

Kardiovaskuläre Variabilitätsanalysen zur Risikostratifizierung nach Herzoperationen

Cardiovascular Variability Analysis for Risk Stratification in Cardiac Surgery

Hagen Malberg, Technische Universität Dresden,
Niels Wessel, Humboldt-Universität zu Berlin,
Robert Bauernschmitt, Deutsches Herzzentrum München,
Sebastian Zauneder, Technische Universität Dresden,
Jürgen Kurths, Potsdam Institute for Climate Impact Research (PIK),
Georg Bretthauer, Karlsruher Institut für Technologie (KIT)

Zusammenfassung Methoden zur Charakterisierung der kardiovaskulären Regulation wurden angewendet, um den Heilungsverlauf und das Risiko bei herzchirurgischen Patienten zu untersuchen. Dabei wurde der Zeitverlauf während der ersten 24 Stunden nach der Herzoperation, der präoperative autonome Status des Patienten und die Beeinflussung verschiedener Operationstechniken auf das postoperative kardiovaskuläre Regulationsverhalten untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß diese Bereiche in zukünftige Verfahren zur Risikostratifizierung bei herzchirurgischen Patienten einbezogen werden

sollten. ▶▶▶ **Summary** In the past decade, alteration of cardiovascular autonomic function has been identified as a powerful predictor of fatal outcome in patients after myocardial infarction. The following studies were performed to detect individual risks in cardio surgical patients. The time course during the first postoperative 24 hours, the preoperative autonomous status and different kinds of surgical graftings showed influences on alterations in postoperative cardiovascular regulation. Therefore, a future cardiovascular perioperative risk stratification should also consider these ranges.

Schlagwörter Kardiovaskuläres System, Herzratenvariabilität, Barorezeptorreflex, Herzchirurgie, autonome kardiovaskuläre Regulation, Risikostartifizierung ▶▶▶ **Keywords** Cardiovascular system, heart rate variability, baroreceptor reflex, cardiosurgery, autonomic cardiovascular function, risk

1 Einleitung

Herzoperierte Patienten besitzen ein erhöhtes Risiko von tachykarden Rhythmusstörungen (krankhaft beschleunigter Puls, Auftreten von Rhythmusstörungen, Vorhofflimmern), die im Akutfall auch lebensbedrohlich werden können [1; 2]. Um lebensbedrohliche Zustände therapieren zu können, werden operierte Patienten generell intensivmedizinisch überwacht (Monitoring).

Das intensivmedizinische Monitoring in der Routine besteht aus der Aufzeichnung, Darstellung, Weiterleitung und ggf. Abspeicherung der wichtigsten Vitalparameter, die mindestens das Elektrokardiogramm (EKG), die Sauerstoffsättigung und in Intervallen gemessene Blutdruckwerte beinhalten. Überschreiten Kennwerte dieser Signale zu definierende Schwellwerte, wird ein Alarm ausgelöst. Bei 85% der ausgelösten Alarme handelt es

sich in der Praxis allerdings um klinisch nicht relevante und um Fehlalarme [3]. Anhand des Stands der Technik in der klinischen Routine lässt sich der große Bedarf an neuen Überwachungsmethoden erkennen, die einerseits prädiktiv sind und andererseits die Anzahl der Fehlalarme wesentlich reduzieren.

Die automatisierungstechnischen Ansätze in der medizinischen Forschung können dazu einen wesentlichen Beitrag leisten. Die Anwendung von Methoden der Modellbildung, Systemanalyse und Biosignalverarbeitung konnte verschiedene Parameter etablieren, welche die Prädiktion und Diagnostik von lebensbedrohlichen Erkrankungen aus der Analyse von Veränderungen des kardiovaskulären Regulationsverhaltens ermöglichen [4; 5]. Analytische Ansätze lassen sich dabei einerseits nutzen, um Informationen zum status quo des Patienten zu gewinnen (im Sinne der Diagnostik und Risikostratifizierung). Andererseits lassen sich mit den aus der Systemanalyse gewonnenen Informationen auch medizinische Geräte steuern (wie z. B. Herzschrittmacher). Das zeigt die universelle Einsetzbarkeit der systemanalytischen Ansätze. Die Weiterentwicklung und der klinische Einsatz dieser methodischen Ansätze kann in ihrer Entwicklung als sehr positiv angesehen werden [6–8].

Seit der Vorstellung der Task Force der Europäischen und der Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie [9] wurden verschiedene Ansätze der Variabilitäts- und Kopplungsanalyse kardiovaskulärer Signale in einer Vielzahl klinischer Studien angewendet (vor allem zur erweiterten Diagnostik von myokardialen Infarkt [10–12]). Dafür wurden Verfahren zur Charakterisierung der Herzratenvariabilität (HRV), der systolischen (SBPV) und diastolischen Blutdruckvariabilität (DBPV) sowie der Barorezeptorsensitivität (BRS) vorgestellt. Eine verminderte BRS und HRV konnte mit einer negativen Prognose, wie z. B. bei überlebtem Herzinfarkt, bei dilatativer Kardiomyopathie oder bei Herzinsuffizienz korreliert werden [13–16].

