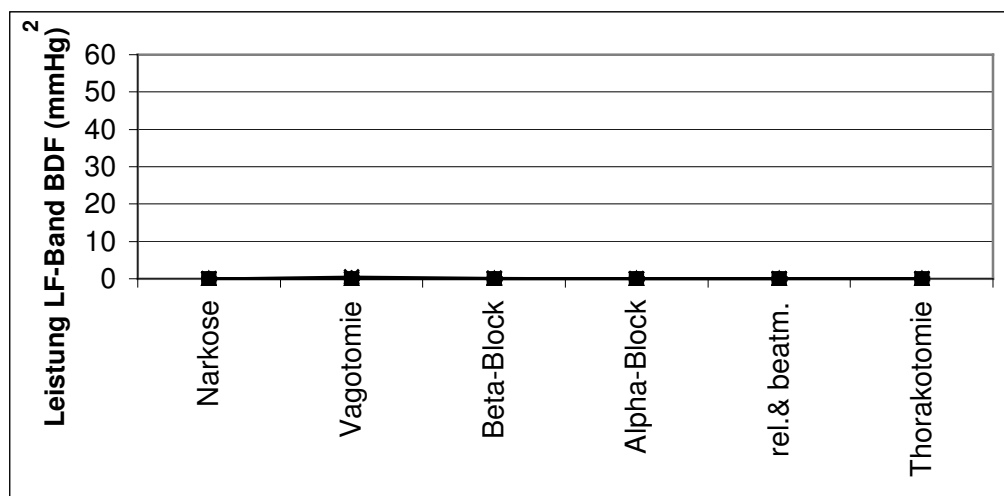


Abb. A.3. Spektrale Leistung der BDF im LF-Band (0,25-0,51 Hz).

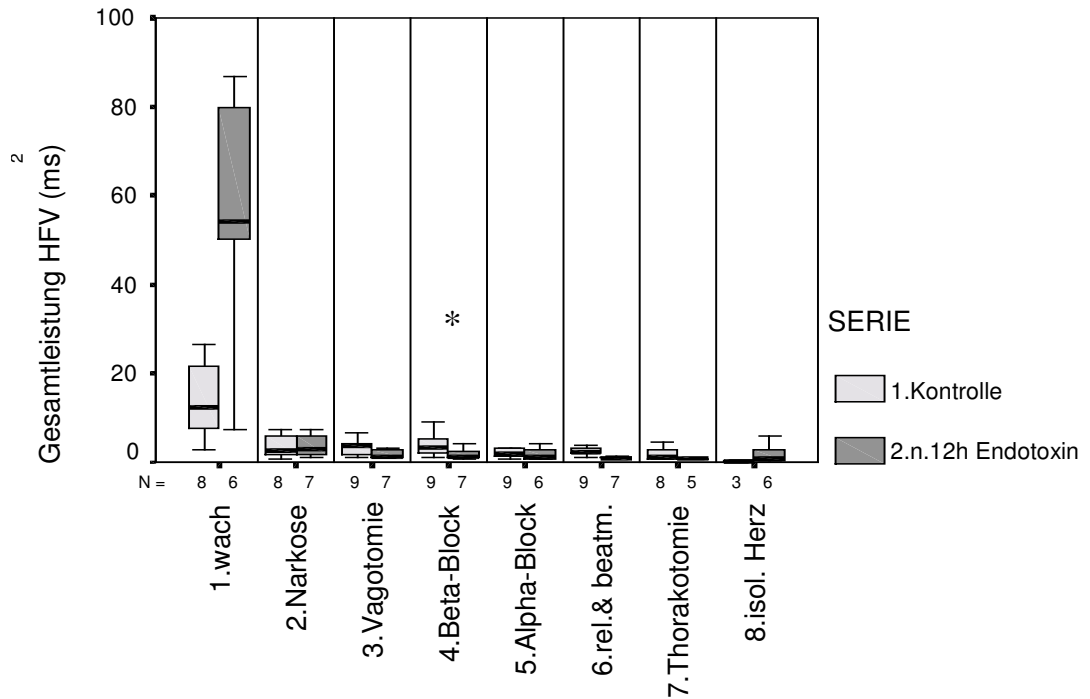


Abb. A.4. Beeinflussung der spektralen Gesamtleistung (0,25-2,50 Hz) der HFV nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

