

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

**Prognostische Relevanz der Herzfrequenz bei Intensivpatienten mit  
Multiorgandysfunktions-Syndrom**

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

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

von Robert Sebastian Hoke

geboren am 20.07.1976 in Magdeburg

Gutachter: Prof. Dr. med. K. Werdan, Halle (Saale)  
Prof. Dr. med. M. Böhm, Homburg (Saar)  
Prof. Dr. med. T. Münzel, Mainz

Die Verteidigung erfolgte am 22.12.2011.

## **Referat**

*Hintergrund:* Therapeutische Innovationen sind dringend notwendig, um die hohe Letalität und Morbidität von Patienten mit Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS) zu verbessern. Für die Allgemeinbevölkerung sowie für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist eine erhöhte Ruheherzfrequenz als eigenständiger, unabhängiger Risikofaktor etabliert. Die vorliegende Studie untersuchte bei Patienten im MODS: (1) Prognoserelevanz der Herzfrequenz zu Beginn des MODS und der Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 sowie (2) die aktuelle Praxis der Therapie mit Betablockern.

*Methoden:* In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde bei 89 konsekutiven erwachsenen Patienten einer internistischen Intensivstation mit Score-definiertem MODS (APACHE-II-Score  $\geq 20$ ) über fünf Tage kontinuierlich die Herzfrequenz aufgezeichnet. Folgende Herzfrequenzparameter wurden untersucht: (1) Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS ( $HF_0$ ), (2) Mediane Herzfrequenz am Tag 0 des MODS ( $HF(d0)$ ), (3) Differenz Mediane Herzfrequenz am Tag 4 minus Mediane Herzfrequenz am Tag 0 ( $\Delta HF(0-4)$ ). Primärer Endpunkt der Studie war die 28-Tage-Letalität, sekundärer Endpunkt war ein Abfall des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 um mindestens 4 Punkte. Adjustierte Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen wurden mittels multivariater Cox-Analyse berechnet.

*Ergebnisse:* Patienten mit  $HF_0 \geq 93 \text{ min}^{-1}$  hatten im Vergleich zu Patienten mit  $HF_0 < 93 \text{ min}^{-1}$  ein 4,3-fach erhöhtes relatives Risiko, bis zum Tag 28 zu versterben ( $p < 0,001$ ).  $HF(d0) \geq 94 \text{ min}^{-1}$  (relativ zu  $HF(d0) < 94 \text{ min}^{-1}$ ) war mit einem 2,6-fach erhöhten relativen Risiko für die 28-Tage-Letalität verbunden. Der Verlaufparameter  $\Delta HF(0-4)$  war nicht mit der 28-Tage-Letalität assoziiert. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen den drei untersuchten Herzfrequenzparametern und dem sekundären Endpunkt nachgewiesen werden. Weder Betablocker in der Hausmedikation noch die Verabreichung von Betablockern während des MODS waren mit geringeren Herzfrequenzen während der ersten Tage des MODS assoziiert.

*Schlussfolgerungen:* Eine erhöhte initiale Herzfrequenz ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte 28-Tage-Letalität bei Patienten mit MODS. Sie stellt ein potentielles Interventionsziel für zukünftige Studien dar. Zum Beispiel könnte der Sinusknotenblocker Ivabradin eingesetzt werden, da Betablocker zum einen in diesem Kollektiv für die meisten Patienten kontraindiziert sind und zum anderen die Herzfrequenz offenbar auch nicht senken können.

## **Bibliographische Angaben**

Hoke, Robert Sebastian: Prognostische Relevanz der Herzfrequenz bei Intensivpatienten mit Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS)  
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2011

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	1
1.1	Multiorgandysfunktions-Syndrom	1
1.2	Erhöhte Herzfrequenz als Risikofaktor für erhöhte Letalität	2
1.2.1	Normalbevölkerung und Nicht-MODS-Patienten	2
1.2.2	Patienten mit SIRS/MODS	3
2	Zielstellung	5
3	Material und Methoden	6
3.1	Synopsis	6
3.2	Institutioneller Rahmen der Untersuchung	7
3.3	Studientyp	7
3.4	Einschlusskriterium	7
3.5	Ausschlusskriterien	7
3.6	Ethikkommission	8
3.7	Bestimmung der intensivmedizinischen Scores	8
3.8	Beobachtungszeitraum	9
3.9	Aufgezeichnete Herzfrequenzparameter	9
3.10	Abgeleitete Herzfrequenzparameter	10
3.11	Weitere dokumentierte Parameter	11
3.12	Statistik	11
3.12.1	Fallzahlschätzung	11
3.12.2	Datenanalyse	11
4	Ergebnisse	13
4.1	Übersicht über Studienpopulation und Datenerhebung	13
4.2	Zusammenhang von Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS und 28-Tage-Letalität	14
4.3	Zusammenhang von Medianer Herzfrequenz am Tag 0 und 28-Tage-Letalität	19
4.4	Zusammenhang von Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 und 28-Tage-Letalität	23
4.5	Zusammenhang von Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS und Änderung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4	23
4.6	Zusammenhang von Medianer Herzfrequenz am Tag 0 und Änderung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4	24

4.7	Zusammenhang von Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 und Änderung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4	24
4.8	Korrelation epidemiologischer, klinischer und paraklinischer Parameter mit der Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS	26
4.9	Korrelation epidemiologischer, klinischer und paraklinischer Parameter mit der Medianen Herzfrequenz am Tag 0	27
4.10	Verlauf der Herzfrequenz über die Tage 0 bis 4	28
4.11	Betablocker im MODS	30
5	Diskussion	33
5.1	Pathophysiologie der erhöhten Herzfrequenz im MODS	33
5.2	Prognoserelevanz der initialen Herzfrequenz	38
5.3	Initiale Herzfrequenz und sekundärer Endpunkt	40
5.4	Hintergründe für den Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Letalität	41
5.5	Erhöhte Herzfrequenz – Risikomarker oder Risikofaktor?	45
5.6	Abhängigkeit der initialen Herzfrequenz im MODS von anderen Parametern	47
5.7	Praktikabilität und Nutzen einer gezielten Herzfrequenz-Aufzeichnung im MODS	48
5.8	Senkung der Herzfrequenz als Therapiestrategie	49
5.8.1	Herzfrequenzsenkung bei kardiovaskulären Erkrankungen	49
5.8.2	Herzfrequenzsenkung bei SIRS/Sepsis/MODS	50
5.8.3	Betablockergabe in HFimMODS	52
5.9	Limitationen der Studie	55
6	Zusammenfassung	57
7	Literaturverzeichnis	59
8	Tabellenanhang	77
9	Thesen	79

## Verzeichnis der Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AND	Allow natural death
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AT <sub>1</sub>	Angiotensinrezeptor 1
AUROC	Area Under the Receiver-Operating Characteristic (Fläche unter der ROC-Kurve)
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation (Kardiopulmonale Reanimation)
EKG	Elektrokardiogramm
FDAR	Frequency-dependent Acceleration of Relaxation (Frequenzabhängige Beschleunigung der Relaxation)
ΔHF(0-4)	Differenz Mediane Herzfrequenz am Tag 4 minus Mediane Herzfrequenz am Tag 0
HF <sub>0</sub>	Herzfrequenz bei Diagnosestellung des Multiorgandysfunktions-Syndroms
HF(d0)	Mediane Herzfrequenz am Tag 0
HR	Hazard Ratio
HRV	Heart Rate Variability
I <sub>f</sub> -Kanal	„Funny-current“-Kanal
IL	Interleukin
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
lnVLF	Natürlicher Logarithmus des Herzfrequenzvariabilitäts-Parameters „Very low frequency“
LOCF	Last Observation Carried Forward
MODS	Multiorgandysfunktions-Syndrom
NYHA	New York Heart Association
PAOP	Pulmonary Arterial Occlusion Pressure (Wedgedruck)
pNN50	Anteil der R-R-Intervalle mit > 50 Millisekunden Abweichung vom vorausgehenden Intervall (in Prozent)
RIFLE	Risk of renal dysfunction, injury to the kidney, failure of kidney function, loss of kidney function, end-stage renal disease

ROC	Receiver-Operating Characteristic
S.D.	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDNN	Standardabweichung der R-R-Intervalle
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOP	Standard Operating Procedure
UKH	Universitätsklinikum Halle (Saale)

### **Zitierte Studien**

BEAUTIFUL	Morbidity-mortality Evaluation of the I(f) inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left ventricular Dysfunction”
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries
HFimMODS	Herzfrequenz im MODS (Name der vorliegenden Studie)
POISE	Perioperative Ischaemic Evaluation
SHIFT	Systolic Heart Failure Treatment with I <sub>f</sub> inhibitor Ivabradine Trial

## **1 Einleitung**

Trotz großer apparativer Fortschritte der Intensivmedizin in den letzten fünfzig Jahren sind die schwerstkranken Patienten mit mehreren versagenden Organen nach wie vor eine große medizinische Herausforderung [1,2]: diese Patienten mit Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS) haben eine hohe Letalität von 26 % (zwei versagende Organe) bis 95 % (vier oder mehr versagende Organe) [3-5]. Das MODS ist damit die führende Todesursache sowohl auf anästhesiologisch-chirurgischen als auch auf internistischen Intensivstationen [3,4,6,7]. Zum einen sind die pathophysiologischen Zusammenhänge dieses komplexen Syndroms auch vierzig Jahre nach ersten Beschreibungen [8,9] noch weitgehend unverstanden [10,11]. Zum anderen ist es bislang nicht gelungen, aus gewonnenen Erkenntnissen, vor allem zur deletären Mediatorokaskade bei MODS, wirkungsvolle Therapien zu entwickeln [12,13]. Insgesamt ist das therapeutische Repertoire bei MODS, gemessen an seiner hohen Inzidenz und Letalität, sehr beschränkt. Es besteht dringender Bedarf an Therapie-Innovationen, welche die Prognose des MODS verbessern.

Die vorliegende Dissertation untersucht einen neuen Ansatz: die Bedeutung der Herzfrequenz für die Prognose von Patienten mit MODS. Bei Erkrankungen wie Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit (KHK) und Myokardinfarkt steigert eine inadäquat hohe Herzfrequenz die Morbidität und Letalität, und andererseits verbessert die medikamentöse Senkung der Herzfrequenz Funktionsparameter und/oder Überleben [14-18]. Auch MODS-Patienten präsentieren sich typischerweise mit einer erhöhten Herzfrequenz [19-22]. Es stellt sich die Frage, ob der erhöhten Herzfrequenz beim MODS nicht auch – wie bei den vorgenannten Erkrankungen – ein eigenständiger, prognoserelevanter Krankheitswert zukommt. Eine solche Erkenntnis würde neue Wege zur Therapie des MODS eröffnen, indem man medikamentös die Herzfrequenz im MODS zu senken versucht.

### **1.1 Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS)**

*Definition.* Multiorgandysfunktions-Syndrom bezeichnet nach einer Konsensuskonferenz ein Krankheitsbild des akut kranken Patienten, das durch akut aufgetretene Funktionsstörungen an zwei oder mehr Organsystemen gekennzeichnet ist, welche so schwerwiegend sind, dass ohne medizinische Intervention die Körperhomöostase nicht mehr aufrecht erhalten werden kann [23].

*Pathologie.* Ausgehend von einem Initialereignis (z. B. Schock, Gewebetrauma, Ischämie) kommt es zu einer überschießenden Mediatorokaskade, welche nicht nur zur Dysfunktion des primär betroffenen Organs (z. B. akutes Lungenversagen bei Pneumonie), sondern auch – im Sinne eines „Systemic Inflammatory Response Syndroms“ (SIRS) – zu Funktionsstörungen an primär nicht beteiligten vitalen Organen/Organsystemen führt [20,24,25].

*Diagnose.* Vom Abweichen mehrerer physiologischer Parameter vom Normbereich über das manifeste Multiorganversagens-Syndrom bis zum Vollbild des Multiorganversagens besteht ein fließender Übergang. Über die Diagnosestellung besteht bislang kein Konsens. Sie erfolgt entweder über intensivmedizinische Scores [26] oder einen Kriterienkatalog [27-29]. Ein Gesamt-SOFA-Score  $\geq 6$  („Sequential Organ Failure Assessment Score“) [3,30] oder ein APACHE-II-Score  $\geq 20$  („Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score“) [31-36] sind etablierte Einschlusskriterien für MODS-Studien. Ein Abfall des APACHE-II-Scores über die ersten vier Tage eines MODS quantifiziert nicht nur eine Zustandsverbesserung des Patienten, sondern ist auch prognoserelevant: Bei Überlebenden fällt der Score von Tag 0 auf Tag 4 signifikant um mindestens 4 Punkte ab, bei Versterbenden steigt er an oder ändert sich nicht [31,37-39]. Dieser Zusammenhang wurde für Patienten nach koronarer Bypass-Operation, für Patienten mit Sepsis/septischem Schock und solche mit infarktbedingtem kardiogenen Schock nachgewiesen [31,37,38].

*Prognose.* Das MODS ist prinzipiell reversibel, geht jedoch mit einer hohen Krankenhaus-Letalität von 26–95 % einher [3-5,30]. Das MODS trägt in großem Maße zur Letalität auf Intensivstationen bei; es kann beispielsweise bei 83 % der verstorbenen Patienten auf medizinischen Intensivstationen diagnostiziert werden [40].

## **1.2 Erhöhte Herzfrequenz als Risikofaktor für erhöhte Letalität**

### **1.2.1 Normalbevölkerung und Nicht-MODS-Patienten**

In mehreren großen epidemiologischen Studien wurde nachgewiesen, dass die Überlebenszeit eines Menschen mit seiner Herzfrequenz in Ruhe korreliert (Übersichten in [14-16,18]). Dieser Nachweis wurde sowohl für Gesunde als auch für Patienten mit bestimmten Krankheiten unter Korrektur für abhängige Variablen geführt.

Die positive Korrelation von Herzfrequenz und Letalität ist darüber hinaus für Patienten nach Herzinfarkt, mit chronischer Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom belegt [14-16,41]. Im Placebo-Arm der SHIFT-Studie [42] bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz war eine Zunahme der Herzfrequenz um 1 Schlag pro Minute multivariat mit einer Zunahme des Risikos für kardiovaskulär bedingten Tod oder Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz um 3,5 % assoziiert. Für Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion konnte in der BEAUTIFUL-Studie gezeigt werden, dass das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod pro 5 Schläge mehr in der Minute um 8 % steigt [43]. Die Herzfrequenz findet sich daher in mehreren, an großen Patientenpopulationen entwickelten und validierten, Risiko-Scores, wie zum Beispiel dem „Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score“ oder dem „Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score“ für Patienten mit akutem Koronarsyndrom [44-46]. Im „Cooper

Clinic Mortality Risk Index“ zur Anwendung an der Allgemeinbevölkerung, der aus Daten von 21.766 Männern im Alter von 20 bis 69 Jahren abgeleitet wurde, erhielt die Herzfrequenz dieselbe prognostische Wichtung wie ein Bluthochdruck [47]. Nicht zuletzt hatte die multivariate Analyse prognoserelevanter Faktoren bei einer multizentrischen Kohorte unselektierter medizinisch-chirurgischer Intensivpatienten durch Knaus et al. [48] zu einer expliziten Aufnahme der Herzfrequenz in den Krankheitsschwere-Score „APACHE-II“ für Intensivpatienten geführt, wobei Herzfrequenzen größer als  $109 \text{ min}^{-1}$  oder kleiner als  $70 \text{ min}^{-1}$  eine Erhöhung der Krankenhaus-Letalität zugeschrieben wurde.

### **1.2.2 Patienten mit SIRS/MODS**

Auch im SIRS/MODS ist die Herzfrequenz in der Regel erhöht [19,21,22]. Ein SIRS – mit oder ohne Infektion – findet sich bei fast allen Patienten [49-51]. Eine Reihe von Veröffentlichungen zeigte bereits, dass die Herzfrequenz bei Sepsis/SIRS mit der Letalität korreliert ist:

- In einer frühen Beobachtungsstudie (1986) stellten Azimi und Vincent [22] fest, dass versterbende Patienten im septischen Schock signifikant höhere Herzfrequenzen haben als überlebende Patienten, und zwar sowohl bei Diagnosestellung (Mittel  $\pm$  Standardabweichung (S.D.):  $126 \pm 6$  vs.  $107 \pm 5 \text{ min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ) als auch nach Pulmonalkatheter gesteuerter Volumengabe und hämodynamischer Stabilisierung ( $102 \pm 6$  vs.  $87 \pm 4 \text{ min}^{-1}$ ,  $p < 0,05$ ).

- Parker et al. [52] untersuchten bei 48 konsekutiven Patienten im septischen Schock mit positiven Blutkulturen, welche hämodynamischen Parameter mit einem Überleben auf der Intensivstation korrelieren. Signifikante Prädiktoren des Überlebens waren zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Herzfrequenz  $< 106 \text{ min}^{-1}$ , nach 24 Stunden eine Herzfrequenz  $< 95 \text{ min}^{-1}$  und ein systemischer Gefäßwiderstands-Index  $> 1529 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5/\text{m}^2$  bzw. in den ersten 24 Stunden eine Absenkung der Herzfrequenz um  $> 18$  Schläge pro Minute oder des Herzzeitvolumens um  $> 0,5 \text{ l/min}$  [52]. Die Behandlung dieser Patienten erfolgte nach einem standardisierten Protokoll, bei dem initial durch intravenöse Flüssigkeitsgabe ein pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP) von 15 mmHg und – falls nötig – durch Gabe von Dopamin und Noradrenalin ein mittlerer arterieller Druck  $> 60 \text{ mmHg}$  realisiert wurde. Die nicht überlebenden Patienten zeichneten sich hämodynamisch dadurch aus, dass sie trotz dieser Therapie binnen 24 Stunden keine Reduktion der hyperdynamen Kreislaufphase mit Tachykardie, hohem Herzzeitvolumen und niedrigem peripheren Gefäßwiderstand zeigten.

- Kumar et al. [53] untersuchten 23 Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks im Rahmen einer prospektiven Studie zur septischen myokardialen Dysfunktion. Der mittlere APACHE-II-Score ( $\pm$  S.D.) der Patienten betrug  $27 \pm 1,3$ ; 20 Patienten wurden mit Vasopressoren behandelt. In der univariaten Analyse aller aufgezeichneten Baseline-Parameter von Blutgasanalyse, Pulmonalkatheter und Radionuklid-

Cineangiographie war die Herzfrequenz der einzige Parameter, der mit dem Krankenhaus-Überleben korreliert war: Nach Ausgleich eines Volumendefizits bis auf einen PAOP von mindestens 15 mmHg betrug die Herzfrequenz der Überlebenden im Mittel  $\pm$  S.D.  $88,3 \pm 5,1 \text{ min}^{-1}$ , die der Versterbenden  $106,7 \pm 5,7 \text{ min}^{-1}$  ( $p = 0,025$ ).

- Jardin et al. [54] wiesen an 90 Patienten im katecholaminpflichtigen septischen Schock nach, dass sowohl an Tag 0 als auch an Tag 1 der Intensivtherapie die Herzfrequenz der überlebenden signifikant niedriger war als die der versterbenden Patienten (Mittel  $\pm$  S.D.  $111 \pm 24$  vs.  $115 \pm 25 \text{ min}^{-1}$  bzw.  $113 \pm 22$  vs.  $117 \pm 23 \text{ min}^{-1}$ ,  $p$  jeweils  $< 0,05$ ). Die Methodik der Herzfrequenzmessung und der Vorlaststatus wurden dabei nicht angegeben.

- Leibovici et al. [55] etablierten die „relative Tachykardie“, die auf die Körpertemperatur bezogene Herzfrequenz, beim septischen Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme prospektiv als prognostischen Parameter für die 30-Tage-Letalität. Bei 3.529 Patienten mit SIRS und/oder vermuteter oder nachgewiesener Infektion zeichneten sich in der univariaten Analyse die Überlebenden durch eine signifikant geringere relative Tachykardie aus (Mittel  $\pm$  S.D.  $2,40 \pm 0,48 \text{ min}^{-1} \times ^\circ\text{C}^{-1}$  vs.  $2,55 \pm 0,57 \text{ min}^{-1} \times ^\circ\text{C}^{-1}$ ) [55]. In einer anschließenden multivariaten Regressionsanalyse fand sich eine relative Tachykardie  $> 2,71 \text{ min}^{-1} \times ^\circ\text{C}^{-1}$  als unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Letalität (Odds Ratio 1,54, 95%-KI 1,10–2,17) [55].

- Bossink et al. [56] verfolgten bei 300 konsekutiven Patienten mit neu aufgetretenem Fieber aber ohne Kreislaufchock (95 % mit SIRS, 44 % mit Sepsis) prospektiv das 28-Tage-Überleben. Die verstorbenen Patienten hatten zwischen dem Aufnahmetag und dem Tag 3 eine signifikant höhere maximale Herzfrequenz (im Median [Spannweite]  $118 [76\text{--}140]$  vs.  $104 [64\text{--}170] \text{ min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ) [56]. In der multivariaten Analyse erreichte diese Differenz allerdings kein Signifikanzniveau. Die 28-Tage-Letalität dieser Population war mit 9 % allerdings gering – die Patienten hatten zum Einschlusszeitpunkt im Vergleich zu typischen Patientenkollektiven mit MODS oder schwerer Sepsis eine deutlich geringere Krankheitsschwere.

Zusammenfassend wurde die prognostische Bedeutung der Herzfrequenz bereits für bestimmte Populationen akut kranker Patienten gezeigt, allerdings sind bisher noch keine prospektiven Daten für das MODS unabhängig von dessen Ätiologie veröffentlicht worden. Weiterhin wurde der Abhängigkeit der Herzfrequenz von herzfrequenzwirksamen Medikamenten und anderen krankheits- und therapieimmanenten Einflussfaktoren im Sinne einer multivariaten Letalitätsanalyse bislang in diesem Kontext nicht Rechnung getragen.

## **2 Zielstellung**

Die vorliegende Studie sollte bei Patienten mit Score-definiertem MODS

1. die Bedeutung der Herzfrequenz zu Beginn des MODS und der Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 für die Prognose untersuchen,
2. Korrelationen der Herzfrequenz im MODS mit anderen epidemiologischen, klinischen und paraklinischen Parametern aufdecken,
3. den Verlauf der Herzfrequenz über die ersten vier Tage des MODS beschreiben sowie
4. die aktuelle Praxis der Therapie mit Betablockern beschreiben und die Herzfrequenz und Prognose von Patienten unter Betablockertherapie im Vergleich zu Patienten ohne Betablocker untersuchen.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Synopsis

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde bei allen Patienten einer internistischen Intensivstation von der Aufnahme bis zur Entlassung kontinuierlich ein Ein-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet. Eine Software berechnete daraus für jede einzelne Stunde eine mittlere Herzfrequenz. Die stündlichen Herzfrequenzen wurden über jeweils 24 Stunden zu den Parametern Mediane Herzfrequenz am Tag 0, 1, 2, 3 und 4 zusammengefasst. Täglich um 10 Uhr wurde der APACHE-II-Score ermittelt. Die Diagnose MODS wurde über einen APACHE-II-Score  $\geq 20$  gestellt und führte unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien zum Studieneinschluss. Die Patienten wurden für 28 Tage nachbeobachtet.

Im Sinne der Zielstellung (siehe Kapitel 2) wurden folgende Untersuchungen angestellt:

1. Der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz zu Beginn des MODS bzw. Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 und Prognose wurde anhand der Herzfrequenzparameter
  - $HF_0$ , „Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS“ (Mittlere Herzfrequenz in der Stunde von 9 Uhr bis 10 Uhr am Tag der Diagnosestellung des MODS),
  - $HF(d0)$ , „Mediane Herzfrequenz am Tag 0“ (Median der stündlichen Herzfrequenzen über die 24 Stunden des Tages 0) sowie
  - $\Delta HF(0-4)$ , „Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4“ (Differenz Mediane Herzfrequenz am Tag 4 minus Mediane Herzfrequenz am Tag 0)

beurteilt. Primärer Endpunkt war die 28-Tage-Letalität, sekundärer Endpunkt war eine Verbesserung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta APACHE(0-4)$ ) um mindestens 4 Punkte, das heißt  $\Delta APACHE(0-4) \leq 4$  (Tab. 1).

**Tab. 1 Schema der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen Herzfrequenz zu Beginn des MODS bzw. Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 und Prognose<sup>1</sup>**

		Endpunkte	
		28-Tage-Letalität	$\Delta APACHE(0-4) \leq 4$
Ausgewertete Herzfrequenzparameter	$HF_0$	Abschnitt 4.2	Abschnitt 4.5
	$HF(d0)$	Abschnitt 4.3	Abschnitt 4.6
	$\Delta HF(0-4)$	Abschnitt 4.4	Abschnitt 4.7

<sup>1</sup> siehe auch Abschnitt 3.12 Statistik.

2. Die Korrelation aller bei Diagnosestellung bzw. am Tag 0 dokumentierten Parameter mit den Herzfrequenzparametern  $HF_0$  bzw.  $HF(d0)$  wurde geprüft.

3. Die Beschreibung des Verlaufs der Herzfrequenz der MODS-Patienten über die ersten vier Tage erfolgte anhand der Parameter „Mediane Herzfrequenz am Tag 0“, „~ 1“, „~ 2“, „~ 3“ und „~ 4“.
4. Für jeden Behandlungstag wurde dokumentiert, ob Betablocker verabreicht wurden. Die Herzfrequenzen der Patienten mit Betablockern wurden mit den Herzfrequenzen der Patienten ohne Betablocker verglichen und es wurde die Assoziation einer Betablockergabe mit der 28-Tage-Letalität geprüft.

### **3.2 Institutioneller Rahmen der Untersuchung**

Die Studie wurde auf der internistischen Intensivstation (Station II) der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, internistische Intensivmedizin, Geriatrie, Sportmedizin) des Departments für Innere Medizin des Universitätsklinikums Halle/Saale (UKH) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Die Station II verfügt über 12 Betten und stellt damit die intensivmedizinische Versorgung für das gesamte Department für Innere Medizin des UKH sicher. Im Jahr 2007 wurden auf der Station II 355 Patienten behandelt. Die Aufnahmediagnosen der Patienten sind generell internistisch; Patienten mit intensivpflichtigen Erkrankungen aus dem Bereich der operativen Fächer stellen die Ausnahme dar. Zur Zeit der Studie war die Station von 9 bis 9,75 Assistenzärzten (Internisten bzw. in internistischer Weiterbildung) sowie einem Oberarzt (Internist, internistischer Intensivmediziner) im Dreischichtsystem besetzt. Die Pflege wurde durch 17 Pflegekräfte pro Tag, ebenfalls im Dreischichtsystem, sichergestellt.

### **3.3 Studientyp**

Es handelt sich um eine prospektive monozentrische Beobachtungsstudie. Die Studie wird im folgenden auch abgekürzt „HFimMODS“ („Herzfrequenz im MODS“) genannt.

### **3.4 Einschlusskriterium**

- Intensivpatienten mit einem APACHE-II-Score  $\geq 20$  (Score-definiertes MODS) und Sinusrhythmus

### **3.5 Ausschlusskriterien**

- Vorhandensein eines temporären oder permanenten Herzschrittmachers
- Alter  $< 18$  Jahre
- Therapiebegrenzung aufgrund palliativer Zielstellung
- Ablehnung der Studienteilnahme durch den Patienten bzw. dessen gesetzlichen Vertreter

- Verlegung von einer anderen Intensivstation/Wachstation mit bereits erfolgter Behandlung des MODS für  $\geq 8$  Stunden

### 3.6 Ethikkommission

Das Studienprotokoll wurde vom Autor dieser Dissertation in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Werdan, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, und Frau Dr. Lautenschläger, Institut für medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, erarbeitet und im Jahr 2008 bei der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eingereicht. Die Zustimmung der Ethikkommission lag vor Beginn der Studie vor. Von jedem einwilligungsfähigen Patienten wurde schriftlich das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten wurde entweder das Einverständnis des gesetzlichen Vertreters eingeholt oder im Gespräch mit den Angehörigen der mutmassliche Wille des Patienten bezüglich einer Studienteilnahme ermittelt.

### 3.7 Bestimmung der intensivmedizinischen Scores

Für alle Patienten der Intensivstation wurde täglich um 10 Uhr der APACHE-II-Score entsprechend den Angaben in den Originalpublikationen [48] berechnet. Ein MODS wurde bei einem APACHE-II-Score  $\geq 20$  angenommen. Wurde der Patient weniger als 24 Stunden vor diesem Zeitpunkt auf die Intensivstation aufgenommen, umfasste der Auswertungszeitraum für den APACHE-II-Score die gesamte Zeit seit der Aufnahme, ansonsten die 24 Stunden seit dem Vortag, 10 Uhr. Tag 0 der Studie umfasste – individuell für jeden Patienten – die ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (bei Aufnahme  $< 24$  Stunden vor Diagnosestellung des MODS) bzw. den 24-Stunden-Zeitraum von 10 Uhr bis 10 Uhr, für den erstmals ein APACHE-II-Score  $\geq 20$  berechnet worden war (bei Aufnahme  $\geq 24$  Stunden vor Diagnosestellung des MODS). Tag 1 umfasste die Stunden 25 bis 48 usw. Sedierte Patienten wurde der beste beobachtete Wert für die Glasgow Coma Scale zugeordnet [31]. Ein akutes Nierenversagen wurde, entsprechend der Kategorie „Injury“ der RIFLE-Kriterien von 2004 [57], angenommen bei Verdopplung des Serumkreatinins und/oder einer Urinausscheidung von  $< 0,5$  ml/kg/h für mindestens 12 Stunden. Bei Fehlen eines Ausgangs-Serumkreatinins wurde entsprechend der Empfehlungen der Acute Dialysis Quality Initiative von 2004 [57] eine altersentsprechende Normkonzentration zugrunde gelegt.

