

Aus dem Institut für Anästhesie und Reanimation
am Kantonsspital Luzern
Chefarzt Prof. Dr. med. Helmut Gerber

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. Helmut Gerber

**HERZFREQUENZ – VARIABILITÄT UNTER
POSTOPERATIVER THORAKALER
PERIDURALANALGESIE –
VERGLEICH MIT I.V. PCA**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von
Martin Lukas Kaufmann, Basel-Stadt

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag

von Prof. Dr. med. Helmut Gerber

Koreferent: Prof. Dr. med. Markus Schneider

Tag der Promotion: 2. September 2005

HERZFREQUENZ - VARIABILITÄT
UNTER
POSTOPERATIVER THORAKALER
PERIDURALANALGESIE –
VERGLEICH MIT I.V. PCA

Studie zur postoperativen Schmerztherapie
Kantonsspital Luzern
Institut für Anästhesie und Reanimation
Prof. Dr. med. Helmut Gerber

von
Martin Lukas Kaufmann

Inhaltsverzeichnis

	Inhaltsverzeichnis	4
	Vorwort	7
	Zusammenfassung	8
1	Herzfrequenzvariabilität als kardio-respiratorisches Kontrollsystem	10
1.1	Einführung in die Herzfrequenzvariabilität	10
1.1.1	Definition.....	10
1.1.2	Physiologie.....	10
1.1.3	Methoden der Messung und Beurteilung.....	12
1.1.4	Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität.....	13
1.2	Bedeutung und Aussagekraft der Herzfrequenzvariabilität bei internistischen Krankheiten	15
1.2.1	Myokardinfarkt.....	15
1.2.2	Koronare Herzkrankheit.....	16
1.2.3	Arterielle Hypertonie.....	16
1.2.4	Schlafapnoe.....	17
1.2.5	Herztransplantation.....	17
1.2.6	Diabetes mellitus	17
1.2.7	Depression.....	18
1.3	Pharmakologische Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität	19
1.3.1	Beta-Blocker.....	19
1.3.2	Calcium-Kanal-Blocker.....	19
1.3.3	Sedativa.....	20
1.4	Herzfrequenzvariabilität unter thorakaler Periduralanästhesie	20
1.4.1	Periduralanästhesie.....	20
1.4.2	Kardiovaskuläre und neurale Beeinflussung durch thorakale Periduralanästhesie.....	20

1.4.3	Ausbreitung und Beeinflussung der Periduralanästhesie.....	21
1.4.4	Physiologische Kompensationsmechanismen unter thorakaler Periduralanästhesie.....	22
1.4.5	Kreislaufparameter und koronare Herzkrankheit unter thorakaler Periduralanästhesie.....	23
1.4.6	Implikationen der thorakalen Periduralanästhesie auf die Herzfrequenzvariabilität.....	25
2	Studie zur Herzfrequenzvariabilität unter postoperativer thorakaler Periduralanalgesie.....	27
2.1	Ausgangslage.....	27
2.1.1	Problemstellung.....	27
2.1.2	Ziel der Studie.....	28
2.1.2.1	Prä- und postoperativer Vergleich.....	29
2.1.2.2	Postoperative O ₂ -Sättigungsabfälle.....	29
2.1.2.3	Power-Spektren bei PCA Demands.....	29
2.2	Methoden.....	30
2.2.1	Patienten.....	30
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	31
2.2.3	Thorakale Periduralanalgesie und i.v. Patient controlled Analgesie.....	32
2.2.3.1	Thorakale Periduralanalgesie.....	32
2.2.3.2	i.v. Patient controlled Analgesie.....	33
2.2.3.3	Basis und Reservemedikation.....	33
2.2.4	Kardiales Monitoring.....	33
2.2.5	Verlaufskontrolle der postoperativen Analgesie.....	34
2.2.6	Statistische Analyse.....	34
2.3	Ergebnisse der Studie.....	35
2.3.1	Patientengruppen.....	35
2.3.2	Schmerzverlauf.....	36
2.3.3	Herzfrequenzvariabilität in der präoperativen Nacht und in der ersten und zweiten postoperativen Nacht.....	39
2.3.3.1	Regressionsanalyse der Verläufe über verschiedene Nächte.....	43
2.3.4	Untersuchung der postoperativen O ₂ -Sättigungsabfälle.....	44
2.3.5	Untersuchung der Powerspektren nach PCA Demands.....	46

2.3.6	Powerspektren und Hämoglobinwert.....	48
2.4	Diskussion.....	49
2.5	Schlussfolgerung.....	55
3	Anhang Statistik.....	56
3.1	Patientenselektion.....	56
3.1.1	Grundlegende Variablen.....	56
3.1.2	Gruppeneinteilung.....	57
3.1.3	Patientenalter.....	58
3.1.4	Hämoglobin.....	59
3.2	Regressionsanalyse der Powerspektren der einzelnen Gruppen und verschiedenen Nächte.....	61
3.2.1	Regression ohne Einschluss von Interaktionstermen.....	61
3.2.2	Regression mit Einschluss von Interaktionstermen.....	65
3.3	Untersuchung der Powerspektren der postoperativen O₂-Sättigungsabfälle.....	72
3.3.1	Erklärung der Variablen der postoperativen O ₂ -Sättigungsabfälle.....	72
3.3.2	Univariate Betrachtung der Powerspektren.....	73
3.4	Untersuchung der Powerspektren nach PCA Demands.....	78
3.4.1	Erklärung der Variablen.....	78
3.4.2	Univariate Betrachtung der Powerspektren.....	79
3.4.3	Differenzen der Powerspektren nach den Demands und im Mittel der Nacht.....	82
	 Literaturverzeichnis.....	 84
	Lebenslauf.....	91
	Erklärung.....	92

Vorwort

Im Rahmen meiner Assistenzarztstätigkeit am Institut für Anästhesie und Reanimation des Kantonsspitals Luzern hatte ich Gelegenheit den interdisziplinären Forschungsgegenstand Herzfrequenzvariabilität an der Schnittstelle zwischen Anästhesie und Kardiologie zu entdecken und für meine Dissertation weiterzuentwickeln.

Herr Prof. Dr. med. Helmut Gerber hat die vorliegende Studie zur Herzfrequenzvariabilität unter thorakaler Periduralanästhesie initiiert. Ich möchte ihm an dieser Stelle meinen Dank aussprechen für seine hervorragende fachliche Begleitung bei der Konfiguration des Themas. Sein hohes wissenschaftliches Interesse verknüpft mit dem Anspruch, stets die neuesten Erkenntnisse in die praktische Klinikarbeit einfließen zu lassen, war mir in meiner persönlichen Laufbahn stets ein prägendes Vorbild.

Für den Support in den technischen Belangen der Studie möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Paul Erne von der kardiologischen Abteilung am Kantonsspital Luzern herzlich danken.

Die statistische Beratung durch Herrn Cäsar Lack und Herrn Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein vom Wirtschaftswissenschaftlichen Zentrum, Abteilung Statistik und Ökonometrie der Universität Basel hat das Zahlenmaterial in aussagekräftige Bahnen gelenkt.

Zusammenfassung

Herzfrequenzvariabilität ist der Betrag der Abweichung um die mittlere Herzfrequenz, die sogenannte Varianz der RR-Abstände. Sie wird als kardio-respiratorisches Kontrollsystem gesehen.⁹⁷ Die Berechnung der Herzfrequenzvariabilität erlaubt es, die Aktivität des autonomen Nervensystems im Rahmen von physiologischen und pathophysiologischen Geschehnissen zu untersuchen und zu überwachen. Sie lässt sich mit nicht invasiver Untersuchungstechnik ableiten und kann das Gleichgewicht zwischen sympathischem und parasympathischem Einfluss auf das Herz beurteilen. Ein wichtiger Anwendungsbereich ist die Überwachung von Patienten nach Myokardinfarkt. Diese Patienten sind in der frühen Krankheitsphase stark gefährdet, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Ein sympatho-vagales Ungleichgewicht kann aber auch in der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse von Patienten beobachtet werden, die an koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie leiden. Zu weiteren beeinflussenden Faktoren zählen Diabetes mellitus, neurologische Krankheiten, insbesondere Verletzungen des zentralen Nervensystems. Verschiedene Medikamente haben einen interagierenden Einfluss. Dieser Einfluss kann auch eine protektive Wirkung auf die Herzfrequenzvariabilität entfalten. Die Periduralanästhesie zeichnet sich durch die Ausschaltung von sympathisch afferenten und efferenten neuralen Übertragungsmechanismen aus. Damit integriert sie sich ins Konzept der balancierten Analgesie bei der Behandlung postoperativer Schmerzen. Entsprechend angewendet, werden thorakale Anteile des Sympathikus blockiert, die eine Efferenz zum Herz leiten.

Das Ziel der Studie ist es, den Einfluss der postoperativen thorakalen Periduralanästhesie (PDA) auf die Herzfrequenzvariabilität eingehender zu untersuchen und dem postoperativen Verlauf mit i.v. Patient controlled Analgesia (i.v. PCA) gegenüber zu stellen. Dazu werden drei Patientengruppen gebildet, die diese postoperativen Analgesiemethoden in Anspruch nehmen. Patienten nach elektiver Hüftprothesenoperation mit i.v. PCA, Patienten nach Nephrektomie mit thorakaler PDA oder i.v. PCA. Mit Hilfe der Regressionsanalyse werden die Verläufe der Herzfrequenzvariabilität im Vergleich prä- und postoperativ und innerhalb der Gruppen evaluiert. Die Risikosituation eines postoperativen O₂-Sättigungsabfalls und die Zeit nach den Demands, den selbstausgelösten Bolusgaben im i.v. PCA System werden speziell herausgearbeitet.

Die Verläufe der Powerspektren innerhalb der Patientengruppen und der Patientengruppen zu einander zeigen Unterschiede. Die Powerspektren der Patientengruppen Hüft-PCA und Neph-PDA mit systemischen und locoregionalen Analgesieverfahren zeigen in beiden postoperativen Nächten eine signifikante Abnahme im Low und High Bereich. Dabei fällt die Unterscheidung zwischen hüftoperierten und nephrektomierten Patienten nicht signifikant aus, wobei sich tendenzmässig nicht so sehr die postoperativen Analgesieverfahren, sondern die intraoperative Anwendung eines neuroaxialen Verfahrens als determinierender Faktor zeigt. Ein Grund dafür mögen die niedrig konzentrierten Lokalanästhetikalösungen sein. Das höhere Alter spielt einen wesentlichen Einfluss.

Während postoperativer O₂-Entsättigungsevents zeigen die Veränderungen in den Powerspektren im Vergleich zur ganzen Nacht sich ausgleichende Abweichungen im positiven und negativen Bereich. Das männliche Geschlecht hat einen dominanten Effekt.

Die Zeitperiode nach den Demands bei i.v. PCA zeigt trotz signifikanten Änderungen der Powerspektren keine Unterschiede im Bereich Low/High Frequency. PCA-Boli reduzieren die Powerspektren und zeigen damit indirekt die günstige Wirkung einer postoperativen Analgesie.

Die Patienten sind kardial akut nicht vorbelastet. Besondere klinische Risikosituationen treten nicht auf. Durch die Powerspektrumanalyse kann eine zusätzliche klinisch unerkannte Risikosituation in unserem Kollektiv nicht beobachtet werden. Ob durch das postoperativ verminderte Powerspektrum eine verstärkte Gefährdung von Risikopatienten vorhergesagt werden kann, lässt sich anhand der hier erhobenen Daten nicht belegen. Die Anästhesieführung intraoperativ hat in dieser Studie keinen direkten Einfluss gezeigt.⁶³ Die Wahl der postoperativen Analgesie richtet sich nach dem für den Operationsort und der Operationsart sowie der Lokalisation am Körper besten Verfahren.

1 Herzfrequenzvariabilität als kardio-respiratorisches Kontrollsystem

1.1 Einführung in die Herzfrequenzvariabilität

1.1.1 Definition

Herzfrequenzvariabilität (in der Arbeit auch HRV [heart rate variability] genannt) ist der Betrag der Abweichung um die mittlere Herzfrequenz, die sogenannte Varianz der RR-Abstände. Sie wird als kardio-respiratorisches Kontrollsystem gesehen.⁹⁷ Mit ihrer Hilfe lassen sich Aussagen bezüglich des Gleichgewichts im sympathisch-parasympathischen System begründen. Einfache Untersuchungsmethoden lassen unter standardisierten Bedingungen Wiederholungen und interindividuelle Vergleiche zu. Trotzdem zeigen äussere Faktoren wie beispielsweise Lagerung und Atemfrequenz, dass sie die Herzfrequenzvariabilität stark beeinflussen.^{37,50} Diese Varianz der Herzfrequenzvariabilität verändert sich physiologisch bei zunehmendem Alter und wird pathologisch bei verschiedenen kardialen, endokrinen, neurologischen und anderen Krankheiten.^{76,91}

1.1.2 Physiologie

Sympathikus und Parasympathikus sind die vegetativen Efferenzen zum Herzen. Sie innervieren sowohl Herzkranzgefässe als auch das Erregungsleitungssystem. Die Äste des N. vagus, die Rr. cardiaca cervicales superiores et inferiores verlaufen vom Stamm des N. vagus oder vom R. externus des N. laryngeus superior, respektive vom N. laryngeus recurrens zum Plexus cardiacus (Gegend des Ursprungs der A. carotis communis sinistra). Die Rr. cardiaca thoracici verlassen den N. vagus im oberen Mediastinum. Die Nerven des Truncus sympathicus entstammen dem oberen, mittleren und unteren Halsganglion und treten als N. cardiacus superior, N. cardiacus cervicalis medius und N. cervicalis inferior in den Plexus cardiacus ein. Vom 2.- 4. Brustganglion entspringen die Nn. cardiaca thoracici. Der Plexus cardiacus erstreckt sich ausserhalb des Herzbeutels über die Herzbasis, bedeckt den Aortenbogen sowie den Truncus pulmonalis und die Koronararterien.³¹

Verschiedene Mechanismen sind diesem dualen vegetativen System vorgeschaltet und wirken aktivierend auf sie ein: Beispielsweise ein afferenter Impuls im Rahmen des postoperativen Schmerzes, die Atmung, der arterielle Baroreflex und kardio-pulmonale Reflexe.⁸⁵ Kardiovaskuläre Kontrollmechanismen sind wiederum dafür besorgt, dass dieses Gleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus gehalten werden kann. Dieses Ausbalancieren erzeugt nun ständig Abweichungen vom mittleren RR-Abstand.

Wichtige physiologisch periodische Fluktuationen sind die respiratorische Sinusarrhythmie und die baroreflex- und thermoregulierte Herzfrequenzvariabilität.^{3,86}

Eine Reduktion des parasympathischen Einflusses wird bei zunehmendem Alter als umgekehrte Altersabhängigkeit der Herzfrequenzvariabilität beschrieben.⁷⁶ Physische Belastung, mentaler Stress und metabolische Veränderungen verbinden sich mit einer deutlichen Einschränkung der vagalen Aktivität.⁵¹ Erholung und Entspannung bringen bei gesunden Personen wiederum einen stufenweisen Aufbau des physiologischen Vegetativums zurück.⁵

Auch während der einzelnen Schlafphasen treten unterschiedliche Aktivitätspotentiale auf, die differenzierte Wirkungen auf das sympathische und hämodynamische System ausüben. Speziell gegen Ende der Nacht kommt im REM-Schlaf ein erhöhtes sympathisches Aktivitätspotential auf.⁹⁰ Dagegen konnte eine klare und beständige Verminderung der sympathischen Aktivität während der übrigen Nacht mit einem gleichermassen gesteigerten vagalen Tonus gefunden werden.³² Interindividuelle Variationen können bis zu einem Anteil von 20 % durch Risikofaktoren wie Rauchen erklärt werden. So konnte für Nikotinabhängige gezeigt werden, dass sie tagsüber eine verminderte parasympathische Aktivität aufweisen.^{39, 64}

1.1.3 Methoden der Messung und Beurteilung

Die Herzfrequenzvariabilität kann mit Hilfe von zwei Methoden, der Time Domain Analysis und der Frequenza Domain Analysis beurteilt werden:

"Time Domain Analysis":⁵¹

Durch eine Auswertung der RR-Intervalle, normalerweise in einem Zeitfenster zwischen 0.5 und 5 Minuten, werden zwei Variabilitätsindices des Herzens errechnet: Die Short-Term-Variabilität (STV) als Mass schneller Herzfrequenzveränderungen und die Long-Term-Variability (LTV) als Zeichen langsamer Fluktuationen. Indices der LTV sind die Standard-Abweichung aller RR-Intervalle und zeigen die Differenz zwischen maximaler und minimaler Intervall-Länge an. Sie signalisieren auch baroreflex- und thermoregulierete Herzfrequenzveränderungen. Über STV-Indices lassen sich die respiratorischen Sinusarrhythmien darstellen.

"Spectral-" oder "Frequency Domain Analysis" der RR-Abstände:^{77,85}

Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass nicht nur der Betrag der Variabilität, sondern auch frequenzspezifische Oszillationen genau beobachtet werden können.^{59,62,74} Die Spectralanalyse stellt eine Aufgliederung von sequentiellen RR-Intervallen in einer Sinusfunktion von verschiedenen Amplituden und Frequenzen dar. Aufgrund dieser grösseren Ausstattung an Interpretationsmöglichkeiten wird diese Methode bevorzugt. Myers et al. stellten insbesondere für die Evaluation von low und high risk Patienten nach Myokardinfarkt eine bessere Effektivität der Powerspektralanalyse dar.⁶⁷ Bei der Verarbeitung der vorliegenden Daten wurde dieser Berechnungsmodus gewählt. Die charakteristischen Frequenzen werden durch eine mathematische Funktion, die Fast Fourier Transformation (Abbildung 1), von den zugrunde liegenden Rhythmen getrennt.^{3,4}

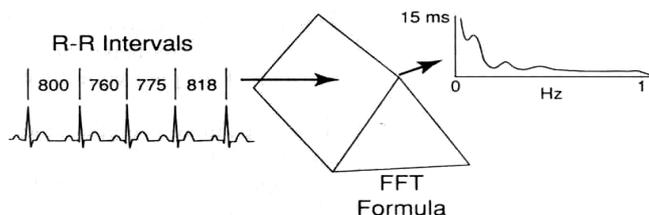


Abbildung 1: Powerspektralanalyse durch Fast Fourier Transformation¹

1.1.4 Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität

Durch die Fast Fourier Transformation lassen sich bei der Frequency Domain Analysis die RR-Abstände in die charakteristischen Frequenzbänder der zugrunde liegenden Rhythmen aufsplitten. Das Powerspektrum verwirklicht dabei drei Peaks, die die verschiedenen Grade der Aktivität des autonomen Nervensystems demonstrieren (Abbildung 2, 3).

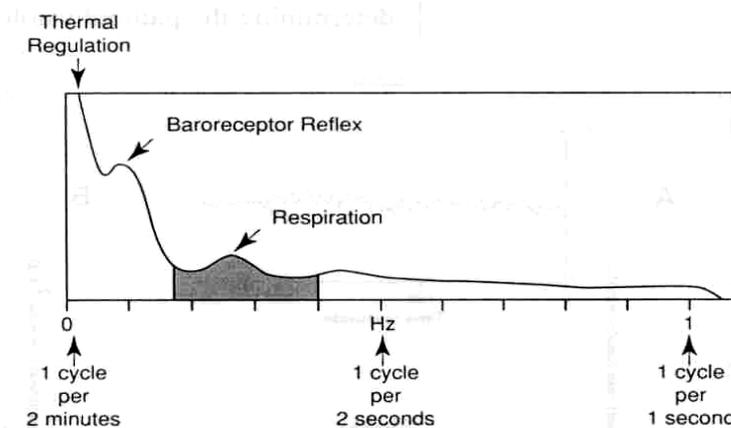


Abbildung 2: Powerspektrum der Frequency Domain Analysis ¹

Low-Frequency Component (0.04-0.09 Hz)

- getriggert durch den sympathischen und den parasympathischen Anteil des Nervensystems, durch Thermoregulation und den Gefäßtonus, sowie durch das Renin-Angiotensin-Kontrollsystem (Abbildung 4)

Mid-Frequency Component (0.09-0.15 Hz)

- resultiert durch den Baroreflex-Kontrollmechanismus und die Blutdruckregulation (parasympathisch)²⁴ (Abbildung. 4)

High-Frequency Component (0.15-0.40 Hz)

- beeinflusst durch die Atmung (parasympathisch) (Abbildung 5)

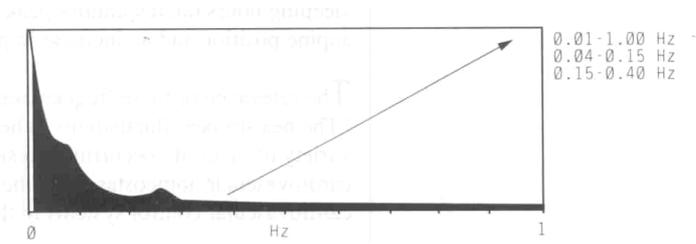


Abbildung 3: Total Power Spektrum (0.01-1.00 Hz)

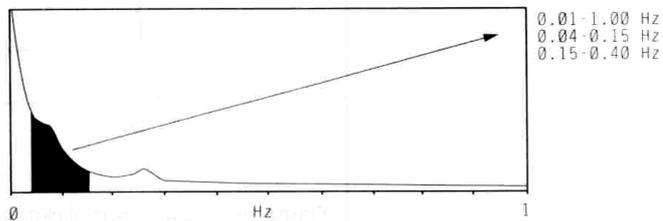


Abbildung 4: Low- / Mid-Frequency Component (0.04-0.15 Hz)

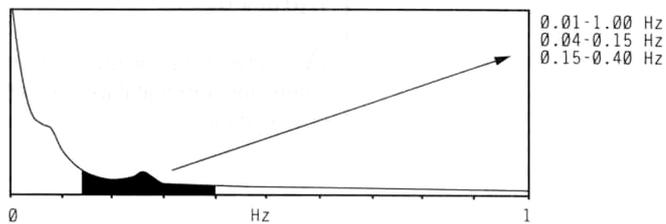


Abbildung 5: High-Frequency Component (0.15-0.40 Hz)¹

Das parasympathische System nimmt gegenüber dem sympathischen eine grosse Ausdehnung im Frequenzbereich in Anspruch. Herzfrequenzveränderungen, die grösser als 0.1 Hz sind, werden nur durch den Parasympathikus beeinflusst. In den tieferen Frequenzabschnitten beeinflussen die beiden vegetativen Systeme gemeinsam die Fluktuationen.