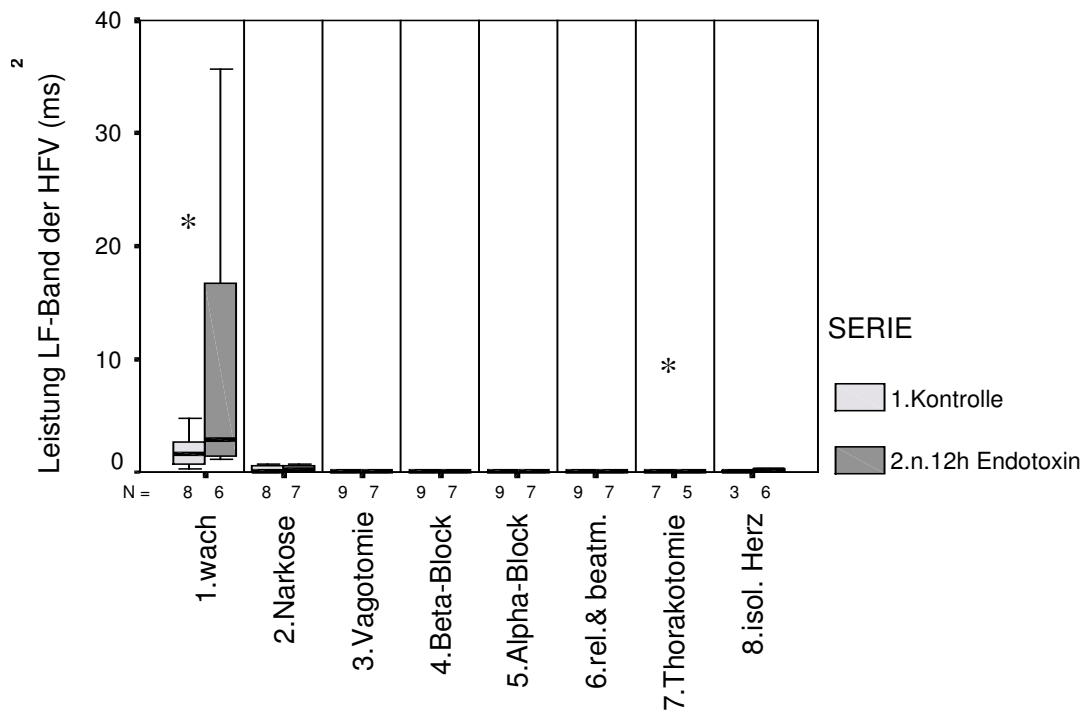


Abb. A.5. Beeinflussung der spektralen Leistung im LF-Band (0,25-0,51 Hz) der HFV nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

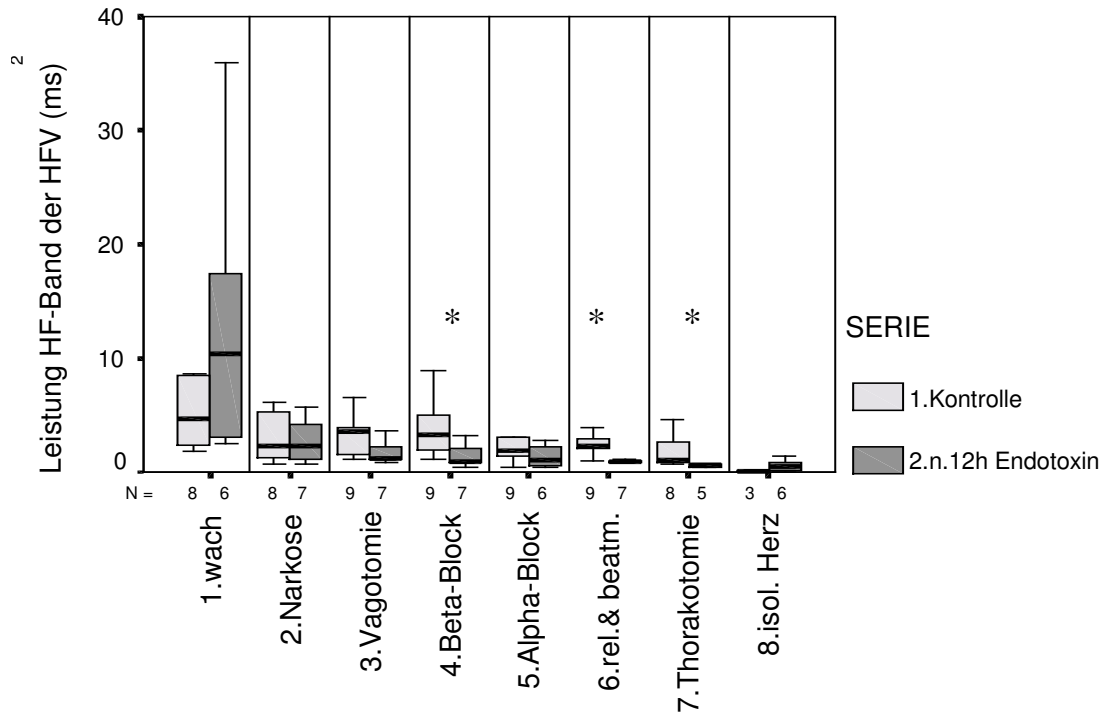


Abb. A.6. Beeinflussung der spektralen Leistung im HF-Band (0,51-2,50 Hz) der HFV nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