Einzelne fehlende Werte innerhalb eines bestimmten 24-Stunden-Zeitraums wurden durch den zeitlich am nächsten liegenden Wert ausserhalb dieses 24-Stunden-Zeitraums ersetzt.

Außerdem wurde der Verlaufparameter  $\Delta$ APACHE(0-4) berechnet:

$\Delta$ APACHE(0-4): Differenz APACHE-II-Score am Tag 4 minus APACHE-II-Score am Tag 0

Ein positiver Wert für  $\Delta\text{APACHE}(0-4)$  entspricht einer Zunahme des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 (d.h. Zunahme der Krankheitsschwere), ein negativer Wert steht für einen Abfall des Scorewertes (Abnahme der Krankheitsschwere).

Das Kriterium  $\Delta\text{APACHE}(0-4) \leq -4$  diene als sekundärer Endpunkt der Studie (Verbesserung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 um mindestens 4 Punkte).

### 3.8 Beobachtungszeitraum

In der Zeit vom 1. Januar 2009 bis 30. September 2009 wurde für alle Patienten der oben genannten Intensivstation eine mögliche Studienteilnahme geprüft. Nach Studieneinschluss wurden von Tag 0 bis Tag 4 epidemiologische, klinische, paraklinische und behandlungsbezogene Parameter dokumentiert (siehe auch Abschnitt 3.11). Anschließend wurden die Patienten bis zum Tag 28 bezüglich ihres Überlebens nachbeobachtet; gegebenenfalls wurde das Überleben telefonisch eruiert.

### 3.9 Aufgezeichnete Herzfrequenzparameter

Alle Patienten wurden studienunabhängig an einen bettseitigen Intensivmonitor (SC 7000, Siemens AG, Erlangen) angeschlossen. Alle Intensivmonitore der Station speisen ein Elektrokardiogramm (EKG) in einen separaten Personalcomputer ein, auf dem die Software DMS (Stateline, Nevada, USA) installiert ist, welche die Speicherung dieser Signale sowie die Analyse von Parametern der Herzfrequenzvariabilität erlaubt. Die Software ermittelte die

Mittlere Herzfrequenz über eine Stunde als arithmetisches Mittel aus allen R-R-Abständen dieser Stunde nach folgender Gleichung [58]:

$$\overline{f_h} = \frac{3600}{n} \frac{s}{\sum_{i=1}^n RR_n} \text{ min}$$

$\overline{f_h}$  mittlere Herzfrequenz über die Stunde h (in  $\text{min}^{-1}$ )

$RR_n$  einzelner R-R-Abstand aus der EKG-Aufzeichnung (in s)

$n$  Anzahl aller aufgezeichneten QRS-Komplexe in einer Stunde

Das ärztliche und pflegerische Personal der Station wie auch die Patienten waren gegenüber den ermittelten Mittleren Herzfrequenzen über eine Stunde und den daraus abgeleiteten Variablen (siehe folgender Abschnitt) verblindet.

Die Aufzeichnungen des Personalcomputers sowie die standardmäßig mindestens 12-stündlich aufgezeichneten 12-Kanal-EKGs wurden täglich auf das Auftreten von Nicht-Sinusrhythmus-Episoden untersucht.

Folgende Ereignisse bewirkten ein unbeabsichtigtes Ende der Herzfrequenz-Aufzeichnung:

- Verlegung auf eine andere Station oder Entlassung sowie
- versehentliche Diskonnektierung oder Funktionsstörung des Herzfrequenz aufzeichnenden Personalcomputers.

Mit dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse wurde die Herzfrequenz-Aufzeichnung bewusst beendet:

- Nicht-Sinusrhythmus für > 8 Stunden pro Tag,
- Implantation eines (temporären oder permanenten) Herzschrittmachers sowie
- Therapiebegrenzung.

### **3.10 Abgeleitete Herzfrequenzparameter**

Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS: HF<sub>0</sub>, Mittlere Herzfrequenz in der Stunde von 9 Uhr bis 10 Uhr, an dem Tag, an dem der APACHE-II-Score erstmals mit  $\geq 20$  bestimmt wurde

Mediane Herzfrequenz am Tag x: HF(dx), Median (von in der Regel 24, mindestens aber 8 Werten) der Mittleren Herzfrequenzen über eine Stunde für die 24 Stunden des Tages x

$\Delta$ HF(0-4): Differenz Mediane Herzfrequenz am Tag 4 minus Mediane Herzfrequenz am Tag 0

Die Mediane Herzfrequenz am Tag 0 sollte a) Effekte der initialen Therapie auf die Herzfrequenz miterfassen (z.B. Ausgleich eines Volumendefizits bei septischem Schock) sowie b) Unterschiede im Therapiestadium zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) ausgleichen. Bei einem Teil der Patienten waren wichtige Therapiebausteine nämlich schon vor ITS-Aufnahme eingeleitet worden (z.B. koronare Reperfusion bei Myokardinfarkt, Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz), während andere Patienten zu diesem Zeitpunkt noch therapienaiv waren.

Ein positiver Wert für  $\Delta$ HF(0-4) bedeutet einen Anstieg der Herzfrequenz vom Tag 0 auf Tag 4, ein negativer Wert entspricht einem Abfall der Herzfrequenz über diesen Zeitraum.

### **3.11 Weitere dokumentierte Parameter**

Neben den Herzfrequenzparametern und den für die intensivmedizinischen Scores APACHE II und SOFA notwendigen Parametern wurden bei Studieneinschluss bzw. über die Tage 0 bis 4 dokumentiert: Geschlecht, Body Mass Index, Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme, Zeitpunkt der ITS-Aufnahme, Vormedikation, Vorerkrankungen, Ätiologie des MODS, aktuelle Diagnosen, Therapiemaßnahmen (Dosen von Katecholaminen wurden stundengenau erfasst), Zentraler Venendruck, Mittlerer arterieller Blutdruck, Serumlaktat, Hämoglobin, Gesamtbilirubin, Prokalzitonin, Thrombozyten.

Nicht verfügbare Messwerte wurden als fehlend akzeptiert. Für die Studie wurden keine separaten apparativen/laborchemischen Messungen an den Patienten vorgenommen. Alle dokumentierten Laborparameter waren Teil des intensivmedizinischen Routineprogramms (mindestens täglich) und wurden der elektronischen Krankenakte entnommen. Die Bestimmung von Blutgaswerten, Natrium, Kalium und Serumlaktat erfolgte unabhängig von der Studie mehrmals täglich bettseitig mit einem Blutgas-Analysator (ABL 800, Radiometer GmbH, Willich).

### **3.12 Statistik**

#### **3.12.1 Fallzahlschätzung**

Um einen Unterschied in der 28-Tage-Letalität von 25 % zwischen Patienten mit hoher Herzfrequenz (erwartete Letalität 45 %) und niedriger Herzfrequenz (erwartete Letalität 20 % [H. Schmidt, unveröffentlichte Daten]) mit mindestens 65 % statistischer Sicherheit zu detektieren, sollten insgesamt 80 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

#### **3.12.2 Datenanalyse**

Soweit nicht anders angegeben, erfolgte die Darstellung zentraler Tendenzen als Median (25. Perzentile; 75. Perzentile). Whiskers in Boxplots repräsentieren die 2,5. bzw. 97,5. Perzentile. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt. Gruppenvergleiche für nominalskalierte Variablen erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder exaktem Test nach Fisher (bei weniger als fünf erwarteten Beobachtungen in einem Feld der Kontingenztafel). Der Vergleich zentraler Tendenzen erfolgte für zwei unabhängige Stichproben mittels Mann-Whitney-Test und für zwei abhängige Stichproben mittels Wilcoxon-Test. Mehr als zwei unabhängige Stichproben wurden durch Kruskal-Wallis-Test untersucht. Korrelationen zweier metrischer Variablen wurden mittels Rangkorrelationstest nach Spearman untersucht. Zur Festlegung von Cut-offs wurden Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven berechnet und der Cut-off als derjenige Wert bestimmt, für den das Produkt aus Sensitivität und Spezifität den größten Wert annahm. Die zu untersuchenden Herzfrequenzparameter wurden anhand des jeweils bestimmten individuellen Cut-offs

dichotomisiert und die beiden dadurch entstehenden Gruppen zunächst univariat hinsichtlich epidemiologischer, klinischer und paraklinischer Parameter verglichen. Als univariate Überlebenszeitanalysen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und mittels Logrank-Test verglichen. (Adjustierte) Hazard Ratios (HR) für die getesteten Herzfrequenzparameter wurden durch Cox-Regression (proportional hazards model) mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) und P-Werten bestimmt. Als Kovariaten für die multivariate Cox-Regression wurden alle Parameter mit signifikantem Unterschied im univariaten Vergleich berücksichtigt.

Grundsätzlich wurde eine Intention-to-treat-Analyse vorgenommen. Standardmäßig wurde bei Bestimmung der beiden Verlaufparameter  $\Delta\text{HF}(0-4)$  und  $\Delta\text{APACHE}(0-4)$  für Dropouts und dementsprechend fehlenden Werten für Tag 4 der letzte verfügbare Wert als Wert für Tag 4 angenommen („Last observation carried forward“, LOCF) [59]. Berechnungen unter Weglassen der Dropout-Patienten wurden zusätzlich angestellt und im Tabellenanhang zur Verfügung gestellt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Übersicht über Studienpopulation und Datenerhebung

Konsekutiv wurden 89 Patienten (55 Männer, 34 Frauen) in die Studie eingeschlossen. Die Nachbeobachtung für 28 Tage war vollständig. Bei neun Patienten wurde im Verlauf der Erkrankung eine Therapiebegrenzung festgelegt (Tage 2, 2, 4, 5, 5, 5, 6, 12, 12). Acht dieser Patienten verstarben daraufhin innerhalb der 28-tägigen Beobachtungsdauer. Von den 80 Patienten ohne Therapiebegrenzung verstarben 30 bis zum Tag 28 (38 %). Details zur Studienpopulation zeigen Tab. 2 und Tab. 3.

**Tab. 2 Epidemiologie, Krankheitsschwere und Letalität der Studienpopulation (n = 89)**

<b>Alter (Jahre)<sup>b</sup></b>	63±15 67 (54; 75)
<b>Männliche / Weibliche Patienten</b>	62 % / 38 %
<b>APACHE-II-Score<sup>a, b</sup></b>	30,7±7,0 30 (25; 35)
<b>SOFA-Score<sup>a, b</sup></b>	11,4±3,5 11 (9; 14)
<b>28-Tage-Letalität</b>	43 %
<b>7-Tage-Letalität</b>	20 %

<sup>a</sup> am Tag 0. <sup>b</sup> Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Literatur sind sowohl das arithmetische Mittel ± Standardabweichung als auch der Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) angegeben. Abkürzungen: APACHE—Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA—Sequential Organ Failure Assessment.

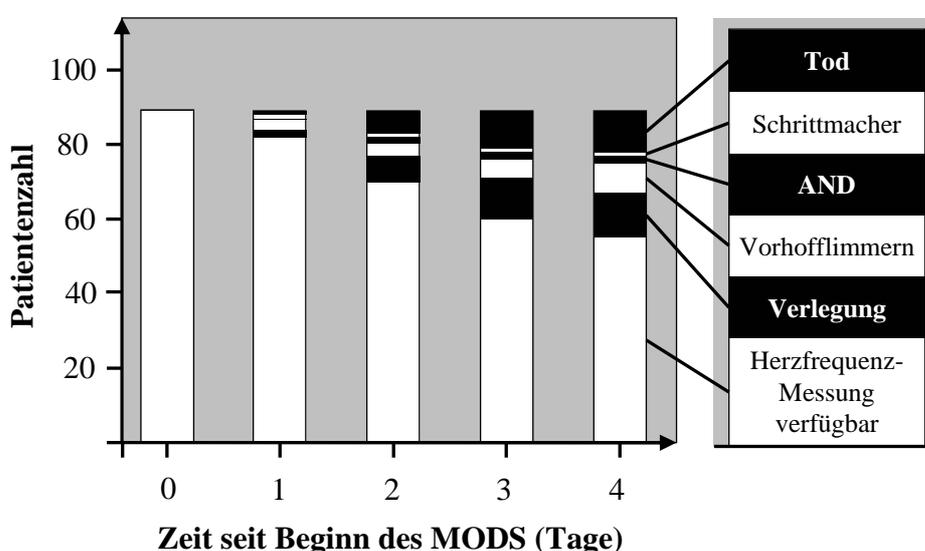
**Tab. 3 Ätiologie des Multiorganversagens (n = 89)<sup>1</sup>**

<b>MODS-Trigger</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
Infektion	38 (42,7 %)
Herzinfarkt	29 (32,6 %)
Kreislaufstillstand	24 (27,0 %)
Dekompensierte chronische Herzinsuffizienz	7 (7,9 %)
Akute nicht-ischämische Herzinsuffizienz	3 (3,4 %)
Dekompensierte Leberzirrhose	5 (5,6 %)
Hypovolämie	4 (4,5 %)
Intoxikation	3 (3,4 %)
Akute Pankreatitis	2 (2,2 %)
Akute, nicht herzinsuffizienzbedingte respiratorische Dekompensation	2 (2,2 %)
Elektrolytentgleisung	2 (2,2 %)
Hypothermie	1 (1,1 %)
Ileus	1 (1,1 %)
Intrakranielle Blutung	1 (1,1 %)
Anaphylaktischer Schock	1 (1,1 %)

MODS-Trigger	Anzahl Patienten
Drogenentzugssyndrom	1 (1,1 %)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	1 (1,1 %)

<sup>1</sup> Mehrfachnennungen möglich. Abkürzungen: MODS—Multiorgandysfunktions-Syndrom.

Innerhalb der Tage 0 bis 4 gingen 23 von 89 Patienten für die Herzfrequenz-Analyse verloren: 13 aufgrund Verlegung auf eine andere Station, 7 aufgrund von Vorhofflimmern, 2 aufgrund einer Therapiebegrenzung, 1 aufgrund der Implantation eines Herzschrittmachers (Abb. 1). Weitere 10 Patienten verstarben bis zum Tag 3. Am Tag 4 standen insgesamt nur noch Daten von 56 Patienten zur Analyse der Herzfrequenz zur Verfügung.



**Abb. 1** Entwicklung der Patientenzahl, die für eine Herzfrequenz-Analyse zur Verfügung standen, über die ersten vier Tage des Multiorgandysfunktions-Syndroms (MODS). Abkürzungen: AND—Therapiebegrenzung („Allow natural death“)

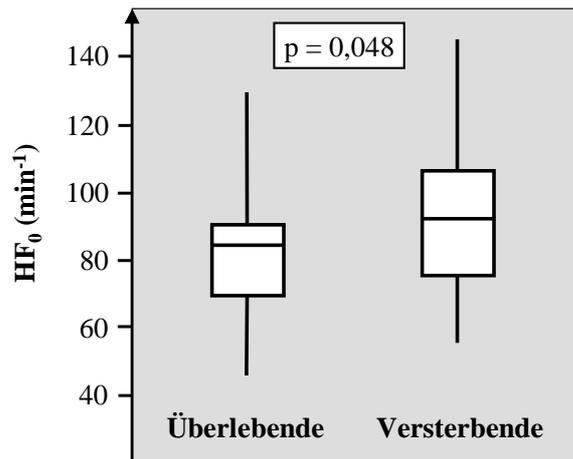
#### 4.2 Zusammenhang von Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS und 28-Tage-Letalität

Die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS ( $HF_0$ ) war bei Überlebenden signifikant niedriger als bei Versterbenden (Tab. 4, Abb. 2).

**Tab. 4** Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS ( $HF_0$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Überlebenden und Versterbenden (28-Tage-Letalität)

	Alle Patienten (n = 89)	Überlebende (n = 51)	Versterbende (n = 38)	p *
$HF_0$ ( $\text{min}^{-1}$ )	85 (71; 97)	83 (70; 90)	92 (76; 107)	0,048

\* Für den Intergruppenvergleich Überlebende vs. Versterbende.



**Abb. 2 Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS (HF<sub>0</sub>) im Vergleich zwischen Überlebenden und Versterbenden (28-Tage-Letalität).**

HF<sub>0</sub> als Prädiktor der 28-Tage-Letalität hatte in der ROC-Analyse eine Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) von 0,62 (95%-KI 0,50–0,75, p = 0,048). Das größte Produkt aus Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage der 28-Tage-Letalität ergab sich für einen Cut-off von 93 min<sup>-1</sup> (Sensitivität 50 %, Spezifität 68 %, siehe Tab. 5).

**Tab. 5 Sensitivität und Spezifität verschiedener Cut-offs für die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS als Prädiktor der 28-Tage-Letalität**

Cut-off (min <sup>-1</sup> )	Sensitivität	Spezifität	Produkt (Sensitivität × Spezifität)
83	0,63	0,49	0,31
84	0,61	0,55	0,33
85	0,61	0,57	0,34
86	0,55	0,63	0,35
87	0,55	0,65	0,36
88	0,55	0,67	0,37
89	0,53	0,71	0,37
90	0,53	0,75	0,39
91	0,50	0,84	0,42
93	0,50	0,86	0,43
94	0,47	0,86	0,41
95	0,45	0,86	0,39
96	0,45	0,88	0,39

Der Cut-off mit dem größten Produkt aus Sensitivität und Spezifität wurde grau hinterlegt.

Tab. 6 bietet eine Übersicht über die Studienpopulation bei Studieneinschluss sowie einen Vergleich der beiden durch einen Cut-off von 93 min<sup>-1</sup> entstehenden Gruppen.

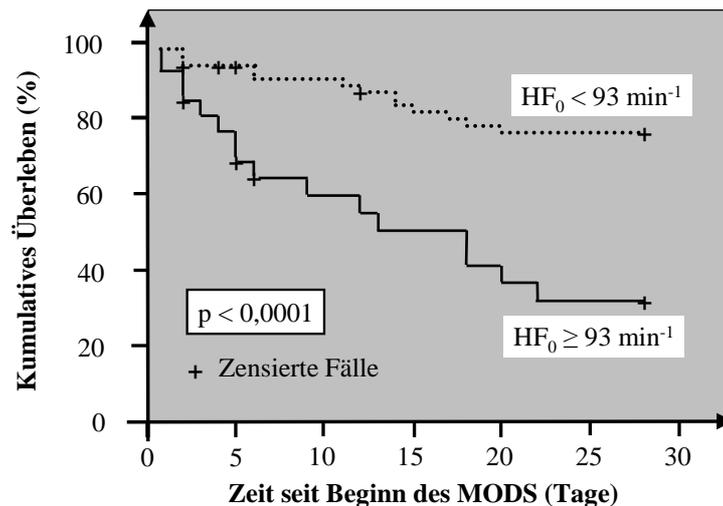
**Tab. 6 Übersicht über die Studienpopulation bei Diagnosestellung des MODS**

	<b>Alle Patienten (n = 89)</b>	<b>HF<sub>0</sub> &lt; 93 min<sup>-1</sup> (n = 63)<sup>†</sup></b>	<b>HF<sub>0</sub> ≥ 93 min<sup>-1</sup> (n = 26)<sup>†</sup></b>	<b>p *</b>
<b>Epidemiologie</b>				
<b>Männlich / Weiblich (%)</b>	62 / 38	59 / 41	69 / 31	0,354
<b>Alter</b>	67 (54; 75)	69 (55; 75)	64 (44; 73)	0,814
<b>Body-Mass-Index</b>	27 (23; 31)	27 (23; 31)	27 (24; 29)	0,749
<b>4-Tage-Letalität</b>	12 %	8 %	23 %	0,074
<b>7-Tage-Letalität</b>	20 %	13 %	39 %	0,006
<b>28-Tage-Letalität</b>	43 %	30 %	73 %	<0,001
<b>Vorerkrankungen</b>				
<b>Hypertonie</b>	60 %	65 %	46 %	0,098
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	51 %	59 %	31 %	0,016
<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>	37 %	37 %	39 %	0,862
<b>Leberzirrhose</b>	9 %	11 %	4 %	0,429
<b>Chronische Herzinsuffizienz</b>	34 %	38 %	23 %	0,173
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	26 %	25 %	27 %	0,881
<b>Dauermedikation vor Aufnahme auf die Intensivstation</b>				
<b>Betablocker</b>	44 %	44 %	42 %	0,853
<b>Verapamil</b>	2 %	2 %	4 %	0,501
<b>Ivabradin</b>	1 %	2 %	0 %	1,000
<b>Diltiazem</b>	1 %	0 %	4 %	0,292
<b>Statine</b>	30 %	35 %	19 %	0,143
<b>ACE-Hemmer</b>	51 %	54 %	42 %	0,317
<b>AT<sub>1</sub>-Antagonisten</b>	8 %	11 %	0 %	0,101
<b>Ätiologie des MODS</b>				
<b>Infektion</b>	43 %	37 %	58%	0,066
<b>Herzinfarkt</b>	33 %	38 %	19 %	0,084
<b>Kreislaufstillstand</b>	27 %	35 %	8 %	0,008
<b>Krankheitsschwere</b>				
<b>SOFA-Score <sup>a</sup></b>	11 (9; 14)	11 (9; 13)	12 (10; 15)	0,279
<b>APACHE-II-Score <sup>a</sup></b>	30 (25; 35)	29 (27; 34)	31 (24; 35)	0,857
<b>Vitaldaten</b>				
<b>Maximale Körpertemperatur (°C) <sup>a</sup></b>	37,0 (36,0; 38,0)	36,9 (35,9; 37,8)	37,4 (36,4; 38,7)	0,027
<b>Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)</b>	76 (69; 84)	75 (69; 82)	80 (68; 89)	0,530
<b>Zentraler Venendruck (mmHg)</b>	12 (9; 15)	13 (10; 15)	10 (7; 12)	0,014
<b>Labor</b>				
<b>Serumkreatinin (µmol/l)</b>	149 (75; 213)	143 (72; 215)	164 (81; 206)	0,555

	<b>Alle Patienten (n = 89)</b>	<b>HF<sub>0</sub> &lt; 93 min<sup>-1</sup> (n = 63)<sup>†</sup></b>	<b>HF<sub>0</sub> ≥ 93 min<sup>-1</sup> (n = 26)<sup>†</sup></b>	<b>p *</b>
<b>Gesamtbilirubin (µmol/l)</b>	12,0 (9,0; 28,8)	12,0 (8,0; 23,0)	12,0 (10,5; 52,0)	0,274
<b>Hämoglobin (mmol/l)</b>	6,8 (5,8; 8,1)	6,9 (5,9; 8,2)	6,3 (5,3; 7,6)	0,120
<b>Thrombozyten (Gpt/l)</b>	172 (122; 260)	184 (129; 270)	155 (83; 245)	0,104
<b>Serumlaktat (mmol/l)</b>	1,7 (1,1; 2,4)	1,7 (1,1; 2,4)	1,7 (1,1; 2,4)	0,899
<b>Prokalzitonin (ng/mL)</b>	0,8 (0,4; 4,5)	0,7 (0,4; 2,9)	2,2 (0,4; 12,6)	0,122
<b>Therapie</b>				
<b>Analgesedierung</b>	79 %	81 %	73 %	0,410
<b>Intubierte Pat.</b>	74 %	79 %	62 %	0,081
<b>Pat. mit Schock</b>	70 %	68 %	73 %	0,653
<b>Pat. mit Noradrenalin</b>	60 %	56 %	69 %	0,232
<b>Noradrenalin (µg/kg/min) <sup>b</sup></b>	0,067 (0,000; 0,225)	0,042 (0,000; 0,238)	0,125 (0,000; 0,202)	0,307
<b>Pat. mit Dobutamin</b>	34 %	35 %	31 %	0,706
<b>Dobutamin (µg/kg/min)<sup>b</sup></b>	0,00 (0,00; 4,17)	0,00 (0,00; 4,17)	0,00 (0,00; 5,47)	0,793

<sup>a</sup> am Tag 0. <sup>b</sup> Patienten ohne Katecholamintherapie gingen mit einem Wert von 0 in die Rechnung mit ein. <sup>†</sup> Die Darstellung in Prozent bezieht sich auf die Gesamtheit der Spalte. \* Für den Intergruppenvergleich HF<sub>0</sub> < 93 min<sup>-1</sup> vs. HF<sub>0</sub> ≥ 93 min<sup>-1</sup>, signifikant unterschiedliche Parameter grau hinterlegt. Abkürzungen: ACE—Angiotensin-Converting-Enzym; AT<sub>1</sub>—Angiotensin-1, HF<sub>0</sub>—Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS.

Abb. 3 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Überlebenskurve der beiden durch einen Cut-off von 93 min<sup>-1</sup> für HF<sub>0</sub> entstehenden Gruppen. Die unadjustierte Hazard Ratio für HF<sub>0</sub> ≥ 93 min<sup>-1</sup> (relativ zu HF<sub>0</sub> < 93 min<sup>-1</sup>) betrug 3,96 (95%-KI 1,92–8,16, p < 0,001).



Anzahl der Patienten:

HF <sub>0</sub> < 93 min <sup>-1</sup>	63	56	53	47	44	43	43
HF <sub>0</sub> ≥ 93 min <sup>-1</sup>	26	19	13	11	9	6	6

**Abb. 3** Univariates Überlebenszeitmodell (Kaplan-Meier-Kurve mit Logrank-Test) für 28 Tage, Patienten in zwei Gruppen geteilt entsprechend einer Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS (HF<sub>0</sub>) von < 93 min<sup>-1</sup> oder ≥ 93 min<sup>-1</sup>. Patienten mit Therapiebegrenzung im Verlauf (n = 9) wurden ab dem jeweiligen Tag zensiert.

Folgende Kovariaten wurden im multivariaten Cox-Modell berücksichtigt:

- Koronare Herzkrankheit in der Anamnese (ja/nein)
- Kreislaufstillstand als Ätiologie des MODS (ja/nein)
- Maximale Körpertemperatur am Tag 0 (kardinalskaliert in °C)
- Zentraler Venendruck (kardinalskaliert in mmHg)
- HF<sub>0</sub> (≥ 93 min<sup>-1</sup> vs. < 93 min<sup>-1</sup>)

Für HF<sub>0</sub> ≥ 93 min<sup>-1</sup> (relativ zu < 93 min<sup>-1</sup>) ergab sich eine adjustierte Hazard Ratio von 4,26 (95%-KI 2,06–8,79, p < 0,001). Patienten mit HF<sub>0</sub> ≥ 93 min<sup>-1</sup> hatten damit im Vergleich zu Patienten mit HF<sub>0</sub> < 93 min<sup>-1</sup> ein mehr als 4-fach erhöhtes relatives Risiko, bis zum Tag 28 zu versterben.

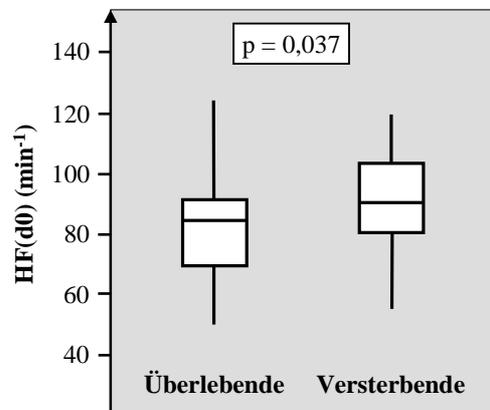
### 4.3 Zusammenhang von Medianer Herzfrequenz am Tag 0 und 28-Tage-Letalität

Auch die Mediane Herzfrequenz am Tag 0 (HF(d0)) war bei Überlebenden signifikant niedriger als bei Versterbenden (Tab. 7, Abb. 4). Wie Abb. 5 zeigt, korrelierte HF(d0) dabei positiv mit HF<sub>0</sub>.

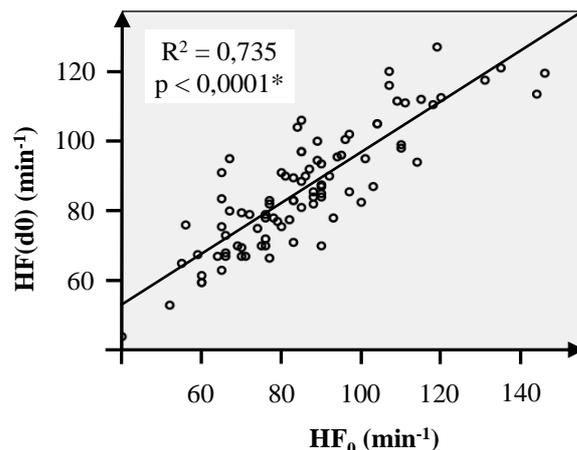
**Tab. 7 Mediane Herzfrequenz am Tag 0 (HF(d0)) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Überlebenden und Versterbenden (28-Tage-Letalität)**

	Alle Patienten (n = 89)	Überlebende (n = 51)	Versterbende (n = 38)	p *
HF(d0) (min <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	84 (74; 97)	83 (70; 92)	89 (78; 105)	0,037

<sup>a</sup> Für jeden Patienten wurde HF(d0) individuell berechnet und als Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) über alle Patienten in der jeweiligen Spalte dargestellt. \* Für den Intergruppenvergleich Überlebende vs. Versterbende.