Durch eine bilaterale Stellectomy konnten Pagani et al. zeigen, dass bei wachen Hunden das sympathische Nervensystem am Herzen den dominierenden Einfluss auf die Entwicklung von Low-Frequency-Components hat.⁷³ Beim Aufzeichnen der Powerspektralanalyse bei sechs quadriplegischen Patienten konnten Inoue et al. nur die High-Frequency-Components aufzeichnen. Sie schlossen daraus, dass diese Resultate den folgenden Beweis erbringen: Bei diesen Patienten ist der Weg zwischen den supraspinalen kardiovaskulären Zentren und dem peripheren sympathischen Outflow unterbrochen worden. Damit bestätigen sie die von Paganini gestellte These.⁴¹

1.2 Bedeutung und Aussagekraft der Herzfrequenzvariabilität bei internistischen Krankheiten

1.2.1 Myokardinfarkt

Wolf et al. konnten an 176 Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigen, dass die Herzfrequenzvariabilität gemessen bei Eintritt auf die Herzstation als Prädiktor für die Mortalität dienen kann.¹⁰⁰ Das relative Risiko der Mortalität steigt um ein 5.3-faches an, wenn bei der Herzfrequenzvariabilität die Standardabweichung aller Intervallmittelwerte von normalen nicht ektopten Herzschlägen unter 50 ms sinkt. Dies wurde mit einer Gruppe von Postinfarktpatienten mit einer Standardabweichung der Herzfrequenzvariabilität von über 100ms verglichen.⁵³ Ein verminderter vagaler Tonus verringert die Herzfrequenzvariabilität und prädisponiert zu Kammerflimmern und plötzlichem Herztod.^{19,27,58,69} Nach einem akuten Myokardinfarkt nimmt die autonome kardiale, parasymphatische Aktivität ab oder der sympathische Tonus steigert sich. Dies ist durch die veränderte RR-Variabilität einfach zu erkennen.²⁶ Das Mass der respiratorischen Sinusarrhythmie zeigt eine lineare Relation mit dem parasymphatischen Herzkontrollmechanismus und kann somit als prognostisches Instrument gelten.⁶² Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass sich die Abnahme der Herzfrequenzvariabilität umgekehrt proportional zur Prognose über den späteren Verlauf der Krankheit präsentiert.^{60,61} 6-12 Monate später erfolgt eine langsame, graduelle Normalisierung in der Powerverteilung zwischen den Low- und High-Frequency Components, also der sympathovagalen Interaktion.^{10,57}

Obwohl nun das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und für den plötzlichen Herztod bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt und sehr verringerter Herzfrequenz-variabilität deutlich gesteigert ist, bleibt das absolute Risiko relativ gesehen insgesamt niedrig.

1.2.2 Koronare Herzkrankheit

Bei ambulanten Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit konnte eine beinahe allgemeine Herzfrequenzsteigerung während ST-Streckensenkung beobachtet werden.⁵⁶ Begründet wird dieser Vorgang mit dem verminderten vagalen Einfluss während dieser Episoden. Bigger et al. konnten keine entsprechende alleinige Erhöhung der Low-Frequency oder des Quotienten von Low- zu High-Frequency-Power demonstrieren. Sie lieferten damit keinen Beweis einer klaren, gleichzeitigen sympathischen Aktivitätssteigerung.¹¹ Die Herzfrequenzvariabilität wurde in Beziehung zu den anatomisch-pathologischen Veränderungen bei der Arteriosklerose gesetzt. Eine offene Korrelation zum Schweregrad konnte nicht gefunden werden.⁸⁰ Die Herzfrequenzvariabilität markiert das Gleichgewicht oder das Ungleichgewicht und lässt sich nicht als Mass für die Schwere des Leidens heranziehen.⁹⁷

1.2.3 Arterielle Hypertonie

Patienten mit essentieller Hypertonie zeichnen sich gegenüber Normotonikern dadurch aus, dass das veränderte sympathovagale Gleichgewicht zu Ungunsten einer weniger vagal getriggerten respiratorischen Sinusarrhythmie und einer verstärkten baro-reflex-orientierten Herzfrequenzvariabilität steuert.⁷² Die Herzfrequenzvariabilität steuert insgesamt aber ein tieferes Niveau an. Damit steigt das Risiko einer Herzerkrankung.

1.2.4 Schlafapnoe

Patienten, die über 60 Jahre alt sind und unter einem Schlafapnoesyndrom (SAHS) leiden, wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Erkrankten ein höheres Risiko tragen, eine arterielle Hypertonie, eine nicht auf Nitrat reagierende Angina pectoris, eine nächtlich verminderte Herzfrequenzvariabilität und eine niedrigere Sauerstoffsättigung zu entwickeln. Nach CPAP-Behandlung (continuous positive airway pressure) erholten sich der Tag-/Nachtrhythmus der Blutdruckveränderung und die Herzfrequenzvariabilität auf normale Niveaus.⁹⁸

1.2.5 Herztransplantation

Sands et al. haben Powerspectralanalysen bei gesunden und herztransplantierten Menschen vorgenommen. Sie folgerten, dass die Denervation des Herzens signifikant die Herzfrequenzvariabilität verschmälert und die diskreten Spectralpeaks in der nicht transplantierten Kontrollgruppe tilgt. Allograve Rejection führt jedoch zu einem klaren Ausschlag der RR-Varianz in einer grossen Breite als klar erkennbares typisch zu interpretierendes Bild.⁸⁴

1.2.6 Diabetes mellitus

Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität ist Ausdruck einer beeinträchtigten Kontrolle der autonomen Herzaktivität. Sie ist bei Diabetikern ohne klinisch manifeste Herzinsuffizienz häufig zu beobachten und gilt als schlechter Prognosefaktor für einen plötzlichen Herztod. Die zeitliche Länge und die Stoffwechsellage beim Diabetiker haben eine untergeordnete Rolle gegenüber der Herzfrequenzvariabilität, was die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung anbelangt. Dies bestätigt wiederum die Bedeutung einer reduzierten Kontrolle über die autonome kardiale Aktivität.⁵⁵ Die HRV sinkt signifikant wenn die autonome Neuropathie durch den Diabetes verstärkt auftritt.⁴⁹ Eine solche Abnahme hat prognostische Bedeutung für den Fortgang der Krankheit.⁷⁵ Die Fünfjahres-Mortalität ist verglichen mit nicht neuropathologisch erkrankten Diabetikern um ein Vierfaches erhöht.⁶⁸

Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität ist aber auch bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion zu sehen. In der Arbeit von Burger werden herzinsuffiziente Patienten mit und ohne Diabetes verglichen. Er legt dar, dass die Low-Frequency Power und die Ratio Low/High signifikant tiefer ist beim Diabetes, v.a. beim Insulin behandelten. Bei der Herzinsuffizienz, wo die abgeschwächte Herzfrequenzvariabilität die wichtigste prognostische Grösse ist, verschlechtert der Diabetes mellitus als Grundmorbus nicht zusätzlich das Outcome. Der Diabetes verschlechtert nicht den parasympathischen Tonus, sondern schwächt die sympathische Aktivität ab.¹⁷

1.2.7 Depression

Im Zusammenhang mit einer Depression kann ein Diabetes mellitus das Risiko eines Herztodes oder einer Herzkrankheit ebenfalls erhöhen. Die Depression selbst ist bereits ein Zeichen des gesteigerten Risikos. Ursächlich verknüpfend werden interagierende Mechanismen gesehen wie z.B. die Kardiotoxizität der Antidepressiva, die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines gleichzeitigen Nikotinabusus und arterieller Hypertonie und abgeschwächter funktionaler Herzkapazität. Die Möglichkeit, eine Kardioprotektion durch allgemeine Massnahmen durchzuführen, wird weniger wahrgenommen. Die vorbestehende koronare Herzkrankheit ist bereits fortgeschritten, die Thrombozytenaggregation ist erhöht und die Herzfrequenzvariabilität ist insgesamt erniedrigt. Die genaue Kausalität der Veränderungen lässt sich aber bisher nicht beweisen. Es ist auch wahrscheinlich, dass die Interaktionen dieser Verknüpfungen eine akzentuierende Rolle spielen.¹⁸

1.3 Pharmakologische Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität kann durch zahlreiche Medikamente beeinflusst werden. Dieser Einfluss muss bei der Auswertung der Herzfrequenzvariabilität mitberücksichtigt werden. Die Auswirkungen auf das Herz über die Herzfrequenzvariabilität soll damit qualifiziert werden. Zu den wichtigen Medikamenten, die einer eingehenden Untersuchung unterlagen, gehören Atropin, Beta-Blocker, Calcium Kanal Blocker, Sedativa, insbesondere Benzodiazepine, Analgetika und Anästhetika.⁹⁷

1.3.1 Beta-Blocker

Beta-Blocker vermindern das Mortalitätsrisiko nach Myokardinfarkt, weil sie unter anderem ein anti-fibrillatorisches Potential aufweisen,⁵² substantiell den vagalen Tonus erhöhen und schnelle Fluktuationen der Herzfrequenz verursachen.²⁰ Bei essentieller Hypertonie konnte sogar ein Nutzen in der Reduktion der Low-Frequency Component gesehen werden, die durch den Sympathikus getriggert wird.^{2,38}

1.3.2 Calcium-Kanal-Blocker

Calcium-Kanal-Blocker zeigen verschiedene Effekte bezüglich der Herzfrequenzvariabilität. Bei der Untersuchung von Normalpersonen konnte für Diltiazem keine Auswirkungen auf das Total Powerspektrum konstatiert werden.⁹ Untersuchungen bei Postinfarkt-Patienten fanden jedoch eine Reduktion der Low-Frequency Herzfrequenzvariabilität ähnlich der Wirkung durch Beta-Blocker. Für andere Calcium-Antagonisten konnten keine weiteren protektiven Eigenschaften gefunden werden.

1.3.3 Sedativa

Unter den Sedativa wurde Propofol besonders untersucht. Verschiedene Untersuchungen konnten darstellen, dass der bekannte bradykardisierende Effekt von Propofol bei der Einleitung einer Allgemeinanästhesie durch eine gesamte Verminderung der Total-Power, aber speziell der Low-Frequency-Components, zustande kommt.^{23,33}

1.4 Die Herzfrequenzvariabilität unter thorakaler Periduralanästhesie

1.4.1 Periduralanästhesie

Die Periduralanästhesie nimmt innerhalb der verschiedenen Techniken von regionalen Anästhesiemöglichkeiten einen zentralen Platz ein. Sie wird insbesondere gebraucht, um eine chirurgische Anästhesie herbeizuführen, postoperative Schmerzen zu dämpfen, Schmerzfreiheit in der Geburtshilfe zu schaffen und akute und chronische Schmerzen zu lindern.⁹² Punktionsort und zugeführte Menge an Lokalanästhesiemitteln bestimmen dabei die dermatomale Ausbreitung und entsprechende kardiovaskuläre Veränderungen. Diesen unterschiedlichen Ausbreitungen folgend wird im Wesentlichen zwischen lumbaler und thorakaler Periduralanästhesie unterschieden.

1.4.2 Kardiovaskuläre und neurale Beeinflussung durch thorakale Periduralanästhesie

Die sympathische Innervation des Herzens reicht von cervikal 5 bis thorakal 4. Übersteigt eine segmentale peridurale Blockierung die thorakale Höhe 4, tritt eine zumindest teilweise Sympathikusblockade des Herzens auf. Dies ist ein Erklärungsmodus für die resultierende Bradykardie.¹⁶ Eine andere Erklärung beschreibt die Vasodilatation, die durch die Sympathikusblockade entsteht. Reicht sie bis in caudale Segmente, vermindert sie zusehends den venösen Rückfluss und das zentrale zur

Verfügung stehende Volumen. Dieser kardioinhibitorische, vasodepressive Einfluss entspricht dem hauptsächlichen Wirkungsmechanismus der Periduralanästhesie.^{6,8}

Die daraus folgenden hämodynamischen Einflüsse sind ein vielfältiges Gemisch aus:

- der endogenen sympathischen Aktivität des Patienten,
- der Verminderung des regionalen vaskulären Tonus der unteren Körperhälfte,
- der kompensatorischen Vasokonstriktion,^{30,40}
- der Reduktion der Herzfrequenzrate durch Verlängerung des Aktionspotentials und verstärkter vagaler Aktivität,
- sowie aus der Kontraktilitätseinbusse der Ventrikel.³⁶

Wattwil et al. demonstrierten, dass die kardiozirkulatorischen Veränderungen nicht alleine durch die thorakale Periduralanästhesie ausgelöst werden, sondern dass ein Anteil des systemisch resorbierten Bupivacain einen zirkulatorischen Effekt mit Abnahme der Herzfrequenz, des Schlagvolumens und des Cardiac Outputs aufweist.⁹⁹ Schadt und Ludbrook konnten zeigen, dass auch die Steigerung der pankreatischen Polypeptide im Serum eine vagale Stimulierung darstellt.⁸⁷ Die efferente vagale, cholinergische Stimulation ist der wichtigste Faktor für den Sekretionsmechanismus.⁸⁹

1.4.3 Ausbreitung und Beeinflussung der Periduralanästhesie

Cousins et al. beschreiben bei lumbaler Periduralanästhesie, dass die sympathische Blockade die sensorische Blockade in ihrer Wirkung in cranialer Richtung nicht übersteigt.²¹

Hopf et al. stellen dagegen in entgegengesetzter Ausbreitungsrichtung der Periduralanästhesie fest, dass eine mittlere und hohe thorakale peridurale Anästhesie die sympathische Blockade nach sacral ausdehnt und sogar den tiefsten caudalen Anteil des sympathischen Nervensystems miteinschliesst. Dies ist selbst der Fall bei sehr hoch thorakaler Periduralinjektion (C7-T2) und trotz Beschränkung des sensorischen Blocks auf die obere Thoraxregion.

Als Indikator für den sympathischen Vasomotorentonus werden Unterschiede in der regionalen Hauttemperatur genommen. Drei Punkte werden zur Begründung dieser Tatsache vorgebracht:

1. Dem sympathischen System mangelt eine klare Dermatombzuordnung: Die postganglionären sympathischen Nervenfasern überlappen mehrere Dermatome, verglichen mit dem Eintritt der sensorischen Fasern ins Rückenmark.
2. Diskutiert wird, ob das Lokalanästhetikum in gewissem Mass von aussen in den Spinalkanal penetrieren kann und damit die sympathische Erregungsübermittlung zwischen supraspinalen sympathischen Neuronen und spinalen präganglionären Neuronen vermindert.
3. Sympathische präganglionäre B-Fasern sind empfindlicher gegenüber Lokalanästhesiemitteln als sensorische Fasern, wenn eine minimale Konzentration im Subarachnoidalraum erreicht ist.^{9,40}

Das Aufrechterhalten einer kontinuierlichen postoperativen thorakalen Periduralanalogie kann eine Tachyphylaxie auftreten lassen. Eine ungenügende Abdeckung des Schmerzbereiches scheint diesem Befund insbesondere Vorschub zu leisten. Denn afferente neuronale Inputs an ein spinale Segment, in dem ein insuffizienter Schmerzblock vorhanden ist, beschleunigen die Regression der sensorischen Analgesie trotz stetiger Zufuhr von Lokalanästhetika.⁹⁵

1.4.4 Physiologische Kompensationsmechanismen unter thorakaler Periduralanästhesie

Unter mittelhoher thorakaler Periduralanästhesie (dermatomale Ausbreitung T8-9) tritt ab einer durchschnittlichen Reduktion des linksventrikulären Durchmesser um 13% eine Hypotonie auf.⁴⁵ Pathophysiologisch würde bei einer Hypotonie über den Baroreflex eine reflektorische Tachykardie erwartet werden. Bei der lumbalen Periduralanästhesie kommt es jedoch durch das periphere venöse „pooling“ und die geringere Herzfüllung zu einer vagalen Afferenz mit Bradykardie und Hypotonie.⁹ Die vagalen Afferenzen stammen aus dem linken Ventrikel. Die intracardialen vagalen Rezeptoren werden bei der schlechten Füllung des Herzens stärker gereizt. Dieses Phänomen kann auch bei der neurokardiogenen Synkope ohne Regionalanästhesie

beobachtet werden. Dabei wird wahrscheinlich die sympathische Aktivität durch Endorphine im Zentralnervensystem antagonisiert.⁸⁷ Die Herzfrequenzsteigerung durch Atropin bestätigt den dominierenden parasympathischen Einfluss.⁷⁰ Jacobsen et al. sehen deshalb in ihrer Falldemonstration eine Steigerung der vagalen Aktivität als Begründung für die Herzfrequenzverminderung unter halbhoher Periduralanästhesie mit zentralvenösem Volumenmangel. Kompensationsmöglichkeiten über den Baroreflexmechanismus durch eine Herzfrequenzsteigerung entfallen unter hoher Periduralanästhesie (maximales oberes Niveau des sensorischen Blocks T1).³⁵

Moniche et al. haben die balancierte Analgesietechnik im Hinblick auf die praktischen Auswirkungen auf eine frühe postoperative Mobilisation untersucht. Sie verglichen die kontinuierliche thorakale Periduralanalgesie mit niedrig dosiertem Bupivacain, Morphin und systemischen NSAR mit rein systemischer Schmerztherapie nach Minicholezystektomie. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im hämodynamischen Verhalten auf orthostatischen Stress und Gehen.⁶⁵

1.4.5 Kreislaufparameter und koronare Herzkrankheit unter thorakaler Periduralanästhesie

Verschiedene Autoren haben in ihren Studien den Einfluss von hoher thorakaler Periduralanästhesie auf die kardiovaskuläre Physiologie und Pathophysiologie hin untersucht. Dabei kommt zum Ausdruck, dass eine individuelle kardiovaskuläre Antwort bei unterschiedlichen Höhen und Ausdehnungen des sympathischen periduralen Blocks weit variiert. Ein wichtiges Element scheint auch die sympathische Tonisierung vor der Blockade zu sein.¹⁵ Die linksventrikuläre Kontraktilität, gemessen an der maximalen Elastizität des linken Ventrikels, wird durch eine hoch thorakale Periduralanästhesie auch bei herzgesunden Probanden deutlich reduziert.

Durch vergleichende Untersuchungen zu lumbalanästhesierten Probanden folgern Goertz et al., dass dieser negativ inotrope Effekt eine direkte Folge der sympathischen Denervation am Herzen darstellt. Die Konzentration des verwendeten Bupivacain 0.25% resp. 0.5% spielte hier keine Rolle. Eine Beeinflussung durch Bupivacain selbst wurde durch die Vergleichsgruppe ausgeschlossen,³⁶ obwohl bekannt ist, dass Bupivacain einen Myokard depressiven Effekt ausüben kann.⁹⁹

Kock et al. fanden dagegen, dass sich die linksventrikuläre Funktion des Herzens während stressinduzierter myokardialer Ischämie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter Periduralanästhesie und Betablockern verbesserte. Sie verglichen ihre Resultate mit einer Gruppe von Patienten, die unter alleiniger Betablockertherapie standen.⁵³

Bei Koronarikern steigt während des Brustschmerzes der pulmonalarterielle und pulmonalkapilläre Wedge-Druck signifikant an. Eine Periduralanästhesie im thorakalen Bereich 1-8 kann nicht nur den Schmerz beheben. Sie senkt auch den systolischen arteriellen Blutdruck, die Herzfrequenz und den pulmonalarteriellen und pulmonalkapillären Wedge-Druck. Dabei verändert sie den koronaren Perfusionsdruck, den Cardiac output, das Schlagvolumen und den systemischen und pulmonalen Widerstand nicht. Bei einzelnen Patienten konnte gar gezeigt werden, dass die ST-Streckenveränderungen weniger stark ausfallen.

Bei Brustschmerz, so folgern Blomberg et al., kann die thorakale Periduralanästhesie einen günstigen Einfluss auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch erwirken, ohne dabei die koronare Perfusion zu stören.¹³ Das Risiko einer myokardialen Ischämie steigt jedoch dann erneut an, wenn die sehr grosse Ausdehnung der Periduralanästhesie zu einer allgemeinen Reduktion des arteriellen Blutdrucks führt. Die Perfusion der Herzkranzgefäße ist speziell bei Koronarikern druckabhängig. In einer weiterführenden Untersuchung wurde zusätzlich demonstriert, dass sich der Durchmesser von stenosierten epikardialen Koronararteriensegmenten unter thorakaler Periduralanästhesie erweitert, ohne eine Dilatation der Koronararteriolen zu erzeugen.¹⁴

Saada et al. machten intraoperativ deutlich, dass thorakale Periduralanästhesie als Unterstützung einer Allgemeinnarkose die segmentale myokardiale Wandbeweglichkeit bei Risikopatienten weder positiv noch negativ zu beeinflussen vermochte. Per definitionem galten sämtliche Probanden als perioperative Risikopatienten, da es sich um gefässchirurgische Operationen handelte. Die Korrektur einer Hypotension mit Ephedrin konnte jedoch erneut eine Ischämie auslösen.⁸³

Diese Studien können auch die Resultate von früheren Untersuchungen durch Reiz et al. erklären, die bei ihren Forschungen entdeckt haben, dass unter kombinierter balancierter Anästhesieführung gegenüber alleiniger Allgemeinnarkosetechnik intra-

operativ weniger myokardiale Ischämien und eine kleinere Reinfarktrate bei Patienten nach frischem Myokardinfarkt (< 3 Monate) auftrat.⁷⁹

1.4.6 Implikationen der thorakalen Periduralanästhesie auf die Herzfrequenzvariabilität

Verschiedene Autoren haben die Auswirkungen der Periduralanästhesie auf das Verhalten des Herz-Kreislaufsystems untersucht. Allerdings existieren wenige Abklärungen, die in besonderem Mass die Herzfrequenzvariabilität mitberücksichtigen. Eine Periduralblockade, die die oberen thorakalen und cervikalen Segmente deckt, trifft die Hauptäste des Sympathikus auf Höhe thorakal 1 und 2, die Ventrikel innervieren.⁷⁸

Muzi et al. nehmen dieses Konzept in Untersuchungen mit der Spectralanalyse weiter auf. Sie postulieren das Verhältnis zwischen Mid (Low) Frequency Peaks (Sympathisch-parasympathischer Peak) und High Frequency Peaks (Parasympathischer Peak) der Herzfrequenzvariabilität im Powerspektrum als einen variablen Index zur Bewertung des Gleichgewichts im autonomen Nervensystem.⁶⁶ Dabei erkennen sie in ihrer Arbeit über orthostatischen Stress unter thorakaler Periduralblockade, dass die Aktivität des Herzsypathikus nur vermindert erscheint, nicht aber vollständig unterdrückt wird, wie vorerst angenommen wurde.

Kawamoto et al. beschreiben bei ihrer Beobachtung unter hoher Spinalanästhesie, dass eine lineare Beziehung besteht zwischen den Mittelwerten der Höhe der Spinalanästhesie und dem Logarithmus aus dem umgekehrten Quotienten High Frequency Peaks: Low Frequency Peaks.⁴⁸ Je höher das spinale Niveau der Blockade zu liegen kommt, desto ausgeprägter erscheint die sympathische Blockade am Herzen. In der Folge fallen die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck. Dies ist zumindest teilweise bedingt durch die kleinere Sympathikus- und die grössere Parasympathikusaktivität im autonomen Nervensystem.

Im Vergleich zwischen lumbaler Periduralblockade und Allgemeinanästhesie haben Fleisher et al.²⁹ das kardiale sympathovagale Gleichgewicht und die periphere sympathische Blockade als Parameter genommen. Bei Patienten unter intraoperativer

Periduralblockade tritt ein signifikant grösseres Powerspektrum der Ratio Low/High auf, als bei Patienten der Gruppe der Allgemeinanästhesie. Die regionale Vasokonstriktion am Vorderarm, gemessen mittels eines Temperaturgradienten, nimmt gleichfalls zu. Dies ist durch den erhöhten Sympathikotonus im nicht geblockten (thorakalen) Bereich bei der lumbalen Periduralanästhesie zu erklären. Postoperativ zeichnet sich jedoch eine Umkehrung ab, denn die Ratio Low Frequency: High Frequency und die Inzidenz der Vasokonstriktion steigern sich in der Gruppe der Allgemeinanästhesien. Die postoperative Nachkontrolle der Patienten unter Spinal- wie Allgemeinanästhesie über fünf Tage lassen wiederum Marsch et al. allgemein schliessen, dass sich das Powerspektrum insgesamt in dieser Zeit unabhängig von der Art der intraoperativen Anästhesieführung in einer verminderten Aktivität befindet.⁶³

Zusammenfassend lässt sich daraus folgern, dass der Punktionsort und die segmentale Ausbreitung für direkte und kompensatorische Aktivitäten wichtige Parameter sind. Das physiologische System versucht sich im hämodynamischen Verhalten mit den iatrogenen Veränderungen durch Kompensationsmechanismen im Gleichgewicht zu halten. Damit lässt sich klinisch das Ausmass der thorakalen sympathischen Blockade nicht genau bestimmen. Demgegenüber wird das thorakale sympathische System durch Ausgleichsmechanismen bei lumbaler Periduralblockade aktiviert.