Den im Folgenden vorgestellten Untersuchungen liegt die Hypothese zugrunde, daß sich die in der Kardiologie etablierten Parameter auch für das erweiterte perioperative Monitoring verwenden lassen. Die Besonderheit des perioperativen Monitorings nach Herzoperationen besteht darin, daß, im Gegensatz zur klinischen Kardiologie, gravierende Interventionen auf das kardiovaskuläre System einwirken. Von diesen stellen die chirurgischen Traumata, die künstliche Beatmung, die Narkotisierung und die Medikation die stärksten Beeinflussungen dar. Dies bedeutet für die Anwendung der Variabilitätsanalyse Restriktionen: Durch den unspezifischen Charakter dieses methodischen Ansatzes lassen sich die Veränderungen der kardiovaskulären Regulation nur sehr bedingt auf das verursachende System oder das bestehende Risiko abbilden.

Um trotz dieser Restriktionen eine Kausalität der veränderten kardiovaskulären Regulation mit den verursachenden Einflußgrößen herstellen zu können, waren zur

Detektion des individuellen Risikos nach Herzoperationen verschiedene Teilstudien notwendig: 1. In der Studie zum postoperativen Monitoring auf der Intensivstation wurden die Veränderungen der sympathikogalen Gleichgewichtssteuerung während der ersten 24 Stunden nach der Herzoperation untersucht. Hier stand die Frage im Mittelpunkt, ob sich Veränderungen des kardiovaskulären Regulationsverhaltens überhaupt durch eine intensivmedizinische Biosignalanalyse ableiten lassen. 2. Diese Untersuchung wurde in der zweiten Studie um eine präoperative Analyse (24 Stunden vor Operation) erweitert. Damit sollte der Einfluß der Prädisposition für die ggf. nach der Operation auftretenden Tachyarrhythmien bestimmt werden. 3. In einer dritten Studie wurde der Einfluß der durch verschiedene Operationstechniken verursachten chirurgischen Traumata analysiert. Das Ziel dieser Untersuchung war es herauszufinden, welchen Einfluß die Art der Operation auf das postoperative kardiovaskuläre Regulationsverhalten besitzt und ob sich daraus der Heilungsverlauf präzisieren läßt.

Durch dieses Studiendesign sollte an ausgewählten Patientenkollektiven die Prävalenz der verschiedenen Einflußgrößen auf das kardiovaskuläre Regulationssystem abgeschätzt werden. Im Rahmen dieser Arbeit sind die wesentlichen Forschungsergebnisse der medizintechnisch-klinischen Kooperation dargestellt. Neben den Ergebnissen der drei klinischen Untersuchungen liegt der Schwerpunkt auf den angewandten methodischen Ansätzen und deren Bezug zur Regelung im menschlichen Organismus.

2 Methoden

2.1 Patienten und Datenaufzeichnung

Bei den Studien wurden verschiedene Patientengruppen nach Herzoperationen untersucht. Generelle Ausschlusskriterien waren Notfalloperationen, präoperative kreislaufunterstützende (Katecholamine) und antiarrhythmische Therapien.

In den unterschiedlichen Untersuchungsprofilen wurden prä- und postoperative Daten von den Patienten erhoben. Während der intensivmedizinischen Überwachung (0–24 h postoperativ) wurden die kontinuierlichen Blutdruckverläufe für jeweils 30 Minuten mittels Katheterisierung in der Arteria radialis zu definierten postoperativen Zeitpunkten registriert: 0–2 h, 3–4 h, 5–6 h, 7–8 h, 19–22 h. Die Aufzeichnung erfolgte mit 800 Hz Abtastfrequenz und 8 bit Auflösung (siehe Bild 1). Nach jeweils 6 Stunden wurde die Extubation durchgeführt.

Prä- und postoperativ erfolgte die Datenaufzeichnung außerhalb der Intensivstation mit dem kontinuierlichen Blutdruck Monitor Colin CBM-7000 (Fa. Colin Inc., Japan) ebenfalls über 30 Minuten (12 bit Auflösung, 1 kHz Abtastfrequenz. Zusätzlich wurde ein Standard-EKG sowie der Atemverlauf mit einem Atemgürtel registriert. Der Atemverlauf wird im weiteren Verlauf dieses Beitrags nicht analysiert. Aus den Biosignalen wurden die



Bild 1 Datenaufzeichnung im postoperativen Monitoring.

