

Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. H. L. Fehm

---

**Herzfrequenzvariabilitätsanalyse bei akuten Intoxikationen mit  
trizyklischen Antidepressiva**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

**-Aus der Medizinischen Fakultät-**

vorgelegt von

**Sven-Olaf Sufke**

aus Eutin

Lübeck 2005

1. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Hasib Djonlagic
2. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Jürgen Potratz

Tag der mündlichen Prüfung : 30.03.2006

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.03.2006

gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

|  |           |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis   | III-V     |
| Abkürzungsverzeichnis  | VI        |
| <b>1 Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1 Hintergrund .....  | 1         |
| 1.2 Problemstellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....                  | 1         |
| 1.2.1 Allgemeine Zielsetzung .....   | 2         |
| 1.2.2 Spezielle Zielsetzung .....  | 2         |
| 1.3 Hypothese .....  | 3         |
| 1.4 Fragestellung .....  | 3         |
| 1.5 Technische Probleme beim Einsatz der HRV-Messung auf der ICU .....             | 4         |
| 1.6 Einführung der HRV in das Überwachungsprogramm .....                           | 4         |
| 1.7 Physiologische und methodische Grundlagen der HRV .....                        | 5         |
| 1.7.1 Übersicht über die Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität .....             | 5         |
| 1.7.2 Die Herzfrequenz als kardialer Effektor in der Herzkreislaufregulation ..... | 5         |
| 1.7.3 Herzfrequenzvariabilität und Herzfrequenz .....                              | 6         |
| 1.8 Aufzeichnung der Herzfrequenzvariabilität .....                                | 7         |
| 1.9 Gängige Methoden zur HRV-Analyse .....   | 8         |
| 1.10 Analyseverfahren und Definition der verwendeten HRV-Parameter .....           | 9         |
| 1.10.1 Time-Domain Parameter .....   | 10        |
| 1.10.2 Das Tachogramm .....  | 11        |
| 1.10.3 Streudiagramme oder RR-Differenz-Plot .....                                 | 11        |
| 1.10.4 Frequenz-Domain Parameter .....   | 12        |
| <b>2 Material und Methode</b>  | <b>15</b> |
| 2.1 Patientengut .....   | 15        |
| 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....   | 15        |
| 2.3 Patientencharakteristika .....   | 15        |
| 2.4 Demografische und wichtige klinische Daten .....                               | 16        |
| 2.5 Einweisungsgrund .....   | 16        |
| 2.6 Einweisungsdiagnose .....  | 16        |
| 2.7 Klinische Aufnahmebefunde und Schweregrad der Intoxikation .....               | 17        |
| 2.8 Neurologischer Aufnahmebefund .....  | 17        |
| 2.9 Laborchemische Befunde .....   | 17        |
| 2.10 Toxikologische Untersuchung .....   | 17        |
| 2.11 TCA-Serumspiegel (Plasmaspiegel) .....  | 18        |
| 2.12 Einteilung der Patienten nach Toxizitätsgrenzen (Subgruppen) .....            | 18        |
| 2.13 Störung der sympathovagalen Balance .....                                     | 18        |
| 2.14 Ergebnisse der initialen Therapie .....                                       | 19        |
| 2.15 Ergänzende Behandlung mit 8,4%iger Na-Bikarbonat-Lösung .....                 | 19        |
| 2.16 Aufenthaltsdauer und standardisierte Überwachung .....                        | 19        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 2.17     | HRV-Analyse als zusätzlicher Überwachungsparameter .....                 | 19        |
| 2.18     | Kontrollwerte und Zielgrößen der HRV-Analyse .....                       | 22        |
| 2.19     | Referenz- bzw. Normalwerte .....   | 22        |
| 2.19.1   | Zeitdomäne Parameter (QRS- Komplex- Abstände) .....                      | 22        |
| 2.19.2   | Frequenzdomäne Parameter (spektrale Parameter) .....                     | 23        |
| 2.20     | Parameter der sympathovagalen Balance .....                              | 23        |
| 2.20.1   | LF/HF Ratio .....  | 23        |
| 2.20.2   | Normalized units .....   | 23        |
| 2.21     | Statistische Auswertung .....  | 23        |
| 2.21.1   | Signifikanzprüfung .....   | 24        |
| 2.21.2   | Korrelation HRV-Parameter und Serum-Spiegel .....                        | 24        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b> .....  | <b>25</b> |
| 3.1      | Mittlere Herzfrequenz und Blutdruck .....                                | 25        |
| 3.2      | EKG-Aufzeichnungen .....   | 25        |
| 3.2.1    | Der QRS Komplex .....  | 26        |
| 3.2.2    | QTc-Zeit-Veränderung .....   | 26        |
| 3.3      | Typische kardiale arrhythmogene Ereignisse .....                         | 26        |
| 3.4      | HRV-Parameter .....  | 27        |
| 3.5      | Parameter in der Zeitdomäne unter TCA-Intoxikation .....                 | 27        |
| 3.5.1    | SDNN [ms] .....  | 27        |
| 3.5.2    | Verminderte SDNN <50ms und arrhythmische Ereignisse .....                | 28        |
| 3.5.3    | SDANN [ms] .....   | 28        |
| 3.5.4    | SDNN-index [ms] .....  | 29        |
| 3.5.5    | rMSSD [ms] .....   | 30        |
| 3.5.6    | pNN50 [%] .....  | 31        |
| 3.6      | Parameter in der Frequenzdomäne unter TCA-Intoxikation .....             | 31        |
| 3.6.1    | Total Power (TP) [ms <sup>2</sup> ] .....                                | 31        |
| 3.6.2    | Low Frequency (LF) [ms <sup>2</sup> ] .....                              | 32        |
| 3.6.3    | High Frequency (HF) [ms <sup>2</sup> ] .....                             | 33        |
| 3.6.4    | LF/HF bei unterschiedlichen Serumspiegeln .....                          | 34        |
| 3.7      | Ergebnisse der Subgruppenanalyse .....                                   | 35        |
| 3.7.1    | Gleichgewicht LF/HF bei leichter und schwerer Intoxikation .....         | 35        |
| 3.7.2    | LF/HF bei schwerer Intoxikation .....                                    | 36        |
| 3.7.3    | Normalized LF-Power (LFnu) .....   | 37        |
| 3.8      | Prozentualer Anstieg der HRV-Parameter im Verlauf .....                  | 39        |
| 3.9      | Fallbeispiele pathologischer HRV-Befunde .....                           | 40        |
| 3.9.1    | HRV-Veränderungen unter TCA-Intoxikation .....                           | 40        |
| 3.9.2    | Ausschluss-Diagnostik mit Hilfe der HRV .....                            | 42        |
| 3.9.3    | Sympathovagale Balance und Arrhythmie .....                              | 43        |
| 3.9.4    | Autonome Modulation der Herzfrequenz unter TCA .....                     | 47        |
| 3.9.5    | Proarrhythmische Oszillationen des autonomen Tonus' .....                | 48        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b> .....  | <b>50</b> |
| 4.1      | Geschichtlicher Hintergrund .....  | 50        |
| 4.2      | Die Herzfrequenzvariabilität auf der Intensivstation .....               | 50        |
| 4.3      | Verschiedene Ebenen der Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität ..... | 51        |
| 4.4      | Diagnose und Überwachung der Arzneimittelvergiftung .....                | 52        |
| 4.5      | Herzfrequenzvariabilitätsanalyse bei akuter TCA-Intoxikation .....       | 53        |
| 4.6      | Wirkungsweise der trizyklischen Antidepressiva .....                     | 54        |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 4.7    | Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der TCA .....                        | 56 |
| 4.8    | Plasmaspiegel der TCA und Herzrhythmusstörungen.....                | 57 |
| 4.9    | Mechanismen der kardialen Toxizität von TCA.....                    | 57 |
| 4.10   | Bedeutung der adrenergen Induktion der Arrhythmien .....            | 59 |
| 4.11   | Diagnostische Hilfe bei der Notfallaufnahme.....                    | 60 |
| 4.12   | Die typischen Befunde der HRV in der Time Domaine.....              | 60 |
| 4.12.1 | Hochgradige Suppression der globalen Standardabweichung (SDNN)..... | 60 |
| 4.12.2 | Auswirkung auf nichtvagale Mechanismen (SDANN) .....                | 61 |
| 4.12.3 | Protrahierte lang anhaltende Reduktion des SDNN-Index.....          | 61 |
| 4.12.4 | Anhaltspunkte für verminderte parasymphatische Aktivität .....      | 62 |
| 4.13   | Die typischen Befunde der HRV in der Frequenz Domaine .....         | 62 |
| 4.13.1 | Auswirkung auf die Total Power.....                                 | 63 |
| 4.13.2 | Auswirkung auf die Low Frequenz (LF) .....                          | 64 |
| 4.13.3 | Auswirkung auf die High Frequenz (HF).....                          | 64 |
| 4.14   | Verlust der vagalen Kontrolle .....                                 | 65 |
| 4.15   | Erholung des kardialen ANS.....                                     | 65 |
| 4.16   | Symphathovagale Balance im klinischen Verlauf.....                  | 66 |
| 4.17   | Bewertung der transformierten HRV-Parameter .....                   | 68 |
| 4.18   | Bewertung der symphathovagalen Balance unter TCA-Intoxikation ..... | 69 |
| 4.19   | Autonome Aktivität vor dem Auftreten von Arrhythmien .....          | 71 |
| 4.20   | LF/HF-Quotient als neuer Überwachungsparameter .....                | 73 |
| 4.21   | Stellenwert der HRV bei der TCA-Intoxikation .....                  | 73 |
| 4.22   | Limitation .....  | 74 |
| 4.23   | Zukunft und Perspektive .....                                       | 75 |
| 5      | Zusammenfassung .....   | 76 |
| 6      | Literaturverzeichnis .....  | 78 |
| 7      | Anhang .....  | 88 |
| 7.1    | Tabelle 1: Klinische Parameter .....                                | 88 |
| 7.2    | Tabelle 2 : Eingenommene Noxen.....                                 | 89 |
| 7.3    | Tabelle 3: Time Domaine Parameter .....                             | 90 |
| 7.4    | Tabelle 4: Frequenz Domaine Parameter.....                          | 91 |
| 7.5    | Tabelle 5: Subgruppenanalyse .....                                  | 92 |
| 7.6    | Tabelle 6: Statistische Auswertung Time Domaine .....               | 93 |
| 7.7    | Tabelle 7: Statistische Auswertung Frequenz Domaine .....           | 94 |
| 8      | Danksagung .....  | 95 |
| 9      | Veröffentlichungs- und Vortragsliste .....                          | 96 |
| 10     | Lebenslauf .....  | 98 |

## Abkürzungsverzeichnis

|            |   |
|------------|---|
| A          | Amitriptylin  |
| ANS        | Autonomes Nervensystem  |
| C          | Clomipramin   |
| D          | Doxepin   |
| EKG        | Elektrokardiogramm  |
| FFT        | Fast Fourier Transformation   |
| HF         | High Frequency Power = Leistungsdichtespektrum von >0,15 bis 0,50 Hz in msec <sup>2</sup>                             |
| HFnu       | Normierte HF Power = HFx100/TP-VLF in nu (normalized units = %)   |
| HRV        | Heart rate variability = Herzfrequenzvariabilität   |
| Hz         | Hertz   |
| ICU        | Intensiv Care Unit = Intensivstation  |
| LF         | Low Frequency Power = Leistungsdichtespektrum von > 0,04 bis 0,15 Hz in msec <sup>2</sup>                             |
| LFnu       | Normierte LF Power = LFx100/TP-VLF in nu (normalized units = %)   |
| LF/HF      | Quotient aus LF und HF  |
| ms         | Millisekunde  |
| MUL        | Medizinische Universität Lübeck   |
| pNN50      | Anteil aufeinander folgender RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen, in %                            |
| rMSSD      | Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR-Intervalle in msec          |
| s          | Sekunde   |
| SDANN      | Standardabweichung der Mittelwerte der NN Intervalle in allen 5-Minuten-Intervallen der gesamten Aufzeichnung in msec |
| SDNN       | Standardabweichung aller NN Intervalle  |
| SDNN-index | Mittel der Standardabweichungen aller 5-Minuten-Intervalle der gesamten Aufzeichnung in msec                          |
| T          | Trimipramin   |
| TCA        | Trizyklische Antidepressiva   |
| TP         | Total Power = Gesamtleistungsdichtespektrum aller RR-Intervalle bis 0,5 Hz in msec <sup>2</sup>                       |
| UKSH       | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein   |
| VLF        | Very Low Frequency Power = Leistungsdichtespektrum von 0,00 bis 0,04 Hz in msec <sup>2</sup>                          |

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Das autonome Nervensystem (ANS) spielt eine integrierende Rolle in der Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität und gewährleistet die Erhaltung der inneren Homöostase des menschlichen Organismus, indem es kardiovaskuläre, thermoregulatorische, gastrointestinale, urogenitale, exokrin-endokrine und pupillomotorische Funktionen reguliert.

Es gibt keine Krankheit, bei der nicht eine vegetative Innervationsstörung beteiligt ist. Jedes Organ ist durch Neurone vom ANS innerviert und wird von diesem reguliert<sup>1, 2</sup>.

Die primär im Herzen selbst gesteuerten Vorgänge des kardialen ANS werden vor allem durch die beiden Anteile, Sympathikus und Parasympathikus, des autonomen Nervensystems moduliert<sup>3</sup>. Dabei kontrolliert das autonome Nervensystem die kardiale Funktion unter anderem über zahlreiche Reflexmodulationen der Herzfrequenz<sup>4</sup>.

Da der Parasympathikus und Sympathikus die Herzfrequenz in unterschiedlicher Weise beeinflussen<sup>5</sup>, lässt sich die autonome Funktion des kardialen Systems nicht durch einfache Herzfrequenzmessungen bestimmen oder durch eine in der Routineüberwachung etablierte kontinuierliche mittlere Herzfrequenzaufzeichnung beurteilen. Durch vielfältige Interaktionen kardiovaskulärer und kardiopulmonaler Reflexe ist das Bild der Dysautonomie im Einzelfall der Intensivpatienten oft komplex und mit der gängigen Einteilung in sympathische und parasympathische Unter- und Überfunktionen nur oberflächlich beschreibbar. Vor dem Hintergrund der bisher bekannten Rolle des kardialen ANS bei kardiologischen Erkrankungen liegt mein Interesse in erster Linie an der Überprüfung des Funktionszustandes des kardialen autonomen Nervensystems (ANS) bei kritischkranken Intensivpatienten.

## 1.2 Problemstellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Mit der fortschrittlichen Entwicklung der Medizintechnik in den letzten Jahren, die sowohl für den Anwender als auch für den Patienten zu einer immer besseren und maximal sicheren Anwendung strebt, gewinnt das Problem der Überwachung des kardialen autonomen Nervensystems (ANS) immer mehr an Bedeutung. Dies ist deshalb wichtig, weil eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität heute als eine Ursache des erhöhten Risikos der Arrhythmie und des daraus folgenden plötzlichen Herztodes angesehen wird<sup>6, 7, 8</sup>.

### **1.2.1 Allgemeine Zielsetzung**

Das Hauptziel meiner Arbeit ist die Umsatzgenerierung der Herzfrequenzvariabilität für die Überwachung der Patienten auf der Intensivstation.

Durch die Einführung der kontinuierlichen Messung der Herzfrequenzvariabilität auf der Intensivstation soll die Grundlage für objektivierbare zusätzliche Informationen geschaffen werden. Die Veränderungen des kardialen autonomen neurovegetativen Tonus bzw. deren Modulationsfähigkeit und die Erholung (Ausmaß und Zeit), d.h. eine Rückkehr autonomer Funktionen auf annähernd normales Niveau im akuten Krankheitsfall ist hierbei von Bedeutung.

### **1.2.2 Spezielle Zielsetzung**

Die neu eingeführte Messmethode des Online-HRV-Monitorings soll an einem überschaubaren kleinen Patientenkollektiv überprüft werden.

Geeignet für diese Validierung erschien mir das Krankengut der akuten Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva (TCA).

In Untersuchungen von Jakobsen 1984 und Rechlin 1994 sind die Veränderungen des kardialen ANS unter Antidepressivatherapie mit TCA bei psychiatrischen Patienten mittels Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen worden<sup>9, 10</sup>.

Meine Untersuchung hat das Ziel, durch die Messung der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit akuter TCA-Intoxikation den Effekt der TCA auf die autonome kardiale Funktion aufzuzeigen, sowie Rückbildung der kardialen autonomen Dysregulation nach TCA-Intoxikation zu erforschen und den damit verbundenen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko nachzuweisen<sup>11</sup>.

Mit der HRV-Analyse kann die toxische Wirkung der TCA auf eine objektivierbare Grundlage gestellt werden und leistet daneben auch einen Beitrag zur Verbesserung des Verständnisses der Wirksamkeitsmechanismen bei hohen toxischen TCA Dosierungen.

Die Anwendung der HRV in der Notfall- und Intensivmedizin wurde bereits von einigen Autoren empfohlen, jedoch bis jetzt kaum durchgeführt. So lässt sich auf der Intensivstation nach Rechlin bei bewusstseinsgetrübten Patienten durch die Bestimmung normaler HRV-Werte eine Intoxikation mit TCA relativ sicher ausschließen<sup>12</sup>.

Eine kontinuierliche Messung der HRV bei Intoxikationen mit TCA von der Aufnahme bis zur Verlegung ist bislang noch nicht in die Praxis eingeführt worden. Ich halte es für angebracht, nicht nur die Diagnose zu verifizieren, sondern möglichst auch den Schweregrad abzuschätzen und besonders im Verlauf die Veränderungen der HRV-

Parameter zu erheben und zu bewerten. Erarbeitet werden soll der Zusammenhang zwischen Vergiftungsschwere und Änderung der Herzfrequenzvariabilität.

Die Kenntnis über derartige Zusammenhänge könnte bei der individuellen Therapieentscheidung hilfreich sein. Neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn ist eine wesentliche Zielsetzung meiner Arbeit durch den Einsatz der Herzfrequenzvariabilität als eine nicht invasive Überwachungsmethode zur Diagnostik und zur Langzeitverlaufskontrolle bei der TCA-Intoxikation einen Beitrag zur besseren Therapiesteuerung und Vorbeugung kardialer Spätkomplikationen zu leisten.

### **1.3 Hypothese**

1. Ich gehe von der Hypothese aus, dass die HRV-Analyse auf der Intensivstation eine praxisrelevante technische Basis für eine wertvolle Bereicherung des Monitorings in der Intensivmedizin darstellt.

2. Die kontinuierliche Messung und tägliche Auswertung der Herzfrequenzvariabilität erlaubt eine quantitative Information über die laufenden Aktivitäten von Vagus und Sympathikus, die sich in der Spektralanalyse reflektiert, und somit eine Aussage über die aktuelle Tonuslage bzw. die sympathovagale Balance des kardialen ANS und Rückbildung der HRV-Veränderungen nach Einnahme von TCA zulässt. Dies kann uns helfen, besondere Risikokonstellationen zu erkennen und so mögliche Komplikationen zu vermeiden. Auf diesem Wege ist auch eine Therapiestrategie leichter vorzunehmen.

### **1.4 Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden:

Ist eine kontinuierliche Online-HRV-Aufzeichnung unter intensivmedizinischen Bedingungen möglich?

Welche Bedeutung hat die Anwendung der HRV-Analyse auf der Intensivstation?

Sind die Störungen des kardialen ANS' bei nicht akut kardial erkrankten Intensivpatienten mittels HRV messbar?

Welches Ausmaß im zeitlichen Verlauf zeigen die HRV-Parameter nach akuter TCA-Intoxikation?

Lassen sich Zusammenhänge zwischen TCA-Serumspiegel und den Änderungen des ANS sowie dem Auftreten von kardialen Komplikationen mit der Bestimmung der HRV abschätzen?

## 1.5 Technische Probleme beim Einsatz der HRV-Messung auf der ICU

Für die Messung und Überwachung der autonomen Steuerung der Herzfrequenz bei kritischkranken Patienten auf unserer Intensivstation musste ich zunächst die apparatetechnischen Voraussetzungen schaffen. Das heißt, die Intensivstation musste mit einem neuen Überwachungs-System für die Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse für Anwender zusätzlich ausgestattet werden.

Erst nach der technischen Fertigstellung des HRV Monitorings-Systems konnte ich die klinische Wertigkeit der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse an einem geeigneten Krankengut, in meinem Fall, Patienten mit akuter TCA-Intoxikation, überprüfen. Wegen der insgesamt aufwendigen Medizintechnik und infolge mehrfach nicht erwarteter technischer Komplikationen war auch die Gesamtdauer der Arbeit stark verlängert.

## 1.6 Einführung der HRV in das Überwachungsprogramm

Störungen des autonomen Nervensystems sind viel häufiger als sie klinisch wahrgenommen und diagnostiziert werden. Dies liegt zum Teil sicher daran, dass die Symptomatik häufig vieldeutig und mit klinischen Mitteln recht schwer erkennbar ist<sup>13, 14</sup>.

Die HRV entwickelte sich deshalb in der letzten Zeit rasant zur Objektivierung der kardialen autonomen Einflussgröße in der Diagnostik, Therapiekontrolle und zur Überwachung hauptsächlich kardialer Erkrankungen.

Zahlreiche neue Messparameter, sowohl invasiv als auch nicht invasiv, sind auf der Intensivstation eingeführt worden (z.B. ST-Strecke im EKG) eine Überwachung des kardialen ANS mit der HRV ist jedoch noch nicht Bestandteil des Routine-Monitorings, obwohl die benötigten Rohdaten zur Analyse der HRV auf der Intensivstation durch die Routineüberwachung der Herzfrequenz immer zur Verfügung stehen (Abb. 1)<sup>15</sup>.

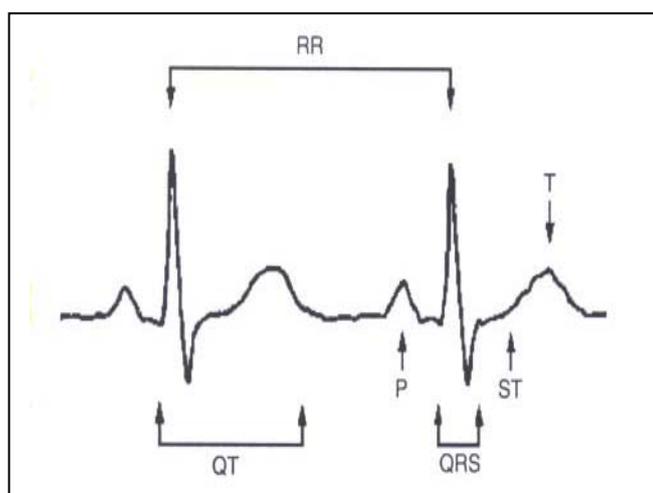


Abb.1 Routineüberwachung der Herzfrequenz auf der Intensivstation<sup>15</sup>

Durch eine Integration der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse in die zentrale Überwachungseinheit der Intensivstation war ich in der Lage eine kontinuierliche HRV-Messung an allen Intensivpatienten durchzuführen.

Hierfür war eine enge Zusammenarbeit mit der Firma MTM einerseits, andererseits eine volle Unterstützung der damaligen Klinik für Innere Medizin (Klinik I und Klinik II) der MUL notwendig. Die Einführung und Anwendung dieser Methode auf der Intensivstation erforderte eine laufende Abstimmung an die im Zeitverlauf erkennbare Problematik. Die notwendigen Adaptationsvorgänge waren mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden.

## **1.7 Physiologische und methodische Grundlagen der HRV**

### **1.7.1 Übersicht über die Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität**

Die Vielzahl komplexer Wirkungen auf das ANS, sowie auf die verschiedenen Organsysteme kann hier nicht im Einzelnen aufgelistet werden. Es werden nur grundlegende Merkmale aufgeführt. Der menschliche Organismus benötigt das ANS in jeder Situation, um die innere Homöostase gewährleisten zu können. Dafür ist eine große Anzahl an funktionell intakten autonomen Reflexbögen als Regelkreise notwendig. Diese bestehen vereinfacht jeweils aus einer afferenten Komponente, aus einer zentral verarbeitenden Komponente und aus einer efferenten Komponente. Die Funktionsdiagnostik des ANS soll die Beurteilung der funktionellen Integrität möglichst vieler Reflexbögen des ANS sicherstellen, um Störungen in den verschiedenen ANS-Komponenten zu erfassen.

Zunächst muss deshalb eine Aktivierung der Afferenz des jeweiligen autonomen Reflexbogens durch einen geeigneten Stimulus, wie z.B. eine Orthostasebelastung zur Testung des Barorezeptoren-Reflexes oder andere pharmakologische Testungen (z.B. akute therapeutische Eingriffe), erfolgen. Zur Beurteilung der autonomen Reflexantwort kann die efferente Aktivität des ANS im Prinzip direkt mittels Mikroneurographie gemessen werden. Eine indirekte Evaluation über eine Messung von Funktionsparametern der jeweiligen Effektororgane, wie z.B. der Herzfrequenz ist aber wesentlich einfacher durchführbar und deshalb auch üblich.

### **1.7.2 Die Herzfrequenz als kardialer Effektor in der Herzkreislaufregulation**

Die Herzfrequenz (die Anzahl der Herzschläge pro Minute = mittlere Herzfrequenz) stellt eine zentrale Messgröße zur Beurteilung der Herz-Kreislauf-Funktion in der Routine dar. Das anatomische Korrelat für die Herzfrequenz sind die schrittmacher-kompetenten

Zellen des Sinusknotens. Die Funktion der Sinusknoten wird durch multiple Faktoren gesteuert, vor allem durch sympathische und vagale Efferenzen, die einen unterschiedlichen Einfluss auf den Sinusknoten ausüben und deren Gleichgewicht die Feinabstimmung der Herzfrequenz maßgeblich beeinflussen <sup>16</sup>.

Es ist nicht einfach, die funktionale Charakteristik des autonomen Nervensystems mit „simplen“ Herzfrequenzmessungen zu bestimmen, da Parasympathikus und Sympathikus die Herzfrequenz in unterschiedlicher Weise beeinflussen und die beiden autonomen Teilzweige nicht isoliert werden können <sup>5</sup>.

Eine Erhöhung der Herzfrequenz kann sowohl durch eine Verringerung der parasympathischen Aktivität als auch durch eine Erhöhung der sympathischen Aktivität oder, wie in den meisten Fällen, durch eine Kombination aus beiden Einflüssen hervorgerufen werden <sup>17, 6, 18</sup>.

Der Vorteil der HRV liegt darin, dass man neben der mittleren Herzfrequenz durch die Spektralanalyse einzelner Anteile noch zusätzliche Informationen des kardialen ANS qualitativ und quantitativ erfassen kann <sup>18</sup>. Somit können wir auf diesem Wege „versteckte“ Inhalte der autonomen kardialen Modulation erhalten, die in Form der RR-Variationen in der mittleren Herzfrequenz existieren.

### **1.7.3 Herzfrequenzvariabilität und Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz beim gesunden Erwachsenen ist nicht konstant, sondern sie spiegelt die kontinuierliche Wechselwirkung zwischen dem zentralen Nervensystem und den autonomen Rezeptoren (Druckrezeptoren im Herzen, in den Gefäßen, Atmung, Emotionen, körperlicher Anstrengung) wider. (Siehe Abb. 2)

Es besteht normalerweise eine vielfältige Interaktion zwischen Herz und anderen Organen, insbesondere dem Gehirn. Das Gehirn integriert und verarbeitet Signale aus dem Herzen und kann auf vegetativem und hormonalem Weg positive oder negative Einflüsse auf die Herzfunktion ausüben.

Beim Einatmen nimmt der RR-Abstand ab (d.h. die Herzfrequenz steigt), beim Ausatmen nimmt der RR-Abstand zu (d.h. die Herzfrequenz wird kleiner).

Diese physiologische normale Änderung des RR-Abstands wird als respiratorische Arrhythmie bezeichnet.

Neben der Atmung beeinflussen aber noch weitere Faktoren die Herzfrequenz, u.a. die Schwankungen des arteriellen Blutdrucks, der psychische und physische Zustand usw.

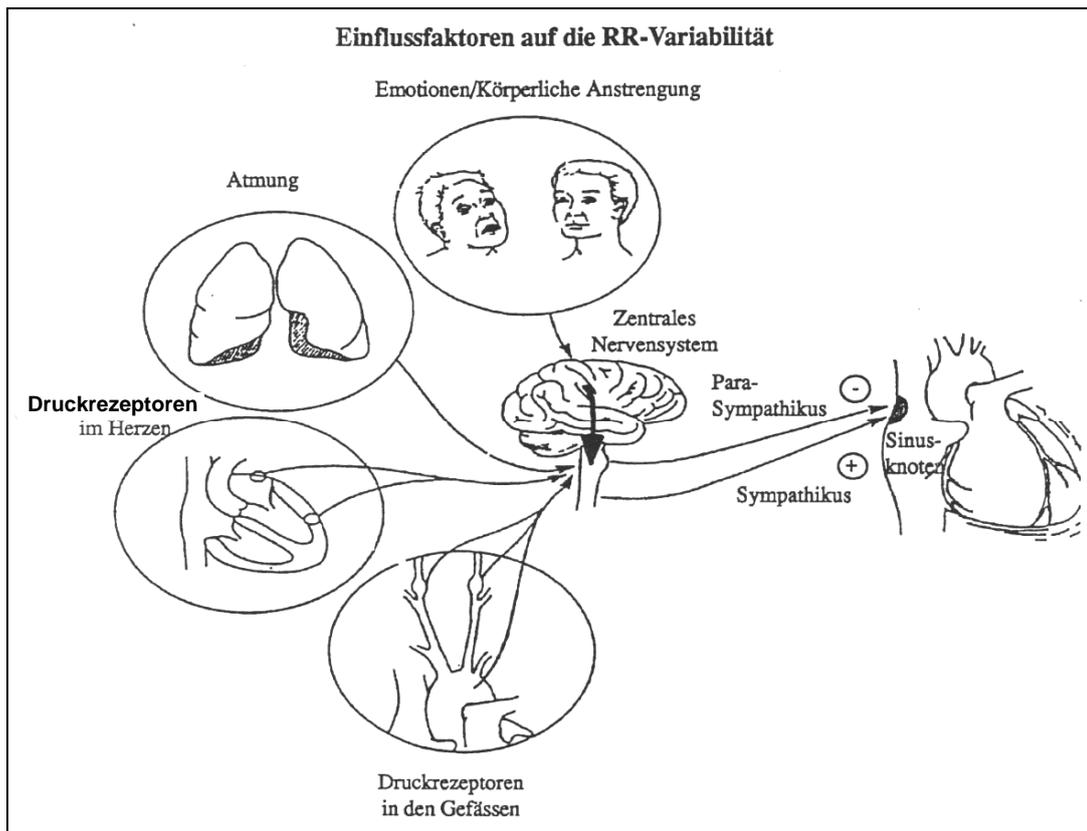


Abb. 2 Einflussfaktoren auf die RR-Variabilität modifiziert nach Saul 1998 <sup>19</sup>

### 1.8 Aufzeichnung der Herzfrequenzvariabilität

Durch kontinuierliche EKG-Aufzeichnungen lassen sich verschiedene Einflüsse auf die Herzfrequenz aufgrund der Variationen der Abstände zwischen zwei Herzschlägen (definiert z.B. durch die R-Zacken im Elektrokardiogramm) bestimmen und analysieren. Die RR-Intervalle im EKG werden auch als Pulsintervall, Schlagintervall, Pulsperiode oder Inter-beat-Intervall bezeichnet.

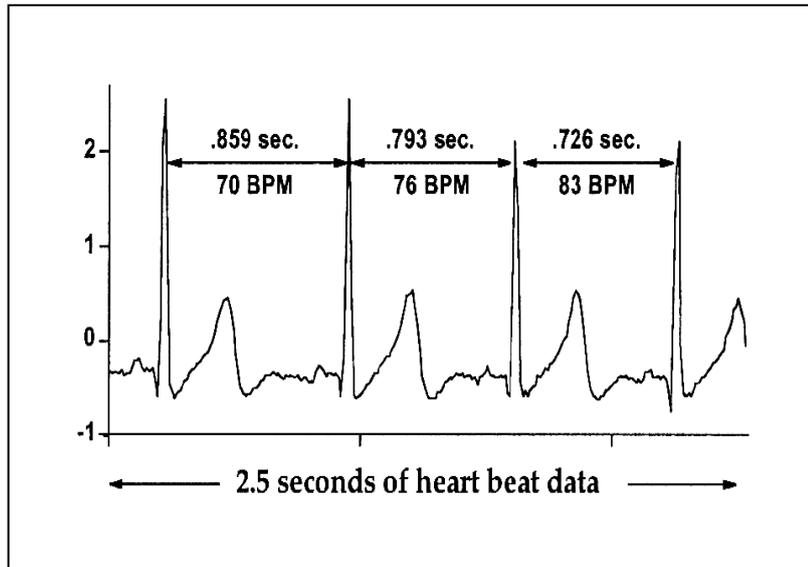


Abb. 3 Darstellung der Herzfrequenz, gemessen in Millisekunden und Schlägen pro Minute <sup>20</sup>

Die Abbildung 3 zeigt das Verfahren der HRV-Analyse aus dem EKG. Die kleinen Zeitunterschiede von einem zum anderen Herzschlagintervall sind hier in Form der schwankenden RR-Intervalle: 859, 793 und 726ms im EKG dargestellt bzw. aus der Änderung der momentanen Herzfrequenz aus RR-Intervall (Schläge pro Minute) berechnet. Im konkreten Fall ändert sich die Frequenz von 70BPM auf 76BPM auf 83BPM über einen Zeitraum von 2,5s hinweg. Die kleinen Zeitunterschiede zwischen den RR-Intervallen oder zwischen momentanen Herzfrequenzen werden als Herzfrequenzvariabilität bezeichnet. Somit liegt dem Begriff der HRV die Abfolge der Veränderungen des RR-Intervalls zugrunde, nicht aber die Veränderung der Herzfrequenz pro Minute (minimale, maximale Herzfrequenz) an sich <sup>20</sup>.

### 1.9 Gängige Methoden zur HRV-Analyse

Zur Ermittlung einer HR-Variabilität, die eine Aussage über die Aktivität des autonomen Nervensystems darstellt, werden verschiedene Wege zur Datenerfassung und -berechnung verwendet.

Methoden des Erhaltens der HRV-Parameter werden üblicherweise in vier Hauptgruppen unterteilt:

1. Zeitbereichsmethoden
2. Spektrale Bereichsmethoden
3. Nicht - lineare Methoden
4. Mathematische modellierende Methoden

Abbildung 4 stellt einige gängige Verfahren zu HRV Analyse dar.

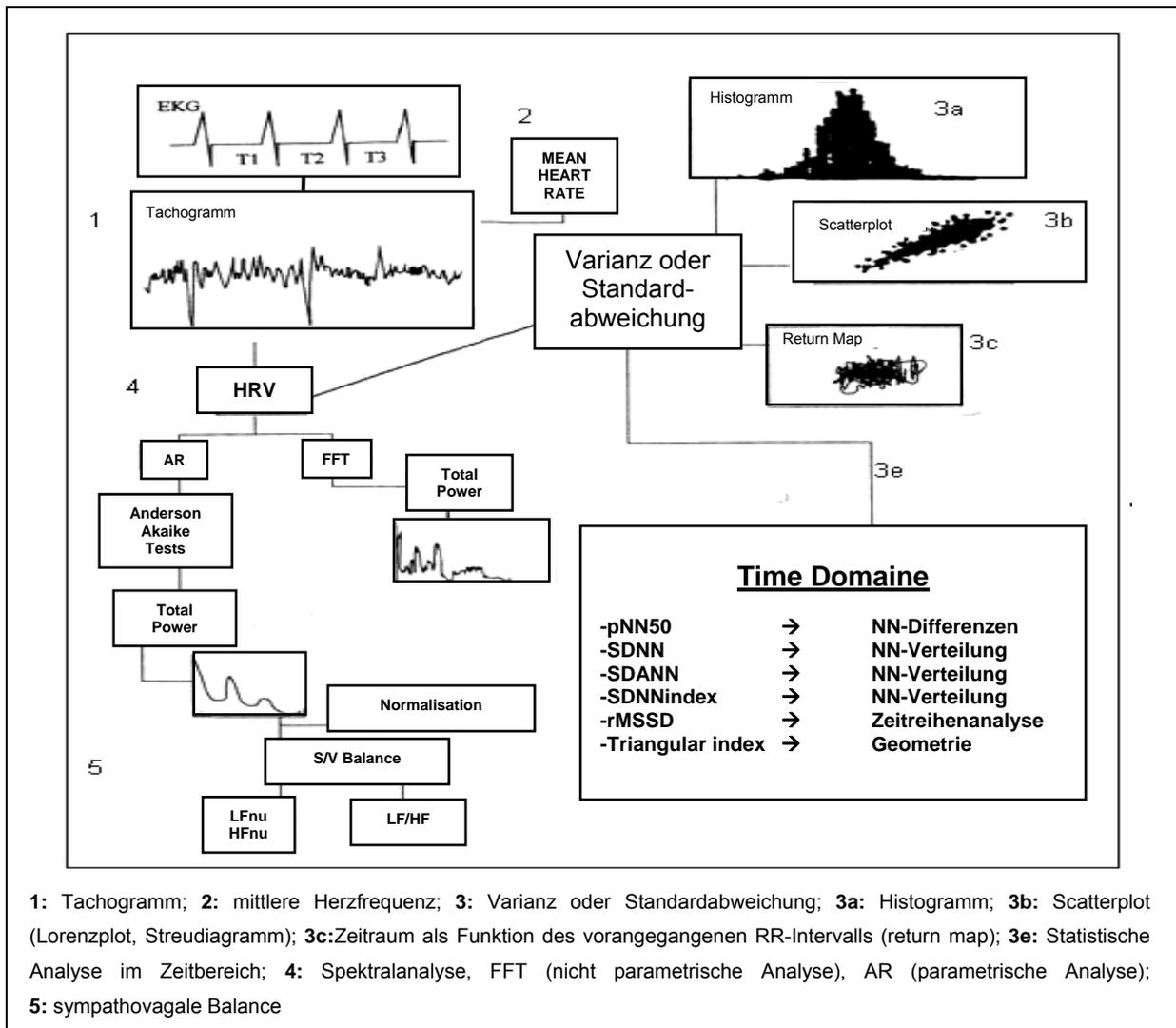


Abb. 4 Gängige Methoden zur HRV-Analyse modifiziert nach Malliani 1994<sup>21</sup>

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität auf unserer Intensivstation erfolgt entweder im Zeit- (time domain) oder im Frequenzbereich (frequency domain).