2 Studie zur Herzfrequenzvariabilität unter postoperativer thorakaler Periduralanalgesie

2.1 Ausgangslage

2.1.1 Problemstellung

In der postoperativen Phase ist der Patient vorwiegend durch Atemstörungen und Herz-Kreislaufdysfunktionen bedroht. Eine retrospektive Studie von unerwarteten Todesfällen nach chirurgischen Eingriffen zeigt hier klar eine nächtliche Häufung.⁸¹ Rosenberg et al. postulieren deshalb, dass das Zusammenspiel der respiratorischen Funktion mit der kardialen Morbidität einen negativ synergistischen Effekt hat.

Die Untersuchung von Marsch et al.⁶³ über die Herzfrequenzvariabilität während fünf direkt postoperativen Tagen konnte eine verlängerte und deutliche Verminderung des parasympathischen und sympathischen Einflusses auf den Sinusknoten zeigen. Die Patienten wurden in Spinalanästhesie und Allgemeinanästhesie operiert. Diese allgemein verminderte Herzfrequenzvariabilität zeigt sich unabhängig von der Art der Anästhesieführung während der Operation.

Bei Patienten nach Myokardinfarkt besteht eine erhöhte Sympatikusaktivität und eine verminderte Parasympathikusaktivität.⁸² Normale Parasympatikusaktivität erhöht die Schwelle zum Auftreten eines Kammerflimmerns und scheint malignen ventrikulären Tachyarrhythmien protektiv vorzubeugen.^{12,47,58} Studien nach Myokardinfarkt haben nun gezeigt: Wenn sich die Varianz der RR-Abstände verschmälert, vergrößert sich das Risiko für ein Kammerflimmern und einen plötzlichen Herztod.⁹⁹

In der postoperativen Phase ist in den ersten drei Tagen die Komplikationsrate für kardiologische Zwischenfälle am höchsten. Deshalb wurden für diese Studie die ersten beiden Nächte im Vergleich zur präoperativen Nacht ausgewählt.

2.1.2 Ziel der Studie

Das Studienziel ist, Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität unter zwei verschiedenen Analgesieverfahren zu untersuchen. Der peri- und besonders der postoperative Verlauf mit kontinuierlicher thorakaler Periduralanalgesie wird dem Verlauf mit i.v. Patient controlled Analgesie (i.v. PCA) gegenübergestellt.

Drei Patientengruppen werden untersucht:

1. Patienten mit Hüft-Totalendoprothesen Operation, die postoperativ eine Analgesie durch eine i.v. Patient controlled Analgesie (PCA-Pumpe) erhalten: **Hüft-PCA**.
2. Patienten mit Nephrektomien, die zur postoperativen Schmerzbehandlung eine thorakale Periduralanalgesie erhalten: **Neph-PDA**.
3. Patienten mit Nephrektomien, die zur postoperativen Schmerzbehandlung eine i.v. PCA-Pumpe (PCA-Pumpe) erhalten: **Neph-PCA**.

Folgende Vergleiche innerhalb und zwischen den Gruppen werden angestellt:

2.1.2.1 Prä- und postoperativer Vergleich

Vergleich des Verlaufs der Powerspektren innerhalb der einzelnen Gruppen (Hüft-PCA, Neph-PDA, Neph-PCA) von der präoperativen Nacht zur 1. und 2. postoperativen Nacht.

Vergleich des Verlaufs der einzelnen Gruppen zueinander von der präoperativen Nacht zur 1. und 2. postoperativen Nacht.

2.1.2.2 Postoperative O₂-Sättigungsabfälle

Gleichzeitig wurde die Sauerstoffsättigung über die Nächte aufgezeichnet. Eine 85%ige O₂-Sättigung gilt als untere Richtgrenze für eine zusätzliche organische und zytologische Belastung insbesondere des Herzens, weil die Verfügbarkeit des Sauerstoffes stark abnimmt.

Finden sich innerhalb der Gruppe signifikante Veränderungen der Power Plots während Entsättigungen im Vergleich zur gesamten Nacht?

2.1.2.3 Power-Spektren bei PCA Demands

Durch die PCA kann der Patient seine Schmerzfreiheit selbst mitsteuern. Der Demandzeitpunkt eines neuen Analgesiebolus bezeichnet den Status an erhöhter Schmerzintensität. Dies kann den Zustand eines erhöhten Sympathikotonus anzeigen.

In Zusammenarbeit mit der Studie über Oxyhämoglobinsättigung unter postoperativer Analgesie werden parallele Vorgänge bei kardialen Stresssituationen während arterieller Entsättigungen und Herzrhythmusstörungen untersucht.³⁴

2.2 Methoden

2.2.1 Patienten

Als Zielgruppe werden Patienten rekrutiert, die sich einer Hüftoperation und einer Nephrektomie unterziehen müssen. Die Komorbiditäten der Patienten werden anamnestisch, klinisch und durch präoperative Routineuntersuchungen eruiert. Für unsere Untersuchungsbedingungen sind vor allem kardiale Belastungen von Interesse. In die Studie aufgenommen werden Patienten mit mit ASA-Klassifizierung I-III, mit koronaren Herzerkrankungen, die im Stadium kleiner oder gleich NYHA II bewertet werden: Ein Patient mit einer behandelten RIVA-Stenose, jedoch kein Patient mit durchgemachten Myokardinfarkt ist vertreten. Präoperativ sind keine EKG-Veränderungen beobachtet worden, die den Einschlusskriterien widersprechen oder die im Rahmen der Operation eine spezielle anästhesiologische Überwachung erfordert haben. Die Patienten können in ihrem Umgang mit der Schmerzerkennung, mit der Schmerzverarbeitung und im Verständnis für das jeweilige postoperative Prozedere als adäquat eingestuft werden. Die Patienten haben einen Body-Mass-Index, der kleiner als 40 ist. Ein Drogen- oder Alkoholabusus ist nicht bekannt. Sie leiden nicht unter Neuropathien. Sie geben ihre mündliche und schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Insbesondere für die Auswahl des Analgesieverfahrens sind die am Institut gültigen Ausschlusskriterien zu beachten:

1. Patientenkontrollierte Analgesie

- Alter > 75 Jahre
- Opiatabhängigkeit
- fehlende Compliance

2. Regionalanästhesie

- Quick > 60%, bzw. INR < 1,5
- PTT < 40 sec.
- keine Salicylate im Zeitraum 7 Tage präoperativ
- periphere Neuropathien
- erhöhter intrakranieller Druck

Präoperativ werden kardiale Risikofaktoren des Patienten in Scores erfasst: Canadian Cardiovascular Society Classification of Angina, New York Heart Association of Heart Failure, American Society of Anesthesiologists Classification of Anesthetic Risk und dem nach Mangano und Detsky modifizierten Cardiac Risk Index von Goldman. Ein 12-Ableitungsruhe-EKG wird nach den Minnesota Code Criteria auf vorausgegangene Myokardinfarkte analysiert und nach den Kriterien von Sokolov und Lyon sowie Romhilt und Ester Score auf linksventrikuläre Hypertrophie befundet.

2.2.3 Thorakale Periduralanalgesie und i.v. Patient controlled Analgesie

Zwei postoperative Analgesieverfahren werden in sich selbst und gegeneinander auf die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität untersucht:

- **Thorakale Periduralanalgesie (tPDA)** als regionale Technik
- **i.v. Patient controlled Analgesie (PCA)** als systemische Technik

Die Zeitdauer der jeweiligen Patientenevaluation umfasst drei Nächte: Die Überwachung beginnt in der präoperativen Nacht und endet nach der zweiten postoperativen Nacht. Das exakte Monitoring erfasst dabei den standardisierten Zeitraum zwischen 22.00 Uhr und 06.00 Uhr. Die Erfassung der Daten ist auf diese Periode aufgrund des klinischen Verlaufs der postoperativen Rehabilitation beschränkt.

2.2.3.1 Thorakale Periduralanalgesie

Als Punktionshöhe wird für die Nephrektomie-Patienten der Zwischenraum Th 8/9 gewählt. Die Punktion selbst findet präoperativ nach einer Prämedikation von Midazolam 7,5-15 mg p.o. und/oder Fentanyl 25-50 µg i.v. statt. Mit einer 18 G-Tuohy Nadel wird ein Mehrloch-Katheter Perifix der Braun Melsungen AG in den Periduralraum eingebracht. Die korrekte Lage wird über eine Testdosis aus mit 3 ml Lidocain 2% und 1:200'000 Adrenalin ermittelt. Intraoperativ wird für die Nephrektomie die Periduralanästhesie mit einer Inhalationsanästhesie kombiniert.

Postoperativ wird über einen Infusomat (Digifusa der Fa. Schoch Electronics, Zürich) von einer Bupivacain-Lösung 0,125 % mit Fentanyl 2 µg/ml kontinuierlich 9-12 ml/h peridural zur Schmerztherapie appliziert. Diese Lösung ist in Dosisfindungsstudien als optimal bezüglich des analgetischen Effekts bei geringen Nebenwirkungen seitens motorischer Blockaden ermittelt worden.⁸⁸ Dabei wird ein segmentales Niveau von Th 4 angestrebt.

2.2.3.2 i.v. Patient controlled Analgesie

Der Patient wird präoperativ über den Gebrauch des PCA-Apparates instruiert. Die postoperative Analgesie beginnt im Aufwachraum. Als primäres Analgetikum wird Morphin verwendet, das bei starker Nausea und Emesis durch Pethidin ersetzt werden kann. Die Lifecare PCA 4200 der Fa. Abbott Laboratories, North Chicago, USA wird folgendermassen programmiert:^{28,71}

Morphin Bolus 1 mg, Lockout 7 min, 4 h-Limite 20 mg.

Intraoperativ wird für die Hüftoperation eine Spinalanästhesie mit Bupivacain isobar gelegt. Die Patienten mit Nephrektomie erhalten eine Inhalationsnarkose.

2.2.3.3 Basis- und Reservemedikation

Als Basisanalgesie wird Paracetamol 4x1g/die rectal/p.o. verabreicht. Zusätzlich steht Morphin 5-7.5mg s.c oder Metamizol 4x1g i.v. als Reservemedikation bereit.

2.2.4 Kardiales Monitoring

Prä- und postoperativ werden Rhythmusstörungen und myokardiale Ischämien mittels Holter EKG monitorisiert: Zur Aufzeichnung wird der Holter Rekorder der Serie 8500, Marquette Electronics Inc., Milwaukee, WI 53223 USA mit 3 Ableitungen verwendet. Die analoge Aufzeichnung erfolgt zwischen 0,05-80 Hz bei 3 Dezibel.

Folgende Elektrodenlage kommt zur bipolaren Ableitung:

- A) CM5 (modifizierte V5)
- B) CM1 (modifizierte V1)
- C) modifizierte Ableitung D nach Nehb

Es werden Silber/Silberchlorid Elektroden verwendet. Der Hautwiderstand wird auf kleiner 5 kOhm geprüft.

Die Auswertung erfolgt auf dem Laser Holter Analyse System Serie 8000, Marquette Electronics. Die Aufzeichnung wird bezüglich Rhythmusstörungen nach Ausschluss der abnormen QRS-Komplexe auf RR-Varianz und ST-Strecken-Veränderungen analysiert.

2.2.5 Verlaufskontrolle der postoperativen Analgesie

Die Schmerztherapie wird alle vier Stunden kontrolliert: Die Qualität der Analgesie wird mittels einer Visuellen Analog Skala (VAS) und dem Verbalen Schmerzscore (VSS) erfasst. Die Scores werden für Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung/Husten erfragt. Zusätzlich erforderliche Analgetika werden erfasst: Fix und nach Bedarf verordnete nicht-steroidale Antirheumata und zusätzliche Opiatgaben werden dokumentiert. Die typischen Opiatnebenwirkungen Nausea, Pruritus und Sedation werden in speziellen Scores erfasst, das Auftreten weiterer Nebenwirkungen protokolliert.

A) PDA

Die segmentale Ausbreitung der periduralen Analgesie wird mittels Pin-Prick-Test ermittelt.⁹⁶

B) PCA

Ein Protokoll des gesamten Ereigniszeitraumes wird aus dem Speicher der PCA-Pumpe ausgedruckt (Portable Thermodrucker der Fa. Seiko Epson Corp. Japan).

2.2.6 Statistische Analyse

Im tabellarischen Anhang (Kap. 3.1 bis 3.4) werden die statistischen Grundbestimmungen und Kalkulationen der folgenden Resultate differenziert aufgeführt.

2.3 Ergebnisse der Studie

2.3.1 Patientengruppen

Die Unterscheidung der Patienten nach Alter und Geschlecht wird in Tabelle 1 und Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 1: Unterscheidung der drei Patientengruppen nach Alter und Geschlecht

	Anzahl Patienten	Durchschnittsalter	Alter min. – max.	Geschlechtsverhältnis männl. : weibl.
Hüft-PCA	10	66.9	52 - 81	3:2
Neph-PDA	9	60.3	47 - 71	2:1
Neph-PCA	6	55.3	29 - 75	1:1

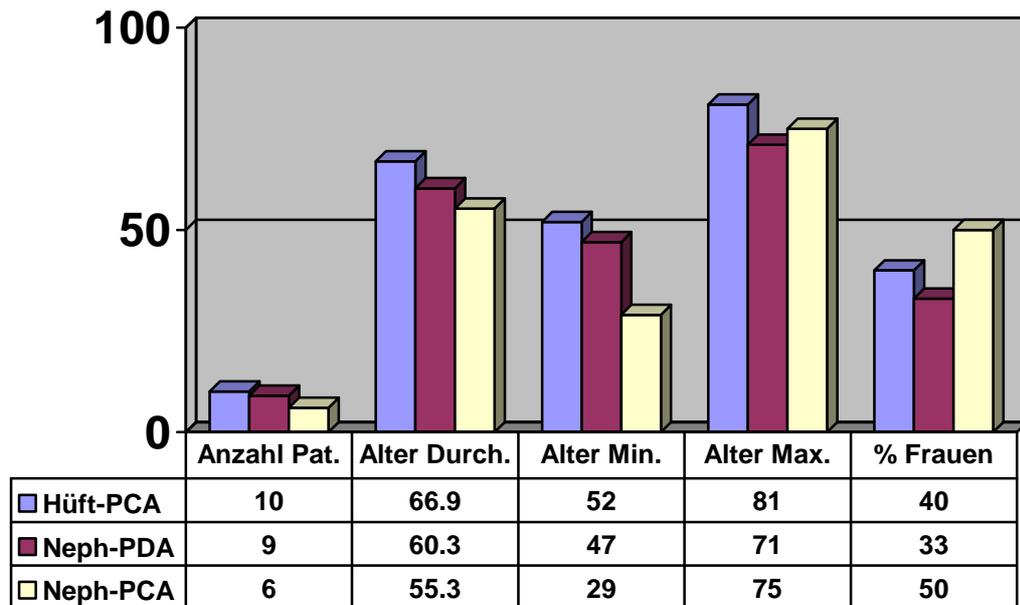


Abbildung 6: Unterscheidung der drei Patientengruppen nach Alter und Geschlecht

2.3.2 Schmerzverlauf

Die postoperativen Visual Analog Score (VAS) und Verbalen Schmerz Score (VSS) sind in Tabelle 2 und Abbildung 7 dargestellt. Die beiden gewählten Analgesieverfahren (thorakale PDA und i.v. Bolus PCA) decken den postoperativen Schmerz beim ruhenden Patienten mit Scores <2.4 (0 [min.] -10 [max.]) ab. Schmerzen, ausgelöst durch Bewegung oder Husten, werden mit der Periduralanalgesie gegenüber der i.v. PCA vom Patienten als weniger stark wahrgenommen. Es zeigt sich jedoch ein deutlicher Anstieg des VSS am zweiten postoperativen Tag in der Gruppe der Nephrektomierten mit thorakaler PDA. Für die optimale Analgesie mit dem PD-Katheter sollte bei den Patienten nach Nephrektomie ein mittleres thorakales Sensibilitätsniveau von T5-6 erreicht werden. Wie in der Tab. 3 zu erkennen ist, wurde dieses Niveau im Beobachtungszeitraum von zwei Tagen immer erreicht. Die durchschnittliche Infusionsrate betrug in der ersten postoperativen Nacht 11.4 ml/Stunde, in der zweiten 10.8 ml/Stunde. Trotz annähernd gleicher Infusionsgeschwindigkeit des Lokalanästhesiemittels hat die thorakale PDA am zweiten postoperativen Tag in der Gruppe der Nephrektomierten eine geringere Ausdehnung (Tabelle 3, Abbildung 8). Neben der Basismedikation mit Paracetamol war die Gabe von zusätzlichen Schmerzreserven Morphin oder Metamizol notwendig. Allgemein liegen die erhobenen Werte des VAS über denjenigen des VSS, beim ruhenden wie beim sich bewegenden Patienten.

Tabelle 2: Postoperativer Schmerzverlauf

		VAS Ruhe	VAS Bewegung	VSS Ruhe	VSS Bewegung
Hüft-PCA	- 1. postop. Nacht	2.39	4.2	1.4	3.41
	- 2. postop. Nacht	1.5	1.95	0.5	1.5
Neph-PDA	- 1. postop. Nacht	2.12	3.16	0.56	1.375
	- 2. postop. Nacht	1.13	3.03	0.75	3.8
Neph-PCA	- 1. postop. Nacht	1.35	6.75	1.125	3.375
	- 2. postop. Nacht	2.18	5.95	0.83	2.5

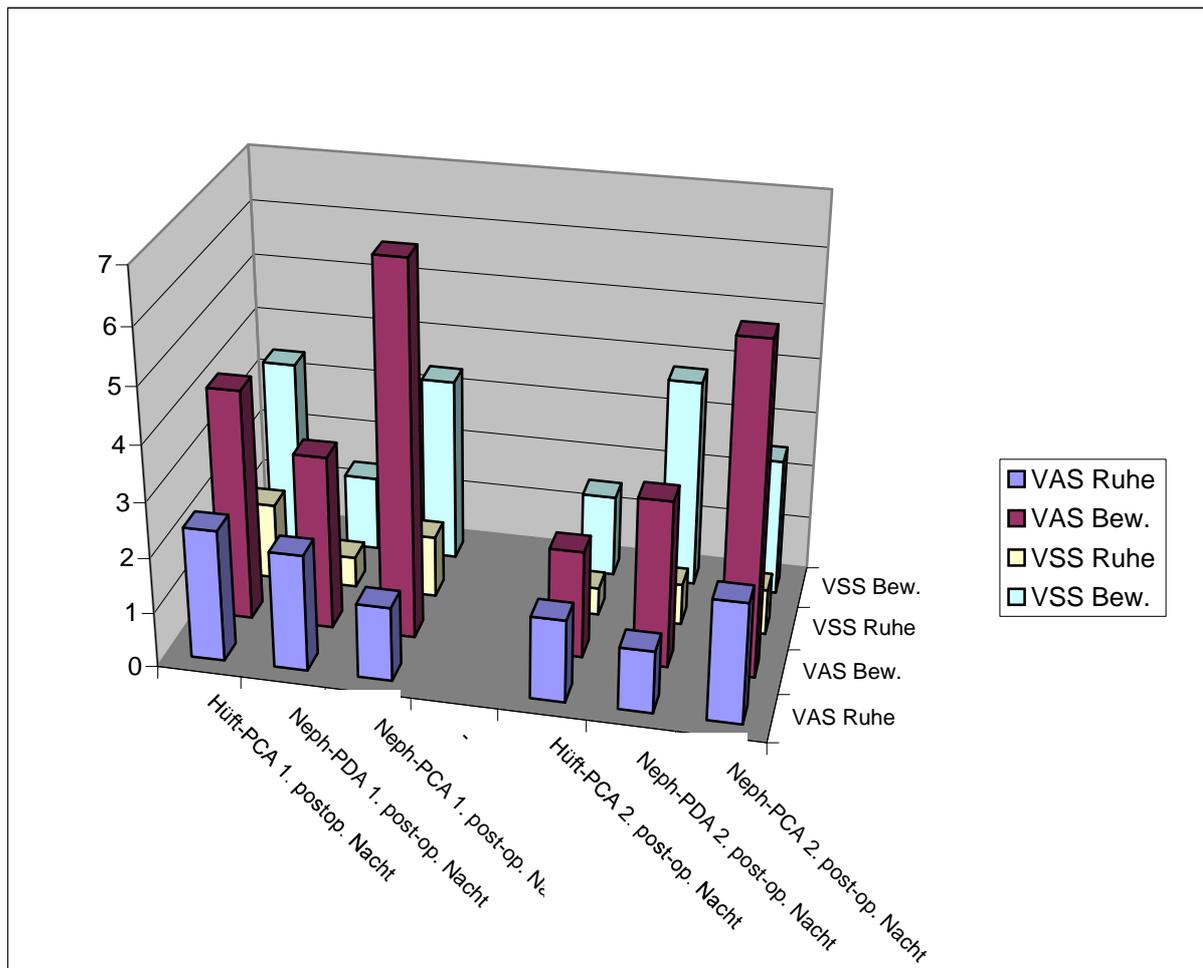
**Abbildung 7:** postoperativer Schmerzverlauf

Tabelle 3: Durchschnittliche segmentale Ausbreitung der thorakalen Periduralanlgese in der ersten und zweiten postoperativen Nacht

<u>Neph-PDA</u>	1. postoperative Nacht (Anfang / Ende)	2. postoperative Nacht (Anfang / Ende)
Obere Begrenzung: - links	T 3-4 / 4-5	T 5 / 7
- rechts	T 3-4 / 5-6	T 6 / 6
Untere Begrenzung: - links	L 1-2 / T 12 – L1	T 11-12 / 11-12
- rechts	L 1-2 / T 12 – L1	T 11-12 / 11-12

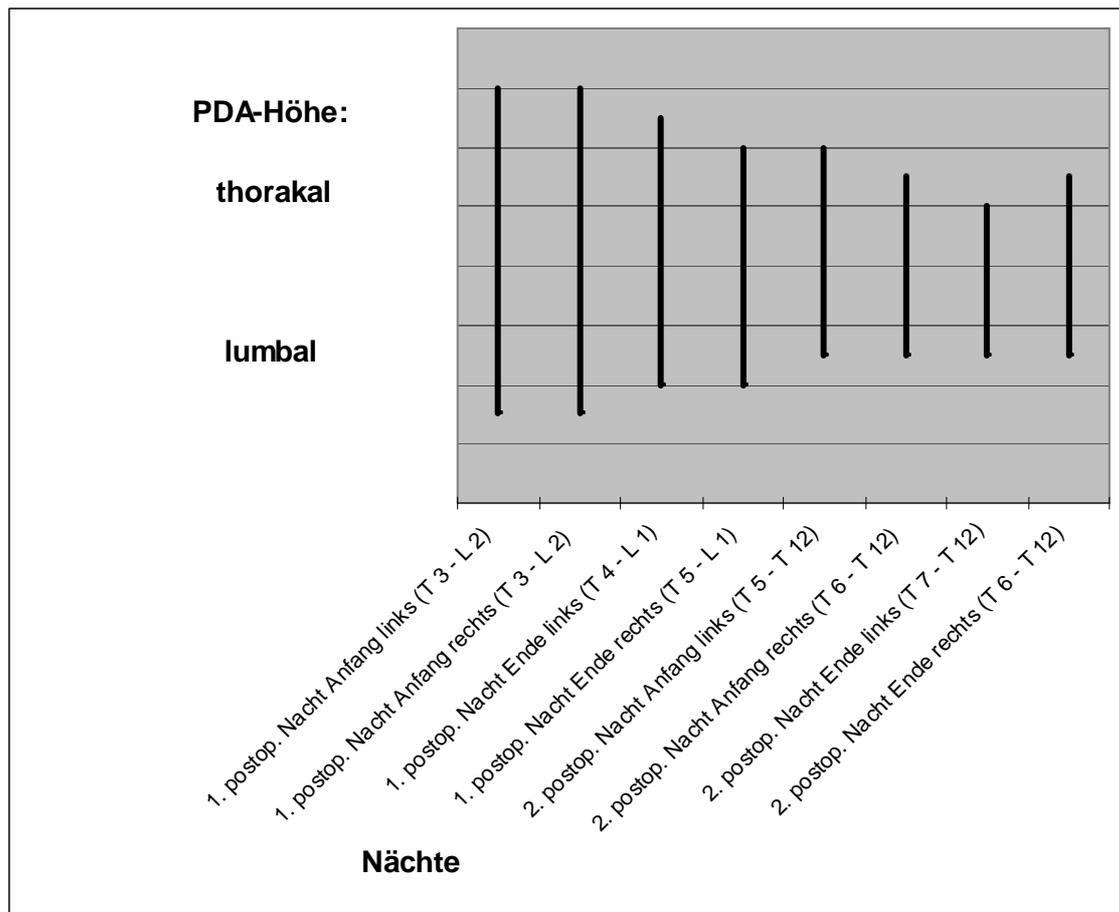


Abbildung 8: PDA-Höhen

2.3.3 Herzfrequenzvariabilität in der präoperativen Nacht und in der ersten und zweiten postoperativen Nacht

Sämtliche Daten der verschiedenen Gruppen (Total, Low, High, Ratio Low/High) werden über die drei Nächte zusammengefasst und dargestellt, um die Verteilungsform innerhalb der einzelnen Powergruppen zu bestimmen. Durch eine univariate Betrachtung lässt sich in allen vier Gruppen eine Normalverteilung festhalten (Abbildung 9).