**Abb. 4 Mediane Herzfrequenz am Tag 0 (HF(d0)) im Vergleich zwischen Überlebenden und Versterbenden (28-Tage-Letalität).**



**Abb. 5 Korrelation der Medianen Herzfrequenz am Tag 0 (HF(d0)) mit der Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS (HF<sub>0</sub>).** \* p-Wert für die lineare Korrelation nach Pearson.

HF(d0) als Prädiktor der 28-Tage-Letalität hatte in der ROC-Analyse eine AUROC von 0,63 (95%-KI 0,51–0,75, p = 0,037). Das größte Produkt aus Sensitivität und Spezifität zur

Vorhersage der 28-Tage-Letalität ergab sich für einen Cut-off von 94 min<sup>-1</sup> (Sensitivität 50 %, Spezifität 78 %, siehe Tab. 8).

**Tab. 8 Sensitivität und Spezifität verschiedener Cut-offs für die Mediane Herzfrequenz am Tag 0 als Prädiktor der 28-Tage-Letalität**

Cut-off (min <sup>-1</sup> )	Sensitivität	Spezifität	Produkt (Sensitivität × Spezifität)
84	0,63	0,54	0,34
85	0,60	0,58	0,35
88	0,53	0,62	0,33
89	0,53	0,64	0,34
90	0,53	0,66	0,35
91	0,50	0,70	0,35
92	0,50	0,74	0,37
93	0,50	0,76	0,38
94	0,50	0,78	0,39
95	0,47	0,80	0,37
96	0,43	0,82	0,36
97	0,43	0,84	0,36

Die Kennwerte des Cut-offs mit dem größten Produkt aus Sensitivität und Spezifität wurden grau hinterlegt.

Tab. 9 bietet eine Übersicht über die Gesamtstudienpopulation am Tag 0 sowie einen Vergleich der beiden durch einen Cut-off von 94 min<sup>-1</sup> entstehenden Gruppen.

**Tab. 9 Übersicht über die Studienpopulation am Tag 0**

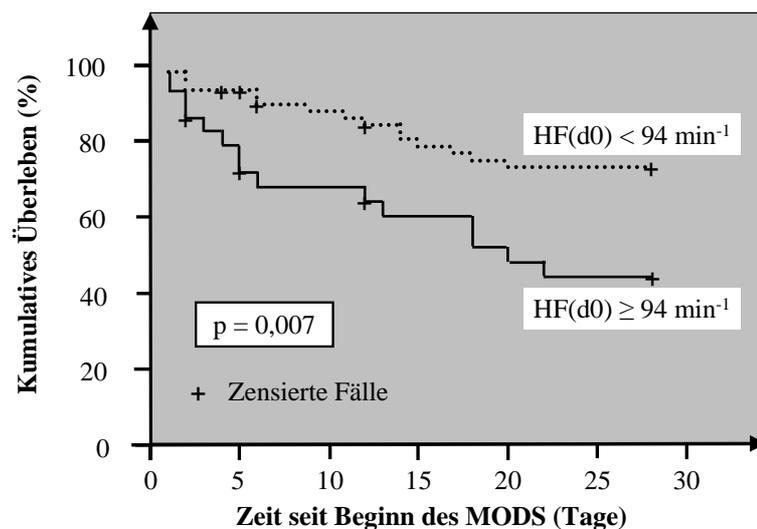
	Alle Patienten (n = 89)	HF(d0) < 94 min <sup>-1</sup> (n = 60) <sup>†</sup>	HF(d0) ≥ 94 min <sup>-1</sup> (n = 29) <sup>†</sup>	p *
<b>Epidemiologie</b>				
<b>Männlich / Weiblich (%)</b>	62 / 38	40 / 60	35 / 65	0,616
<b>Alter</b>	67 (54; 75)	69 (54; 76)	62 (48; 72)	0,139
<b>Body-Mass-Index</b>	27 (23; 31)	28 (23; 31)	26 (24; 29)	0,506
<b>4-Tage-Letalität</b>	12 %	8 %	21 %	0,166
<b>7-Tage-Letalität</b>	20 %	11 %	35 %	0,016
<b>28-Tage-Letalität</b>	43 %	28 %	58 %	0,010
<b>Vorerkrankungen</b>				
<b>Arterielle Hypertonie</b>	60 %	68 %	41 %	0,015
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	51 %	57 %	38 %	0,098
<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>	37 %	40 %	31 %	0,412
<b>Leberzirrhose</b>	34 %	35 %	31 %	
<b>Chronische Herzinsuffizienz</b>	34 %	35 %	31 %	0,711

	Alle Patienten (n = 89)	HF(d0) < 94 min <sup>-1</sup> (n = 60) <sup>†</sup>	HF(d0) ≥ 94 min <sup>-1</sup> (n = 29) <sup>†</sup>	p *
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	26 %	28 %	21 %	0,440
<b>Dauermedikation vor Aufnahme auf die Intensivstation</b>				
<b>Betablocker</b>	44 %	48 %	35 %	0,217
<b>Verapamil</b>	2 %	2 %	3 %	0,548
<b>Ivabradin</b>	1 %	2 %	0 %	1,000
<b>Diltiazem</b>	1 %	0 %	3 %	0,326
<b>Statine</b>	30 %	37 %	17 %	0,062
<b>ACE-Hemmer</b>	51 %	58 %	35 %	0,035
<b>AT<sub>1</sub>-Antagonisten</b>	8 %	12 %	0 %	0,091
<b>Ätiologie des MODS</b>				
<b>Infektion</b>	43 %	38 %	52 %	0,231
<b>Herzinfarkt</b>	33 %	35 %	28 %	0,484
<b>Kreislaufstillstand</b>	27 %	33 %	14 %	0,052
<b>Krankheitsschwere</b>				
<b>SOFA-Score</b>	11 (9; 14)	11 (9; 13)	11 (10; 15)	0,277
<b>APACHE-II-Score</b>	30 (25; 35)	29 (25; 35)	31 (25; 35)	0,671
<b>Vitaldaten</b>				
<b>Maximale Körpertemperatur (°C)</b>	37,0 (36,0; 38,0)	36,5 (35,8; 37,8)	37,6 (36,5; 38,8)	0,007
<b>Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)<sup>c</sup></b>	76 (69; 84)	76 (69; 84)	78 (67; 87)	0,944
<b>Zentraler Venendruck (mmHg)<sup>c</sup></b>	12,0 (9,0; 15,0)	12 (9,0; 15,0)	11,5 (9,0; 13,3)	0,493
<b>Labor</b>				
<b>Serumkreatinin (µmol/l)<sup>c</sup></b>	149 (75; 213)	146 (73; 234)	154 (79; 188)	0,976
<b>Gesamtbilirubin (µmol/l)<sup>c</sup></b>	12,0 (9,0; 28,8)	12,0 (8,3; 29,5)	12,5 (9,3; 26,5)	0,638
<b>Hämoglobin (mmol/l)<sup>c</sup></b>	6,8 (5,8; 8,1)	6,9 (5,9; 8,1)	6,5 (5,5; 8,1)	0,307
<b>Thrombozyten (Gpt/l)<sup>c</sup></b>	172 (122; 260)	179 (124; 263)	170 (97; 253)	0,418
<b>Serumlaktat bei ITS-Aufnahme (mmol/l)</b>	1,8 (1,2; 3,3)	1,8 (1,2; 3,6)	1,8 (1,1; 3,3)	0,665
<b>Therapie</b>				
<b>Analgesiedierung<sup>a</sup></b>	76 %	78 %	72 %	0,538
<b>Intubierte Pat.<sup>a</sup></b>	75 %	78 %	69 %	0,337
<b>Pat. mit Schock<sup>a</sup></b>	75 %	73 %	79 %	0,540
<b>Pat. mit Noradrenalin<sup>a</sup></b>	72 %	68 %	79 %	0,280
<b>Noradrenalin (µg/kg/min)<sup>b</sup></b>	0,074 (0,000; 0,183)	0,065 (0,000; 0,190)	0,078 (0,005; 0,191)	0,547

	Alle Patienten (n = 89)	HF(d0) < 94 min <sup>-1</sup> (n = 60) <sup>†</sup>	HF(d0) ≥ 94 min <sup>-1</sup> (n = 29) <sup>†</sup>	p *
Pat. mit Dobutamin <sup>a</sup>	38 %	40 %	34 %	0,616
Dobutamin (µg/kg/min) <sup>b</sup>	0,00 (0,00; 3,27)	0,00 (0,00; 3,29)	0,00 (0,00; 4,00)	0,916

<sup>a</sup> zu irgendeinem Zeitpunkt am Tag 0. <sup>b</sup> Für jeden Patienten wurde die mittlere Dosis in µg/kg/min für den Tag 0 aus den stündlich dokumentierten Dosen berechnet; Stunden ohne Katecholamine bzw. Patienten ohne Katecholamintherapie gingen mit einem Wert von 0 in die Rechnung mit ein. <sup>c</sup> bei Studieneinschluss. <sup>†</sup> Die Darstellung in Prozent bezieht sich auf die Gesamtheit der Spalte. \* Für den Intergruppenvergleich HF(d0) < 94 min<sup>-1</sup> vs. HF(d0) ≥ 94 min<sup>-1</sup>., signifikant unterschiedliche Parameter grau hinterlegt. Abkürzungen: ACE—Angiotensin-Converting-Enzym; AT<sub>1</sub>—Angiotensin-1, HF(d0)—Mediane Herzfrequenz am Tag 0; ITS—Intensivstation.

Abb. 6 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Überlebenskurve der beiden durch einen Cut-off von 94 min<sup>-1</sup> für HF(d0) entstehenden Gruppen. Die unadjustierte Hazard Ratio für HF(d0) ≥ 94 min<sup>-1</sup> (relativ zu HF(d0) < 94 min<sup>-1</sup>) betrug 2,56 (95%-KI 1,25–5,25, p = 0,010).



Anzahl der Patienten:

HF(d0) < 94 min <sup>-1</sup>	60	54	48	43	40	39	39
HF(d0) ≥ 94 min <sup>-1</sup>	29	22	18	15	13	11	11

**Abb. 6 Univariates Überlebenszeitmodell (Kaplan-Meier-Kurve mit Logrank-Test) für 28 Tage, Patienten in zwei Gruppen geteilt entsprechend einer Medianen Herzfrequenz am Tag 0 (HF(d0)) von < 94 min<sup>-1</sup> oder ≥ 94 min<sup>-1</sup>. Patienten mit Therapiebegrenzung im Verlauf (n = 9) wurden ab dem jeweiligen Tag zensiert.**

Folgende Kovariaten wurden im multivariaten Cox-Modell berücksichtigt:

- Arterielle Hypertonie in der Anamnese (ja/nein)
- ACE-Hemmer in der Dauermedikation (ja/nein)
- Maximale Körpertemperatur am Tag 0 (kardinalskaliert in °C)

- HF(d0) ( $\geq 94 \text{ min}^{-1}$  vs.  $< 94 \text{ min}^{-1}$ )

Für HF(d0)  $\geq 94 \text{ min}^{-1}$  (relativ zu  $< 94 \text{ min}^{-1}$ ) ergab sich eine durch die Adjustierung unveränderte Hazard Ratio von 2,56 (95%-KI 1,25–5,25, p = 0,010). Patienten mit HF(d0)  $\geq 94 \text{ min}^{-1}$  hatten damit im Vergleich zu Patienten mit HF(d0)  $< 94 \text{ min}^{-1}$  ein mehr als 2-fach erhöhtes relatives Risiko bis zum Tag 28 zu versterben.

#### 4.4 Zusammenhang von Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 und 28-Tage-Letalität

Weder bei überlebenden (p = 0,159) noch bei versterbenden (p = 0,481) Patienten noch in der Gesamtpopulation (p = 0,127) änderte sich die Herzfrequenz von Tag 0 auf Tag 4 signifikant. Der Parameter  $\Delta\text{HF}(0-4)$ , der für jeden einzelnen Patienten die Änderung der Herzfrequenz von Tag 0 auf Tag 4 beschreibt, unterschied sich nicht zwischen Versterbenden und Überlebenden (Tab. 10).

**Tab. 10 Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta\text{HF}(0-4)$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Überlebenden und Versterbenden (28-Tage-Letalität)**

	Alle Patienten (n = 89)	Überlebende (n = 51)	Versterbende (n = 38)	p *
$\Delta\text{HF}(0-4)$ ( $\text{min}^{-1}$ ) <sup>a</sup>	0,5 (-7,8; 15,3)	0,0 (-7,5; 16,0)	0,5 (-10,1; 12,7)	0,743

<sup>a</sup> Für jeden Patienten wurde der Parameter  $\Delta\text{HF}(0-4)$  individuell berechnet und als Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) über alle Patienten in der jeweiligen Spalte dargestellt. Negative Werte für  $\Delta\text{HF}(0-4)$  bedeuten einen Abfall der Herzfrequenz von Tag 0 auf Tag 4. \* Für den Intergruppenvergleich Überlebende vs. Versterbende.

In der Analyse ohne Dropouts (ohne „Last Observation Carried Forward“) unterschieden sich die Überlebenden ebenfalls nicht von Versterbenden (Tab. 21, Tabellenanhang). Damit konnte für den Verlaufparameter  $\Delta\text{HF}(0-4)$  keine prognostische Aussagekraft hinsichtlich der 28-Tage-Letalität nachgewiesen werden.

#### 4.5 Zusammenhang von Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS und Änderung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4

Die Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS unterschied sich nicht im Vergleich zwischen Patienten, deren APACHE-II-Score von Tag 0 auf Tag 4 um mindestens vier Punkte abfiel ( $\Delta\text{APACHE}(0-4) \leq -4$ ), und Patienten, deren APACHE-II-Score im gleichen Zeitraum anstieg, unverändert blieb oder um weniger als 4 Punkte abfiel ( $\Delta\text{APACHE}(0-4) > -4$ ) (Tab. 11).

**Tab. 11 Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS ( $HF_0$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Abfall des des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta APACHE(0-4)$ ) um mindestens 4 Punkte**

	Alle Patienten (n = 89)	$\Delta APACHE(0-4)$ $\leq -4$ (n = 48)	$\Delta APACHE(0-4)$ $> -4$ (n = 41)	p *
$HF_0$ ( $\text{min}^{-1}$ )	85 (71; 97)	83 (72; 90)	86 (70; 104)	0,459

\* Für den Intergruppenvergleich Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) \leq -4$  vs. Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) > -4$ .

In der Analyse ohne Dropouts (ohne „Last Observation Carried Forward“) hatten Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) \leq -4$  im Vergleich zu Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) > -4$  ebenfalls keine differente Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS (Tab. 22, Tabellenanhang).

#### 4.6 Zusammenhang von Medianer Herzfrequenz am Tag 0 und Änderung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4

Die Mediane Herzfrequenz am Tag 0 unterschied sich nicht im Vergleich zwischen Patienten, deren APACHE-II-Score von Tag von Tag 0 auf Tag 4 um mindestens vier Punkte abfiel ( $\Delta APACHE(0-4) \leq -4$ ), und Patienten, deren APACHE-II-Score im gleichen Zeitraum anstieg, unverändert blieb oder um weniger als 4 Punkte abfiel ( $\Delta APACHE(0-4) > -4$ ) (Tab. 12).

**Tab. 12 Mediane Herzfrequenz am Tag 0 ( $HF(d0)$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Abfall des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 um mindestens 4 Punkte**

	Alle Patienten (n = 89)	$\Delta APACHE(0-4)$ $\leq -4$ (n = 48)	$\Delta APACHE(0-4)$ $> -4$ (n = 41)	p *
$HF(d0)$ ( $\text{min}^{-1}$ )	84 (74; 97)	84 (72; 94)	84 (78; 98)	0,657

\* Für den Intergruppenvergleich Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) \leq -4$  vs. Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) > 4$ .

In der Analyse ohne Dropouts (ohne „Last Observation Carried Forward“) hatten Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) \leq -4$  im Vergleich zu Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) > -4$  ebenfalls keine differente Mediane Herzfrequenz am Tag 0 (Tab. 23, Tabellenanhang).

#### 4.7 Zusammenhang zwischen Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 und Änderung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4

Patienten, deren APACHE-II-Score von Tag 0 auf Tag 4 um mindestens 4 Punkte abfiel, zeigten ebenso wenig wie Patienten, deren APACHE-II-Score in diesem Zeitraum anstieg, gleich blieb oder um weniger als 4 Punkte abfiel, eine Veränderung der Herzfrequenz über diese vier Tage ( $p = 0,371$  bzw.  $p = 0,166$  für den Intragruppenvergleich). Der Unterschied zwischen

den beiden Gruppen  $\Delta\text{APACHE}(0-4) \leq -4$  vs. Patienten mit  $\Delta\text{APACHE}(0-4) > -4$  war ebenfalls nicht signifikant (Tab. 13).

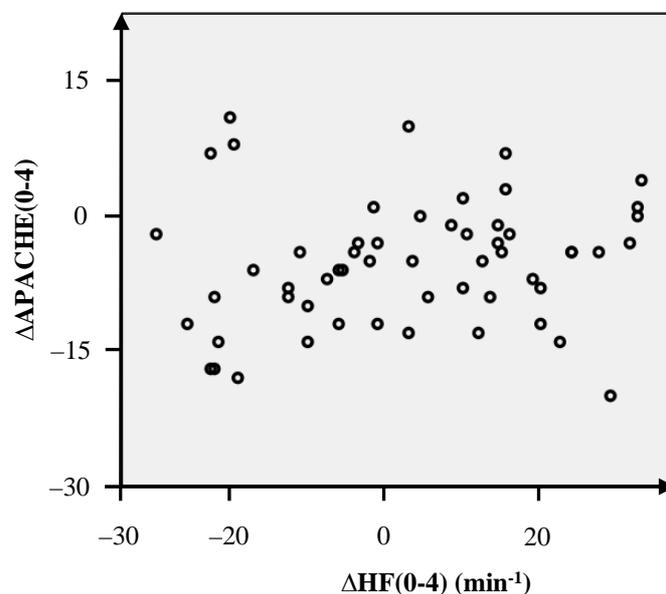
**Tab. 13 Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta\text{HF}(0-4)$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Abfall des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta\text{APACHE}(0-4)$ ) um mindestens 4 Punkte**

	Alle Patienten (n = 89) <sup>a</sup>	$\Delta\text{APACHE}(0-4) \leq -4$ (n = 35)	$\Delta\text{APACHE}(0-4) > -4$ (n = 21)	p <sup>*</sup>
$\Delta\text{HF}(0-4)$ (min <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	0,5 (-7,8; 15,3)	0,5 (-10,0; 17,5)	0,5 (-3,0; 14,5)	0,621

<sup>a</sup> Für jeden Patienten wurde der Parameter  $\Delta\text{HF}(0-4)$  individuell berechnet und als Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) über alle Patienten in der jeweiligen Spalte dargestellt. Negative Werte für  $\Delta\text{HF}(0-4)$  bedeuten einen Abfall der Herzfrequenz von Tag 0 auf Tag 4. \* Intergruppenvergleich Patienten mit  $\Delta\text{APACHE}(0-4) \leq -4$  vs. Patienten mit  $\Delta\text{APACHE}(0-4) > -4$ .

In der Analyse ohne Dropouts (ohne „Last Observation Carried Forward“) unterschieden sich Patienten mit  $\Delta\text{APACHE}(0-4) \leq -4$  im Vergleich zu Patienten mit  $\Delta\text{APACHE}(0-4) > -4$  ebenfalls nicht im Parameter  $\Delta\text{HF}(0-4)$  (Tab. 24, Tabellenanhang).

Die Darstellung der beiden Variablen  $\Delta\text{HF}(0-4)$  und  $\Delta\text{APACHE}(0-4)$  im Scatterplot (Abb. 7) zeigt auch visuell-qualitativ die fehlende Korrelation.



**Abb. 7 Korrelation der Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta\text{HF}(0-4)$ ) mit der Änderung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta\text{APACHE}(0-4)$ ).**

Ein Abfall des APACHE-II-Scores um mindestens 4 Punkte von Tag 0 auf Tag 4 spiegelte sich damit nicht in einer bestimmten Herzfrequenzänderung im gleichen Zeitraum wider.

#### 4.8 Korrelation epidemiologischer, klinischer und paraklinischer Parameter mit der Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS

Folgende Faktoren waren in der univariaten Analyse mit einer niedrigeren Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS assoziiert: KHK in der Anamnese, intubierter Patient, Myokardinfarkt oder Kreislaufstillstand als Trigger des MODS, keine Infektion, keine Noradrenalingabe (Tab. 14).

**Tab. 14 Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS in Abhängigkeit von nominalen klinischen Faktoren – univariate Analyse <sup>1</sup>**

Faktor	nein	ja	p *
KHK	88 (76; 106)	81 (66; 90)	0,011
Infektion	80 (67; 90)	90 (78; 108)	0,010
Myokardinfarkt	88 (75; 103)	78 (65; 87)	0,008
Kreislaufstillstand	87 (76; 102)	77 (65; 88)	0,009
Invasive Beatmung	90 (79; 109)	83 (67; 92)	0,015
Noradrenalingabe	82 (65; 90)	88 (76; 102)	0,025

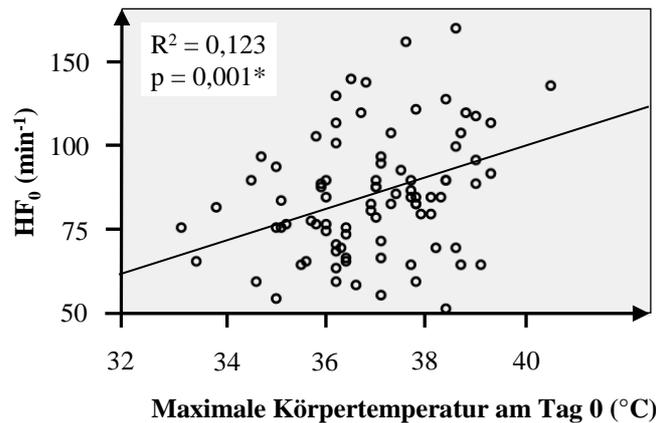
<sup>1</sup> Getestet wurden alle in Tab. 6 dargestellten nominalen Faktoren; aufgeführt wurden nur diejenigen mit einem p-Wert < 0,05. \* Für den Intergruppenvergleich Patienten mit vs. ohne den jeweiligen Faktor.

In der Korrelationsprüfung der metrischen Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS zeigte sich HF<sub>0</sub> positiv mit der maximalen Körpertemperatur am Tag 0, dem Prokalzitoninspiegel und der Noradrenalinosis bei Diagnosestellung des MODS, nicht aber mit dem SOFA- oder APACHE-II-Score korreliert (Tab. 15, Abb. 8).

**Tab. 15 Korrelation metrischer Parameter mit der Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MODS**

Parameter	Spearman's Rangkorrelationskoeffizient	P
SOFA-Score <sup>a</sup>	0,19	0,071
APACHE-II-Score <sup>a</sup>	0,05	0,614
Maximale Körpertemperatur <sup>a</sup>	0,30	0,004
Mittlerer arterieller Blutdruck	-0,04	0,698
Zentraler Venendruck	-0,14	0,213
Prokalzitonin	0,26	0,028
Noradrenalinosis (µg/kg/min)	0,22	0,042
Dobutamindosis (µg/kg/min)	-0,04	0,724

<sup>a</sup> am Tag 0.



**Abb. 8 Korrelation der maximalen Körpertemperatur am Tag 0 mit der Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS (HF<sub>0</sub>).** \* p-Wert für die lineare Korrelation nach Pearson.

#### 4.9 Korrelation epidemiologischer, klinischer und paraklinischer Parameter mit der Medianen Herzfrequenz am Tag 0

Folgende Faktoren waren in der univariaten Analyse mit einer niedrigeren Medianen Herzfrequenz am Tag 0 assoziiert: intubierter Patient, Kreislaufstillstand als Trigger des MODS, keine Infektion (Tab. 16).

**Tab. 16 Mediane Herzfrequenz am Tag 0 in Abhängigkeit von nominalen klinischen Faktoren – univariate Analyse<sup>1</sup>**

Faktor	nein	ja	p *
Infektion	81 (70; 95)	90 (79; 105)	0,011
Kreislaufstillstand	89 (78; 100)	78 (70; 85)	0,018
Invasive Beatmung	90 (82; 107)	83 (71; 96)	0,044

<sup>1</sup> Getestet wurden alle in Tab. 9 dargestellten nominalen Faktoren; aufgeführt wurden nur diejenigen mit einem p-Wert < 0,05. \* Für den Intergruppenvergleich Patienten mit vs. ohne den jeweiligen Faktor.

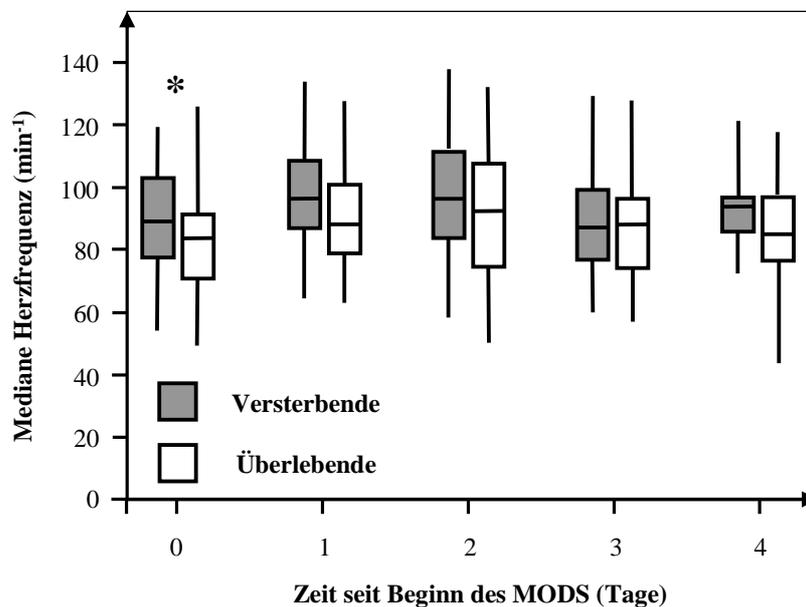
In der Korrelationsprüfung zeigt sich HF(d0) positiv mit der maximalen Körpertemperatur am Tag 0 sowie mit dem Prokalzitonin-Spiegel, nicht aber mit dem SOFA- oder APACHE-II-Score korreliert (Tab. 17).

**Tab. 17 Korrelation metrischer Parameter mit der Medianen Herzfrequenz am Tag 0**

Parameter	Spearman's Rangkorrelationskoeffizient	p
SOFA-Score	0,16	0,144
APACHE-II-Score	0,05	0,614
Maximale Körpertemperatur	0,39	< 0,001
Prokalzitonin-Spiegel	0,26	0,028
Mittlere Noradrenalinosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	0,20	0,06
Mittlere Dobutamindosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	-0,02	0,862

#### 4.10 Verlauf der Herzfrequenz über die Tage 0 bis 4

Abb. 9 und Tab. 18 zeigen die Medianen Herzfrequenzen an den Tagen 0 bis 4 im Vergleich zwischen Patienten, die innerhalb der ersten 28 Tage verstarben und Patienten, die diese Zeit überlebten. Mit Ausnahme von Tag 3 ist die Mediane Herzfrequenz der versterbenden Patienten im Trend stets höher als die Mediane Herzfrequenz der überlebenden Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Versterbenden wurde allerdings nur an Tag 0 erreicht (Tab. 18).



**Abb. 9 Mediane Herzfrequenzen an den Tagen 0 bis 4 im Vergleich zwischen Überlebenden und Versterbenden (28-Tage-Letalität).** Für jeden Patienten wurde der Parameter Mediane Herzfrequenz für die Tage 0, 1, 2, 3 und 4 individuell berechnet und dessen Median im Boxplot über alle Patienten innerhalb der Gruppe dargestellt; zwischen Überlebenden und Versterbenden signifikant unterschiedliche Herzfrequenzen sind durch \* gekennzeichnet. Detaillierte Daten in Tab. 18.

**Tab. 18 Mediane Herzfrequenzen an den Tagen 0 bis 4 (HF(d0) bis HF(d4)) im Vergleich zwischen Überlebenden und Versterbenden (28-Tage-Letalität)**

	<b>n</b>	<b>Alle Patienten</b>	<b>Überlebende</b>	<b>Versterbende</b>	<b>p *</b>
<b>HF(d0)</b> <b>(min<sup>-1</sup>)</b>	89	84 (74; 97)	83 (70; 92)	89 (78; 105)	0,037
<b>HF(d1)</b> <b>(min<sup>-1</sup>)</b>	81	93 (80; 105)	88 (79; 101)	96 (87; 109)	0,059
<b>HF(d2)</b> <b>(min<sup>-1</sup>)</b>	72	96 (76; 108)	92 (74; 108)	96 (84; 112)	0,303
<b>HF(d3)</b> <b>(min<sup>-1</sup>)</b>	61	87 (75; 98)	88 (74; 95)	87 (76; 100)	0,562
<b>HF(d4)</b> <b>(min<sup>-1</sup>)</b>	56	89 (82; 97)	85 (77; 97)	94 (86; 98)	0,093

\* Intergruppenvergleich Überlebende vs. Versterbende; zwischen Überlebenden und Versterbenden signifikant unterschiedliche Parameter grau hinterlegt. Abkürzungen: HF(dx)—Mediane Herzfrequenz am Tag x, n—Gesamtanzahl der Patienten, die an dem jeweiligen Tag für eine Herzfrequenzbestimmung zur Verfügung standen.