### 1.10 Analyseverfahren und Definition der verwendeten HRV-Parameter.

Ich habe meine Untersuchung auf folgende HRV-Analyse-Verfahren beschränkt.

Analyse im Zeitbereich: SDNN, SDANN, SDNN-index, rMSSD, pNN50

### Time Domaine (QRS- Komplex- Abstände)

|            |    |   |
|------------|----|---|
| SDNN       | ms | Standardabweichung aller NN Intervalle  |
| SDANN      | ms | Standardabweichung der Mittelwerte der NN Intervalle in allen 5-min Intervallen der gesamten Aufzeichnung |
| SDNN-index | ms | Mittel der Standardabweichungen aller 5-min Intervalle der gesamten Aufzeichnung                          |
| rMSSD      | ms | die Quadratwurzel des Mittels der Summe der Abweichungsquadrate benachbarter NN- Intervalle               |
| pNN 50     | %  | Anteil aufeinander folgender RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen, in %                |

Abb. 5 Tabellarische Darstellung der Time Domaine Parameter

Analyse im Frequenzbereich: Gesamtenergie (Total Power) und Energie in den Standardfrequenzbändern (LF, HF) sowie den berechneten Größen LF/HF und LFnu.

### Frequenz Domaine

|                                |                 |  |
|--------------------------------|-----------------|--|
| Total Power (TP)               | ms <sup>2</sup> | Power ≤ 0,4 Hz   |
| ULF (ultra-low-frequency band) | ms <sup>2</sup> | - 0,0001 - 0,003 Hz: -Band                                   |
| VLF (very low frequency band)  | ms <sup>2</sup> | 0,003 - 0,04 Hz: LF-Band Power im Bereich ≤ 0,04 Hz          |
| LF (low frequency band)        | ms <sup>2</sup> | 0,04 - 0,150 Hz Power im Bereich 0,04 Hz - 0,15 Hz           |
| HF (high frequency band)       | ms <sup>2</sup> | 0,1500 - 0,400 Hz: HF-Band Power im Bereich 0,15 Hz - 0,4 Hz |
| LFnu                           | -               | LFnu [%]: $LF \times 100 / (LF+HF)$                          |
| LF/HF                          | -               | Quotient LF/HF   |

Abb. 6 Frequenzdomainparameter<sup>20, 22</sup>

#### 1.10.1 Time-Domaine Parameter

Im Zeitbereich werden verschiedene Parameter berechnet, die über einen definierten Zeitraum die Verteilung der RR-Intervalle beschreiben.

Die Time-Domaine-Variablen der HRV wurden bei unserer Registrierung in zwei Hauptkategorien unterteilt:

1. Die erste Variablen-Kategorie, bei der die Berechnung direkt aus den RR-Intervallen ermittelt wird (SDNN, SDANN, SDNN-index)
2. Die zweite Variablen-Kategorie wird durch die Differenzen von benachbarten RR-Intervallen (pNN50 und rMSSD) ermittelt.

### Übersicht der Parameter der Zeitdomäne

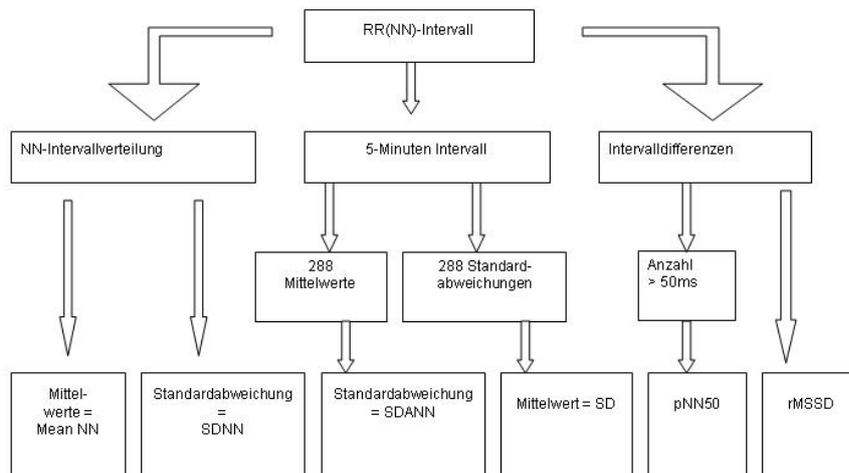


Abb. 7 Übersicht über die wichtigsten HRV Parameter im Zeitbereich

### 1.10.2 Das Tachogramm

Die Reihe von normalen Herzschlägen (NN-Abständen) kann in geometrische Muster umgewandelt werden. Nach der Bestimmung der RR-Intervalldauer lassen sich diese grafisch in Form eines Tachogramms darstellen, in dem die RR-Intervalldauern in ms über der Zeitachse oder über der Anzahl abgetragen werden. Die RR-Intervalldauer wird computergestützt im Langzeit-EKG über der Intervallzahl automatisch als Tachogramm dargestellt. Bereits durch die Betrachtung des Tachogramms lässt sich eine globale Aussage über die Herzfrequenzvariabilität machen<sup>20</sup>.

### 1.10.3 Streudiagramme oder RR-Differenz-Plot

Nur in einigen Fällen bediente ich mich zusätzlich weiterer Analyseformen: der RR-Variabilität mit dem RR-Differenzen-Plot, bzw. Scatterplot oder Phasenraum-Diagramm. Hier werden die Differenzen der Länge aufeinander folgender RR-Intervalle  $RR_{(i)} - RR_{(i+1)}$  über der Nummer des RR-Intervalls  $i$  dargestellt.

Mit anderen Worten: die Abszisse des Punktes ist die Länge des vorhergehenden NN-Abstandes, Ordinate des Punktes ist die Länge des folgenden NN-Abstandes.

Hierbei kommt die Schlag-zu-Schlag Variabilität besonders gut zum Ausdruck.

Der Scatterplot besteht aus einer Anzahl von Punkten, die aussieht wie eine „Wolke“. Die verringerte HRV wird in einer größeren Dichte und in einer kleineren Größe der Wolke

reflektiert. Die Art der Punktverteilung wird durch den Ursprung der QRS-Komplexe festgestellt<sup>20</sup>.

Streudiagramme werden von der zentralen HRV-Einheit auf unserer Intensivstation softwarebedingt (MTM –Langzeit EKG) nicht berechnet.

#### **1.10.4 Frequenz-Domain Parameter**

Grundlage jeder frequenzbezogenen Analyse (Frequenz-Domain) sind mathematische Verfahren, mit deren Hilfe man die kontinuierlichen Signale (RR-Intervalldauer) in ihre rhythmischen Komponenten aufgliedert unter der Annahme, dass das ausgewertete Signal eine Summe komponentenhafter Einzelschwingungen repräsentiert. Hierzu wird in der Regel eine Fourier-Transformation (FFT) oder ein autoregressives Verfahren (AR) angewandt.

Um eine zwangsläufige Verwirrung durch die Vielzahl der verwendeten Abkürzungen und mathematischen Formeln gering zu halten, werde ich die empfohlenen Standards der TASK FORCE von 1996<sup>20</sup> für die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität weitgehend berücksichtigen.

Die Frequenzdomäne ist das technisch aufwendigere Analyseverfahren, bei dem eine quantitative wie qualitative Berechnung der gemessenen Daten zu Grunde liegt. Die zeitlichen Abstände von einem Herzschlag zum nächsten liefern die Grundlage, um für jeden Frequenzbereich die Leistung (Power) zu errechnen. Der Begriff „Leistung“ wurde der Physik entnommen und umschreibt das Amplitudenquadrat der Fourier-Transformation (FFT). Dies geschieht in der Form, dass der Zeitabstand zwischen zwei Herzaktionen mit sich selbst multipliziert wird (quadriert) und alle so errechneten Zahlen eines Frequenzbereiches summiert werden (Einheit  $\text{ms}^2$ ).

Jedes beliebige periodische Signal im Zeitbereich  $f(t)$  lässt sich mit Hilfe der Fourier-Transformation FFT in ein Signal im Frequenzbereich  $F(f)$  transformieren (Abb. 8).

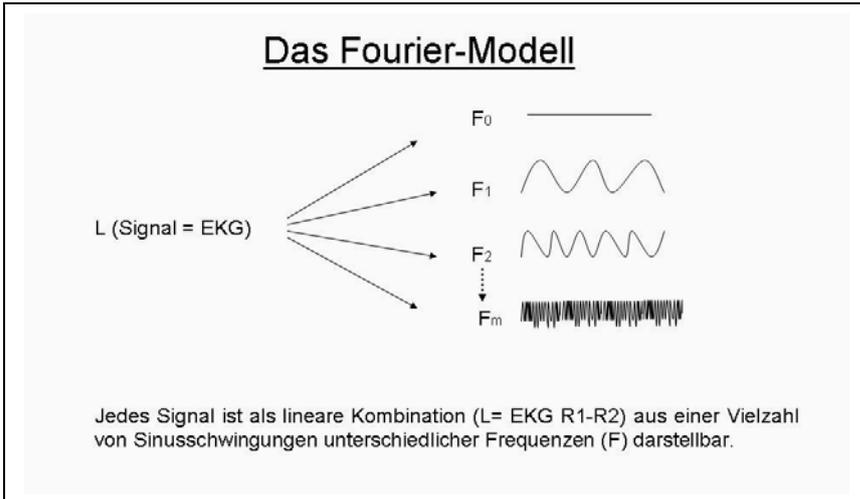


Abb. 8 Das Fourier Modell modifiziert nach Brüggemann 2002

Im Gegensatz zur Autoregressiven Methode (AR), die anschauliche, leicht quantifizierbare und durch Modellannahme beeinflusste Ergebnisse liefert, stellt die Fourier-Transformation FFT eine standardisierte Methode mit kurzer Rechenzeit dar. Die Nachteile sind die unruhigere Darstellung und schwierigere Quantifizierung.

Durch die Spektralanalyse können die unterschiedlichen Einflüsse des Sympathikus und des Parasympathikus auf den Herzrhythmus differenziert werden (Abb. 9).

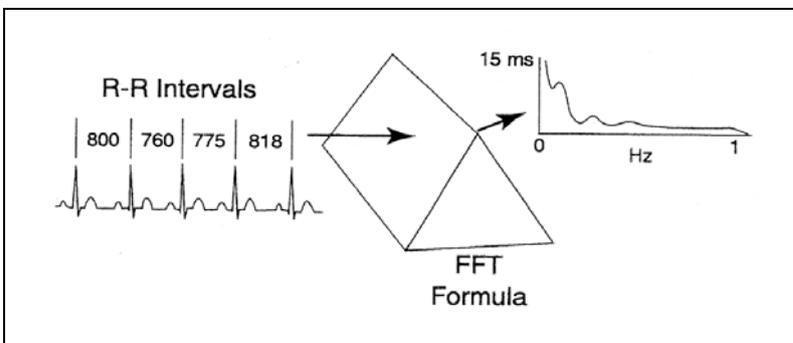


Abb. 9 Spektralanalyse modifiziert nach Brüggemann 2002

In einer Pionierarbeit zu der Thematik der Spektralanalyse beschrieb Sayers 1973<sup>23</sup> drei dominierende Frequenzkomponenten der Variabilität der RR-Intervalle, indem die Fast Fouriertransformation auf Intervalltachogramme gesunder Probanden zur Anwendung kam.

Neben einer Frequenz von 0,25Hz, die mit der respiratorischen Sinusarrhythmie zu assoziieren ist, wurden auch regelmäßig auftretende Peaks im niederfrequenten Bereich bei 0,03Hz und 0,10Hz beobachtet<sup>23</sup>.

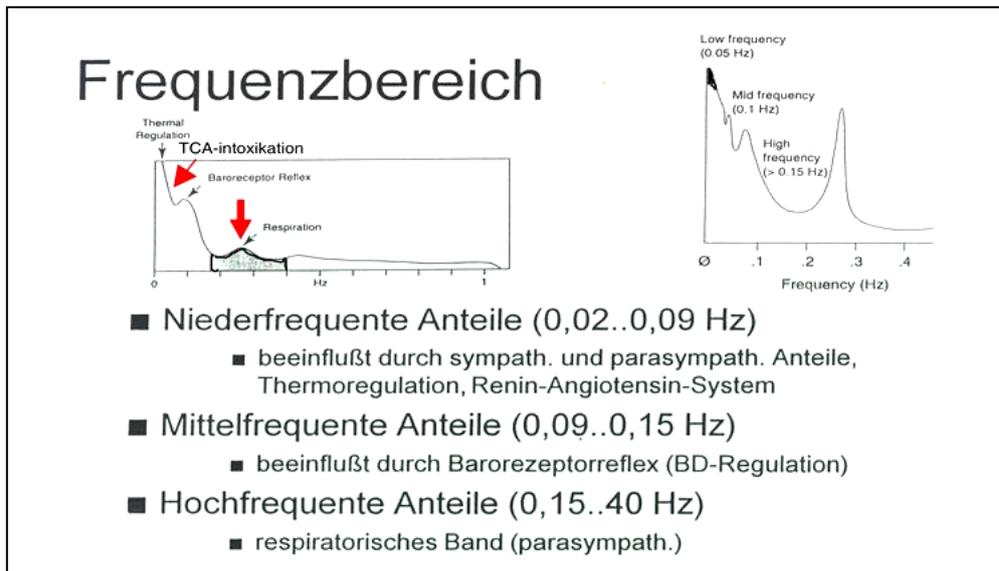


Abb. 10 Frequenzbereich modifiziert nach Sayers<sup>23</sup>

Nach den Empfehlungen der Guidelines der Task Force 1996<sup>20</sup>, werden die Parameter der Frequenzdomäne wie folgt unterteilt:

1. Ultra Low Frequency (ULF)
2. Very Low Frequency (VLF),
3. Low Frequency (LF)
4. High Frequency (HF)

|                                |                 |  |
|--------------------------------|-----------------|--|
| Total Power (TP)               | ms <sup>2</sup> | Power ≤ 0,4 Hz   |
| ULF (ultra-low-frequency band) | ms <sup>2</sup> | - 0,0001 - 0,003 Hz: -Band                                     |
| VLF (very low frequency band)  | ms <sup>2</sup> | 0,003 - 0,04 Hz: LF-Band Power im Bereich ≤ 0,04 Hz            |
| LF (low frequency band)        | ms <sup>2</sup> | 0,04 - 0,150 Hz Power im Bereich 0,04 Hz - 0,15 Hz             |
| HF (high frequency band)       | ms <sup>2</sup> | 0,1500 - 0,400 Hz: HF-Band (Power im Bereich 0,15 Hz - 0,4 Hz) |
| LFnu                           | -               | LFnu [%]: LF×100/ (LF+HF)                                      |
| LF/HF                          | -               | Quotient LF/HF   |

Abb.11 Frequenzdomainparameter<sup>20, 22</sup>

Zur Auswertung wurden die Total-Power, die LF, die HF, der LF/HF-Quotient und die LF-Norm benutzt<sup>18, 21, 22, 24</sup>.

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Patientengut**

Es handelt sich um eine offene, explorative Verlaufsbeobachtungs-Studie einer homogenen Patientenpopulation der internistischen Intensivstation mit akuten TCA-Intoxikationen.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Aus einer Gesamtzahl von 540 Patienten mit verschiedenen Arten von Intoxikationen wurden innerhalb von vier Jahren 43 Patienten mit akuten TCA-Vergiftungen aufgenommen. Von diesen konnte ich 14 Patienten mit ausschließlicher TCA-Intoxikation in meine Studie aufnehmen.

Es wurden 14 Patienten (6 Frauen und 8 Männer) mit akuter TCA-Intoxikation eingeschlossen, die von Juli 1999 bis Juli 2002 aufgenommen wurden. Die übrigen klinischen Charakteristika der 14 Patienten sind in Tabelle 1 im Anhang zusammengefasst.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit Mischintoxikationen (Ausnahme mehrere TCA) und Patienten die gleichzeitig Alkohol konsumiert hatten, sowie Patienten mit Grunderkrankungen die per se zu einer kardialen ANS-Störung führen (z.B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Z.n. Herzinfarkt, KHK).

Die Patientenzahl war stark eingeschränkt, da bei den meisten TCA-Intoxikationen eine Co-Intoxikation vorlag.

### **2.3 Patientencharakteristika**

Die folgenden Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten toxikologischen Erhebungsbogens erfasst:

Alter, Geschlecht, Art der TCA und vermutete Menge, Serumspiegel bei der Aufnahme, die Dauer des stationären Aufenthalts auf der Intensivstation (siehe Tabelle 1 im Anhang).

## 2.4 Demografische und wichtige klinische Daten

Von den 14 Patienten waren 8 Männer und 6 Frauen im Alter zwischen 18 und 64 Jahren. Das durchschnittliche Lebensalter betrug 39 Jahre.

|  | P1         | P2        | P3        | P4        | P5      | P6        | P7         | P8        | P9      | P10       | P11             | P12     | P13            | P14       |
|--|------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|------------|-----------|---------|-----------|-----------------|---------|----------------|-----------|
| <b>Alter [Jahre]</b>   | 31         | 30        | 18        | 38        | 59      | 28        | 27         | 38        | 36      | 56        | 25              | 42      | 58             | 64        |
| <b>Geschlecht</b>  | w          | m         | w         | m         | w       | w         | m          | w         | m       | w         | m               | m       | m              | m         |
| <b>Bewusstseinsstatus</b>  | g          | g         | g         | g         | s       | s         | s          | s         | s       | s         | k               | k       | k              | k         |
| <b>eingenommene Noxe</b>   | 0,25g<br>D | 2,5g<br>D | 0,5g<br>A | 0,5g<br>D | 3g<br>T | 1,3g<br>D | 1,25g<br>D | 2,5g<br>T | 2g<br>D | 1,5g<br>D | 9,2gT<br>/7,4gA | 5g<br>D | 0,2gD<br>/3g C | 2,5g<br>D |
| <b>% über Toxizitätsgrenze</b>   | 8          | 16        | 18        | 26        | 54      | 56        | 60         | 70        | 80      | 98        | 130             | 280     | 310            | 360       |
| w= weiblich, m= männlich, g= getrübt, s= somnolent, k= komatös<br>D= Doxepin, T= Trimipramin, A= Amitriptylin, C= Clomipramin, P1-14=Patienten |            |           |           |           |         |           |            |           |         |           |                 |         |                |           |

Abb. 12 Tabellarische Übersicht der Patientencharakteristika und demographischen Daten, sowie eingenommene Noxe und Menge der untersuchten Patienten (Gesamtkollektiv). Gleitzeitig wurde der Überschreitungsgrad der Toxizitätsgrenze dargestellt.

## 2.5 Einweisungsgrund

Alle Patienten nahmen oral unterschiedliche Mengen von TCA in suizidaler Absicht. Da TCA-Vergiftungen rasch einen schweren Verlauf nehmen, sind alle Patienten notfallmäßig auf der Intensivstation eingewiesen worden, um gezielte therapeutische Maßnahmen durchzuführen.

## 2.6 Einweisungsdiagnose

Die psychiatrische Diagnose wurde von einem Psychiater der Klinik für Psychiatrie des UKSH Campus Lübeck gestellt. Die häufigste Diagnose war eine Persönlichkeitsstörung mit suizidaler Absicht, depressive Episode bei rezidivierender depressiver Verstimmung mit Suizidversuchen. Eine konsiliarische Betreuung erfolgte bis zur Verlegung/Entlassung. Die Zeit zwischen Medikamenteneinnahme und der Aufnahme auf die Intensivstation betrug 2-12 Stunden.

Die Angaben zum untersuchten relativ homogenen Patientenkollektiv sind in Tabelle 1 im Anhang zusammengefasst dargestellt. Sie beinhaltet neben Patientenalter und Geschlecht, die eingenommene TCA-Menge und die Begleitsymptomatik sowie die Datenerfassung.

## **2.7 Klinische Aufnahmebefunde und Schweregrad der Intoxikation**

Die klinischen Symptome halfen uns zusammen mit der Anamnese bzw. Fremdanamnese und den erhobenen klinischen und technischen Befunden eine Diagnose zu stellen. Vergiftungen wurden in leichte bis mittelschwere und in schwere Vergiftungen differenziert. Die Patienten waren bei der Aufnahme somnolent und zeigten eine ausgeprägte anticholinerge Symptomatik: Sinustachykardie, Trockenheit des Mundes, Verstopfung, Sprachstörungen, Hyperkinesien, Zittern, Störungen der Reflexe, Erregung und Halluzinationen. Nur ein Patient hatte Fieber. Bei fünf Patienten waren die Darmgeräusche bei Aufnahme vermindert bis aufgehoben. Die Feststellung des Schweregrads der Intoxikation erfolgte nach der von der American Academy of Clinical Toxicology (AACT) in Zusammenarbeit mit der European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists (EAPCCT) erstellten Einteilung bei Vergiftung<sup>25</sup>. Vier Patienten waren komatös, sechs somnolent und vier waren bewusstseinsgetrübt (s. Tab. 1.). Keiner der Patienten musste intubiert werden.

## **2.8 Neurologischer Aufnahmebefund**

Bei zwei bewusstlosen Patienten (2/14) fanden sich positive Pyramidenbahnzeichen und Kloni. Bei zwei Patienten (2/14) traten in der Frühphase der Intoxikation generalisierte Krampfanfälle auf.

## **2.9 Laborchemische Befunde**

Laborwerte insbesondere pH-Wert, Hämoglobingehalt [g/l], Hämatokrit, Elektrolyte, Erythrozytenzahl [T/l], Gesamteiweiß [g/l], Creatinin-Kinase [U/l], Aspartat-Aminotransferase [U/l], Laktat-Dehydrogenase [U/l], Alanin-Amino-Transferase [U/l] wurden während des Krankenhausaufenthalts regelmäßig kontrolliert, hatten aber keinen Einfluss auf die Ergebnisse der HRV-Messung.

## **2.10 Toxikologische Untersuchung**

Die Messung der TCA-Konzentration erfolgte bevorzugt mit chromatographischen Verfahren wie Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) oder Gas-Chromatographie (GC). Die chromatographischen Verfahren liefern bei sachgerechter Anwendung richtige und präzise Werte mit ausreichender Sensitivität. Die Messung fand in dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie des UKSH Campus Lübeck statt und ich möchte mich an dieser Stelle noch einmal für die Hilfe bedanken.

Bei zehn Patienten wurde eine Intoxikation mit Doxepin (D), bei zwei Patienten mit Amitriptylin (A), bei drei Patienten mit Trimipramin (T) und bei einem Patienten wurde Clomipramin (C) als Wirkstoff identifiziert. Davon lag eine Kombination Doxepin/Clomipramin und eine Kombination Amitriptylin/Trimipramin vor. Die Wirkstoffspiegel lagen zwischen 0,3mg/l und 1,8mg/l (siehe Tabellen im Anhang).

### **2.11 TCA-Serumspiegel (Plasmaspiegel)**

Die unterschiedlichen Serumspiegel zum Zeitpunkt der Aufnahme habe ich zur besseren Vergleichbarkeit bzw. Orientierung als Ausgangswert angenommen, unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme, da dieser nicht immer sicher nachzuvollziehen war.

### **2.12 Einteilung der Patienten nach Toxizitätsgrenzen (Subgruppen)**

Auf der Basis von Frommer et. al. habe ich zunächst die Toxizitätsgrenze für den betreffenden Arzneistoff ermittelt. Eine toxische Wirkung wurde ab einer Serumkonzentration von mehr als 0,5mg/l (Clomipramin 0,4mg/l) gewertet. Die Arzneistoffkonzentration oberhalb der ermittelten Toxizitätsgrenze wurde errechnet und in Prozent angegeben. Bei Intoxikation mit zwei TCA habe ich die Toxizitätsgrenze nur einmal mit 0,5mg/l zugelassen. Danach ergab sich ein Ranking nach dem Serumspiegel in Prozent oberhalb der Toxizitätsgrenze

Berechnungsweg: 
$$\frac{\text{Serumkonzentration}(\text{mg/l}) - \text{toxischer\_Spiegel}(0,5\text{mg/l})}{\text{toxischer\_Spiegel}(0,5\text{mg/l}) \times 100}$$

Zusätzlich wurden die Patienten in zwei Gruppen nach Überschreitungsgrad der Toxizitätsgrenze eingeteilt. Dieses wurde gemacht, um einen objektiven Überblick über das Patientenkollektiv bezüglich des Intoxikationsgrades aufgrund der Serumspiegel zu erhalten. Es wurde eine Subgruppe mit leichter Intoxikation (Patient 1-7) und eine Subgruppe mit schwerer Intoxikation (Patient 8-14) gebildet, um die Zusammenhänge zwischen dem Intoxikationsgrad nach gefundenen Serumspiegeln und den HRV-Parametern besser darstellen zu können<sup>26, 27</sup>.

### **2.13 Störung der sympathovagalen Balance**

Um die Einflüsse der TCA auf die sympathovagale Modulationsfähigkeit und Balance besser zu erkennen, wurde bei den Parametern der Frequenzdomäne, die dies am besten widerspiegeln<sup>17, 28, 29, 30</sup>, eine Subgruppenanalyse der LF, HF, LFnu und der LF/HF durchgeführt.

Nach dem Intoxikationsschweregrad, d.h. dem Plasma-Spiegel wurden 7 schwere vs. 7 minderschwere Intoxikationen bewertet (Cut-off-point = 65%). Die 4 komatösen Patienten befanden sich in der Subgruppe der schwer intoxikierten Patienten.

#### **2.14 Ergebnisse der initialen Therapie**

Gezielte Maßnahmen der primären Gifentfernung wurden auf der Intensivstation nach aktuellen AACT/EAPCCT (American Academy of Clinical Toxicology und der European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists) -Empfehlungen zu primären Gifentfernungsmaßnahmen und auf Grund eigener Erfahrung durchgeführt<sup>25</sup>.

Es wurde eine primäre Detoxikation (Magenspülung) mit anschließender Gabe von Kohlesorbitol über eine Magen-Sonde (alle 4 Stunden) durchgeführt und zusätzlich Glaubersalz gegeben, aber nur bei vorhandenen Darmgeräuschen.

In Spätfällen bei potentiell schwerer Intoxikation führten wir bei Bedarf eine orthograde Darmspülung durch.

#### **2.15 Ergänzende Behandlung mit 8,4%iger Na-Bikarbonat-Lösung**

Bei vier Patienten wurde wegen starker Verbreiterung des QRS-Komplexes (über 120ms) und dem gleichzeitigen Auftreten maligner Arrhythmien (KT) 8,4%ige Na-Bikarbonat-Lösung (1 mmol/kg KG) als Bolus (Kurzinfusion) über 5 Minuten, verabreicht. Bei vier schwer komatösen Patienten wurde einmalig bis einmal wiederholt Physostigmin (jeweils 1mg) verabreicht. Wegen der Gefahr von Asystolie wurde Physostigmin iv. nicht routinemäßig gegeben.

#### **2.16 Aufenthaltsdauer und standardisierte Überwachung**

Die ICU-Therapiedauer betrug 2-3 Tage, in einem Fall 7 Tage. Die Patienten wurden auf die psychiatrische Abteilung zur weiteren Behandlung verlegt.

Alle auf der Intensivstation behandelten Patienten wurden nach Standardüberwachungsparametern (ST-Strecke, Arrhythmie, Respiration, nichtinvasiver oder invasiver Blutdruckmessung, Temperatur, Sauerstoffsättigung etc.) automatisch überwacht und dokumentiert.

#### **2.17 HRV-Analyse als zusätzlicher Überwachungsparameter**

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) wurde bei allen Patienten kontinuierlich über 24 Stunden online erfasst.

Bei der HRV-Analyse kommt es auf die exakte Erfassung der Herzaktionsintervalle (RR-Abstände, NN-Intervalle) an. Die Abtastrate für die Erfassung der R-Zacke liegt bei 256 Hz bis zu 1.000 Hz (je nach Gerätehersteller).

Es wird die Methodik der maximalen Derivation verwendet. Die Amplitudenresolution für die analog-digitale Konversion beträgt 12bits. Die Aufnahme erfolgt kontinuierlich. Die Aufnahme ist standardisiert mit 300ms pro Intervall, um die Variationen im LF-Bereich 0,05-0,15 Hz zuverlässig erfassen zu können.

Es werden 5 EKG-Elektroden zur Standard EKG-Ableitung am Patienten angebracht. Das EKG-Signal (~1mV), das als Ausgangssignal zur Synchronisation des Defibrillators vorgesehen ist, wird zur HRV-Analyse einer zentralen Computereinheit zur Auswertung zugeführt.

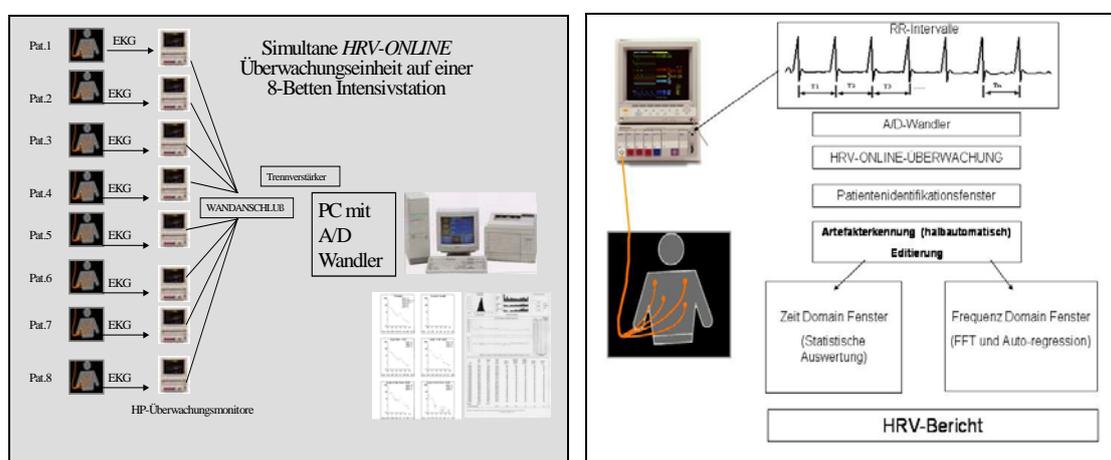


Abb. 13 Schematische Darstellung der ersten HRV-ONLINE Überwachungseinheit auf der Intensivstation 11a/12a der MUL

Dabei wird darauf geachtet, dass das Ausgangssignal störungsfrei und mit einer ausreichend großen positiven R-Zacke zur Verfügung steht. Dies ist wichtig für eine störungsfreie Analyse. Das EKG-Signal wird digitalisiert und einer zentralen Rechneinheit (Cardivision von der Firma MTM) für die Analyse zur Verfügung gestellt. Mit diesem von mir modifizierten System sind wir in der Lage, acht Patienten gleichzeitig zu analysieren. Das aufgearbeitete Signal wird über sieben Tage in einer Endlos-Schleife gespeichert. Die Filterung der RR-Intervalle, die Elimination von Artefakten und Ektopieschlägen wurde mit Hilfe der von der Firma MTM vorgegebenen Fehleralgorithmen durchgeführt.

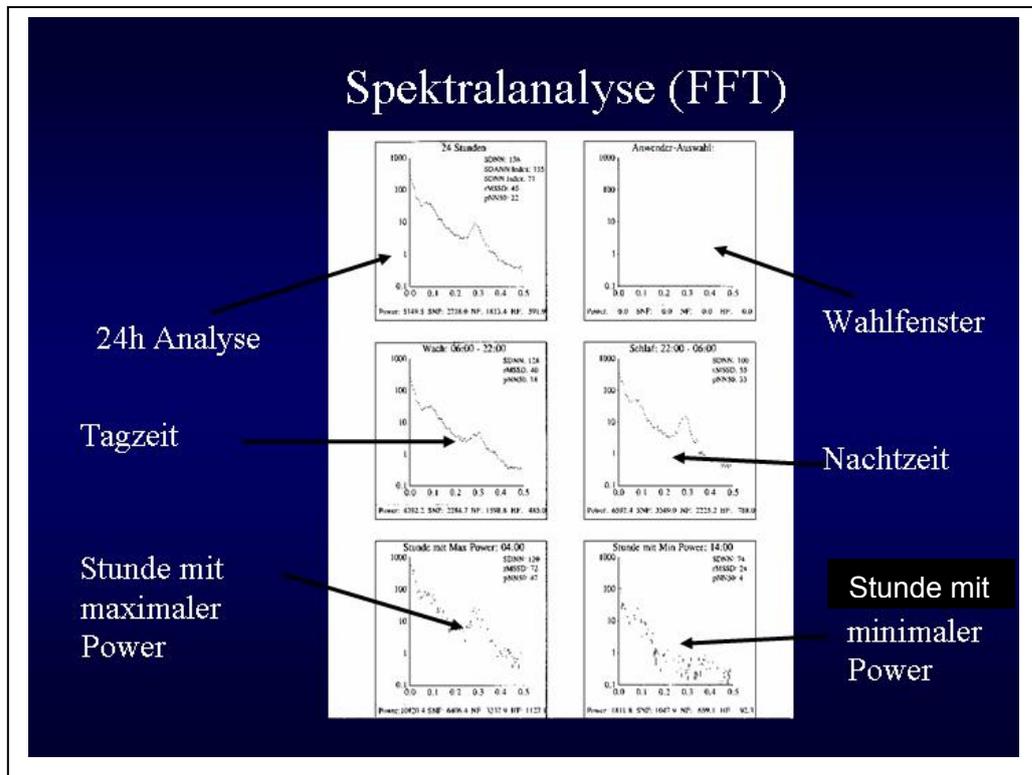
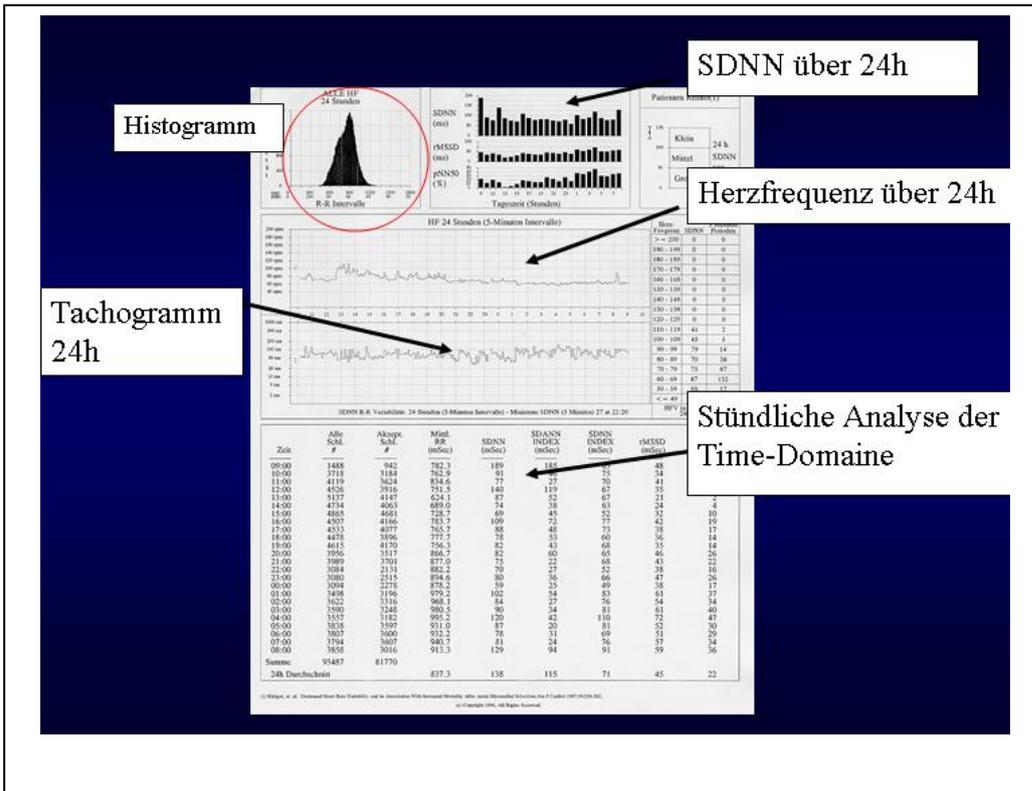


Abb. 14 Original-Registrierung der Time-Domäne (oben) und Spektral-Domäne (unten)

In der Abbildung 14 sind die Parameter im Originalbefund bei einer gesunden Person dargestellt. Im rechten Bild deskriptiv von oben nach unten beginnend mit der Spektralanalyse über 24h und getrennt in Wach und Schlafphase. Im linken Bild die Time-Domäne mit Histogramm über 24h und getrennt für die Wach- und Schlafphase. Zur grafischen Darstellung kommen die Herzfrequenz, die SDNN, rMSSD und die pNN50-Werte mit Risikoeinschätzung. Darunter sind die Ergebnisse in einer Tabelle zusammengefasst.