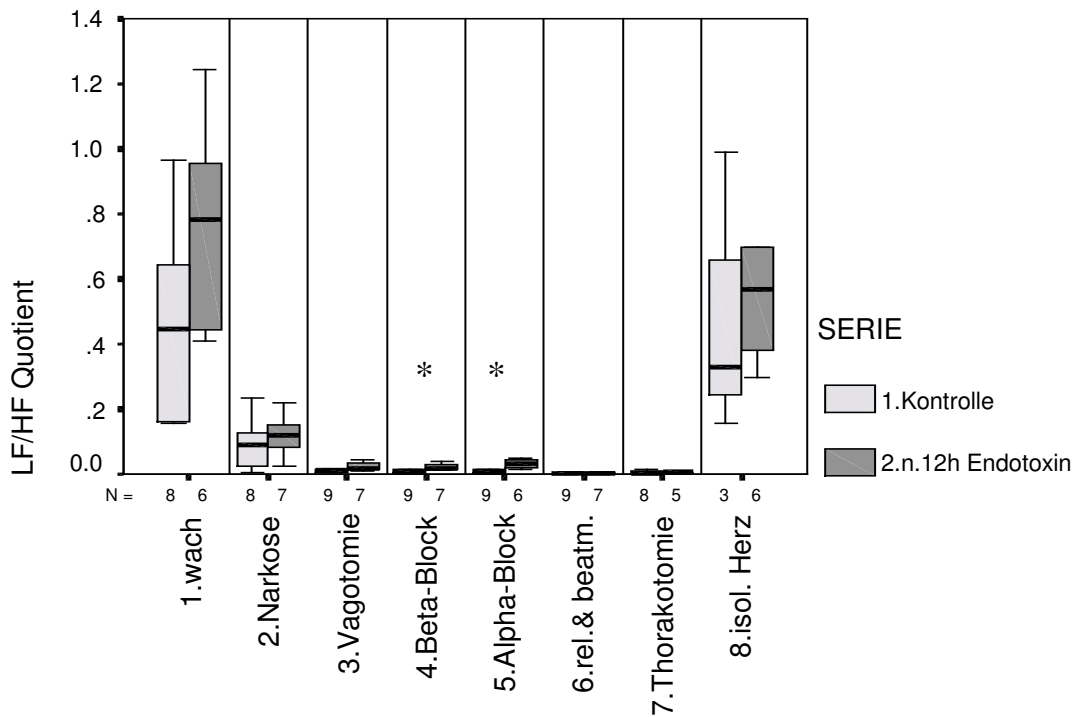


Abb. A.7. Beeinflussung des Quotienten der spektralen Leistung der HFV nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