Von Tag 0 auf Tag 2 nimmt die Herzfrequenz in der Gesamtpopulation (+ 14 %, p = 0,023) und bei den Überlebenden (+ 11%, p = 0,045) zunächst noch zu (Versterbende: + 8 %, p = 0,249). Von Tag 2 bis Tag 4 ändert sich die Herzfrequenz weder in der Gruppe der Versterbenden noch in der Gruppe der Überlebenden nocheinmal signifikant (Wilcoxon-Tests, Ergebnisse nicht dargestellt).

#### 4.11 Betablocker im MODS

Von 89 Patienten nahmen 39 (44 %) vor Entwicklung des MODS Betablocker ein. Patienten mit Betablockern in der Dauermedikation unterschieden sich von Patienten ohne Betablocker in der Dauermedikation weder in der Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS noch in der Medianen Herzfrequenz am Tag 0 (Tab. 19, Tab. 20). Auch die 28-Tage-Letalität war zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (51 % mit vs. 36 % ohne Betablocker-Vormedikation,  $p = 0,148$ ).

**Tab. 19 Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS ( $HF_0$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Betablocker-Dauermedikation**

	Alle Patienten (n = 89)	mit BB- Vormedikation (n = 35)	ohne BB- Vormedikation (n = 20)	p *
<b><math>HF_0</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	85 (71; 97)	83 (69; 94)	85 (75; 98)	0,462

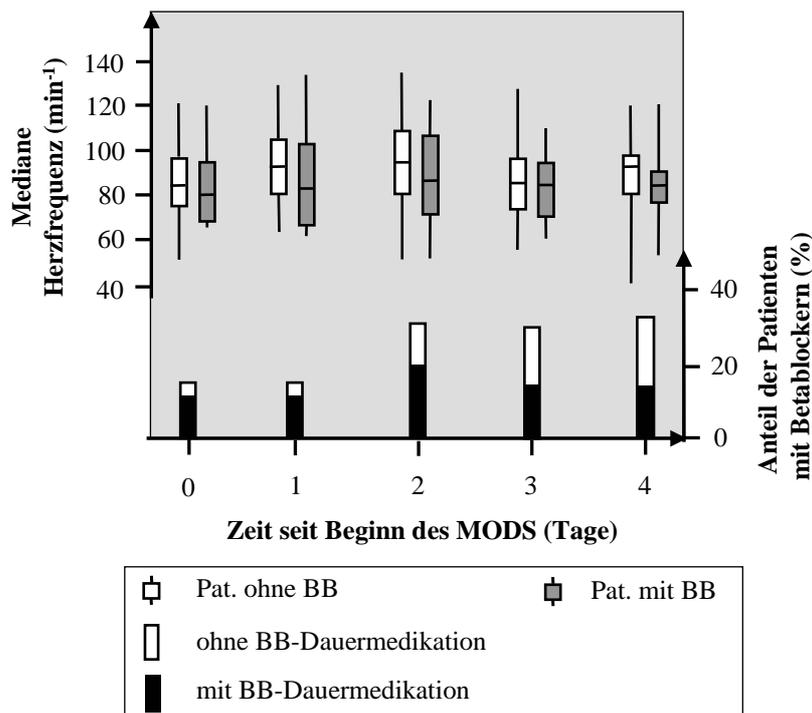
\* Für den Intergruppenvergleich Patienten mit vs. ohne Betablocker in der Vormedikation. Abkürzungen: BB—Betablocker

**Tab. 20 Mediane Herzfrequenz am Tag 0 ( $HF(d0)$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Betablocker-Dauermedikation**

	Alle Patienten (n = 89)	mit BB- Vormedikation (n = 35)	ohne BB- Vormedikation (n = 20)	p *
<b><math>HF(d0)</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	84 (74; 97)	83 (75; 96)	88 (73; 99)	0,617

\* Für den Intergruppenvergleich Patienten mit vs. ohne Betablocker in der Vormedikation. Abkürzungen: BB—Betablocker

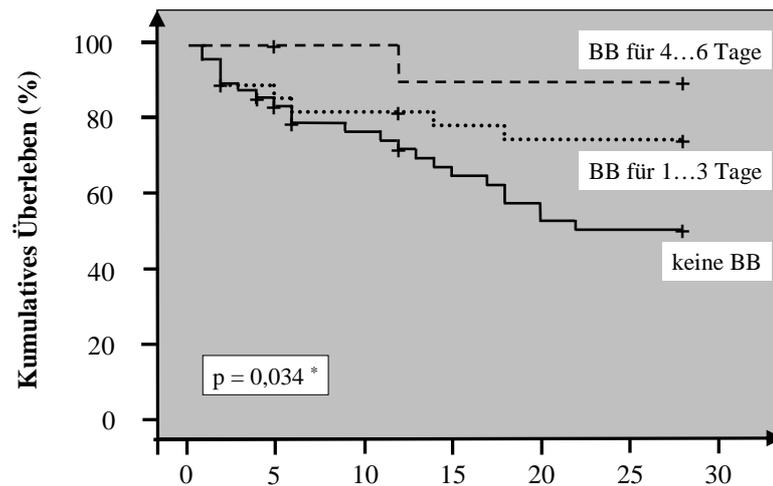
Allerdings wurde die Betablocker-Dauermedikation bei 29 von 39 Patienten von Tag 0 an aufgrund eines Schocks, Linksherzinsuffizienz, Bronchokonstriktion oder fehlendem enteralem Zugang zunächst pausiert. 25 %, 11 % bzw. 1 % der Patienten bekamen am Tag 0 aufgrund eines Schocks Noradrenalin, Dobutamin bzw. Adrenalin verabreicht. Bei 10 Patienten wurde in den ersten sechs Tagen ein Betablocker neu und für mindestens 2 Tage verabreicht (9 x Metoprololsuccinat bei akutem Myokardinfarkt, n = 6, chronische Herzinsuffizienz, n = 2, plötzlichem Herztod, n = 1, sowie 1 x Propranolol bei fortgeschrittener Leberzirrhose). Patienten die während der Tage 0 bis 4 des MODS orale Betablocker erhielten, unterschieden sich an diesen Tagen in ihrer Herzfrequenz nicht signifikant von Patienten, die keine Betablocker bekamen (Abb. 10, siehe auch Tab. 25, Tabellenanhang).



**Abb. 10 Anteil der Patienten mit Betablockergabe und Vergleich der Medianen Herzfrequenzen an den Tagen 0 bis 4 zwischen Patienten mit Betablockern (BB) und Patienten ohne Betablocker.** Für jeden Tag wurde zum einen der Anteil aller Patienten, die an diesem Tag Betablocker erhielten an der Gesamtzahl der Patienten, zum anderen der Anteil der Patienten, die an diesem Tag Betablocker erhielten und eine Betablocker-Dauermedikation hatten an der Gesamtzahl der Patienten dargestellt. Für jeden Patienten wurde der Parameter Mediane Herzfrequenz an den Tagen 0, 1, 2, 3 und 4 individuell berechnet und im Boxplot über alle Patienten innerhalb der Gruppe (Pat. mit vs. ohne Betablocker-Gabe an diesem Tag) dargestellt. Daten für die Tage 0, 1, 2, 3 und 4 standen von 89, 80, 68, 61 bzw. 56 Patienten zur Verfügung. Abkürzungen: Pat.—Patienten.

Zur Frage, ob die orale Verabreichung von Betablockern im MODS mit der 28-Tage-Letalität assoziiert ist, zeigt Abb. 11 ein univariates Überlebensmodell für folgende 3 Gruppen: Betablockergabe an den Tagen 0 bis 5 entweder an keinem, an 1 bis 3 oder an 4 bis 6 Tagen. Daraus geht zunächst hervor: an je mehr Tagen die Betablocker während des MODS verabreicht wurden, desto geringer war die 28-Tage-Letalität. Das relative Risiko für ein Versterben bis zum Tag 28 wurde durch die Verabreichung von Betablockern an mindestens einem Tag während der Tage 0 bis 5 des MODS mehr als halbiert (HR 0,376, 95%-KI 0,167–0,847,  $p = 0,018$ ).

Allerdings waren, wie Abb. 12 zeigt, die Patienten, denen Betablocker verabreicht wurden, signifikant weniger schwer krank (siehe auch Tab. 26, Tabellenanhang). Nach Korrektur für den mittleren SOFA-Score über die Tage 0 bis 5 war die Betablockergabe während des MODS dementsprechend nicht mehr mit der 28-Tage-Letalität assoziiert (adjustierte HR 0,61 (0,26–1,43,  $p = 0,256$ ).

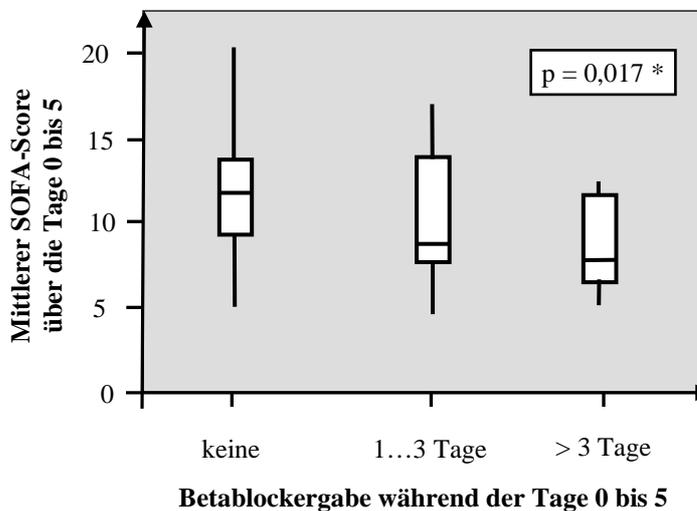


**Zeit seit Beginn des MODS (Tage)**

Anzahl der Patienten:	0	5	10	15	20	25	30
BB für 4...6 Tage	11	11	10	9	9	9	9
BB für 1...3 Tage	28	25	23	21	20	20	20
Keine BB	50	40	33	28	23	21	21

+ Zensierte Fälle      BB—Betablocker

**Abb. 11 Univariates Überlebenszeitmodell (Kaplan-Meier-Kurve) für 28 Tage, Patienten in drei Gruppen geteilt, entsprechend einer Betablockergabe an den Tagen 0 bis 5 des MODS an 0, 1 bis 3 oder 4 bis 6 Tagen.** Patienten mit Therapiebegrenzung im Verlauf (n = 9) wurden ab dem jeweiligen Tag zensiert. \* Log-Rank-Test.



**Abb. 12 Korrelation des mittleren SOFA-Scores über die Tage 0 bis 5 mit der Betablocker-Gabe.** Das arithmetische Mittel der SOFA-Scores über die Tage 0 bis 5 wurde für alle Patienten individuell berechnet. Patienten, die während dieser fünf Tage nie, 1 bis 3 Tage lang bzw. 4 bis 6 Tage lang Betablocker verabreicht bekamen, wurden jeweils zu einer Gruppe zusammengefasst. Der mittlere SOFA-Score konnte für 89 Patienten berechnet werden (Gruppen: keine Betablocker, n = 50; 1...3 Tage, n = 28; 4...6 Tage, n = 11). \* p-Wert für Kruskal-Wallis-Test für drei unabhängige Stichproben.

## 5 Diskussion

### 5.1 Pathophysiologie der erhöhten Herzfrequenz im MODS

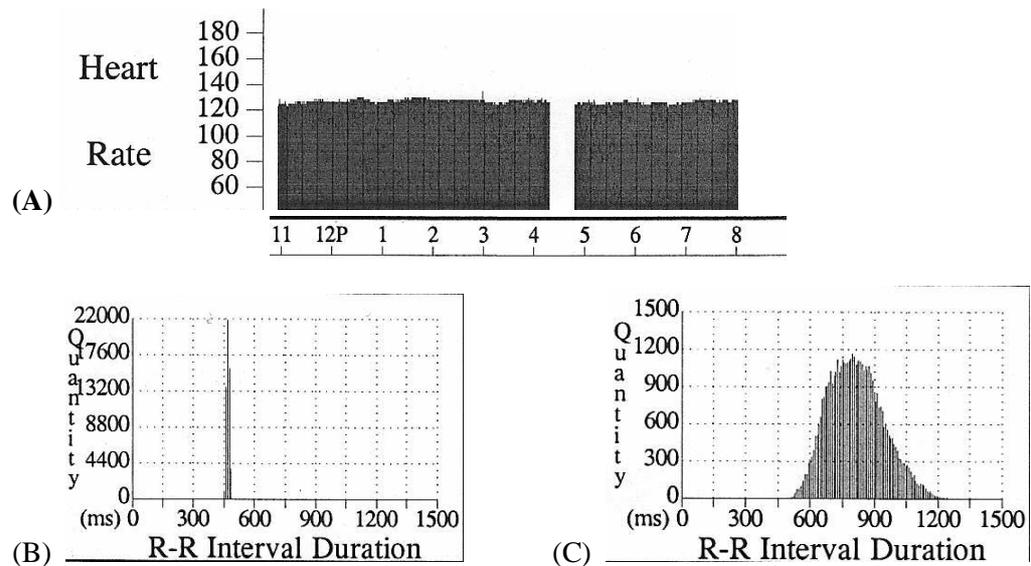
Die Kontraktion des Herzmuskels wird von myokardialen Schrittmacherzellen ausgelöst, welche ein rhythmisches Aktionspotential produzieren. Das kardiale Reizleitungssystem führt zur Ausbreitung der Erregung auf das gesamte Herz und letztendlich zur Übertragung auf die Herzmuskelzellen, wo die elektrische Erregung eine Kontraktion auslöst. Das primäre Schrittmacherzentrum des Herzens ist der Sinusknoten. Die Schrittmacherzellen des Sinusknotens sind durch eine langsame spontane diastolische Depolarisation der Zellmembran in Phase 4 des Aktionspotentials gekennzeichnet. Nach Erreichen eines Schwellenpotentials wird daraufhin die schnelle Depolarisation ausgelöst, die die Phase 1 des nächsten Aktionspotentials darstellt. Die langsame Depolarisation ist das Ergebnis der Summe aller Phase-4-Ionenströme über die Zellmembran und wird hauptsächlich von einem Natriumeinstrom über den  $I_f$ -Kanal getragen („Funny-current“-Kanal) [60]. Die Herzfrequenz wird von der Geschwindigkeit der spontanen diastolischen Depolarisation bestimmt, deren wesentliche Determinante die Modulation der Aktivierungskurve des  $I_f$ -Kanals ist. Sympathikus (via  $\beta_1$ -Rezeptoren) und Parasympathikus (via  $M_2$ -Acetylcholin-Rezeptoren) beeinflussen die Aktivität des  $I_f$ -Kanals über die intrazelluläre Konzentration an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Die Komplexität der  $I_f$ -Kanal-Modulation ist noch nicht vollständig aufgedeckt und beinhaltet neben der cAMP-bedingten Regulierung durch das autonome Nervensystem mindestens noch direkte Wechselwirkung mit G-Proteinen [61], Phosphorylierungen von  $I_f$ -Kanal-Untereinheiten [62] sowie Wechselwirkungen mit dem Zytoskelett [63] und anderen (Makro-)Molekülen wie zum Beispiel Endotoxin [64,65]. Darüber hinaus kann der  $I_f$ -Kanal durch Medikamente wie Ivabradin oder Clonidin gehemmt werden [66,67].

Die von unserer Arbeitsgruppe in einer früheren Arbeit gezeigte direkte Interaktion von Endotoxin mit dem  $I_f$ -Strom [64] ist für das MODS relevant, da eine Exposition mit Endotoxin nicht nur bei der gram-negativen Sepsis auftritt, sondern auch durch bakterielle Translokation aus dem Darm bei Hypotonie bzw. Ischämie/Reperfusion oder intestinaler venöser Stauung [68-71]. Dementsprechend wird die Rolle des Endotoxins in der Pathogenese des MODS beispielsweise nach hämorrhagischem Schock, akut dekompensierter Herzinsuffizienz oder Kreislaufstillstand diskutiert [68-71]. An isolierten humanen Vorhofzellen konnte unsere Arbeitsgruppe nachweisen, dass Endotoxin – im Sinne einer  $I_f$ -Kanal-Hemmung – die Aktivierungskurve des  $I_f$ -Kanals zu negativeren Werten verschiebt und eine Sensibilisierung gegenüber  $\beta$ -adrenerger Stimulation bewirkt [64]. Da eine  $I_f$ -Kanal-Hemmung durch Verlangsamung der spontanen diastolischen Depolarisation prinzipiell zu einem Abfall der Herzfrequenz führen müsste, Endotoxin aber in vitro wie in vivo die Herzfrequenz in der Regel

erhöht (Ausnahme an einem Mausmodell [72]: siehe unten), gehen wir davon aus, dass bei MODS-Patienten die sympathoadrenerge Stimulation und  $\beta$ -adrenerge Sensibilisierung gegenüber der Endotoxin-vermittelten Hemmung des I<sub>r</sub>-Stroms überwiegt [73]. Dies konnten wir mittlerweile an einem Endotoxin-Mausmodell bestätigen (H. Ebel, unveröffentlichte Ergebnisse). Darüber hinaus gibt es erste experimentelle Hinweise, dass Prostanoid-Rezeptoren für die Herzfrequenzregulation im MODS eine wichtige Rolle spielen [74].

Beim MODS kommt es, ausgehend von einem Initialereignis („Insult“ – lokale oder systemische Ischämie, bakterielle Invasion, Gewebetrauma oder kardiopulmonaler Bypass) zu einer überschießenden proinflammatorischen Immunreaktion des Körpers. Aus bislang unverstandener Ursache gelingt es den körpereigenen anti-inflammatorischen Mechanismen nicht, die Abwehrreaktion des Körpers auf den ursprünglichen Ort des Integritätsschadens zu beschränken (siehe Übersichten in [10,20,75-77]). Das resultierende SIRS führt dann zu Schäden an Organen/Organsystemen, die von dem initialen Insult ursprünglich nicht betroffen waren. Allen Ätiologien des MODS scheint pathophysiologisch die initiale massive Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6) aus Makrophagen gemeinsam zu sein, obwohl die Kinetiken der einzelnen Zytokine je nach Art des Insults durchaus unterschiedlich sind [20,25,78,79]. Experimentelle Exposition mit TNF- $\alpha$  – wie auch mit bakteriellem Endotoxin – führt bei Gesunden phänomenologisch zu einer Sympathikusaktivierung (bzw. einer vagalen Hemmung) mit Tachykardie, Ausschüttung von Stresshormonen und Fieber [80-82]. Im septischen, kardiogenen und hämorrhagischen Schock oder nach Ischämie-Reperfusion kann man – zum Teil massive – Erhöhungen der Plasmaspiegel von Katecholaminen im Sinne einer hochgradigen Sympathikusaktivierung messen [83-86]. Dazu im Gegensatz stehen einzelne Berichte über eine inadäquate Katecholaminausschüttung an einem felines Endotoxinämie-Modell [87] sowie am Menschen in der frühen Sepsis bzw. im frühen septischen Schock [88]. Allerdings ist bezweifelt worden, ob Messungen der Serumcatecholaminspiegel im SIRS valide die Sympathikusaktivität widerspiegeln [89].

Eine der wichtigsten Homöostasestörungen im Rahmen des SIRS im Hinblick auf die Herzfrequenzregulation ist die autonome Dysfunktion. Messungen der Herzfrequenzvariabilität (HRV) im MODS zeigen eine Hemmung der parasympathischen Aktivität (u.a. HRV-Parameter SDNN, pNN50) [35,90] mit tachykarder Frequenzstarre [91] (Abb. 13), wie sie experimentell auch an Gesunden unter Atropin reproduziert werden kann [92]. Weiterhin weist eine signifikant reduzierte Baro- und Chemoreflexsensibilität [35,36,93] auf die gestörte autonome Inter-Organ-Kommunikation hin, die auch als „Entkopplung biologischer Oszillatoren“ beschrieben worden ist [94].



**Abb. 13 Hochgradig eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität im MODS bei einem 17-jährigen Patienten mit Trikuspidalklappenendokarditis (i.v. Drogenabusus).** Dargestellt ist (A) die Herzfrequenz (in min<sup>-1</sup>) in Abhängigkeit von der Tageszeit (hier: 11:00 Uhr bis 20:00 Uhr) und (B) das korrespondierende R-R-Histogramm (SDNN = 8 ms) sowie (C) zum Vergleich ein R-R-Histogramm mit normaler Herzfrequenzvariabilität (SDNN = 129 ms). Quelle: Holter-EKG-Monitor von Patienten des Universitätsklinikums Halle(Saale), Auswertung mit der Software DMS (Stateline, Nevada, USA). Abkürzungen: SDNN—Standardabweichung der R-R-Intervalle (Normalwert bei Gesunden: 141±39 ms [95])

Die autonome Dysfunktion korreliert positiv mit der Krankheitsschwere [36,96-100] und ist prognoserelevant sowohl für die Krankenhaus-Letalität als auch für die 28- und 365-Tage-Letalität [33,98,101,102]. In der Sepsis ist die Einschränkung der HRV einer der am frühesten erfassbaren pathologischen Befunde überhaupt [97,103], korreliert positiv mit den IL-6-Spiegeln im Serum [104] und ist ein Prädiktor für die Entwicklung eines septischen Schocks [105] und eines MODS [106]. Die HRV-Depression mit tachykarder Frequenzstarre lässt sich experimentell in vivo durch Infusion sowohl von Endotoxin als auch von TNF- $\alpha$  reproduzieren [72,107-109]. Im Mausmodell fällt das Maximum der HRV-Reduktion und der Herzfrequenz (3 Stunden nach peritonealer Endotoxinapplikation) zeitlich mit der maximalen Serumkonzentration mehrerer proinflammatorischer Zytokine zusammen (Interleukin-1 $\beta$ , IL-6, macrophage inflammatory protein-1, monocyte chemoattractant protein-1), was als Indiz für einen Zytokin-vermittelten Effekt gewertet werden kann [72]. Die Konzentration von TNF- $\alpha$  als frühem Zytokin ist dagegen nach etwa 1 Stunde am höchsten und zum Zeitpunkt 3 Stunden bereits wieder auf unter 5 % der Maximalkonzentration abgefallen [72]. Parallel dazu ist bekannt, dass Endotoxin in der Zellkultur a) den I<sub>f</sub>-Strom hemmt [64] und b) zu einer autokrinen myokardialen Produktion von TNF- $\alpha$  und IL-6 führt [110,111]. Diese Befunde könnten die demonstrierte HRV-Depression bei mit Endotoxin inkubierten Kardiomyozyten in vitro erklären [112]. Im murinen In-vivo-Modell zeigt sich zum Teil ein biphasischer Verlauf der

Herzfrequenz nach peritonealer Endotoxin-Injektion: In der ersten Stunde fällt die Herzfrequenz zunächst ab, um dann anzusteigen und für mehrere Stunden gegenüber dem Ausgangswert erhöht zu sein [72]. Eine mögliche Erklärung für diesen zweiphasigen Verlauf wäre die Hemmung des I<sub>f</sub>-Stroms durch Endotoxin in der ersten Phase gefolgt von der Zytokin-vermittelten tachykarden Frequenzstarre in der zweiten Phase.

Zusammenfassend ist die erhöhte Herzfrequenz im MODS Ausdruck von:

- Effekten proinflammatorischer Zytokine,
- übersteigter Sympathikusaktivität mit endogenem Katecholaminexzess,
- exogener Zufuhr von Katecholaminen,
- autonomer Dysfunktion mit Hemmung des Parasympathikus,
- direkten Wirkungen von bakteriellen Toxinen wie Endotoxin,
- gegebenenfalls physiologischer Gegenregulation bei verringertem peripheren vaskulären Widerstand oder Volumenmangel.

Die pathophysiologische Situation bei Patienten mit MODS weist auffällige Parallelen zur hormonellen, metabolischen und funktionellen Konstellation bei chronischer Herzinsuffizienz auf [113-121]:

- Bei 44–50 % der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann eine systolische Pumpfunktionsstörung nachgewiesen werden [122,123], 68 % der Patienten weisen echokardiographische Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung auf [124,125]. Auch im sogenannten Post-Resuscitation-Syndrom nach Kreislaufstillstand sind systolische und diastolische Funktionsstörung für mehrere Tage typisch, und zwar auch ohne zugrunde liegenden Myokardinfarkt [126-128]. Die Serumkonzentrationen von A-Typ und B-Typ natriuretischem Peptid sind folglich erhöht und sie korrelieren mit der Prognose [123,129,130].
- Die autonome Dysfunktion zeigt sich in einer hochgradig reduzierten Herzfrequenzvariabilität, gehemmtem Parasympathikus und gestörter Inter-Organ-Kommunikation und ist ein potenter Risikomarker für die Letalität [33,35,102].
- Sympathoadrenerges und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sind wie bei der dekompensierten Herzinsuffizienz verstärkt aktiviert [131-133]; man findet eine Downregulation myokardialer  $\beta$ -Rezeptoren [134].

- Typische metabolische Alterationen sind: Insulinresistenz, Protein- und Lipidkatabolismus, gesteigerte Glykolyse und Glukoneogenese, verminderte Laktatclearance, erhöhter oxidativer Stress, Änderungen in der Substratverwertung [135-140]. Dazu kann in vitro eine Depression des Immunsystems nachgewiesen werden [141,142].
- Die systemische und myokardiale Konzentration proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1 $\beta$  ist erhöht [25,143,144].

Ein wichtiger Unterschied in der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz im Vergleich zur myokardialen Dysfunktion bei MODS besteht allerdings darin, dass letztere eine akute Funktionsstörung darstellt.

Bei gesunden Menschen führen sowohl eine Sympathikusaktivierung als auch eine reine Herzfrequenzsteigerung (z.B. durch experimentelle Schrittmacherstimulation) zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens und damit zu einem größeren Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) im großen Kreislauf. Die sympathikusunabhängige sogenannte Frequenz-Kraft-Beziehung stellt sicher, dass bei Tachykardie trotz reduzierter diastolischer Füllungszeit das Schlagvolumen weitgehend konstant bleibt [145]; die frequenzabhängige Beschleunigung der Relaxation (FDAR) ist ein wichtiger Bestandteil dieses Kompensationsmechanismus [146]. Bei chronischer Herzinsuffizienz aufgrund dilatativer Kardiomyopathie führt Schrittmacherstimulation oberhalb der Ruheherzfrequenz hingegen zu einem Abfall des Herzzeitvolumens, da die Frequenz-Kraft-Beziehung nicht mehr intakt ist [145,147]. Tierexperimente legen nahe, dass zumindest auch in der schweren Sepsis die FDAR signifikant gehemmt ist [148] und dass die systolische myokardiale Dysfunktion möglicherweise frequenzabhängig ist [149]. Die Tachykardie in der schweren Sepsis oder im MODS allgemein hat also möglicherweise keinerlei hämodynamischen Nutzen, führt allerdings zu einem höheren myokardialen Sauerstoffverbrauch. Tatsächlich demonstrierten Sasse et al. [150] an Intensivpatienten mit unterschiedlichen Erkrankungen (davon 60 % unter Katecholamintherapie), dass die Änderung der Herzfrequenz nur schlecht mit der Änderung des Herzzeitvolumens korreliert ( $R^2 = 0,29$ ). In einer Studie mit experimenteller Dobutamingabe bei schwerer Sepsis oder septischem Schock zeigten die Überlebenden mit einer mittleren Ausgangsherzfrequenz von  $88 \text{ min}^{-1}$  unter Dobutamin einen Anstieg des Schlagvolumenindex von im Mittel  $16,4 \text{ ml/m}^2$ , während dieser in der Gruppe der Versterbenden bei einer mittleren Ausgangsherzfrequenz von  $107 \text{ min}^{-1}$  nur um  $3,0 \text{ ml/m}^2$  anstieg ( $p < 0,001$ ) [53]. Der Dobutaminstress führte in der Gruppe mit der niedrigen Ausgangsherzfrequenz bei einem mittleren Herzfrequenzanstieg um 16 Schläge pro Minute zu einem Anstieg des Herzindex um etwa  $2,2 \text{ l/min/m}^2$ , in der Gruppe mit der hohen Ausgangsfrequenz fand sich (bei vergleichbarem Anstieg der Herzfrequenz) nur ein um  $0,8$

l/min/m<sup>2</sup> gesteigener Herzindex. Ob es im SIRS/MODS eine Grenzfrequenz gibt, oberhalb derer das Herzzeitvolumen stetig absinkt, ist bislang nicht bekannt. Erste Ergebnisse mit Betablockern an einem Sepsismodell der Ratte zeigen jedoch, dass eine Senkung der Herzfrequenz durchaus zu einer Ökonomisierung der Herzarbeit und zu einer Vergrößerung von Schlagvolumen und Herzindex führen kann [151]. Die Herzfrequenzsenkung durch Ivabradin in einem Herzinsuffizienz-Modell der Ratte verbesserte ebenfalls das Schlagvolumen [152] und in einer Serie von 10 Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Grad III, mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\pm$ S.D.  $21\pm 7$  %) konnten durch eine Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin sowohl das Schlagvolumen als auch die links- und rechtsventrikuläre Schlagarbeit erhöht werden ohne signifikante Veränderungen von Blutdruck, PAOP oder Herzindex [153]. Hypothetisch könnte also eine niedrige oder medikamentös gesenkte Herzfrequenz zur hämodynamischen Stabilisierung von Patienten im SIRS/MODS beitragen [143].