Ich konnte durch eine fortlaufende Registrierung täglich die Veränderungen der HRV-Parameter erfassen und für jeden Tag und für jeden Patient eine Dokumentation erstellen. Ein automatischer kompletter HRV-Bericht erfolgte alle 12-Stunden. Für jeden einzelnen Patienten und für jeden Tag konnten direkt die kritischen Ereignisse erfasst und danach die Parameter dargestellt und verglichen werden. Auf diese Weise wurden die Veränderungen sowohl in der Zeit- als auch in Frequenzdomäne bei allen intoxikierten Patienten online ermittelt und verglichen.

## 2.18 Kontrollwerte und Zielgrößen der HRV-Analyse

Zur Angabe über HRV-Variablen gehört immer die Angabe der entsprechenden Referenzbereiche und Kontrollwerte: Die „altersentsprechende Normgrenze“, die im Ergebnissausdruck ausgegeben werden, beruhen auf einer Untersuchung unserer Forschungsgruppe und auf Recherchen aus international anerkannten Literaturangaben, vor allem der Task Force von 1996<sup>20</sup>. Ohne diese Kenntnisse ist die Bewertung der HRV-Werte nicht möglich. Die Messverteilung zwischen verschiedenen Referenzkollektiven ist je nach Autor sehr unterschiedlich. Ich habe mich orientiert an den Werten der Task Force von 1996 und an den Erkenntnissen von Bonnemeier et al 2003 aus unserer Klinik<sup>20, 31</sup> und an meinen eigenen Erfahrungen auf der Intensivstation im Laufe der Jahre.

## 2.19 Referenz- bzw. Normalwerte

### 2.19.1 Zeitdomäne Parameter (QRS- Komplex- Abstände)

|            |    |          |
|------------|----|----------|
| SDNN       | ms | 141 ± 39 |
| SDANN      | ms | 127 ± 35 |
| RMSSD      | ms | 27 ± 12  |
| SDNN-index | ms | 54 ± 15  |

## 2.19.2 Frequenzdomäne Parameter (spektrale Parameter)

|             |                 |             |
|-------------|-----------------|-------------|
| Total Power | ms <sup>2</sup> | 3466 ± 1018 |
| LF          | ms <sup>2</sup> | 1170 ± 416  |
| HF          | ms <sup>2</sup> | 975 ± 203   |
| LF / HF     |                 | 1,5 ± 2     |

## 2.20 Parameter der sympathovagalen Balance

### 2.20.1 LF/HF Ratio

Die Bestimmung LF/HF Ratio gilt als Indikator des sympathovagalen Gleichgewichts (Balance). Hohe Werte bedeuten eine hohe sympathische Nervenaktivität.

### 2.20.2 Normalized units

Um die enthaltenen sympathischen und parasympathischen Anteile stärker herauszuarbeiten, wurden nach Malliani und Pagani (1986) für LF so genannte „Normalized units“ berechnet  $LFnu = LF / (TP - VLF) \times 100$  bzw.  $LF / (LF + HF) \times 100$ . Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Grenze des Gesamtenergieniveaus von LF und HF von der mittleren HF abhängig ist. Auf die HF (nu) wurde verzichtet da sie keine zusätzlichen Informationen bietet.

Der Quotient LF/HF sowie die LFnu wurden verwendet, um die unterschiedlichen Auswirkungen auf die beiden autonomen Äste bei verschiedenen Intoxikationsschweregraden (nach Serumspiegel) darzustellen. Für diese Untersuchung wurden die oben beschriebenen Subgruppen gebildet.

## 2.21 Statistische Auswertung

Zur Erfassung der verschiedenen Aspekte der Herzfrequenzvariabilität wurden 10 HRV-Parameter zur Analyse herangezogen: die Zeitbereichs-Parameter (Time-Domain) SDNN, SDANN, SDNN-index, rMSSD und pNN50 und die Frequenzbereichs-Parameter (Frequency-Domain) Total Power, LF, HF, LF/HF und LFnu. Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse bei Aufnahme und Verlegung erfolgte tabellarisch in den Tabellen im Anhang mit den Darstellungen des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung, des Standardfehlers des Mittelwertes, des Minimums und des Maximums.

Die Ergebnisse zu den einzelnen Parametern sind für die verschiedenen Zeitreihen grafisch in den folgenden Abbildungen zusammengefasst. Die statistische Auswertung

und die grafischen Darstellungen wurden mit dem Programm SPSS 11.0 und Sigma Plot 8.0 für Windows erstellt. Das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik war bei der Erstellung der Statistiken und Grafiken beteiligt und ich möchte mich an dieser Stelle noch einmal für die Hilfe bedanken.

### **2.21.1 Signifikanzprüfung**

Zum Vergleich der HRV-Parameter während der Frühphase der Intoxikation und bei der Verlegung wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Der Wilcoxon-Test gehört zu den verteilungsfreien Verfahren und ermöglicht den Vergleich von zwei abhängigen Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz.

Die Unterschiede, die beim zweiseitigen Wilcoxon-Test einen p-Wert kleiner als 0,05 aufweisen, werden als signifikant bezeichnet.

Um die Richtung und die Intensität der Parameterveränderungen besser zu erkennen, werden Messwertpaare bei der Aufnahme und bei der Verlegung grafisch dargestellt. Für die beiden Datengruppen werden Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. Standardfehler ausgerechnet und verglichen.

Bei der tabellarischen und grafischen Darstellung wurde jeder einzelne Patient durchgehend mit einer Nummer versehen, um die jeweils eingenommenen Substanzmengen eindeutig zuordnen zu können.

Bei der Darstellung der Herzfrequenz sowie bei der QTc-Zeit im EKG habe ich die Darstellung der Grafik-Boxplots (50iger Perzentile und Median) verwendet.

### **2.21.2 Korrelation HRV-Parameter und Serum-Spiegel**

Für die Korrelationsberechnung wurde die Spearman Rank Korrelation angewendet.

Es wurde eine Korrelation nach Spearman zwischen der überschrittenen Toxizitätsgrenze und den einzelnen HRV-Parametern (Time Domain: SDNN, SDANN, SDNN-index, rMSSD, Frequenz-Domain: Total Power, HF, LF, LF/HF und LFnu) vorgenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Mittlere Herzfrequenz und Blutdruck

Bei Aufnahme betrug die mittlere Herzfrequenz 91/min, bei Verlegung betrug die mittlere Herzfrequenz 90/min. Die Herzfrequenz hat sich im Verlauf der Therapie nicht signifikant verändert.

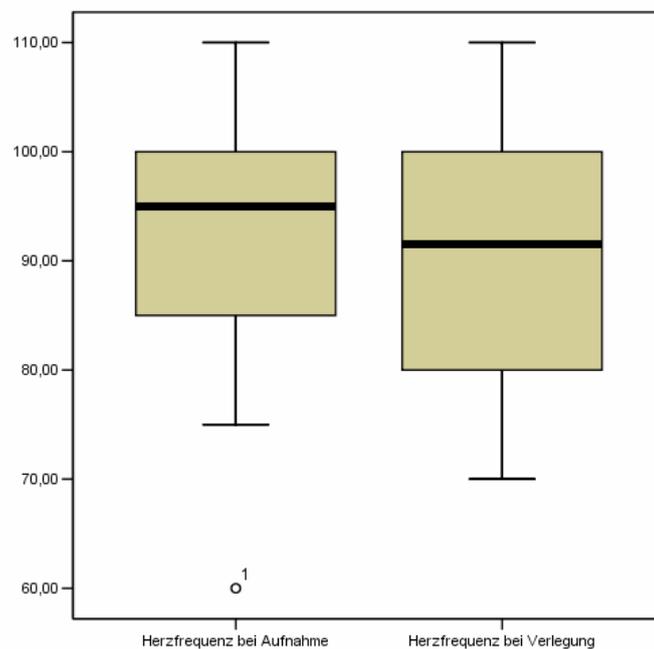


Abb. 15 Mittlere Herzfrequenz bei Aufnahme und bei Verlegung dargestellt in Boxplots (50 Perzentile und Median)

Der systolische arterielle Blutdruck lag bei fünf Patienten um 90mmHg und bei 9 Patienten um 145mmHg. Ich fand keine signifikanten Unterschiede zwischen dem arteriellen Blutdruck bei der Aufnahme und bei der Verlegung (siehe Tabellen im Anhang).

### 3.2 EKG-Aufzeichnungen

Das 12-Kanal-EKG wurde alle 6 Stunden gesondert registriert.

### 3.2.1 Der QRS Komplex

Die QRS-Breite aller Patienten zeigte in den ersten 24h eine intraventrikuläre Erregungsleitungsstörung mit einer Verbreiterung von 0,16 – 0,30ms, die sich am nächsten Tag normalisierte. Maximale QRS-Verbreiterung über 0,12 bei 5 Patienten.

### 3.2.2 QTc-Zeit-Veränderung

Die QTc-Zeit im EKG am Aufnahmetag und bei der Verlegung wird in Abbildung 16 dargestellt. Eine als kritisch bewertete QTc-Verlängerung wurde bei 3 Patienten beobachtet (erhöhtes Risiko für das Auftreten gefährlicher Herzrhythmusstörungen, QTc-Zeit über 430 bzw. 450 ms). Alle Werte waren im Vergleich zu den HRV-Parametern bei Verlegung im Norm-Bereich.

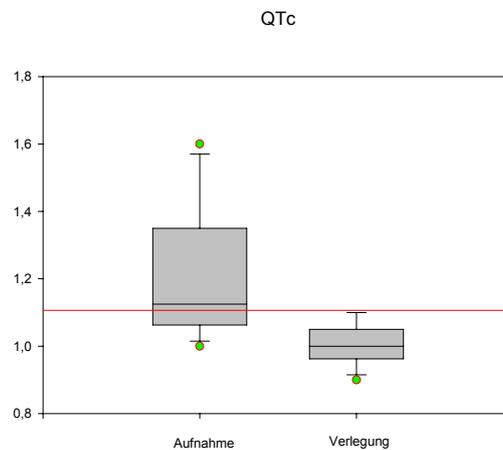


Abb. 16 QTc-Zeiten in Prozent bei Aufnahme und Verlegung dargestellt in Boxplots (50 Perzentile und Median)

QT-Verlängerungen >110% bei 8 Patienten festgestellt.

Die QT-Zeit war pathologisch verlängert bei 5 Patienten (über 430ms bei Männern und über 450ms bei Frauen).

### 3.3 Typische kardiale arrhythmogene Ereignisse

In der Frühphase der Intoxikation am ersten Tag zeigen gut 15% aller Patienten arrhythmogene Ereignisse (Rhythmusstörungen) im EKG. Gehäufte ventrikuläre Tachycardien, aber auch Couplets, Triplets, Bigeminie und Trigeminie Episoden wurden beim EKG-Monitoring beobachtet.

Alle Arrhythmien fanden am ersten Tag zum Zeitpunkt extremer Herzfrequenzvariabilitätsunterdrückung statt. Bei Patienten mit einer SDNN unter 50ms zeigten sich auch noch nach 48 Stunden Instabilitäten im Sinne einer Neigung zu Herzrhythmusstörungen.

Abgesehen von Sinustachykardie und den oben beschriebenen Arrhythmien haben die Patienten keine kardialen Zwischenfälle gehabt (z.B. Asytolie).

### **3.4 HRV-Parameter**

Generell war bei allen erhobenen HRV-Variablen zwischen der Frühphase am ersten Tag und der Spätphase bei Verlegung ein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Die Tabellen 1-7 im Anhang zeigen die Ergebnisse im Überblick.

### **3.5 Parameter in der Zeitdomäne unter TCA-Intoxikation**

#### **3.5.1 SDNN [ms]**

Die SDNN wurde wie alle anderen Variablen am ersten Tag erfasst und mit den erreichten Werten am Tag der Verlegung verglichen.

Wie aus Abbildung 17 ersichtlich ist, war am Tag der Aufnahme die SDNN Variable extrem reduziert. Der Mittelwert lag im Hochrisiko-Bereich unter 30ms, bei schweren Intoxikationen sogar bei unter 20ms. Am Tag der Verlegung stieg die SDNN im Mittel von  $21 \pm 13$ ms auf  $52 \pm 18$ ms (d.h. um 15% bezogen auf die Referenzwerte 141ms). Dieser Anstieg ist signifikant ( $p \leq 0,001$ ). Es war auffällig, dass der Ausgangswert nur bei Patient 1 (mit geringster Intoxikation) oberhalb 50ms lag. Dieser erreichte bei Verlegung fast 100ms. Bei Verlegung waren es nur 5 Patienten, die die 50ms-Grenze überschritten hatten.

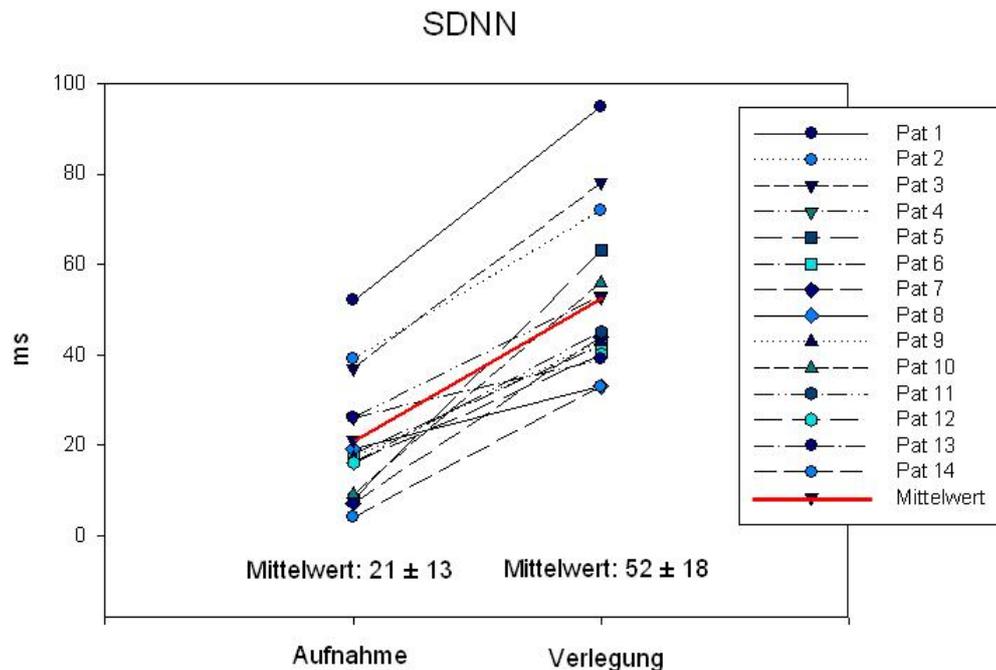


Abb. 17 Einfluss der akuten Intoxikation auf die SDNN bei 14 Patienten, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte (rot) und Standardabweichung am Aufnahme- und Verlegungstag

Die SDNN korreliert am besten von allen Parametern mit dem ermittelten Serumspiegel der gefundenen Substanzen ( $p < 0,02$ ).

### 3.5.2 Verminderte SDNN $< 50$ ms und arrhythmische Ereignisse

Bei zwei Patienten wurde bei stark erniedrigter SDNN (unter 30ms) eine aufgetretene Herzrhythmusstörung (Kammertachykardie) dokumentiert.

### 3.5.3 SDANN [ms]

Die SDANN in der HRV-Analyse war bei allen Patienten am ersten Tag unterhalb von 30ms. Die SDANN-Werte bei der Aufnahme lagen im Mittel  $12 \pm 8$  ms und stiegen bis zur Verlegung auf  $41 \pm 16$ ms (Anstieg bezogen auf Normalwerte betrug 22,5%). Mit Ausnahme zweier Patienten lagen die Werte selbst bei Verlegung noch unter 60ms, d.h. 50% unterhalb der Normalwerte. Der Anstieg zwischen dem ersten Tag und der Entlassung war signifikant ( $p < 0,05$ ). Die SDANN korrelierte mit dem Serumspiegel der gefundenen Substanz ( $p < 0,061$ ).

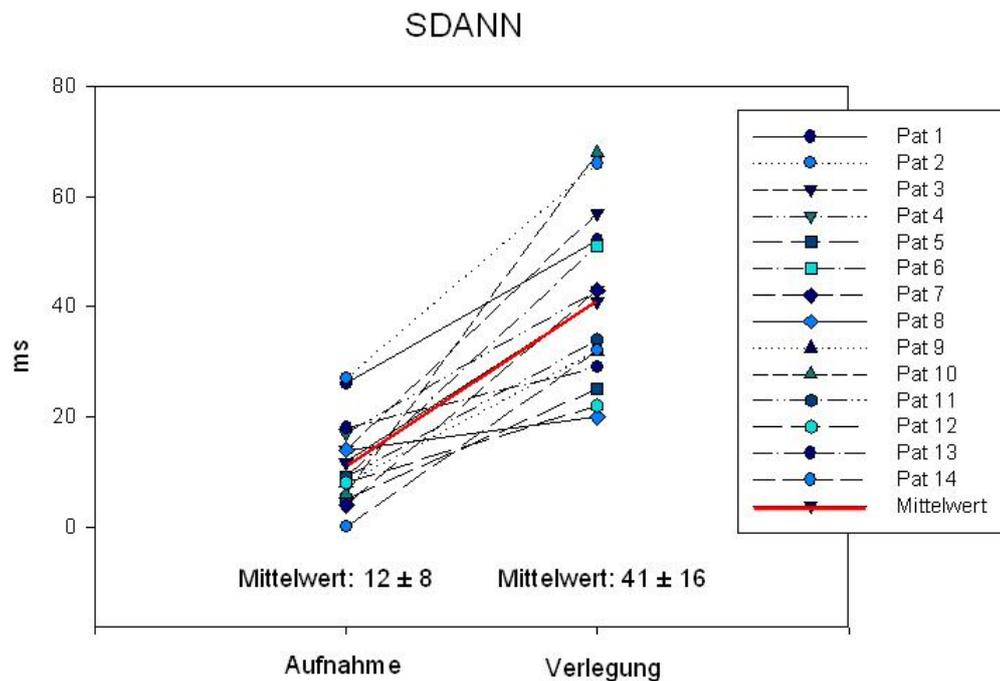


Abb. 18 Einfluss der akuten Intoxikation auf die SDANN bei 14 Patienten, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardabweichung am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.5.4 SDNN-index [ms]

Bei der Aufnahme wurden Werte von  $14 \pm 8$  ms und bei der Entlassung Werte von  $31 \pm 19$  ms gemessen. Auffällig war hier die hohe Streuung um den Mittelwert bei der Entlassung. Zwei niedrig intoxikierte Patienten zeigten sowohl bei Aufnahme als auch bei Verlegung relativ hohe SDNN-index-Werte. Insgesamt stieg der SDNN-index im Mittel um 15%, bezogen auf die Normalwerte. Der Anstieg des SDNN-index war signifikant ( $p < 0,01$ ). Es lag keine Korrelation mit dem Serumspiegel vor.

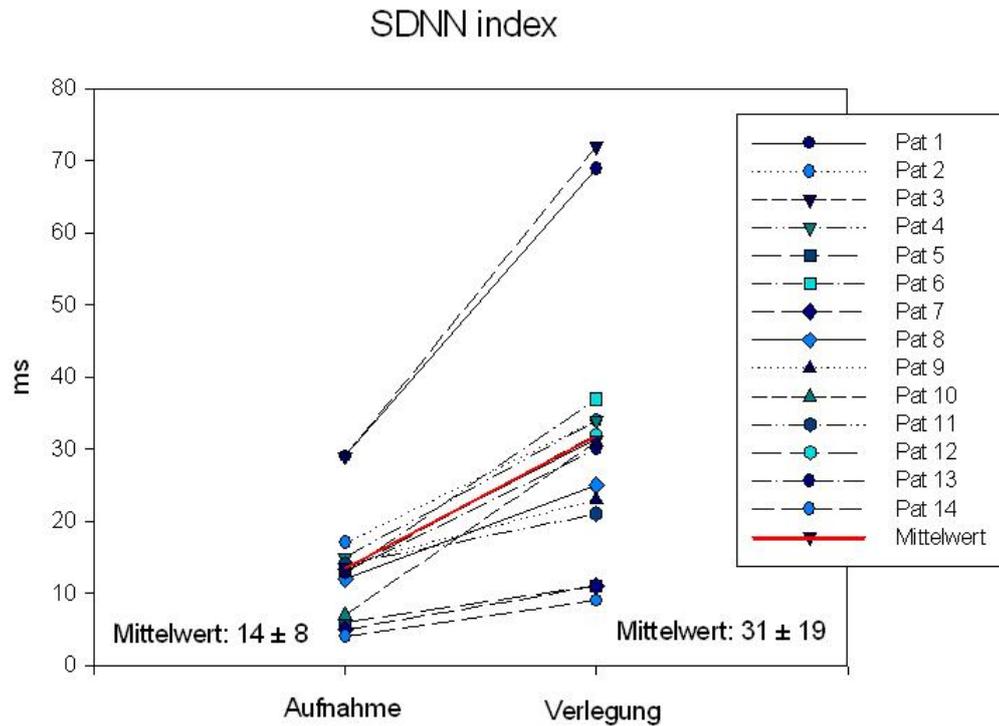


Abb. 19 Einfluss der akuten Intoxikation auf den SDNN-index bei 14 Patienten, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardabweichung am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.5.5 rMSSD [ms]

Die rMSSD ist ein Hochpassfilter mit überwiegend kardialer Vagusaktivität. Abbildung 20 demonstriert eine hohe Reduktion der rMSSD bei Aufnahme. Der Mittelwert lag bei  $9 \pm 4$  ms bei Aufnahme und  $19 \pm 11$  ms bei Verlegung, was einen Anstieg von 10% im Vergleich zu den Normalwerten darstellt. Der Anstieg war signifikant ( $p < 0,01$ ). Es lag keine Korrelation mit dem Serumspiegel vor.

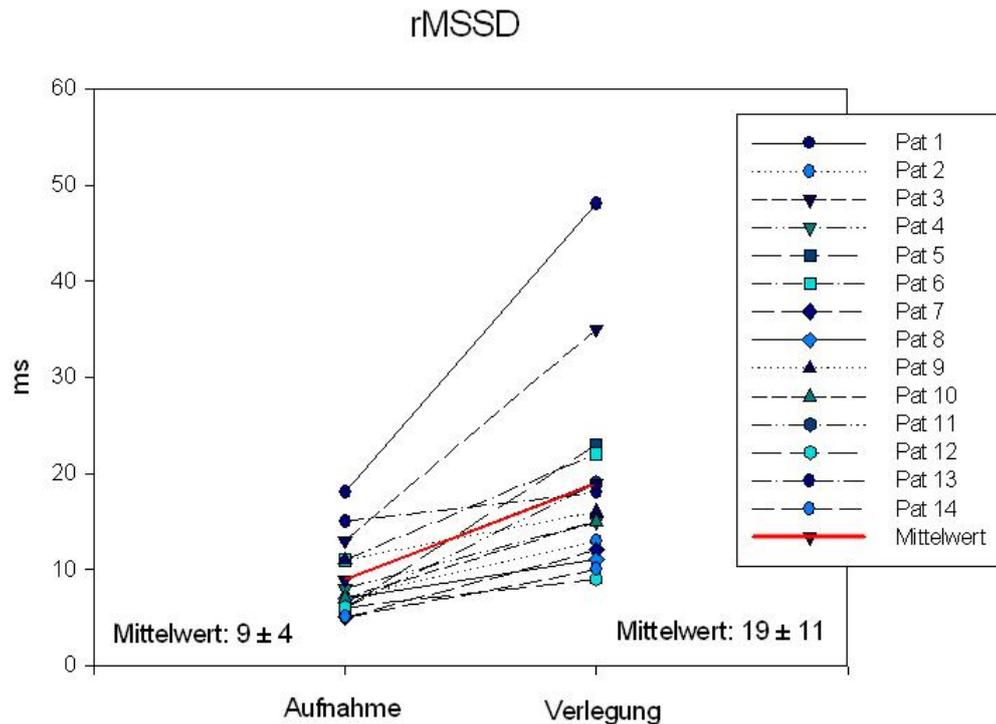


Abb. 20 Einfluss der akuten Intoxikation auf die rMSSD bei 14 Patienten, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardabweichung am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.5.6 pNN50 [%]

Der sNN50 bzw. pNN50 errechnet die Anzahl bzw. den Prozentsatz der »jumps«, der Differenzen sukzessiver NN-Intervalle von mehr als 50ms. Sie ist sensitiv für instantane Frequenzsprünge und eignet sich als Messwert der passageren Aktivität des Parasympathikus. Der pNN50 war bei allen Patienten nicht nachweisbar. Eine statistische Bewertung war deshalb nicht möglich.

## 3.6 Parameter in der Frequenzdomäne unter TCA-Intoxikation

### 3.6.1 Total Power (TP) [ms<sup>2</sup>]

Die Total Power als Globalparameter war bei allen Patienten am Aufnahmetag stark reduziert. Der Mittelwert lag unter 800ms<sup>2</sup> (Hochrisiko Werte) bei 224±88ms<sup>2</sup> bei Aufnahme und 1606±358ms<sup>2</sup> bei Verlegung. Bei den Patienten mit niedriger Total Power (hohe Intoxikation) am Aufnahmetag war diese auch bei Verlegung noch immer stark unterdrückt und zeigte einen deutlich geringeren Anstieg (um 43%). Bei Patient 1 mit nur leichter Intoxikation war die Total Power bei Verlegung im Normbereich. Der Anstieg

zwischen dem ersten Tag und der Entlassung war signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Total Power korrelierte mit dem Serumspiegel der gefundenen Substanz ( $p < 0,017$ ).

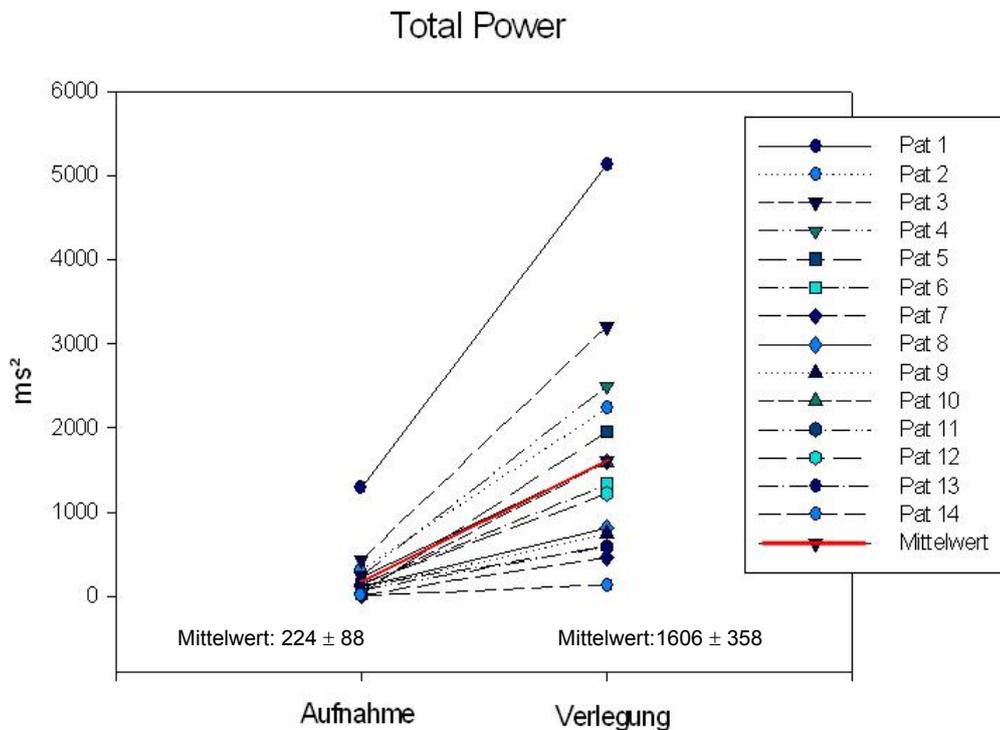


Abb. 21 Einfluss der akuten Intoxikation auf die Total Power bei 14 Patienten, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardfehler am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.6.2 Low Frequency (LF) [ms<sup>2</sup>]

Die LF zeigte bei der Aufnahme einen extrem niedrigen Mittelwert von  $64 \pm 38 \text{ms}^2$  (6% der Norm) und stieg auf  $396 \pm 123 \text{ms}^2$  (34% der Norm) bei Verlegung. Außer bei zwei Patienten war die LF bei der Verlegung noch stark unterdrückt. Der Anstieg zwischen dem ersten Tag und der Entlassung war signifikant ( $p < 0,05$ ). Die LF korrelierte mit dem Serumspiegel der gefundenen Substanz ( $p < 0,001$ ).

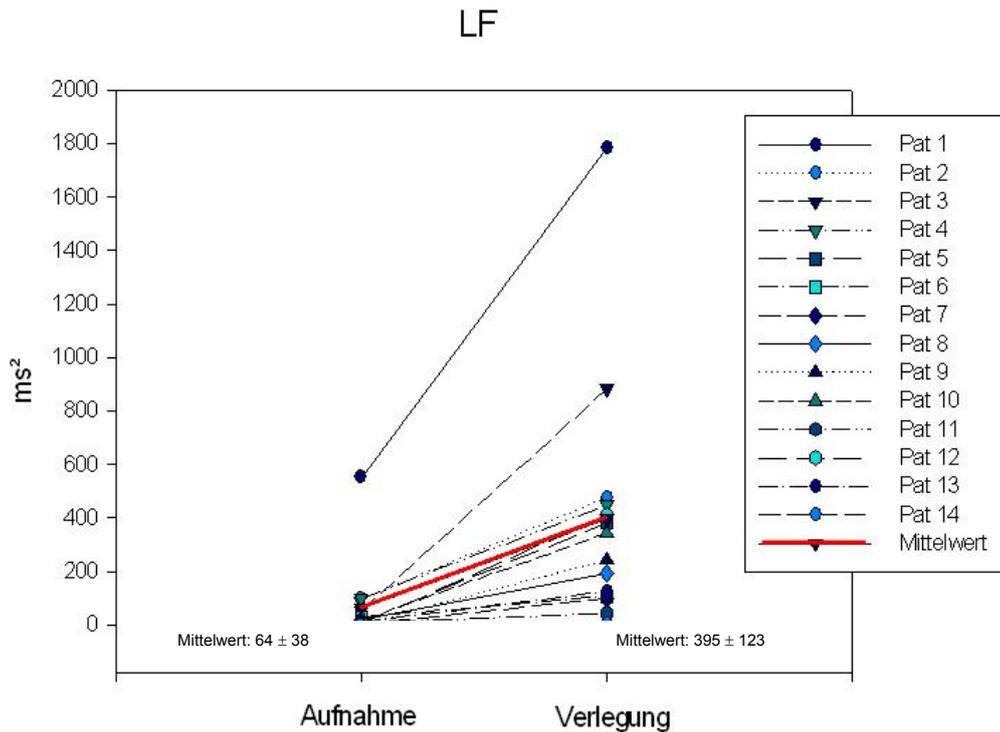


Abb. 22 Einfluss der akuten Intoxikation auf die LF bei 14 Patienten, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardfehler am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.6.3 High Frequency (HF) [ms<sup>2</sup>]

Die HF zeigte bei der Aufnahme einen extrem niedrigen Mittelwert  $48 \pm 34 \text{ms}^2$  (5% der Norm) und stieg auf  $181 \pm 67 \text{ms}^2$  (19% der Norm) bei Verlegung an.

In der akuten Phase war die HF mit 95% Unterdrückung zu den Referenzwerten gleich stark reduziert wie die LF mit 94%. Der Anstieg zwischen dem ersten Tag und der Entlassung war signifikant ( $p < 0,04$ ).

Die HF korrelierte mit dem Serumspiegel der gefundenen Substanz ( $p < 0,004$ ).

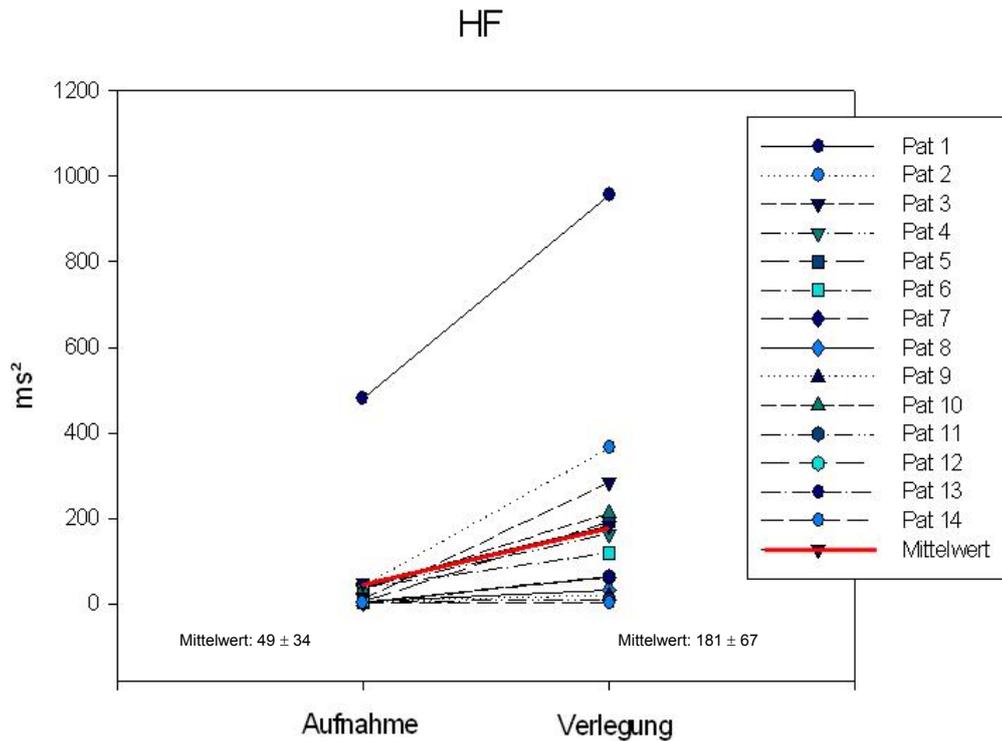


Abb. 23 Einfluss der akuten Intoxikation auf die HF bei 14 Patienten, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardfehler am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.6.4 LF/HF bei unterschiedlichen Serumspiegeln

Das Verhältnis sympathischer und parasympathischer Aktivität (LF/HF) zueinander wurde zunächst insgesamt für alle Patienten erhoben.

Die Abbildung 24 zeigt für die Gesamtgruppe einen uneinheitlichen Verlauf von Aufnahme bis zur Verlegung. Der Mittelwert bei Aufnahme betrug  $1,9 \pm 0,35$  und stieg auf  $3,1 \pm 0,58$  bei der Verlegung: drei Patienten zeigten eine Abnahme, sechs eine Zunahme und drei Patienten nahezu keine Veränderung. Die Änderungen waren nicht signifikant. Es lag keine Korrelation mit dem Serumspiegel vor.

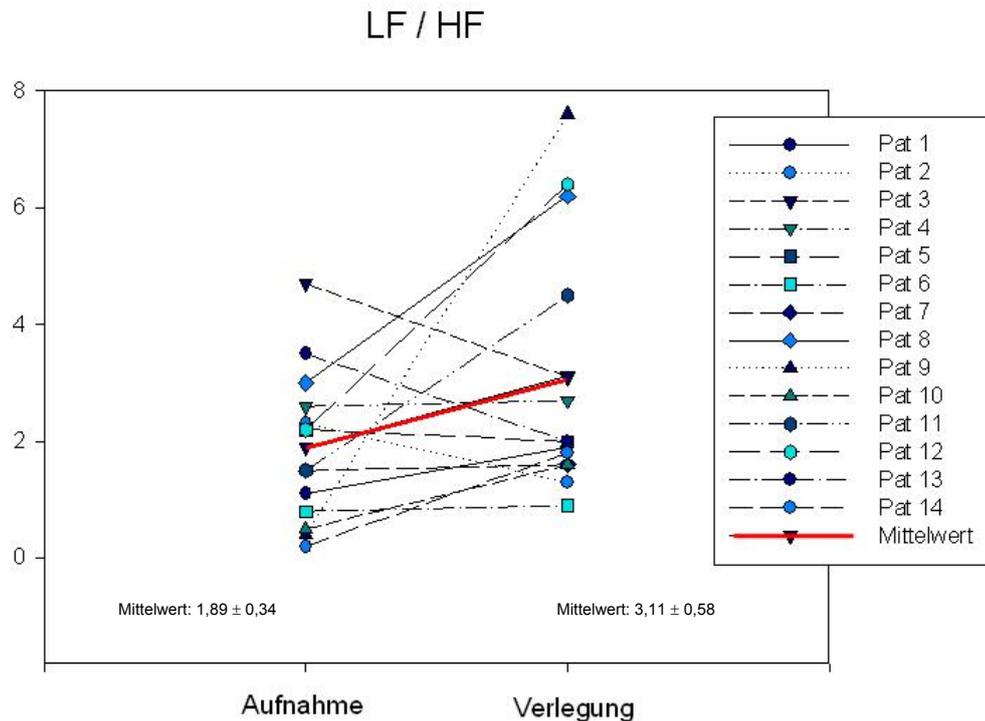


Abb. 24 Einfluss der akuten Intoxikation auf die LF/HF bei 14 Patienten, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardfehler am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.7 Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Zur Differenzierung zwischen leichter und schwerer Intoxikation wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Gruppe 1 (Patient 1-7) mit leichter Intoxikation und Gruppe 2 (Patient 8-14) mit schwerer Intoxikation.