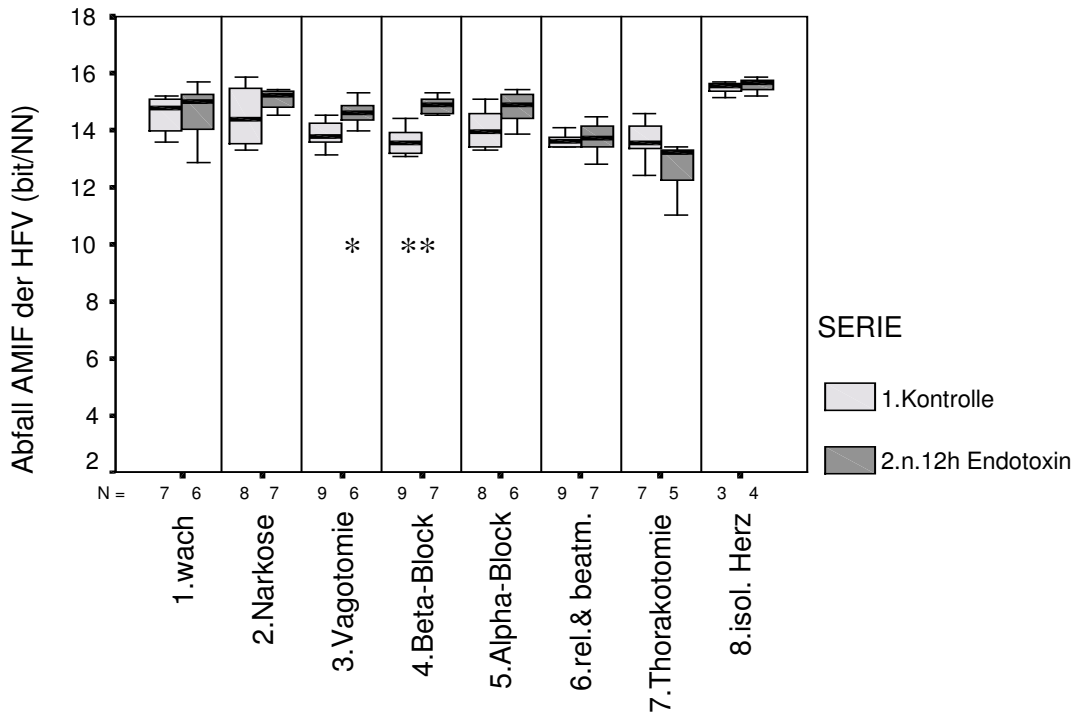


Abb. A.8. Beeinflussung des Abfalls der AMIF der HFV in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags (im Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

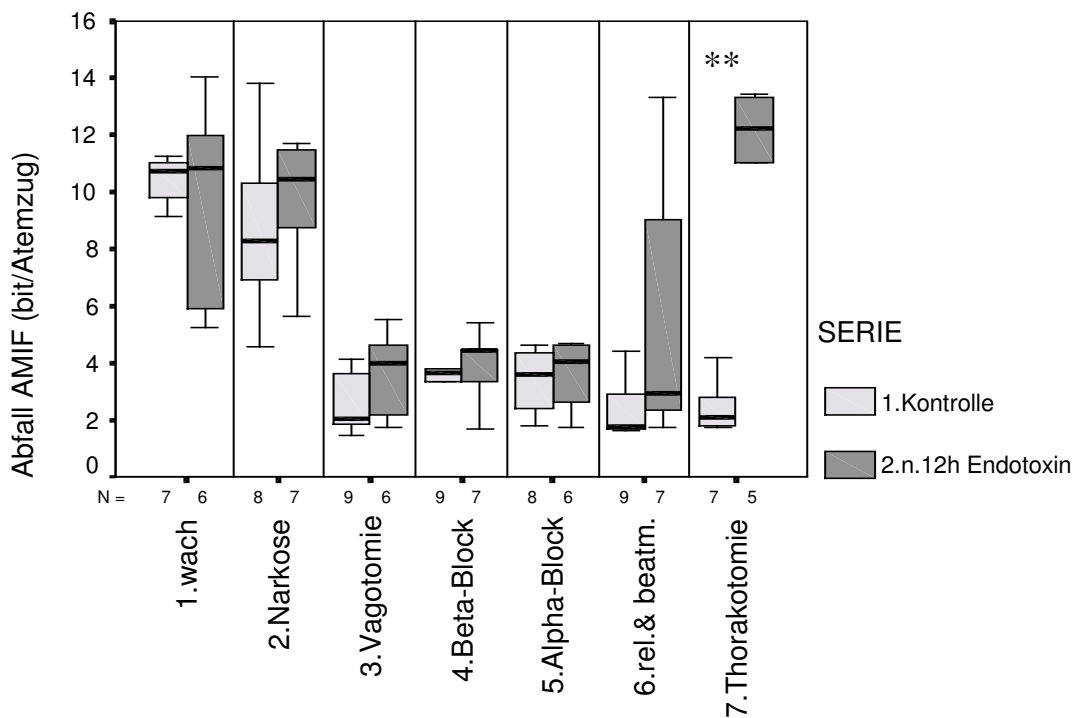


Abb. A.9. Beeinflussung des Abfalls der AMIF der HFV in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs (im Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