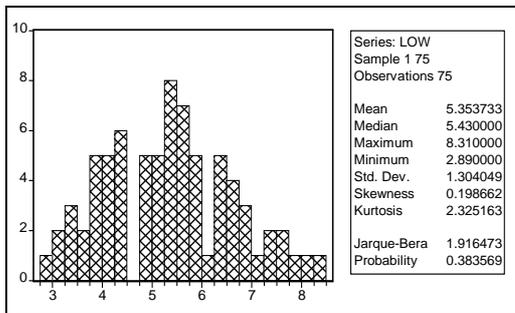


Abbildung 9: Normalverteilung des Powerspektrums der Low Gruppe Sample: 75 Beobachtungen über alle drei Nächte aller Gruppen

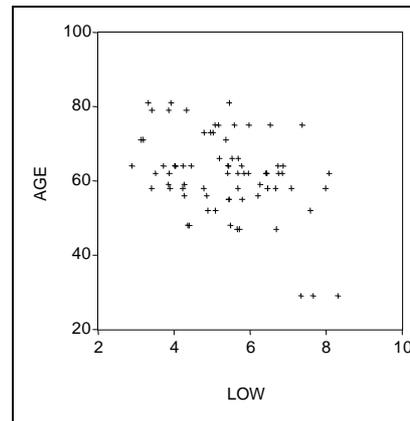


Abbildung 10: Alter: Low

Der Vergleich der Powerspektren der Herzfrequenzvariabilität in den drei konsekutiv untersuchten Nächten (präoperative Nacht, 1. und 2. postoperative Nacht) zeigt im Low Frequency- und High-Frequency-Bereich einen signifikanten Unterschied zwischen der präoperativen Nacht und der zweiten postoperativen Nacht ($p = 0,03$). Der Unterschied zwischen der ersten und zweiten postoperativen Nacht ist mit einem p-Wert von 0,7 nicht signifikant (Tabelle 3, 4 und 5; Abbildung 11-14). Auch der Unterschied zwischen der präoperativen Nacht und der ersten postoperativen Nacht ist mit einem p-Wert von 0,063 nicht signifikant, zeigt jedoch einen deutlichen Trend.

Bei Anwendung der Regressionsanalyse mit Einschluss der Variablen (Interaktionstermen) wie Alter, Hämoglobinwert, O₂-Sättigung oder i.v. PCA-Bolusgabe zeigt das Alter eine signifikante negative Korrelation mit den High-Power-

und Low-Power-Spektren der HRV ($p < 0,05$) (Abbildung 10, 24 und 25; Tabelle 10). Je älter der Patient ist, desto tiefer ist das Powerspektrum. Der Faktor „Alter“ hat damit einen dominanten Einfluss.

Die Powerspektren der Neph-PDA-Gruppe (Total-Power, High-Power und Low-Power-Bereich der HRV) liegen tiefer als die Powerspektren der Neph-PCA-Gruppe. Der Unterschied ist zwar mit $p=0,1$ nur auf dem 10% Niveau verschieden und damit nach den methodischen Vorgaben nicht signifikant, zeigt jedoch einen deutlichen Trend (Abbildung 11, 12 und 13).

In den folgenden drei Tabellen (Tabelle 4, 5, 6) ist die allgemeine Verteilung der Power-spektren für alle Gruppen zusammengestellt.

Tabelle 4: Arithmetisches Mittel der Powerspektren der präoperativen Nacht

<u>präoperative Nacht</u>	Total	Low	High	Ratio Low/High
Hüft-PCA	7.31	6.19	4.96	1.26
Neph-PDA	7.02	6.11	4.66	1.34
Neph-PCA	6.70	5.68	4.62	1.29

Tabelle 5: Arithmetisches Mittel der Powerspektren der 1. postoperativen Nacht

<u>1. postop. Nacht</u>	Total	Low	High	Ratio Low/High
Hüft-PCA	5.89	4.82	3.72	1.30
Neph-PDA	6.05	4.82	3.96	1.22
Neph-PCA	6.77	5.86	4.98	1.18

Tabelle 6: Arithmetisches Mittel der Powerspektren der 2. postoperativen Nacht

<u>2. postop. Nacht</u>	Total	Low	High	Ratio Low/High
Hüft-PCA	6.14	5.04	4.07	1.24
Neph-PDA	5.74	4.55	3.82	1.19
Neph-PCA	6.41	5.45	4.63	1.18

Die Resultate entstammen dem standardisierten Zeitraum zwischen 22:00 Uhr und 06:00 Uhr.

Die nachstehenden Abbildungen (Abbildung 10, 11, 12, 13) zeigen den Verlauf des jeweiligen Powerspektrums über drei Nächte im Vergleich der drei Patientengruppen.

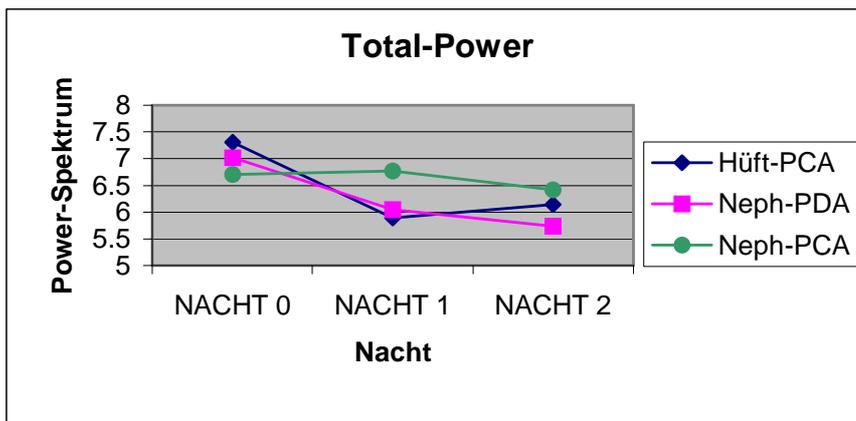


Abbildung 11 Total Power

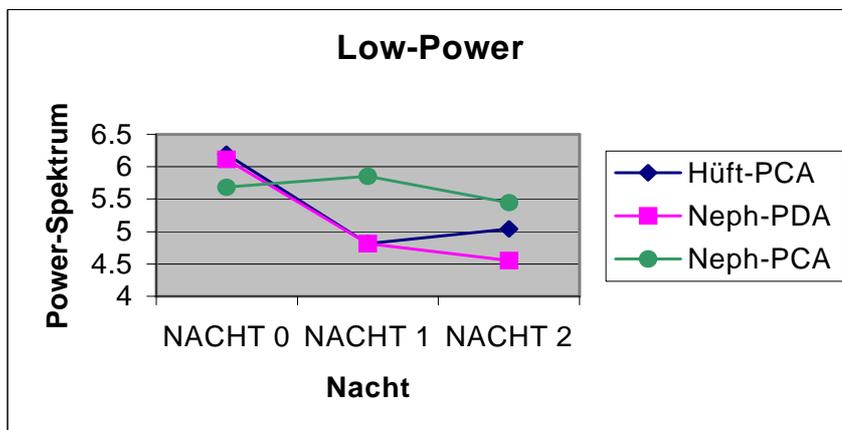


Abbildung 12 Low Power

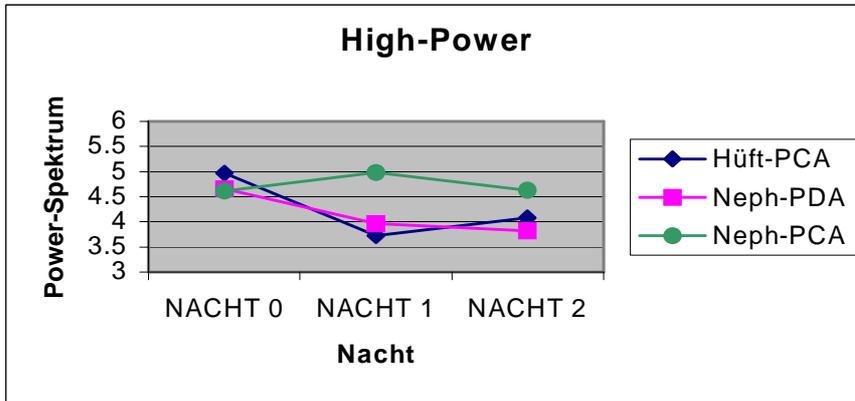


Abbildung 13 High Power

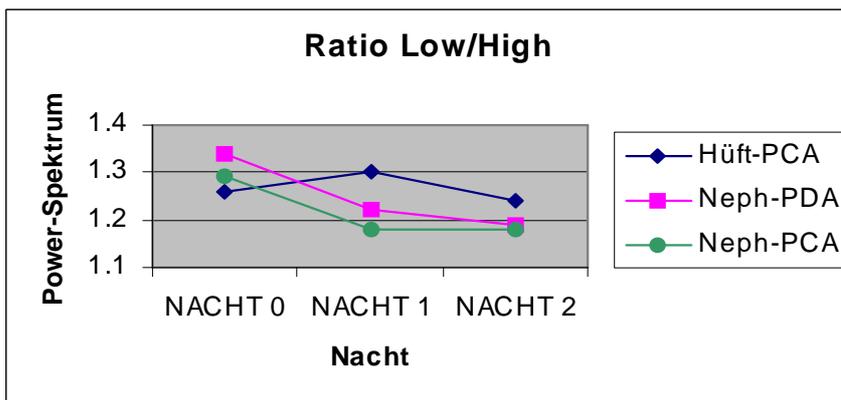


Abbildung 14 Ratio Low/High Power

2.3.2.1 Regressionsanalyse der Verläufe über verschiedene Nächte

Bei Anwendung der Regressionsanalyse ohne Einschluss von Interaktionstermen wie Alter, Hämoglobinwert, O₂-Sättigung oder i.v. PCA-Bolusgabe zeigt der Vergleich der drei aufeinanderfolgenden Nächte im Low- und Highbereich einen signifikanten Unterschied der präoperativen Nacht zur zweiten postoperativen (dritten) Nacht ($p = 0.03$), während sich die erste nicht von der zweiten postoperativen (zweite resp. dritte) Nacht unterscheidet ($p = 0.7$) (Tabelle 4, 5, 6; Abbildung 11, 12, 13, 14).

Auf dem 5%-Niveau ist die präoperative nicht von der ersten postoperativen Nacht zu unterscheiden, jedoch auf dem 10%-Niveau ($p = 0.063$).

Bei Anwendung der Regressionsanalyse mit Einschluss von Interaktionstermen wird die zweite postoperative Nacht der Gruppe nephpda als Referenzbasis für die geschätzten Werte genommen.

Die Regressionsanalyse mit allen erklärenden Variablen zeigt, dass das Alter (auf 5%-Niveau) und die Zugehörigkeit zur Gruppe Hüft-PCA (auf 10%-Niveau) die Regression aller erklärenden Variablen in allen Power Bereichen beeinflusst. Die präoperative Nacht ist von der zweiten postoperativen verschieden, die erste postoperative unterscheidet sich nicht von der zweiten. Die Aussagekraft ist aber gering. Deshalb wird die Regressionsanalyse mit Ausschluss aller nichtsignifikanten Variablen ($p > 20\%$) durchgeführt.

Der Faktor Alter hat allerdings einen dominanten Einfluss. Es gibt einen sogenannten Erste-Nacht-Effekt, einen signifikanten Unterschied zur zweiten postoperativen Nacht. Bei der präoperativen Nacht der Nephrektomierten mit PCA ist dieser nicht so ausgeprägt. Insgesamt sind die PCA-Gruppen von der PDA-Gruppe auf dem 10%-Niveau verschieden.

2.3.4 Untersuchung der postoperativen O₂-Sättigungsabfälle

Nach einer Entsättigung (< 85% SO₂) werden die Werte beim Ereignis, 10 und 20 Minuten danach arithmetisch gemittelt und als Entsättigungsepisode aufgenommen. Folgende Anzahl Sättigungsabfälle werden in den 3 Vergleichsgruppen beobachtet (Tabelle 6).

Tabelle 7: Postoperative Anzahl von Sättigungsabfällen

	präoperative Nacht	1. postoperative Nacht	2. postoperative Nacht
Hüft PCA:	0	8	19
Neph-PDA	0	1	7
Neph-PCA	0	9	0
Hüft PCA: -Durchschnittliche O ₂ -Sättigung	94.9%	90.1%	88.5%

Insgesamt lassen sich 20 Episoden über alle Gruppen und Patienten verteilt mit O₂-Sättigungsabfällen unter 85% zusammenfassen. Nasaler Sauerstoff wurde nur einem Patienten verabreicht.

Wenn diese Episoden durch das verminderte Sauerstoffangebot eine Wirkung auf das kardiale Geschehen ausüben, dann postulieren wir eine Veränderung der Powerspektren mit sich unterscheidenden Werten vom Mittel der Nacht.

Mit einem t-Test wird getestet, ob das Spektrum Mittelwert der ganzen Nacht minus Spektrum nach Auftreten von O₂-Sättigungsabfällen (dLow, dHigh, dTotal, dRatioLow/High) von 0 verschieden sind: Zweistichprobentest für die Differenz arithmetischer Mittel (Welch-Approval).

Für die Bereiche dLow (p = 0.54) und dHigh (p = 0.27) bestehen keine signifikanten Veränderungen. Die Bereiche dTotal (p = 0.07) und dRatio Low/High (p = 0.03) sind jedoch signifikant verschieden (Abbildung 12).

Im Gegensatz dazu sind die Powerspektren im Mittelwert der ganzen Nacht von den Powerspektren nach den einzelnen Entsättigungsperioden nicht verschieden. Die Differenz in allen vier Gruppen zeigt Werte sowohl im negativen als auch im positiven Bereich. Das heisst, die Powerspektren nach Auftreten eines O₂-Sättigungsabfalls sind nicht offensichtlich grösser oder kleiner als im Mittel der Nacht.

Für die Differenzen, die zwischen den Powerspektren nach O₂-Sättigungsabfällen und den mittleren Powerspektren der ganzen Nacht entstehen, lässt die Regressionsanalyse folgende Interpretationen zu, wenn die signifikanten Variablen auf dem 20%-Niveau beibehalten werden:

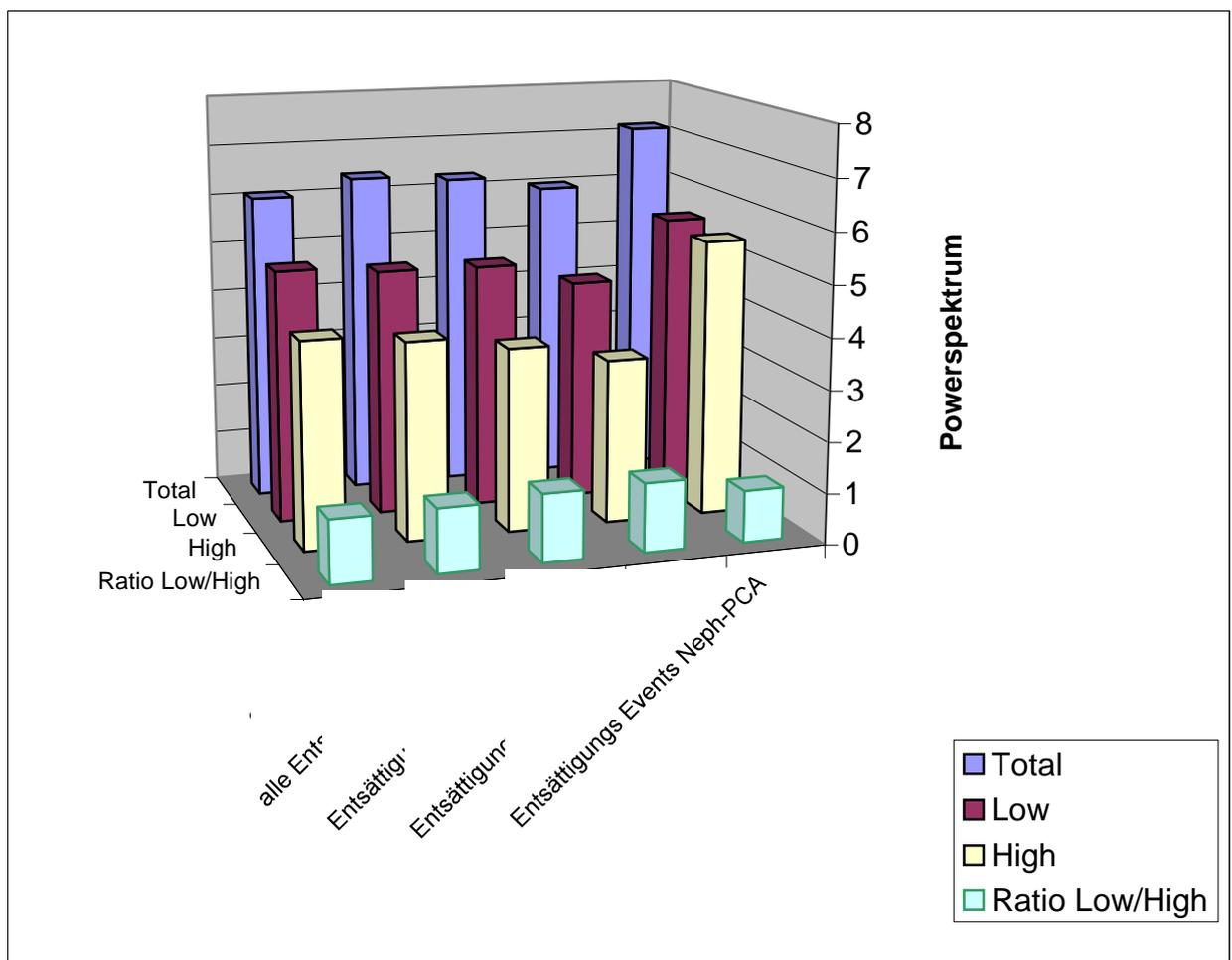


Abbildung 15 postoperative O₂-Sättigungsabfälle: arithmetisch gemittelter Total-, Low-, High- und Ratio High/Low Powerverlauf beider postoperativer Nächte

Der Hämoglobinwert ist im Low Bereich wichtig. Neph-PCA ist von Neph-PDA als Referenzgruppe verschieden. Im High Bereich hat das männliche Geschlecht einen signifikanten Einfluss. Neph-PCA ist von der Neph-PDA Gruppe verschieden (auf 10%-Niveau). Ebenfalls ist Neph-PCA von der Hüft-PCA Gruppe verschieden. Durch die begrenzte Stichprobenzahl ist auch die Zahl der Events beschränkt. Statistisch lässt sich zeigen: Je mehr Events auftreten, desto signifikanter werden die Resultate.

2.3.5 Untersuchung der Powerspektren nach PCA Demands

Alle i.v. PCA Patienten mit Demands werden in die vergleichende Auswertung eingeschlossen. Zwei Mal wird während einer postoperativen Nacht kein Demand verlangt. Insgesamt werden in den beiden postoperativen Nächten bei Hüft-PCA 16 Mal, bei Neph-PCA 12 Mal Demands gezählt. Es handelt sich dabei um 16 Beobachtungen von Männern (8 verschiedene Patienten) und von 12 Beobachtungen von Frauen (7 verschiedene Patientinnen) (vgl. Tabelle 8).

Die nächtlichen Aufzeichnungen zeigen, dass der Schmerzmittelbedarf bei den nephrektomierten Patienten gegenüber den hüftoperierten Patienten leicht vermehrt ist. In der zweiten postoperativen Nacht manifestiert sich jedoch bereits ein Rückgang des Bedarfs in beiden Gruppen (Tabelle 2).

Tabelle 8 Durchschnittliche Anzahl PCA Demands pro Nacht

	pro Patient		in Patientenzahlen			
	1. postop. Nacht	2. postop. Nacht	Männer	<i>Demands</i> 1.+2. <i>postop. Nacht</i>	Frauen	<i>Demands</i> 1.+2. <i>postop. Nacht</i>
Hüft-PCA	7.2	4.2	5	10	4	6
Neph-PCA	11.5	9.3	3	6	3	6

Mittels t-Test sind die nach Demands gemessenen Powerspektren dLow, dHigh, dTotal ausser dRatio Low/High signifikant vom Mittel der Nacht verschieden ($t = 2.26$, $p = 0.03$) (Abbildung 16).

Durch die Regressionsanalyse unter Beibehaltung nur der auf dem 20%-Niveau signifikanten Variablen entstehen unter univariater Betrachtung folgende Interpretationen:

Im Low Bereich sind Hämoglobin ($p = 0.006$) und männliches Geschlecht ($p = 0.007$) signifikant. Im Bereich Total ist eventuell die Konstante Hämoglobin ($p = 0.12$) wichtig, bei der Ratio High/Low ist Hüft-PCA äusserst signifikant.