Als Ausdruck für die "sympathovagale Balance" in der vegetativen Ansteuerung des Herzens (vegetative Tonuslage) unter TCA wurde der LF/HF-Quotient in beiden Gruppen bestimmt.

Die Gruppen wurden miteinander verglichen. Die Ergebnisse werden im Folgenden grafisch dargestellt.

#### 3.7.1 Gleichgewicht LF/HF bei leichter und schwerer Intoxikation

Wegen der Unterschiede im Verlauf überprüfte ich, ob möglicherweise ein Zusammenhang mit dem Schweregrad der Intoxikation bestehen könnte. Auffälligerweise war der LF/HF-Quotient im Mittel bei weniger starker Intoxikation von Aufnahme bis Verlegung wenig verändert. Hingegen stieg der Quotient bei starker Intoxikation signifikant an ( $p < 0,05$ ). Diese Entwicklung war bis auf die Intoxikation mit Clomipramin (nicht selektiver Serotonin-Re-uptake-Inhibitor) einheitlich feststellbar (TCA-Substanzen). Es lag keine Korrelation mit dem Serumspiegel vor.

### LF / HF leichte Intoxikation

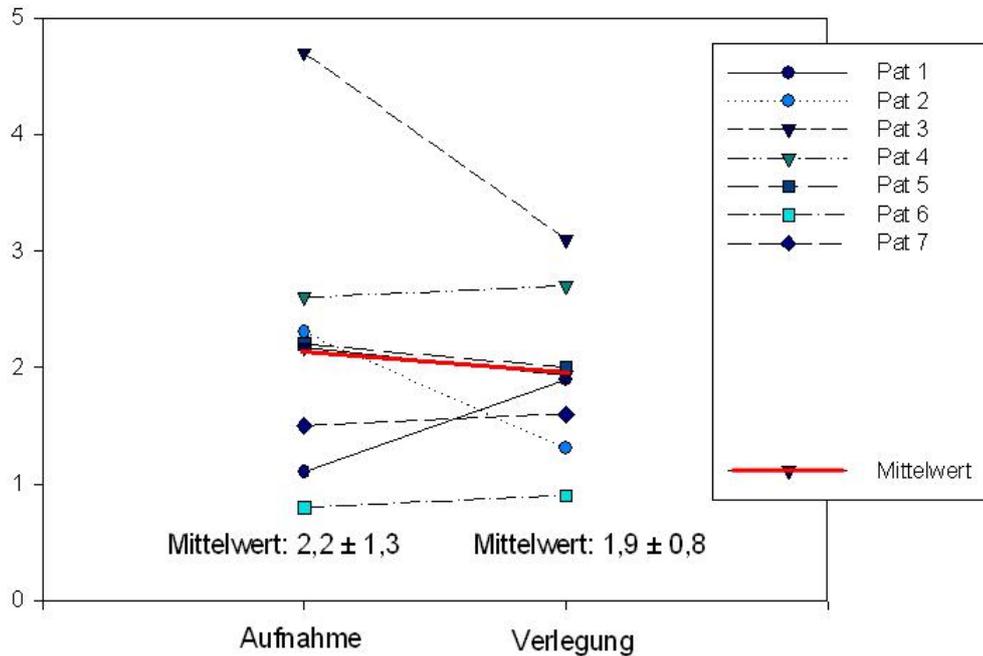


Abb. 25 Einfluss der akuten Intoxikation auf die LF/HF bei 7 Patienten mit leichter Intoxikation, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardabweichung am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.7.2 LF/HF bei schwerer Intoxikation

Hier lag der Quotient eindeutig höher als bei leichter Intoxikation.

Der Mittelwert des Quotienten LF/HF nahm vom Aufnahmezeitpunkt bis zum Zeitpunkt der Verlegung um 169% zu. Im Gegensatz hierzu waren die Mittelwerte des LF/HF-Quotienten in der Gruppe mit niedriger TCA-Intoxikation weitgehend unverändert (Abnahme um 14%).

### LF / HF schwere Intoxikation

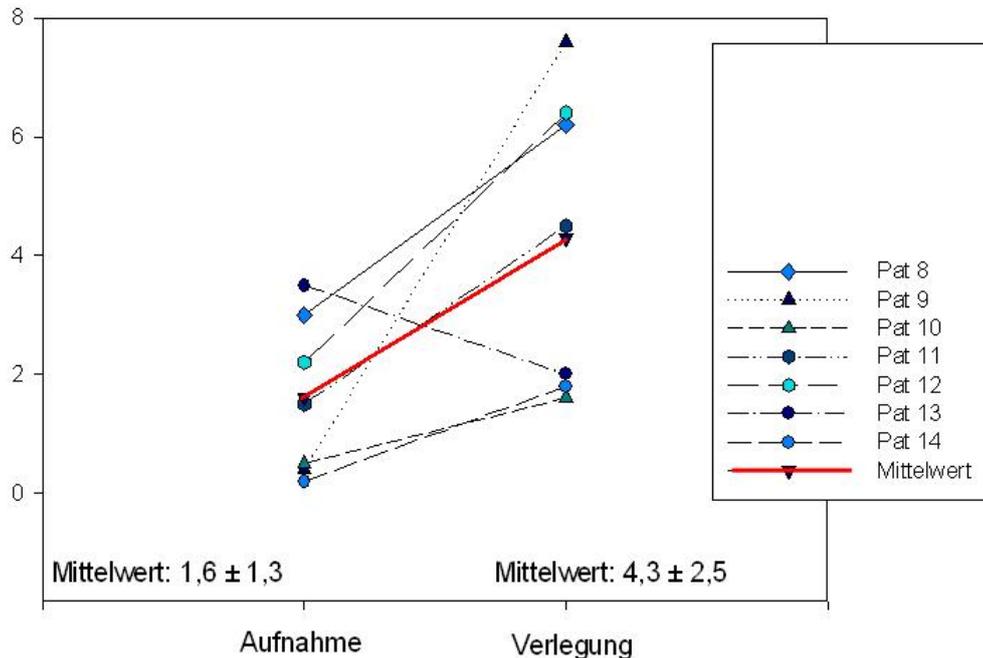


Abb. 26 Einfluss der akuten Intoxikation auf die LF/HF bei 7 Patienten mit schwerer Intoxikation, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardabweichung am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.7.3 Normalized LF-Power (LFnu)

In Analogie zum Darstellungsverfahren von LF/HF mit absoluten Werten habe ich nach der Sympathikus-Aktivierung mit LFnu ( $LFnu = LF / (LF + HF) \times 100$ ) in Abhängigkeit vom Intoxikationsgrad gesucht. Bei schweren Intoxikationen mit einer starken Suppression der TP stieg in 5 von 6 Fällen die LFnu überraschenderweise deutlich an. Einen abweichenden Verlauf zeigte der Patient mit Clomipramin-Intoxikation (Patient 13). Der Mittelwert der LFnu für das gesamte Patientenkollektiv nahm um 21% zu. Das Signifikanz-Niveau wurde nicht erreicht. Bei leichter Intoxikation veränderte sich die LFnu, wie bereits bei dem LF/HF-Quotienten dargestellt, gering. Bei schwerer Intoxikation nahm demgegenüber der Mittelwert der LFnu um 48% zu. Der Anstieg bei schwerer Intoxikation zwischen dem ersten Tag und der Entlassung war signifikant ( $p < 0,013$ ). Betrachtet man die Veränderungen bei den einzelnen Patienten der schweren Intoxikationsgruppe so fällt auf, dass nur bei einem Patienten (Clomipramin-Intoxikation) ein Abfall gemessen wurde.

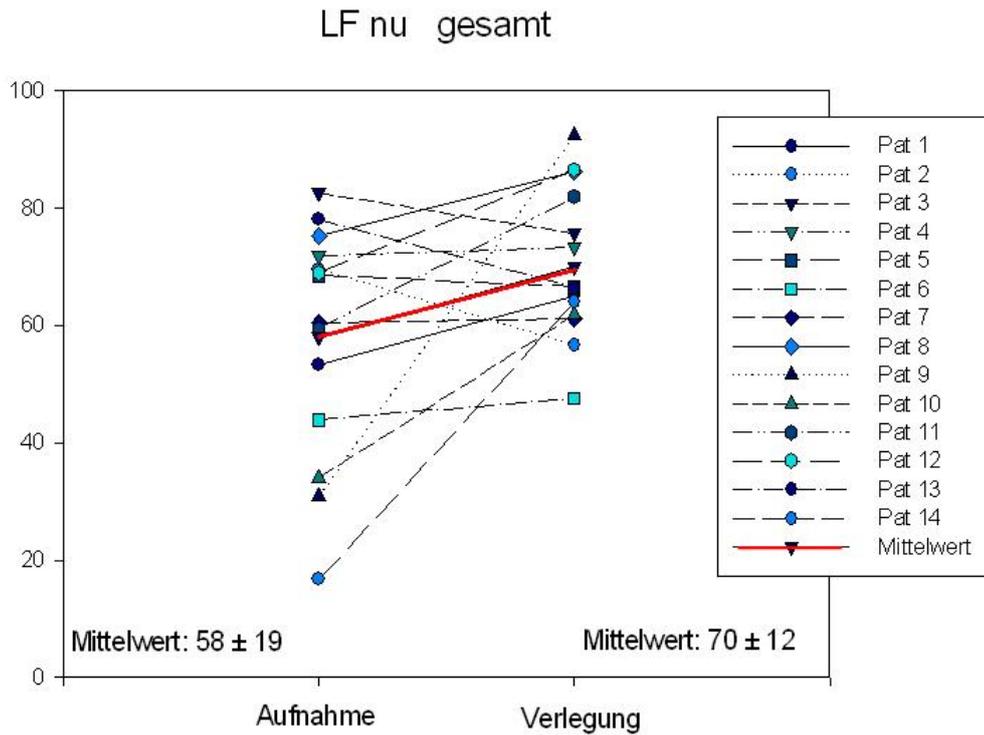


Abb. 27 Einfluss der akuten Intoxikation auf die LFnu bei 14 Patienten, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardabweichung am Aufnahme- und Verlegungstag

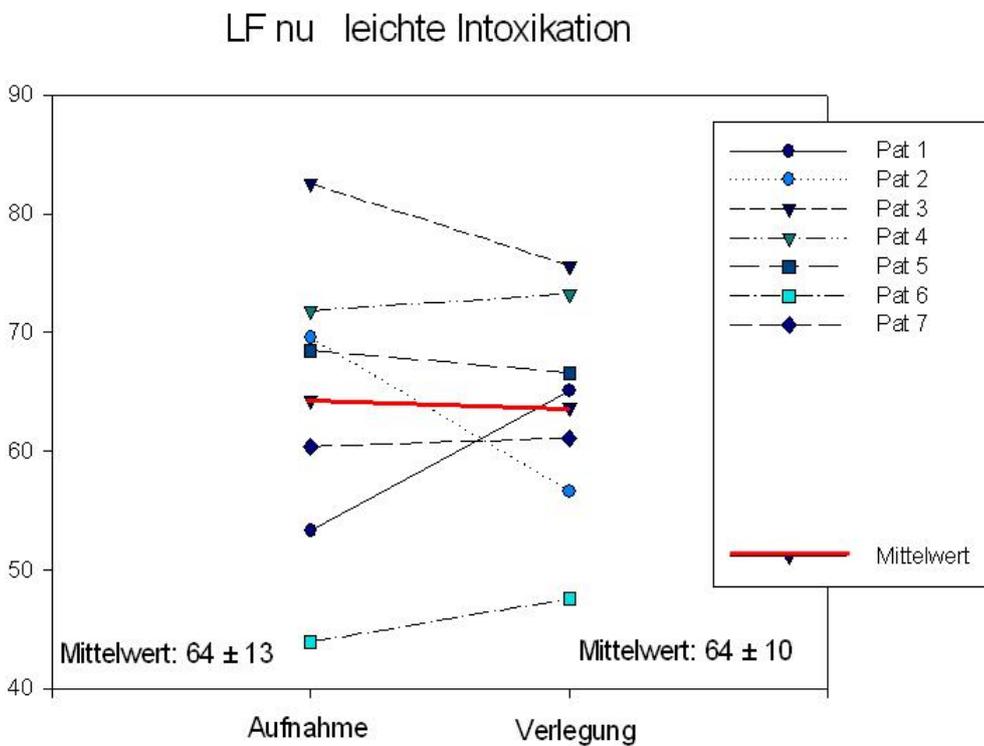


Abb. 28 Einfluss der akuten Intoxikation auf die LFnu bei 7 Patienten mit leichter Intoxikation, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardabweichung am Aufnahme- und Verlegungstag

## LF nu schwere Intoxikation

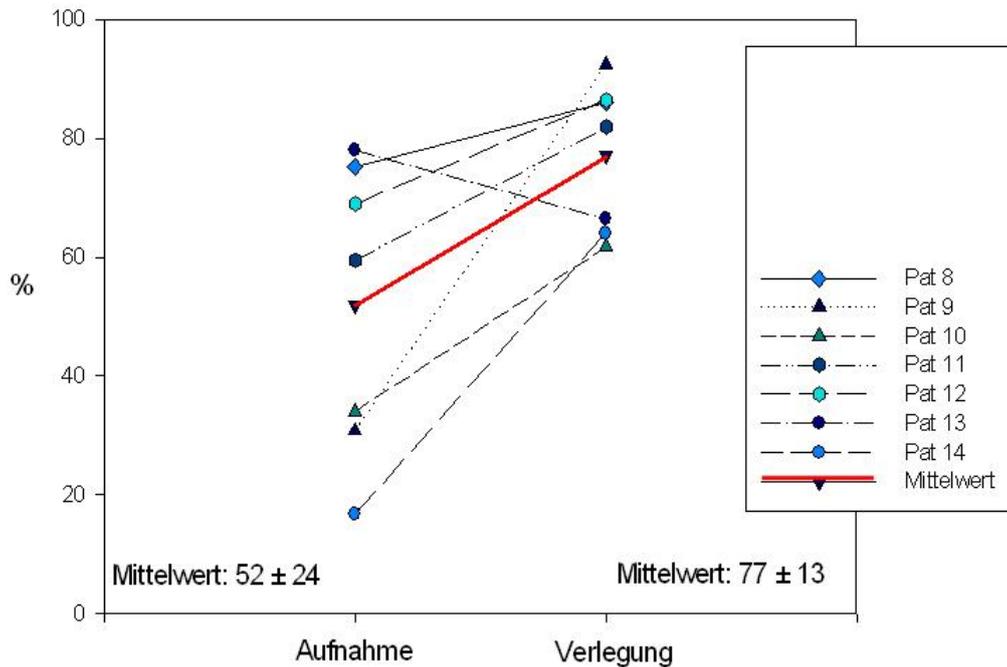


Abb. 29 Einfluss der akuten Intoxikation auf die LFnu bei 7 Patienten mit schwerer Intoxikation, dargestellt sind Einzelmesswerte, Mittelwerte und Standardabweichung am Aufnahme- und Verlegungstag

### 3.8 Prozentualer Anstieg der HRV-Parameter im Verlauf

Alle gemessenen HRV-Parameter wurden in unterschiedlichem Ausmaß unterdrückt. Die Globalparameter wie SDNN und Total Power wurden am stärksten unterdrückt, erholten sich aber auch am kräftigsten.

Bei der Entlassung/Verlegung stieg im Mittel die SDNN um 22%, rMSSD um 10,5%, SDANN um 22,55%, SDNN-index um 15%. Die Total Power stieg um 43%, die LF um 31% und die HF um 16% an.

Eine korrespondierende Steigerung der sympathischen und parasympathischen Aktivitäten wurde nicht beobachtet. Die parasympathischen Anteile blieben länger und stärker unterdrückt als die sympathischen Anteile. Die hochfrequenten Anteile (HF) erreichten bei Verlegung nur 21% der Referenzwerte, hingegen erreichten die niederfrequenten Anteile (LF) 37%. Es kam bei allen Patienten zu einem statistisch signifikanten jedoch unterschiedlich stark ausgeprägten Anstieg der HRV-Parameter nach 4 Tagen im Vergleich zum Aufnahmetag. Bei Verlegung waren noch bei 13 von 14 Patienten die Werte stark unterhalb der Norm.

Statistisch zeigte sich bis auf SDNN, TP, HF und LF keine Korrelation zwischen der Erhöhung der Plasmaspiegel und den übrigen Parametern.

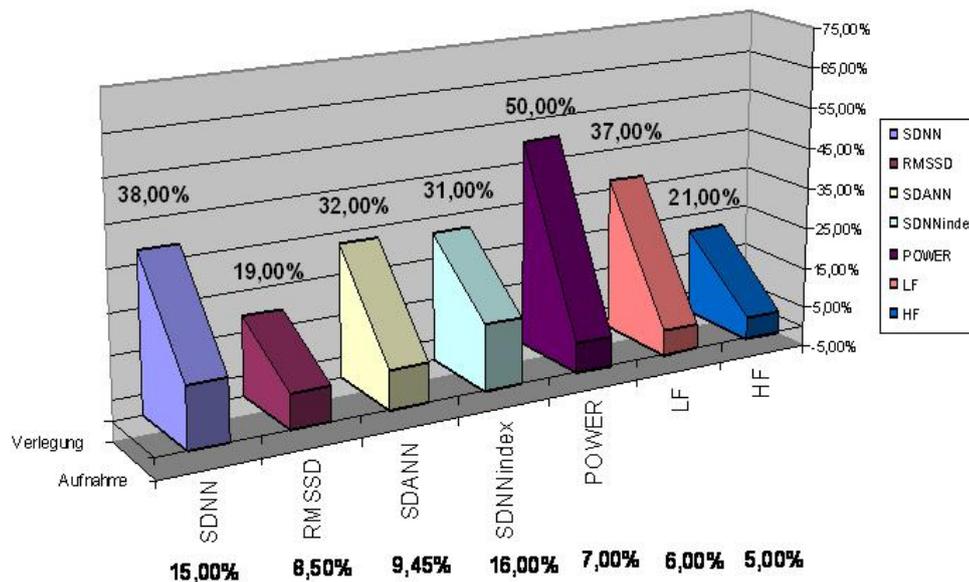


Abb. 30 Prozentualer Anstieg (Erholungsrate) der einzelnen HRV-Parameter von der Aufnahme bis zur Verlegung

Aus der Abbildung 30 geht hervor, dass die Globalparameter die größte Normalisierungstendenz gezeigt haben, z.B. die TP um ca. 50%. Von den statistischen Werten haben sich die SDANN und der SDNN-index fast gleichmäßig erholt. Im Gegensatz war die Erholung von rMSSD verlangsamt. Bei den einzelnen Anteilen der Spektralanalyse zeigt die LF eine stärkere Erholung als die HF.

### 3.9 Fallbeispiele pathologischer HRV-Befunde

#### 3.9.1 HRV-Veränderungen unter TCA-Intoxikation

Die typischen Muster der HRV Veränderungen bzw. der Parameter der Zeitbereichsanalyse unter toxischen TCA-Dosen (Patientin Nr. 6, 28 Jahre, Intoxikation mit 1,3g Doxipin) sind in Abbildung 31 dargestellt.

Bei Aufnahme bestand ein hohes kardiales Risiko bei einer gemessenen SDNN von 37ms. Der zirkadiane Tag-Nacht-Rhythmus war aufgehoben.

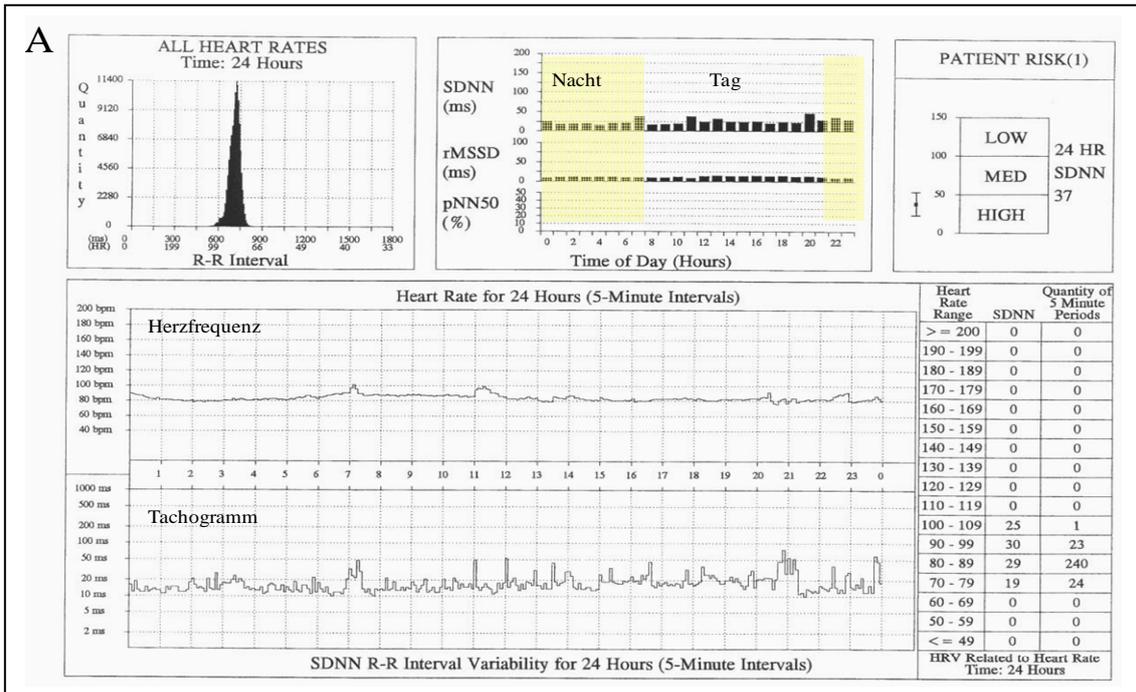


Abb. 31 Aufnahmebefund einer 28 Jahre alten Patientin mit TCA-Intoxikation.

Dargestellt sind das Histogramm, der Trend der mittleren Herzfrequenz und das Tachogramm. SDNN, und rMSSD sind grafisch dargestellt, die pNN50 war nicht messbar

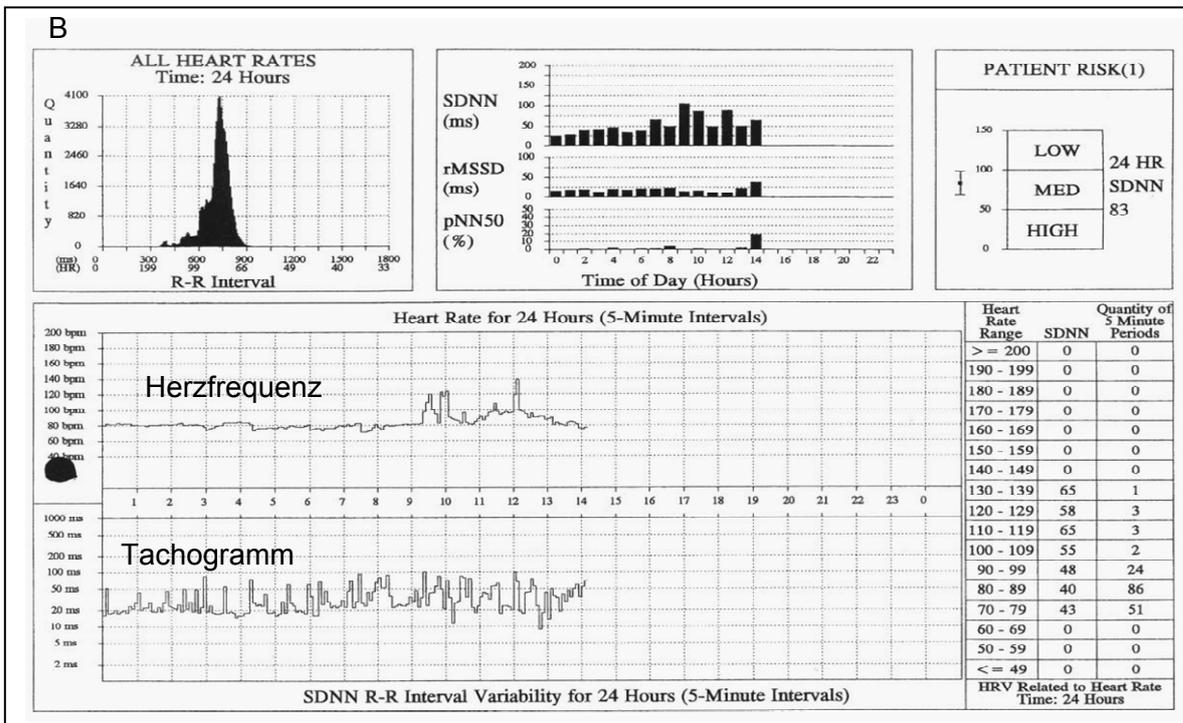


Abb. 32 Verlegungsbefund nach drei Tagen auf der Intensivstation

Bei Verlegung (B) nach drei Tagen deutliche Verbesserung der HRV-Parameter. Die SDNN wurde jetzt mit 83ms registriert.

### 3.9.2 Ausschluss-Diagnostik mit Hilfe der HRV

An Hand zweier Beispiele wird exemplarisch die Möglichkeit einer Ausschlussdiagnose bei TCA-Intoxikation vorgestellt (Drug-Ausschluss-Diagnose).

Zur Notfallaufnahme kamen gleichzeitig zwei Ende 30jährige befreundete Patientinnen mit der Einweisungsdiagnose: „Akute Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva in suizidaler Absicht“.

Fall 1:

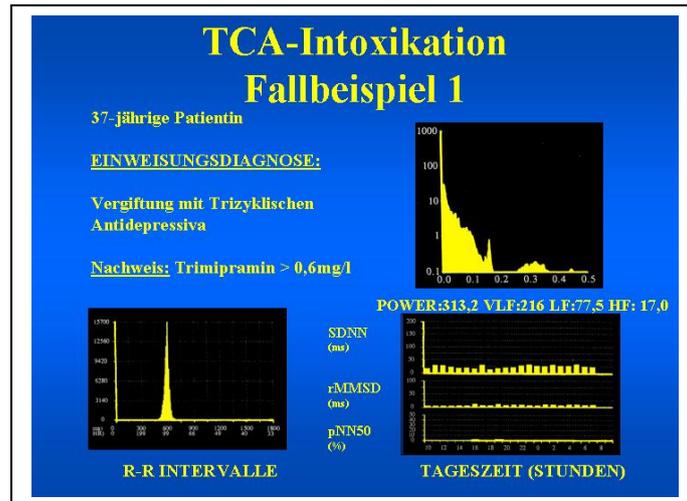


Abb. 33 Aufnahmebefund einer akuten TCA-Intoxikation mit Toxizitätsnachweis

Bei der Patientin 1 zeigte sich eine deutliche HRV-Minderung sowohl in der Zeit- als auch in der Frequenz-Domäne. Auffällig war die Reduktion im parasympathischen Hochfrequenzbereich zwischen 0.15 und 0.4 Hz.

Der toxikologische Trimipramin-Nachweis lag bei >0,6mg/l im Serum.

Fall 2:

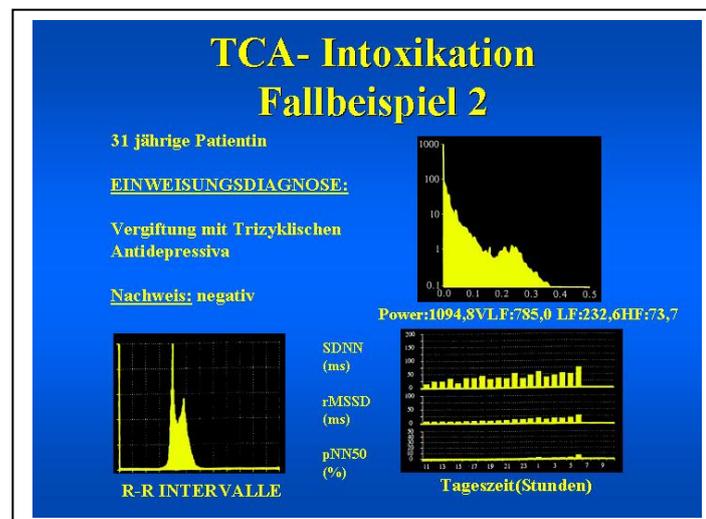


Abb. 34 Aufnahmebefund bei Verdacht auf TCA-Intoxikation ohne Toxizitätsnachweis

Bei der Patientin 2 mit gleicher Einweisungsdiagnose zeigte sich keine HRV-Minderung, sowohl in der Zeit- als auch in der Frequenz-Domäne.

Eine Intoxikation mit TCA konnte aufgrund der normalen HRV-Befunde ausgeschlossen werden. Der toxikologische Trimipramin-Nachweis gelang nicht.

### 3.9.3 Sympathovagale Balance und Arrhythmie

Zusätzliche Darstellung der LZ-EKG Auswertung der Firma ELA.

Die folgenden Abbildungen von Patient 11 zeigen in einer seriellen Aufzeichnung von Tag 1 bis Tag 3 die Entwicklung einzelner HRV-Parameter bei schwerer TCA-Intoxikation.

Intoxikation mit 9,2g Trimipramin und 7,4g Amitriptylin.

Am ersten Tag (Abb. 35) (dreieinhalb Stunden nach Aufnahme) zeigte sich ein „strichartiges“ Histogramm, welches für eine totale Blockade des kardialen ANS spricht (ähnliche Bilder findet man bei schwersten zerebralen Schädigungen). In der Spektralanalyse waren alle Anteile extrem unterdrückt.

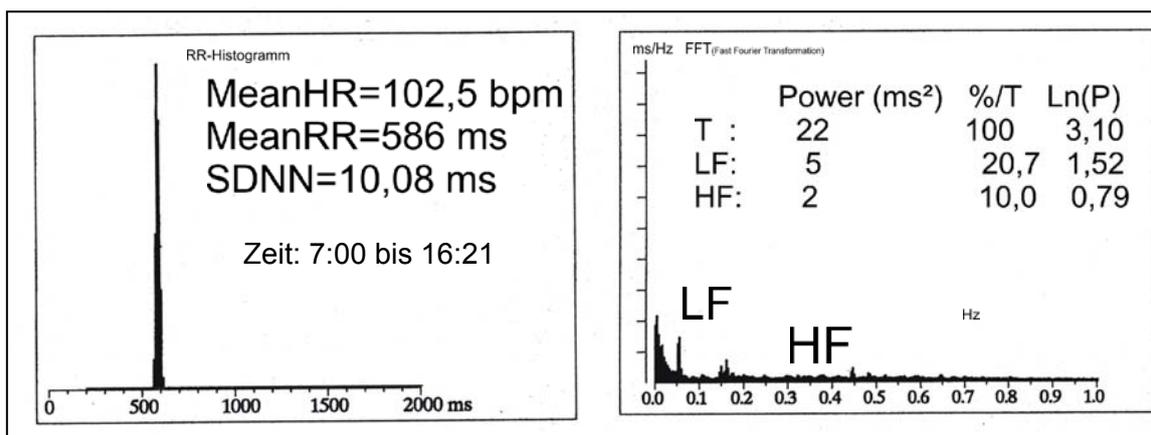


Abb. 35 Aufnahmebefund einer akuten TCA-Intoxikation mit Histogramm und Spektralanalyse

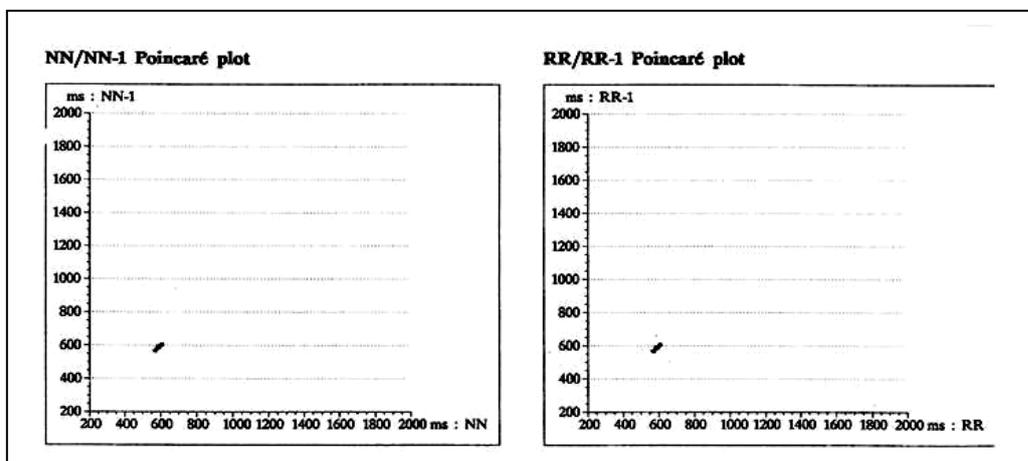


Abb. 36 Poincaré-Plot bei Aufnahme mit akuter TCA-Intoxikation

Der Quotient LF/HF betrug 2,7. Mit dem aufzeichnenden System von ELA waren die Poincaré-Plots (Abb. 36) nur als kurze Striche zu erkennen.

Am zweiten Tag (Abb. 37 und 38) zeigten sich eine leichte Verbreiterung des Histogramms und gleichzeitig eine Zunahme einzelner Spektralkomponenten überwiegend im VLF-Bereich. Der LF/HF-Quotient zeigte einen Anstieg auf 3,8. Die Poincaré-Plots waren im Vergleich zum Aufnahmezustand verbreitert und verlängert. Bei der dreidimensionalen Darstellung der Spektrogramme im zeitlichen Verlauf zeigt sich ein deutlich supprimiertes HF-Band.

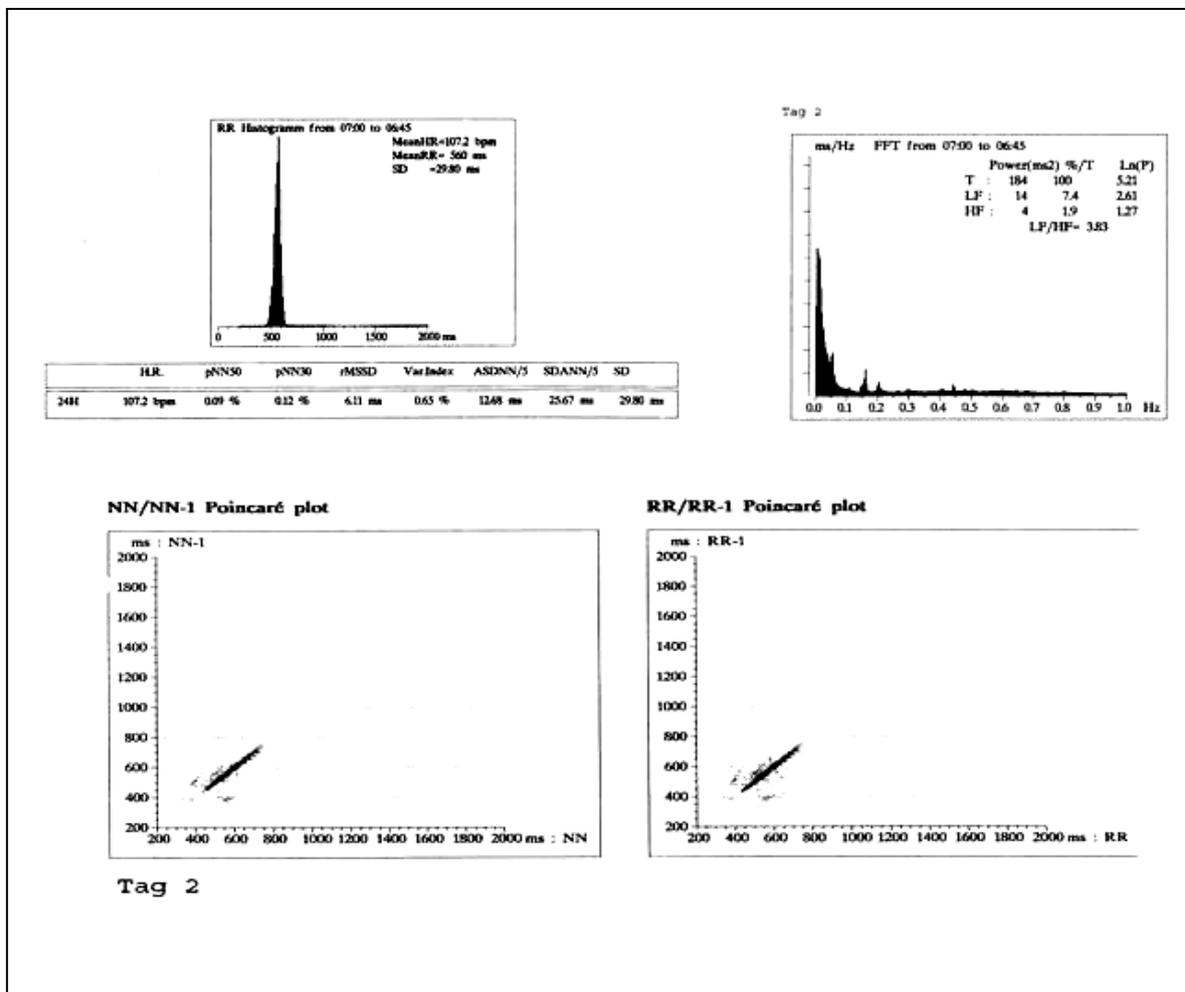


Abb. 37 Verlaufsbe fund von Histogramm, Spektralanalyse und Poincaré-Plot

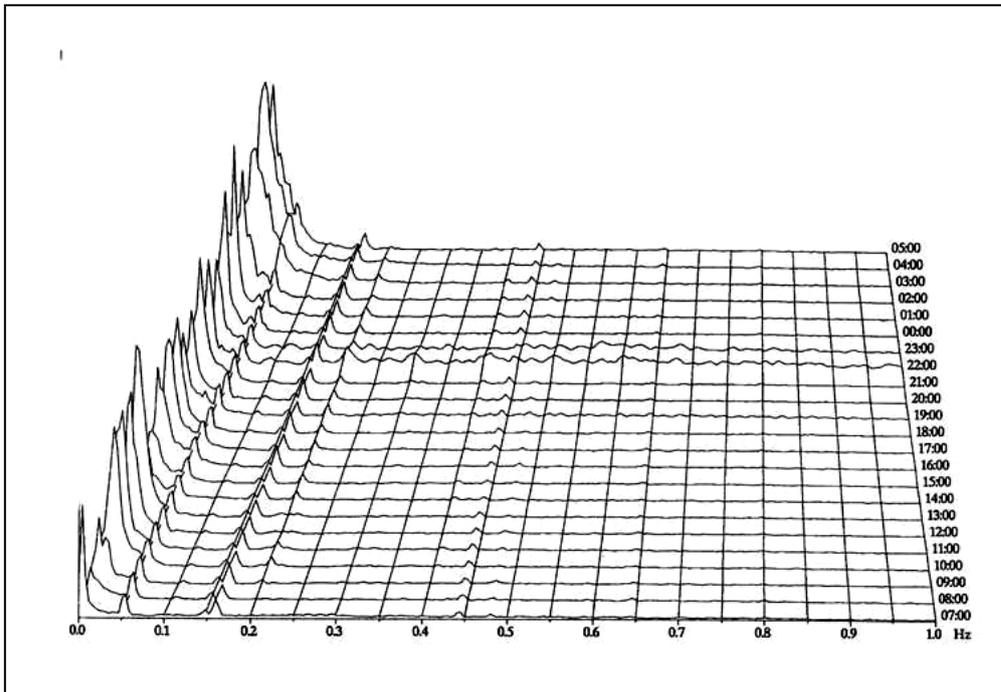
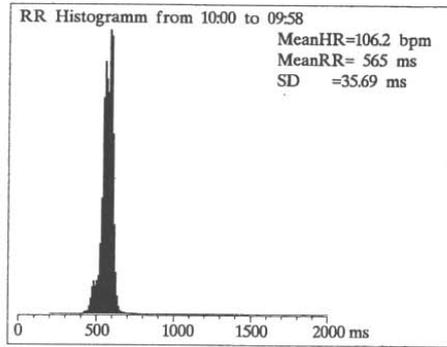


Abb. 38 Dreidimensionale Darstellung der Spektralanalyse über 24 Stunden

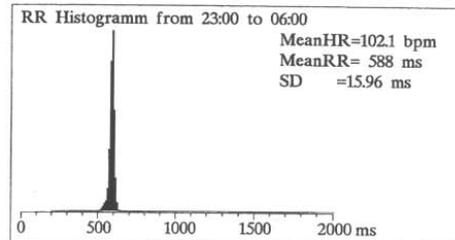
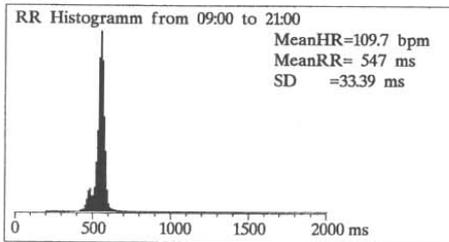
Am dritten Tag konnte eine Verbesserung im Histogramm und in der Frequenzdomäne beobachtet werden. Die Poincaré-Plots entsprachen dieser Besserung. In der dreidimensionalen Darstellung der Frequenzdomäne zeigt sich eine geringe Recovery im HF-Band. Das LF-Band zeigte sich zu dem gleichen Zeitpunkt schon vergleichsweise stärker erholt.