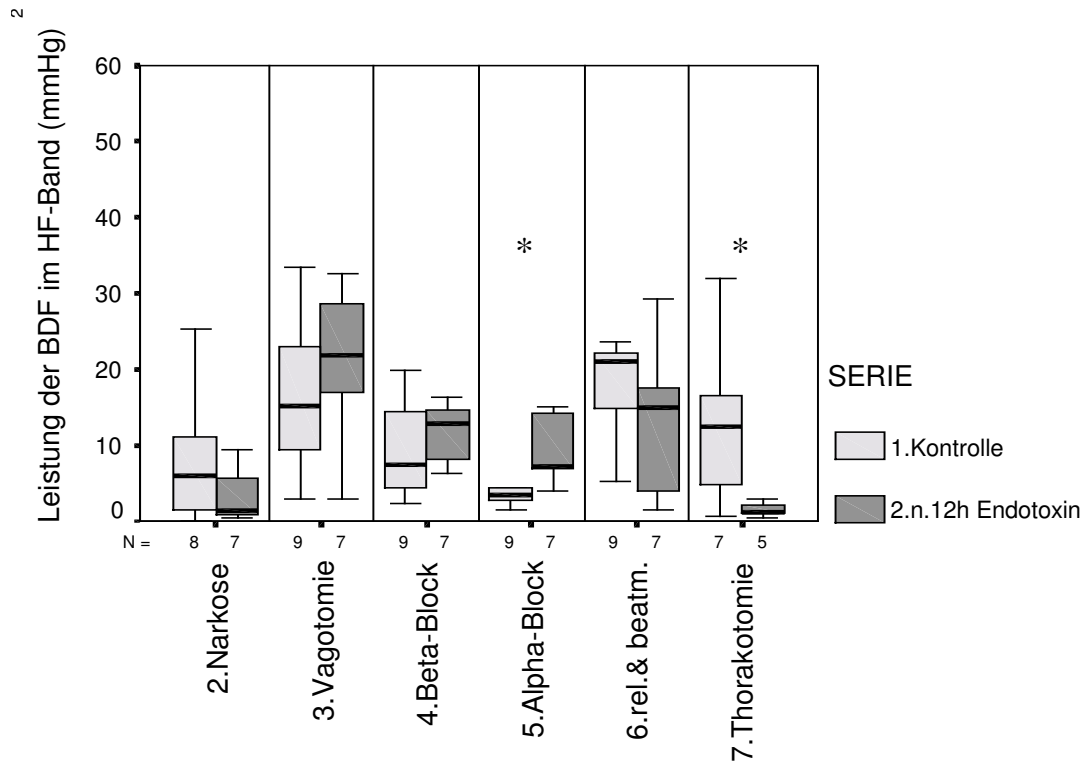


Abb. A.10. Beeinflussung der spektralen Leistung der BDF im HF-Band (0,51-2,50 Hz) nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

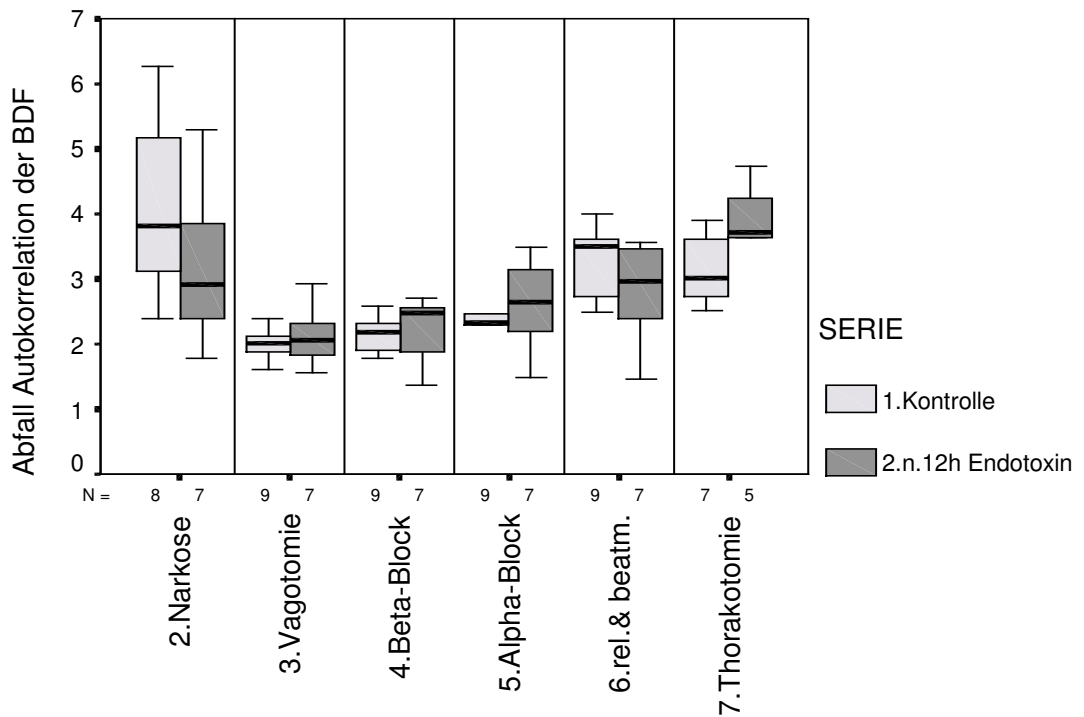


Abb. A.11. Beeinflussung des Abfalls der ACF der BDF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Herzschlags (im Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