## 5.2 Initiale Herzfrequenz und Letalität

Die zentrale Erkenntnis von HFimMODS ist, dass eine erhöhte Herzfrequenz zu Beginn eines MODS ein unabhängiger Prädiktor der 28-Tage-Letalität ist. Diese prognostische Bedeutung der initialen Herzfrequenz konnte sowohl für den Parameter HF<sub>0</sub> (Cut-off 93 min<sup>-1</sup>) als auch für den Parameter HF(d0) (Cut-off 94 min<sup>-1</sup>) nachgewiesen werden. Damit wird das Konzept von der erhöhten Herzfrequenz als eigenständigem Risikofaktor, wie es sich für kardiale Risikopatienten zunehmend durchsetzt, auf schwerkranke internistische Intensivpatienten ausgedehnt. Die Ergebnisse der multivariaten Analysen von HFimMODS legen erstmals nahe, dass eine erhöhte Herzfrequenz auch im MODS nicht nur ein Risikomarker, sondern auch ein Risikofaktor ist [154]. Dies bestätigt bisherige Befunde an verschiedenen Populationen akut erkrankter Patienten, die bereits auf einen Cut-off um etwa 90 min<sup>-1</sup> hingewiesen hatten:

- Parker et al. [52] zeigten an Patienten im septischen Schock, dass sowohl eine Aufnahme-Herzfrequenz von  $> 106$  min<sup>-1</sup> als auch eine Herzfrequenz  $> 95$  min<sup>-1</sup> nach 24 Stunden Intensivtherapie mit einer signifikant höheren ITS-Letalität einhergehen.
- Hjalmarson et al. [155] fanden bei Patienten im akuten Myokardinfarkt einen J-förmigen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz bei Krankenhausaufnahme und der Krankenhaus-Letalität, mit einem steilen Anstieg (Verdopplung) der Letalität bei einer Herzfrequenz um 90 min<sup>-1</sup>. Während die gemessene Herzfrequenz bei Hjalmarson et al. allerdings im Wesentlichen eine Herzfrequenz vor Beginn der Therapie repräsentiert, spiegelt

die in HFimMODS gemessene Mediane Herzfrequenz am Tag 0 einen Mittelwert unter begonnener Therapie dar.

Studien an ausschließlich septischen Patienten lassen für diese Population Cut-offs bei etwas höheren Herzfrequenzen vermuten [53,54]. Auch in HFimMODS waren sowohl HF<sub>0</sub> als auch HF(d0) bei septischen Patienten höher als bei nicht-septischen Patienten. Die Studie war allerdings nicht für eine Subgruppenanalyse gepowert. Wie man am Verlauf der Herzfrequenzen in HFimMODS sehen konnte, muss man davon ausgehen, dass die Cut-offs auch innerhalb der ersten 48 Stunden zeitsensibel sind, da die Herzfrequenzen von Tag 0 auf Tag 1 noch einmal signifikant anstiegen.

Nur am Tag 0 diskriminierte die Mediane Herzfrequenz deutlich zwischen Überlebenden und Versterbenden bis zum Tag 28. Am Tag 1 war die Mediane Herzfrequenz der Versterbenden nur noch im Trend höher als die der Überlebenden ( $p = 0,059$ ). Auch an den Folgetagen erreichte die Herzfrequenz als prognostischer Faktor kein Signifikanzniveau mehr.

Die Prognose des schwerkranken Patienten wird wesentlich durch Interventionen in den ersten Stunden und das Ansprechen der Patienten auf diese Therapie bestimmt. Nicht nur die Behebung der Ursache der intensivpflichtigen Erkrankung ist zeitkritisch (zum Beispiel koronare Revaskularisation im infarktbedingten kardiogenen Schock [156] oder effektive Antibiotikagabe im septischen Schock [157]), sondern auch die Therapie sekundärer Organ(system)-Dysfunktionen, vor allem die des Kreislaufs. Die Therapie am ersten Tag ist entscheidend; dies wurde für Traumapatienten, Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock und nach Kreislaufstillstand bewiesen [158-162]. In diesem kurzen therapeutischen Fenster zu Beginn der Erkrankung zeigte sich die Herzfrequenz in HFimMODS als unabhängiger Risikofaktor und stellt damit ein potentielles Ziel für eine gezielte therapeutische Intervention dar [163]. In der Tat war in der Studie von Parker et al. [52] bei Patienten mit septischem Schock eine Reduktion der Herzfrequenz über die ersten 24 Stunden ihres ITS-Aufenthalts von  $> 18 \text{ min}^{-1}$  (durch allgemeine Sepsistherapie, keine gezielte Herzfrequenzsenkung) mit einer signifikant geringeren ITS-Letalität assoziiert. Anhand des in HFimMODS evaluierten Parameters  $\Delta\text{HF}(0-4)$  liess sich eine prognostische Bedeutung des Herzfrequenzverlaufs über die ersten vier Tage des MODS allerdings nicht nachweisen. Die Idee für die Untersuchung des Verlaufsparameters  $\Delta\text{HF}(0-4)$  war, dass ein Anschlagen der initialen Therapie (z.B. Antibiotika, Revaskularisierung) bzw. eine Limitierung der MODS-Mediatorokaskade in einem Abfall der Herzfrequenz zum Ausdruck kommt. Während andere Verlaufsparemer über die ersten vier Tage prognoserelevant die Verbesserung des Krankheitszustandes dokumentieren können (zum Beispiel ein Abfall des APACHE-II-Scores [31,38]), veränderte sich die Mediane Herzfrequenz (jeweils über 24 Stunden gemessen) während dieser Zeit nicht signifikant: Weder bei Überlebenden ( $83 \text{ min}^{-1}$  auf  $85 \text{ min}^{-1}$ ) noch bei

Versterbenden ( $89 \text{ min}^{-1}$  auf  $94 \text{ min}^{-1}$ ) zeigte sich in den ersten vier Tagen eine signifikante Änderung. Bereits im septischen Schock wurde von Jardin et al. [54] dokumentiert, dass sowohl überlebende als auch versterbende Patienten in den ersten Behandlungstagen konstant tachykard bleiben. Analog dazu wies Flieger [164] an Patienten im septischen MODS nach, dass auch die Herzfrequenzvariabilität (u.a. pNN50, SDNN) in den ersten vier Tagen nicht signifikant absinkt, sondern über die gesamte Zeit hocheingeschränkt bleibt. Da vor allem die Hemmung des parasymphatischen Einflusses auf das Herz ein Merkmal der autonomen Dysfunktion im MODS ist, spiegeln möglicherweise die kurzfristig nicht absinkenden Parameter Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität den selben langsamen Reversibilitätsprozess in den autonomen Regelkreisen wieder. Andererseits könnte die Beendigung der Analgosedierung bzw. Extubation mit konsekutivem Stress bei den sich klinisch verbessernden Patienten zu einer Erhöhung der Medianen Herzfrequenz in der Gruppe der Überlebenden geführt haben, während in der Gruppe der Versterbenden über die ersten Tage bei weniger Patienten die Analgosedierung beendet werden konnte.

### **5.3 Initiale Herzfrequenz und sekundärer Endpunkt**

Die 28-Tage-Letalität ist in aktuellen großen intensivmedizinischen Interventionsstudien ein häufig gewählter primärer Endpunkt. Die Validität dieses Parameters zur Beschreibung des Outcomes einer akuten intensivpflichtigen Erkrankung ist jedoch eingeschränkt, da es sich um einen verzögerten Zeitpunkt handelt. Der Tod innerhalb von 28 Tagen muss nicht im kausalen Zusammenhang mit der Aufnahmediagnose stehen. Dementsprechend ist bezweifelt worden, ob sich der positive Effekt von (meist initialen) Therapiemaßnahmen in der 28-Tage- oder Krankenhaus-Letalität abbilden lässt [165,166]. Eine Alternative ist die Dokumentation der Morbiditätsänderung innerhalb der ersten Tage anhand von Krankheitsschwere-Scores. In der Tat werden Änderungen des APACHE-II-Scores oder des SOFA-Scores als primäre [167] oder sekundäre [31,168-170] Endpunkte eingesetzt. Überlebende zeichnen sich dabei durch einen Abfall des APACHE-II-Score um 4 oder mehr Punkte im Verlauf von Tag 0 auf Tag 4 aus [31,37-39], was im HFimMODS dem sekundären Endpunkt  $\Delta\text{APACHE}(0-4) \leq -4$  entsprach.

Eine Korrelation der initialen Herzfrequenz ( $\text{HF}_0$  oder  $\text{HF}(d_0)$ ) mit dem sekundären Endpunkt konnte in HFimMODS allerdings nicht nachgewiesen werden: Die bessere Prognose bei niedrigerer initialer Herzfrequenz im MODS spiegelte sich nicht in einem substantiellen Abfall des APACHE-II-Scores über die ersten vier Tage wider. Wenn man annimmt, dass die größere Letalität unter einer erhöhten Herzfrequenz hauptsächlich durch plötzliche koronare Ereignisse bedingt ist, wäre verständlich, dass die Herzfrequenz nicht primär den Morbiditätsverlauf beeinflusst, sondern die Rate an plötzlichen Herztoden unabhängig von der Krankheitsschwere zu diesem Zeitpunkt. Alternativ ließe sich die fehlende Korrelation der initialen Herzfrequenz mit dem sekundären Endpunkt damit erklären, dass sich die Prognoseverschlechterung durch

eine erhöhte Herzfrequenz erst nach dem vierten Tag statistisch signifikant manifestiert. In der Tat zeigte sich weder für  $HF_0 \geq 93 \text{ min}^{-1}$  (Tab. 6) noch für  $HF(d0) \geq 94 \text{ min}^{-1}$  (Tab. 9) eine erhöhte 4-Tage-Letalität, während schon die 7-Tage-Letalität jeweils signifikant erhöht war.

#### **5.4 Hintergründe für den Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Letalität**

Die Frage, über welche Mechanismen eine hohe Ruheherzfrequenz zu einer erhöhten Letalität führt, ist nicht abschließend geklärt. Die möglichen Zusammenhänge sollen hier für die drei Krankheitsentitäten Atherosklerose/KHK, chronische Herzinsuffizienz sowie SIRS/MODS diskutiert werden.

*a) Atherosklerose/KHK.* Tierexperimentelle Studien weisen die erhöhte Herzfrequenz zunächst als kausalen Risikofaktor für atherosklerotische Veränderungen aus. Eine experimentell schrittmacherinduzierte Erhöhung der Ruheherzfrequenz führt bei gesunden Ratten zu einer Verschlechterung der Compliance der Aa. carotides und stellt damit einen pathogenetischen Faktor der arteriellen Hypertonie dar [171]. Tatsächlich lässt sich auch bei Hypertonie-Patienten, nach Korrektur für Alter und Blutdruck, eine Abhängigkeit der Steifigkeit der arteriellen Gefäße von der Herzfrequenz nachweisen [172]. Die pathophysiologische Verbindung von Herzfrequenz und veränderten dynamischen Eigenschaften der Arterienwand könnten endotheliale Faktoren sein, die auf erhöhte Scherkräfte der Gefäßwand reagieren [173]. Weiterhin führt eine Herzfrequenzsenkung durch chirurgische Ablation am Affenmodell zur Verzögerung einer alimentär induzierten Atherosklerose [174]. Bei Patienten mit KHK ist bei erhöhter Herzfrequenz wiederum eine erhöhte Rate an Rupturen atherosklerotischer Koronarplaques gezeigt worden [175]. Damit im Einklang stehen Befunde der BEAUTIFUL-Studie [176], wonach KHK-Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion und einer Herzfrequenz  $> 70 \text{ min}^{-1}$  im Vergleich zu einer Herzfrequenz  $< 70 \text{ min}^{-1}$  ein um 46 % höheres adjustiertes relatives Risiko für Myokardinfarkt haben. Die anti-ischämischen Effekte einer niedrigen Ausgangsherzfrequenz bei Patienten mit KHK sowie einer Herzfrequenzsenkung unter Betablockern, Verapamil/Diltiazem [177,178] und Ivabradin [179,180] oder deren Kombinationen [181,182] sind sehr gut belegt. Mehrere Studien und Metaanalysen sprechen dafür, dass die anti-ischämische Wirkung mit der erreichten Herzfrequenzsenkung und nicht primär mit der Medikamentenklasse oder -dosierung korreliert [183,184]. Pathophysiologisch resultiert eine niedrigere Herzfrequenz in einer größeren Diastolendauer mit verbesserter subendokardialer Perfusion und bewirkt insgesamt einen geringeren myokardialen Sauerstoffverbrauch [185-187]. Für die Patienten bedeutet dies zunächst eine größere körperliche Belastbarkeit und längere Beschwerdefreiheit. Darüber hinaus ist eine geringe Belastungstoleranz und Angina-Anfallsfrequenz bei KHK-Patienten aber auch ein unabhängiger Prädiktor für eine kürzere Überlebenszeit [178,188]. In diesem Zusammenhang ist relevant, dass auch die Triggerung ventrikulärer, gegebenenfalls letaler, Arrhythmien durch plötzlich

auffretende myokardiale Ischämie wesentlich von der Herzfrequenz abhängt [189,190]. Im akuten Myokardinfarkt korreliert die Herzfrequenz mit der letztendlichen Ausdehnung des Infarkts [191,192].

b) *Chronische Herzinsuffizienz*. Auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist die Letalität umso geringer, je niedriger die Ruheherzfrequenz ist und umso größer eine therapiebedingte Herzfrequenzsenkung ausfällt [193-195]. Da auch bei der Herzinsuffizienz die meisten Daten zur Bedeutung der Herzfrequenz im Zusammenhang mit Betablockergabe vorliegen, ist es schwierig, die Unabhängigkeit kausaler Mechanismen von einer Betablockerwirkung zu belegen [196-198]. Post-hoc-Analysen und Metaanalysen zeigen jedoch auch für die Herzinsuffizienz, dass die Herzfrequenz unabhängig von der Betablocker-Gabe oder -dosis prognoserelevant ist [193,199,200]. In der SHIFT-Studie gelang es, bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einer Ausgangsherzfrequenz  $> 70 \text{ min}^{-1}$  unter einer leitlinienkonformen Therapie inklusive Betablockern durch selektive  $I_r$ -Kanal-Blockade mit Ivabradin die herzinsuffizienzbedingte Todesrate um relativ 26 % zu senken [201]. Aufklärung über mögliche Mechanismen ist von den geplanten SHIFT-Substudien zu erwarten [202]. Als mögliche Mechanismen der Prognoserelevanz einer niedrigen oder erniedrigten Herzfrequenz bei Herzinsuffizienz werden bislang – neben den bereits ausgeführten Zusammenhängen – diskutiert: Verbesserung der linksventrikulären Dysfunktion [198,203], Abschwächung deletärer Effekte chronischer sympathoadrenerger Überstimulation wie myokardiale Inflammation und Apoptose [204,205], Vergrößerung der Dichte und Ansprechbarkeit myokardialer  $\beta$ -Rezeptoren [121], Zunahme der Dichte kontraktile Elemente [206], Verzögerung/Umkehrung ventrikulären Remodellings [152,207], Verbesserung der autonomen Dysfunktion [208-211] und Abschwächung der myokardialen Energiedepression [117].

c) *SIRS/MODS*. Bislang ist nur ungenügend untersucht, wodurch genau im MODS letztendlich der Tod eintritt. Der kausale Beitrag einzelner Organdysfunktionen ist unbekannt und es ist offen, ob neue Therapien, die gezielt einzelne Organfunktionen wiederherstellen, in der Lage sind, auch das Überleben zu verbessern [212]. Die kardiovaskuläre Dysfunktion war zwar in manchen Studien mit multivariater Faktorenanalyse ein unabhängiger Letalitätsfaktor [3,213-215], deren Definition schloss aber immer auch pathologische Eigenschaften des Gefäßsystems mit ein. Komplexe und zum Teil widersprüchliche Studienergebnisse erschweren die Entscheidung, wie die myokardiale Dysfunktion behandelt werden soll [216]. Angesichts einer Vielzahl von in der klinischen Phase fehlgeschlagenen Therapieansätzen schlugen Singer et al. [217] vor, Organdysfunktionen im MODS als sinnvolle vorübergehende Überlebensstrategie des Körpers im Sinne einer Hibernierung zu verstehen. Nach Singer et al. liegt der Schlüssel zu einem besseren Überleben im MODS möglicherweise in einer selektiven Tolerierung bzw. Unterstützung einzelner Organdysfunktionen [218].

Autonome Dysfunktion, direkte Wirkung von bakteriellen Endo- und Exotoxinen, Inflammationsmediatoren und Stresshormonen, endogene sympathoadrenerge Stimulation und gegebenenfalls iatrogene Katecholaminzufuhr resultieren in einer chronotropen und inotropen Stimulation des Herzens. Unter protrahierter Stimulation lassen sich im Tiermodell typische metabolische und funktionelle Merkmale hibernierenden Myokards nachweisen [219,220]. Diese Hibernierungsreaktion findet sich analog bei der transienten katecholamininduzierten Kardiomyopathie [221] und ist nicht mit vermehrtem Zelluntergang verbunden [220,222]. Wie für eine Hibernierung typisch, scheint zumindest die myokardiale Dysfunktion bei schwerer Sepsis/septischem Schock grundsätzlich reversibel zu sein [54,122,223,224]. Darüber hinaus war eine stärker ausgeprägte systolische linksventrikuläre Dysfunktion in mehreren klinischen Studien sogar mit einem besseren Überleben assoziiert [54,122,225]. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass es sich bei der septischen Kardiomyopathie tatsächlich um einen effektiven Schutzmechanismus vor myokardialen Integritätsschäden durch intrazelluläre Energiedepletion handeln könnte [54,217].

Es gibt Hinweise darauf, dass dieser Schutzmechanismus bei denjenigen Patienten versagt, die letztendlich am septischen Schock sterben werden: In einer prospektiven Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock mittels Pulmonalarterienkatheter und Echokardiographie innerhalb der ersten 48 Stunden nach Diagnosestellung war die fehlende Zunahme des Schlagvolumenindex unter Dobutamininfusion mit Abstand der beste multivariate Prädiktor der Krankenhaus-Letalität [53]. Eine Zunahme des Schlagvolumenindex um weniger bzw. mehr als  $8,5 \text{ ml/m}^2$  klassifizierte 93 % der Versterbenden bzw. 88 % der Überlebenden richtig [53]. Die überlebenden Patienten waren also durch eine inotrope Reserve gekennzeichnet, wie sie auch für hibernierendes Myokard typisch ist [222], während diese bei versterbenden Patienten fehlte. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund wäre, dass das Myokard versterbender Patienten nicht oder nicht mehr in der Lage ist zu hibernieren und es dann zu den (ultra-)strukturellen zellulären und extrazellulären Schäden inklusive Apoptose am Herzmuskel kommt, wie sie postmortem an Patienten mit letalem septischen Schock nachgewiesen worden sind [226]. Dies würde auch erklären, warum in den meisten Studien funktionelle Parameter der linksventrikulären systolischen Dysfunktion nicht oder invers [54,122,225], die Freisetzung von Troponinen dagegen aber positiv mit der Letalität korreliert war [227-229]. Alternativ könnte die fehlende Ansprechbarkeit auf Dobutamin auch in einer generellen Hyporeaktivität gegenüber exogenen Katecholaminen begründet sein, für die eine schlechte Prognose schon länger bekannt ist [230,231]. Welche Faktoren zum Versagen bzw. zu einer Erschöpfung der Hibernierung führen, ist nicht bekannt. Jedoch wäre auch eine Senkung der Herzfrequenz im Sinne einer sympathoadrenergen Abschirmung des Herzens durch körpereigene Mechanismen sinnvoll, denn eine anhaltende chronotrope bzw. katecholaminerge

Stimulation führt sowohl bei chronisch als auch bei akut hibernierendem Myokard zu intrazellulärer Energiedepletion und Apoptose [222,232]. Andauernde sympathoadrenerge Stimulation führt außerdem zu Veränderungen im Kalzium-Haushalt, erhöhtem oxidativen Stress und Veränderungen der extrazellulären Matrix [233], wobei noch nicht ausreichend geklärt ist, welche dieser deletären Effekte durch die positiv chronotrope Wirkung vermittelt sind bzw. durch eine chronotrope Abschirmung vermindert werden könnten. Sowohl für katecholaminerge Überstimulation [234,235] als auch experimentelle tachykarde Schrittmacherstimulation für 1 Woche oder länger [236] ist im Tiermodell eine vermehrte myokardiale Apoptose nachgewiesen. Bei 7-tägiger  $\beta$ -adrenerger Stimulation von ansonsten gesunden Ratten mit Isoproterenol auf eine Herzfrequenz von etwa 120 % der Ausgangs-Herzfrequenz wiesen Murray et al. [237] ausserdem eine verstärkte myokardiale Expression von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6 nach, ein Zytokinmuster, das für eine verstärkte Apoptose verantwortlich gemacht wird. Eine erhöhte myokardiale Apoptoserate lässt sich auch in Tiermodellen der Sepsis [238] bzw. des septischen MODS [239] nachweisen. In einem MODS-Schafmodell korrelierte die Expression des Hitzeschockproteins 72, einem Indikator für Apoptose, positiv mit der Herzfrequenz [239]. Durch bradykarde Schrittmacherstimulation konnten dagegen am Rattenmodell strukturelle myokardiale Schäden einer experimentellen Noradrenalininfusion deutlich verringert werden [240]. Aus diesen Befunden lässt sich keine kausale Rolle der Herzfrequenz ableiten, sie sollten allerdings Anlass sein, die Rolle der Herzfrequenz bzw. der adrenergen Überstimulation im SIRS und MODS näher zu untersuchen. Eine österreichisch-schweizerische Arbeitsgruppe ging bereits soweit, ein Protokoll zur Limitierung des katecholaminergen Stresses im septischen Schock klinisch zu implementieren, in dem für Patienten mit KHK oder chronischer Herzinsuffizienz eine Herzfrequenz  $\leq 90 \text{ min}^{-1}$  und für alle anderen eine Herzfrequenz von  $\leq 100 \text{ min}^{-1}$  angestrebt wird [241].

Bei MODS-Patienten ohne Koronarstenosen trägt Ischämie nicht zur myokardialen Dysfunktion oder Schädigung bei; der koronare Blutfluss ist erhöht und die koronare Sauerstoffausschöpfung eher erniedrigt [242]. Entscheidend ist vielmehr eine mitochondriale Dysfunktion, die zu einer zytopathischen Hypoxie führt [243]. Zwar finden sich in der schweren Sepsis/im septischen Schock bei 31–85% der Patienten Troponinerhöhungen [227,228,244,245], aber nur bei weniger als der Hälfte dieser Patienten lässt sich auch klinisch, elektrokardiographisch oder echokardiographisch formal ein Myokardinfarkt nachweisen [229]. Bei der Mehrheit repräsentiert das erhöhte Serumtroponin entweder disseminierte Apoptose, transiente Erhöhungen in der Permeabilität der kardiomyozytären Zellmembran oder verminderte renale Clearance bei gleichzeitiger renaler Dysfunktion [226,246]. Im Gegensatz dazu dürften Myokardinfarkte bei Patienten mit vorbestehenden Koronarstenosen signifikant zur Letalität eines MODS beitragen und ein kausaler Beitrag der Herzfrequenz wäre dafür auch plausibel

[242]. Im antikoagulierten Tiermodell mit experimentell herbeigeführter koronarer Stenose führt prolongierte tachykarde Schrittmacherstimulation zu diffusen subendokardialen Nekrosen [247]. Aber auch akuten Koronarverschlüssen bzw. Mikrothrombosen kommt im MODS möglicherweise eine besondere Bedeutung zu, da aufgrund einer gehemmten Fibrinolyse, aktivierter Gerinnung und endothelialer Dysfunktion eine Hyperkoagulabilität besteht [248,249]. In einer Studie an Intensivpatienten mit mehreren kardialen Risikofaktoren war eine Herzfrequenz  $> 95 \text{ min}^{-1}$  für mehr als 12 Stunden während mindestens einer 24-Stunden-Periode des Intensivaufenthaltes mit einer signifikant höheren Rate an Major Cardiac Events (Plötzlicher Herztod, nicht-tödlicher Kreislaufstillstand, Myokardinfarkt) assoziiert [250]. Aus Studien zur postoperativen transienten Myokardischämie bzw. zum perioperativen Myokardinfarkt ist bekannt, dass diese Ereignisse in aller Regel von einem Anstieg der Herzfrequenz getriggert werden [251]. In einer perioperativen Studie von kardiovaskulären Hochrisikopatienten wurde die kritische Herzfrequenz, oberhalb derer es zu ST-Strecken-Senkungen kam, mit  $96 \text{ min}^{-1}$  bestimmt [252]. Inwieweit Myokardischämien in HFimMODS für die Todesfälle verantwortlich waren, ist nicht bekannt, da die unmittelbaren Todesursachen nicht näher untersucht wurden.

Darüberhinaus weist das hormonelle, metabolische und funktionelle Muster bei Patienten mit MODS deutliche Parallelen zur pathophysiologischen Konstellation bei chronischer Herzinsuffizienz auf (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten Konzepte, die für die Prognoserelevanz einer erhöhten Herzfrequenz bei chronischer Herzinsuffizienz weiter oben im Text vorgestellt wurden, auch im MODS näher geprüft werden.

Zusammenfassend sollte man zur Erklärung der Frage, warum im MODS eine niedrige Herzfrequenz eine geringere 28-Tage-Letalität bedingt, folgende Wirkungen diskutieren:

- anti-ischämische und anti-arrhythmische Effekte (weniger Myokardinfarkte, weniger plötzliche Herztode),
- verminderte kardiale Inflammation, Apoptose und Energiedepletion, resultierend in Reduktion von myokardialer Dysfunktion und Remodelling,
- verbesserte Hämodynamik (siehe Abschnitt 5.1).

## **5.5 Erhöhte Herzfrequenz – Risikomarker oder Risikofaktor?**

Grundsätzlich muss man fragen, ob eine erhöhte Herzfrequenz an sich, also unabhängig von simultan auftretenden und mit ihr korrelierenden Risikofaktoren, die erhöhte Letalität verursacht. Es liegt nahe, eine erhöhte Herzfrequenz als Symptom (Epiphänomen) zugrundeliegender – manifester oder noch unerkannter – Krankheiten aufzufassen [14]. Die

erhöhte Sterblichkeit wäre in diesem Sinne die Folge der Erkrankung(en) insgesamt und nicht speziell der erhöhten Herzfrequenz.

Für die Allgemeinbevölkerung und kardiale Risikopatienten liegen große epidemiologische Langzeitstudien vor, die eine multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine erhöhte Letalität erlaubten und die Unabhängigkeit des Risikofaktors „erhöhte Herzfrequenz“ valide belegen (Übersichten in [14-16,18,253]). In der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt [155] und bei chronischer Herzinsuffizienz [193,194] ist die Letalitätsreduktion durch Betablocker streng mit der tatsächlich erreichten Herzfrequenzreduktion korreliert. Bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz und einer Herzfrequenz  $> 70 \text{ min}^{-1}$  unter Standardtherapie senkt die zusätzliche Gabe von Ivabradin mit konsekutiver Herzfrequenzsenkung um etwa 10 Schläge pro Minute die Rate herzinsuffizienzbedingter Todesfälle relativ um weitere 26 % [201]. In der perioperativen Prophylaxe von Myokardinfarkten bei nicht-herzchirurgischen Operationen hängt die Inzidenz von Myokardinfarkten offenbar nicht per se von der Gabe eines Betablockers, sondern von der dadurch effektiv erreichten Herzfrequenzkontrolle ab [184]. Diese Befunde sprechen sowohl gegen eine erhöhte Herzfrequenz als reines Epiphänomen als auch dagegen, dass zum Beispiel Betablocker die Prognose nicht hauptsächlich über eine Herzfrequenzsenkung, sondern über andere (pleiotrope) pharmakologische Wirkungen verbessern.

Für das MODS ist ein Kausalzusammenhang zwischen erhöhter Herzfrequenz und erhöhter Letalität bislang nicht etabliert. Kumar et al. [53] mutmaßten, dass die Herzfrequenz in erster Linie ein Ausdruck der allgemeinen Schwere der zugrunde liegenden Krankheit sei. Diese Hypothese konnte in HFimMODS nicht bestätigt werden: Weder  $\text{HF}_0$  noch  $\text{HF}(d0)$  korrelierten mit dem APACHE-II- oder dem SOFA-Score.