GLOBAL RESULTS

TAG 3

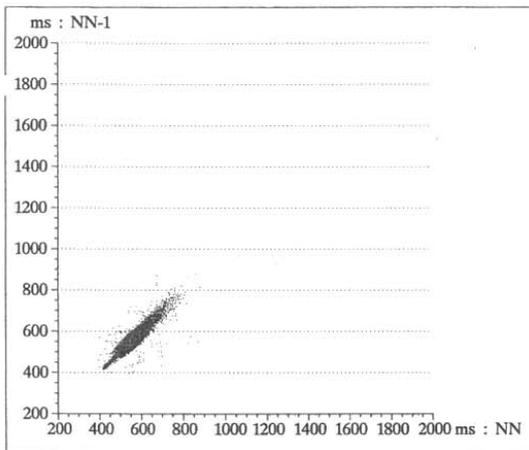


|     | HR.       | pNN50  | pNN30  | rMSSD    | Var.Index | ASDNN/5  | SDANN/5  | SD       |
|-----|-----------|--------|--------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| 24H | 106.2 bpm | 0.07 % | 3.62 % | 11.76 ms | 1.30 %    | 13.35 ms | 31.36 ms | 35.69 ms |



|       | HR.       | pNN50  | pNN30  | rMSSD   | Var.Index | ASDNN/5  | SDANN/5  | SD       |
|-------|-----------|--------|--------|---------|-----------|----------|----------|----------|
| DAY   | 109.7 bpm | 0.06%  | 6.99%  | 15.28ms | 1.93%     | 15.61ms  | 27.41ms  | 33.39ms  |
| NIGHT | 102.1 bpm | 0.09 % | 0.11 % | 6.33 ms | 0.63 %    | 10.12 ms | 11.69 ms | 15.96 ms |

NN/NN-1 Poincaré plot



RR/RR-1 Poincaré plot

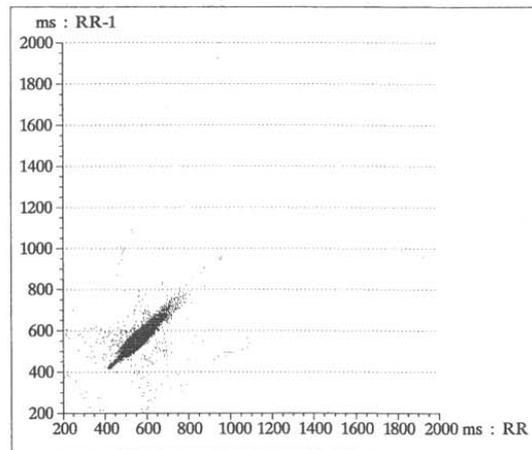


Abb. 39a Verlegungsbefund am dritten Tag nach akuter TCA-Intoxikation, Darstellung von Histogramm (24h und Tag und Nacht), Poincaré-Plot

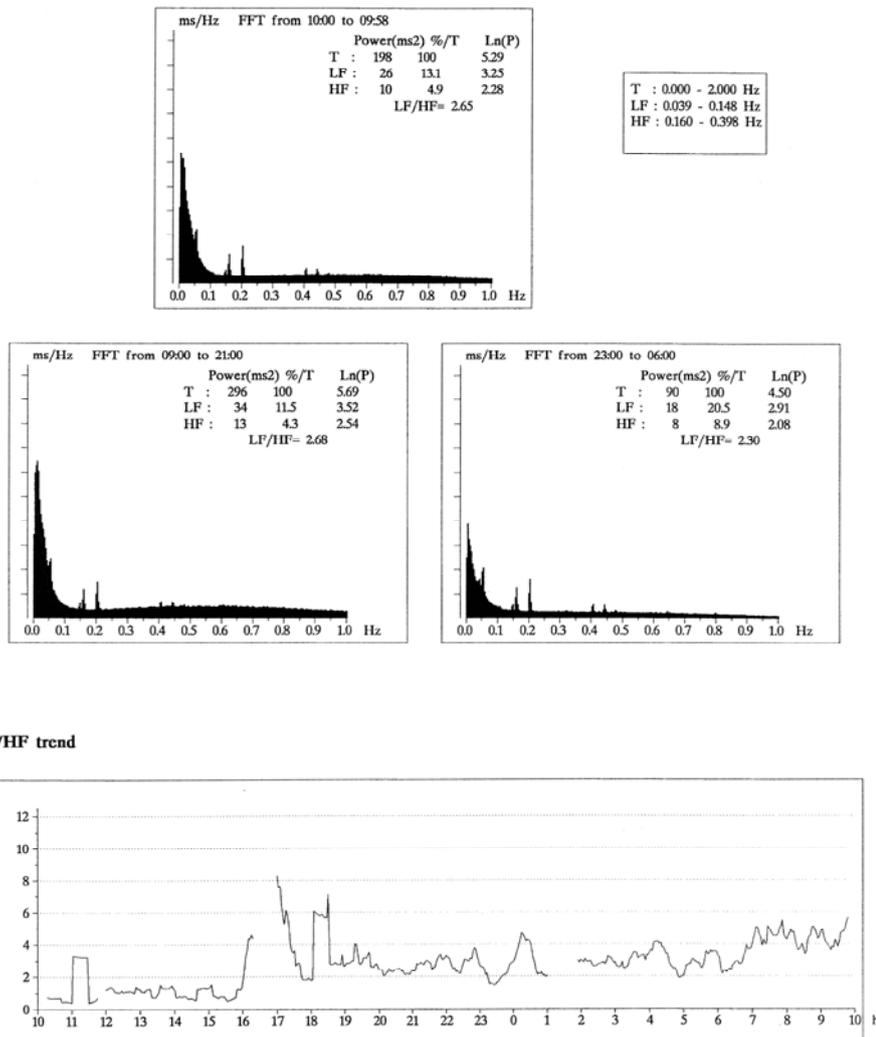


Abb. 39b Verlegungsbefund am dritten Tag nach akuter TCA-Intoxikation, Darstellung von Spektralanalyse (24h und Tag und Nacht) und LF/HF Trend

### 3.9.4 Autonome Modulation der Herzfrequenz unter TCA

Charakteristisches Beispiel für den Verlauf der Aktivität der LF- und HF-Komponenten sowie einer inkonstanten und unregelmäßigen Entwicklung in deren Verhältnis zueinander (LF/HF) bei einer schweren TCA-Intoxikation sind in Abbildung 40 dargestellt.

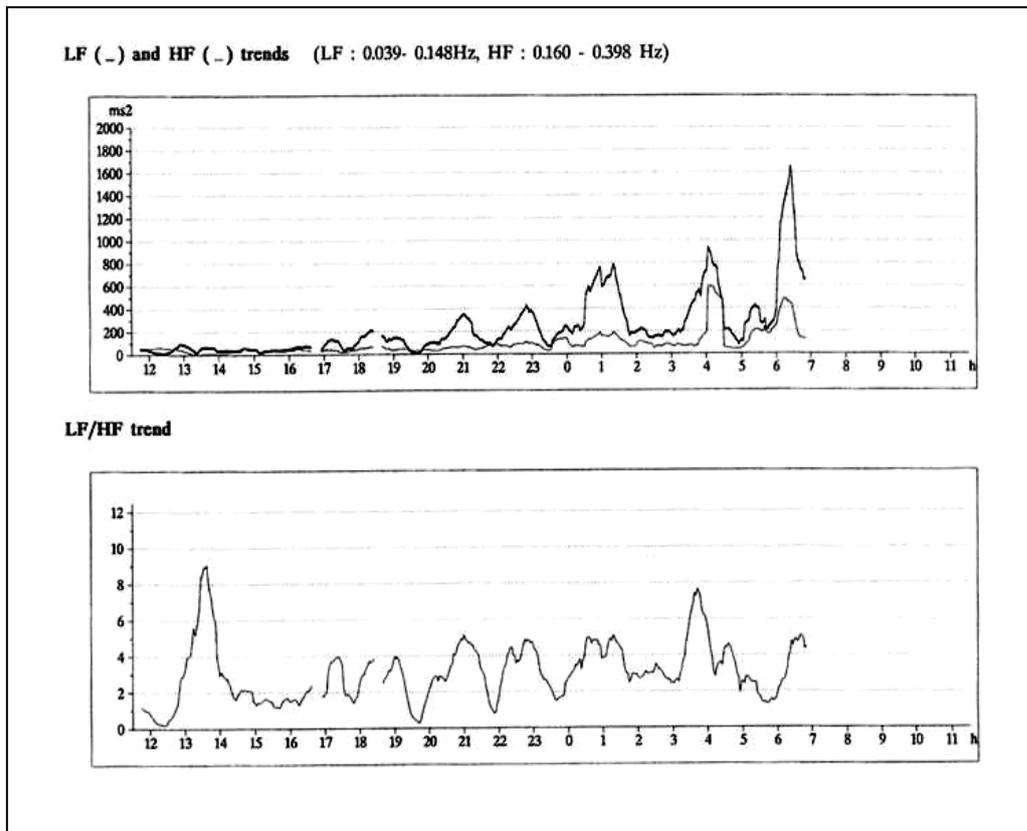


Abb. 40 Dynamik des sympathischen und parasympathischen Tonus',  
erkennbar an ständigen rhythmischen Veränderungen der LF und HF-Power im Zeitverlauf

Bei den absoluten Werten erkennt man, dass die HF auf die Veränderungen der LF auf verschiedene Art und Weise reagieren kann:

1. LF steigt, HF verändert sich kaum = LF/HF steigt
2. LF steigt, HF steigt ebenfalls = LF/HF verändert sich nur leicht
3. LF und HF steigen gleichzeitig (simultan) = LF/HF bleibt unverändert

Die Balance wird durch Erhöhung oder Erniedrigung einzelner Komponenten des ANS aufrechterhalten.

Dieses Verhalten verdeutlicht das Modulationsverhalten des ANS' unter TCA-Intoxikation.

### 3.9.5 Proarrhythmische Oszillationen des autonomen Tonus'

Der Nachweis einer sukzessiven wellenförmigen Zunahme des LF/HF Quotienten (Veränderung der sympathovagalen Balance) innerhalb von 24h, der gegen Ende des Ausschnitts zur Auslösung bzw. dem Auftreten einer Arrhythmie führte ist in der Abbildung 41 gut dokumentiert.

Bei einer kontinuierlichen Darstellung des LF/HF-Quotienten im Verlauf ist eine „zickzack“-förmige Oszillation zu erkennen, die ab 2 Uhr einen eskalationsartigen Anstieg des LF/HF-Quotienten zeigt. Diesem Anstieg folgt um 7 Uhr ein spontanes Auftreten einer passageren, selbstlimitierenden Kammertachykardie (SDNN <50ms).

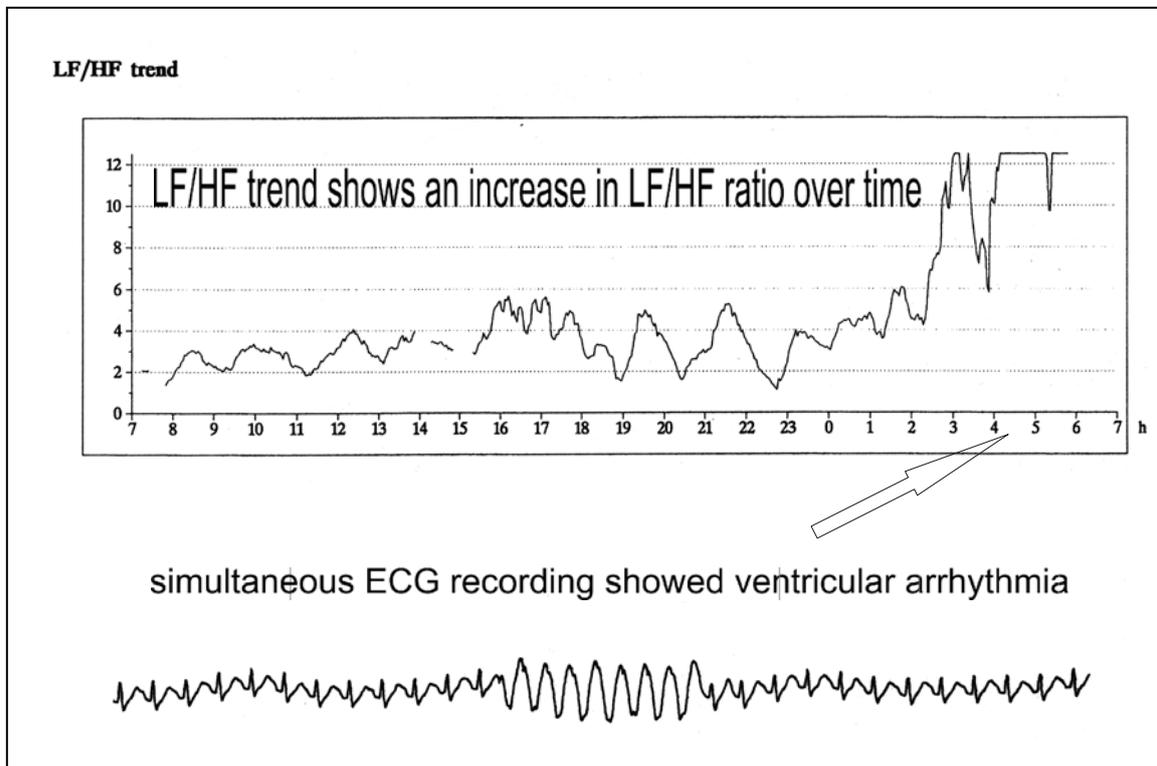


Abb. 41 Spontanes Auftreten einer passageren Kammertachykardie nach eskalationsartigem Anstieg des LF/HF-Quotienten

## 4 Diskussion

### 4.1 Geschichtlicher Hintergrund

Die Extraktion der physiologischen und klinischen Informationen, die in den Biosignalen wie Herzfrequenz und Blutdruck versteckt sind, ist ein wichtiges und faszinierendes Forschungsgebiet. Die noninvasive Einschätzung der physiologischen Parameter (Biosignale) eines Patienten ermöglicht, die Physiologie und die Pathophysiologie des zu erforschenden Systems mit minimaler Störung und Unannehmlichkeit zu studieren. Dieser Zugang kann uns helfen, den klinischen Zustand des Patienten auf der Intensivstation nicht invasiv abzuschätzen.

Eines der herausragenden und wichtigen Beispiele solcher Instrumente und das Thema dieser Arbeit ist die Analyse der Herzfrequenzvariabilität - die Schwankungen der augenblicklichen Herzfrequenz um seinen Mittelwert, die aus der Herz-Kreislauf-Steuerung resultiert. Dieses Phänomen ist bereits im 18. Jahrhundert beobachtet worden: von der Modulation des Pulses durch die Atmung wurde von Stephan Hales<sup>32</sup> berichtet und Schwankungen von Blutdruck und Puls mit einer Periode von ungefähr 10 Sekunden wurden von Sigmund Mayer 1876 beobachtet<sup>32</sup>. Akselrod und Mitarbeiter bestimmten 1981 dieses Phänomen mit Hilfe der Spektralanalyse der Herzfrequenz und bezogen die spezifische physiologische Bedeutung auf das spektrale Muster der Herzfrequenzvariabilität<sup>18</sup>. Akselrod fand das spektrale Muster der Herzfrequenzvariabilität eine Spitze, die um 0,1Hz zentriert ist und überwiegend eine Niederfrequenz-Herzfrequenzvariabilität (LF) mit Periode von 5-20s darstellt und eine zweite Spitze bei den höheren Frequenzen, zentriert um die Atemfrequenz (gewöhnlich 0,25Hz in den gesunden Erwachsenen), die die Modulation der HF durch Atmung reflektiert<sup>18</sup>.

### 4.2 Die Herzfrequenzvariabilität auf der Intensivstation

Meine Arbeit verfolgt zwei zentrale Fragestellungen. Einerseits wurden die anwendungsbezogenen Fragen der Analyse der Herzfrequenzvariabilität auf der Intensivstation überprüft:

- (1) inwieweit einige Indikatoren der Herzfrequenzvariabilität über eine Routineüberwachung auf der Intensivstation zusätzliche Informationen zu bestimmten Intensiverkrankungen liefern

(2) inwieweit die akuten Erkrankungen wie Vergiftungen mit TCA einen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität bzw. das kardiale ANS auch bei nichtprimär kardialen Erkrankungen ausüben

In Anbetracht der Erkenntnis, dass das ANS einen wichtigen Effekt auf das klinische Outcome kritisch kranker Patienten hat, fällt auf, dass die Überwachung des ANS verglichen mit den sonstigen Monitoringverfahren der Intensivmedizin noch nicht etabliert ist<sup>33</sup>.

Die Bedeutung des ANS und der HRV-Analyse bei kardialen neurogenen Erkrankungen spiegelt sich eindrucksvoll in zahlreichen Publikationen wider. Dahingegen sind unsere Kenntnisse über das kardiale ANS bei internistischen Intensivpatienten noch immer spärlich.

#### **4.3 Verschiedene Ebenen der Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität**

Der Funktionszustand des Kreislaufs wird von Rezeptoren an verschiedenen Stellen des kardiovaskulären Systems (z.B. Pressorrezeptoren) ständig kontrolliert. Die Impulse dieser Rezeptoren verlaufen afferent zu Strukturen in der Medulla oblongata. Von diesen Kreislaufzentren verlaufen Impulse teilweise in efferenten Fasern zurück zu den Effektoren im Herz-Gefäßsystem und teilweise zu anderen Strukturen im ZNS, die u.a. auch an der Steuerung von neurohormonal-humoralen Mechanismen im Dienst der Kreislaufregulation beteiligt sind.

Der Sinusknoten als Effektorglied kann in diesen Regelkreis miteinbezogen werden, was in Herzfrequenzvariabilitätsänderung als Effektorantwort auf bestimmte Einflüsse erkannt werden kann. Die HRV beschreibt quantitativ die klinischen Symptome durch einen Ausfall bzw. Verminderung der einzelnen Spektralkomponenten der HRV (z.B. verminderte Vagusaktivität bei Diabetes mellitus).

Anhand einer Vielzahl von Untersuchungen, z.B. mittels pharmakologischer Beeinflussung des vegetativen Nervensystems (z.B. Blockade des Parasympathikus durch Atropin), durch Lagewechsel oder mittels Atemmanövern, konnten einzelne Oszillationen den Herzfrequenz modulierenden Einflüssen respiratorischer, thermoregulatorischer und vasomotorischer Prozesse zugeordnet werden.

Die Wärmeregulation, das Renin-Angiotensin-System, der Baroreflex, die Atmung u.a. sind an diesem komplexen Vorgang beteiligt. Jedes dieser Systeme übt einen Einfluss aus, der das Gesamtbild der RR-Variabilität nur periodisch verändert. Die Dauer wird dabei von den spezifischen Merkmalen des entsprechenden Systems bestimmt. Die Analyse der Dauer (z.B. 10-s-Rhythmus oder 4-s-Rhythmus) zeigt daher allgemein gesprochen den Ursprung und den Umfang der ANS-Aktivität.

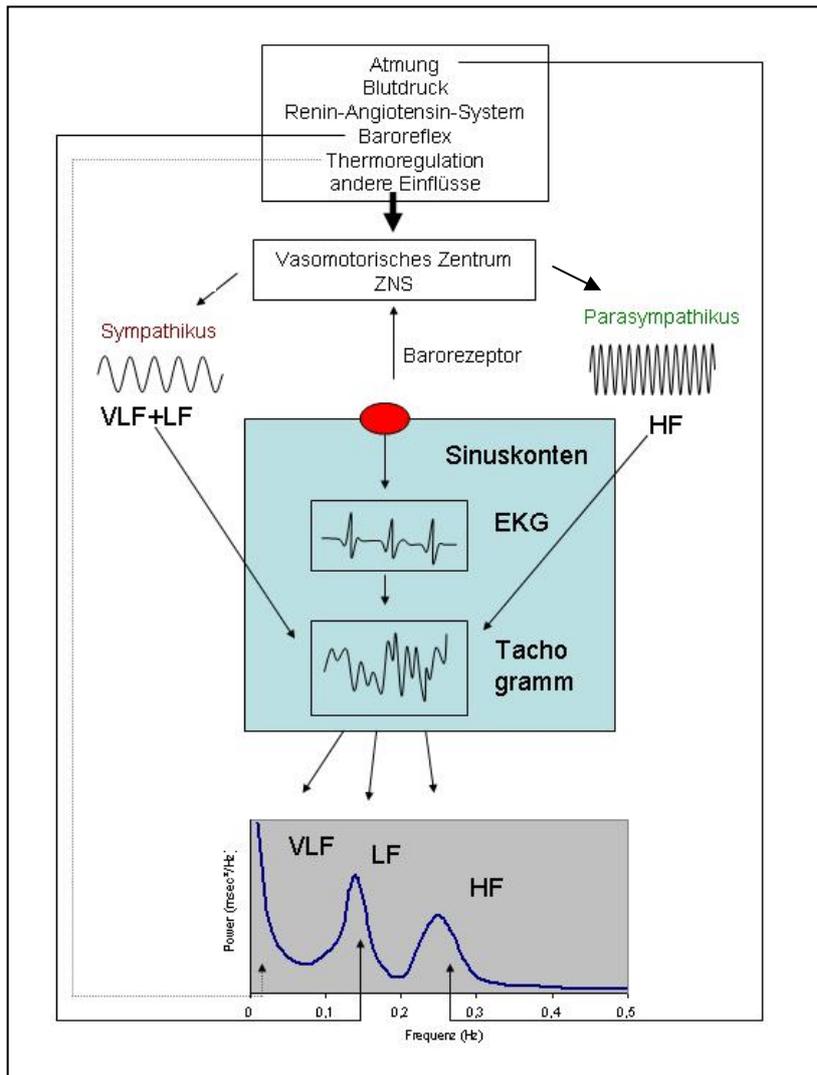


Abb. 42 Entstehung der Herzschlagvariabilität (HRV) Vereinfachte Darstellung der Interaktion zwischen ZNS, Sinusknoten und Barorezeptoren Netz (N.s. = Nodus sinuatrialis, Sinusknoten; ZNS = zentrales Nervensystem; ANS = autonomes Nervensystem). Die Sinuskurven symbolisieren idealisiert die Aktivitätsschwankungen unterschiedlicher Frequenzen von Parasympathikus und Sympathikus. Sie modulieren maßgeblich die autonome Taktfrequenz des Sinusknotens, woraus ein unregelmäßiger Herzschlag (=HRV) resultiert. Verändert nach McCraty et al.<sup>34</sup>.

#### 4.4 Diagnose und Überwachung der Arzneimittelvergiftung

Ein besonderes Problem der Notfallmedizin und insbesondere konservativer Intensivmedizin ist es eine rasche und präzise Diagnostik der Intoxikationsschwere, die Erstellung einer Prognose, sowie eine gezielte Behandlung einzuleiten. Pro Jahr ereignen sich in Deutschland nach Schätzung der Senatskommission für klinische-toxikologische Analytik der Deutschen Forschungsgemeinschaft 200.000 behandlungsbedürftige

Vergiftungen. Nur in wenigen Fällen kann man aus den klinischen Symptomen einer Vergiftung auf den Giftstoff schließen. Die Schnelltests setzt man hauptsächlich als grob orientierende Vortests ein. Ansonsten dient heute die Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) und die Flüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie (LC/MS) als Standard zur Giftidentifizierung<sup>35, 36</sup>.

Nachdem die methodischen Voraussetzungen geschaffen wurden und ich routinemäßig automatisch auf unserer Intensivstation online täglich die Funktion des autonomen kardialen Nervensystems auswerten konnte, setzte ich die HRV zur Abschätzung des Intoxikationschweregrades und zur Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit akuter Intoxikation durch trizyklische Antidepressiva ein.

#### **4.5 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse bei akuter TCA-Intoxikation**

Der erste Bericht über diverse Nebenwirkungen bei Intoxikationen mit TCA stammt aus dem Jahr 1959<sup>37</sup>. In Deutschland gehört die TCA-Vergiftung mit schwerem zentralem und peripherem anticholinergem Syndrom zu den häufigen und schwerwiegenden Vergiftungsnotfällen<sup>38</sup>.

Etwa 20 % der Intoxikationstodesfälle stehen im Zusammenhang mit Vergiftungen durch Antidepressiva, vorwiegend durch TCA<sup>39</sup>.

Eschweiler et al. 2002 empfiehlt den Einsatz der HRV besonders bei jungen Menschen ohne hohe Comorbidität und noch intaktem ANS, um das relevante Risiko der kardialen Ereignisse (Arrhythmien) zu minimieren<sup>40</sup>.

Bisher existieren nur klinische Studien über Auswirkungen auf die Herzfrequenzvariabilität bei therapeutischer Dosierung der TCA<sup>9, 10</sup>.

Nach Rechlin et al. (1998) könnte uns die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse helfen, somatische Störungen und psycho-physiologische Reaktionen im Rahmen psychischer Erkrankungen zu erfassen und autonome Nebenwirkungen einer Psychopharmakotherapie hochempfindlich zu detektieren<sup>41, 42</sup>.

Silke et al (2002) hat mittels der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse unter TCA-Therapie einen „Kardiotoxischen Index“ entwickelt, mit dessen Hilfe man nach Gabe von Antidepressiva und Clozapine den kardiotoxischen Effekt vermindern konnte<sup>43</sup>.

Bei schweren Intoxikationen mit TCA wurde bis jetzt nur eine Oberflächen-EKG-Kontrolle vorgenommen. Eine visuelle Kontrolle der Herzfrequenzvariabilität zu dem Oberflächen-EKG bei Vergiftung mit Medikamenten fehlt bis jetzt.

#### **4.6 Wirkungsweise der trizyklischen Antidepressiva**

Bei der neurobiologischen Wirkung der trizyklischen Antidepressiva muss man einerseits die Effekte auf die verschiedenen Transmittersysteme und andererseits die chronischen und die akuten Wirkungen differenzieren.

Die vegetativen und kardialen Nebenwirkungen sind wohl die häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva.

Seit der Einführung von Imipramin im Jahre 1959, das 1957 synthetisiert wurde, gewinnen die trizyklischen Antidepressiva und in neuerer Zeit auch die atypischen Antidepressiva bei psychiatrischen Erkrankungen zunehmend an Bedeutung in der Pharmakotherapie affektiver Störungen. TCA wie Amitriptylin, Imipramin (und deren aktive Metabolite Nortriptylin und Desipramin), Clomipramin, Doxepin, Trimipramin und polyzyklische Antidepressiva wie Bupropion, Maprotilin, Mirtazepin und Nefazadon blockieren im ZNS die präsynaptische Wiederaufnahme von Monoamin-Neurotransmittern, vor allem von Noradrenalin und Serotonin, aber auch von Dopamin. Sie haben außerdem anticholinerge,  $\alpha$ -Rezeptor blockierende und chinidinartige (Klasse-I-Antiarrhythmika) Wirkung und blockieren selektiv die Histamin- und Monoaminrezeptoren<sup>44</sup>.

Der wesentliche Unterschied zwischen den alten und neuen Substanzen liegt in den zusätzlichen rezeptorantagonistischen Eigenschaften. Diese Eigenschaften sind verantwortlich für periphere und zentrale unerwünschte Wirkungen der alten Substanzen<sup>45</sup>.

Die älteren Antidepressiva werden trotz unterschiedlicher Wirkung und Nebenwirkung in zwei Gruppen nach ihren chemischen Strukturen eingeteilt, hingegen werden neue Antidepressiva entsprechend ihres pharmakologischen Effekts auf die Serotonin und/oder Noradrenalin Wiederaufnahmehemmung klassifiziert<sup>46</sup>.

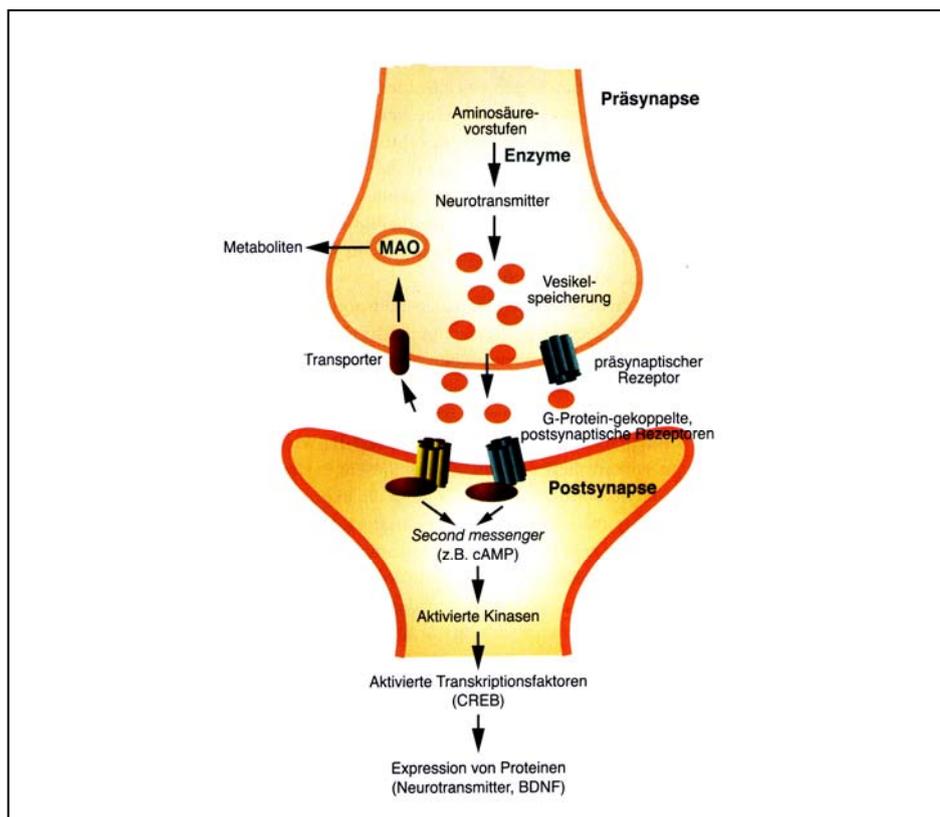


Abb. 43 Vereinfachtes Diagramm der Signaltransduktion, von der Synthese der Neurotransmitter bis zur Veränderung der Gen-Expression modifiziert nach Bondy 2004<sup>47</sup>

Die breite Anwendung dieser Medikamente führt jedoch zu einer rapiden Zunahme von schwer beherrschbaren suizidalen Intoxikationen, welche nach Mitteilung von Mach und Weileman (2002) 17 bis 23% aller durch Pharmaka hervorgerufenen Vergiftungen ausmachen<sup>48</sup>. Vor allem häufen sich die Berichte über arrhythmogene Wirkungen dieser Medikamentengruppe im toxischen Bereich und bei vorgeschädigtem Reizleitungssystem schon bei therapeutischen Dosen.

Bei TCA-Intoxikationen sind gehäuft als Notfallsituationen gefährliche kardiotoxische Komplikationen (Kammertachykardie, Kammerflimmern, Hypotension, Schock) zu erwarten.

In einer Vielzahl von Fallberichten sind demzufolge Todesfälle beschrieben worden. Deshalb ist eine intensivmedizinische Überwachung und Therapie bei solchen Patienten erforderlich<sup>48-50</sup>.

Trizyklische Antidepressiva (TCA) werden nicht nur bei Depressionen, sondern auch zur Behandlung von malignen und nicht-malignen neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Bei den trizyklischen Antidepressiva (TCA) auf Basis der Wirkstoffe Amitriptylin (Saroten®) und Clomipramin (Anafranil®) werden neben einer Beeinflussung der

affektiven Schmerzwahrnehmung auch direkte analgetische Effekte diskutiert. Ihr Wirkmechanismus hierbei ist letztlich noch ungeklärt<sup>51</sup>.

Bei der insgesamt breiten TCA-Anwendung besteht noch eine verstärkte Gefahr einer suizidal motivierten Intoxikation<sup>52</sup>.

Das wesentliche Problem bei der Beurteilung der akuten TCA-Intoxikation stellt bisher das Fehlen von zuverlässigen Prädiktoren für die Schwere der Vergiftungen mit TCA und das Fehlen von Markern zum Verlaufs-Monitoring dar. Darüber hinaus unterliegt die Elimination von Imipramin aus dem Organismus einer ausgeprägten Variabilität, wodurch die interindividuell sehr unterschiedlichen Serumkonzentrationen bei der Messung der Spiegel zu finden sind. Sowohl die Demethylierung wie auch die Hydroxylierung sind großen interindividuellen Schwankungen unterworfen. Die Steady-state-Konzentrationen können sich bei gleicher oraler Dosis bei verschiedenen Patienten bis zu einem Faktor 50 unterscheiden<sup>53</sup>.

Deshalb hat sich die Serumspiegelbestimmung bei TCA-Intoxikation als Verlaufsparemeter als nicht zuverlässig erwiesen und ist außerdem nicht immer sofort verfügbar.

#### **4.7 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der TCA**

Auswirkungen und Folgen der kardiotoxischen TCA-Wirkungen sind Bestandteil umfassender Literatur. Deshalb sollen hier nur die wichtigsten Konsequenzen einer solchen Wirkung dargestellt werden<sup>54,55</sup>. Auf die Störungen des EKG bei TCA-Intoxikationen und dessen Bedeutung wurde bereits 1976 von Thorstrand et al hingewiesen<sup>56</sup>.

Die bekannten EKG-Merkmale wie QT-Verlängerungen und QRS-Verbreiterungen werden als Hauptindikatoren für die Risikostratifizierung fast überall gebraucht. Die kardialen Effekte können innerhalb von 6 Stunden, aber bei retardierten Medikamenten auch später, ohne prämonitorische Zeichen tödlich sein<sup>57</sup>. Bei niedrigen Dosen kann der EKG-Befund am Anfang normal sein, im Verlauf jedoch pathologisch werden. Deshalb wurde in der letzten Zeit der Wert der EKG-Indikatoren als eher gering eingeschätzt und nach neueren Methoden zur Überwachung der kardialen Nebenwirkungen gesucht<sup>57</sup>.