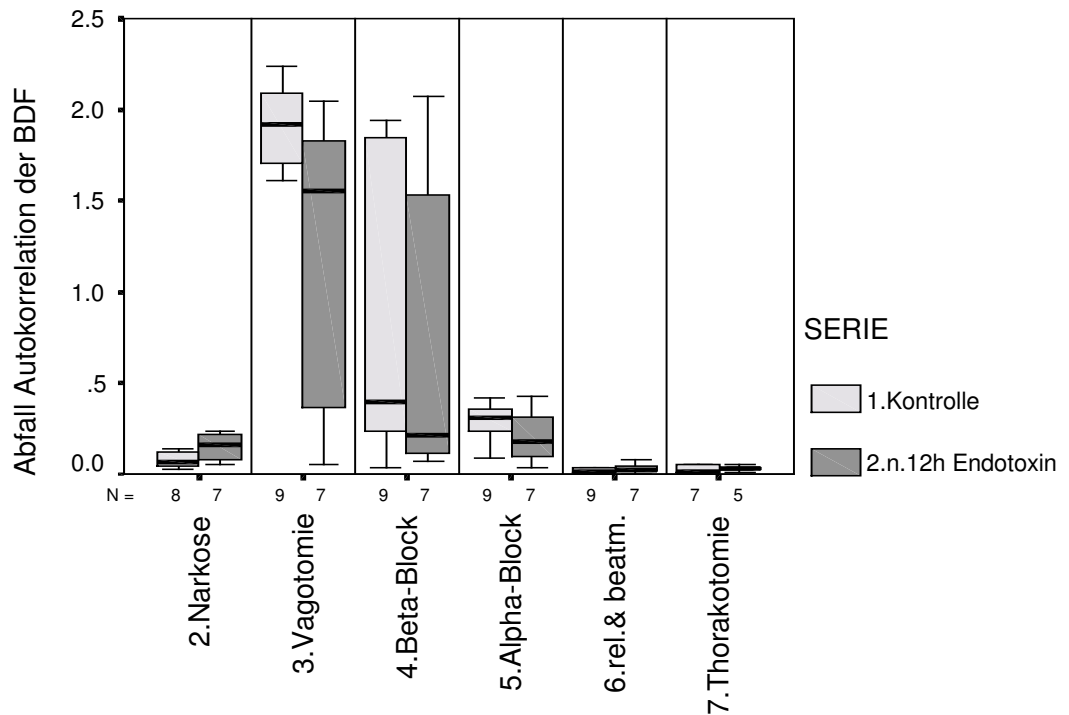


Abb. A.12. Beeinflussung des Abfalls der ACF der BDF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs (im Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

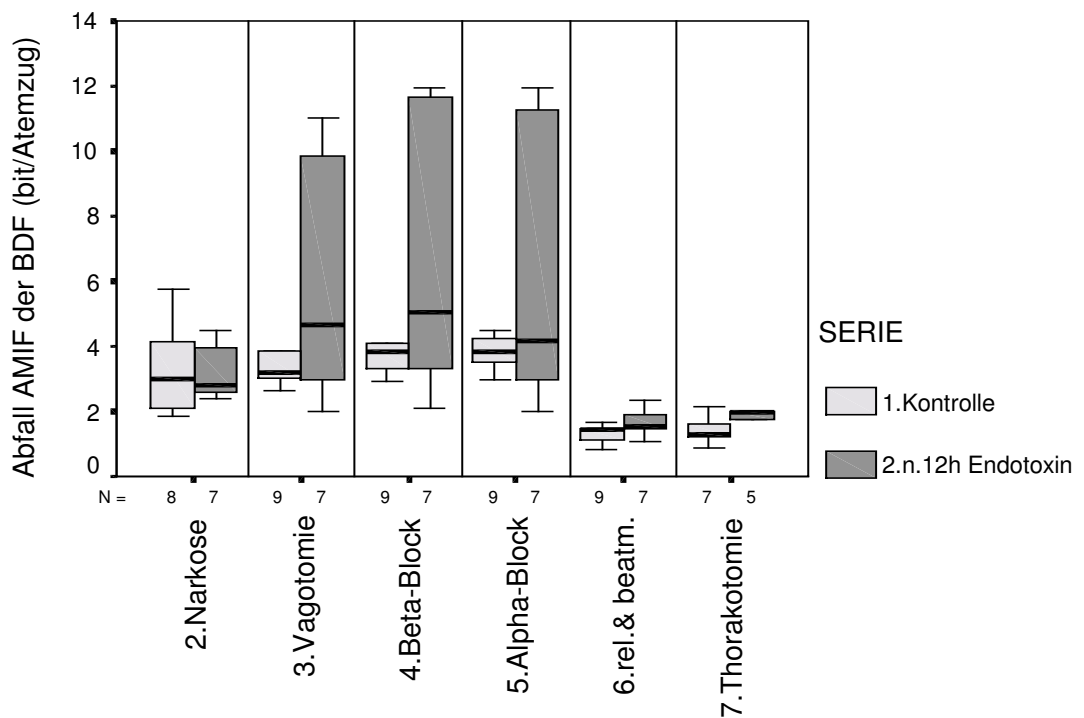


Abb. A.13. Beeinflussung des Abfalls der AMIF der BDF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des nächsten Atemzugs (im Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