Die mit dieser Dissertation vorgelegte multivariate Analyse an 89 Patienten stellt aus methodischen Gründen keinen Beweis für eine kausale Rolle der Herzfrequenz in Bezug auf die Prognose von MODS-Patienten dar. Insbesondere kann nicht abgeleitet werden, dass eine therapeutische Senkung der Herzfrequenz die Morbidität oder Mortalität dieser Patienten verbessern würde. Dieser Nachweis soll durch eine randomisierten Studie erbracht werden, die aufgrund der Ergebnisse dieser Dissertation von unserer Arbeitsgruppe initiiert wurde. Sie hat zum Ziel, eine Herzfrequenz  $\geq 90 \text{ min}^{-1}$  bei Patienten im MODS gezielt durch den  $\text{I}_f$ -Kanal-Hemmer Ivabradin zu senken („Lowering elevated heart rate with ivabradine in patients with multiple organ dysfunction syndrome“,  $\text{MOD}_f\text{Y}$ -Studie, NCT01186783 auf [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Ivabradin ist ein exklusiv negativ chronotroper Arzneistoff mit direktem Angriffspunkt am Schrittmacherkanal des Sinusknotens ohne negativ chronotropen Effekt und wahrscheinlich auch ohne pleiotrope metabolische Wirkungen wie sie für Betablocker bekannt sind [17,254].

## 5.6 Abhängigkeit der initialen Herzfrequenz im MODS von anderen Parametern

Beim kritisch Kranken ist die Herzfrequenz einer Vielzahl akuter Einflussfaktoren ausgesetzt wie Hypo- oder Hyperthermie, relativer oder absoluter Volumenmangel, Katecholamintherapie und Stressreaktionen des Patienten (z.B. bei Schmerz oder Luftnot). Dadurch läßt sich nicht ohne Weiteres, wie beim chronisch Kranken, eine „Ruheherzfrequenz“ messen. So waren in HFimMODS die Herzfrequenzparameter  $HF_0$  und  $HF(d0)$  bei Patienten unter invasiver Beatmung (und dementsprechend Analgosedierung auf einen Ramsay-Score  $\geq 4$ ) grundsätzlich geringer als bei Patienten ohne invasive Beatmung und entsprechend flacherer bzw. ohne Analgosedierung mit folglich höherem Stresspegel.

Je höher bei den Patienten von HFimMODS die maximale Körpertemperatur am Tag 0 (KT) war, desto höher waren auch  $HF_0$  und  $HF(d0)$ . Weiterhin hatten septische Patienten im Vergleich zu nicht-septischen Patienten erhöhte Herzfrequenzen  $HF_0$  und  $HF(d0)$ . Bereits Leibovici et al. [55] hatten den Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Temperatur erkannt und den Begriff „relative Tachykardie“ benutzt, um die Herzfrequenz bei Sepsis in Relation zur Körpertemperatur zu interpretieren. Fieber wird bei Patienten im MODS durch zirkulierende endogene Pyrogene (u.a. IL-6, TNF- $\alpha$ ) ausgelöst [255], die nicht infektiösen Ursprungs sein müssen, sondern beispielsweise auch im kardiogenen oder hämorrhagischen Schock, bei Ischämie/Reperfusion oder Gewebetrauma zentrale Mediatoren des SIRS sind [25]. Tierexperimentelle Versuche, den genauen Mechanismus einer inflammationsbedingten Tachykardie aufzudecken, haben bislang widersprüchliche Ergebnisse geliefert [256]. Die erhöhte Herzfrequenz im MODS resultiert aus der Wechselwirkung von sympathischer Aktivierung, parasympathischer Hemmung, direkten und indirekten Wirkungen pro- und anti-inflammatorischer Zytokine an Rezeptoren und Signaltransduktionswegen der Schrittmacherzellen sowie zirkulierenden Katecholaminen [74,257]. Möglicherweise repräsentieren Körpertemperatur und Herzfrequenz gleichsinnig das Ausmaß des Mediatorensturms im MODS bzw. die Unfähigkeit des Körpers, diesen einzudämmen. Noch weniger untersucht ist dagegen die bereits beschriebene [258] – und auch in HFimMODS beobachtete – Herzfrequenzabsenkung unter milder therapeutischer Hypothermie. Mehrere Studien widersprechen inzwischen der These, dass durch therapeutische Hypothermie nach Kreislaufstillstand oder im hämorrhagischen Schock die Konzentration zirkulierender proinflammatorischer Zytokine reduziert würde [259,260]. Möglicherweise kommt in diesen subphysiologischen Temperaturbereichen stattdessen in erster Linie die Verminderung von Enzymaktivitäten bei Verlassen des Temperaturoptimums zum Tragen, die dann in der Summe zu einer verlangsamten spontanen diastolischen Depolarisation führt. In HFimMODS wurden bei Patienten mit Kardiopulmonaler Reanimation (CPR) als MODS-Trigger (n = 24) niedrigere initiale Herzfrequenzen gemessen als bei Patienten mit anderen Ätiologien des MODS. Da bei

20 dieser 24 Patienten entweder schon vor oder unmittelbar nach ITS-Aufnahme eine therapeutische Hypothermie eingeleitet wurde, lässt sich dieser Befund am ehesten über die reduzierte Körpertemperatur erklären (Median der maximalen Körpertemperatur am Tag 0 mit CPR 36,0°C vs. 37,5°C ohne CPR,  $p < 0,001$ ). Die geringere  $HF_0$  bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder bei Patienten mit KHK im Vergleich zu Patienten ohne Myokardinfarkt bzw. ohne KHK ist durch die Schnittmengen mit der CPR-Gruppe erklärbar, die dazu führten das 52 % der Probanden mit Myokardinfarkt sowie 36 % der KHK-Patienten therapeutisch gekühlt wurden.

Überraschenderweise zeigte sich kein Zusammenhang von  $HF_0$  oder  $HF(d0)$  mit der verabreichten Dosis des primären  $\beta_1$ -Agonisten Dobutamin, dagegen aber eine positive Korrelation von  $HF_0$  mit der Noradrenalinosis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Zwar ist von Noradrenalin grundsätzlich eine dosisabhängige  $\beta$ -Rezeptoren-Stimulation bekannt, es muss jedoch beachtet werden, dass zum Zeitpunkt der Studie vasopressorpflichtige Patienten auf der Intensivstation, auf der HFimMODS durchgeführt wurde, oft mit sehr hohen Noradrenalinosen behandelt wurden (47 % der Patienten erhielten am Tag 0 im Mittel mehr als die in der Fachinformation empfohlene Dosis von 0,28  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

Für zukünftige Studien zur Herzfrequenz bei kritisch Kranken ist zu schlussfolgern, dass mindestens die Temperatur, die Analgosedierung und die Dosis an Noradrenalin genau zu dokumentieren sind und die gemessenen Herzfrequenzen in deren Kontext zu diskutieren sind.

### **5.7 Praktikabilität und Nutzen einer gezielten Herzfrequenzaufzeichnung im MODS**

Mithilfe der Parameter  $HF_0$  und  $HF(d0)$  ist es möglich, MODS-Patienten mit erhöhtem Letalitätsrisiko zu identifizieren. Die Aufzeichnung von  $HF_0$  ist dabei weitaus praktikabler, als die Bestimmung von  $HF(d0)$ , da nur ein EKG über eine Stunde lang aufgezeichnet und hinsichtlich der mittleren Herzfrequenz ausgewertet werden muss. Außerdem müsste für die Bestimmung von  $HF(d0)$  zunächst bei allen ITS-Patienten bei Aufnahme ein Langzeit-EKG begonnen werden, um dann bei Diagnose „MODS“ die Aufzeichnungen auswerten zu können. Für die Bestimmung von  $HF_0$  kann dagegen mit der EKG-Aufzeichnung abgewartet werden, bis die Diagnose „MODS“ gestellt wurde. Da  $HF_0$  und  $HF(d0)$  mit AUROCs von 0,62 bzw. 0,63 hinsichtlich der 28-Tage-Letalität eine vergleichbare prognostische Aussagekraft besitzen und auch hochsignifikant miteinander korreliert sind, empfiehlt sich  $HF_0$  für zukünftige Studien als praktikabler Parameter zur Charakterisierung der initialen Herzfrequenz.  $HF_0$  ist allerdings weder geeignet, a) hinreichend genaue Aussagen über die 28-Tage-Letalität einzelner Patienten zu treffen, noch b) eine globale Risikostratifizierung, z.B. im Rahmen von Studien, vorzunehmen. Dies bleibt die Domäne validierter intensivmedizinischer Scores wie zum Beispiel des APACHE-II-Scores: In einer Studie an 90 internistischen Intensivpatienten mit

Score-definiertem MODS sagte der APACHE-II Score an Tag 0 die 28-Tage-Letalität beispielsweise mit einer AUROC von 0,80 voraus [35]. Da die erhöhte Herzfrequenz als Ausdruck der autonomen Dysfunktion aufgefasst werden kann, macht es Sinn, die prognostische Aussagekraft der Parameter  $HF_0$  und  $HF(d_0)$  mit Parametern der Herzfrequenzvariabilität zu vergleichen. Im Score-definierten MODS ist der HRV-Parameter „Natürlicher Logarithmus des HRV-Parameters ‚Very Low Frequency‘“ (lnVLF), aufgezeichnet über 24 Stunden, begonnen innerhalb der ersten 24 Stunden nach ITS-Aufnahme, beispielsweise in der Lage, mit einer AUROC von 0,68 (95%-KI 0,55–0,80) zwischen Überlebenden und Versterbenden zu diskriminieren [35]. Bei vergleichbarer prognostischer Aussagekraft ist der Parameter  $HF_0$  wesentlich schneller bestimmbar als lnVLF und das Durchmusteren auf Aufzeichnungs-Artefakte ist weniger aufwändig als bei einer 24-Stunden-Aufzeichnung für die HRV wie in vorgenannter Studie. Inwiefern die Herzfrequenz im MODS allerdings tatsächlich mit der HRV korreliert, ist bislang nicht untersucht worden und kann anhand von  $HF_{imMODS}$  auch nicht beantwortet werden. Bei Patienten mit überlebtem Kreislaufstillstand wies der HRV-Parameter „Normalisierte Low-Frequency Power“ aus einer 10-minütigen Aufzeichnung in der Notaufnahme eine AUROC von 0,95 hinsichtlich des 24-Stunden-Überlebens auf [102]. Eine damit vergleichbare Spezifität und Sensitivität wird man mit einem reinen Herzfrequenzparameter niemals erreichen.

Eine gezielte Herzfrequenzaufzeichnung und -auswertung bei Intensivpatienten macht zunächst Sinn, weil bekannt ist, dass prolongierte tachykarde Episoden bei kardialen Risikopatienten zu einer erhöhten Rate an Major Cardiac Events führen (siehe Abschnitt 5.4) und daher vermieden werden sollten [250]. Darüberhinaus sollte bei zukünftigen Untersuchungen an kritisch Kranken die Herzfrequenz besser als bisher dokumentiert und berichtet werden (Messmethode, Zeitpunkt der Messung, hämodynamische Rahmenbedingung, Auswirkungen von Interventionen), um die Herzfrequenz als Risikomarker und Risikofaktor besser zu verstehen. Ob der Herzfrequenz in Zukunft möglicherweise ein Stellenwert als Therapietrigger oder Zielgröße für therapeutische Interventionen (z. B. medikamentöse Herzfrequenzsenkung) zukommt, muss von weiteren Studien erarbeitet werden (z.B.  $MOD_{IY}$ -Studie, siehe Abschnitt 5.5).

## **5.8 Senkung der Herzfrequenz als Therapiestrategie**

### **5.8.1 Herzfrequenzsenkung bei kardiovaskulären Erkrankungen**

Eine herzfrequenzsenkende Medikation (Betablocker, Kalziumantagonisten oder Ivabradin) stellt für stabile Angina pectoris [188], Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt [261], Akutes Koronarsyndrom [262], systolische linksventrikuläre Dysfunktion [263], chronische Herzinsuffizienz [264] und hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie [265] entweder den Therapiestandard oder eine Therapieoption dar. Bei chronischer Herzinsuffizienz und in der

Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt senken Betablocker die Letalität [17]. Das Ausmaß der medikamentösen Herzfrequenzsenkung ist dabei negativ mit der Letalität [192,193,266-268] und positiv mit der Verbesserung für die Lebensqualität relevanter Funktionsparameter [197,208,209,269,270] korreliert. Für Postinfarktpatienten zeigte eine Metaanalyse beispielsweise für jede Reduktion der Ruheherzfrequenz um 10 Schläge pro Minute eine Reduktion des relativen Risikos für Tod um 20 % und für kardial bedingten Tod um 30 % [268]. Diese Metaanalyse umfasste sowohl Betablocker- als auch Kalziumkanalblocker-Studien und fand keinen Hinweis für einen Klasseneffekt [268]. Der optimale Herzfrequenzbereich wird noch diskutiert; für KHK-Patienten soll, entsprechend deutschen und internationalen Leitlinien-Empfehlungen, eine Herzfrequenz von 55–60 min<sup>-1</sup> angestrebt werden [271,272].

Darüber hinaus, obwohl nicht generell akzeptiert [273], empfehlen die American Heart Association und das American College of Cardiology [274] eine perioperative Betablockade vor gefäßchirurgischen Operationen bei einem oder mehreren nachweisbaren kardialen Risikofaktoren, da plazebokontrollierte Studien in diesem Zusammenhang eine Letalitätsreduktion zeigen konnten [275,276].

### **5.8.2 Herzfrequenzsenkung bei SIRS/Sepsis/MODS**

Bei SIRS und Sepsis wurde eine Senkung der Herzfrequenz durch Einsatz von Betablockern ebenfalls bereits vorgeschlagen und untersucht:

- Basierend auf Untersuchungen von Wilmore et al. [277] in den 1970er Jahren infundierten Herndon et al. [278] sechs schwerverbrannten Kindern 20±15 Tage nach dem Unfall 0,5 mg/kg und 1 mg/kg Propranolol, senkten damit die Herzfrequenz von 157±16 min<sup>-1</sup> auf 121±18 min<sup>-1</sup> (p < 0,05) bzw. 116±16 min<sup>-1</sup> (p < 0,05) und den linksventrikulären Arbeitsindex von 7,6±1,0 kgm/min/m<sup>2</sup> auf 5,9±1,4 kgm/min/m<sup>2</sup> (p < 0,05) bzw. 5,9±1,8 kgm/min/m<sup>2</sup> (p < 0,05), ohne das durch Thermodilution gemessene Herzzeitvolumen zu verringern oder den pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAOP) zu erhöhen. Die Studiengruppe war sehr klein, und die Methodik genügt heutigen Ansprüchen an eine klinische Interventionsstudie nicht, dennoch ist es die erste dokumentierte klinische Studie, welche die Hämodynamik unter Betablockade im SIRS untersuchte. Das Studienziel war allerdings nicht nur die Senkung der SIRS-bedingt gesteigerten Herzarbeit, sondern auch die Reduktion des katecholaminbedingten deletären Katabolismus der untersuchten Verbrennungspatienten. In einer darauf aufbauenden randomisierten klinischen Studie [279] wurde bestätigt, dass bei pädiatrischen Verbrennungspatienten die Verabreichung von Propranolol sicher ist und den Ruheenergiebedarf, den Proteinverlust und den katabolen Gewichtsverlust signifikant reduziert. Bei dieser Studie wurde Propranolol so titriert, dass eine Herzfrequenzsenkung von 20 % erzielt wurde. Die positiven Effekte von Propranolol auf den Post-Verbrennungs-Katabolismus und die

Herzarbeit wurden in noch weiteren Studien demonstriert [280-282]. Ein Einfluss auf klinisch relevante Endpunkte wurde jedoch nie nachgewiesen.

- Die Anwendung des  $\beta_1$ -selektiven, ultrakurzwirksamen Betablockers Esmolol zur Abschwächung der septischen myokardialen Dysfunktion wurde von Suzuki et al. [151] an einem murinen Ligations-Perforationsmodell der Sepsis untersucht. Die untersuchten Ratten entwickeln in diesem Modell 24 Stunden nach zökaler Perforation eine normotone hyperdynamische Kreislaufphase mit erhöhter Herzfrequenz. In der Interventionsgruppe mit kontinuierlicher Esmololinfusion konnte die Herzfrequenz nach 24 Stunden gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert werden, ohne dass es zu einem Laktatanstieg kam. In der isolierten perfundierten Herzpräparation zeigte sich nach 24-stündiger Esmolol-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe ein höheres Schlagvolumen, eine höhere Herzarbeit (Produkt aus maximalem systolischem linksventrikulärem Druck und Herzzeitvolumen) und eine verbesserte Herzarbeitseffizienz (Quotient aus Herzarbeit und myokardialem Sauerstoffverbrauch), allerdings auch ein (absolut) größerer myokardialer Sauerstoffverbrauch.

- Hennen et al. [283] analysierten erstmals den Einfluss einer intensivmedizinischen und/oder chronischen Betablockertherapie auf die Letalität erwachsener MODS-Patienten. In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie an 157 MODS-Patienten war die Betablockertherapie in der univariaten Regressionsanalyse mit einer geringeren 28-Tage-Letalität assoziiert (HR 0,4, 95%-KI 0,2–1,0). Dabei war der Überlebensvorteil durch Betablocker in der Untergruppe der kardial-ischämisch getriggertem MODS am stärksten ausgeprägt (HR 0,2, 95%-KI 0,1–0,5). Die Herzfrequenzvariabilität war unter Betablockertherapie im MODS signifikant weniger beeinträchtigt. Unsere Arbeitsgruppe hatte früher zeigen können, dass im MODS die Herzfrequenzvariabilität reduziert und diese Reduktion mit einer größeren 28-Tage- und 1-Jahres-Letalität korreliert ist [33,35]. In dieser Studie von Hennen et al. [283] wurde allerdings nicht für die Krankheitsschwere korrigiert, was wahrscheinlich die unterschiedlichen Schlussfolgerungen im Vergleich zu HFimMODS begründet.

Betablocker führen in der Sepsis bzw. im SIRS zu einer

- Senkung der Herzfrequenz mit konsekutiv besserer diastolischer Füllung und effizienterer Herzarbeit [151,281,284,285] und damit letztlich auch anti-ischämischen Effekten [286,287],
- Abschwächung der hepatischen und myokardialen Inflammationsreaktion [151,285,287,288],
- Verbesserung der septisch eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität inklusive vagaler Verschiebung des autonomen Gleichgewichts [283,285,289],

- Begrenzung der Katabolie [279], Erhöhung der myokardialen  $\beta$ -Rezeptoren-Dichte [121].

Wahrscheinlich führen Betablocker auch zu einer relativen Steigerung der  $\beta_2$ -adrenergen Stimulation [290,291] und anti-arrhythmischen Effekten [286,287].

### 5.8.3 Betablockergabe in HFimMODS

Über die aktuelle klinische Praxis in Bezug auf die Betablockergabe im MODS ist jedoch bis auf eine frühere Veröffentlichung unserer Arbeitsgruppe [283] nichts bekannt. In HFimMODS sollte daher die – studienunabhängige – Betablockergabe im MODS näher beschrieben und der Zusammenhang von Betablockergabe und resultierender Herzfrequenz einerseits sowie Betablockergabe und 28-Tage-Letalität andererseits untersucht werden.

Eine Betablocker-Dauermedikation war in HFimMODS nicht mit einer geringeren 28-Tage-Letalität assoziiert. In einem Hochdosis-Endotoxinmodell (30 mg/kg) an der Ratte mit 4-tägiger Nachbeobachtung hatten Ackland et al. [285] demonstriert, dass eine zweitägige Vorbehandlung mit Betablockern zu einem Überlebensvorteil führt. Allerdings waren die Betablocker in diesem Modell so titriert, dass eine 20-prozentige Herzfrequenzreduktion gegenüber der Kontrollgruppe erreicht wurde, während in HFimMODS die Herzfrequenz am Tag 0 bei Betablocker-Dauermedikation nicht reduziert war. In HFimMODS wurde zum einen nicht eruiert, ob die Betablocker im Rahmen der akuten Erkrankung bereits in den Tagen davor in ihrer Dosis modifiziert oder abgesetzt worden waren. Zum anderen wurden die Betablocker bei 74 % der MODS-Patienten am Tag 0 krankheitsbedingt pausiert und die Mehrheit der Patienten stand unter dem Einfluss exogen zugeführter Katecholamine. Für die Letalitätsreduktion beim Myokardinfarkt [192] und der chronischen Herzinsuffizienz [193] sowie für den perioperativen Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen [184,292] ist bekannt, dass die Risikoreduktion durch Betablocker direkt mit der tatsächlich erreichten Herzfrequenzreduktion korreliert. In einer Studie an 69 kardialen Risikopatienten einer medizinisch-chirurgischen Intensivstation traten bei Betablockertherapie vor Aufnahme signifikant weniger prolongierte Phasen mit Herzfrequenzen  $> 95 \text{ min}^{-1}$  auf [250]. In HFimMODS ließ sich in den ersten Tagen unter laufender Betablockertherapie keine reduzierte Herzfrequenz feststellen. Mögliche Ursachen sind:

- grundsätzlich hohe Sympathikusaktivität der Patienten im MODS mit hohen endogenen Katecholaminspiegeln und tachykarder Frequenzstarre bei autonomer Dysfunktion, welche eine bestehende Betablockade durch hohe Konzentration an  $\beta$ -adrenergen Agonisten relativiert,
- eine nicht herzfrequenzwirksame Dosierung bei einschleichender Gabe,

- fehlende Resorption bei Beteiligung des Gastrointestinaltraktes am Organversagen (Gastroparese und Malabsorption) [293] sowie
- der Umstand, dass Betablocker auf der ITS hauptsächlich genesenden Patienten verschrieben wurden, damit eher nicht (mehr) analgosedierten Patienten mit wegen Wachheit und Stress höherer Herzfrequenz verschrieben wurden.

Ausserdem wurden Betablocker in HFimMODS hauptsächlich a) genesenden Patienten und b) Patienten mit Myokardinfarkt verschrieben. Diese waren damit auch a) eher nicht (mehr) analgosediert/invasiv beatmet und hatten b) eine geringere Körpertemperatur (siehe Abschnitt 5.6).

Die Beeinflussbarkeit der Tachykardie durch Betablocker scheint außerdem vom Grad der proinflammatorischen Aktivierung abzuhängen. In Endotoxinmodellen zeigt sich bei geringeren Dosen (z.B. 0,6 µg/kg am Hasen [257]) eine suffiziente Reaktion der Herzfrequenz auf Betablockergabe. In einem Hochdosis-Endotoxinmodell (10 mg/kg an der Maus [74]) war die Tachykardie dagegen nicht durch Betablocker beeinflussbar. Takayama et al. [74] fanden Hinweise darauf, dass in diesem Modell nicht das sympathoadrenerge System, sondern die Zytokinmediatoren Thromboxan-A<sub>2</sub> und Prostaglandin-F<sub>2α</sub> die Endotoxin-induzierte Tachykardie vermitteln. Letzteres Modell kommt mit einer Letalität von 30 bis 40 % einem MODS-Modell nahe und bietet eine weitere Erklärungsmöglichkeit, warum die Herzfrequenzen in HFimMODS unter Betablockergabe nicht reduziert waren.

Wie schon bei Hennen et al. [283] zeigte die univariate Analyse in HFimMODS zwar einen Überlebensvorteil bei Betablockergabe im MODS, da aber die Vermutung bestand, dass vornehmlich weniger kranke Patienten (z.B. ohne Schock) Betablocker erhielten, musste eine Korrektur für die Krankheitsschwere erfolgen. Nach Korrektur für den mittleren SOFA-Score an den Tagen 0 bis 5 war kein letalitätssenkender Effekt von Betablockern mehr nachweisbar. Die Hypothese von Hennen et al. [283], dass MODS-Patienten unter Betablocker-Therapie eine geringere Letalität aufweisen, ließ sich somit an den eigenen Daten nicht bestätigen. Auch im murinen Sepsismodell von Ackland et al. [285] wurde das Überleben nur durch zweitägige Vor-, nicht aber durch eine Akutbehandlung mit Betablockern verbessert.

Ob ausgewählte Patientengruppen während des MODS von Betablockern profitieren könnten, ist im Moment noch unklar. Aufgrund der bisher vorliegenden Studien sollten MODS aufgrund von Myokardinfarkt und MODS aufgrund von Sepsis separat betrachtet werden.

*Akuter Myokardinfarkt.* Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die bekanntlich von einer langfristigen Betarezeptorblockade profitieren, ist eine frühe Betablockergabe (innerhalb der ersten 24 Stunden) aktuell nur bei stabilen Patienten ohne Zeichen der akuten Herzinsuffizienz

und ohne Risiko für einen kardiogenen Schock bzw. für hypertensive/tachykarde Patienten empfohlen [261,294]. In der COMMIT-Studie [295] hatte eine frühe Metoprololgabe bei Myokardinfarkt-Patienten trotz Ausschluss instabiler Patienten zu einer erhöhten Inzidenz von kardiogenem Schock und Übersterblichkeit in den ersten zwei Tagen geführt und damit eine ältere Post-hoc-Analyse der GUSTO-I-Studie [296] bekräftigt, der entsprechend auch der frühe Gebrauch von Atenolol i.v. bei stabilen Patienten mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert war. Mit COMMIT wurde auch die schlechte Steuerbarkeit von Metoprolol während der Akutphase einer Erkrankung evident, denn die Betablockertherapie konnte zwar laut Protokoll beim Auftreten von Kontraindikationen unterbrochen werden, dies konnte in der Praxis den 29%igen Anstieg an kardiogenem Schock bedingten Todesfällen in der Betablockergruppe nicht verhindern. Auch in der POISE-Studie [286] zur perioperativen Betablockergabe bei kardialen Risikopatienten (Gabe von Metoprolol ab 2-4 Stunden vor einer Operation, dem „Insult“) kam es in der Metoprololgruppe trotz fester Abbruchkriterien für die Medikamentenapplikation in 22 % zu klinisch signifikanter Hypotonien oder Bradykardien und insgesamt zu einer erhöhten Gesamtletalität gegenüber der Placebogruppe. Sepsis bzw. Infektionen waren unter Metoprolol signifikant häufigere Todesursachen. Unter anderem wegen der großen Variabilität in der chronotropen Reaktion auf Betablocker [184] wird gefordert, diese immer über mehrere Wochen einschleichend zu titrieren [261]. Vor diesem Hintergrund ist die herzfrequenzwirksame Betablockergabe in der Akutphase eines infarktbedingten MODS kritisch zu betrachten.

*Sepsis.* Für experimentelle Sepsismodelle legten Suzuki et al. [151] und Ackland et al. [285] Daten vor (siehe oben), die Betablockern verschiedene positive Effekte zuschreiben. Die Evidenz beschränkt sich bislang allerdings auf normotensive Modelle [151,285]. Auch die von Herndon et al. [278,279] studierten pädiatrischen Verbrennungspatienten (siehe Abschnitt 5.8.2) waren im übrigen nicht hypotensiv. Im normotensiven Sepsismodell ist eine moderate Herzfrequenzsenkung (etwa 20 %) mit Betablockern, auch in der Akutphase, nicht nur ohne hämodynamische Beeinträchtigung möglich, sondern schwächt auch die überschießende systemische Inflammation ab und verbessert Funktionsparameter der septische myokardialen Dysfunktion [151,285]. Es ist denkbar, dass diese Befunde einmal eine Rolle in der Therapie der Sepsis spielen könnten und ihnen eine Bedeutung für die Progression der Sepsis zum MODS zukommt [297,298]. Eine Betablockergabe bei hypotensiven oder katecholaminpflichtigen Patienten ist dagegen medicolegal nicht zu rechtfertigen; in HFimMODS wären das am Tag 0 etwa drei Viertel aller Patienten gewesen.

*Fazit.* Eine Therapie mit Betablockern in den ersten Tagen des MODS, typischerweise mit unklarer Dynamik und dem kardiovaskulären System als am häufigsten versagenden Organsystem, kann anhand der zum Zeitpunkt verfügbaren Daten nicht propagiert werden.

## 5.9 Limitationen der Studie

Die Studienpopulation ist typisch für eine internistische Intensivstation [30]. Im Vergleich zu MODS-Studien von anästhesiologischen oder gemischt chirurgisch-internistischen Intensivstationen sind die Patienten daher älter, haben eine höhere Zahl an Vorerkrankungen und das Multiorganversagen wurde überdurchschnittlich häufig durch kardiale Ereignisse und Infektionen getriggert. Beobachtungen und Schlussfolgerungen sind vor dem Hintergrund einer hohen Prävalenz ischämiegefährdeter und akut und/oder chronisch in ihrer Pumpleistung eingeschränkter Herzen zu betrachten.

Die externe Validität der Ergebnisse wird grundsätzlich durch das fehlende multizentrische Design reduziert. Durch nur einen Untersucher dieser Studie fehlt eine Nivellierung der Inter-Observer-Variabilität bei den intensivmedizinischen Scores [299,300].

In den Tagen 0 bis 4, in denen in HFimMODS die Herzfrequenz aufgezeichnet wurde, gingen bereits viele Patienten für die Analyse verloren (Verlegungen, Vorhofflimmern, Verstorbene u.a., insgesamt 37,5 % der Patienten bis zu Tag 4). Dadurch wurden Reliabilität und Validität der Ergebnisse eingeschränkt. Durch die reduzierte Anzahl an Messwerten im Verlauf sind Aussagen insbesondere zu den Herzfrequenzparametern an Tag 2 bis 4 und den Verlaufswerten  $\Delta\text{HF}(0-4)$  und  $\Delta\text{APACHE}(0-4)$  mit erhöhter Unsicherheit behaftet.