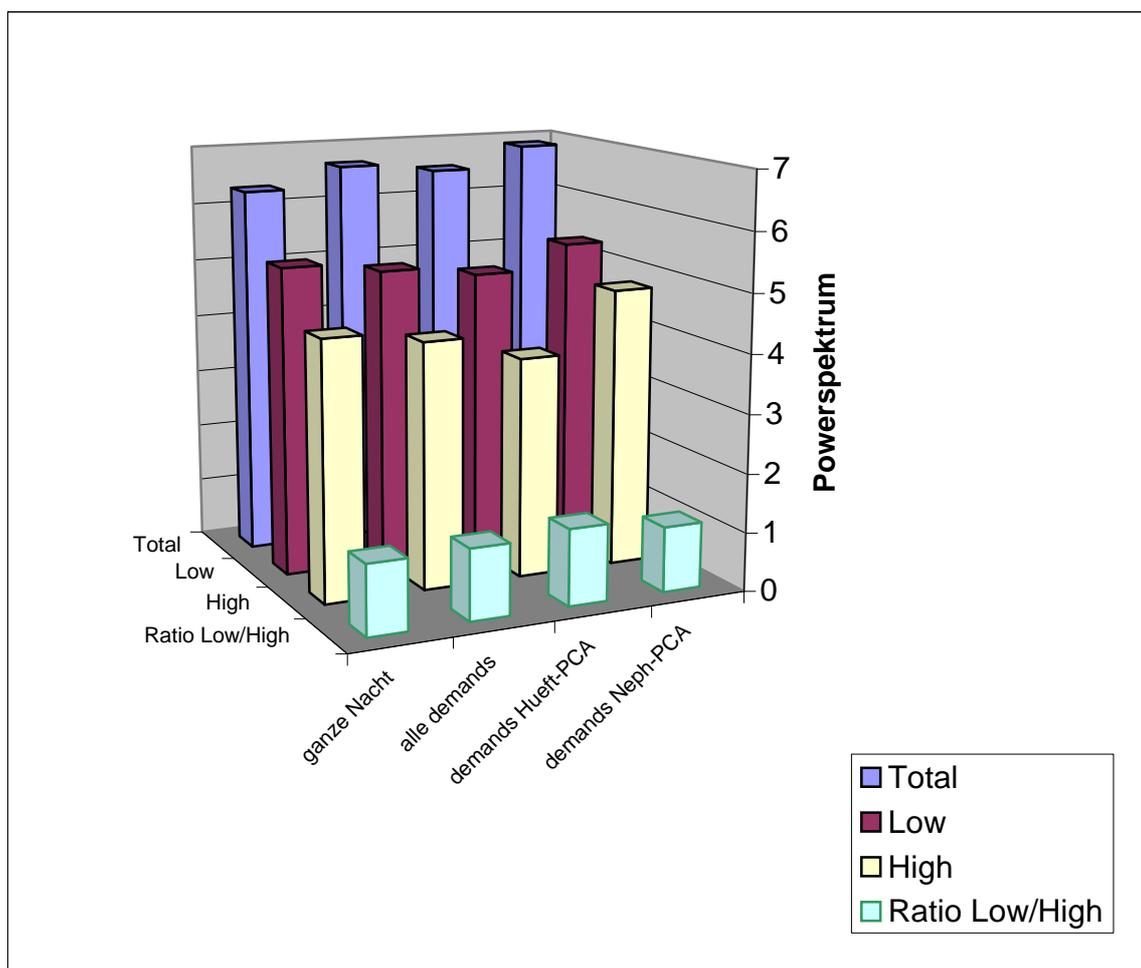


Abbildung 16 PCA Demands: arithmetisch gemittelter Total-, Low-, High- und Ratio High/Low Poververlauf beider postoperativer Nächte

Bei Vergleich der Darstellung der Powerspektren in Abbildung 15 und 16 fallen die gleichsinnigen Veränderungen auf, die einen Zusammenhang zwischen Auswirkungen der PCA-Demands und den Entsättigungsperioden vermuten lassen.

2.3.6 Powerspektren und Hämoglobinwert

Durch die intra- und postoperative Blutung kann es zu einem Hämoglobinabfall kommen. Durch die verminderte Carrierfunktion von Sauerstoff können kardiale Auswirkungen postuliert werden. Im postoperativen Verlauf wurden keine gefährlich niedrigen Hämoglobinwerte beobachtet (Tabelle 9, Abbildung 17).

Tabelle 9: prä- und postoperative Hämoglobinwerte

	Hämoglobin g/dl präoperative Nacht	Hämoglobin g/dl 1. postoperative Nacht	Hämoglobin g/dl 2. postoperative Nacht
Hüft-PCA	102.9	136.9	106.0
Neph-PDA	136.1	110.3	116.0
Neph-PCA	122.3	115.8	120.2

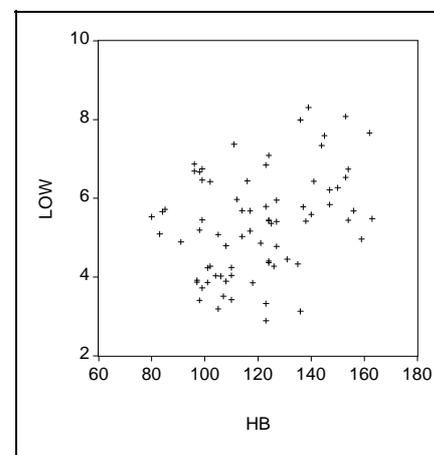
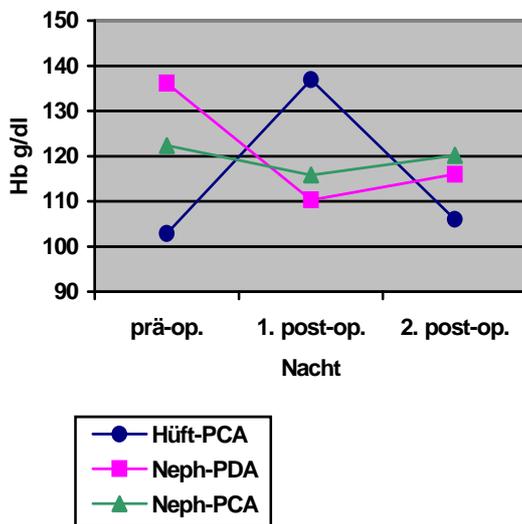


Abbildung 18: Hämoglobin, Low

Abbildung 17: Prä- und postoperativer Hämoglobinverlauf

Die Powerspektren sind positiv mit dem Hämoglobinwert korreliert (Abbildung 18).

2.4 Diskussion

Sowohl die Allgemeinanästhesie als auch die systemischen und locoregionalen **Analgesieverfahren** haben einen profunden **Einfluss auf das autonome Nervensystem**. Deshalb werden in der vorliegenden Untersuchung die beiden häufig gebrauchten Analgesieverfahren, die i.v. PCA-Analgesie mit Morphin und die kontinuierliche thorakale PDA mit Bupivacain und Fentanyl hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die HRV in der ersten und zweiten postoperativen Nacht nach Hüftoperation und Nephrektomien untersucht. Die **thorakale Periduralanalgesie** bewirkt aufgrund der **Sympathikolyse** durch die Lokalanästhesie eine der Ausbreitung entsprechende dermatomale Vasodilatation und eine Blockade des Sympathikus. Im Vergleich dazu wurde bei Patienten die Herzfrequenzvariabilität gemessen, bei denen postoperativ die i.v. PCA angewandt wurde.

Die präoperative Nacht dient für den interindividuellen Vergleich als Kontrolle. Das Hauptergebnis ist, dass der Verlauf der Powerspektren während der zwei ersten postoperativen Nächte im Vergleich zur präoperativen Nacht sowohl für die i.v. PCA Gruppe wie auch für die PDA Gruppe eine Verminderung im Low-, High- und Total-Powerspektrum ergibt, als Hinweis auf eine Reduktion der Aktivität des autonomen Nervensystems.

Im **peri- und postoperativen Bereich** sind sehr viele Einflüsse auf die HRV zu berücksichtigen, die mit dem Zustand des Patienten, seines Alters und Begleiterkrankungen wie Hypertonie und Diabetes mellitus zu tun haben, wie auch mit Herzinsuffizienz und Myokardischämie. Dazu kommt die Beeinflussung durch das Anästhesieverfahren, die Anästhesietiefe und die Medikamente und Methoden für die postoperative Analgesie.

Wird eine thorakale PDA für die postoperative Analgesie benutzt, würde nach traditioneller Sichtweise eine Reduktion der thorakalen sympathischen Aktivität und eine Zunahme der vagalen Aktivität erwartet werden mit entsprechenden Veränderungen in den beiden Gruppen, Neph-PDA und Hüft-PCA. Der Verlauf der **Powerspektren während der zwei postoperativen Nächten** im Vergleich zu der präoperativen Nacht lässt jedoch für beide Gruppen eine Verminderung der HRV im Low-, High- Total-Bereich erkennen. Während das Verhältnis von Low-

Frequency/High-Frequency bei den Hüft-PCA in der ersten postoperativen Nacht anstieg und erst in der zweiten Nacht abfiel zeigten die beiden Gruppen Neph-PCA und Neph-PDA schon in der ersten Nacht einen Abfall (Abbildung 11). Untersuchungen von Marsch et al.⁶³ und Backlund et al.⁷ fanden ebenfalls eine Reduktion der Powerspektren der HRV inklusive des Verhältnis von High- Frequency zu Low-Frequency um zwei Drittel. Dabei konnte kein Unterschied zwischen einer Spinalanästhesie für den Hüftersatz und einer Allgemeinanästhesie mit Isofluran und Opiaten während der folgenden fünf Tagen gefunden werden. Sie schliessen daraus, dass allgemein **nach Operationen der Einfluss des Sympathikus auf den Sinusknoten vermindert** ist und dass eine Art reversibles funktionelles „uncoupling“ zwischen den sympathischen Zentren und dem Sinusknoten erfolgt.

Im Einzelnen betrug die Verminderung der Powerspektren in unserer Studie für die Gruppe der Hüftoperierten (Spinalanästhesie mit postoperativer i.v. PCA) im Low-Frequency-Bereich 22 %. Dieser Bereich entspricht mehrheitlich der sympathischen Aktivität. Der High-Frequency-Bereich, der eher dem parasympathischen Bereich entspricht, war um 25% reduziert und der Gesamtfrequenzbereich um 20%. Dies ist deutlich weniger als bei Marsch et al.⁶³, wo die Reduktion ca. 60% betrug.

Die **direkten, akuten Auswirkungen einer neuroaxialen Blockade im lumbalen Bereich** auf die HRV haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Nach traditioneller Lehre kommt es nach einer lumbalen Sympathikusblockade kompensatorisch zu einer erhöhten Sympathikusaktivität im nicht geblockten, thorakalen Bereich, so dass bis zu einer segmentalen Blockade im unteren thorakalen Bereich der periphere Gesamtwiderstand unverändert ist. Entsprechend würde bei Messung der HRV eine erhöhte sympathische Aktivität mit Anstieg des Low-Frequenzbandes und einer entsprechenden Erhöhung der Ratio Low-Frequency zu High- Frequency (LF/HF Ratio) erwartet werden. In der postoperativen Phase hat Marsch et al.⁶³ nach einer isobaren Spinalanästhesie für Hüfteingriffe eine unveränderte LF/HF Ratio gefunden. Auch in dieser Studie wurde nach Hüft-OP nur eine leichte Zunahme der LF/HF Ratio in der ersten postoperativen Nacht gefunden, die sich in der zweiten postoperativen Nacht wieder normalisierte (Abbildung 14). Die von Introna et al.⁶³ beobachteten Veränderungen nach einer hyperbaren Spinalanästhesie zeigen bis zu einer segmentalen Blockade der unteren und mittleren thorakalen Segmente eine Zunahme der Low-Frequency /High-Frequency Ratio, die

bei einem weiter kranial fortschreitendem Block auf T1-2 wieder auf den Kontrollwert zurückgeht. Warum die Ratio nicht unterschritten wurde, hängt wahrscheinlich mit der Reduktion des Gesamtpowerspektrum um ca. 60 % und mit der durch die Blutdruckabnahme bedingte Barorezeptorantwort zusammen. Auch in einer neuen Untersuchung von Tanaka et al.⁹⁷ führte eine lumbale Epiduralanästhesie mit einem segmentalen Niveau von T11 – 5 zu einem leicht, aber signifikant erhöhtem Low-Frequency/High-Frequency Verhältnis als Ausdruck einer sympathischen Prädominanz. Aus den Untersuchungen wird deutlich, dass die Intensität der neuralen Blockade neben der segmentalen Ausbreitung für das Ausmass der Veränderungen entscheidend ist. Eine isobare Spinalanästhesie mit einer geringen kranialen Intensität und eine epidurale Blockade haben eine geringere Blockadeintensität als eine hyperbare Spinalanästhesie.

Dass die **Blockadeintensität bei gleichem sensorischem Niveau** unterschiedlich ist, wird auch in der Untersuchung von Introna et al.⁴² deutlich: Diejenigen Patienten, die keine Veränderung der HRV zeigten trotz ausreichendem Niveau, benötigten wegen der fehlenden Blockintensität eine Allgemeinanästhesie. Die zur postoperativen Analgesie benutzten Lokalanästhetikakonzentrationen sind meistens relativ tief um Wirkungen auf die Motorik zu vermeiden. Die geringen Veränderungen in der Neph-PDA-Gruppe (0,125% Bupivacain) mögen dadurch zum Teil erklärt werden.

Während die High-Frequency und Low-Frequency Spektren in unserer Studie den oben beschriebenen Abfall gegenüber der präoperativen Nacht in ähnlichem Ausmass zeigten, war das Verhältnis Low/High-Frequency in der ersten Nacht gegenüber der präoperativen Nacht erhöht und verminderte sich erst in der zweiten postoperativen Nacht. In der postoperativen Phase ist dies wahrscheinlich auch der Ausdruck der schmerzbedingt erhöhten Katecholaminausschüttung und der **postoperativen neuro-endokrinen Reizantwort**.

Wenn dazu die Verminderung der Powerspektren in der Gruppe der Patienten mit Nephrektomie unter Allgemeinanästhesie (postoperativ i.v. PCA; Neph-PCA) und der Gruppe mit Allgemeinanästhesie in Kombination mit thorakaler PDA (postoperative Analgesie mit PDA; Neph-PDA) verglichen werden, ergab sich ein differenzierteres Bild. Nephrektomien sind schmerzhaft Eingriffe, so dass in der Neph-PCA-Gruppe

postoperativ eine hohe schmerzbedingte Katecholaminausschüttung und eine starke neuroendokrine Reizantwort erwartet wird, die durch die i.v. PCA mit Morphin wahrscheinlich nur mässig beeinflusst werden kann. Im Gegensatz dazu würde bei der Neph-PDA-Gruppe postoperativ eher eine geringere schmerzbedingte Katecholaminausschüttung und neuro-endokrine Reizantwort erwartet werden. Tatsächlich zeigen die Hüft-PCA Gruppe und die Neph-PCA Gruppe ein diskordantes Verhalten: Während in der ersten postoperativen Nacht die Hüft-PCA-Gruppe und die Neph-PDA Gruppe sowohl in bezug auf die Abnahme der Total Power wie auch in bezug auf die Abnahme des Low-Power und High-Power Spektrums fast identische Werte aufweisen (Abbildung 12 und 13), nahmen diese Werte in der Neph-PCA-Gruppe zu, um dann in der zweiten postoperativen Nacht tendenzmässig wieder abzunehmen. Dies könnte so interpretiert werden, dass die präoperativ eingeleitete neuroaxiale Blockade sowohl bei der Hüft-PCA-Gruppe wie auch bei der Neph-PDA-Gruppe eine Reduktion der Powerspektren auslöst, die von der Art der postoperativen Analgesie unabhängig ist und nur durch die einmal erfolgte neuroaxiale Blockade ausgelöst wird. Da es in der Literatur keine postoperative Langzeitanalyse nach thorakaler PDA gibt, müssen diese Befunde mit den Untersuchungen von Marsch bei der isobaren Spinalanästhesie verglichen werden. Während in unserer Untersuchung kleine, aber tendenzmässig klare Unterschiede zwischen Neph-PDA und Neph-PCA gefunden wurden, konnte Marsch et al.⁶³ keine Unterschiede zur Allgemeinanästhesie feststellen.

Während sich die vorherigen Überlegungen zur HRV grösstenteils auf lumbale neuroaxiale Blockaden bezogen haben, würde bei einer thorakalen Periduralanästhesie, wie sie hier für die Nephrektomie und für die postoperative Analgesie verwendet wurde, eine stärkere Reduktion der kardialen sympathischen Innervation bei gleichzeitiger Erhöhung der vagalen Aktivität erwartet werden. Entsprechend würde man eine Abnahme der Low-Power-Spektren und eine Zunahme der High-Power-Spektren sehen. In unserer Studie fand sich zwar als **Ausdruck der Abnahme der sympathischen Aktivität** eine Reduktion der Gesamtpowerspektren wie auch eine ausgeprägte Reduktion der LF-Spektren, jedoch waren die HF-Spektren als Ausdruck der parasympathischen Aktivität ebenfalls reduziert, wenn auch nicht so stark. Deshalb konnte nur eine leichte Abnahme der LF-/HF Ratio registriert werden. Die Abnahme der parasympathischen Aktivität bei einer thorakalen PDA ist unerwartet, entspricht jedoch auch neueren Untersuchungen.⁹⁴ Neben der Abnahme der HF-

Spektren wird eine Reduktion der Barorezeptorkontrolle der Herzfrequenz beobachtet, ohne dass der genaue Mechanismus bisher geklärt werden konnte. Testung der Barorezeptorantwort unter thorakaler Epiduralanästhesie in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie konnte zeigen, dass die kardioakzessorische Wirkung bei einer durch Nitroglycerin induzierten Hypotonie unter thorakaler PDA mit 0,25% und 0,5% Bupivacain reduziert ist, die verlangsamende Wirkung bei einem durch Phenylephrin induzierten Blutdruckanstieg jedoch erhalten bleibt.³⁵ Introna et al. interpretieren diese Diskrepanz mit der Feststellung, dass eine Sympathektomie des Herzens allein nicht in einer vagalen Dominanz resultiert, sondern dass die vagale Dominanz nur existiert, wenn neben der Sympathikus-blockade auch eine vagale Stimulation stattfindet.⁴³ In unserer Studie war das segmentale Niveau postoperativ auf Th 3 –L1 (Tabelle 2) limitiert; dies hatte trotz der niedrigen Konzentration von 0,125% Bupivacain einen Einfluss auf die sympathische Innervation mit Abnahme der Low-Frequency-Spektren und lässt vermuten, dass bei einem Blutdruckabfall die durch den Baroreflex ausgelöste Kompensation ungenügend sein könnte.

Das **Alter** beeinflusst das Powerspektrum: Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität als physiologischer Effekt des Alterns muss ebenfalls bei der Risikostrategiebeurteilung mitberücksichtigt werden.^{46,55,93} Auf einem 10%-Niveau unterscheiden sich die zusammengefassten Gruppen der Periduralanalgesie und PCA bei Powerspektren Low, High, Total. Die Anzahl der Tiefschlafperioden verringert sich mit zunehmendem Alter. Dies verschlechtert die nächtlich gesteigerte vagale Aktivität. Mechanische Atmungsanpassung im Schlaf begünstigt die High Frequency Oszillation der RR Intervalle während des non-REM Schlafes.²²

Nach **Sättigungsabfällen unter 85 % SO₂** zeichnen sich in den Bereichen Low und High keine signifikanten Unterschiede zum übrigen Mittel der Nacht aus. Es fällt jedoch auf, dass männliches Geschlecht und tiefer Hämoglobinwert einen dominierenden Einfluss auf das Auftreten ausüben. Die Physiologie der koronaren Sauerstoffausschöpfung läuft als ein optimierter Vorgang und wird über die Perfusion reguliert. Eine koronare Herzkrankheit als Gefahrenzeichen signalisiert komplexe pathologische und physiologische Veränderungen, die eine Perfusion nur noch bedingt steigern lassen können. Dworschak zeigt in einer perioperativen Untersuchung auf, dass speziell der High-Frequency Bereich, der parasympathisch dominierte Raum, gegenüber den übrigen Parametern abfallen muss, wenn bei Koronarikern eine silent

myocardial Ischemia auftritt.²⁵ Inzidenz und Schwere der Ischämien nehmen besonders nach chirurgischen Eingriffen zu. Der Quotient Low-Frequency/High-Frequency beginnt sich bereits 30 Minuten vor einer ischämischen Periode bei kardial stabilen Koronarpatienten zu vergrössern und kann deshalb als Warnsignal interpretiert werden. 10 Minuten vor der Ischämie nimmt v. a. die High Frequency an Wert ab, verglichen mit einer entsprechenden Baseline in der unauffälligen Beobachtungs-/Vergleichsperiode.

Im Gegensatz zu den Entsättigungsevents sind die Episoden nach **Demands bei der i.v. PCA** statistisch signifikant verschieden zum Mittel der Nacht in den Bereichen Low, High, Total. Nach Ireland trägt das verwendete Morphin nicht zur Veränderung bei.⁴⁴ Im Low Bereich haben Hämoglobin und Geschlecht einen bedeutenden Einfluss. Im nicht signifikanten Ratio Low/High-Bereich steigt der Quotient deutlich stärker an als bei den Nierenpatienten. Die Powerspektren der zum Zeitpunkt der Demands gemessenen Werte inklusiv der folgenden Periode von zwanzig Minuten kommen für den Low Bereich 4% und für den High Bereich ebenfalls 4% tiefer zu liegen als die gesamten nächtlichen entsprechenden Spektren. Die Unterschiede sind signifikant ($p < 0.03$). Der Zustand des Schmerzes löst durch den nächsten Analgesiebolus den umgekehrten beruhigenden Effekt auf die Gesamtkörpersituation aus.

1.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann deshalb festgestellt werden, dass bei allen drei Gruppen ein klarer Unterschied zwischen der präoperativen Nacht und den beiden postoperativen Nächten besteht mit einer deutlichen Abnahme der Low-, High- und Gesamtspektren, wobei sich tendenzmässig nicht so sehr die postoperativen Analgesieverfahren, sondern die intraoperative Anwendung eines neuroaxialen Verfahrens als determinierender Faktor zeigt. Ein Grund dafür mögen die niedrig konzentrierten Lokalanästhetikalösungen sein. PCA-Boli reduzieren die Powerspektren und zeigen damit indirekt die günstige Wirkung einer postoperativen Analgesie. Im Alter ist die HRV reduziert und muss deshalb bei solchen Untersuchungen mit in Betracht gezogen werden.

3 Anhang Statistik

3.1 Patientenselektion

3.1.1 Grundlegende Variablen

zu erklärende Variablen:

Total	Spektrum 0.01-1.00
Low	Spektrum 0.04-0.15
High	Spektrum 0.15-0.40
Ratio Low/High	Verhältnis von Low/High

Regressoren:

age	Patientenalter in Jahren (> 75 LJ = 1, ansonsten = 0)
hb	Hämoglobinwert g% (< 100 g% = 1, ansonsten = 0)
hueftpca	Dummyvariable für Hüftoperation mit PCA (d. h. diese Variable hat in solchen Fällen den Wert 1, sonst 0)
hueftn1	Interaktions-Dummyvariable (1 für Hüftoperation und präoperative Nacht, sonst 0)
hueftn2	Interaktions-Dummyvariable (1 für Hüftoperation und 1. postoperative Nacht, sonst 0)
nephpdan1	Interaktions-Dummyvariable (1 für Nierenoperation u. präoperative Nacht, sonst 0)
nephpdan2	Interaktions-Dummyvariable (1 für Nierenoperation u. 1. postoperative Nacht, sonst 0)
nephpda	Dummyvariable für Nierenoperation mit PDA
nigh1	Dummyvariable für präoperative Nacht
nigh2	Dummyvariable für 1. postoperative Nacht
sex	Dummyvariable für das Geschlecht (1 = Mann, 0 = Frau)
so2	Dummyvariable für das Auftreten von einem oder mehreren Fälle von O ₂ -Untersättigung.

Als Referenzgruppe gelten die Männer von nephpca und 2. postoperativer Nacht ohne Auftreten von O₂-Entsättigung.

3.1.2 Gruppeneinteilung

Durch den Scatterplot begründet sich optisch keine Notwendigkeit zur Datentransformation in eine logarithmische, nichtlineare Art. Alle vier zu erklärenden Variablen sind negativ mit dem Alter korreliert. Diese Tendenz wird durch einen jungen Patienten zusätzlich verstärkt. Der Hämoglobinwert ist positiv mit den vier zu erklärenden Variablen korreliert.