Intoxikationen mit TCA bedürfen deshalb der intensivmedizinischen Überwachung und Therapie<sup>52</sup>. Insbesondere kommt der Effizienz der sofortigen Therapie eine entscheidende Rolle zu, aufgrund neuer technischer Fortentwicklungen lässt sich aber heute die kardiale Überwachung durch das Online-Monitoring des kardialen autonomen Nervensystems mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse im Langzeit-EKG fast auf jeder Intensivstation erweitern. Aus diesem Grunde hat der Einsatz einer neuen diagnostischen

Überwachungsmethode wie der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse zur Beurteilung des kardialen ANS schon bei Notfallpatienten eine besondere Bedeutung. Ein langfristiges Ziel unseres Vorhabens ist es daher, mit der Herzfrequenzvariabilität eine bessere Prognose und Behandlung der Intensivpatienten zu erzielen.

Die TCA-assoziierten Herzrhythmusstörungen schaffen besondere Gründe, akute Intoxikation mit TCA, oft bei jungen Menschen ohne hohe Comorbidität und noch intaktem ANS, mit einer speziellen Methode wie z.B. der HRV-Analyse zu überwachen, um das relevante Risiko der kardialen Ereignisse (Arrhythmien) zu minimieren. Hierzu wird der frühzeitige Einsatz der HRV empfohlen; insbesondere um das Ausmaß der anticholinergen Symptome unabhängig von der Messung der Plasmaspiegel unter TCA abzuschätzen <sup>40</sup>.

#### **4.8 Plasmaspiegel der TCA und Herzrhythmusstörungen**

Initial harmlos wirkende Intoxikationen können innerhalb einer Stunde einen dramatischen Verlauf nehmen. Da es sich häufig um Mischintoxikationen handelt, sind Modifikationen möglich. Plasmaspiegel über 1000µg/l signalisieren ein hohes Risiko von Arrhythmien, zerebralen Anfällen und Koma, die aber auch schon bei geringeren Konzentrationen auftreten können. TCA akkumulieren im Gewebe, vor allem in Leber und Herz, wo die bis zu 50-fachen Plasmakonzentrationen erreicht werden. Die renale Clearance ist minimal, nur 3-10% werden unverändert im Harn ausgeschieden. Infolgedessen lässt sich die Elimination der TCA, nachdem sie aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert sind, durch nichts beschleunigen. Da immer das Risiko eines plötzlichen Todes infolge Herzrhythmusstörungen besteht, bedarf die Intoxikation einer langen intensivmedizinischen Überwachung und Therapie <sup>52</sup>.

#### **4.9 Mechanismen der kardialen Toxizität von TCA**

Boehnert et al. beschrieb bereits 1985 die Veränderungen des QRS-Komplexes infolge Blockierung der schnellen Natriumkanäle (Verlangsamung der Depolarisierung der Phase 0 des Aktionspotentials) unter der toxischen Wirkung von TCA <sup>58</sup>.

Der Einfluss der TCA-Intoxikation auf die QT-Zeit-Verlängerung und Repolarisationsstärkung ist in der Literatur gut beschrieben <sup>59</sup>.

Die QT-Zeit meines Patientenguts war nicht bei allen Patienten pathologisch verlängert. Ein Patient bot QT 496 ms / QTc 677 ms, QRS-Dauer 152 ms, bei einer Herzfrequenz von 113. Nach der Aufnahme traten bei diesem selbstlimitierende Kammertachykardien (Runs) auf und alle Parameter der HRV waren extrem erniedrigt (SDNN 31, SDANN 9, SDNN Index 16, rMSSD 7).

In der letzten Zeit wird der Nutzen des EKGs insbesondere zur Arrhythmievoraussage immer kritischer beurteilt <sup>60</sup>.

Dies konnte teilweise durch die Befunde von Bailey et al. 2004 bestätigt werden. Er fand keine sichere Voraussage durch das EKG im Hinblick auf Herzrhythmusstörungen. Das EKG kann bis zu vier Stunden nach Einnahme von TCA noch normal sein und erlaubt keine Prognose <sup>61</sup>.

Auch ich beobachtete bei meinen Patienten bei der Aufnahme nicht immer ein pathologisches EKG, aber immer extrem verringerte HRV-Parameter.

Die Herzfrequenzvariabilität blieb im weiteren Verlauf noch supprimiert. Meine Ergebnisse zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen bekannten elektrokardiographischen Befunden und stark eingeschränktem kardialen ANS besteht. Beide Untersuchungen sind notwendig um die Gefahr einer Herzrhythmusstörungen bei TCA-Intoxikation abschätzen zu können.

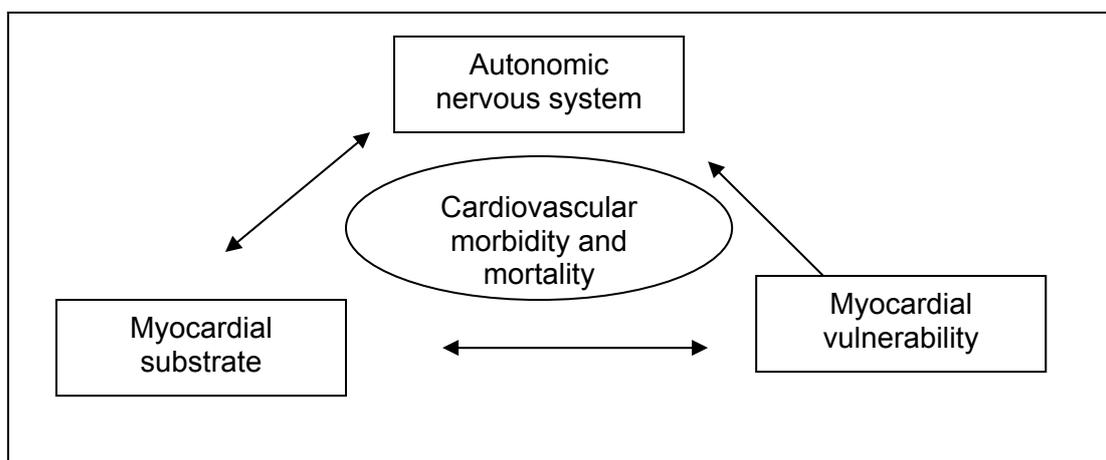


Abb. 44 Schematische elektrophysiologische Grundlagen und Hauptmerkmale möglicher Interaktionen der TCA-Wirkungen auf das ANS und auf der elektrophysiologischen zellulären Myokard-Ebene als pathophysiologische Basis für die Entwicklung von Arrhythmien dar, modifiziert nach Bailey 2004 <sup>61</sup>

Die Veränderungen des kardialen ANS können mit der HRV indirekt erfasst werden und wahrscheinlich als mitauslösende Faktoren identifiziert werden. Das obere Schema zeigt die TCA-Einwirkung auf das Herz einmal über Änderung des ANS (Triggerung) und gleichzeitig auf der zellulären Ebene z.B. Blockade der Na-Kanäle (Myokardiales Substrat) und Verlangsamung der Erregung als Basis für Reentry-Tachykardie (QRS-Verbreiterung, QT-Verlängerung) in Form der Erhöhung myokardialer Vulnerabilität <sup>62</sup>.

#### 4.10 Bedeutung der adrenergen Induktion der Arrhythmien

Bei Patienten nach TCA-Intoxikation und bei reduzierter Herzfrequenzvariabilität könnte eine adrenerge Gegenregulation bei abgeschwächtem Parasympathikus zu Herzrhythmusstörungen führen.

Die Änderungen in der HRV bei Patienten mit Phäochromozytom können nach Stein et al. Einblicke in die Effekte der endogenen Benzcatecholamine auf die autonome intrinsische Regulation aufdecken<sup>63</sup>. Interessant ist, dass bei asymptomatischen Patienten durch die Gabe von Desipramin in therapeutischen Dosen ein Phäochromozytom ausgelöst werden konnte<sup>64</sup>.

Die beschriebenen Kasuistiken unterstützen meine Beobachtung, dass tatsächlich die adrenerge Induktion der Arrhythmien durch ein lang anhaltendes unerkannt akkumuliertes nicht abgebauten Noradrenalin verantwortlich gemacht werden kann<sup>65</sup>.

Die Differenzierung der Noradrenalinherkunft ist wichtig, weil die TCA-Gewebespiegel höher als die Blutspiegel sein können und diese TCA-Gewebespiegel auch länger bestehen bleiben können. Bei hohen TCA-Gewebespiegeln („Intracardiac abnormality“) kann ein Ungleichgewicht („Sympathovagale Imbalance“) als potentieller Triggermechanismus in Betracht gezogen werden, der eine Rhythmusstörung begünstigt oder sogar auslösen kann. Solch ein Effekt konnte durch erweiterte Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse von mir beobachtet werden, insbesondere der LF/HF-Anstieg, der eine Arrhythmiegefahr nach TCA Vergiftung teilweise erklärt. Die untere Abbildung gibt diese mögliche Entwicklung der Arrhythmie wieder.

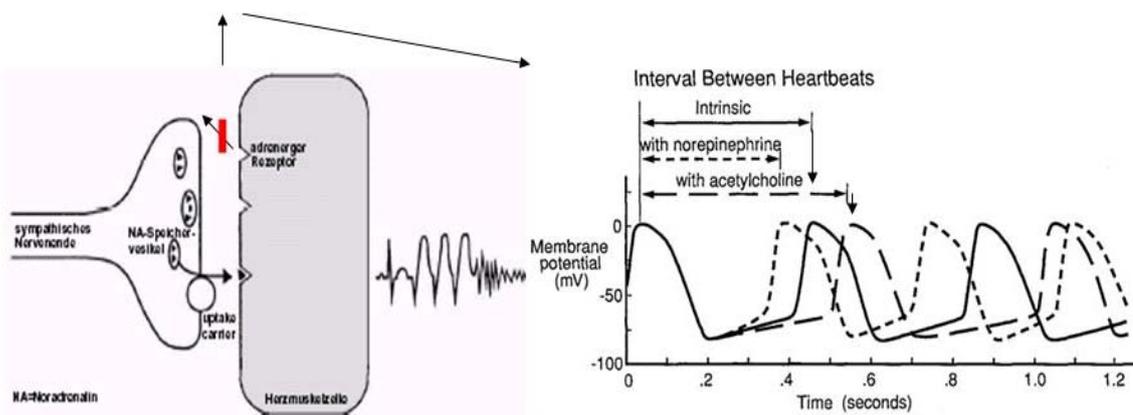


Abb. 45 Schematische Darstellung der TCA induzierten Noradrenalin (NA)-Freisetzung (NA-Reuptake-Hemmung) und damit Erhöhung der NA-Konzentration im synaptischen Spalt und Veränderung der Herzfrequenz (rechts im Bild) bzw. Arrhythmieentstehung

Bei Kindern konnte gefunden werden, dass der LF/ HF-Quotient in stehender Position nach der Behandlung mit Imipramin erheblich höher waren als im Liegen, was für eine

„Demaskierung“ der Möglichkeit der Erhöhung des sympathischen Einflusses unter bestimmten Bedingungen spricht <sup>66</sup>.

Diese Erkenntnisse könnten meine gemachte Beobachtung des Anstiegs des LF/HF Quotienten bei TCA-Intoxikation als ein wichtiges Argument unterstützen <sup>67</sup>.

#### **4.11 Diagnostische Hilfe bei der Notfallaufnahme**

Es ist schwierig, in einem frühen Stadium der TCA-Intoxikation jene Patienten zu erkennen, die besonders gefährdet sind. Es gibt nur eine vage Wechselbeziehung zwischen der Plasmakonzentration von TCA und der Gefahr des Entwickelns von Krämpfen und Herzrhythmusstörungen <sup>68</sup>. Durch die eingeschränkte Standardabweichung der RR-Intervalle, dargestellt durch ein strichförmiges Histogramm, kann man schon bei Aufnahme Rückschlüsse auf den Schweregrad der Intoxikation ziehen. Bei normaler HRV bzw. normalem Histogramm ist eine bedrohliche TCA-Intoxikation wenig wahrscheinlich, wie an dem Beispiel in der Kasuistik beschrieben wurde. Ähnliche Beobachtungen hat Rechlin 1995 bei Patienten mit chronischer Intoxikation mit TCA beschrieben <sup>68</sup>.

#### **4.12 Die typischen Befunde der HRV in der Time Domaine**

##### **4.12.1 Hochgradige Suppression der globalen Standardabweichung (SDNN)**

Die SDNN als ein Maß für die Gesamtvariabilität und Marker für Kurzzeit- und Langzeit-Variation zeigt je nach der toxischen TCA-Dosis am ersten Aufnahmetag unabhängig von der mittleren Herzfrequenz eine ausgeprägte Variabilitätsreduktion.

Die am Anfang gestellte Hypothese konnte bestätigt werden und die Nutzbarkeit der Herzfrequenzvariabilität auf der Intensivstation gezeigt werden.

Initial lag der globale SDNN-Parameter bei den meisten Patienten unter <50ms, das bedeutet, dass bei Patienten mit TCA-Vergiftung sehr früh ein hohes Risiko für Arrhythmie besteht.

Die SDNN (SDNN <50ms) hat eine enorme prognostische Bedeutung bei Herzinfarkt Patienten. Die Arbeitsgruppe von Rich et al. 1988 bestimmte sogar ein 18 faches Risiko innerhalb eines Jahres nach Herzinfarkt zu versterben<sup>69</sup>. Ein Patient (Patient Nr.13: Intoxikation überwiegend mit Clomipramin, zweitschwerste Intoxikation nach Spiegel) zeigte eine geringere Suppression der SDNN, als es zu erwarten gewesen wäre. Diese Ausnahme bei Clomipramin könnte möglicherweise durch seine vorhandene serotoninartige Komponente erklärt werden.

Wahrscheinlich bestimmt der duale Effekt der TCA, nämlich die Blockade der Noradrenalinaufnahme an den Synapsen (zentral und peripher) einerseits und die kompetitive Blockade an den Muskarin-Rezeptoren andererseits, diese umfassende Wirkung auf den SDNN Parameter.

In die SDNN fließen jedoch nicht nur die Spontanvariabilitäten von Schlag zu Schlag ein, sondern auch die Variabilität der Herzfrequenz, die nicht nur der Regulation des autonomen Nervensystems unterliegt. Diese Tatsache muss bei der Interpretation der Herzfrequenzvariabilität immer berücksichtigt werden, um nicht eine falsche Aussage über die Herzfrequenzvariabilität zu machen.

Die SDNN Messung spiegelt bei schwerer TCA-Intoxikation das An- und Abfluten all der Faktoren wider, die auf die HRV während einer 24-stündigen Aufzeichnung Einfluss nehmen. Eingeschlossen werden die langsamen Oszillationen, von denen angenommen wird, dass sie „die intrinsische Fähigkeit“ des Herzens auf hormonelle Einflüsse zu reagieren, darstellen. Deshalb sollten diese Parameter bei der Arzneimittelintoxikation auf der Intensivstation immer eingesetzt werden. Die SDNN Messung ist eine sinnvolle Ergänzung zur alleinigen EKG-Überwachung und liefert wichtige neue Informationen bei der TCA-Intoxikation.

#### **4.12.2 Auswirkung auf nichtvagale Mechanismen (SDANN)**

Der SDANN-Parameter ist im Gegensatz zur SDNN definiert als die Standardabweichung der Mittelwerte aller NN-Intervalle für 5-Minuten-Segmente und gibt uns die Hauptinformation über langfristige Änderungen unter toxischer TCA-Wirkung.

Van Hoogenhuyze et al. stellten 1991 eine enge Verbindung der SDANN-Messwerte zum vasomotorischen Steuersystem und dem Renin-Angiotensin-Steuersystem fest <sup>70</sup>.

Die anfängliche Unterdrückung der SDANN zeigt, dass auch nicht vagale Mechanismen bei der Unterdrückung der Herzfrequenzvariabilität infolge TCA-Intoxikation beteiligt sind. Hier wäre zu bedenken, dass z.B. Imipramin die Rücknahme von Noradrenalin und 5-HT hemmt und zusätzlich  $\alpha$ 2-Rezeptoren und 5-HT-Rezeptoren stimuliert, und dabei postsynaptische  $\alpha$ 1 und H1-mACh-Rezeptoren unter Therapie blockiert, was sich auch in Veränderungen nichtvagaler Modulationen der Herzfrequenzvariabilität bei unterschiedlichen Intoxikationsphasen widerspiegeln kann <sup>71</sup>.

#### **4.12.3 Protrahierte lang anhaltende Reduktion des SDNN-Index**

Das Hauptgewicht der Information des SDNN-Index liegt auf der kurzfristigen Änderung (Vagus) der Herzfrequenzvariabilität, die langfristigen Schwankungen werden hier unterdrückt. Es werden die Schwingungen, deren Frequenz kleiner als 0,0033Hz ist,

erfasst. Mit Hilfe des SDNN-Index lassen sich die Komponenten der SDNN erfassen, die vorwiegend respiratorische, thermoregulatorische und über Barorezeptoren vermittelte Einflüsse auf die Herzfrequenzvariabilität darstellen.

Außer bei zwei Patienten lagen die Ausgangswerte unterhalb 25ms bei Aufnahme und unterhalb 30ms bei Verlegung. Dieses erklärt sich hier durch eine ausgeprägte vagale Depression vermutlich auf dem Boden der Unterdrückung von zentralen und peripheren anticholinergen Wirkungen („atropinartige Symptome“) infolge hoher Toxizität. Dieser Index kann als diejenige Varianz aufgefasst werden, die durch die SDANN nicht dargestellt wird, da er sowohl die sympathische als auch die parasympathische Modulation der Herzfrequenz reflektiert. Die große Bedeutung des SDNN-Index wird auch durch Takase et al. 1999 betont <sup>72</sup>. Das low frequency Band ist äquivalent dem Parameter SDNN-index <sup>22</sup>, der auch bei der Intoxikation mit TCA in meiner Untersuchung einen starken Risikoparameter darstellt.

#### **4.12.4 Anhaltspunkte für verminderte parasympathische Aktivität**

Von klinischer Bedeutung ist, dass alle Parameter, die die parasympathische Modulation repräsentieren (rMSSD, pNN50 und SDNN-index) bereits in liegender Position der Patienten auf der Intensivstation (ohne Positionsänderung) maximal erniedrigt waren und sich langsamer erholten als die übrigen Parameter <sup>73,74</sup>. Die rMSSD ist bei meiner Untersuchung ein guter Kennparameter der HRV, weil er nicht, wie die SDNN oder SDANN, vom Mittelwert einer Zeitperiode die Standardabweichung berechnet wird und damit auch Einflüssen dieser Zeitperiode unterliegt, sondern Schlag zu Schlag-Differenzen misst und damit frequenzunabhängig die Spontanvariabilität, die von besonderem Interesse ist, misst <sup>75</sup>.

Die Marker der vagalen Aktivität im Zeitbereich (rMSSD, pNN50 und SDNN-Index) waren in der Akutphase der Intoxikation mit TCA am Aufnahmetag erheblich unterdrückt. Diese Parameter waren stärker als alle anderen Parameter beeinflusst und zum Zeitpunkt der Verlegung noch immer stark unterdrückt.

Dieses Verhalten der HRV-Parameter kann als verlangsamte absolute und relative funktionelle „recovery“ des kardialen ANS unter TCA-Intoxikation bezeichnet werden.

#### **4.13 Die typischen Befunde der HRV in der Frequenz Domäne**

Im Gegensatz zur Time Domäne, die eine rein quantitative Analyse ist, liefert die Frequenz Domäne eine qualitative Informationen über die HRV und eine quantitative Änderungen von Schlag zu Schlag.

#### 4.13.1 Auswirkung auf die Total Power

Hohe toxische TCA-Dosen führten zu einer signifikanten Änderung der Total Power, weil beide Äste des ANS beeinflusst werden. Die Total Power der FFT repräsentiert die gesamte Signalenergie, ohne Unterscheidung zwischen spezifischen Oszillationen.

Die niedrige Total Power bei der stationären Aufnahme spiegelt die Veränderungen der beiden Äste des ANS bzw. die Abnahme der zentralen und peripheren vegetativen Steuerung der Herztätigkeit durch einen toxischen Effekt der TCA wider.

Die außergewöhnlich starke Supremierung der Total Power bei somnolenten oder komatösen Patienten beruht auf einer schnellen und fast vollständigen Medikamentenresorption aus dem Magen-Darm-Trakt.

Die pharmakokinetischen Effekte von Psychopharmaka auf die Total Power wurden von Perlstein 2001 mit der Herzfrequenzvariabilität in Tierversuchen nachgewiesen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit meinen Befunden der ausgeprägten Reduktion der TP schon bei Aufnahme der intoxikierten Patienten auf der Intensivstation <sup>76</sup>.

Das ZNS ist unabdingbar für die Modulation autonomer und neurohumoraler Einflüsse auf die kardiovaskuläre Funktion und ist bei TCA-Intoxikation stark beeinträchtigt, was sich in einer generellen Abnahme der HRV reflektiert <sup>77, 78</sup>.

Gleichzeitig kommt es bei TCA-Intoxikation z.B. bei Imipramin über die Blockade der Acetylcholin-Rezeptoren zu einer hohen Herzfrequenz, wobei ein reduzierter Sympathikuseinfluss über eine prolongierte Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin-Re-uptake auch eine Rolle spielen könnte. Die TCA, die überwiegend nur den Noradrenalin-Re-uptake inhibieren, sind Nortritylen, Prothipendyl und Desipramin, und demgegenüber inhibieren Clomipramin, Imipramin und Amitriptylin daneben auch noch den Serotonin-Re-uptake <sup>79</sup>.

Einige intoxikierte Patienten erreichten nicht einmal 50% der Normwerte für SDNN bei Verlegung. Hier besteht noch Untersuchungsbedarf, um einen „normalen“ Verlauf der HRV nach Einnahme von verschiedenen Substanzen langfristig zu dokumentieren.

Bei der schweren Intoxikation stehen eine zentrale wie eine periphere Rezeptorblockade mit einer weitgehenden Regulationsstarre der Herzfrequenzvariabilität im Vordergrund. Hier spielt die unterschiedlich ausgeprägte Fähigkeit des Re-uptakes von Neurotransmittern wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin sowie ihre anticholinerge und antihistaminische Potenz diese zu blockieren nicht mehr die Rolle wie bei einer Behandlung mit therapeutischen Dosen. Unter hohen TCA-Spiegeln kommt es zu einer extremen Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität. Erst in der abklingenden Phase und im Spätstadium sind unterschiedliche Wirkungsausprägungen auf die einzelnen Parameter der HRV zu erwarten. So zeigten allen Patienten abhängig von der Menge der

eingekommenen Substanz und der ersten Therapieeffekte einen unterschiedlichen intraindividuellen HRV-Normalisierungsverlauf.

Kettunen 2001 folgert in diesem Zusammenhang infolge intraindividuelle Unterschiede der Herzfrequenzvariabilität, dass die Spektralanalyse der HRV eine sehr viel versprechende Methode für die vorübergehenden Änderungen in den Frequenz- und Umfangeigenschaften der Herzdynamik ist<sup>80</sup>.

#### **4.13.2 Auswirkung auf die Low Frequenz (LF)**

Die LF-Komponente ist kein Marker sympathischer Aktivität, sondern wird auf eine komplexe Weise von beiden Systemen (Sympathikus und Vagus) beeinflusst.

Somit kann ich bezüglich der Aussage der Aktivität der einzelnen autonomen Einflüsse nicht nur eine herabgesetzte Parasympathikus-Aktivität, sondern auch einen stark reduzierten sympathischen Einfluss in der LF durch eine „Duale Wirkung“ von TCA nachweisen.

Der LF-Peak (0,05-0,15Hz) im Powerspektrum lässt sich durch die Gabe von Trimethaphan unterdrücken<sup>81</sup>.

Der toxische TCA-Spiegel scheint die LF Power auch über das ZNS neural zu beeinflussen. Diese Annahme konnte ich durch die errechneten Werte LFnu bestätigen. Das heißt nur zusätzliche Untersuchungen mit LFnu und LF/HF sind geeignet die LF besser aufzulösen und parasympathische bzw. sympathische Einflüsse zu identifizieren.

Bei der Behandlung von depressiven Patienten mit TCA in therapeutischer Dosierung wurde bereits neben einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität und der HF-Power auch ein Anstieg der LFnu oder des LF/HF beschrieben<sup>82, 83</sup>.

#### **4.13.3 Auswirkung auf die High Frequenz (HF)**

Parasympatholytische Eigenschaften der TCA sind mehrfach beschrieben worden. TCA vermindern den vagalen Tonus signifikant um 25-49% in Abhängigkeit vom Alter. Aus diesem Grund nimmt man an, dass die Messung des vagalen Tonus vor der Medikamentengabe und unter der Medikation einen prognostischen Wert für die anticholinerge Nebenwirkung der TCA haben könnte<sup>84, 85</sup>.

Frühere Untersuchungen wie die von McLeod et al. (1992) und Walsh et al. (1994) haben einen verminderten kardialen Vagotonus unter TCA-Therapie gezeigt<sup>86, 87</sup>.

Die HF-Power kommt nach vagaler blockierender Auswirkung durch den toxischen TCA-Spiegel praktisch zum Erliegen<sup>88</sup>.

Im Vergleich mit anderen Parametern bei der Aufnahme und Verlegung zeigte der parasympathische Tonus (HF) eine langsamere Regenerierung. Meine Beobachtung eines sehr früh aufgetretenen extrem verminderten vagalen Tonus' nach schwerer Intoxikation mit TCA und eine gleichzeitig generelle Reduktion der HRV könnte mit den Befunden einer zentrale Abnahme des Vagustonus' unter der Gabe von Reboxetin von Szabadi et al. (1998) <sup>89</sup> übereinstimmen.

Die Abnahme des Vagustonus' könnte eine Bedeutung bei der Entstehung einer Sinustachykardie sowie anderen Arrhythmien haben. Viele Studien haben gezeigt, dass das sympathovagale Verhältnis mit dem Verlust der vagalen Anteile streng mit dem Auftreten verschiedener Arrhythmien und dem schlechteren Outcome korrelierte <sup>90</sup>.

#### **4.14 Verlust der vagalen Kontrolle**

Meine Untersuchung zeigt, dass alle Patienten initial schon in der ersten Aufzeichnung der Herzfrequenzvariabilität bei der Aufnahme eine erhöhte Ruhefrequenz hatten. Dies ist unter anderem durch den Verlust der vagalen Kontrolle (kardiale Denervation) bedingt. Es ist bekannt, dass der Parasympathikus eine besondere Bedeutung hinsichtlich der Entstehung von Herzrhythmusstörungen hat <sup>91</sup>. Deshalb halte ich es für notwendig, auch bei normalem EKG die Herzfrequenzvariabilität zu registrieren.

Rechlin vermutete 1994 aufgrund seiner umfangreichen und differenzierten Untersuchungsergebnisse, dass der anticholinerge TCA-Effekt für die Änderungen der parasympathischen Modulation verantwortlich ist und so für eine ausgeprägte Reduktion der HF-Power sorgt. Dafür sprechen auch die gemessenen tiefen rMSSD Werte und die nicht messbare, komplett unterdrückte pNN50 <sup>10, 92, 68</sup>.

Eine frühzeitige Verminderung der HRV-Parameter und der unmittelbare Verlust der vagalen Kontrolle unter TCA-Intoxikation erhöht von Anfang an das Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen <sup>93</sup>.

Der Befund des Wiederanstiegs der Herzfrequenzvariabilität bei wenig veränderter mittlerer Herzfrequenz ist von praktischer klinischer Relevanz. Dies muss durch eine prospektive Studie bestätigt werden. Wir wissen noch nicht, in welchem Zeitraum sich die Ruhefrequenz normalisiert und die Spektralkomponente HF wieder Normalwerte erreicht <sup>94</sup>.

#### **4.15 Erholung des kardialen ANS**

Die Wiederherstellung der verminderten Herzfrequenzvariabilität bzw. parasympathisch und sympathisch vermittelten Anteile des Spektrogramms bei schwer intoxikierten

Patienten ist eine sehr nützliche Information über die Wiederherstellung der ANS-Funktionen besonders bei komatösen Patienten.

Die Abnahme toxischer kardialer Wirkung spiegelt sich in tendenziell verbesserten HRV-Parametern wider. In meiner Untersuchung erhöhte sich die SDNN im Mittel von 43ms auf 59,5ms (um 11,7%) und die Power im Mittel von 609ms<sup>2</sup> auf 968ms<sup>2</sup> (um 10,3%). Beide Mittelwerte lagen allerdings noch unter denen eines altersentsprechenden Normalkontrollkollektivs (SDNN 141ms, Power: 3466ms<sup>2</sup>).

Die unterschiedlich schnelle Erholungsfähigkeit der HRV-Parameter nach Wirkungseintritt der TCA bzw. zwischen der Aufnahme und der Verlegung bei einzelnen Patienten ist erstens von dem Status des ANS des Patienten selbst (Alter, Geschlecht, Vorerkrankung usw.) und zweitens von der eingenommenen Menge und der Art der Substanz abhängig.

Einer der wichtigsten Befunde meiner Untersuchung war, dass die Indizes der Zeit- und Frequenzdomäne der HRV nach TCA-Intoxikation für mindestens drei bis vier Tage unterdrückt blieben.

Die Dauer bis zur Wiedererlangung normaler Werte (Erholungs-Index) könnte als gutes Kriterium auch in anderen Situationen für die diagnostische Beurteilung bzw. für pharmakologische Tests genutzt werden. Die absolute Herzfrequenzvariabilitätsrecoverytime (Normalisierung auf 100%) und die relative Herzfrequenzvariabilitätsrecoverytime (<100%) könnten als Index für kardiale autonome Aktivität im klinischen Alltag nützlich sein<sup>95, 96</sup>.

#### **4.16 Sympathovagale Balance im klinischen Verlauf**

Sowohl der Sympathikus als auch der Parasympathikus ist permanent tonisch aktiv. Die beiden autonomen Gegenspieler halten ein ständiges Gleichgewicht, welches sich in der augenblicklichen Herzfrequenz bzw. in den HRV-Parametern widerspiegelt. Autonome Regelkreise bewirken nicht nur eine Änderung des Sympathikus, sondern auch des Parasympathikus, entweder direkt oder infolge einer reflektorischen Antwort<sup>20</sup>.

Auf Grund der derzeit fehlenden Datenlage über das Verhalten der sympathovagalen Balance bei TCA-Intoxikation wurde überprüft welchen Einfluss der TCA-Serumspiegel auf die sympathischen bzw. parasympathischen Parameter der HRV bei intoxikierten Patienten hat. Hierzu wurde die Ratio LF zu HF als Ausdruck der sympathovagalen Balance in zwei Untergruppen mit unterschiedlichem Serumspiegel (hoch und niedrig intoxikiert) untersucht. Auf diese Weise lassen sich Rückschlüsse auf das sympathovagale Zusammenspiel, d.h. auf die Dynamik des ANS unter TCA ziehen.

Die vegetativen Effekte bei der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse müssen richtig verstanden werden, weil die HRV-Analyse die autonome Modulation der Herzfrequenz misst. Diese ist von der Messung des autonomen Tonus' zu unterscheiden <sup>97</sup>. Gerade wenn Mittelwert und Standardabweichung die gleichen Daten liefern, heißt das noch lange nicht, dass auch der autonome Tonus und die Modulation des autonomen Tonus' exakt gleich sind. Wenn in einem Fall z.B. der parasympathische Tonus extrem hoch ist, so ist es wahrscheinlich, dass die Modulation dieses Tonus' gering ist, d.h. bei maximaler parasympathischer Wirkung variiert diese in einer kleinen Spannbreite. Die HRV-Parameter sind unter diesen Bedingungen reduziert, weil die Modulation einzelner Anteile des ANS eingeschränkt ist <sup>17, 98, 28, 99, 20</sup>.

Es wäre also sinnvoll, die autonomen Veränderungen, die mit der toxischen TCA-Wirkung einhergehen, getrennt in ihren sympathischen und vagalen Anteilen zueinander abzubilden. Vor allem die vagalen Anteile könnten dabei in Bezug auf die TCA-Wirkung bedeutsam sein, da nur der Parasympathikus die physiologischen Voraussetzungen für flexible und schnelle Anpassungsprozesse erfüllt <sup>100</sup>.

Das untere Bild von Halimi 1997 zeigt Erkenntnisse über den Einfluss beider Anteile des ANS, sowohl des Sympathikus als auch des Parasympathikus, auf die Ionenströme und die Aktivität und ihre Beteiligung bei der Regulation der Herzfrequenz über die Einwirkung auf die Depolarisationsgeschwindigkeit der „Pacemaker“-Zellen.

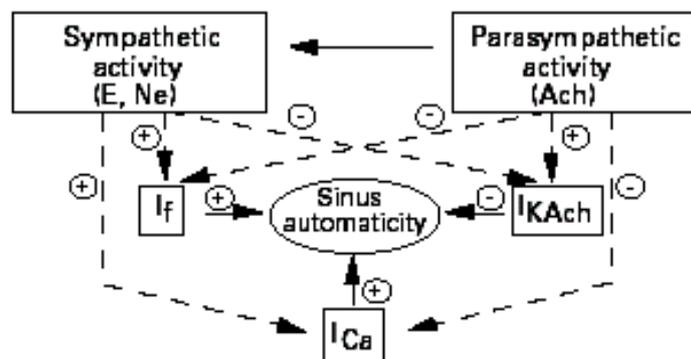


Abb. 46 Effekte der autonomen nervösen Regelung der Ionenströme und die resultierenden Änderungen der autonomen Sinusfrequenz.

E = Epinephrine; Ne = Norepinephrine; Ach = Azetylcholin; I<sub>Ca</sub> = Kalziumstrom;  
 I<sub>f</sub> = Hyperpolarisation; I<sub>KAch</sub> = Kaliumstrom,  
 modifiziert nach Halimi 1997<sup>101</sup>

Eine große individuelle Variabilität der Wirksamkeit der TCA sowohl beim Vergleich der jeweiligen Antidepressiva untereinander als auch in ihrer Auswirkung auf unterschiedliche Patienten bei Ingestion derselben Substanz führen auch zu unterschiedlicher Steuerung

der Herzfrequenz bzw. Herzfrequenzvariabilität. Kennt man von jedem Patienten initial und im Verlauf seine „individuelle Herzfrequenzvariabilität“, so können Rückschlüsse auf die sympathovagale Balance dieses Patienten geschlossen werden. Diese individuell unterschiedliche kardiale autonome Regulation der Herzfrequenzvariabilität dürfte dann in einem Zusammenhang mit dem individuellen toxischen Serumspiegel stehen<sup>40</sup>.

Besonders bei akuten lebensbedrohlichen Vergiftungen der verschiedenen Patienten (Alter, Geschlecht, Kondition) muss diese Tatsache mitberücksichtigt werden. Die interindividuelle Variabilität der pharmakodynamischen, dosisabhängigen toxischen Effekte bei Überdosierung ist erheblich, so dass man den Verlauf einer Intoxikation nicht mit Sicherheit mittels EKG oder dem Serumspiegel hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen voraussagen kann<sup>102</sup>.

#### **4.17 Bewertung der transformierten HRV-Parameter**

In Abhängigkeit von dem Wirkungsprofil der eingenommenen Substanz sind in der Früh- bzw. Spätphase der TCA-Vergiftung mehr oder weniger beide Äste des autonomen Nervensystems betroffen.

Wegen extrem hoher TCA-Dosis waren initial alle Parameter der absoluten Werte der Herzfrequenzvariabilität im spektralen Bereich bei allen Patienten stark erniedrigt, jedoch bei der Verlegung zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten.

Durch die Subgruppen-Untersuchung und durch die Transformation der erhobenen absoluten LF- bzw. HF-Werte konnte ich die intraindividuellen Unterschiede deutlich minimieren<sup>21</sup>. Nach der Meinung von Shusterman et al. besitzt die Herzfrequenzvariabilität ähnlich den Fingerabdrücken beim Menschen individuelle subtile Charakteristika<sup>103</sup>.

Dies gilt auch für Unterschiede, die durch den Einfluss der Änderung der Bedingungen z.B. der Körperhaltung insbesondere auf der Intensivstation entstehen können<sup>17</sup>. Durch Normierung werden auch die exogenen Einflüsse auf der Intensivstation weitestgehend verringert<sup>104</sup>. Die Erfassung der unterschiedlichen TCA Effekte auf LFnu bzw. LF/HF ist auch deshalb wichtig, weil bei der Untersuchung der schwerkranken Intensivpatienten mit der Herzfrequenzvariabilität immer berücksichtigt werden muss, dass die Energie des FFT-Spektrums vom jeweiligen Patienten selbst abhängig ist<sup>104</sup>.

Nur kurze Zeitintervalle (Spektral-Analyse), in denen eine definierte autonome Balance besteht, sind für solche Untersuchungen angebracht. Diagnostische und prognostische Aussagen lassen sich mit der prozentualen Veränderung der Leistungsdichte im Spektralbereich eher als mit den absoluten LF- und HF-Werten allein machen<sup>105, 20</sup>.

Mit dieser erweiterten Untersuchung konnte ich nachweisen, dass bei einzelnen Patienten mit hohen TCA-Serumspiegeln die sympathische Aktivität noch lange Zeit nach Intoxikation der parasympathischen Aktivität gegenüber dominierte.

Die Beurteilung der transformierten Werte ist auch deshalb von Bedeutung, weil die Trennung der Herzfrequenzvariabilität in einem nach dem Frequenzintervall sympathisch oder vagal vermittelten Anteil berechtigt in der Kritik steht<sup>108</sup>.

Dass man viele Informationen durch eine erweiterte Spektralanalyse erhalten kann, bestätigen die Untersuchung von Srinivasan 2004, und Malliani 1997<sup>106, 107</sup>.