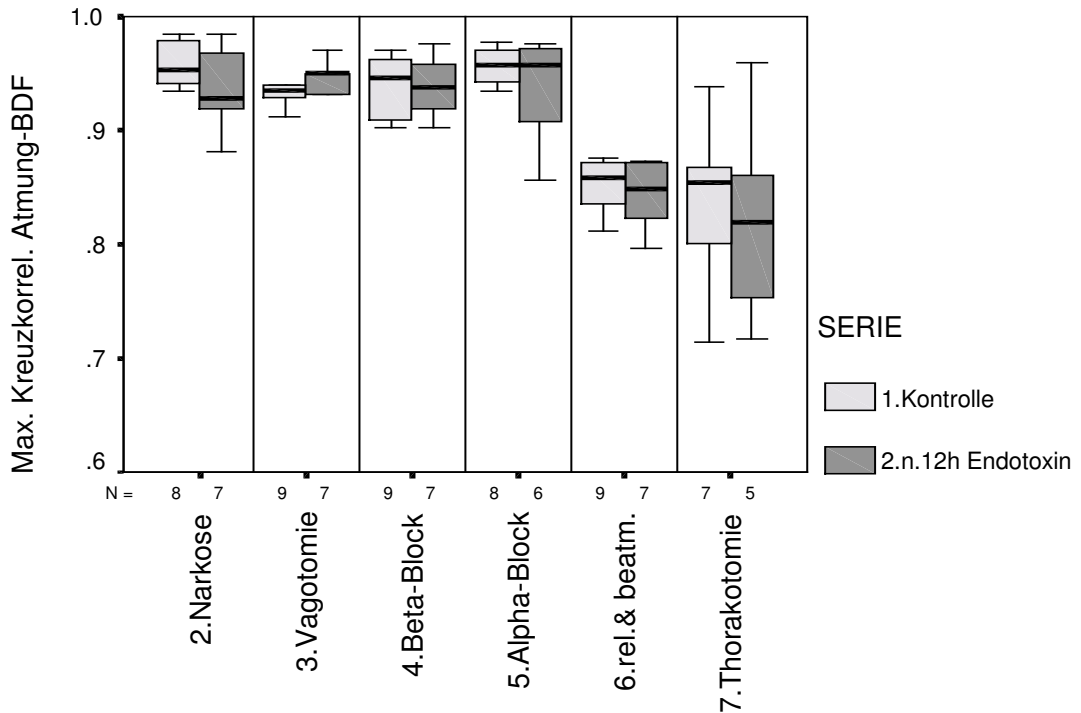


Abb. A.14. Beeinflussung der maximalen Kreuzkorrelation zwischen den Atembewegungen und den BDF (im Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