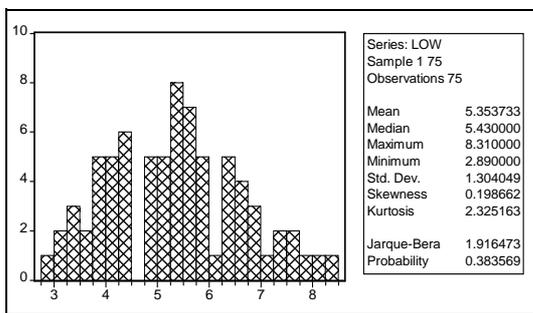


Abbildung 19 Low

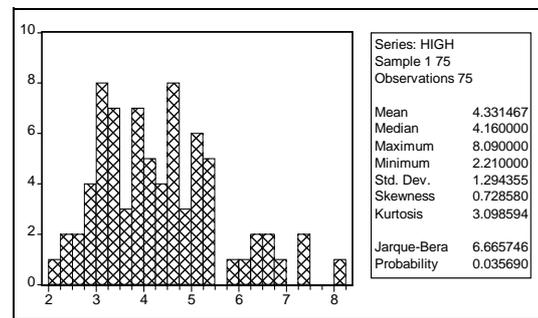


Abbildung 20 High

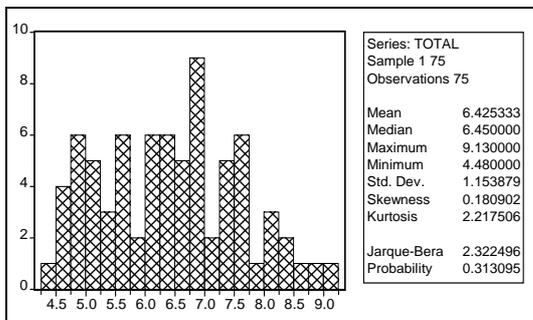


Abbildung 21 Total

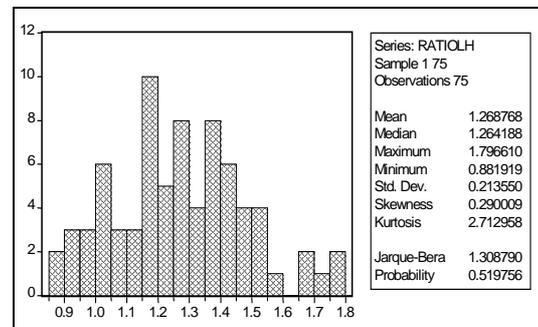


Abbildung 22 Ratio Low/High

3.1.3 Patientenalter

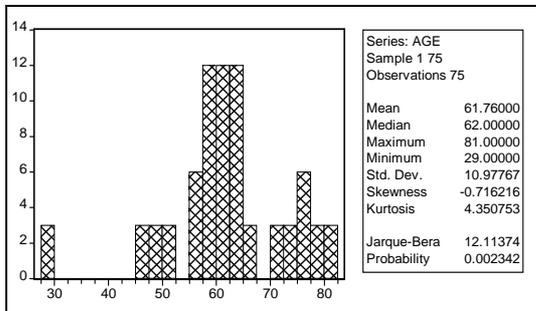


Abbildung 23 Patientenalter

Die statistische Schätzung soll einen optimalen Fit erhalten. Zu diesem Zweck kann eine logarithmische Angleichung angewandt werden. Der Scatterplot des Patientenalters und den vier zu erklärenden Variablen wird dafür zum Ausschluss einer Transformation dargestellt.

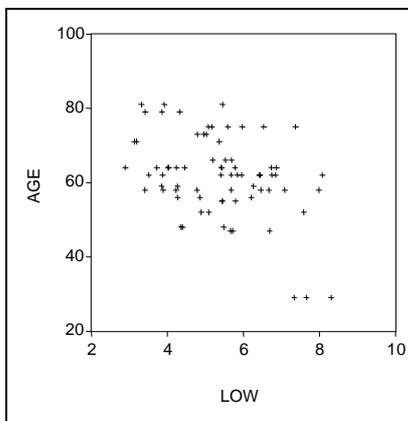


Abbildung 24 Low

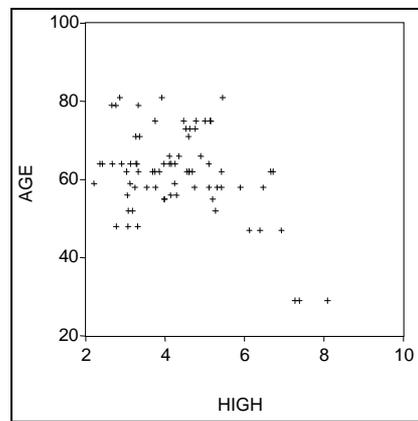


Abbildung 25 High

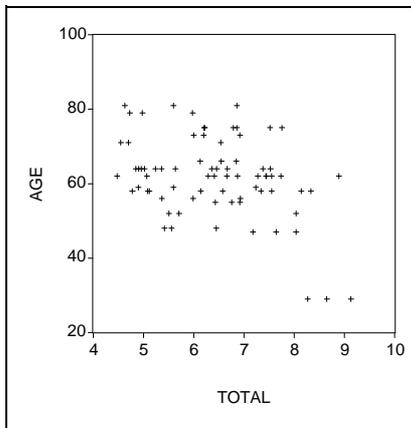


Abbildung 26 Total

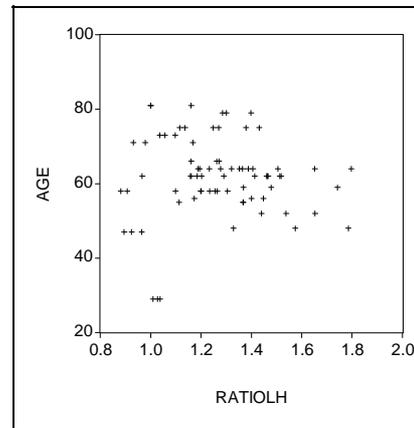


Abbildung 27 Ratio Low/High

Es drängt sich offensichtlich keine Transformation der Daten auf. Alle vier zu erklärenden Variablen scheinen negativ mit dem Alter korreliert zu sein. Diese Tendenz wird durch einen jungen Patienten noch verstärkt.

3.1.4 Hämoglobin

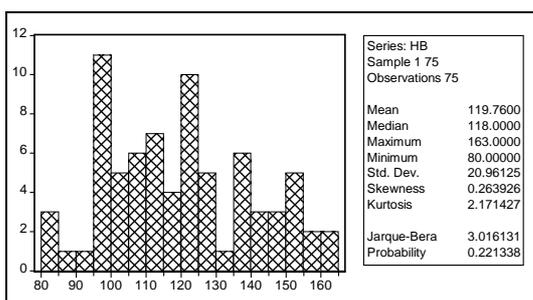


Abbildung 28 Hämoglobin, Sample 75

Auch der Hämoglobinwert kann nicht linear mit den vier zu erklärenden Variablen korreliert sein. Der Ausschluss einer Datentransformation erfolgt analog wie oben:

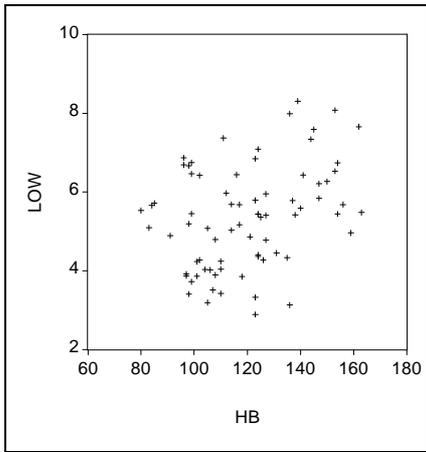


Abbildung 29 Low

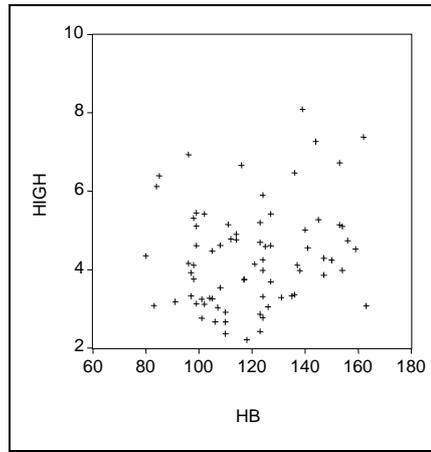


Abbildung 30 High

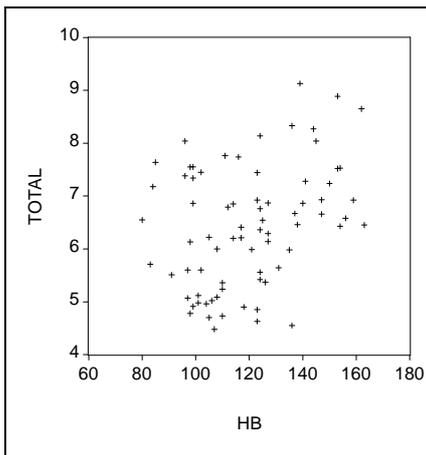


Abbildung 31 Total

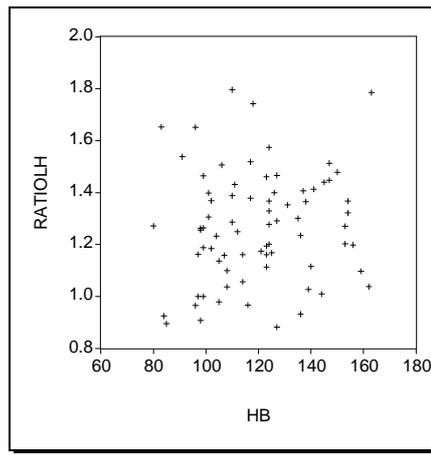


Abbildung 32 Ratio Low/High

Der Hämoglobinwert scheint mit allen vier zu erklärenden Variablen positiv korreliert zu sein. Wiederum drängt sich optisch keine Datentransformation auf.

3.2 Regressionsanalyse der Powerspektren der einzelnen Gruppen und verschiedenen Nächten

Die folgende Tabelle (Tab. 10) enthält die Korrelation zwischen den verschiedenen Variablen auf der Referenzbasis Neph-PCA. Sie gibt Aufschluss über die Grösse des Fehlers, wenn einzelne Variablen nicht miteinbezogen werden. Insbesondere kann der Nichteinschluss des Alters das Resultat beeinflussen.

Tabelle 10 Variablenkorrelation auf Referenzbasis Neph-PCA

	AGE	HB	HUEFTPCA	NEPHPDA	SEX	SO2
AGE	1	-0.16816	0.384877	-0.09813	-0.25758	0.151527
HB	-0.16816	1	-0.17621	0.037996	0.207578	-0.21316
HUEFTPCA	0.384877	-0.17621	1	-0.61237	0	0.184637
NEPHPDA	-0.09813	0.037996	-0.61237	1	0.102062	-0.13819
SEX	-0.25758	0.207578	0	0.102062	1	0.184637
SO2	0.151527	-0.21316	0.184637	-0.13819	0.184637	1

3.2.1 Regression ohne Einschluss von Interaktionstermen

Tabelle 11 Low Bereich

LS // Dependent Variable is LOW
Sample: 1 75
Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	7.377512	1.328635	5.552699	0.0000
AGE	-0.052708	0.014132	-3.729732	0.0004
HB	0.006834	0.008498	0.804256	0.4241
HUEFTPCA	0.360249	0.388325	0.927698	0.3569
NEPHPDA	-0.198327	0.361617	-0.548445	0.5852
NIGHT1	0.916674	0.420974	2.177507	0.0330
NIGHT2	0.121788	0.320479	0.380019	0.7052
SEX	-0.032017	0.301431	-0.106215	0.9157
SO2	0.050164	0.348745	0.143841	0.8861
R-squared	0.333049		Mean dependent var	5.353733
Adjusted R-squared	0.252206		S.D. dependent var	1.304049
S.E. of regression	1.127677		Akaike info criterion	0.352486
Sum squared resid	83.92926		Schwarz criterion	0.630585
Log likelihood	-110.6386		F-statistic	4.119718
Durbin-Watson stat	1.541892		Prob(F-statistic)	0.000495

Das obere Ende der Verteilung der Residuen ist dicker als das untere Ende

(Skewness > 0). Die beiden Enden der Verteilung sind etwas dünner als die Enden einer Normalverteilung (Kurtosis < 3). Die Annahme der Normalverteilung der Residuen kann nicht abgelehnt werden (Prob. > 0.05).

Tabelle 12 High Bereich

LS // Dependent Variable is HIGH
Sample: 1 75
Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	7.530723	1.397278	5.389565	0.0000
AGE	-0.053890	0.014862	-3.625982	0.0006
HB	8.59E-05	0.008937	0.009610	0.9924
HUEFTPCA	0.133045	0.408388	0.325780	0.7456
NEPHPDA	-0.301904	0.380300	-0.793859	0.4301
NIGHT1	0.685006	0.442724	1.547255	0.1266
NIGHT2	-0.000456	0.337037	-0.001352	0.9989
SEX	-0.124423	0.317004	-0.392496	0.6960
SO2	0.077330	0.366763	0.210845	0.8337
R-squared	0.251264		Mean dependent var	4.331467
Adjusted R-squared	0.160508		S.D. dependent var	1.294355
S.E. of regression	1.185938		Akaike info criterion	0.453234
Sum squared resid	92.82559		Schwarz criterion	0.731333
Log likelihood	-114.4167		F-statistic	2.768565
Durbin-Watson stat	1.185865		Prob(F-statistic)	0.010585

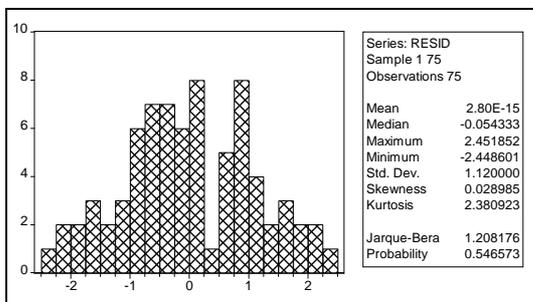


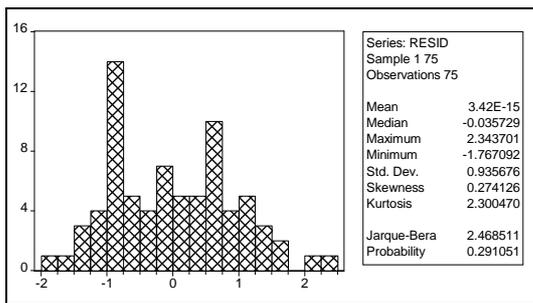
Abbildung 33 Residuen

Die Nullhypothese von normalverteilten Residuen kann nicht verworfen werden (Abb. 33). Das höhere Alter beweist wiederum einen signifikanten Einfluss. Alle drei Nächte erscheinen nun nicht signifikant voneinander verschieden. Die einzelnen Gruppen sind ebenfalls nicht unterschiedlich. Die Erklärungskraft insgesamt ist jedoch geringer als bei Low (adjustiertes $R^2 = 0.16$).

Tabelle 13 Total Bereich

LS // Dependent Variable is TOTAL
 Sample: 1 75
 Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	8.162606	1.167321	6.992595	0.0000
AGE	-0.047247	0.012416	-3.805266	0.0003
HB	0.005875	0.007466	0.786939	0.4341
HUEFTPCA	0.431772	0.341178	1.265536	0.2101
NEPHPDA	-0.064893	0.317712	-0.204252	0.8388
NIGHT1	0.871404	0.369862	2.356024	0.0215
NIGHT2	0.113869	0.281569	0.404407	0.6872
SEX	-0.027040	0.264833	-0.102103	0.9190
SO2	0.058227	0.306403	0.190034	0.8499
R-squared	0.342447		Mean dependent var	6.425333
Adjusted R-squared	0.262744		S.D. dependent var	1.153879
S.E. of regression	0.990762		Akaike info criterion	0.093605
Sum squared resid	64.78624		Schwarz criterion	0.371704
Log likelihood	-100.9306		F-statistic	4.296518
Durbin-Watson stat	1.382172		Prob(F-statistic)	0.000334

**Abbildung 34** Residuen

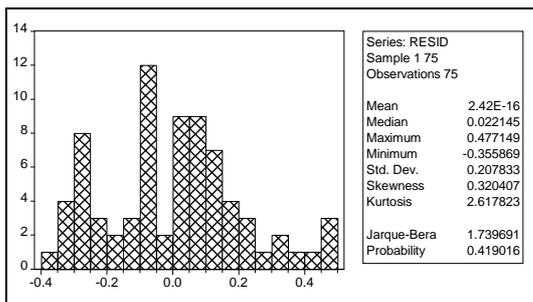
Die Nullhypothese von normalverteilten Residuen kann nicht verworfen werden (Abb. 34). Die Resultate sind analog den Ergebnissen im Low-Bereich.

Tabelle 14 Ratio Low/High

LS // Dependent Variable is RATIOLH
 Date: 11/30/97 Time: 21:54
 Sample: 1 75
 Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	1.074492	0.259286	4.144035	0.0001
AGE	-0.000213	0.002758	-0.077411	0.9385
HB	0.001005	0.001658	0.606138	0.5465
HUEFTPCA	0.063453	0.075783	0.837300	0.4054
NEPHPDA	0.024516	0.070570	0.347399	0.7294
NIGHT1	0.022390	0.082154	0.272541	0.7861
NIGHT2	0.016968	0.062542	0.271298	0.7870
SEX	0.059635	0.058825	1.013776	0.3144
SO2	0.014899	0.068058	0.218918	0.8274

R-squared	0.052821	Mean dependent var	1.268768
Adjusted R-squared	-0.061988	S.D. dependent var	0.213550
S.E. of regression	0.220069	Akaike info criterion	-2.915462
Sum squared resid	3.196404	Schwarz criterion	-2.637363
Log likelihood	11.90943	F-statistic	0.460079
Durbin-Watson stat	1.257712	Prob(F-statistic)	0.879639

**Abbildung 35** Residuen

Die Nullhypothese von normalverteilten Residuen kann nicht verworfen werden (Abb. 35). Keine der Variablen vermag Ratio Low/High zu erklären. Auch können die beiden Gruppen HueftPCA und NephPDA sowie Night1 (präoperative Nacht) und Night2 (1. postoperative Nacht) nicht voneinander verschieden sein, da ihr jeweiliger Abstand voneinander geringer ist als von der Referenzgruppe.

3.2.2 Regression mit Einschluss von Interaktionstermen

Es werden nun noch folgende Interaktionsterme eingeschlossen:

hueftn1	Interaktions-Dummyvariable (1 für Hüftoperation und präoperative Nacht, sonst 0)
hueftn2	Interaktions-Dummyvariable (1 für Hüftoperation und 1. postoperative Nacht, sonst 0)
nephpcan1	Interaktions-Dummyvariable (1 für Niere-PCA und präoperative Nacht, sonst 0)
nephpcan2	Interaktions-Dummyvariable (1 für Niere-PCA und 1. postoperative Nacht, sonst 0)

+ evtl. (bei Umcodierungen)

nephpdan1	Interaktions-Dummyvariable (1 für Niere-PDA und präoperative Nacht, sonst 0)
nephpdan2	Interaktions-Dummyvariable (1 für Niere-PDA und 1. postoperative Nacht, sonst 0)

Die Referenzbasis für die geschätzten Werte ist nun also die 2. postoperative Nacht der Gruppe nephpda. Die präoperative Nacht der Gruppe nephpda entspricht demnach einer 1 in der Dummyvariablen night1, die 1. Nacht der Gruppe nephpda entspricht einer 1 in der Dummyvariablen night2.

Die Peaks der Powerspektren werden mittels Regressionsanalyse untersucht. Zusätzliche Tests auf Gleichheit von Koeffizienten werden durchgeführt. Die Differenzen der mittleren Peaks der ganzen Nacht und nach Ischämien werden mit t-Tests für abhängige Variable verglichen.

Eine Regressionsanalyse mit Ausschluss aller nichtsignifikanten Variablen ($p > 20\%$) wird durchgeführt. Alle Koeffizienten von Dummyvariablen sind als Differenzen zur Referenzbasis nephpda zu verstehen. Der Einschluss der zusätzlichen Variablen ermöglicht es, noch genauere Aussagen über das Verhalten der zu erklärenden Variablen zu machen.

Da die Regressionen mit allen erklärenden Variablen nicht sehr aussagekräftige Resultate ergeben, wird eine zweite Regression gerechnet, in der nur signifikante (p-Wert < 20%) beibehalten wurden.

Folgendes Vorgehen wird eingehalten: Der Reihe nach (beginnend mit dem grössten p-Wert) werden sämtliche Variablen aus der Schätzung gekippt, deren p-Wert über 20% liegt. Anschliessend wird für jede Variable im reduzierten System geprüft, ob sie nicht doch wieder signifikant (auf Niveau 20%) geworden ist).

Konkret bedeutet dies, dass die einzelnen Nächte der verschiedenen Gruppen speziell hervorgehoben werden. Zur Verdeutlichung von aussagekräftigen Resultaten werden die Regressionen mit signifikanten Variablen zur Erklärung ($p < 20\%$) herangezogen: Das höhere Alter ist eine mächtige Konstante. Im Low- und High-Bereich gibt es einen sogenannten Erste-Nacht-Effekt (= präoperative Nacht-Effekt). Die PCA-Gruppen scheinen sich ausserdem etwas von der PDA-Gruppe zu unterscheiden.

Die Peaks der Powerspektren werden mittels Regressionsanalyse untersucht. Zusätzliche Tests auf Gleichheit von Koeffizienten werden durchgeführt. Die Differenzen der mittleren Peaks der ganzen Nacht und nach Ischämien werden mit t-Tests für abhängige Variable verglichen.

Tabelle 15 Low Bereich: Regression mit allen erklärenden Variablen

LS // Dependent Variable is LOW
 Sample: 1 75
 Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	6.888700	1.390353	4.954641	0.0000
AGE	-0.052066	0.014117	-3.688226	0.0005
HB	0.007136	0.008612	0.828542	0.4105
HUEFTPCA	0.932367	0.540930	1.723636	0.0898
NEPHPCA	0.591419	0.618295	0.956532	0.3425
NIGHT1	1.401296	0.588528	2.381016	0.0204
NIGHT2	0.297650	0.545069	0.546078	0.5870
SEX	-0.016613	0.301409	-0.055119	0.9562
SO2	-0.031691	0.397490	-0.079727	0.9367
HUEFTN1	-0.529096	0.745994	-0.709250	0.4808
HUEFTN2	-0.552278	0.731382	-0.755116	0.4530
NEPHPCAN1	-1.319958	0.852880	-1.547647	0.1268
NEPHPCAN2	0.162732	0.923872	0.176141	0.8608
R-squared	0.382411		Mean dependent var	5.353733
Adjusted R-squared	0.262877		S.D. dependent var	1.304049
S.E. of regression	1.119602		Akaike info criterion	0.382260
Sum squared resid	77.71755		Schwarz criterion	0.783958
Log likelihood	-107.7551		F-statistic	3.199193
Durbin-Watson stat	1.074156		Prob(F-statistic)	0.001312

Tabelle 16 Regression mit Ausschluss aller nichtsignifikanten Variablen (p>20%)

LS // Dependent Variable is LOW
 Sample: 1 75
 Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	7.933911	0.792072	10.01666	0.0000
AGE	-0.053355	0.012562	-4.247329	0.0001
HUEFTPCA	0.536139	0.296925	1.805641	0.0753
NEPHPCA	0.670874	0.391478	1.713696	0.0911
NIGHT1	1.332105	0.302119	4.409202	0.0000
NEPHPCAN1	-1.306272	0.616698	-2.118169	0.0378
R-squared	0.366058		Mean dependent var	5.353733
Adjusted R-squared	0.320121		S.D. dependent var	1.304049
S.E. of regression	1.075251		Akaike info criterion	0.221726
Sum squared resid	79.77530		Schwarz criterion	0.407125
Log likelihood	-108.7351		F-statistic	7.968569
Durbin-Watson stat	1.084392		Prob(F-statistic)	0.000006

Tabelle 17 High Bereich: Regression mit allen erklärenden Variablen

LS // Dependent Variable is HIGH
 Sample: 1 75
 Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	7.180629	1.477187	4.861015	0.0000
AGE	-0.053691	0.014998	-3.579795	0.0007
HB	-0.000592	0.009150	-0.064695	0.9486
HUEFTPCA	0.580703	0.574714	1.010421	0.3162
NEPHPCA	0.548754	0.656911	0.835355	0.4067
NIGHT1	0.875762	0.625285	1.400580	0.1663
NIGHT2	0.154260	0.579111	0.266373	0.7908
SEX	-0.111350	0.320234	-0.347716	0.7292
SO2	0.046177	0.422315	0.109341	0.9133
HUEFTN1	0.060689	0.792585	0.076571	0.9392
HUEFTN2	-0.493572	0.777060	-0.635178	0.5276
NEPHPCAN1	-0.880095	0.906147	-0.971250	0.3352
NEPHPCAN2	0.162391	0.981572	0.165439	0.8691
R-squared	0.292378		Mean dependent var	4.331467
Adjusted R-squared	0.155419		S.D. dependent var	1.294355
S.E. of regression	1.189527		Akaike info criterion	0.503424
Sum squared resid	87.72836		Schwarz criterion	0.905122
Log likelihood	-112.2988		F-statistic	2.134785
Durbin-Watson stat	0.867583		Prob(F-statistic)	0.026957

In der Regression mit allen erklärenden Variablen bleibt nur das Alter signifikant.