Schlag-zu-Schlag-Intervalle des Herzens (Normalschlag-zu-Normalschlag-Intervall: NNI) sowie die konsekutiven systolischen (systolic blood pressure: S-BP) und diastolischen (diastolic blood pressure: D-BP) Blutdruckwerte extrahiert [17] und mit einem adaptiven Algorithmus zur Elimination von Artefakten gefiltert [18].

2.2 Physiologisches Regelverhalten des Herz-Kreislaufsystems

Systemtechnisch betrachtet, erzeugt der Sinusknoten, einem Generator gleich, als initial wirkender Bestandteil der kardiovaskulären Regulation durch biochemische Regulationsprozesse verursachte elektrische Impulse, welche ursächlich im Funktionsablauf wirken [19; 20]. Auf Grund der elektromechanischen Kopplungseigenschaft des Herzmuskelgewebes kann das Herz kontrahieren, um somit seine Pumpfunktion zu erfüllen. Auf diese Weise wird aus dem ursprünglich elektrischen Impuls des

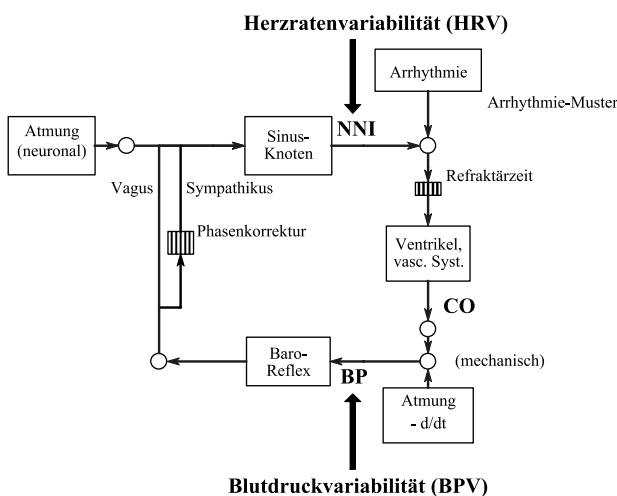


Bild 2 Schematische Darstellung des Zusammenhang von Herzfrequenz NNI, Herzzeitvolumen CO und Blutdruck BP der autonomen Regulation des Herz-Kreislauf-Systems, modifiziert nach [19; 20] sowie der univariaten Analyseansätze (HRV, BPV) innerhalb der kardiovaskulären Regulation.

Sinusknotens durch die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels ein resultierendes Herzzeitvolumen (CO) bzw. der BP erzeugt.

Dieser Regelkreis wird von einer Vielzahl anderer Größen überlagert. Bild 2 enthält neben den univariaten Analyseansätzen der HRV und BPV die für die kardiovaskuläre Variabilitätsanalyse wesentlichsten Einflußgrößen: den durch Thoraxbewegung verursachten mechanischen und den neuronalen (als respiratorische Sinusarrhythmie beschriebenen) Einfluß der Atmung sowie die Unregelmäßigkeiten bei der Erregungsentstehung bzw. -ausbreitung als Arrhythmie.

2.3 Verfahren zur Charakterisierung der kardiovaskulären Regulation

Variabilitätsanalyse des Herzens und des Blutdrucks

Die Variabilitätsanalyse umfasst die Herzratenvariabilität (HRV), die systolische (SBPV) und die diastolische Blutdruckvariabilität (DBPV). Die Bewertung der HRV stellt die mathematische Analyse von Zeitintervallen, die aus den Abständen der R-Zacke im EKG, den lokalen Maxima im Plethysmogramm, den Systolenintervallen der BP-Kurve oder auch phonographisch gewonnen werden können. Die Extraktion der einzelnen Intervalle kann mit verschiedenen Methoden erfolgen [17; 21], wobei sich Anstiegs- und Schwellwertverfahren sowie Korrelationsverfahren durchgesetzt haben. Die Dynamik der NNI kann mit verschiedenen Ansätzen der Zeit- und der Frequenzbereichsanalyse sowie der Nichtlinearen Dynamik analysiert werden.

Die Analyse im Zeitbereich umfasst die klassische HRV-Analyse [9]. Dazu zählen insbesondere die in Tabelle 1 dargestellten Parameter.

Die in Tabelle 1 angeführten Parameter sind nur sehr bedingt physiologischen Regulationsmechanismen zuzuordnen; sie beschreiben die allgemeine Dynamik der Zeitreihe. Der Parameter ‚rmsd‘ kann mit der parasympathischen Regulation assoziiert werden, da er die schnellen Änderungen in der Schlag-zu-Schlag-Dynamik charakterisiert [9].

Neben den Parametern im Zeitbereich haben sich auch verschiedene Parameter des Frequenzbereichs etabliert.