Patienten wurden nicht sofort bei Aufnahme auf die Intensivstation auf Vorliegen eines MODS geprüft sondern immer erst morgens 10 Uhr. Dadurch wurden moribunde Patienten, die innerhalb weniger Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation verstarben, in der Regel nicht eingeschlossen. Jedoch war die Idee der vorliegenden Studie, eine erhöhte Herzfrequenz als einen Risikofaktor nachzuweisen, der potentiell beeinflusst werden kann. Bei den moribunden Patienten darf angenommen werden, dass ihre Prognose durch eine medikamentöse Senkung der Herzfrequenz nicht verbessert werden kann.

Durch das Einschlusskriterium APACHE-II-Score  $\geq 20$  wurden auch weniger schwer kranke Patienten eingeschlossen, die alternative Definitionen des Multiorganversagens zum Einschlusszeitpunkt nicht erfüllt hätten. 13 von 89 Patienten der Studie hatten bei Studieneinschluss weniger als 2 Organversagen nach Definition über einen SOFA-Subscore  $\geq 3$ . 12 Patienten wurden bis einschließlich Tag 4 wegen Besserung ihres Zustandes von der Intensivstation auf entweder die internistische Wachstation oder eine Normalstation verlegt, was die Frage aufwirft, wie schwer krank diese Patienten tatsächlich waren. Allerdings hatten sechs von diesen neun Patienten auch mehr als zwei SOFA-Subscores  $\geq 3$ , was qualitativ zeigt, dass auch die Trennschärfe dieser alternativen dichotomen MODS-Definitionen nicht überlegen gewesen wäre. Die Vergleichbarkeit mit mehreren anderen MODS-Studien ist allerdings aufgrund der unterschiedlichen Eingangskriterien eingeschränkt [301].

In der vorliegenden Studie wurde nicht versucht, die unmittelbaren Ursachen des Todes der Patienten zu unterscheiden. So wird zum Beispiel ein Tod im fulminanten septischen Schock durch die Infektion, die zum MODS geführt hatte, gleich behandelt wie ein Tod durch Re-Sepsis nachdem der Patient eigentlich schon wieder auf eine Normalstation verlegt worden war. Einerseits könnte durch die separate Betrachtung MODS-bedingter Todesfälle die spezifische Bedeutung der Herzfrequenz für den Verlauf des MODS besser charakterisiert werden, andererseits ist die Definition „MODS-bedingter Tod“ problematisch [217] und die Vergleichbarkeit mit anderen Studien wäre nicht mehr gegeben.

Die Studie untersuchte die Krankheitsentität MODS in ihrer gesamten klinischen Breite. Es ist möglich, dass sich die Bedeutung der Herzfrequenz für die Prognose je nach Ätiologie des MODS (z.B. kardiogener Schock vs. septischer Schock), Komorbiditäten (z.B. Patienten mit oder ohne koronare Herzkrankheit) oder z.B. Alter unterscheidet. Die Teststärke der Studie ist zu klein, um Hypothesen zu Subgruppen zu bestätigen oder zu widerlegen. Ob die Ergebnisse der Studie für bestimmte Subgruppen Gültigkeit behalten, muss weiter untersucht werden.

## 6 Zusammenfassung

In einer prospektiven Beobachtungsstudie an 89 konsekutiven erwachsenen Patienten einer internistischen Intensivstation mit Score-definiertem MODS (APACHE-II-Score  $\geq 20$ ) wurden folgende Herzfrequenzparameter erhoben: (1) Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS ( $HF_0$ ), (2) Mediane Herzfrequenz am Tag 0 des MODS ( $HF(d0)$ ), (3) Differenz Mediane Herzfrequenz am Tag 4 minus Mediane Herzfrequenz am Tag 0 ( $\Delta HF(0-4)$ ). Mittels multivariater Cox-Regression (proportional hazards model) wurde geprüft, ob diese Herzfrequenzparameter unabhängige Prädiktoren der Prognose darstellen. Primärer Endpunkt der Studie war die 28-Tage-Letalität, sekundärer Endpunkt war ein Abfall des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 um mindestens 4 Punkte. Darüber hinaus wurde die Studie dazu genutzt, (1) den Herzfrequenzverlauf über die ersten vier Tage des MODS zu charakterisieren sowie (2) die Abhängigkeit der Herzfrequenz von anderen epidemiologischen, klinischen und paraklinischen Parametern, (3) die aktuelle Praxis der Therapie mit Betablockern während des MODS und (4) die Assoziation einer Therapie mit Betablockern während des MODS mit der 28-Tage-Letalität zu untersuchen.

Das wesentlichste Ergebnis der Dissertation ist die Bestätigung der Assoziation der initialen Herzfrequenz im MODS mit dem 28-Tage-Überleben, und zwar unabhängig von anderen die Herzfrequenz beeinflussenden Faktoren. Die adjustierten Hazard Ratios bezüglich der 28-Tage-Letalität betragen für  $HF_0 \geq 93 \text{ min}^{-1}$  (relativ zu  $HF_0 < 93 \text{ min}^{-1}$ ) 4,26 (95%-Konfidenzintervall (KI) 2,06–8,79,  $p < 0,001$ ) und für  $HF(d0) \geq 94 \text{ min}^{-1}$  (relativ zu  $HF(d0) < 94 \text{ min}^{-1}$ ) 2,56 (95%-KI 1,3–5,3). Damit wurde zum ersten Mal an einer MODS-Population prospektiv und multivariat gezeigt, dass die initiale Herzfrequenz prognoserelevant ist.  $\Delta HF(0-4)$ , der Herzfrequenzverlauf über die ersten vier Tage des MODS, war dagegen nicht mit der 28-Tage-Letalität korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass die Herzfrequenz von MODS-Patienten unabhängig von der Prognose über die ersten vier Tage unverändert hoch bleibt. Zwischen der initialen Herzfrequenz ( $HF_0$  bzw.  $HF(d0)$ ) oder  $\Delta HF(0-4)$  und dem sekundären Endpunkt konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

$HF_0$  war erhöht bei Patienten mit Infektion oder Noradrenalintherapie, erniedrigt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Zustand nach Kreislaufstillstand oder invasiver Beatmung und korrelierte positiv mit der Körpertemperatur, dem Prokalzitonin-Spiegel und der Noradrenalinosis.  $HF(d0)$  war erhöht bei Patienten mit Infektion, erniedrigt bei Zustand nach Kreislaufstillstand und unter invasiver Beatmung und korrelierte positiv mit der Körpertemperatur und dem Prokalzitoninspiegel. Bei kritisch Kranken ist die Herzfrequenz einer Vielzahl von Einflussfaktoren ausgesetzt und sollte daher in zukünftigen Studien immer in deren Kontext interpretiert werden.

Weder Betablocker in der Vormedikation der Patienten noch die (studienunabhängige) Verabreichung oraler Betablocker während der ersten Tage des MODS waren mit geringeren Herzfrequenzen assoziiert. Nach Korrektur für die Krankheitsschwere war die Verabreichung von Betablockern in den ersten vier Tagen des MODS nicht mit einer geringeren 28-Letalität assoziiert. Wenngleich erste tierexperimentelle Ergebnisse auf einen möglichen hämodynamischen und prognostischen Nutzen von Betablockern zumindest in der schweren Sepsis hinweisen, ist die Wirksamkeit und der therapeutische Nutzen von Betablockern im MODS beim Menschen fraglich. Außerdem sind Betablocker bei der Mehrheit der MODS-Patienten formal kontraindiziert (in der vorliegenden Studie waren 79 % der Patienten am Tag 0 katecholaminpflichtig).

Die Herzfrequenz in der Initialphase des MODS ist prognoserelevant und damit ein potentiell Interventionziel für zukünftige Studien. Aufgrund der Ergebnisse dieser Dissertation wurde die randomisierte *MODIFY*-Studie bei Patienten mit Score-definiertem MODS begonnen, in deren Interventionsgruppe eine Herzfrequenz  $\geq 90 \text{ min}^{-1}$  gezielt mit dem selektiven If-Kanal-Blocker Ivabradin gesenkt werden soll. Da die Herzfrequenzbestimmung über eine Stunde ( $\text{HF}_0$ ) gemäß den Ergebnissen dieser Dissertation hochsignifikant mit dem Median der Herzfrequenzen über 24 Stunden ( $\text{HF}(d0)$ ) korreliert, aber wesentlich einfacher zu bestimmen ist, wurde sie als Einschlusskriterium der *MODIFY*-Studie gewählt.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Vincent JL, Singer M Critical care: advances and future perspectives. *Lancet* 376:1354-61.
- [2] Safar P, Dekornfeld TJ, Pearson JW, Redding JS (1961) The intensive care unit. A three year experience at Baltimore city hospitals. *Anaesthesia* 16:275-84.
- [3] Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26:1793-800.
- [4] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ (1995) Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23:1638-52.
- [5] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL (2001) Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama* 286:1754-8.
- [6] Beal AL, Cerra FB (1994) Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *Jama* 271:226-33.
- [7] Deitch EA (1992) Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 216:117-34.
- [8] Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, Silen W (1969) Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg* 117:523-30.
- [9] Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP (1973) Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 178:117-22.
- [10] Bone RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24:1125-8.
- [11] Vincent JL (2007) Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers. *Crit Care Med* 35:S436-40.
- [12] Zeni F, Freeman B, Natanson C (1997) Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 25:1095-100.
- [13] Russell JA (2006) Management of sepsis. *N Engl J Med* 355:1699-713.
- [14] Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, Steg PG, Tardif JC, Tavazzi L, Tendera M (2007) Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 50:823-30.
- [15] Hall AS, Palmer S (2008) The heart rate hypothesis: ready to be tested. *Heart* 94:561-5.
- [16] Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM (2006) High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 27:2387-93.
- [17] Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ (2007) Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 50:563-72.
- [18] Palatini P, Julius S (2004) Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 26:637-44.
- [19] Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA (1988) Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 81:1162-72.
- [20] Bone RC (1996) Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 24:163-72.
- [21] Jafri SM, Lavine S, Field BE, Bahorzian MT, Carlson RW (1990) Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* 18:709-14.
- [22] Azimi G, Vincent JL (1986) Ultimate survival from septic shock. *Resuscitation* 14:245-53.
- [23] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-55.
- [24] Abraham E, Singer M (2007) Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 35:2408-16.
- [25] Marshall JC (2001) Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 29:S99-106.
- [26] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29:530-8.
- [27] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 202:685-93.
- [28] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ, Jr. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699-709.
- [29] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T (2010) Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI). *Intensivmed Notfallmed* 47:185-207.
- [30] Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Königs B, Koch KC, Lepper W, vom Dahl J, Hanrath P (2000) Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Sequential Organ Failure Assessment. Intensive Care Med* 26:1037-45.
- [31] Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, Viell B, Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski V, Osterhues HH, Verner L, Neumann R, Müller-Werdan U (2007) Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 35:2693-701.
- [32] Schmidt H, Hennen R, Keller A, Russ M, Müller-Werdan U, Werdan K, Buerke M (2006) Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 32:1248-51.
- [33] Schmidt H, Hoyer D, Hennen R, Heinroth K, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Hottenrott K, Buerke M, Müller-Werdan U, Werdan K (2008) Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 36:967-70.
- [34] Schmidt H, Hoyer D, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Hennen R, Schlitt A, Carter J, Hottenrott K, Müller-Werdan U, Werdan K, Buerke M (2009) ACE-inhibitor therapy and survival among patients with multiorgan dysfunction syndrome (MODS) of cardiac and non-cardiac origin. *Int J Cardiol.*
- [35] Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K (2005) Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 33:1994-2002.
- [36] Schmidt H, Müller-Werdan U, Nuding S, Hoffmann T, Francis DP, Hoyer D, Rauchhaus M, Werdan K (2004) Impaired chemoreflex sensitivity in adult patients with multiple organ dysfunction syndrome--the potential role of disease severity. *Intensive Care Med* 30:665-72.
- [37] Pilz G, Fraunberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Walli A, Seidel D (1996) Early prediction of outcome in score-identified, postcardiac surgical patients at high risk for

- sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-p55 concentrations. *Crit Care Med* 24:596-600.
- [38] Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, Russ M, Schlitt A, Buerke U, Christoph A, Schmidt H, Winkler M, Thiery J, Werdan K, Buerke M (2010) Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 38:152-60.
- [39] Pilz G, Werdan K (1990) Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 18:253-62.
- [40] Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, Nauta JJ, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG (1990) Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 18:474-9.
- [41] Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A (2006) Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 24:603-10.
- [42] Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L (2010) Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. Elektronische Vorabveröffentlichung. DOI 10.1016/S0140-6736(10)61259-7.
- [43] Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R (2008) Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 372:817-21.
- [44] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E (2000) The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama* 284:835-42.
- [45] Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA (2004) A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama* 291:2727-33.
- [46] Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E (2000) TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 102:2031-7.
- [47] Janssen I, Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN (2005) The Cooper Clinic Mortality Risk Index: clinical score sheet for men. *Am J Prev Med* 29:194-203.
- [48] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-29.
- [49] Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS (1985) Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 120:1109-15.
- [50] Marshall J, Sweeney D (1990) Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg* 125:17-22; discussion -3.
- [51] Roumen RM, Redl H, Schlag G, Zilow G, Sandtner W, Koller W, Hendriks T, Goris RJ (1995) Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Crit Care Med* 23:474-80.
- [52] Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE (1987) Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 15:923-9.

- [53] Kumar A, Schupp E, Bunnell E, Ali A, Milcarek B, Parrillo JE (2008) Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 12:R35.
- [54] Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP (1999) Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 116:1354-9.
- [55] Leibovici L, Gafter-Gvili A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Andreassen S, Nielsen AD, Frank U, Cauda R (2007) Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk factor for mortality. *Qjm* 100:629-34.
- [56] Bossink AW, Groeneveld J, Hack CE, Thijs LG (1998) Prediction of mortality in febrile medical patients: How useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? *Chest* 113:1533-41.
- [57] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204-12.
- [58] DMS User manual, Stateline Inc, Greenwich, NV (USA), 1998.
- [59] Unnebrink K, Windeler J (2001) Intention-to-treat: methods for dealing with missing values in clinical trials of progressively deteriorating diseases. *Stat Med* 20:3931-46.
- [60] Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D (2005) Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. *Pharmacol Ther* 107:59-79.
- [61] Yatani A, Okabe K, Codina J, Birnbaumer L, Brown AM (1990) Heart rate regulation by G proteins acting on the cardiac pacemaker channel. *Science* 249:1163-6.
- [62] Chang F, Cohen IS, DiFrancesco D, Rosen MR, Tromba C (1991) Effects of protein kinase inhibitors on canine Purkinje fibre pacemaker depolarization and the pacemaker current *i(f)*. *J Physiol* 440:367-84.
- [63] Gravante B, Barbuti A, Milanesi R, Zappi I, Viscomi C, DiFrancesco D (2004) Interaction of the pacemaker channel HCN1 with filamin A. *J Biol Chem* 279:43847-53.
- [64] Zorn-Pauly K, Pelzmann B, Lang P, Machler H, Schmidt H, Ebel H, Werdan K, Koidl B, Muller-Werdan U (2007) Endotoxin impairs the human pacemaker current *I<sub>f</sub>*. *Shock* 28:655-61.
- [65] Qu J, Kryukova Y, Potapova IA, Doronin SV, Larsen M, Krishnamurthy G, Cohen IS, Robinson RB (2004) MiRP1 modulates HCN2 channel expression and gating in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 279:43497-502.
- [66] Knaus A, Zong X, Beetz N, Jahns R, Lohse MJ, Biel M, Hein L (2007) Direct inhibition of cardiac hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated pacemaker channels by clonidine. *Circulation* 115:872-80.
- [67] Bucchi A, Barbuti A, Baruscotti M, DiFrancesco D (2007) Heart rate reduction via selective 'funny' channel blockers. *Curr Opin Pharmacol* 7:208-13.
- [68] Shimizu T, Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Kodama M (2001) The role of bacterial translocation on neutrophil activation during hemorrhagic shock in rats. *Shock* 16:59-63.
- [69] Baker JW, Deitch EA, Li M, Berg RD, Specian RD (1988) Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 28:896-906.
- [70] Peschel T, Schonauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J (2003) Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 5:609-14.
- [71] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraise F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavaillon JM (2002) Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 106:562-8.
- [72] Fairchild KD, Saucerman JJ, Raynor LL, Sivak JA, Xiao Y, Lake DE, Moorman JR (2009) Endotoxin depresses heart rate variability in mice: cytokine and steroid effects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297:R1019-27.

- [73] Werdan K, Schmidt H, Ebel H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke RS, Heinroth K, Muller-Werdan U (2009) Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can J Physiol Pharmacol* 87:266-74.
- [74] Takayama K, Yuhki K, Ono K, Fujino T, Hara A, Yamada T, Kuriyama S, Karibe H, Okada Y, Takahata O, Taniguchi T, Iijima T, Iwasaki H, Narumiya S, Ushikubi F (2005) Thromboxane A2 and prostaglandin F2alpha mediate inflammatory tachycardia. *Nat Med* 11:562-6.
- [75] Nathan C (2002) Points of control in inflammation. *Nature* 420:846-52.
- [76] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM (2005) Septic shock. *Lancet* 365:63-78.
- [77] Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W (2004) Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 364:545-8.
- [78] Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C (2004) Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 10:208-12.
- [79] Chow CC, Clermont G, Kumar R, Lagoa C, Tawadrous Z, Gallo D, Betten B, Bartels J, Constantine G, Fink MP, Billiar TR, Vodovotz Y (2005) The acute inflammatory response in diverse shock states. *Shock* 24:74-84.
- [80] Van der Poll T, Romijn JA, Endert E, Borm JJ, Buller HR, Sauerwein HP (1991) Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *Am J Physiol* 261:E457-65.
- [81] Michie HR, Spriggs DR, Manogue KR, Sherman ML, Revhaug A, O'Dwyer ST, Arthur K, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, et al. (1988) Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 104:280-6.
- [82] Pluess TT, Hayoz D, Berger MM, Tappy L, Revely JP, Michaeli B, Carpentier YA, Chioloro RL (2007) Intravenous fish oil blunts the physiological response to endotoxin in healthy subjects. *Intensive Care Med* 33:789-97.
- [83] Boldt J, Menges T, Kuhn D, Diridis C, Hempelmann G (1995) Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill--a comparison between survivors and non-survivors. *Intensive Care Med* 21:218-25.
- [84] Wortsman J, Frank S, Cryer PE (1984) Adrenomedullary response to maximal stress in humans. *Am J Med* 77:779-84.
- [85] Benedict CR, Grahame-Smith DG (1978) Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and dopamine-beta-hydroxylase activity in patients with shock due to septicemia, trauma and haemorrhage. *Q J Med* 47:1-20.
- [86] Groves AC, Griffiths J, Leung F, Meek RN (1973) Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection. *Ann Surg* 178:102-7.
- [87] Koyama S, Manning JW (1985) Role of sympathetic nerve activity in endotoxin induced hypotension in cats. *Cardiovasc Res* 19:32-7.
- [88] Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, Gajdos P (1999) Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 160:458-65.
- [89] Leinhardt DJ, Arnold J, Shipley KA, Mughal MM, Little RA, Irving MH (1993) Plasma NE concentrations do not accurately reflect sympathetic nervous system activity in human sepsis. *Am J Physiol* 265:E284-8.
- [90] Stein PK (2008) Measures of parasympathetic function and risk stratification in critical care. *Crit Care Med* 36:1025-7.
- [91] Schmidt H, Flieger RR, Hennen R, Tymiec P, Winkler M, Hoyer D, Buerke M, Müller-Werdan U, Werdan K (2005) Reversible autonome Dysfunktion bei einer jungen Patientin mit septischem Multiorgan-Dysfunktionssyndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 130:648-51.
- [92] Goldberger JJ, Challapalli S, Tung R, Parker MA, Kadish AH (2001) Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation* 103:1977-83.
- [93] Trank JW, Visscher MB (1962) Carotid sinus baroreceptor modifications associated with endotoxin shock. *Am J Physiol* 202:971-7.

- [94] Godin PJ, Buchman TG (1996) Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 24:1107-16.
- [95] (1996) 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* 17:354-81.
- [96] Morris JA, Jr., Norris PR, Ozdas A, Waitman LR, Harrell FE, Jr., Williams AE, Cao H, Jenkins JM (2006) Reduced heart rate variability: an indicator of cardiac uncoupling and diminished physiologic reserve in 1,425 trauma patients. *J Trauma* 60:1165-73; discussion 73-4.
- [97] Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, Shah S, Bijur P, Gallagher EJ (2002) Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med* 9:661-70.
- [98] Papaioannou VE, Maglaveras N, Houvarda I, Antoniadou E, Vretzakis G (2006) Investigation of altered heart rate variability, nonlinear properties of heart rate signals, and organ dysfunction longitudinally over time in intensive care unit patients. *J Crit Care* 21:95-103; discussion -4.
- [99] Garrard CS, Kontoyannis DA, Piepoli M (1993) Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. *Clin Auton Res* 3:5-13.
- [100] Tibby SM, Frndova H, Durward A, Cox PN (2003) Novel method to quantify loss of heart rate variability in pediatric multiple organ failure. *Crit Care Med* 31:2059-67.
- [101] Grogan EL, Morris JA, Jr., Norris PR, France DJ, Ozdas A, Stiles RA, Harris PA, Dawant BM, Speroff T (2004) Reduced heart rate volatility: an early predictor of death in trauma patients. *Ann Surg* 240:547-54; discussion 54-6.
- [102] Chen WL, Tsai TH, Huang CC, Chen JH, Kuo CD (2009) Heart rate variability predicts short-term outcome for successfully resuscitated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 80:1114-8.
- [103] Ahmad S, Ramsay T, Huebsch L, Flanagan S, McDiarmid S, Batkin I, McIntyre L, Sundaresan SR, Maziak DE, Shamji FM, Hebert P, Fergusson D, Tinmouth A, Seely AJ (2009) Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults. *PLoS One* 4:e6642.
- [104] Tateishi Y, Oda S, Nakamura M, Watanabe K, Kuwaki T, Moriguchi T, Hirasawa H (2007) Depressed heart rate variability is associated with high IL-6 blood level and decline in the blood pressure in septic patients. *Shock* 28:549-53.
- [105] Chen WL, Kuo CD (2007) Characteristics of heart rate variability can predict impending septic shock in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med* 14:392-7.
- [106] Pontet J, Contreras P, Curbelo A, Medina J, Noveri S, Bentancourt S, Migliaro ER (2003) Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care* 18:156-63.
- [107] Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, Buchman TG, Suffredini AF (1996) Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med* 24:1117-24.
- [108] Alvarez SM, Katsamanis Karavidas M, Coyle SM, Lu SE, Macor M, Oikawa LO, Lehrer PM, Calvano SE, Lowry SF (2007) Low-dose steroid alters in vivo endotoxin-induced systemic inflammation but does not influence autonomic dysfunction. *J Endotoxin Res* 13:358-68.
- [109] Jan BU, Coyle SM, Macor MA, Reddell M, Calvano SE, Lowry SF (2010) Relationship of basal heart rate variability to in vivo cytokine responses after endotoxin exposure. *Shock* 33:363-8.
- [110] Muller-Werdan U, Schumann H, Loppnow H, Fuchs R, Darmer D, Stadler J, Holtz J, Werdan K (1998) Endotoxin and tumor necrosis factor alpha exert a similar proinflammatory effect in neonatal rat cardiomyocytes, but have different cardiodepressant profiles. *J Mol Cell Cardiol* 30:1027-36.
- [111] Comstock KL, Krown KA, Page MT, Martin D, Ho P, Pedraza M, Castro EN, Nakajima N, Glembotski CC, Quintana PJ, Sabbadini RA (1998) LPS-induced TNF-

- alpha release from and apoptosis in rat cardiomyocytes: obligatory role for CD14 in mediating the LPS response. *J Mol Cell Cardiol* 30:2761-75.
- [112] Schmidt H, Saworski J, Werdan K, Muller-Werdan U (2007) Decreased beating rate variability of spontaneously contracting cardiomyocytes after co-incubation with endotoxin. *J Endotoxin Res* 13:339-42.
- [113] La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F (2003) Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 107:565-70.
- [114] Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K, Coats AJ (1997) Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 79:1645-50.
- [115] Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA (1998) Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 98:1510-6.
- [116] Pepper GS, Lee RW (1999) Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade. *Arch Intern Med* 159:225-34.
- [117] Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH (2007) Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 116:434-48.
- [118] Frenneaux MP (2004) Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 90:1248-55.
- [119] Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, Pozzoli M, Opasich C, Tavazzi L (1997) Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 96:3450-8.
- [120] Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand JL, Cohen-Tervaert JW, Drexler H, Filippatos G, Felix SB, Gullestad L, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, Latini R, Neubauer G, Paulus WJ, Pieske B, Ponikowski P, Schroen B, Schultheiss HP, Tschope C, Van Bilsen M, Zannad F, McMurray J, Shah AM (2009) Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 11:119-29.
- [121] Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valantine HA, Ginsburg R, Fowler MB (1989) Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 79:483-90.
- [122] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483-90.
- [123] Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, Dhainaut JF, Mira JP, Chiche JD (2004) Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 32:660-5.
- [124] Poelaert J, Declercq C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA (1997) Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 23:553-60.
- [125] Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale M (1998) Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med* 26:1829-33.
- [126] Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA (1996) Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 28:232-40.
- [127] Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 40:2110-6.

- [128] Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Diaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gomez-Jimenez FJ, Martinez-Escobar S, Moreno RM, Fierro-Roson J (2005) Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 66:175-81.
- [129] Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, Stuttmann R, Speichermann N, Verner L, Werdan K (2003) Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 29:1696-702.
- [130] Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M (2006) Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 34:2140-4.
- [131] White FN, Gold EM, Vaughn DL (1967) Renin-aldosterone system in endotoxin shock in the dog. *Am J Physiol* 212:1195-8.
- [132] Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM (2005) Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436:112-6.
- [133] Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Ashare A Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. *Crit Care* 14:R24.
- [134] Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A, Mattei M, Marullo S (1998) Beta-adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans. *Intensive Care Med* 24:1315-22.
- [135] Wendel M, Heller AR, Koch T (2009) [Pathomechanisms of organ failure. Mitochondrial dysfunction in sepsis]. *Anaesthesist* 58:343-52.
- [136] Bone RC (1996) Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 125:680-7.
- [137] Trager K, DeBacker D, Radermacher P (2003) Metabolic alterations in sepsis and vasoactive drug-related metabolic effects. *Curr Opin Crit Care* 9:271-8.
- [138] Tappy L, Chioloro R (2007) Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit Care Med* 35:S531-4.
- [139] Singer M (2007) Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 35:S441-8.
- [140] Plank LD, Connolly AB, Hill GL (1998) Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg* 228:146-58.
- [141] Reinke P, Döcke WD: Immunostimulation with cytokines in patients with 'immunoparalysis'. In: Marshall JC, Cohen J (Hrsg): *Immune Response in the critically ill*, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1999, S. 393-404.
- [142] Katakura T, Miyazaki M, Kobayashi M, Herndon DN, Suzuki F (2004) CCL17 and IL-10 as effectors that enable alternatively activated macrophages to inhibit the generation of classically activated macrophages. *J Immunol* 172:1407-13.
- [143] Muller-Werdan U, Buerke M, Ebel H, Heinroth KM, Herklotz A, Loppnow H, Russ M, Schlegel F, Schlitt A, Schmidt HB, Soffker G, Werdan K (2006) Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol* 11:226-36.
- [144] Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Jr., Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Vanden Hoek T (2008) Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart

- Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 118:2452-83.
- [145] Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, Astheimer K, Pieske B, Just H (1994) Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 15:164-70.
- [146] Janssen PM, Periasamy M (2007) Determinants of frequency-dependent contraction and relaxation of mammalian myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 43:523-31.
- [147] Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR (1992) Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 85:1743-50.
- [148] Joulin O, Marechaux S, Hassoun S, Montaigne D, Lancel S, Neviere R (2009) Cardiac force-frequency relationship and frequency-dependent acceleration of relaxation are impaired in LPS-treated rats. *Crit Care* 13:R14.
- [149] Patel D, Duke K, Light RB, Jacobs H, Mink SN, Bose D (2000) Impaired sarcoplasmic calcium release inhibits myocardial contraction in experimental sepsis. *J Crit Care* 15:64-72.
- [150] Sasse SA, Chen PA, Mahutte CK (1996) Relationship of changes in cardiac output to changes in heart rate in medical ICU patients. *Intensive Care Med* 22:409-14.
- [151] Suzuki T, Morisaki H, Serita R, Yamamoto M, Kotake Y, Ishizaka A, Takeda J (2005) Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 33:2294-301.
- [152] Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, Richard V, Henry JP, Lallemand F, Renet S, Lerebours G, Mahlberg-Gaudin F, Thuillez C (2004) Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 109:1674-9.
- [153] De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertoletti A, Lettino M, Campana C, Schwartz PJ, Tavazzi L (2008) Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 10:550-5.
- [154] Borer J (2010) Heart rate: from risk marker to risk factor. *Eur Heart J Suppl* 12:F2-F6.
- [155] Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, Ross J, Jr. (1990) Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 65:547-53.
- [156] Werdan K, Ruß M, Buerke M, Engelmann L, Ferrari M, Friedrich I, Geppert A, Graf J, Hindricks G, Janssens U, Pieske B, Prondzinsky R, Reith S, Trappe HJ, Zeymer U, Zehender M, Zerkowski HR, Adams HA, Briegel J, Delle-Karth G, Schöndube FA, Schwaab B, Bode C, Christoph A, Erbel R, Fuhrmann JT, Figulla HR, Gorge G, Schmitt D, Schuler G, Silber RE, Tebbe U, Zwißler B (2010) S3 Leitlinie "Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie". *Clin Res Cardiol*.
- [157] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589-96.
- [158] Zenati MS, Billiar TR, Townsend RN, Peitzman AB, Harbrecht BG (2002) A brief episode of hypotension increases mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma* 53:232-6; discussion 6-7.
- [159] Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, Butler K, Sawyer RG, Young JS (2000) Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma* 48:8-14; discussion -5.