Tabelle 18 Regression mit Ausschluss aller nichtsignifikanten Variablen ($p > 20\%$)

LS // Dependent Variable is HIGH
 Sample: 1 75
 Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	6.956852	0.837945	8.302274	0.0000
AGE	-0.051673	0.013289	-3.888272	0.0002
HUEFTPCA	0.442245	0.314121	1.407880	0.1637
NEPHPCA	0.709052	0.414150	1.712065	0.0914
NIGHT1	0.924474	0.319617	2.892443	0.0051
NEPHPCAN1	-1.116140	0.652415	-1.710782	0.0916
R-squared	0.279835		Mean dependent var	4.331467
Adjusted R-squared	0.227649		S.D. dependent var	1.294355
S.E. of regression	1.137525		Akaike info criterion	0.334328
Sum squared resid	89.28346		Schwarz criterion	0.519727
Log likelihood	-112.9577		F-statistic	5.362268
Durbin-Watson stat	0.891484		Prob(F-statistic)	0.000319

Im Ausschluss der nicht signifikanten Variablen ($p > 20\%$) besteht neben dem wichtigen Faktor Alter auch ein Unterschied zwischen der präoperativen Nacht und den anderen Nächten. Die PCA-Gruppen (Neph-PCA, Hueft-PCA) scheinen sich von der PDA-Gruppe (Neph-PDA) zu unterscheiden. Insgesamt gestaltet sich der Verlauf ähnlich wie im Low-Bereich.

Tabelle 19 Total Bereich: Regression mit allen erklärenden Variablen

LS // Dependent Variable is TOTAL
 Sample: 1 75
 Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	7.927364	1.219809	6.498857	0.0000
AGE	-0.047040	0.012385	-3.798112	0.0003
HB	0.005632	0.007556	0.745355	0.4589
HUEFTPCA	0.768622	0.474579	1.619588	0.1104
NEPHPCA	0.412959	0.542454	0.761280	0.4494
NIGHT1	1.190875	0.516338	2.306387	0.0244
NIGHT2	0.355019	0.478210	0.742392	0.4607
SEX	-0.018418	0.264438	-0.069648	0.9447
SO2	0.029314	0.348733	0.084059	0.9333
HUEFTN1	-0.188841	0.654488	-0.288532	0.7739
HUEFTN2	-0.617684	0.641669	-0.962620	0.3395
NEPHPCAN1	-1.043207	0.748264	-1.394170	0.1682
NEPHPCAN2	0.013177	0.810548	0.016256	0.9871
R-squared	0.392844		Mean dependent var	6.425333
Adjusted R-squared	0.275330		S.D. dependent var	1.153879
S.E. of regression	0.982269		Akaike info criterion	0.120533
Sum squared resid	59.82084		Schwarz criterion	0.522231
Log likelihood	-97.94036		F-statistic	3.342950
Durbin-Watson stat	0.975077		Prob(F-statistic)	0.000874

Tabelle 20 Regression mit Ausschluss aller nichtsignifikanten Variablen ($p > 20\%$)

LS // Dependent Variable is TOTAL

Sample: 1 75
 Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	8.751601	0.696328	12.56821	0.0000
AGE	-0.047746	0.011043	-4.323419	0.0001
HUEFTPCA	0.479714	0.261033	1.837750	0.0704
NEPHPCA	0.476984	0.344157	1.385949	0.1702
NIGHT1	1.221579	0.265600	4.599317	0.0000
NEPHPCAN1	-1.138246	0.542154	-2.099488	0.0394
R-squared	0.374229		Mean dependent var	6.425333
Adjusted R-squared	0.328883		S.D. dependent var	1.153879
S.E. of regression	0.945278		Akaike info criterion	-0.035935
Sum squared resid	61.65492		Schwarz criterion	0.149464
Log likelihood	-99.07282		F-statistic	8.252781
Durbin-Watson stat	1.001343		Prob(F-statistic)	0.000004

Als wesentlicher Faktor ist das Alter weiterhin wichtig. Die präoperative Nacht ist von der 2. postoperativen Nacht auch hier verschieden. Die Verhältnisse sind den vorangegangenen Bereichen Low und High ähnlich.

Tabelle 21 Ratio Low/High: Regression mit allen erklärenden Variablen

LS // Dependent Variable is RATIOLH
 Sample: 1 75
 Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
----------	-------------	------------	-------------	-------

C	1.029405	0.277062	3.715426	0.0004
AGE	-0.000115	0.002813	-0.040804	0.9676
HB	0.001354	0.001716	0.788929	0.4332
HUEFTPCA	0.098619	0.107794	0.914889	0.3638
NEPHPCA	-0.000741	0.123211	-0.006017	0.9952
NIGHT1	0.089736	0.117279	0.765151	0.4471
NIGHT2	0.021638	0.108619	0.199209	0.8428
SEX	0.058738	0.060063	0.977936	0.3319
SO2	0.004633	0.079210	0.058495	0.9535
HUEFTN1	-0.174816	0.148658	-1.175962	0.2441
HUEFTN2	0.005039	0.145746	0.034573	0.9725
NEPHCAN1	-0.045624	0.169958	-0.268443	0.7892
NEPHCAN2	-0.028605	0.184104	-0.155375	0.8770
R-squared	0.085478		Mean dependent var	1.268768
Adjusted R-squared	-0.091527		S.D. dependent var	0.213550
S.E. of regression	0.223109		Akaike info criterion	-2.843881
Sum squared resid	3.086201		Schwarz criterion	-2.442183
Log likelihood	13.22514		F-statistic	0.482912
Durbin-Watson stat	1.241405		Prob(F-statistic)	0.917310

Es sind keine signifikanten Unterschiede zu definieren.

Tabelle 22 Regression mit Ausschluss aller nichtsignifikanten Variablen ($p > 20\%$)

LS // Dependent Variable is RATIOLH

Sample: 1 75

Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	0.968705	0.169291	5.722111	0.0000
HB	0.002308	0.001355	1.703481	0.0929
HUEFTPCA	0.103128	0.062137	1.659683	0.1014
HUEFTN1	-0.131923	0.093137	-1.416441	0.1610
R-squared	0.054422		Mean dependent var	1.268768
Adjusted R-squared	0.014469		S.D. dependent var	0.213550
S.E. of regression	0.211999		Akaike info criterion	-3.050487
Sum squared resid	3.191001		Schwarz criterion	-2.926887
Log likelihood	11.97287		F-statistic	1.362130
Durbin-Watson stat	1.225653		Prob(F-statistic)	0.261377

Signifikante Unterschiede auf dem 10%-Niveau treten beim tiefen Hämoglobinwert, möglicherweise auch zwischen Hueftpca von Nephpdca auf. Die Erklärungskraft der Statistik ist aber minim. Um zu prüfen, ob Hueftpca von Nephpdca verschieden ist, wird auf die Referenzbasis von Nephpdca umcodiert:

Tabelle 23 Referenzbasis von Nephca

LS // Dependent Variable is RATIOLH

Sample: 1 75

Included observations: 75

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	1.175191	0.048824	24.06986	0.0000
HUEFTPCA	0.092911	0.061030	1.522383	0.1324
NIGHT1	0.096095	0.066855	1.437365	0.1551
SEX	0.074662	0.049831	1.498307	0.1385
HUEFTN1	-0.153125	0.105707	-1.448571	0.1519
R-squared	0.072873	Mean dependent var	1.268768	
Adjusted R-squared	0.019894	S.D. dependent var	0.213550	
S.E. of regression	0.211415	Akaike info criterion	-3.043525	
Sum squared resid	3.128738	Schwarz criterion	-2.889026	
Log likelihood	12.71181	F-statistic	1.375510	
Durbin-Watson stat	1.280450	Prob(F-statistic)	0.251288	

Die Vermutungen werden nicht mehr bestätigt.

3.3 Untersuchung der Powerspektren der postoperativen O₂-Sättigungsabfälle

3.3.1 Erklärung der Variablen der postoperativen O₂-Sättigungsabfälle

so2total	Spektrum 0.01-1.00; Mittelwert nach Auftreten von SO ₂
so2low	Spektrum 0.04-0.15; Mittelwert nach Auftreten von SO ₂
so2high	Spektrum 0.15-0.40; Mittelwert nach Auftreten von SO ₂
so2ratioh	Verhältnis von low/high nach Auftreten von SO ₂
dtotal	Spektrum 0.01-1.00; Mittelwert der ganzen Nacht - Mittelwert nach Auftreten von SO ₂
dlow	Spektrum 0.04-0.15; Mittelwert der ganzen Nacht - Mittelwert nach Auftreten von SO ₂
dhigh	Spektrum 0.15-0.40; Mittelwert der ganzen Nacht - Mittelwert nach Auftreten von SO ₂
dratioh	Verhältnis von low/high der ganzen Nacht - Verhältnis von low/high nach Auftreten von SO ₂
age	Alter (in Jahren)
sex	Geschlecht (1 = Mann, 0 = Frau)
Hb	Hämoglobin (< 100 g% = 1, ansonsten = 0)
night2	1. postoperative Nacht
hueftpca	Dummyvariable für Hüftoperation mit PCA (d. h. diese Variable hat in solchen Fällen den Wert 1, sonst 0)
nephpda	Dummyvariable für Nierenoperation mit PDA
events	Anzahl der SO ₂ -Vorfälle (maximal 4)

3.3.2 Univariate Betrachtung der Powerspektren

Die Powerspektren nach Sättigungsabfällen sehen folgendermassen aus:

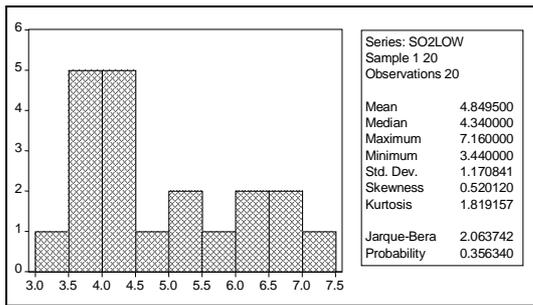


Abbildung 36 SO₂ Low

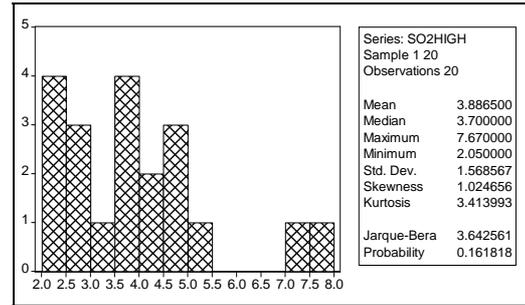


Abbildung 37 SO₂ High

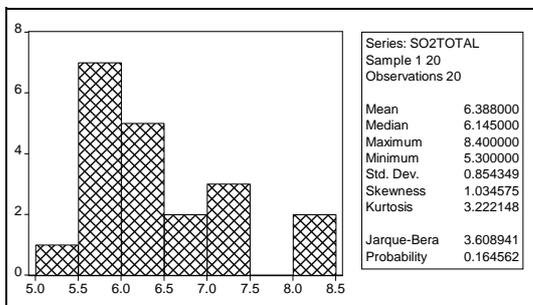


Abbildung 38 SO₂ Total

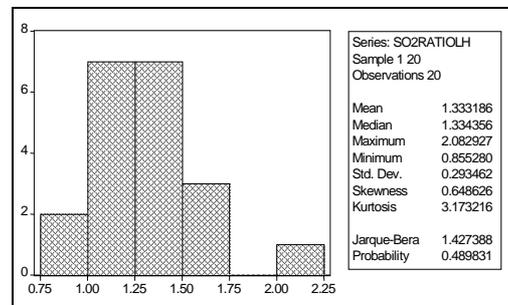


Abbildung 39 SO₂ Ratio Low/High

Die Verteilungen der Powerspektren derselben Patienten im Durchschnitt der Nacht sehen folgendermassen aus:

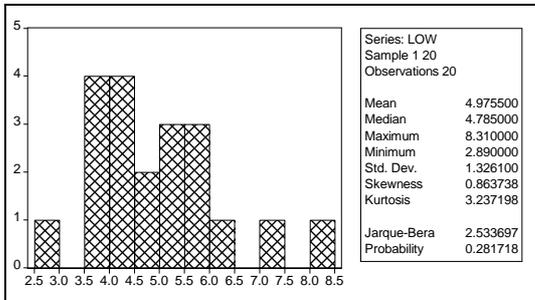


Abbildung 40 Low

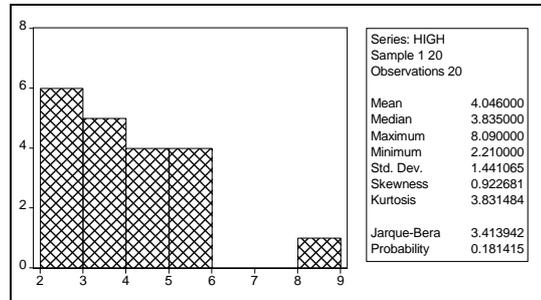


Abbildung 41 High

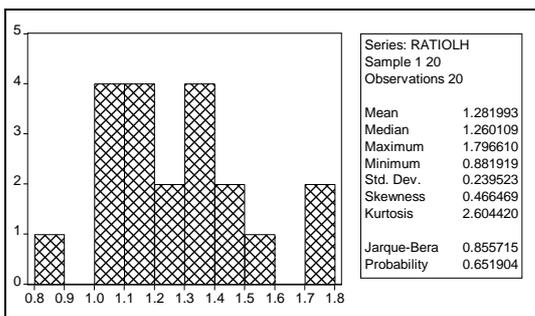


Abbildung 42 Ratio Low/High

Die Verteilungen der 4 zu erklärenden Variablen sehen folgendermassen aus:

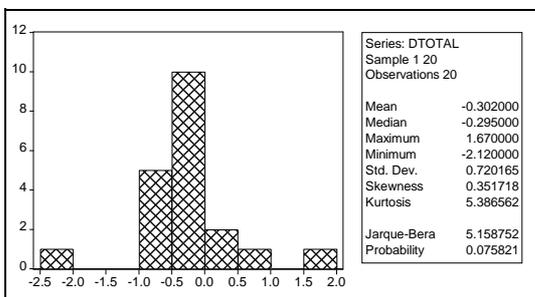


Abbildung 43 dTotal

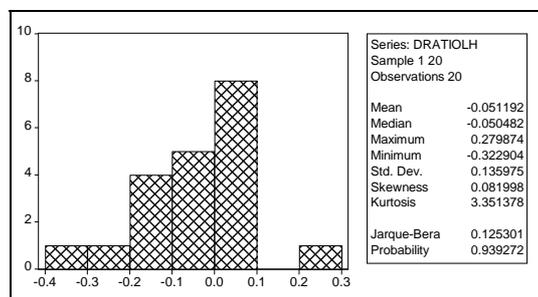


Abbildung 44 dRatio Low/High

Mit einem t-Test wird getestet, ob d_{low} , d_{high} , d_{total} , d_{ratio}/h von 0 verschieden, d.h. die nach Sättigungsabfällen gemessenen Werte vom Mittel der Nacht verschieden sind.

Tabelle 24 Sättigungsabfälle und Mittel der Nacht

	HIGH	LOW	RATIO/H	TOTAL	SO2 RATIO/H	SO2TOTAL	SO2HIGH	SO2LOW
HIGH	1.97	1.58	-0.21	1.43	-0.29	1.03	1.95	1.29
LOW	1.58	1.67	-0.07	1.39	-0.15	0.75	1.31	1.08
RATIO/H	-0.21	-0.07	0.05	-0.10	0.06	-0.12	-0.26	-0.12
TOTAL	1.43	1.39	-0.10	1.20	-0.16	0.70	1.26	0.97
SO2 RATIO/H	-0.29	-0.15	0.06	-0.16	0.08	-0.15	-0.33	-0.12
SO2TOTAL	1.03	0.75	-0.12	0.70	-0.15	0.69	1.22	0.87
SO2HIGH	1.95	1.31	-0.26	1.26	-0.33	1.22	2.34	1.48
SO2LOW	1.29	1.08	-0.12	0.97	-0.12	0.87	1.48	1.30

$$\text{Var } d_{low} = \text{var}(\text{low}) + \text{var}(\text{so2low}) - 2 * \text{cov}(\text{low}, \text{so2low})$$

$$\text{mean } d_{low} = \text{mean}(\text{low}) - \text{mean}(\text{so2low})$$

u.s.w.

d_{low} : Var 0.81
 mean 0.126
 d_{high} Var 0.39
 mean 0.1595
 d_{total} Var 0.49
 mean -0.302
 d_{ratio} Var 0.01
 mean -0.0512

(Zweistichprobentest für die Differenz arithmetischer Mittel (Welch-Approximation)).

Durch die Regressionsanalyse unter Beibehaltung nur der auf dem 20%-Niveau signifikanten Variablen lassen die Differenzen zwischen den Powerspektren nach O₂-Sättigungsabfällen und den mittleren Powerspektren der ganzen Nacht ergeben sich folgende Berechnungen:

Tabelle 25 dLow-Bereich

LS // Dependent Variable is DLOW
Sample: 1 20
Included observations: 20

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	2.604917	1.894870	1.374721	0.1882
SEX	0.876927	0.467677	1.875072	0.0792
HB	-0.029955	0.018109	-1.654187	0.1176
NEPHPCA	1.151781	0.556175	2.070898	0.0549
R-squared	0.293550		Mean dependent var	0.126000
Adjusted R-squared	0.161090		S.D. dependent var	0.925853
S.E. of regression	0.848008		Akaike info criterion	-0.152875
Sum squared resid	11.50587		Schwarz criterion	0.046271
Log likelihood	-22.85002		F-statistic	2.216149
Durbin-Watson stat	2.163501		Prob(F-statistic)	0.125817

Tabelle 26 dHigh-Bereich

LS // Dependent Variable is DHIGH
Sample: 1 20
Included observations: 20

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	-0.300000	0.275179	-1.090201	0.2900
SEX	0.612667	0.317749	1.928147	0.0698
R-squared	0.171185		Mean dependent var	0.159500
Adjusted R-squared	0.125140		S.D. dependent var	0.657855
S.E. of regression	0.615318		Akaike info criterion	-0.876593
Sum squared resid	6.815093		Schwarz criterion	-0.777019
Log likelihood	-17.61284		F-statistic	3.717752
Durbin-Watson stat	2.516153		Prob(F-statistic)	0.069764

Tabelle 27 dTotal-Bereich

LS // Dependent Variable is DTOTAL
 Sample: 1 20
 Included observations: 20

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	-0.714000	0.311314	-2.293502	0.0341
SEX	0.549333	0.359475	1.528155	0.1439
R-squared	0.114838	Mean dependent var		-0.302000
Adjusted R-squared	0.065662	S.D. dependent var		0.720165
S.E. of regression	0.696120	Akaike info criterion		-0.629827
Sum squared resid	8.722493	Schwarz criterion		-0.530254
Log likelihood	-20.08050	F-statistic		2.335259
Durbin-Watson stat	2.456687	Prob(F-statistic)		0.143856

Tabelle 28 dRatio Low/High

LS // Dependent Variable is DRATIOLH
 Sample: 1 20
 Included observations: 20

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	0.335693	0.285755	1.174758	0.2584
HB	-0.004583	0.002536	-1.807330	0.0908
HUEFTPCA	-0.109867	0.074282	-1.479054	0.1598
NEPHPCA	0.153053	0.080659	1.897532	0.0772
EVENTS	0.071823	0.033418	2.149241	0.0483
R-squared	0.453108	Mean dependent var		-0.051192
Adjusted R-squared	0.307271	S.D. dependent var		0.135975
S.E. of regression	0.113172	Akaike info criterion		-4.145372
Sum squared resid	0.192119	Schwarz criterion		-3.896439
Log likelihood	18.07495	F-statistic		3.106934
Durbin-Watson stat	2.187085	Prob(F-statistic)		0.047593

3.4 Untersuchung der Powerspektren nach PCA Demands

3.4.1 Erklärung der Variablen der Powerspektren

dem Total	Spektrum 0.01-1.00; Mittelwert nach „demand“
dem Low	Spektrum 0.04-0.15; Mittelwert nach „demand“
dem High	Spektrum 0.15-0.40; Mittelwert nach „demand“
dem Ratlh	Verhältnis von low/high nach „demand“
dTotal	Spektrum 0.01-1.00; Mittelwert der ganzen Nacht minus Mittelwert nach „demand“
dLow	Spektrum 0.04-0.15; Mittelwert der ganzen Nacht minus Mittelwert nach „demand“
dHigh	Spektrum 0.15-0.40; Mittelwert der ganzen Nacht minus Mittelwert nach „demand“
Ratiolh	Verhältnis von low/high der ganzen Nacht minus Verhältnis von Low/High nach „demand“
age	Alter (in Jahren)
sex	Geschlecht (1 = Mann, 0 = Frau)
Hb	Hämoglobin
night2	1. postoperative Nacht
hueftpca	Dummyvariable für Hüftoperation mit PCA (d. h. diese Variable hat in solchen Fällen den Wert 1, sonst 0)
demands	Anzahl der Demands, Verlangen des Patienten nach Analgesiebolus (maximal 27)

Die folgende Betrachtung analysiert, ob die nach den Demands gemessenen Werte im Mittel verschieden sind.

3.4.2 Univariate Betrachtung der Powerspektren

Die Verteilungen der Powerspektren nach $\text{demand} > 0$ sehen folgendermassen aus (Strichprobengrösse = 28).