Da bereits bei der Behandlung von depressiven Patienten mit TCA in therapeutischer Dosierung neben einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität und die der HF-Power auch ein Anstieg der LFnu oder des LF/HF beschrieben wurde, war diese Untersuchung daher für die Frage des Einflusses toxischer TCA-Wirkung auf LF/HF berechtigt<sup>83 82</sup>.

Meine Ergebnisse zeigen, dass der LF/HF-Quotient bei dem vorhandenen starken anticholinergen TCA-Effekt erhöht sein kann. Das bedeutet, dass die prolongierte erhöhte Herzfrequenz bei Patienten mit hohem TCA-Spiegel sowohl durch anticholinerge als auch wahrscheinlich durch adrenerge Effekte bedingt sein kann. Diese Annahme leitet sich nicht nur aus der Betrachtung des Anstiegs des Quotienten LF/HF bzw. LFnu allein her, sondern unter gleichzeitiger Bewertung der einzelnen absoluten Werte von LF und HF. Bekanntlich scheint die LFnu zum großen Teil zentralen Ursprungs zu sein, weil die LFnu deutlich durch die zentrale sympatholytische Aktivität von Clonidin verringert wird. Deshalb war diese Untersuchung auch wegen der zentralen Wirksamkeit der TCA interessant<sup>109, 105, 20</sup>.

Bei der Subgruppenuntersuchung zeigte sich, dass bei Patienten mit schwerer Intoxikation gegenüber leichter Intoxikation im Verlauf der LF/HF-Quotient stark und signifikant anstieg. Das bedeutet, dass bei schwer intoxikierten Patienten über einen längeren Zeitraum die Gefahr für Rhythmusstörungen besteht, die wahrscheinlich mehr durch adrenerge Stimuli initiiert werden. Die Einzelfallbeobachtung spricht für diese Annahme.

#### **4.18 Bewertung der sympathovagalen Balance unter TCA-Intoxikation**

Ich habe trotz der geringen Patientenzahl feststellen können, dass die Funktionsparameter der sympathovagalen Balance in Form des LF/HF Quotienten bzw. LFnu der HRV von niedrigen oder hohen toxischen TCA-Serum-Spiegeln abhängig sind und dass eine unterschiedlich starke autonome Blockade am Effektororgan bei unterschiedlichen TCA-Serumspiegeln zu beobachten war<sup>110</sup>.

Zur Abschätzung der sympathovagalen Balance habe ich deshalb in Bezug auf die jeweiligen toxischen TCA-Serumspiegel den LF/HF-Quotienten und LFnu am Anfang und bei Verlegung errechnet. Toxische TCA-Spiegel haben im Prinzip die Bedeutung eines pharmakologischen Provokationstests oder eines Provokationsreflexes zur Ermittlung der Integrität der kardialen autonomen Reflexaktivität auf der Basis der Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology<sup>20</sup>.

Der LF/HF Quotient bzw. LFnu wurde am Aufnahmetag mit dem Anschlusswert nach 3-4 Tagen verglichen und beide waren in der Untergruppe mit hohen Serumspiegeln signifikant (LF/HF-Quotienten  $p < 0,05$ ) erhöht.

Bei allen Patienten mit einem toxischen Serumspiegel  $>65\%$  fand ich bis zur Verlegung einen Anstieg der LF/HF-Ratio, der als ein Indikator für die sympathische Aktivität gilt<sup>111</sup>.

Im Einklang mit der Arbeit von Zhong et al. 2004 fand ich entsprechend der unterschiedlichen Einflüsse der toxischen TCA-Spiegel auf die einzelnen Spektralkomponenten unterschiedliche Abnahmen bzw. Zunahmen der HF bzw. LF Power bei den untersuchten Patienten<sup>112</sup>.

Ich habe bei der individuellen Spektralanalyse mit LFnu und LF/HF des zeitlichen Verlaufs der Spektralparameter Differenzen zwischen einzelnen Patienten in beiden Gruppen feststellen können.

Bei vier der acht Patienten betrug der Wert vor Verlegung mehr als 250% des Normwerts. Dies war bei den Patienten typischerweise mit Ventrikulären-Runs assoziiert<sup>113</sup>.

Anhand der Subgruppenanalyse kann gesagt werden, dass eine längere sympathovagale Dysregulation mit einer Erhöhung der adrenergen Ansprechbarkeit nach TCA-Intoxikation besteht, weil die anticholinerge Wirkung und die damit verbundene Verminderung des Parasympathikotonus' zeitweise nicht imstande ist, reflektorische tonische Impulse des Sympathikus adäquat gegenzuregulieren<sup>105, 20</sup>.

Die Auswirkungen der TCA auf das kardiale ANS nach Intoxikation klingen nicht sofort ab, sondern brauchen Zeit, bis sich das ANS wieder im normalen Gleichgewicht befindet. Die extensive Störung der autonomen Funktion kann die Tachykardien und Rhythmusstörungen in der Spätphase nach einer schweren Intoxikation aber auch bei leichter Intoxikation mitverursachen<sup>114</sup>.

Die Ergebnisse meiner Untersuchung, die einem hohen sympathovagalen Quotienten in der Subgruppe mit der schweren Intoxikation ergaben, sprechen dafür, dass ein Zusammenhang zwischen höheren Plasmaspiegeln und einer späteren potenziellen Auslösung z.B. einer fatalen Torsade-de-Pointes (TdP)-Tachykardie bestehen könnte.

Das bedeutet, dass lange Zeit nach der Rückbildung der akuten klinischen Intoxikations Symptome der TCA-Intoxikation die Spektral-Analyse eine ständige Änderung der Balance des LF/HF Quotienten mit zeitweiliger Vorherrschaft der sympathischen Einflüsse aufdecken kann <sup>110, 49, 115, 116, 117, 118, 119</sup>.

#### **4.19 Autonome Aktivität vor dem Auftreten von Arrhythmien**

Der Gedanke, dass die Dynamik der „cardialen cycles“ verborgene Instabilitäten enthält, die dem Beginn von Arrhythmien vorausgehen, ist seit längerer Zeit bekannt <sup>120</sup>.

Vorhergehende Studien und insbesondere die Fortschritte in der Analyse der HRV bieten uns heute die technischen Möglichkeiten die Aktivität des ANS abzuschätzen zu können schon bevor ventrikuläre Arrhythmien auftreten <sup>121, 122, 103</sup>.

Bei der getrennten simultanen kontinuierlichen Analyse und der Quantifizierung der HF und LF sowie des Quotienten LF/HF über die Zeit wird eine permanente Verschiebung der Herzfrequenzmodulation deutlich.

Wie in den Ergebnissen dargestellt, ist es mir gelungen, bei einzelnen schwer intoxikierten Patienten neben der Routine-Herzfrequenzvariabilitäts-Ableitung noch gleichzeitig mit dem ELA-Holter-EKG-System parallel die Herzfrequenzvariabilität zu registrieren. Mit diesem System konnte ich parallel stündliche periodische Schwankungen und Entwicklungen des Quotienten LF/HF und parallel dazu LF und HF innerhalb 24 Stunden bestimmen.

Durch die zusätzliche Registrierung über 24 Stunden mit dem ELA-System stellte ich im Zeitverlauf eine sprunghaft wachsende von Stunde zu Stunde Ungleichverteilung der spektralen Anteile LF und HF und des Quotienten LF/HF fest.

Diese „demaskierte“ Perioditätsschwankung des kardialen ANS unter TCA konnte ich dokumentieren und ausdrucken (s Abb. 41).

Ich fand genau wie Huang et al. 1998 vor dem Auftreten von Vorhofflimmern auch bei meinen Patienten einen Anstieg des Quotienten LF/HF unmittelbar vor dem Auftreten von einer ventrikulären Arrhythmie. Somit ist der Anstieg des Quotienten LF/HF vor Arrhythmieereignissen unter TCA ein Marker für eine sympathisch bedingte wahrscheinlich über Katecholamin getriggerte Aktivität verursachte Arrhythmie <sup>123, 9, 124</sup>.

Man kann vermuten, dass eine beeinträchtigte Neuanpassung und eine gewisse Trägheit in der Gegenregulation der HF bei eingeschränkter Variabilität infolge der TCA-Wirkung vorhanden sind.

Ein HF-Anstieg als Antwort auf Sympathikusstimulation findet nicht adäquat statt, weil der Parasympathikus prolongiert durch die TCA beeinträchtigt ist. In vielen Langzeit-EKG-Systemen ist ein kontinuierliches Verfahren der getrennten simultanen Aufzeichnung von

LF und HF noch nicht als Routine etabliert und deshalb fehlen diesen Angaben häufig.

Die verzögerte oder verminderte parasympathische Antwort bzw. Gegenregulation (HF ↑) auf eine verstärkte sympathische Aktion (LF ↑↑↑) könnte als Resultat den hohen Anstieg des LF/HF(↑↑) Quotienten haben. Diese Konstellation ist entscheidend für die arrhythmogene Gefährdung unter TCA-Überdosierung<sup>125</sup>.

Aus mehreren Studien geht hervor, dass schon im therapeutischen Bereich bei mit TCA behandelten depressiven Patienten die Herzfrequenzvariabilität reduziert ist, insbesondere war im Spektralbereich die HF-Power stark erniedrigt und die LF/HF erhöht<sup>83</sup>. Durch eine Darstellung der LF und HF, und gleichzeitig auch des LF/HF-Quotienten (im 5min Takt) konnte ich eine starke Variation in einzelnen Anteilen des Spektrums LF und HF und einen Wechsel zu einer Erhöhung des LF/HF-Quotienten registrieren. Das bedeutet, dass afferente Sympathikusfasern mit sensiblen kardiovaskulären Endungen tonische Impulse leiten und auf physiologische und pathophysiologische Reize unter toxischen TCA-Dosen reagieren können<sup>126</sup>.

Die Änderung des autonomen Tonus' bzw. der Herzfrequenzvariabilität vor dem Vorhofflimmerbeginn nach einem Anstieg oder Abfall wird in der letzten Zeit kontrovers diskutiert. Die Bedeutung der getrennten simultanen Analyse der LF und HF und der simultanen Darstellung des Quotienten liegt darin, dass man frühzeitig einen schwächeren oder stärkeren Anstieg der LF-Power erfassen kann und gleichzeitig die Aussage über die HF-Power bzw. über die Parameter der vagalen Gegenmodulation der LF machen kann. So lässt sich sofort sagen, ob die LF von einer stärkeren oder schwächeren HF-Power gefolgt wird<sup>127</sup>.

Der Nachweis eines Anstiegs des Quotienten unmittelbar vor dem Ereignis bzw. Tod infolge von Kammerflimmern wurde von Brebillea-Perot et al. 1997 publiziert<sup>128</sup>. Die Autoren fanden unmittelbar vor dem Tod infolge Kammerflimmern einen plötzlichen enormen Anstieg des Quotienten LF/HF bei 10 von 17 Patienten. Sie hatten diesen Befund durch kontinuierliche simultane getrennte LF und HF-Registrierung mit dem gleichen ELA-Gerät wie ich erhoben. Er führte diese plötzlichen Herzfrequenzvariabilitäts-Veränderungen auf „terminale vaso-sympathische Desequilibrien“ zurück. Ein präventiver Einsatz von Schrittmachern bzw. Defibrillatoren bei rechtzeitiger Erkennung des Anstiegs des Quotienten LF/HF mittels intrakardialer Aufzeichnung von Herzfrequenzvariabilität könnte hier diskutiert werden<sup>128</sup>.

Betoni et al. 2002 haben versucht mittels mathematischer sowie hoch entwickelter Computertechniken, die auf Langzeit-EKG-Aufzeichnungen angewendet wurden, die Variabilität des autonomen Nervensystems kurz vor dem Auftreten von Vorhofflimmern zu

analysieren. Er konnte vor Ereignissen eine hohe Variabilität innerhalb des autonomen Nervensystems feststellen, jedoch ohne sichere Erklärung der Mechanismen<sup>129, 130, 131, 132</sup>.

#### **4.20 LF/HF-Quotient als neuer Überwachungsparameter**

Aufgrund meiner Untersuchung kann angenommen werden, dass der Überwachungsparameter LF/HF in der Akutphase der Erkrankung und im Verlauf zur Abbildung des kardialen autonomen Status der Patienten eingesetzt werden kann. HRV kann als frühes Warnzeichen zur Risikovorhersage verwendet werden, um mögliche Funktionsstörungen des kardialen ANS zu ermitteln, lange bevor sie klinisch manifest werden. Die HRV kann auch verwendet werden, um den Grad klinischer Verbesserung zu beurteilen und zu überwachen.

Die LF/HF Ratio wurde von vielen Autoren als ein Parameter in vielen Studien evaluiert und für die Dynamik der sympathovagalen Balance beschrieben<sup>133</sup>.

Einige Autoren betrachten das LF/HF-Verhältnis als einen sehr wichtigen Überwachungsparameter für den Status der Intensivpatienten<sup>134</sup>. Es konnte belegt werden, dass unter Stressbedingungen sowohl die LF/HF als auch der Urin-Katecholaminspiegel im Vergleich mit Kontrollkollektiven anstiegen<sup>135</sup>. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass die Änderung der HF und LF zueinander in Zusammenhang mit der Initiierung letaler Arrhythmien steht<sup>28, 118</sup>.

Die Änderungen des LF/HF-Quotienten sowie der LFnu auf der Basis einer automatischen Auswertung eines 24–Stunden–Holter EKGs und der HRV im Verlauf könnten heute mehr Informationen über die autonome Steuerung des Herzkreislaufsystems unter Therapie auf der Intensivstation zur Verfügung stellen.

#### **4.21 Stellenwert der HRV bei der TCA-Intoxikation**

Die Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse ist bei TCA-Intoxikationen eine sehr hilfreiche nichtinvasive Untersuchungsmethode, besonders bei bewusstlosen Patienten. Aufgrund eines konsequenten Herzfrequenzvariabilitäts-Monitorings nach erfolgter Entgiftung lässt sich mit der Erholung der HRV-Parameter parallel eine tendenzielle Abnahme der toxischen TCA-Wirkung abschätzen. Diese ist nach meinen Beobachtungen und im Einklang mit einigen Literaturberichten mit dem EKG nicht immer möglich. Entscheidend ist für die Beurteilung der Schwere einer TCA-Intoxikation nicht nur die Bewusstseinstrübung und das EKG, sondern auch der Herzfrequenzvariabilitätsbefund. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass man mit einer kontinuierlichen Aufzeichnung des LF/HF-Quotienten bei einer vorherrschenden dosisabhängigen anticholinergen Wirkung

auch eine überdeckte hohe transitorische Sympathikusaktivität (LF/HF Anstieg) auf das Endorgan aufdecken kann.

Es ist aufgrund meiner Untersuchungen zu erwarten, dass die Änderung der Modulation des autonomen Nervensystems entlang der Zeitachse als Summe einer Reihe von „kontinuierlichen Variationen“ in den beiden Ästen des kardialen ANS bestimmt werden kann. Nahezu unmittelbar vor dem Auftreten von tachyarrhythmischen Ereignissen konnten unter toxischem TCA-Einfluss typische Veränderungen bis hin zum sympathischen Übergewicht nachgewiesen werden <sup>136</sup>.

Der Verminderung der Vagusaktivität, die üblicherweise als „Sympathikusbremse“ fungiert, ist nicht nur auf den Zeitraum beschränkt, in dem TCA in toxischer Konzentration nachgewiesen werden. Durch die prolongierte Suppression der vagalen Modulation resultiert nach schweren TCA-Intoxikationen eine lang anhaltende verminderte Gegenmodulation der Sinusknotenaktivität was zu einem erhöhten Risiko für spontane ventrikuläre Tachykardien führt <sup>137</sup>.

Da sich sympathische und parasympathische Systeme kontinuierlich gegenseitig beeinflussen und bisherige Messgrößen lediglich die autonome Aktivität nur in der Summe bestimmen lassen, ist es in Zukunft erforderlich, diese Modulation durch eine kontinuierliche und separate Aufzeichnung von LF, HF und LF/HF zu erfassen. Hierfür stellt die Untersuchung an TCA-Intoxikationen ein gutes Beispiel dar. Diese Zusammenhänge sind aber mit großer Wahrscheinlichkeit bei fast allen Erkrankungen und Medikationen von außerordentlicher Wichtigkeit. Damit lassen sich auch die Risiken nebenwirkungsbehafteter Therapien auf ein Minimum beschränken.

Die Ergebnisse meiner Untersuchung könnten einen weiteren Schritt zur klinischen Verwendbarkeit der HRV auf der Intensivstation liefern. Zur Festigung meiner Aussage sind aber weitere Untersuchungen, insbesondere mit größeren Stichproben, notwendig.

#### **4.22 Limitation**

Unter den Limitationen dieser Studie sind folgende Aspekte hervorzuheben:

Die erhobenen Daten beruhen auf einer relativ kleinen Patientengruppe.

Wegen gestörter komplexer Regelmechanismen bei Intensivpatienten, basierend auf vernetzt nichtlinearen Regelkreisstrukturen und gekoppelter nichtlinearer Oszillatoren, sind bei Intensivpatienten Untersuchungen erforderlich, die nur in multizentrischen Studien zu realisieren sind.

Durch die klassische HRV-Analyse lassen sich bei Intensivpatienten nur lineare Signale erfassen.

Möglicher Ansatzpunkt, nichtlineare Zusammenhänge aufzudecken, ist in der Zukunft die Analyse des „Return Map“.

#### **4.23 Zukunft und Perspektive**

Der Zahl der neuen HRV-Bestimmungsmethoden mit klinischer Bedeutung nehmen in der letzten Zeit ständig zu.

Neuere Studien befassen sich mit völlig anderen Arbeitsansätzen u.a. mit neuen biomathematischen Erklärungsmodellen, wie die Methode der nichtlinearen Dynamik und der Chaostheorie.<sup>138</sup>

Um die Variabilität des Sympathikus bzw. Parasympathikus zueinander im Vergleich zu bestimmen hat Yuru Zhong et al.<sup>112</sup> mittels mathematischer sowie hoch entwickelter Computertechniken die Variabilität in beiden Teilen des autonomen Nervensystems getrennt und simultan erfasst. Meine Beobachtung unterstützt das Bestreben von Yuru Zhong et al.<sup>112</sup>, dass die klinische Aussage der Anwendung der Herzfrequenzvariabilität durch die simultan getrennte Darstellung der HF und LF zu verbessern ist<sup>112</sup>.

Yuru Zhong et al.<sup>112</sup> nehmen an, dass die fehlende freie getrennte nichtlineare Frequenzdarstellung der zwei autonomen nervösen Aktivitäten der Hauptgrund für die nur eingeschränkte klinische Anwendung der Herzfrequenzvariabilität ist.

Es ist in Zukunft möglich, den LF/HF Quotienten im zeitlichen Verlauf automatisch zu extrahieren und zu analysieren<sup>139, 140</sup>.

Aus klinischen Gesichtspunkten sollte zur Abschätzung der Erholung des ANS nach TCA-Intoxikation der HRV-Status vor der Verlegung auf eine andere Station durch verschiedenen Manöver (z.B. stehen, liegen usw.) geprüft werden.

Die zusätzliche Information über Flexibilität und Anpassungsfähigkeit des ANS, geprüft mit der Herzfrequenzvariabilität, könnte in Zukunft die mögliche prognostische und klinische Anwendung erweitern.

## 5 Zusammenfassung

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität stellt eine neuartige Methode zur Überwachung des kardialen autonomen Nervensystems dar, die für ein breites Spektrum klinischer Fragestellungen von Interesse ist. Insbesondere besteht die Möglichkeit, im akuten Krankheitsfall nichtinvasiv und objektiv prognostisch wichtige Einflüsse auf die Modulationsfähigkeit des kardialen neurovegetativen Tonus' zu messen. Da auf diese Weise auch das Risiko schwerwiegender Arrhythmien, die mit einem plötzlichen Herztod einhergehen können, beurteilt werden kann, haben Messmethoden zum Monitoring der Herzfrequenzvariabilität vor allem für die Intensivmedizin eine besondere Bedeutung. Trotz zunehmender technischer Verbesserungen hat sich bislang die Herzfrequenzvariabilitätsmessung jedoch nicht als Routinediagnostik im Klinikalltag etablieren können.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein käuflich erworbenes System zur Messung der Herzfrequenzvariabilität (Cardiovision®) so modifiziert, dass zeitgleich eine dauerhafte, nichtinvasive online-Überwachung der Herzfrequenzvariabilität von acht Patienten einer internistischen Intensivstation möglich war. Eine solche technische Umstellung, die bislang nicht zur Verfügung stand, stellte die Grundlage für die folgenden Untersuchungen dar, in denen die Anwendbarkeit dieser Messmethode im klinischen Alltag einer Intensivstation und der prospektiven Aussagekraft der Messergebnisse bei kritisch Kranken überprüft werden sollte.

Im Zentrum der klinischen Untersuchungen stand ein Kollektiv von Patienten, das aufgrund einer suizidal bedingten Mono-Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva intensivmedizinisch überwacht wurde. Eine solche Intoxikation war insbesondere deshalb von Interesse, da bekannt ist, dass trizyklische Antidepressiva einen Einfluss auf das kardiale autonome Nervensystem haben und Überdosierungen mit schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen einhergehen können.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der technischen Umstellung das Monitoring der Herzfrequenzvariabilität problemlos in den Routineablauf einer internistischen Intensivstation integriert werden kann. Die Untersuchung von 14 Patienten mit einer akuten Intoxikation durch trizyklische Antidepressiva ergab, dass bei diesen Patienten eine globale Störung des kardialen vegetativen Nervensystems vorlag, die mit einer gravierenden Unterdrückung sämtlicher

Parameter der Herzfrequenzvariabilität einherging und die nicht mit den bislang zur Verfügung stehenden Überwachungsmethoden (z.B. Elektrokardiogramm) erkannt wurde. Insbesondere konnte durch typische Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität (schmale Histogramme der RR-Intervalle) bei sämtlichen Patienten innerhalb der ersten Minuten nach stationärer Aufnahme der Verdacht auf das Vorliegen einer Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva bestätigt werden. Zudem wurde beobachtet, dass das Ausmaß der Unterdrückung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter mit der Höhe der jeweils vorhandenen Serumkonzentration trizyklischer Antidepressiva korrelierte und dass im Verlauf eine schnellere Erholung der sympathikusbeschreibenden Anteile der Herzfrequenzvariabilitätsparameter auftrat. So lag im Vergleich mit Patienten mit einer mittelschweren Intoxikation bei Patienten mit schwerer Intoxikation (Serumkonzentration > 65% über der substanzspezifischen toxischen Serumkonzentration) eine signifikante Zunahme der sympathovagalen Balance, gemessen als LF/HF Quotienten, vor. Ein solches Ungleichgewicht zwischen sympathischen und parasympathischen Anteilen des kardialen autonomen Nervensystems geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für Arrhythmien / plötzlichem Herztod einher und hat deshalb eine wichtige prognostische Bedeutung.

Zusammenfassend stellt die online-Herzfrequenzvariabilitätsanalyse auf der Intensivstation eine klinisch bedeutsame Methode zur Überwachung des kardialen autonomen Nervensystems bei Patienten mit einer Intoxikation durch trizyklische Antidepressiva dar. Insbesondere kann auf diese Weise eine adäquate und zeitnahe Einschätzung des Risikos für drohende Rhythmusstörungen erkannt und das weitere Procedere (Einleitung entsprechender Therapien, Zeitdauer der intensivmedizinischen Behandlung bzw. Erfassen des Verlegungszeitpunktes auf eine periphere Station) optimal abgestimmt werden. Es ist davon auszugehen, dass unter Verwendung einer solchen kontinuierlichen Herzfrequenzvariabilitätsmessung die Komplikationsrate von Patienten mit einer Intoxikation durch trizyklische Antidepressiva reduziert und die Behandlungsdauer auf der Intensivstation optimiert werden kann. Schließlich bietet die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte erweiterte Patientenüberwachung mittels Analyse der Herzfrequenzvariabilität eine Grundlage zur Überprüfung, ob auf diese Weise auch bei anderen akuten Krankheitsbildern auf der Intensivstation eine bessere Risikoerfassung und ein besseres Patientenmanagement möglich ist.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Barron,H.V. & Lesh,M.D. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* **27**, 1053-1060 (1996).
2. Barron KD & Chokroverty S. *Clinical Autonomic Disorders.*, pp. 3-15 (Boston: Little, Brown and Company, Boston,1993).
3. Vannucchi,P.L., Cipriani,M., Montigiani,A. & Lagi,A. Blood pressure and heart rate relationship in normotensive and hypertensive subjects. *Angiology* **44**, 146-151 (1993).
4. Ravenswaaij-Arts,C.M., Kollee,L.A., Hopman,J.C., Stoeliga,G.B. & van Geijn,H.P. Heart rate variability. *Ann. Intern. Med.* **118**, 436-447 (1993).
5. Kindlon,D.J. *et al.* Longitudinal patterns of heart rate and fighting behavior in 9-through 12-year-old boys. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **34**, 371-377 (1995).
6. Bigger,J.T., Jr. *et al.* Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **61**, 208-215 (1988).
7. Bigger,J.T., Jr., Rolnitzky,L.M., Steinman,R.C. & Fleiss,J.L. Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **23**, 733-740 (1994).
8. Yi,G. *et al.* Consistency of multicenter measurements of heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **23**, 157-164 (2000).
9. Jakobsen,J., Hauksson,P. & Vestergaard,P. Heart rate variation in patients treated with antidepressants. An index of anticholinergic effects? *Psychopharmacology (Berl)* **84**, 544-548 (1984).
10. Rechlin,T. The effect of Amitriptiline, doxepin, fluvoxamine, and paroxetine treatment on heart rate variability. *J. Clin. Psychopharmacol.* **14**, 392-395 (1994).
11. Mainardi,L.T. *et al.* Multivariate time-variant identification of cardiovascular variability signals: a beat-to-beat spectral parameter estimation in vasovagal syncope. *IEEE Trans. Biomed. Eng* **44**, 978-989 (1997).
12. Rechlin,T., Orbes,I., Weis,M. & Kaschka,W.P. Autonomic cardiac abnormalities in alcohol-dependent patients admitted to a psychiatric department. *Clin. Auton. Res.* **6**, 119-122 (1996).
13. Goldstein,B. *et al.* Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome. *Crit Care Med.* **26**, 352-357 (1998).

14. Mathias,C.J. Autonomic disorders and their recognition. *N. Engl. J. Med.* **336**, 721-724 (1997).
15. Balaji,S., Ellenby,M., McNames,J. & Goldstein,B. Update on intensive care ECG and cardiac event monitoring. *Card Electrophysiol. Rev.* **6**, 190-195 (2002).
16. Berger,R.D., Saul,J.P. & Cohen,R.J. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am. J. Physiol* **256**, H142-H152 (1989).
17. Malik,M. Heart rate variability. *Curr. Opin. Cardiol.* **13**, 36-44 (1998).
18. Akselrod,S. *et al.* Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* **213**, 220-222 (1981).
19. Saul,J.P. Respiration and blood pressure variability: mechanical and autonomic influences. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **12 Suppl 1**, 17s-22s (1998).
20. Task Force. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* **17**, 354-381 (1996).
21. Malliani,A., Lombardi,F. & Pagani,M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart J.* **71**, 1-2 (1994).
22. Bigger,J.T., Jr. *et al.* RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* **91**, 1936-1943 (1995).
23. Sayers,B.M. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* **16**, 17-32 (1973).
24. Eckberg,D.L. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* **96**, 3224-3232 (1997).
25. Menzner A & Weilmann LS. Akute Medikamentenvergiftung - Neue Ergebnisse und Trends 1996-1998. *Intensivmed* **36**, 5-14 (1999).
26. Frommer,D.A., Kulig,K.W., Marx,J.A. & Rumack,B. Tricyclic antidepressant overdose. A review. *JAMA* **257**, 521-526 (1987).
27. Ford,M., Hoffman,R.S. & Goldfrank,L.R. Opioids and designer drugs. *Emerg. Med. Clin. North Am.* **8**, 495-511 (1990).
28. Malik,M. & Camm,A.J. Heart rate variability and clinical cardiology. *Br. Heart J.* **71**, 3-6 (1994).
29. Malliani,A. Heart rate variability: a challenge for a new way of thinking. *J. Card Fail.* **2**, 197-202 (1996).
30. Malliani,A., Pagani,M. & Lombardi,F. Power spectral analysis of heart rate variability and baroreflex gain. *Clin. Sci. (Lond)* **89**, 555-556 (1995).

31. Bonnemeier, H. *et al.* Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **14**, 791-799 (2003).
32. Mayer S. Studium zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße: Abhandlung über spontane Blutdruckschwankungen. *Öster Akad Wiss Wien* 281-307 (1876).
33. Winchell, R.J. & Hoyt, D.B. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J. Surg. Res.* **63**, 11-16 (1996).
34. McCraty, R., Barrios-Choplin, B., Rozman, D., Atkinson, M. & Watkins, A.D. The impact of a new emotional self-management program on stress, emotions, heart rate variability, DHEA and cortisol. *Integr. Physiol Behav. Sci.* **33**, 151-170 (1998).
35. W.Forth, D.H.W.R.U.F.K.S. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban Fischer Verlag München Jena, (1998).
36. Glassman, A.H. & Bigger, J.T., Jr. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review. *Arch. Gen. Psychiatry* **38**, 815-820 (1981).
37. LANCASTER, N.P. & FOSTER, A.R. Suicidal attempt by imipramine overdose. *Br. Med. J.* **No 5164**, 1458 (1959).
38. Maitra R.T., K.K.H.C.J. Klinisches Erscheinungsbild und therapeutisches Management der schweren Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva 36, :462 - 466. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* **36**, 462-466 (1999).
39. Bron, B. Vergiftung und Suizid: Wo und wie sollten Suizidpatienten behandelt werden? *Deutsches Ärzteblatt* **97**, 3027-3029 (2000).
40. Eschweiler, G.W. *et al.* Heart-rate variability (HRV) in the ECG trace of routine EEGs: fast monitoring for the anticholinergic effects of clozapine and olanzapine? *Pharmacopsychiatry* **35**, 96-100 (2002).
41. Rechlin, T., Beck, G., Weis, M. & Kaschka, W.P. Correlation between plasma clozapine concentration and heart rate variability in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* **135**, 338-341 (1998).
42. Hippel, C.V., Hole, G. & Kaschka, W.P. Autonomic profile under hypnosis as assessed by heart rate variability and spectral analysis. *Pharmacopsychiatry* **34**, 111-113 (2001).
43. Silke, B., Campbell, C. & King, D.J. The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability. *J. Psychopharmacol.* **16**, 355-360 (2002).
44. Harrisson. Innere Medizin. (2001).
45. Müller WE. Wirkungsmechanismen moderner Antidepressiva. *Pharm Unserer Zeit* **33**, 288-294 (2004).
46. Schubert-Zsilavec, M. & Stark, H. [Resumption-inhibition in presynaptic action: the medicinal]. *Pharm Unserer Zeit* **33**, 282-287 (2004).

47. Bondy,B. & Zill,P. Pharmacogenetics and psychopharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.* **4**, 72-78 (2004).
48. von Mach,M.A. & Weilemann,L.S. [Increasing significance of antidepressants in deliberate self-poisoning]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **127**, 2053-2056 (2002).
49. Buckley,N.A., Dawson,A.H., Whyte,I.M. & Henry,D.A. Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *Lancet* **343**, 159-162 (1994).
50. Callahan,M. & Kassel,D. Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: implications for management. *Ann. Emerg. Med.* **14**, 1-9 (1985).
51. Agelink,M.W. *et al.* Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J. Clin Psychopharmacol.* **21**, 8-13 (2001).
52. Newton,E.H., Shih,R.D. & Hoffman,R.S. Cyclic antidepressant overdose: a review of current management strategies. *Am. J. Emerg. Med.* **12**, 376-379 (1994).
53. Furlanut,M., Benetello,P. & Spina,E. Pharmacokinetic optimisation of tricyclic antidepressant therapy. *Clin Pharmacokinet.* **24**, 301-318 (1993).
54. Teschemacher,A.G., Seward,E.P., Hancox,J.C. & Witchel,H.J. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and Amitriptyline. *Br. J. Pharmacol.* **128**, 479-485 (1999).
55. Liebelt,E.L., Francis,P.D. & Woolf,A.D. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Ann. Emerg. Med.* **26**, 195-201 (1995).
56. Thorstrand,C. Clinical features in poisonings by tricyclic antidepressants with special reference to the ECG. *Acta Med. Scand.* **199**, 337-344 (1976).
57. Buckley,N.A. *et al.* The limited utility of electrocardiography variables used to predict arrhythmia in psychotropic drug overdose. *Crit Care* **7**, R101-R107 (2003).
58. Boehnert,M.T. & Lovejoy,F.H., Jr. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N. Engl. J. Med.* **313**, 474-479 (1985).
59. Alter,P., Tontsch,D. & Grimm,W. Doxepin-induced torsade de pointes tachycardia. *Ann. Intern. Med.* **135**, 384-385 (2001).
60. Harrigan,R.A. & Brady,W.J. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am. J. Emerg. Med.* **17**, 387-393 (1999).
61. Bailey,B., Buckley,N.A. & Amre,D.K. A meta-analysis of prognostic indicators to predict seizures, arrhythmias or death after tricyclic antidepressant overdose. *J. Toxicol Clin Toxicol* **42**, 877-888 (2004).
62. Shusterman,V., Aysin,B., Ermentrout,G.B., London,B. & Schwartzman,D. Detecting instabilities of cardiac rhythm. *J. Electrocardiol.* **36 Suppl**, 219-226 (2003).

63. Stein,P.K., Rottman,J.N., Hall,A.F. & Kleiger,R.E. Heart rate variability in a case of pheochromocytoma. *Clin. Auton. Res.* **6**, 41-44 (1996).
64. Achong,M.R. & Keane,P.M. Pheochromocytoma unmasked by desipramine therapy. *Ann. Intern. Med.* **94**, 358-359 (1981).
65. Morgan,D.A., Balon,T.W., Ginsberg,B.H. & Mark,A.L. Nonuniform regional sympathetic nerve responses to hyperinsulinemia in rats. *Am. J. Physiol* **264**, R423-R427 (1993).
66. Srinivasan,K., Ashok,M.V., Vaz,M. & Yeragani,V.K. Effect of imipramine on linear and nonlinear measures of heart rate variability in children. *Pediatr. Cardiol.* **25**, 20-25 (2004).
67. Miyamoto,T. *et al.* High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol* **284**, H2412-H2418 (2003).
68. Rechlin,T. Decreased R-R variation: a criterium for overdosage of tricyclic psychotropic drugs. *Intensive Care Med.* **21**, 598-601 (1995).
69. Rich,M.W. *et al.* Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am. J. Cardiol.* **62**, 714-717 (1988).
70. Van Hoogenhuyze,D. *et al.* Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **68**, 1668-1676 (1991).
71. Yildiz A, Gonül AS & Tamam L. Mechanisms of actions of antidepressants: beyond the receptors. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, **12**, 194-200 (2002).
72. Takase,B. *et al.* Effect of aprindine on heart rate variability indices in patients with ischemic heart disease. *Clin Cardiol.* **22**, 107-112 (1999).
73. Saul,J.P. *et al.* Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am. J. Physiol* **261**, H1231-H1245 (1991).
74. Kleiger,R.E., Stein,P.K., Bosner,M.S. & Rottman,J.N. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol. Clin.* **10**, 487-498 (1992).
75. Ewing,D.J., Neilson,J.M. & Travis,P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br. Heart J.* **52**, 396-402 (1984).
76. Perlstein,I., Stepensky,D., Sapoznikov,D. & Hoffman,A. Power spectral analysis of heart rate variability in rats as a quantitative tool in the PK-PD analysis of the parasympatholytic activity of atropine. *Pharm. Res.* **18**, 1220-1225 (2001).
77. Talman,W.T. & Kelkar,P. Neural control of the heart. Central and peripheral. *Neurol. Clin.* **11**, 239-256 (1993).
78. Standish,A., Enquist,L.W. & Schwaber,J.S. Innervation of the heart and its central medullary origin defined by viral tracing. *Science* **263**, 232-234 (1994).

79. Hollon,S.D. *et al.* Psychosocial intervention development for the prevention and treatment of depression: promoting innovation and increasing access. *Biol. Psychiatry* **52**, 610-630 (2002).
80. Kettunen,J. & Keltikangas-Jarvinen,L. Intraindividual analysis of instantaneous heart rate variability. *Psychophysiology* **38**, 659-668 (2001).
81. Rimoldi,O. *et al.* Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am. J. Physiol* **258**, H967-H976 (1990).
82. Feighner,J.P. Overview of antidepressants currently used to treat anxiety disorders. *J. Clin. Psychiatry* **60 Suppl 22**, 18-22 (1999).
83. Friedman,B.H. & Thayer,J.F. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J. Psychosom. Res.* **44**, 133-151 (1998).
84. Moser,M. *et al.* Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation* **90**, 1078-1082 (1994).
85. Davidson,J. & Turnbull,C.D. Diagnostic significance of vegetative symptoms in depression. *Br. J. Psychiatry* **148**, 442-446 (1986).
86. McLeod,D.R., Hoehn-Saric,R., Porges,S.W. & Zimmerli,W.D. Effects of alprazolam and imipramine on parasympathetic cardiac control in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* **107**, 535-540 (1992).
87. Walsh,B.T., Giardina,E.G., Sloan,R.P., Greenhill,L. & Goldfein,J. Effects of desipramine on autonomic control of the heart. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **33**, 191-197 (1994).
88. Rechlin,T. [Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation]. *Nervenarzt* **66**, 678-685 (1995).
89. Szabadi,E. Doxazosin for reboxetine-induced urinary hesitancy. *Br. J. Psychiatry* **173**, 441-442 (1998).
90. Manfrini,O., Pizzi,C., Tere,D., Fontana,F. & Bugiardini,R. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **24**, 1560-1566 (2003).
91. Brandts,B. *et al.* [Perspectives and limitations in the treatment of vagus-induced atrial fibrillation. Insights from cellular pharmacology]. *Med. Klin. (Munich)* **99**, 341-346 (2004).
92. Rechlin,T., Weis,M., Claus,D. & Kaschka,W.P. Identifying delirious states and autonomic cardiovascular dysfunction associated with Amitriptiline treatment by standardized analysis of heart rate. *Psychiatry Res.* **56**, 279-287 (1995).
93. Levy M.N.,S.P.J. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications. Baroreflexes in Health and Disease.* Armonk (1994).