- [160] Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH, Milcarek B, Hunter K, Shapiro NI, Hollenberg SM, Dellinger P, Parrillo JE (2009) Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 37:2895-903; quiz 904.
- [161] Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, Shapiro NI, Garrett JS, Heffner AC, Kline JA (2008) The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med* 36:2734-9.
- [162] Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD (2005) Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 33:2194-201.
- [163] Nuding S, Ebel H, Hoke RS, Krummnerl A, Wienke A, Muller-Werdan U, Werdan K (2010) Lowering elevated heart rate with ivabradine in patients with multiple organ dysfunction syndrome - the MODIFY study. Submitted.
- [164] Flieger RR: Pathophysiologie-orientiertes, prognose-validiertes und praktikables Monitoring von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock. Univ. Diss. Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale, 2004.
- [165] Petros AJ, Marshall JC, van Saene HK (1995) Should morbidity replace mortality as an endpoint for clinical trials in intensive care? *Lancet* 345:369-71.
- [166] Sibbald WJ, Vincent JL (1995) Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 23:394-9.
- [167] Werdan K, Pilz G, Muller-Werdan U, Maas Enriquez M, Schmitt DV, Mohr FW, Neeser G, Schondube F, Schafers HJ, Haverich A, Fraunberger P, Andersson J, Kreuzer E, Thijs LG (2008) Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome--the ESSICS study. *Crit Care Med* 36:716-23.
- [168] Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, Weber-Carstens S, Hasper D, Keh D, Zuckermann H, Reinke P, Volk HD (2009) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 180:640-8.
- [169] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125-39.
- [170] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-77.
- [171] Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancina G (1996) Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens* 14:897-901.
- [172] Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siche JP, London GM, Mallion JM, Safar ME (1997) Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 15:1423-30.
- [173] Traub O, Berk BC (1998) Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:677-85.
- [174] Beere PA, Glagov S, Zarins CK (1984) Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 226:180-2.
- [175] Heidland UE, Strauer BE (2001) Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 104:1477-82.
- [176] Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R (2008) Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 372:807-16.
- [177] Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Bjorkander I, Eriksson SV, Brodin U, Rehnqvist N (2000) Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic

- stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 21:901-10.
- [178] Jespersen CM, Hansen JF, Mortensen LS (1994) The prognostic significance of post-infarction angina pectoris and the effect of verapamil on the incidence of angina pectoris and prognosis. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 15:270-6.
- [179] Koster R, Kaehler J, Meinertz T (2009) Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. *Am Heart J* 158:e51-7.
- [180] Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K (2005) Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 26:2529-36.
- [181] Van Der Vring JA, Daniels MC, Holwerda NJ, Withagen PJ, Schelling A, Cleophas TJ, Hendriks MG (1999) Combination of calcium channel blockers and beta-adrenoceptor blockers for patients with exercise-induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers. Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Br J Clin Pharmacol* 47:493-8.
- [182] Koester R, Kaehler J, Ebelt H, Soeffker G, Werdan K, Meinertz T (2010) Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. *Clin Res Cardiol. Elektronische Vorabveröffentlichung*. DOI 10.1007/s00392-010-0172-4.
- [183] Pratt CM, McMahon RP, Goldstein S, Pepine CJ, Andrews TC, Dyrda I, Frishman WH, Geller NL, Hill JA, Morgan NA, Stone PH, Knatterud GL, Sopko G, Conti CR (1996) Comparison of subgroups assigned to medical regimens used to suppress cardiac ischemia (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] Study). *Am J Cardiol* 77:1302-9.
- [184] Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G (2008) Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth Analg* 106:1039-48.
- [185] Braunwald E (1971) Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 27:416-32.
- [186] Boudoulas H, Rittgers SE, Lewis RP, Leier CV, Weissler AM (1979) Changes in diastolic time with various pharmacologic agents: implication for myocardial perfusion. *Circulation* 60:164-9.
- [187] Heusch G (2008) Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol* 153:1589-601.
- [188] Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27:1341-81.
- [189] Reynolds RD, Calzadilla SV, Lee RJ (1978) Spontaneous heart rate, propranolol, and ischaemia-induced ventricular fibrillation in the dog. *Cardiovasc Res* 12:653-8.
- [190] Bolli R, Fisher DJ, Entman ML (1986) Factors that determine the occurrence of arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Am Heart J* 111:261-70.
- [191] Heusch G, Skyschally A, Gres P, van Caster P, Schilawa D, Schulz R (2008) Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J* 29:2265-75.
- [192] Kjekshus JK (1986) Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 57:43F-9F.

- [193] Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G, Dargie H (2001) Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 103:1428-33.
- [194] Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H (2008) Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 101:865-9.
- [195] Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB (2006) Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 27:65-75.
- [196] Robins JM, Greenland S (1992) Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology* 3:143-55.
- [197] Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, Witte KK, Nikitin NP, Kaye GC, Clark AL, Tweddel A, Cleland JG (2006) The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J* 152:713 e9-13.
- [198] Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, Tagawa H, DeFreitas G, Cooper Gt, Carabello BA (2000) Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 101:653-9.
- [199] McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW (2009) Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 150:784-94.
- [200] Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Lutiger B, Scherhag A, Lukas MA, Charlesworth A, Poole-Wilson PA (2005) Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J* 26:2259-68.
- [201] Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L (2010) Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. Elektronische Vorabveröffentlichung. DOI 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- [202] Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 12:75-81.
- [203] Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, LeJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH (1996) Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 94:2793-9.
- [204] Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt (1992) Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 85:790-804.
- [205] Bristow MR (2000) beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 101:558-69.
- [206] Tsutsui H, Spinale FG, Nagatsu M, Schmid PG, Ishihara K, DeFreyte G, Cooper Gt, Carabello BA (1994) Effects of chronic beta-adrenergic blockade on the left ventricular and cardiocyte abnormalities of chronic canine mitral regurgitation. *J Clin Invest* 93:2639-48.
- [207] Udelson JE (2004) Ventricular remodeling in heart failure and the effect of beta-blockade. *Am J Cardiol* 93:43B-8B.
- [208] Niemela MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV (1994) Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 23:1370-7.
- [209] Tjeerdsma G, Szabo BM, van Wijk LM, Brouwer J, Tio RA, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ (2001) Autonomic dysfunction in patients with mild heart failure and coronary artery disease and the effects of add-on beta-blockade. *Eur J Heart Fail* 3:33-9.

- [210] Aronson D, Burger AJ (2001) Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 79:31-9.
- [211] Sandercock GR, Brodie DA (2006) The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 29:892-904.
- [212] De Backer D, Bracht H (2009) Levosimendan in early sepsis: when good ideas give poor results. *Anesth Analg* 109:1367-9.
- [213] Pettila V, Pettila M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O (2002) Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 30:1705-11.
- [214] Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR (2003) Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 168:77-84.
- [215] Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, Collado J, Garcia-Labattut A, Carriedo D, Valledor M, De Frutos M, Lopez MJ, Caballero A, Guerra J, Alvarez B, Mayo A, Villar J (2008) Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 12:R158.
- [216] Russell JA Vasopressin, levosimendan, and cardiovascular function in septic shock. *Crit Care Med* 38:2071-3.
- [217] Mongardon N, Dyson A, Singer M (2009) Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness? *Curr Opin Crit Care* 15:431-6.
- [218] Singer M, Glynne P (2005) Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med* 2:e167.
- [219] Levy RJ, Piel DA, Acton PD, Zhou R, Ferrari VA, Karp JS, Deutschman CS (2005) Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med* 33:2752-6.
- [220] Berman M, Fischman AJ, Southern J, Carter E, Mirecki F, Strauss HW, Nunn A, Gewirtz H (1996) Myocardial adaptation during and after sustained, demand-induced ischemia. Observations in closed-chest, domestic swine. *Circulation* 94:755-62.
- [221] Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS (2009) Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol* 53:1320-5.
- [222] Schulz R, Heusch G (2000) Hibernating myocardium. *Heart* 84:587-94.
- [223] Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, Berman DS, Maddahi J, Swan HJ, Murata GH (1985) Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 110:402-9.
- [224] Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby JJ (2008) Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med* 36:766-74.
- [225] Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, Ognibene FP, Shelhamer JH, Parrillo JE (1989) Left ventricular performance in septic shock: Reversible segmental and global abnormalities. *J Crit Care* 4:19-25.
- [226] Rossi MA, Celes MR, Prado CM, Saggiaro FP (2007) Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. *Shock* 27:10-8.
- [227] Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N, Schaffartzik W (1998) Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 113:1055-63.
- [228] Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR (2004) Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol* 95:13-7.
- [229] Lim W, Qushmaq I, Cook DJ, Crowther MA, Heels-Ansdell D, Devereaux PJ (2005) Elevated troponin and myocardial infarction in the intensive care unit: a prospective study. *Crit Care* 9:R636-44.

- [230] Collin S, Sennoun N, Levy B (2008) Cardiovascular and metabolic responses to catecholamine and sepsis prognosis: a ubiquitous phenomenon? *Crit Care* 12:118.
- [231] Groeneveld AB, Nauta JJ, Thijs LG (1988) Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med* 14:141-7.
- [232] Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F (2008) Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 36:1701-6.
- [233] Mann DL (1998) Basic mechanisms of disease progression in the failing heart: the role of excessive adrenergic drive. *Prog Cardiovasc Dis* 41:1-8.
- [234] Shizukuda Y, Buttrick PM, Geenen DL, Borczuk AC, Kitsis RN, Sonnenblick EH (1998) beta-adrenergic stimulation causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. *Am J Physiol* 275:H961-8.
- [235] Ellison GM, Torella D, Karakikes I, Purushothaman S, Curcio A, Gasparri C, Indolfi C, Cable NT, Goldspink DF, Nadal-Ginard B (2007) Acute beta-adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells. *J Biol Chem* 282:11397-409.
- [236] Cesselli D, Jakoniuk I, Barlucchi L, Beltrami AP, Hintze TH, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P (2001) Oxidative stress-mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 89:279-86.
- [237] Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B (2000) Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation* 101:2338-41.
- [238] Buerke U, Carter JM, Schlitt A, Russ M, Schmidt H, Sibelius U, Grandel U, Grimminger F, Seeger W, Mueller-Werdan U, Werdan K, Buerke M (2008) Apoptosis contributes to septic cardiomyopathy and is improved by simvastatin therapy. *Shock* 29:497-503.
- [239] Baba HA, Wohlschlaeger J, Stubbe HD, Grabellus F, Aken HV, Schmitz KJ, Otterbach F, Schmid KW, August C, Levkau B, Hinder F (2004) Heat shock protein 72 and apoptosis indicate cardiac decompensation during early multiple organ failure in sheep. *Intensive Care Med* 30:1405-13.
- [240] Brown MD, Hudlicka O (1988) Protective effects of long-term bradycardial pacing against catecholamine-induced myocardial damage in rabbit hearts. *Circ Res* 62:965-74.
- [241] Schmittinger CA, Wurzinger B, Deutinger M, Wohlmuth C, Knotzer H, Torgersen C, Dunser MW, Hasibeder WR How to protect the heart in septic shock: a hypothesis on the pathophysiology and treatment of septic heart failure. *Med Hypotheses* 74:460-5.
- [242] Merx MW, Weber C (2007) Sepsis and the heart. *Circulation* 116:793-802.
- [243] Exline MC, Crouser ED (2008) Mitochondrial mechanisms of sepsis-induced organ failure. *Front Biosci* 13:5030-41.
- [244] Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, Gandini C (2000) Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 26:31-7.
- [245] ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK (2000) Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 46:650-7.
- [246] Wu AH (2001) Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 27:959-61.
- [247] Landesburg G, Zhou W, Aversano T (1999) Tachycardia-induced subendocardial necrosis in acutely instrumented dogs with fixed coronary stenosis. *Anesth Analg* 88:973-9.
- [248] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T (2008) Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 83:536-45.
- [249] Gando S Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 38:S35-42.

- [250] Sander O, Welters ID, Foex P, Sear JW (2005) Impact of prolonged elevated heart rate on incidence of major cardiac events in critically ill patients with a high risk of cardiac complications. *Crit Care Med* 33:81-8; discussion 241-2.
- [251] Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, Wolf Y, Perouansky M, Anner H, Drenger B, Hasin Y, Berlatzky Y, Weissman C (2001) Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 37:1839-45.
- [252] Raby KE, Brull SJ, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, Whittemore AD (1999) The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 88:477-82.
- [253] Reil JC, Bohm M (2007) The role of heart rate in the development of cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 96:585-92.
- [254] Norbury WB, Jeschke MG, Herndon DN (2007) Metabolism modulators in sepsis: propranolol. *Crit Care Med* 35:S616-20.
- [255] Dinarello CA (1999) Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 179 Suppl 2:S294-304.
- [256] Nalivaiko E (2006) Tachycardia during fever: is it neural or humoral? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R1750; author reply R1.
- [257] Nalivaiko E, Ootsuka Y, Blessing WW (2005) Activation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the medullary raphe reduces cardiovascular changes elicited by acute psychological and inflammatory stresses in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R596-R604.
- [258] Polderman KH (2008) Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 371:1955-69.
- [259] Callaway CW, Rittenberger JC, Logue ES, McMichael MJ (2008) Hypothermia after cardiac arrest does not alter serum inflammatory markers. *Crit Care Med* 36:2607-12.
- [260] Kentner R, Rollwagen FM, Prueckner S, Behringer W, Wu X, Stezoski J, Safar P, Tisherman SA (2002) Effects of mild hypothermia on survival and serum cytokines in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock* 17:521-6.
- [261] Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29:2909-45.
- [262] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28:1598-660.
- [263] Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA (2006) AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 113:2363-72.
- [264] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of

- Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29:2388-442.
- [265] Maron BJ (1997) Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 350:127-33.
- [266] Kjekshus J (1987) Heart rate reduction--a mechanism of benefit? *Eur Heart J* 8 Suppl L:115-22.
- [267] Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, Barlera S, di Gregorio D, Latini R, Maggioni AP (1998) Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 19 Suppl F:F19-26.
- [268] Cucherat M (2007) Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 28:3012-9.
- [269] Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL (2001) Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 134:550-60.
- [270] Yamakawa H, Takeuchi M, Takaoka H, Hata K, Mori M, Yokoyama M (1996) Negative chronotropic effect of beta-blockade therapy reduces myocardial oxygen expenditure for nonmechanical work. *Circulation* 94:340-5.
- [271] (2006) Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. Elektronische Vorabveröffentlichung.
- [272] Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV (1999) ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 99:2829-48.
- [273] London MJ (2008) Quo vadis, perioperative beta blockade? Are you "POISE'd" on the brink? *Anesth Analg* 106:1025-30.
- [274] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW (2007) ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 50:1707-32.
- [275] Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 335:1713-20.
- [276] Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H (1999) The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 341:1789-94.
- [277] Wilmore DW, Long JM, Mason AD, Jr., Skreen RW, Pruitt BA, Jr. (1974) Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg* 180:653-69.

- [278] Herndon DN, Barrow RE, Rutan TC, Minifee P, Jahoor F, Wolfe RR (1988) Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients. *Ann Surg* 208:484-92.
- [279] Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR (2001) Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 345:1223-9.
- [280] Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Lal SO, Ramzy PI, Herndon DN (2002) Beta-blockade and growth hormone after burn. *Ann Surg* 236:450-6; discussion 6-7.
- [281] Minifee PK, Barrow RE, Abston S, Desai M, Herndon DN (1989) Improved myocardial oxygen utilization following propranolol infusion in adolescents with postburn hypermetabolism. *J Pediatr Surg* 24:806-10; discussion 10-1.
- [282] Barrow RE, Wolfe RR, Dasu MR, Barrow LN, Herndon DN (2006) The use of beta-adrenergic blockade in preventing trauma-induced hepatomegaly. *Ann Surg* 243:115-20.
- [283] Hennen R, Friedrich I, Hoyer D, Nuding S, Rauchhaus M, Schulze M, Schliesske S, Schwesig R, Schlitt A, Buerke M, Müller-Werdan U, Werdan K, Schmidt H (2008) Autonome Dysfunktion und Betablocker beim Multiorgan dysfunktionssyndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 133:2500-4.
- [284] Baron PW, Barrow RE, Pierre EJ, Herndon DN (1997) Prolonged use of propranolol safely decreases cardiac work in burned children. *J Burn Care Rehabil* 18:223-7.
- [285] Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, Dyson A, Stidwill R, Poputnikov D, Singer M, Gourine AV (2010) Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 38:388-94.
- [286] Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P (2008) Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:1839-47.
- [287] Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR (2002) Modulation of beta-adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. *Br J Anaesth* 88:101-23.
- [288] Jeschke MG, Norbury WB, Finnerty CC, Branski LK, Herndon DN (2007) Propranolol does not increase inflammation, sepsis, or infectious episodes in severely burned children. *J Trauma* 62:676-81.
- [289] Schmidt H, Hoyer D, Wilhelm J, Soffker G, Heinroth K, Hottenrott K, Said SM, Buerke M, Muller-Werdan U, Werdan K (2008) The alteration of autonomic function in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Clin* 24:149-63, ix.
- [290] Patterson AJ, Zhu W, Chow A, Agrawal R, Kosek J, Xiao RP, Kobilka B (2004) Protecting the myocardium: a role for the beta2 adrenergic receptor in the heart. *Crit Care Med* 32:1041-8.
- [291] Maurice JP, Hata JA, Shah AS, White DC, McDonald PH, Dolber PC, Wilson KH, Lefkowitz RJ, Glower DD, Koch WJ (1999) Enhancement of cardiac function after adenoviral-mediated in vivo intracoronary beta2-adrenergic receptor gene delivery. *J Clin Invest* 104:21-9.
- [292] Feringa HH, Bax JJ, Boersma E, Kertai MD, Meij SH, Galal W, Schouten O, Thomson IR, Klootwijk P, van Sambeek MR, Klein J, Poldermans D (2006) High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 114:I344-9.
- [293] Chang RW, Jacobs S, Lee B (1987) Gastrointestinal dysfunction among intensive care unit patients. *Crit Care Med* 15:909-14.
- [294] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW (2008) 2007 Focused Update of the

- ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 117:296-329.
- [295] Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS (2005) Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366:1622-32.
- [296] Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, van de Werf F, Stebbins AL, Lee KL, Topol EJ, Armstrong PW (1998) Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 32:634-40.
- [297] Meldrum DR (2005) Beta-blockade during sepsis: inspired or insane? *Crit Care Med* 33:2433-4.
- [298] Al-Mousawi AM, Jeschke MG, Herndon DN (2010) Beta blockade: the right time, the right dose, the right receptor! *Crit Care Med* 38:688-9.
- [299] Ledoux D, Finfer S, McKinley S (2005) Impact of operator expertise on collection of the APACHE II score and on the derived risk of death and standardized mortality ratio. *Anaesth Intensive Care* 33:585-90.
- [300] Polderman KH, Jorna EM, Girbes AR (2001) Inter-observer variability in APACHE II scoring: effect of strict guidelines and training. *Intensive Care Med* 27:1365-9.
- [301] Bernard GR (1998) Quantification of organ dysfunction: seeking standardization. *Crit Care Med* 26:1767-8.

## 8 Tabellenanhang

**Tab. 21 Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta HF(0-4)$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Überlebenden und Versterbenden (28-Tage-Letalität) – Analyse ohne Dropouts (ohne LOCF)**

	Alle Patienten (n = 56) <sup>a</sup>	Überlebende (n = 32)	Versterbende (n = 24)	p *
$\Delta HF(0-4)$ (min <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	3,3 (-10,8; 15,5)	1,0 (-10,8; 18,9)	4,0 (-11,9; 15,0)	0,875

<sup>a</sup> Für 33 Patienten konnte der Parameter  $\Delta HF(0-4)$  nicht berechnet werden, da die Mediane Herzfrequenz an Tag 4 nicht vorlag (Dropouts). <sup>b</sup> Für jeden Patienten wurde der Parameter  $\Delta HF(0-4)$  individuell berechnet und als Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) über alle Patienten in der jeweiligen Spalte dargestellt. Negative Werte für  $\Delta HF(0-4)$  bedeuten einen Abfall der Herzfrequenz von Tag 0 auf Tag 4. \* Für den Intergruppenvergleich Überlebende vs. Versterbende.

**Tab. 22 Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS ( $HF_0$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verbesserung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta APACHE(0-4)$ ) um mindestens 4 Punkte – Analyse ohne Dropouts (ohne LOCF)**

	Alle Patienten (n = 60) <sup>a</sup>	$\Delta APACHE(0-4) \leq -4$ (n = 35)	$\Delta APACHE(0-4) > -4$ (n = 25)	p *
$HF_0$ (min <sup>-1</sup> )	85 (69; 95)	85 (74; 92)	86 (66; 101)	0,904

<sup>a</sup> Für 29 Patienten konnte der Parameter  $\Delta APACHE(0-4)$  nicht berechnet werden, da kein APACHE-II-Score für Tag 4 vorlag. \* Für den Intergruppenvergleich Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) \leq -4$  vs. Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) > -4$ .

**Tab. 23 Mediane Herzfrequenz am Tag 0 ( $HF(d0)$ ) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verbesserung des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta APACHE(0-4)$ ) um mindestens 4 Punkte – Analyse ohne Dropouts (ohne LOCF)**

	Alle Patienten (n = 60) <sup>a</sup>	$\Delta APACHE(0-4) \leq -4$ (n = 35)	$\Delta APACHE(0-4) > -4$ (n = 25)	p *
$HF(d0)$ (min <sup>-1</sup> )	84 (75; 95)	87 (76; 98)	84 (71; 91)	0,337

<sup>a</sup> Für 29 Patienten konnte der Parameter  $\Delta APACHE(0-4)$  nicht berechnet werden, da kein APACHE-II-Score für Tag 4 vorlag. \* Für den Intergruppenvergleich Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) \leq -4$  vs. Patienten mit  $\Delta APACHE(0-4) > -4$ .

**Tab. 24 Herzfrequenzänderung von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta$ HF(0-4)) in der Gesamtpopulation und im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Abfall des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 4 ( $\Delta$ APACHE(0-4)) um mindestens 4 Punkte – Analyse ohne Dropouts (ohne LOCF)**

	Alle Patienten (n = 55) <sup>a</sup>	$\Delta$ APACHE(0-4) $\leq -4$ (n = 35)	$\Delta$ APACHE(0-4) $> -4$ (n = 20)	p *
$\Delta$ HF(0-4) (min <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	3,5 (-10,0; 15,5)	-2,0 (-12,5; 15,0)	10,3 (-1,4; 15,9)	0,098

<sup>a</sup> Die Parameter  $\Delta$ APACHE(0-4) und  $\Delta$ HF(0-4) standen nur für 55 Patienten zur Verfügung. <sup>b</sup> Negative Werte für  $\Delta$ HF(0-4) bedeuten einen Abfall der Herzfrequenz. \* Für den Intergruppenvergleich Patienten mit  $\Delta$ APACHE(0-4)  $\leq -4$  vs. Patienten mit  $\Delta$ APACHE(0-4)  $> 4$ .

**Tab. 25 Zu Abb. 10, Anteil der Patienten mit Betablocker-Medikation an den Tagen 0 bis 4 und Vergleich der Medianen Herzfrequenzen an den Tagen 0 bis 4 zwischen Patienten mit und ohne Betablocker-Medikation an dem jeweiligen Tag**

Tag	Anteil der Patienten mit BB	Pat. ohne BB (min <sup>-1</sup> )	Pat. mit BB (min <sup>-1</sup> )	p *
0	13 von 89 (15 %)	85 (75; 97)	81 (69; 95)	0,482
1	12 von 80 (15 %)	94 (82; 105)	83 (67; 103)	0,116
2	20 von 68 (29 %)	96 (82; 110)	88 (73; 108)	0,267
3	17 von 61 (28 %)	87 (75; 95)	86 (72; 95)	0,494
4	17 von 56 (30 %)	94 (82; 98)	85 (78; 91)	0,117

\* Für den Intergruppenvergleich zwischen Pat. mit Betablocker vs. Pat. ohne Betablocker. Abkürzungen: BB—Betablocker.

**Tab. 26 Zu Abb. 12, Korrelation des mittleren SOFA-Scores über die Tage 0 bis 5 mit der Betablocker-Gabe**

keine BB-Gabe	1 bis 3 Tage BB-Gabe	4-6 Tage BB-Gabe	p *
11,8 (9,5; 13,8)	8,9 (7,8; 14,1)	7,8 (6,6; 11,8)	0,017

Das arithmetische Mittel der SOFA-Scores über die Tage 0 bis 5 wurde für jeden Patienten individuell berechnet. Patienten, die während dieser fünf Tage nie, 1-3 Tage lang bzw. 4-6 Tage lang Betablocker verabreicht bekamen wurden jeweils zu einer Gruppe zusammengefasst. \* Kruskal-Wallis-Test für 3 unabhängige Stichproben. Abkürzungen: BB—Betablocker.

## **9 Thesen der Dissertation**

1. Eine erhöhte Herzfrequenz bei Diagnosestellung des MODS ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte 28-Tage-Letalität.
2. Eine erhöhte Mediane Herzfrequenz am Tag des Entstehens des MODS ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte 28-Tage-Letalität.
3. Der Herzfrequenzverlauf über die ersten vier Tage des MODS erlaubt weder Rückschlüsse auf die Verbesserung des Krankheitszustandes noch auf die 28-Tage-Letalität.
4. Die initiale Herzfrequenz im MODS ist positiv mit der Körpertemperatur korreliert.
5. Die initiale Herzfrequenz im MODS korreliert nicht mit der Krankheitsschwere.
6. Eine Behandlung mit oralen Betablockern während des MODS oder eine Vormedikation mit Betablockern resultiert nicht in niedrigeren Herzfrequenzen.
7. Die Verabreichung oraler Betablocker während des MODS ist nicht mit einer geringeren 28-Tage-Letalität assoziiert.

# Tabellarischer Lebenslauf

**Name:** Robert Hoke  
**Geburtsdatum:** 20.07.1976  
**Geburtsort:** Magdeburg  
**Familienstand:** verheiratet

## Ausbildung

---

<b>Universität</b>	2000-2007	Humanmedizin, Universität Leipzig Drittes Staatsexamen 2007, Note: 1,49
	1996-1999	Diplomstudiengang Biochemie, Universität Leipzig Vordiplom 1999, Note: 1,3
<b>Ausbildungsberuf</b>	1999-2000	Staatlich geprüfter Rettungsassistent
<b>Schule</b>	1990-1995	Gymnasium „Werner-von-Siemens“, Magdeburg Abitur 1995, Note: 1,0
	1983-1990	POS „Pablo Neruda“, Magdeburg

## Arbeitserfahrung

---

<b>Arzt in Weiterbildung</b>	seit 2010	Family Medicine, Appelsbosch Hospital, Appelsbosch (Südafrika)
	2007-2009	Innere Medizin, Universitätsklinikum Halle(Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
<b>Praktisches Jahr</b>	2006-2007	<u>Innere Medizin:</u> University Hospital, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL (USA) <u>Chirurgie:</u> University Hospital, University of Ghana Medical School, Accra (Ghana) sowie Universitätsklinikum Leipzig <u>Anästhesie und Intensivmedizin:</u> Universitätsklinikum Leipzig
<b>Rettungsdienst</b>	1999-2000	Rettungssanitäter und Rettungsassistent, Deutsches Rotes Kreuz Kreisverband Leipzig-Stadt e.V.
<b>Zivildienst</b>	1995-1996	Krankentransport, Arbeiter-Samariter-Bund Ortsverband Magdeburg e.V.

## Wissenschaftliche Arbeit

---

2003-2004 Student Research Fellowship, Wales Heart Research Institute,  
Cardiff (Großbritannien), Prof M Frenneaux/Prof D Chamberlain



---

Unterschrift Robert Hoke

Magdeburg, 22.01.2011

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung vorliegender Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater und andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.



---

Unterschrift Robert Hoke

Magdeburg, 22.01.2011

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre hiermit, dass ich bisher noch keine Promotionsversuche unternommen habe.  
Weiterhin wurde die Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form  
einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.



---

Unterschrift Robert Hoke

Magdeburg, 22.01.2011

## **Danksagung**

Mein Dank gebührt den Patienten der Intensivstation, die sich für die Studie zur Verfügung stellten.

Ich danke meiner Frau Silke für Ihre Liebe.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. K. Werdan, bin ich für seine wertvollen fachlichen Hinweise zu Dank verpflichtet.

Den ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III möchte ich für die konstruktive Arbeitsatmosphäre und die organisatorische Unterstützung danken.