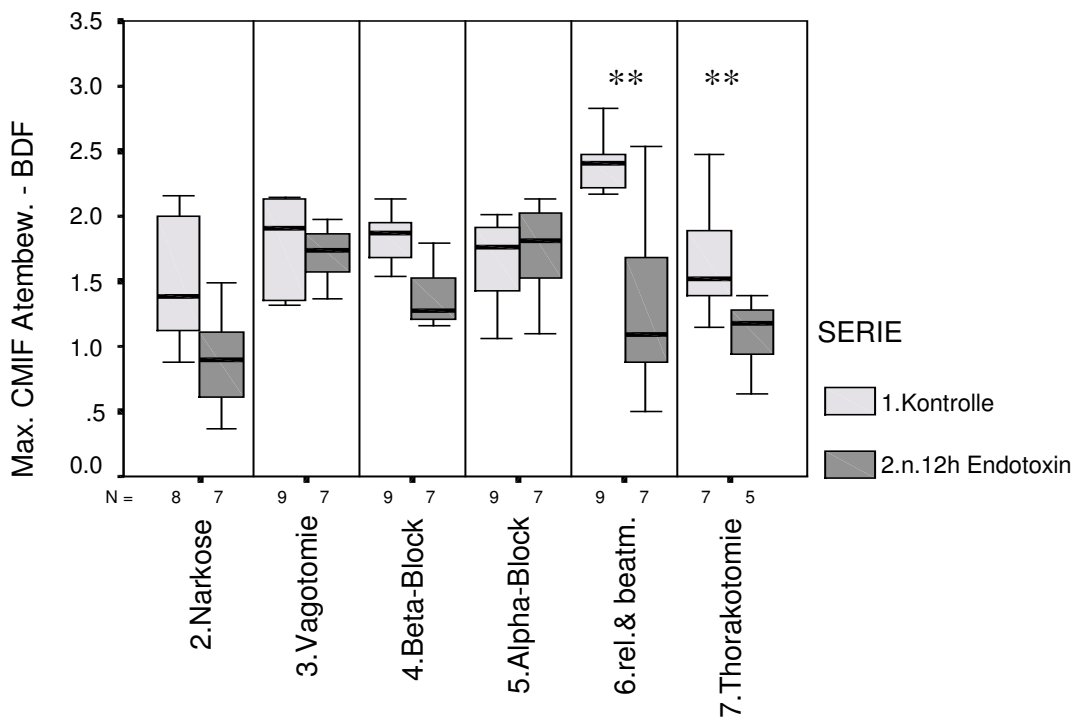


Abb. A.15. Beeinflussung der maximalen Kreuztransinformation zwischen den Atembewegungen und den BDF (im Frequenzbereich 0,51-2,50 Hz) nach der Wirkung von 12 Stunden Endotoxin.

12. Danksagung

Es ist mir ein tiefes Bedürfnis, allen die mich in vielfältiger Weise bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, herzlich zu danken. Mein besonderer Dank gilt:

Herrn **Prof. Dr. Dr. Ulrich Zwiener** als Doktorvater für die Überlassung des Themas, die sehr gute Betreuung, die vielen Empfehlungen, Tipps und Hinweise für die Er- und Fertigstellung, sowie für die kritische Durchsicht des Manuskriptes,

Frau **Dr. Carola Wicher**, für die viele Zeit und Mühe im Rahmen der Organisation, Vorbereitung, Durchführung und Nachbearbeitung der Versuche,

Herrn **Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer** für die Bereitstellung von Rechenprogrammen für die Auswertung der Daten, sowie die gute Betreuung bei der Auswertung,

Frau **Brigitte Oßwald** für die Organisation von Terminen und den angenehmen Dingen drum herum,

Herrn **Dr. Schubert** für die Bereitstellung der Arbeitsmaterialien und der Freistellung von Frau Dr. Carola Wicher für die Versuche,

Frau **Kämnitz** für die sehr hilfreiche Unterstützung bei der Nachbearbeitung der Daten und Herrn **Dipl.-Ing. L. Wunder** für die technische Betreuung der Versuche.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Henning Hardraht, geboren am 08.06.1975 in Hamburg, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. Dr. Ulrich Zwiener, Herr Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer, Frau Dr. Carola Wicher, Frau Kämnitz, Herr Dr. H Schubert und Herr Dipl. Ing. Lothar Wunder,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den 27.01.2003

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name : Hardraht
Vorname : Henning
Geburtsdatum/-ort : 08.06.1975, Hamburg
Anschrift : Schmidtstedter Str. 23
99084 Erfurt
Familienstand : verheiratet

Schulbildung:

1982-1986 Grundschule Ahrensburger Weg, Hamburg
1986-1995 Walddörfer Gymnasium, Hamburg

Berufsausbildung:

08/95-10/96 Zivildienst beim Rettungsdienst des DRK
Walddörfer e.V., Hamburg
10/95-01/96 Ausbildung zum Rettungssanitäter beim DRK
Wandsbek, Hamburg
10/96-03/97 Theoretische und praktische Ausbildung zum
Rettungsassistenten an der Rettungsdienstschule
Werdau, Sachsen.
03/97-08/97 Tätigkeit als Rettungsassistent beim DRK
Hildburghausen, Thüringen.

Hochschulausbildung:

Seit 09/97 Friedrich-Schiller-Universität Jena
Studiengang Humanmedizin

Vorträge:

HARDRAHT H, WICHER C, HOYER D und ZWIENER U (2001): Analyse linearer und komplexitäts-Komponenten der Herzfrequenzvariabilität der Ratte ohne und mit Einfluss von Endotoxin. *Integrative Angewandte, Klinische und Pathophysiologie, Eisenach, 5.-7. Oktober 2001.*

Publikationen:

ZWIENER U, HOYER D, WICHER C und HARDRAHT H (2002): Autonome Funktion beim Gesunden. Autonome Steuerung von Herzkreislauf- und Lungenfunktion und deren Koordination. *Der Internist, Vol 43 (9): 1041-54.*

Erfurt, den 27.01.2003