94. Mietus,J.E., Peng,C.K., Henry,I., Goldsmith,R.L. & Goldberger,A.L. The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure. *Heart* **88**, 378-380 (2002).
95. Pierpont,G.L., Stolpman,D.R. & Gornick,C.C. Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity. *J. Auton. Nerv. Syst.* **80**, 169-174 (2000).
96. Javorka,M., Zila,I., Balharek,T. & Javorka,K. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **35**, 991-1000 (2002).
97. Malik,M. & Camm,A.J. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am. J. Cardiol.* **72**, 821-822 (1993).
98. Gang,Y. & Malik,M. Heart rate variability in critical care medicine. *Curr. Opin. Crit Care* **8**, 371-375 (2002).
99. Kleiger,R.E., Stein,P.K. & Bigger,J.T., Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann. Noninvasive. Electrocardiol.* **10**, 88-101 (2005).
100. Thayer,J.F., Yonezawa,Y. & Sollers,J.J., III. A system for the ambulatory recording and analysis of nonlinear heart rate dynamics. *Biomed. Sci. Instrum.* **36**, 295-299 (2000).
101. Halimi,F., Piot,O., Guize,L. & Le Heuzey,J.Y. Electrophysiological effects of vasoactive intestinal peptide in rabbit atrium: a modulation of acetylcholine activity. *J. Mol. Cell Cardiol.* **29**, 37-44 (1997).
102. Sandeman,D.J., Alahakoon,T.I. & Bentley,S.C. Tricyclic poisoning--successful management of ventricular fibrillation following massive overdose of imipramine. *Anaesth. Intensive Care* **25**, 542-545 (1997).
103. Shusterman,V. *et al.* Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. ESVEM Investigators. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **32**, 1891-1899 (1998).
104. Toyry,J., Mantysaari,M., Hartikainen,J. & Lansimies,E. Day-to-day variability of cardiac autonomic regulation parameters in normal subjects. *Clin. Physiol* **15**, 39-46 (1995).
105. Malliani,A., Pagani,M., Lombardi,F. & Cerutti,S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* **84**, 482-492 (1991).
106. Srinivasan,K., Ashok,M.V., Vaz,M. & Yeragani,V.K. Effect of imipramine on linear and nonlinear measures of heart rate variability in children. *Pediatr. Cardiol.* **25**, 20-25 (2004).
107. Malliani,A. *et al.* Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture. *Circulation* **96**, 4143-4145 (1997).
108. Maisel,W.H. & Stevenson,L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.* **91**, 2D-8D (2003).

109. Lazzeri,C., La Villa,G., Mannelli,M., Janni,L. & Franchi,F. Effects of acute clonidine administration on power spectral analysis of heart rate variability in healthy humans. *J. Auton. Pharmacol.* **18**, 307-312 (1998).
110. Pagani,M. *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.* **59**, 178-193 (1986).
111. Akselrod,S. *et al.* Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol* **249**, H867-H875 (1985).
112. Zhong,Y., Wang,H., Ju,K.H., Jan,K.M. & Chon,K.H. Nonlinear analysis of the separate contributions of autonomic nervous systems to heart rate variability using principal dynamic modes. *IEEE Trans. Biomed. Eng* **51**, 255-262 (2004).
113. Lanza,G.A. *et al.* Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **82**, 1323-1328 (1998).
114. Noble J,M.H. Acute poisoning by tricyclic. *Clin Toxicol* **2**, 493-521 (1969).
115. Bonsignore,M.R. *et al.* Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **166**, 279-286 (2002).
116. Parati,G., Di Rienzo,M. & Mancia,G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J. Hypertens.* **18**, 7-19 (2000).
117. Vanoli,E. & Adamson,P.B. Baroreflex sensitivity: methods, mechanisms, and prognostic value. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **17**, 434-445 (1994).
118. Leung,R.S. & Bradley,T.D. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **164**, 2147-2165 (2001).
119. Noda,A., Okada,T., Hayashi,H., Yasuma,F. & Yokota,M. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* **103**, 1343-1347 (1993).
120. Goldberger,A.L., Findley,L.J., Blackburn,M.R. & Mandell,A.J. Nonlinear dynamics in heart failure: implications of long-wavelength cardiopulmonary oscillations. *Am. Heart J.* **107**, 612-615 (1984).
121. Huikuri,H.V. *et al.* Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* **87**, 1220-1228 (1993).
122. Leclercq,J.F., Potenza,S., Maison-Blanche,P., Chastang,C. & Coumel,P. Determinants of spontaneous occurrence of sustained monomorphic ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **28**, 720-724 (1996).
123. Huang,J.L., Wen,Z.C., Lee,W.L., Chang,M.S. & Chen,S.A. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* **66**, 275-283 (1998).

124. Zahn,T.P. & Pickar,D. Autonomic effects of clozapine in schizophrenia: comparison with placebo and fluphenazine. *Biol. Psychiatry* **34**, 3-12 (1993).
125. Sandeman,D.J., Alahakoon,T.I. & Bentley,S.C. Tricyclic poisoning--successful management of ventricular fibrillation following massive overdose of imipramine. *Anaesth. Intensive Care* **25**, 542-545 (1997).
126. Malliani A. Zentrale Organisation und reflektorischer Regulation im sympathischen Nervensystem und psychosomatische Herz-Kreislauf-Störungen. Verlag Hanns Huber.Bern Suttgart Wien, (1982).
127. Bianchi,A.M., Mainardi,L.T., Meloni,C., Chierchia,S. & Cerutti,S. Continuous monitoring of the sympatho-vagal balance through spectral analysis. *IEEE Eng Med. Biol. Mag.* **16**, 64-73 (1997).
128. Brembilla-Perrot,B. *et al.* [Analysis of heart rate variability before and at the moment of cardiac death]. *Arch. Mal Coeur Vaiss.* **90**, 1477-1484 (1997).
129. Bettoni,M. & Zimmermann,M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* **105**, 2753-2759 (2002).
130. Tsuji,H. *et al.* Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* **94**, 2850-2855 (1996).
131. Liao,D. *et al.* Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Epidemiol.* **145**, 696-706 (1997).
132. Dekker,J.M. *et al.* Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities. *Circulation* **102**, 1239-1244 (2000).
133. Bloomfield,D.M., Zweibel,S., Bigger,J.T., Jr. & Steinman,R.C. R-R variability detects increases in vagal modulation with phenylephrine infusion. *Am. J. Physiol* **274**, H1761-H1766 (1998).
134. Narayana Dutt D & Krishnan SM. Computer processing of heart rate variability signals for detection of patient status in cardiac care units. *Current Science* 864-868 (2000).
135. Laskar,S.M., Iwamoto,M., Nakamoto,M., Koshiyama,H. & Harada,N. Heart rate variation and urinary catecholamine excretion in response to acute psychological stress in hand-arm vibration syndrome patients. *J. Occup. Health* **46**, 125-131 (2004).
136. Thong T & Goldstein B. Predicting of tachyarrhythmia episodes. *Joint Meeting of the IEEE and the BMES* 23-26 (2002).
137. Shusterman,V. *et al.* Dynamics of low-frequency R-R interval oscillations preceding spontaneous ventricular tachycardia. *Am. Heart J.* **139**, 126-133 (2000).
138. Echeverria,J.C., Crowe,J.A., Woolfson,M.S. & Hayes-Gill,B.R. Application of empirical mode decomposition to heart rate variability analysis. *Med. Biol. Eng Comput.* **39**, 471-479 (2001).

139. Souza Neto, E.P. *et al.* Assessment of cardiovascular autonomic control by the empirical mode decomposition. *Methods Inf. Med.* **43**, 60-65 (2004).
140. Pincus, S.M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **88**, 2297-2301 (1991).

## 7 Anhang

### 7.1 Tabelle 1: Klinische Parameter

| Patient Nr. | Alter | männlich | Bewusstseinsstatus | RR syst. In mm Hg bei Aufnahme | RR syst. In mm Hg bei Verlegung | RR diast. In mm Hg bei Aufnahme | RR diast. In mm Hg bei Verlegung | Herzfrequenz pro min bei Aufnahme | Herzfrequenz pro min bei Verlegung | QTc Max (m: 409, w: 421 ms) | QTc bei Verlegung (m: 409, w: 421 ms) |
|-------------|-------|----------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 1           | 31    | 0        | getrückt           | 140                            | 110                             | 80                              | 70                               | 60                                | 70                                 | 105%                        | 95%                                   |
| 2           | 30    | 1        | getrückt           | 120                            | 140                             | 70                              | 70                               | 75                                | 95                                 | 105%                        | 100%                                  |
| 3           | 18    | 0        | getrückt           | 110                            | 130                             | 80                              | 80                               | 85                                | 77                                 | 110%                        | 95%                                   |
| 4           | 38    | 1        | getrückt           | 130                            | 120                             | 80                              | 80                               | 95                                | 88                                 | 110%                        | 95%                                   |
| 5           | 59    | 0        | somnolent          | 140                            | 150                             | 70                              | 85                               | 75                                | 95                                 | 115%                        | 95%                                   |
| 6           | 28    | 0        | somnolent          | 130                            | 120                             | 70                              | 80                               | 90                                | 80                                 | 120%                        | 95%                                   |
| 7           | 27    | 1        | somnolent          | 80                             | 100                             | 60                              | 60                               | 95                                | 100                                | 110%                        | 95%                                   |
| 8           | 38    | 0        | somnolent          | 120                            | 150                             | 70                              | 90                               | 100                               | 80                                 | 135%                        | 105%                                  |
| 9           | 36    | 1        | somnolent          | 80                             | 140                             | 50                              | 80                               | 110                               | 110                                | 105%                        | 95%                                   |
| 10          | 56    | 0        | somnolent          | 140                            | 150                             | 80                              | 85                               | 95                                | 85                                 | 110%                        | 100%                                  |
| 11          | 25    | 1        | komatös            | 120                            | 140                             | 50                              | 70                               | 100                               | 105                                | 160%                        | 115%                                  |
| 12          | 42    | 1        | komatös            | 120                            | 130                             | 70                              | 70                               | 95                                | 100                                | 115%                        | 100%                                  |
| 13          | 58    | 1        | komatös            | 140                            | 140                             | 90                              | 75                               | 90                                | 75                                 | 110%                        | 100%                                  |
| 14          | 64    | 1        | komatös            | 90                             | 140                             | 40                              | 70                               | 110                               | 95                                 | 140%                        | 105%                                  |
| Mean        | 39,3  | 60%      |                    | 118,6                          | 132,9                           | 68,6                            | 76,1                             | 91,1                              | 89,6                               | 117,9%                      | 99,3%                                 |
| Std.Dev.    | 14,5  |          |                    | 21,4                           | 15,4                            | 14,1                            | 8,1                              | 13,8                              | 12,2                               | 16,1%                       | 5,8%                                  |

## 7.2 Tabelle 2 : Eingenommene Noxen

| Patient Nr. | eingenommene Noxe 1 | Einnahme in h vor Aufnahme | Spiegel bei Aufnahme | eingenommene Noxe 2 | toxischer Spiegel | Spiegel bei Aufnahme | % über Toxizitätsgrenze |
|-------------|---------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------------------|
| 1           | 0,25g Doxep         | 5                          | 0,54 mg/l            |                     |                   |                      | 8                       |
| 2           | 2,5g Doxep          | 4                          | 0,58 mg/l            |                     |                   |                      | 16                      |
| 3           | 0,5g Amitr          | 3                          | 0,59 mg/l            |                     |                   |                      | 18                      |
| 4           | 0,5g Doxep          | 3                          | 0,63 mg /l           |                     |                   |                      | 26                      |
| 5           | 3g Trimpr           | 9                          | 0,77 mg/l            |                     |                   |                      | 54                      |
| 6           | 1,3g Doxepin        | 6                          | 0,78mg/l             |                     |                   |                      | 56                      |
| 7           | 1,25g Doxep         | 5                          | 0,8 mg/l             |                     |                   |                      | 60                      |
| 8           | 2,5g Trimipr        | 11                         | 0,85 mg/l            |                     |                   |                      | 70                      |
| 9           | 2g Doxep            | 5                          | 0,9 mg/l             |                     |                   |                      | 80                      |
| 10          | 1,5g Doxep          | 9                          | 0,99 mg /l           |                     |                   |                      | 98                      |
| 11          | 9,2g Trimipr        | 5                          | 0,83 mg/l            | 7,4g Amitr          | > 0,5mg/l         | 0,32 mg/l            | 130                     |
| 12          | 5g Doxep            | 8                          | 1,4 mg/l             |                     |                   |                      | 280                     |
| 13          | 0,2g Doxep          | 12                         | 0,3 mg/l             | 3g Clomipr          | > 0,4 mg/ml       | 1,4 mg/l             | 310                     |
| 14          | 2,5g Doxep          | 12                         | 1,8 mg /l            |                     |                   |                      | 360                     |

### 7.3 Tabelle 3: Time Domaine Parameter

| Patient Nr. | SDNN-Min in ms<br>bei/nach Aufnahme | SDNN in ms<br>bei Verlegung | SDANN-Min in ms<br>bei/nach Aufnahme | SDANN in ms<br>bei Verlegung | SDNN Index-Min in ms<br>bei/nach Aufnahme | SDNN Index in ms<br>bei Verlegung | rMSSD-Min in ms<br>bei/nach Aufnahme | rMSSD in ms<br>bei Verlegung |
|-------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------|---|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| 1           | 52                                  | 95                          | 26                                   | 52                           | 29  | 69                                | 18                                   | 48                           |
| 2           | 39                                  | 72                          | 27                                   | 66                           | 17  | 34                                | 7                                    | 13                           |
| 3           | 37                                  | 78                          | 14                                   | 57                           | 29  | 72                                | 13                                   | 35                           |
| 4           | 26                                  | 53                          | 17                                   | 43                           | 15  | 34                                | 8                                    | 15                           |
| 5           | 8                                   | 63                          | 5                                    | 25                           | 6   | 11                                | 6                                    | 23                           |
| 6           | 37                                  | 83                          | 9                                    | 51                           | 13  | 37                                | 11                                   | 22                           |
| 7           | 7                                   | 44                          | 4                                    | 43                           | 5   | 11                                | 5                                    | 12                           |
| 8           | 19                                  | 33                          | 14                                   | 20                           | 12  | 25                                | 7                                    | 11                           |
| 9           | 17                                  | 43                          | 8                                    | 32                           | 14  | 23                                | 11                                   | 16                           |
| 10          | 9                                   | 56                          | 6                                    | 68                           | 7   | 31                                | 7                                    | 15                           |
| 11          | 16                                  | 45                          | 9                                    | 34                           | 14  | 21                                | 6                                    | 19                           |
| 12          | 16                                  | 40                          | 8                                    | 22                           | 13  | 32                                | 6                                    | 9                            |
| 13          | 26                                  | 39                          | 18                                   | 29                           | 13  | 30                                | 15                                   | 18                           |
| 14          | 4                                   | 33                          | 0                                    | 32                           | 4   | 9                                 | 5                                    | 10                           |
| Mean        | 21,0                                | 52,6                        | 11,8                                 | 41,0                         | 13,6                                      | 31,4                              | 8,9                                  | 19,0                         |
| Std.Dev.    | 13,8                                | 18,4                        | 8,0                                  | 15,8                         | 7,6                                       | 18,9                              | 4,0                                  | 10,7                         |
| % Norm      | 14,90%                              | 37,30%                      | 9,30%                                | 32,30%                       | 25,20%                                    | 58,10%                            | 33%                                  | 70,40%                       |
| Norm        | 141±39                              |                             | 127±35                               |                              | 54±15                                     |                                   | 27±12                                |                              |
|             | p<0,001                             |                             | p=0,029                              |                              | p<0,001                                   |                                   | p<0,001                              |                              |

## 7.4 Tabelle 4: Frequenz Domaine Parameter

| Patient Nr. | TP-Min in ms <sup>2</sup> bei/nach Aufnahme | TP in ms <sup>2</sup> bei Verlegung | LF-Min in ms <sup>2</sup> bei/nach Aufnahme | LF in ms <sup>2</sup> bei Verlegung | HF-Min in ms <sup>2</sup> bei/nach Aufnahme | HF in ms <sup>2</sup> bei Verlegung | LF/HF bei/nach Aufnahme-Minimum | LF/HF bei Verlegung | LF(nu)-Min in ms <sup>2</sup> bei/nach Aufnahme | LF(nu) in ms <sup>2</sup> bei Verlegung |
|-------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---|---|
| 1           | 1294  | 5124                                | 551   | 1784                                | 482   | 957                                 | 1,1                             | 1,9                 | 52,6  | 63,7                                    |
| 2           | 317   | 2232                                | 96  | 477                                 | 42  | 365                                 | 2,3                             | 1,3                 | 84,2  | 56,4                                    |
| 3           | 432   | 3206                                | 52  | 882                                 | 11  | 284                                 | 4,7                             | 3,1                 | 78,8  | 75,1                                    |
| 4           | 254   | 2496                                | 97  | 449                                 | 38  | 164                                 | 2,6                             | 2,7                 | 70,8  | 71,6                                    |
| 5           | 34  | 1960                                | 8,7   | 383                                 | 4   | 192                                 | 2,2                             | 2                   | 62,1  | 66,1                                    |
| 6           | 141   | 1331                                | 29  | 108                                 | 37  | 119                                 | 0,8                             | 0,9                 | 42,6  | 46,6                                    |
| 7           | 18  | 459                                 | 2,9   | 99                                  | 1,9   | 63                                  | 1,5                             | 1,6                 | 52,7  | 60,0                                    |
| 8           | 112   | 812                                 | 20  | 192                                 | 6,6   | 21                                  | 3                               | 6,2                 | 71,4  | 88,1                                    |
| 9           | 96  | 740                                 | 2,8   | 243                                 | 6,3   | 20                                  | 0,4                             | 7,6                 | 25,5  | 91,4                                    |
| 10          | 85  | 1593                                | 18  | 343                                 | 35  | 212                                 | 0,5                             | 1,6                 | 36,0  | 59,3                                    |
| 11          | 75  | 593                                 | 8,2   | 43                                  | 5,6   | 9,5                                 | 1,5                             | 4,5                 | 54,7  | 84,3                                    |
| 12          | 153   | 1217                                | 5,1   | 409                                 | 2,3   | 64                                  | 2,2                             | 6,4                 | 63,8  | 86,1                                    |
| 13          | 129   | 585                                 | 11  | 125                                 | 3,1   | 63                                  | 3,5                             | 2                   | 68,8  | 69,4                                    |
| 14          | 7,7   | 136                                 | 0,7   | 6,4                                 | 3,5   | 3,6                                 | 0,2                             | 1,8                 | 14,3  | 40,0                                    |
| Mean        | 224,8                                       | 1606,0                              | 64,5  | 396,0                               | 48,5  | 181,2                               | 1,9                             | 3,1                 | 55,6  | 68,4                                    |
| Std.Dev.    | 329,9                                       | 1341,6                              | 143,8                                       | 460,9                               | 125,7                                       | 249,0                               | 1,3                             | 2,2                 | 20,2  | 15,6                                    |
|             | p < 0,001                                   |                                     | p=0,003                                     |                                     | p=0,004                                     |                                     | p=0,085                         |                     | p=0,042   |   |
| % Norm      | 6,50%                                       | 46,30%                              | 5,50%                                       | 33,80%                              | 5%  | 18,60%                              | 109%                            | 177%                | 103%  | 127%                                    |
| Norm        | 3466±1018                                   |                                     | 1170±416                                    |                                     | 975±203                                     |                                     | 1,5±2                           |                     | 54±4  |   |

## 7.5 Tabelle 5: Subgruppenanalyse

| Patient Nr. | LF-Min in ms <sup>2</sup> bei/nach Aufnahme | LF in ms <sup>2</sup> bei Verlegung | HF-Min in ms <sup>2</sup> bei/nach Aufnahme | HF in ms <sup>2</sup> bei Verlegung | LF/HF bei/nach Aufnahme | LF/HF bei Verlegung | LF(nu)-Min in ms <sup>2</sup> bei/nach Aufnahme | LF(nu) in ms <sup>2</sup> bei Verlegung |
|-------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|---|---|
| 1           | 551   | 1784                                | 482   | 957                                 | 1,1                     | 1,9                 | 52,6  | 63,7                                    |
| 2           | 96  | 477                                 | 42  | 365                                 | 2,3                     | 1,3                 | 84,2  | 56,4                                    |
| 3           | 52  | 882                                 | 11  | 284                                 | 4,7                     | 3,1                 | 78,8  | 75,1                                    |
| 4           | 97  | 449                                 | 38  | 164                                 | 2,6                     | 2,7                 | 70,8  | 71,6                                    |
| 5           | 8,7   | 383                                 | 4   | 192                                 | 2,2                     | 2                   | 62,1  | 66,1                                    |
| 6           | 29  | 108                                 | 37  | 119                                 | 0,8                     | 0,9                 | 42,6  | 46,6                                    |
| 7           | 2,9   | 99                                  | 1,9   | 63                                  | 1,5                     | 1,6                 | 52,7  | 60,0                                    |
| Mean        | 119,5                                       | 597,4                               | 88,0  | 306,3                               | 2,2                     | 1,9                 | 63,4  | 62,8                                    |
| Std.Dev.    | 194,0                                       | 585,9                               | 174,6                                       | 304,1                               | 1,3                     | 0,8                 | 15,2  | 9,6                                     |
|             | p=0,023                                     |                                     | p=0,008                                     |                                     | n. s.                   |                     | n. s.   |   |
| 8           | 20  | 192                                 | 6,6   | 21                                  | 3                       | 6,2                 | 71,4  | 88,1                                    |
| 9           | 2,8   | 243                                 | 6,3   | 20                                  | 0,4                     | 7,6                 | 25,5  | 91,4                                    |
| 10          | 18  | 343                                 | 35  | 212                                 | 0,5                     | 1,6                 | 36,0  | 59,3                                    |
| 11          | 8,2   | 43                                  | 5,6   | 9,5                                 | 1,5                     | 4,5                 | 54,7  | 84,3                                    |
| 12          | 5,1   | 409                                 | 2,3   | 64                                  | 2,2                     | 6,4                 | 63,8  | 86,1                                    |
| 13          | 11  | 125                                 | 3,1   | 63                                  | 3,5                     | 2                   | 68,8  | 69,4                                    |
| 14          | 0,7   | 6,4                                 | 3,5   | 3,6                                 | 0,2                     | 1,8                 | 14,3  | 40,0                                    |
| Mean        | 9,4   | 194,5                               | 8,9   | 56,2                                | 1,6                     | 4,3                 | 47,8  | 74,1                                    |
| Std.Dev.    | 7,4   | 149,2                               | 11,6  | 72,9                                | 1,3                     | 2,5                 | 22,6  | 18,9                                    |
|             | p=0,016                                     |                                     | p=0,093                                     |                                     | p=0,040                 |                     | p=0,013   |   |

## 7.6 Tabelle 6: Statistische Auswertung Time Domaine

|                 | SDNN_A | SDNN_V | SDANN_A | SDANN_V | SDNN-index_A | SDNN-index_V | rMSSD_A | rMSSD_V | pNN50_A | pNN50_V |
|-----------------|--------|--------|---------|---------|--------------|--------------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Mean</b>     | 21     | 52,57  | 11,78   | 41      | 13,64        | 31,35        | 8,92    | 19      | 0,21    | 2,64    |
| <b>Median</b>   | 17,5   | 44,5   | 9       | 38,5    | 13           | 30,5         | 7       | 15,5    | 0       | 1       |
| <b>Std.Dev</b>  | 13,77  | 18,37  | 8,00    | 15,81   | 7,64         | 18,93        | 4,04    | 10,72   | 0,80    | 7,069   |
| <b>Std.Err</b>  | 3,68   | 4,90   | 2,13    | 4,22    | 2,04         | 5,06         | 1,08    | 2,86    | 0,21    | 1,88    |
| <b>95% Conf</b> | 7,95   | 10,60  | 4,62    | 9,13    | 4,41         | 10,93        | 2,33    | 6,18    | 0,46    | 4,08    |
| <b>99% Conf</b> | 11,09  | 14,79  | 6,44    | 12,73   | 6,15         | 15,24        | 3,25    | 8,63    | 0,64    | 5,68    |
| <b>Size</b>     | 14     | 14     | 14      | 14      | 14           | 14           | 14      | 14      | 14      | 14      |
| <b>Total</b>    | 294    | 736    | 165     | 574     | 191          | 439          | 125     | 266     | 3       | 37      |
| <b>Min</b>      | 4      | 33     | 0       | 20      | 4            | 9            | 5       | 9       | 0       | 0       |
| <b>Max</b>      | 52     | 95     | 27      | 68      | 29           | 72           | 18      | 48      | 3       | 27      |
| <b>Min.Pos</b>  | 4      | 33     | 4       | 20      | 4            | 9            | 5       | 9       | 3       | 1       |

A = Aufnahme; V = Verlegung

## 7.7 Tabelle 7: Statistische Auswertung Frequenz Domaine

|                 | TP_A   | TP_V    | LF_A    | LF_V   | HF_A   | HF_V   | LF/HF_A | LF/HF_V | LFnu_A | LFnu_V |
|-----------------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|---------|---------|--------|--------|
| <b>Mean</b>     | 224,83 | 1606    | 64,45   | 395,95 | 48,45  | 181,22 | 1,89    | 3,11    | 55,59  | 68,43  |
| <b>Median</b>   | 120,5  | 1274    | 14,5    | 293    | 6,45   | 91,5   | 1,85    | 2       | 58,40  | 67,75  |
| <b>Std.Dev</b>  | 329,85 | 1341,59 | 143,751 | 460,87 | 125,74 | 248,96 | 1,29    | 2,16    | 20,19  | 15,55  |
| <b>Std.Err</b>  | 88,15  | 358,55  | 38,419  | 123,17 | 33,60  | 66,53  | 0,34    | 0,57    | 5,39   | 4,15   |
| <b>95% Conf</b> | 190,45 | 774,62  | 83,001  | 266,10 | 72,60  | 143,75 | 0,74    | 1,25    | 11,66  | 8,98   |
| <b>99% Conf</b> | 265,57 | 1080,16 | 115,73  | 371,06 | 101,23 | 200,45 | 1,04    | 1,74    | 16,26  | 12,52  |
| <b>Size</b>     | 14     | 14      | 14      | 14     | 14     | 14     | 14      | 14      | 14,00  | 14,00  |
| <b>Total</b>    | 3147,7 | 22484   | 902,4   | 5543,4 | 678,3  | 2537,1 | 26,5    | 43,6    | 778,30 | 958,10 |
| <b>Min</b>      | 7,7    | 136     | 0,7     | 6,4    | 1,9    | 3,6    | 0,2     | 0,9     | 14,30  | 40,00  |
| <b>Max</b>      | 1294   | 5124    | 551     | 1784   | 482    | 957    | 4,7     | 7,6     | 84,20  | 91,40  |
| <b>Min.Pos</b>  | 7,7    | 136     | 0,7     | 6,4    | 1,9    | 3,6    | 0,2     | 0,9     | 14,30  | 40,00  |

TP\_A = Total Power bei Aufnahme, TP\_V = Total Power bei Verlegung, LF\_A = Low Frequenz bei Aufnahme, LF\_V = Low Frequenz bei Verlegung, HF\_A = High Frequenz bei Aufnahme, HF\_V = High Frequenz bei Verlegung, LF/HF\_A = Quotient bei Aufnahme, LF/HF\_V = Quotient bei Verlegung, LFnu\_A = normalized LF-Power bei Aufnahme, LFnu\_V = normalized LF-Power bei Verlegung

## 8 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. H. Djonlagić recht herzlich für das Thema meiner Doktorarbeit und für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Er hat diese Arbeit mit seinen Ideen, seiner Geduld und seiner Erfahrung und vielen fruchtbaren Diskussionen immer wieder vorangetrieben und stets ein offenes Ohr für alle anfallenden Probleme gehabt.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Thomas Kibbel für seine tatkräftige Hilfe bei dieser Arbeit.

Ich danke allen Mitarbeitern der Intensivstation 11a, ohne deren Mithilfe, Geduld und Toleranz meine Arbeit mit Sicherheit gescheitert wäre.

Ich konnte mich immer auf Herrn Dr. med. Helge Mentzel verlassen, der mir bei der Einrichtung der Technik eine große Hilfe war.

Herr Andreas Goerigk half mir tatkräftig bei der Sortierung der anfallenden Datenflut.

Ich danke den Mitarbeitern des Instituts für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie allen voran Herrn Prof. Dr. med. Iven und Herrn Dr. rer. nat. Pentz für die Hilfe bei dieser Arbeit.

Ich danke den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und Statistik für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und den vielen Tipps und Tricks bei der Datenerhebung.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Frau Katja und meiner Tochter Nina für Ihre unermüdliche Geduld während meiner wissenschaftlichen Arbeit und bei meinen Eltern für Ihre Unterstützung während meines Studiums bedanken.

## 9 Veröffentlichungs- und Vortragsliste

- 1.) Sufke S, Kibbel T, Struck J, Dodt C, Djonlagic H (1999) Schnellere Erholung des kardialen sympathovagalen Tonus nach Analgosedierung mit Sufentanil im Vergleich zu Fentanyl. Intensivmed 36: 588-9
- 2.) Sufke S, Kibbel T, Struck J, Dodt C, Djonlagic H (1999) Rapid recovery of cardiac autonomic function after analgesia with Sufentanil vs. Fentanyl. Intensive Care Med 25 (Suppl 1): 66
- 3.) Kibbel T, Taubert G, Sufke S, Dodt C, Djonlagic H (2000) Die Bewertung der Effizienz der antibiotischen Therapie mittels CRP-Dynamik und TISS-Verlauf auf der internistischen Intensivstation. Intensivmed 37: 416
- 4.) Djonlagic H, Sufke S, Kibbel T, Weitz G, Franken L, Schütt M, Dodt C (2000) Prolongierte Funktionseinschränkungen des kardialen autonomen Nervensystems (Herzfrequenzvariabilität) nach toxischem Schocksyndrom. Intensivmed 37: 427-8
- 5.) Sufke S, Kibbel T, Jonasson I, Dodt C, Djonlagic H (2000) Erholung des kardialen sympathovagalen Tonus nach Analgosedierung mit Sufentanil/Midazolam vs. Sufentanil/ Propofol. Intensivmed 37: 428-9
- 6.) Sufke S, Killermann DP, Kibbel T, Kurowski V, Dodt C, Djonlagic H (2001) Vergleichende Untersuchung des kardialen neurovegetativen Tonus unter Nitroglycerin- oder Molsidomin-Infusion mittels Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Intensivmed 38: 359
- 7.) Kibbel T, Sufke S, Djonlagic H, Dodt C (2001) Bewertung der Antibiotikatherapie bei nosokomialen Pseudomonas-Infektionen mittels Skalierung des CRP-Verlaufs. Intensivmed 38: 362-3
- 8.) Kibbel T, Sufke S, Djonlagic H, Dodt C (2002) Die Bewertung der antibiotischen Therapie mittels CRP-Dynamik und TISS-Verlauf am Beispiel Ciprofloxacin/ Levofloxacin. Intensivmed 39: 389
- 9.) Kibbel T, Sufke S, Dodt C, Djonlagic H (2002) Zur Effektivität von Ampicillin/ Sulbactam auf der internistischen Intensivstation in Abhängigkeit vom Krankheits-schweregrad. Intensivmed 39: 390
- 10.) Kibbel T, Sufke S, Dodt C, Djonlagic H (2002) Männer benötigten häufiger eine internistische Intensivtherapie aufgrund bakterieller Infektionen als Frauen. Intensivmed 39 (Suppl 1): 36
- 11.) Kibbel T, Djonlagic H, Fiedler S, Sufke S, Dodt C (2003) Prolonged reversible depression of vagal tone in patients with acute ethanol intoxication. Poster Session "Basic Mechanisms of Arrhythmias", Symposium "Current Aspects in Basic and Clinical Electrophysiology", Berlin January 24-25
- 12.) Kibbel T, Djonlagic H, Taubert G, Sufke S, Dodt C (2003) Effizienzbewertung der antibiotischen Therapie mittels Kombination von CRP-Dynamik und TISS-Verlauf auf der internistischen Intensivstation – Welche Bedeutung hat der Erregernachweis? Intensivmed 40: 42-9
- 13.) Kibbel T, Sufke S, Djonlagic H, Dodt C (2003) Outcome nach Antibiotikawechsel wegen initial ineffektiver Behandlung. Medizinische Klinik 98 (Suppl 1): 168

- 14.) Kibbel T, Sűfke S, Djonlagic H, Dodt C (2003) Prognostische Bedeutung des Erregernachweises bei internistischen Intensivpatienten. *Medizinische Klinik* 98 (Suppl 1): 169
- 15.) Sűfke S, Kibbel T, Lewejohann J, Djonlagic H, Dodt C (2003) Prolongierte Beeinträchtigung des kardialen autonomen Nervensystems nach Blitzschlag/Hochspannungsunfall – Untersuchung mittels Herzfrequenzvariabilität. *Medizinische Klinik* 98 (Suppl 1): 171
- 16.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H (2003) Ist in der empirischen antibiotischen Behandlung kritisch Kranker eine Monotherapie einer Kombinationstherapie generell gleichwertig? *Intensivmed* 40: 433-4
- 17.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H (2003) Zur Risikoeinschätzung während der kalkulierten antiinfektiösen Therapie von schweren Pneumonien mittels Ceftriaxon vs. Imipenem/Cilastatin. *Intensivmed* 40: 434
- 18.) Linder R, Djonlagic H, Sűfke S, Kibbel T, Dodt C (2003) Künstliche neuronale Netze als weiterführende prognostische Modelle in der Intensivmedizin. *Intensivmed* 40: 448-9
- 19.) Kibbel T, Djonlagic H, Fiedler S, Sűfke S, Dodt C (2003) Verlängerte reversible Unterdrückung des vagalen Tonus´ bei Patienten mit akuter Ethanol-Intoxikation. Kurzvortrag auf der Jahrestagung 2003 der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Würzburg vom 8.-11.10.2003
- 20.) Sűfke S, Djonlagic H, Dodt C, Kibbel T (2003) Der Erregernachweis als Indikator von antibiotischer Ineffizienz auf einer internistischen Intensivstation. Kurzvortrag auf der Jahrestagung 2003 der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Würzburg vom 8.-11.10.2003
- 21.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H (2003) Depression of heart rate variability in patients with acute hyperglycemia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41: 552
- 22.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H (2003) Prolonged reversible depression of heart rate variability after intoxication with tricyclic antidepressants. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41: 552
- 23.) Kibbel T, Sűfke S, Fröhlich A, Dodt C, Djonlagic H (2004) Ampicillin/Sulbactam in comparison with ceftriaxon for pneumonia in a medical ICU, “World Conference on Dosing of Antinfectives”, Nürnberg September 9-11
- 24.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H (2004) Gender specific incidence and mortality of severe bacterial infections and adjustment to age and normal population, “World Conference on Dosing of Antinfectives”, Nürnberg September 9-11
- 25.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H (2004) Gender specific differences in body weight and QT interval between survivors and nonsurvivors of severe bacterial infections, “World Conference on Dosing of Antinfectives”, Nürnberg September 9-11
- 26.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H (2004) Extended ECG analysis in addition to serum level evaluations in intoxications with tricyclic antidepressants. Posterbeitrag auf der auf der Jahrestagung/Joint Meeting 2004 der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft; der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft und der Czech Pharmaceutical Society in Regensburg vom 6.-9.10.2004
- 27.) Kibbel T, Killermann DP, Sűfke S, Raasch W, Dominiak P, Kurowski V, Djonlagic H (2004) Autonomic tone variation in intravenous short term therapy with nitroglycerin and molsidomine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42: 616
- 28.) Bauer A, Jabs WJ, Sűfke S, Maass M, Kreft B. (2004) Vasculitic purpura with antineutrophil cytoplasmic antibody-positive acute renal failure in a patient with *Streptococcus bovis* case and *Neisseria subflava* bacteremia and subacute endocarditis. *Clin Nephrol.* 2004 Aug; 62(2):144-8.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Süfke  
Vorname: Sven-Olaf  
Geburtsdatum/-ort: 19.03.1968 Eutin  
Nationalität: Deutsch  
Konfession: Evangelisch  
Familienstand: Verheiratet

### Schulbildung

1974-1978 Grundschole Timmendorfer Strand  
1978-1987 Ostsee Gymnasium Timmendorfer Strand  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Weiterbildung

1987-1988 Grundwehrdienst  
1988-1990 Ausbildung zum medizinisch technischen  
Laborassistenten am Forschungsinstitut Borstel  
1990-1991 Ausbildung zum medizinisch technischen  
Radiologieassistenten an der Medizinischen Hochschule  
Hannover

### Hochschulbildung

1991-1993 Medizinische Hochschule Hannover  
1993-1999 Medizinische Universität zu Lübeck  
1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Arzt im Praktikum

15.07.1999-15.01.2001 Medizinische Universität zu Lübeck  
Medizinische Klinik I

### Assistenzarzt

seit 15.01.2001 Medizinische Universität zu Lübeck  
Medizinische Klinik I