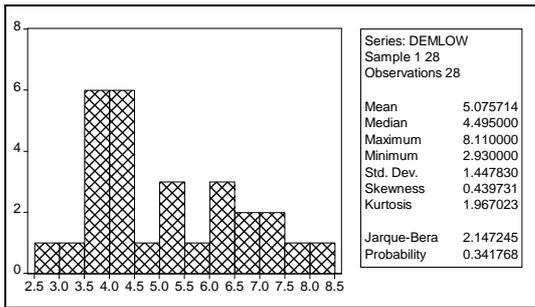


Abbildung 45 demLow

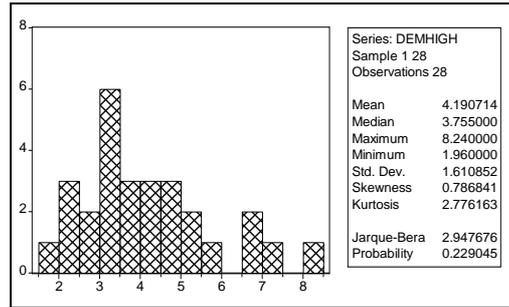


Abbildung 46 dem High

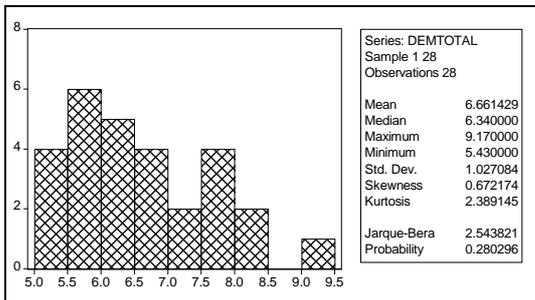


Abbildung 47 dem Total

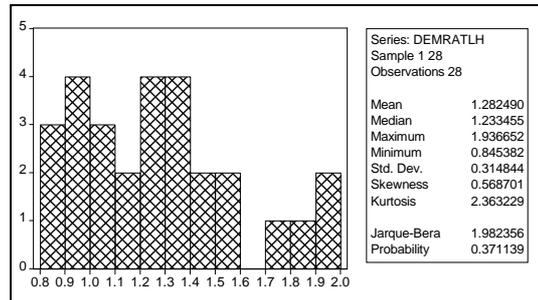


Abbildung 48 dem Total

Die Verteilungen der Powerspektren derselben Patienten (28 Beobachtungen) im Durchschnitt der ganzen Nacht sehen folgendermassen aus.

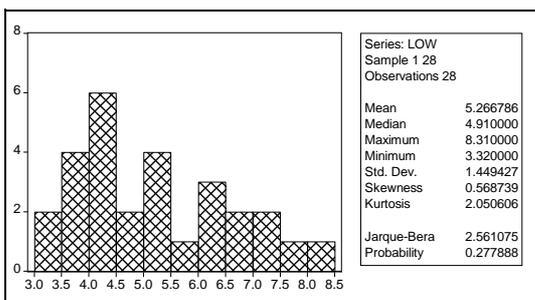


Abbildung 49 Low

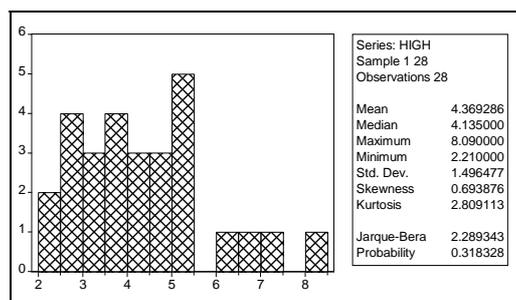


Abbildung 50 High

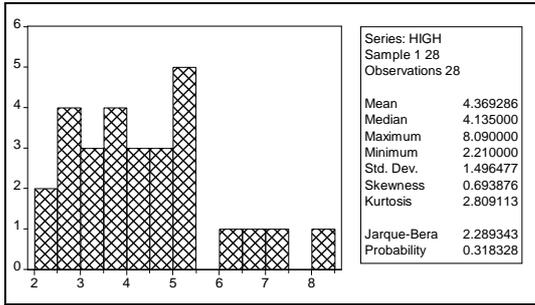


Abbildung 51 Total

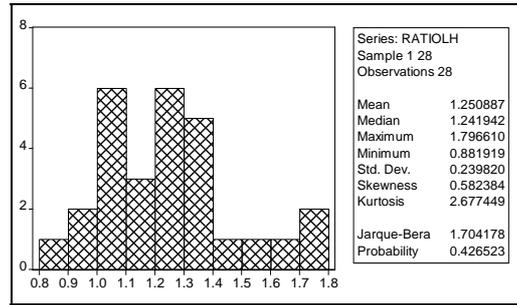


Abbildung 52 Ratio Low/High

Die Verteilungen der vier zu erklärenden Variablen sehen folgendermassen aus:

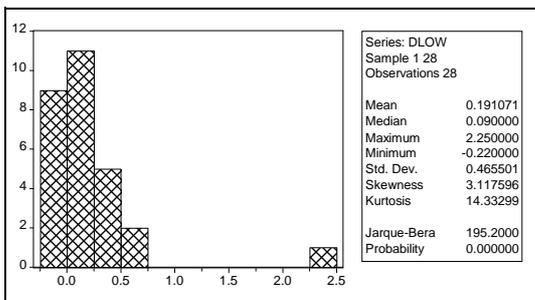


Abbildung 53 dLow

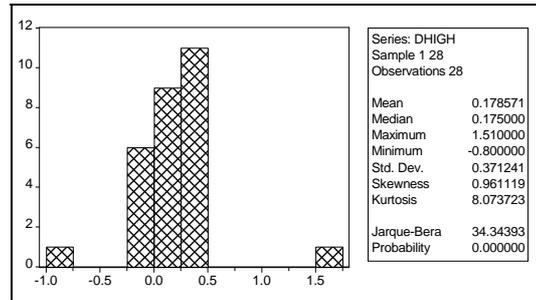


Abbildung 54_dHigh

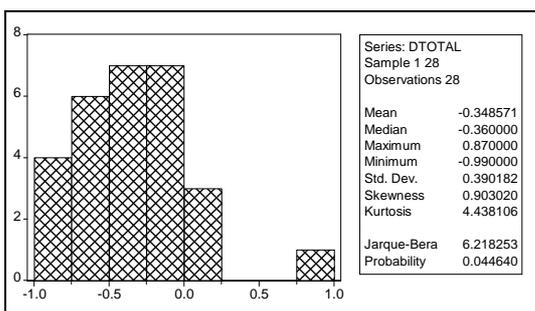


Abbildung 55 dTotal

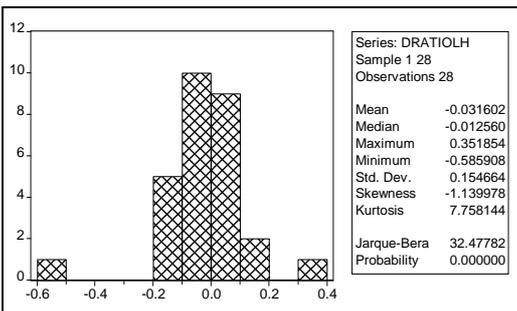


Abbildung 56 dRatio Low/High

Tabelle 29

	LOW	DEMLOW
LOW	2.025808	1.919101
DEMLOW	1.919101	2.021346
	HIGH	DEMHIGH
HIGH	2.159464	2.264368
DEMHIGH	2.264368	2.502171
	TOTAL	DEMTOTAL
TOTAL	1.50442755102	1.1874244898
DEMTOTAL	1.1874244898	1.01722653061
	RATIO LH	DEM RATIO LH
RATIO LH	0.055460	0.063990
DEM RATIO LH	0.063990	0.095586

Test mit einem t-Test, ob Differenzen (d. h. dlow, dhigh, dtotal, dratio lh) von 0 verschieden sind.

$$\text{Var dlow} = \text{var}(\text{low}) + \text{var}(\text{so2low}) - 2 * \text{cov}(\text{low}, \text{so2low})$$

$$\text{mean dlow} = \text{mean}(\text{low}) - \text{mean}(\text{so2low})$$

u.s.w.

dlow: Var 0.2

mean 0.191

dhigh Var 0.14

mean 0.179

dtotal Var 0.13

mean -0.349

dratio Var 0.023

mean -0.0316

3.4.3 Differenzen der Powerspektren nach den Demands und im Mittel der Nacht

Durch die univariate Betrachtung und Regressionsanalyse unter Beibehaltung nur der auf dem 20%-Niveau signifikanten Variablen entstehen folgende Berechnungen.

Tabelle 30 dLow - Bereich

```
LS // Dependent Variable is DLOW
Sample: 1 28
Included observations: 28
```

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	-2.058400	0.615011	-3.346932	0.0026
HB	0.022281	0.005657	3.938355	0.0006
SEX	-0.437420	0.148994	-2.935818	0.0070
R-squared	0.424106		Mean dependent var	0.191071
Adjusted R-squared	0.378035		S.D. dependent var	0.465501
S.E. of regression	0.367116		Akaike info criterion	-1.903195
Sum squared resid	3.369362		Schwarz criterion	-1.760459
Log likelihood	-10.08554		F-statistic	9.205401
Durbin-Watson stat	2.088374		Prob(F-statistic)	0.001010

Tabelle 31 dtotal-Bereich

```
LS // Dependent Variable is DTOTAL
Sample: 1 28
Included observations: 28
```

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	-1.351525	0.620275	-2.178912	0.0386
HB	0.008941	0.005492	1.627826	0.1156
R-squared	0.092490		Mean dependent var	-0.348571
Adjusted R-squared	0.057586		S.D. dependent var	0.390182
S.E. of regression	0.378781		Akaike info criterion	-1.872843
Sum squared resid	3.730359		Schwarz criterion	-1.777685
Log likelihood	-11.51048		F-statistic	2.649817
Durbin-Watson stat	1.787982		Prob(F-statistic)	0.115621

Tabelle 32 dratio low/high-Bereich

LS // Dependent Variable is DRATIO LH
 Sample: 1 28
 Included observations: 28

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	0.056390	0.039357	1.432796	0.1638
HUEFTPCA	-0.153987	0.052064	-2.957648	0.0065
R-squared	0.251749		Mean dependent var	-0.031602
Adjusted R-squared	0.222970		S.D. dependent var	0.154664
S.E. of regression	0.136335		Akaike info criterion	-3.916526
Sum squared resid	0.483270		Schwarz criterion	-3.821369
Log likelihood	17.10109		F-statistic	8.747682
Durbin-Watson stat	2.638737		Prob(F-statistic)	0.006521

Literaturverzeichnis

1. Abbildung aus: Keehn M. Holter Monitoring, aus Heart rate variability physicians's guide, 2nd edition 1992, marquette® electronics, Milwaukee USA.
2. Acanfora D, Pinna GD, Gheorghide M, Trojano L, Furgi G, Maestri R, Picone C, Iannuzzi GL, Marciano F, Rengo F. Effect of beta-blockade on the premature ventricular beats/heart rate relation and heart rate variability in patients with coronary heart disease and severe ventricular arrhythmias. *Am J Ther* 2000;7:229-736.
3. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Sindman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Am J. Physiol* 1985;249:H867-875.
4. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et al. Power spectral analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981;Vol.213:July 10.
5. Arai Y, Saul JP, Aöbrechte P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:H132-H141.
6. Arndt JO, Hook A, Stanton-Hicks M, Stumeier KD. Peridural anesthesia and the distribution of blood in supine humans. *Anesthesiology* 1985;63:616-623.
7. Backlund M, Toivonen L, Tuominen M, Pere P, Lindgren L. Changes in heart rate variability in elderly patients undergoing major noncardiac surgery under spinal or general anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24(5):386-392.
8. Baron JF, Decaux-Jacolot A, Edouard A, Berdeaux A, Samii K. Influence of venous return on Baroreflex control of heart rate during lumbar epidural anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1986;64:188-193.
9. Bekheit S, Tangella M, el-Sakr A, Rasheed Q, Craelius W, el-Sherif N. Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;19:79-85.
10. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1643-1649.
11. Bigger JT, Hoover CA, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL. Autonomic nervous system activity during myocardial ischemia in man estimated by power spectral analysis of heart period variability. The multicenter study of silent myocardial ischemia investigator. *Am J Cardiol* 1990;66:497-498.
12. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: A predictor of sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med* 1992;2:65-71.
13. Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten S-E. Thoracic Epidural Anesthesia and Central Hemodynamics in Patients with Unstable Angina Pectoris. *Anesth Analg* 1989;69:558-62.
14. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Ponten J, Waagstein F, Ricksten S-E. Effects of thoracic Epidural Anesthesia on Coronary arteries and Arterioles in Patients with Coronary Artery Disease. *Anesthesiology* 1990;3:840-847.

15. Bonica JJ, Berges PU, Marikawa K. Circulatory effects of peridural Block: I. Effects of level of analgesia and dose of lidocaine. *Anesthesiology* 1970;33:619-626.
16. Bromage PR. Physiology and pharmacology of epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1967;28:592-608.
17. Burger AJ, Aronson D. Effect of diabetes mellitus on heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:53-59.
18. Carney RM, Freeland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity - A review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002;53:897-902.
19. Casolo DC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:2073-2079.
20. Cook JR, Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:480-484.
21. Cousins MJ, Bromage PR. Epidural neural blockade, neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Edited by Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Philadelphia, JB Lipincott. 1988,pp310.
22. Crasset V, Mezzetti S, Antoine M, Linkowski P, Degaute JP, van de Borne P. Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation* 2001;103(1):84-88.
23. Deutschmann CS, Harris AP, Fleisher LA. Changes in heart rate variability under Propofol anaesthesia: A possible explanation for Propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994;79:373-377.
24. Diehl RR, Linden D, Berlit P. Determinants of HRV during deep breathing: basics findings and clinical applications. *Clin Auton Res* 1997;7:131-135.
25. Dworschak M, Gasteiger P, Rapp HJ, van-Ackern K. Perioperative myocardial ischemia is associated with a prolonged cardiac vagal dysfunction after non-cardiac surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1997;41(10):1247-1256.
26. Ewing DJ. Heart rate variability: An important new risk factor in patients following myocardial infarction. *Clin Cardiology* 1991;14:683.
27. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Polinecki J, Bennett ED. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-697.
28. Ferrante FM, Ostheimer WO, Covino BG. Patient controlled analgesia. Chicago. Blackwell Scientific Publications (1. ed), 1990.
29. Fleisher LA, Frank SM, Shir Y, Estafanous M, Kelly S, Raja SN. Cardiac sympathovagal balance and peripheral sympathetic vasoconstriction: epidural vs. general anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:165-171.
30. Frank SM, Shir Y, Raja SN, et al. Core hypothermia and skin surface temperature gradients: Epidural versus general anesthesia and the effects of age. *Anesthesiology* 1994;80:502-508.

31. Frick H, Leonhardt H, Starck D. *Spezielle Anatomie II*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1987.
32. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537-547.
33. Galletly DC, Buckley DHF, Robinson BJ, Corfiatis T. Heart rate variability during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994;72:219-220.
34. Gerber H, Klostermann U, Vavrina J, Konrad C. Does PCA with Morphine influence the postoperative Oxyhemoglobine Saturation after Hip Arthroplasty? Posterpräsentation: Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists: San Diego, USA. Institut für Anästhesie und Reanimation, Kantonsspital Luzern, Schweiz, 1997.
35. Goertz A, Heinrich H, Seeling W. Baroreflex control of heart rate during high thoracic epidural anaesthesia. *Anaesthesia* 1992;47:984-987.
36. Goertz AW, Seeling W, Heinrich H, Lindner KH, Schirmer V. Influence of high thoracic epidural anaesthesia on left ventricular contractility assessed using the end-systolic pressure-length relationship. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:38-44.
37. Grossman P, Karemaker J, Wieling W. Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia: The need for respiratory control. *Psychophysiology* 1991;28:201-216.
38. Guzzetti P, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart variability. *J Hypertens* 1988;6:711-717.
39. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yopkoyama K, Watanabe Y, Takata K. Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;65:84-88.
40. Hopf HB, Weissbach B, Peters J. High thoracic segmental epidural anesthesia diminishes sympathetic outflow to the legs, despite restriction of sensory blockade to the upper thorax. *Anesthesiology* 1990;73:882-889.
41. Inoue K, Miyake S, Kumashiro M, Ogata H, Yoshimura O. Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am J Physiol* 1990;258:H1722-1726.
42. Introna RPS, Yodlowski E, Pruett J, Montano N, Porta A, Crumrine R. Sympathovagal effects of spinal anesthesia assessed by HRV analysis. *Anesth Analg* 1995;80:315-321.
43. Introna RPS, Pruett JK, Martin DC, Yodlowski EH, Grover E, Crumrine RS. Thoracic sympathetic blockade does not imply vagal dominance. *Anesthesiology* 1995;83:223-224.
44. Ireland N, Maegher J, Sleight JW, Henderson JD. Heart rate variability in patients recovering from general anesthesia. *Br J Anesth* 1996;76(5):657-662.
45. Jacobsen J, Sofelt S, Brocks A, Fernandes A, Warberg J, Secher NH. Reduced left ventricular diameters at onset of bradycardia during epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:831-836.

46. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta-Physiol-Scand* 1997;160(3):235-241.
47. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975;39:801-805.
48. Kawamoto M, Tanaka N, Takasaki M. Power spectral analysis of heart rate variability after spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:523-527.
49. Kitney RI, Byrne S, Edmonds et al. Heart rate variability in the assessment of the autonomic diabetic neuropathy. *Automedica* 1992;Vol.4.
50. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:626-630.
51. Kleiger RE, Bosner MS, Rottman JN, Stein PK. Time-domain measurements of heart rate variability. *J Amb Mont* 1993;Vol 6, No 1,1-18.
52. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, MPIRG. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262.
53. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, Lomsky M, Strömblad S-O, Ricksten S-E. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990;71:625-630.
54. Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ, Sorlie P, Heiss G. Age, race and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability—the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in communities. Am J Cardiol* 1995;76(12):90-912.
55. Liao T, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 2002;51:3524-3531.
56. Littler WA, Honour AJ, Sleight P, Stott FD. Direct arterial pressure and the electrocardiogram in unrestricted patients with angina pectoris. *Circulation* 1973;48:125-134.
57. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A. Heart rate variability as an index after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:1239-1245.
58. Lown B, Verrier R. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165-1170.
59. Luczak H, Laurig W. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:85-97.
60. Malik M, Farrell T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence of the prognostic value of heart rate variability. *Am J Card.* 1990;November

61. Malik M, Farrell T, Camm AJ. Evaluation of receiver operator characteristics. Optimal time of day for the assessment of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Int J Biomed Computing* 1991;29:175.
62. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neuronal regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-492.
63. Marsch SCU, Skarvan K, Schaefer, Naegeli B, Paganoni R, Castelli I, Scheidegger D. Prolonged decrease in heart rate variability after elective hip arthroplasty. *Br J Anaesthesia* 1994;72:643-649.
64. Molgaard H, Sorensen KE, Bjerregaard P. Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:777-784.
65. Moniche S, Hjortso NC, Blemmer T, Dahl JB, Kehelet H. Blood pressure and heart rate during orthostatic stress and walking with continuous postoperative thoracic epidural bupivacaine/morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:65-69.
66. Muzi M, Ebert TJ. Quantification of heart rate variability with power spectral analysis. *Curr Opin Anaesthesiol* 1993;6:3-17.
67. Myers GA, Martin GJ, Magid NM, Barnett PS, Schaad JW, Weiss JS, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death; comparison to other methods. *IEEE Trans Biomed Engl* 1986;33:1149-1156.
68. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495-502.
69. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:434-439.
70. O'Rourke GW, Greene NM. Autonomic blockade and the resting heart rate in man. *Am Heart J* 1970;80:469-474.
71. Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ. Variables of patient controlled analgesia. 1. bolus size. *Anaesthesia* 1989;44:11-13.
72. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-193.
73. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G, et al. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympathovagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens*. 1984;2(Suppl 3):S383-385.
74. Penáz J. Mayer waves: History and methodology. *Automedica* 1978;2:135-141.
75. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swedine S et al. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 1982;31:339-345.
76. Piha SJ. Cardiovascular autonomic reflex test: Normal responses and age-related reference values. *Clin Physiol* 1991;11:277-290.

77. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J. Physiol* 1985; 248 (17):H151-153.
78. Reiz S, Bennett S. Cardiovascular effects of epidural anaesthesia. *Curr Op Anaesthesiol* 1993;6:813-818.
79. Reiz S, Balfors E, Bredgaard Soerensen M, Häggmark S, Nyhmann H. Coronary hemodynamic effects of general anesthesia and surgery. modification by epidural analgesia in patients with ischemic heart disease. *Reg Anaesth* 1982;7(Suppl):S8-S18.
80. Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, te Velde A, Freedland KE. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 1988;62:714-717.
81. Rosenberg J, Pederson MH, Ramsing T, Kehlet H. Circadian variation in unexpected postoperative death. *Br J Surg* 1992;79(12):1300-1302.
82. Rothschild M, Rothschild A, Pfeifer M. Temporary decrease in cardiac parasympathetic tone after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;18:637-639.
83. Saada M, Catoire P, Bonnet F, Delaunay L, Gormezano G, Macquin-Mavier I, Brun P. Effect of thoracic epidural anaesthesia combined with general anaesthesia on segmental wall motion assessed by transeosophageal echocardiography. *Anesth Analg* 1992;75:329-35.
84. Sands KE, Appel ML, Lilly LS et al. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1989;79(1):Januar.
85. Saul JP. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *NIPS* 1990;5(2):32-37.
86. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:17-32.
87. Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol* 1991;260:H305-318.
88. Schug SA, Dijkhuizen M, Russell K, Tester K. Dose finding studies on the combination of Bupivacaine and low-dose Fentanyl for postoperative epidural infusion. *Pain IASP*, ed. 7th Worldcongress on Pain, Paris 1993.
89. Schwartz TW. Pancreatic polypeptide: A Hormone under vagal control. *Gastroenterology* 1983;85:1411-1425.
90. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud F. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303-7.
91. Spallome V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997 Sep; 46 Suppl. : 46-76.
92. Stanton-Hicks M. Perioperative epidural analgesia and anesthesia. *Curr Op Anaesthesiol* 1993;6:808-812.
93. Stein PK, Kleiger RE, Rottmann N. Differing effects of age on HRV in men and women. *Am J Cardiol* 1997; 80:302-305.

94. Tanaka M, Goyagi T, Kimura T, Nishikawa T. The effects of cervical and lumbar anesthesia on heart rate variability and spontaneous sequence baroreflex sensitivity. *Anesth Analg* 2004;99:924-929.
95. Ueda W, Sagara Y, Hirakawa M. Role of afferent neural input in regression of sensory paralysis during epidural analgesia. *Anesth Analg* 1992;74:358-361.
96. Valley MA, Bourke D, Hamill M, Raja SN. Time course of sympathetic blockade during epidural anesthesia: Laser doppler flowmetry studies of regional skin perfusion. *Anesth Analg* 1993;76:289-294.
97. van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopmann JCW, Stoelinga GBA, van Geijn HP. Heart Rate Variability. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:436-447.
98. Wang H, Zhang X, Yang Y, Yin K, Huang G. *Chin Med J Engl.* 2002;115:1829-1832.
99. Wattwil M, Sundberg A, Arvill A, Lennquist C. Circulatory changes during high thoracic epidural anaesthesia - Influence of sympathetic block and systemic effect of the local anaesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:849-855.
100. Wolf MW, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978;2:52-53.

Lebenslauf

Aus- und Weiterbildung:

2003	Nachdiplomkurs: „Management für Ärzte und Führungspersonen im Spital“ am Winterthurer Institut für Gesundheitsökonomie (WIG) der Zürcher Hochschule Winterthur (ZHW)
2002	Facharztprüfung FMH Gynäkologie und Geburtshilfe
1992 1986-1992 1984-1986	Staatsexamen Medizinstudium an den Universitäten Basel und Lausanne Wirtschaftswissenschaftliches Studium an der Universität Basel
1984 1976-1984 1972-1976	Maturitätsprüfung Typus B Gymnasium Basel Primarschule Basel

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 10. Februar 1965
 Zivilstand: verheiratet
 Heimatort: Bürger von Basel-Stadt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die Arbeit selbständig durchgeführt habe, dass mir keine weiteren Hilfsmittel oder Hilfen zuteil wurden ausser den in der Arbeit genannten und dass ich die benutzten Quellen vollständig zitiert habe.

Diese Arbeit wurde keiner anderen Universität zur Approbation vorgelegt.

Martin Lukas Kaufmann

Winterthur, am 14.06. 2004