Tabelle 1 Zeitbereichsparameter der HRV-Analyse.

Parameter	Beschreibung
‚HRVi‘	Dreiecksindex des Histogramms als Quotient der gesamten Anzahl der NNI und der Höhe des Histogramms
‚meanNN‘	Mittelwert der NNI
‚sdNN‘	Standardabweichung der NNI
‚pNN50‘	Relativer Anteil der NNI-Differenzen größer 50 ms, respektive ‚pNN100‘ für 100 ms
‚rmsd‘	Wurzel der mittleren Quadrate von sukzessiven NNI-Differenzen

Tabelle 2 Frequenzbereichsparameter der HRV-Analyse.

Parameter	Beschreibung	Physiologische Zuordnung
,ULF ^c	ultra low frequency: Leistung im Frequenzbereich von 0 Hz bis 0,0033 Hz in [s ²]	Thermoregulation, periphere vasomotorische Aktivität, zirkadiane Rhythmen,
,VLF ^c	very low frequency: Leistung im Frequenzbereich von 0,0033 Hz bis 0,04 Hz in [s ²]	Renin-Angiotensin System
,LF ^c	low frequency: Leistung im Frequenzbereich von 0,04 Hz bis 0,15 Hz in [s ²]	Blutdruck-Regulation, Mayer-Wellen, Barorezeptor-Reflex
,HF ^c	high frequency: Leistung im Frequenzbereich von 0,15 Hz bis 0,4 Hz in [s ²]	Atmung (respiratorische Sinusarrhythmie)
,P ^c	gesamte spektrale Leistung; von 0 Hz bis 0,4 Hz in [s ²]	Keine selektive Zuordnung möglich

Für die Frequenzbereichsanalyse der HRV wurden bereits 1996 die in Tabelle 2 angeführten Parameter als standardisiert vorgeschlagen [9; 22]. Dabei lassen sich die einzelnen Frequenzbänder physiologischen Regulationsmechanismen zuordnen.

Aus den beschriebenen Frequenzbändern lassen sich eine Reihe von Quotienten bilden: Normierung zur Gesamtleistung: ,ULF/P^c, ,VLF/P^c, ,LF/P^c, ,HF/P^c, Quotientenbildung: ,LF/HF^c als Maß für die sympathikovagale Balanceregulierung und ,LFn^c als Quotient aus LF und LF + HF.

Neben den Analyseverfahren in Zeit- und Frequenzbereich haben sich weitere Verfahren, die ursprünglich aus der theoretischen Physik stammen, als fester Bestandteil der Variabilitätsanalyse etabliert: die Verfahren der Nicht-linearen Dynamik (NLD).

Die Analyse der NLD bewies in verschiedenen Studien [23], daß durch sie aus kardiologischen Zeitreihen zusätzliche Informationen gegenüber den linearen Methoden gewonnen werden können (zum Beispiel zur Verbesserung der Risikoprognose) [24].

Die Methode der Symbolischen Dynamik fand zur Analyse der NLD erstmals 1993 Anwendung in der Kardiologie [25; 26]. Im Kern beschreiben die verschiedenen Ansätze die Transformation kurzer Sequenzen von dynamischen Prozessen in sog. Symbole, die dann kontextabhängig analysiert werden. Obwohl bei der Transformation Informationen verlorengehen, sind die wesentlichen dynamischen Informationen des Prozesses in der Symbolfolge enthalten. Entsprechend den zu erwartenden kardiovaskulären Regulationsaktivitäten (zum Beispiel größere Tag-Nacht-Schwankungen gegenüber Analysen unter Ruhebedingungen) sind die Verfahren in Kurzzeit- und Langzeitanalysen einzuteilen.

In [24] wurde die folgende Transformation vorgeschlagen und in zahlreichen klinischen und experimentellen Studien erfolgreich angewendet. Speziell für die Kurzzeitanalyse über ca. 30 Minuten wird die Zeitreihe der NNI x_1, \dots, x_N auf der Grundlage eines Alphabets $A = \{0, 1, 2, 3\}$ in eine Symbolfolge s_1, \dots, s_N überführt. Die Zuordnungsvorschrift für die einzelnen Buchstaben in Wörter der Länge 3, die unter Berücksichtigung des

Mittelwertes μ der Zeitreihe gebildet wurden, ist in Bild 3 gezeigt.

Zur Analyse der entstandenen Wortfolgen stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Als geeignet stellt sich die Analyse der Wortverteilungen von Wörtern der Länge 3 dar. Dadurch sind 64 Worttypen (Klassen) möglich.

Mit der Berechnung der Shannon- (,fwshannon^c) und der Renyi-Entropie (,FWRenyi025^c, Ordnung $q = 0,25$; ,FWRenyi4^c, $q = 4$) kann anhand der Wortverteilungen

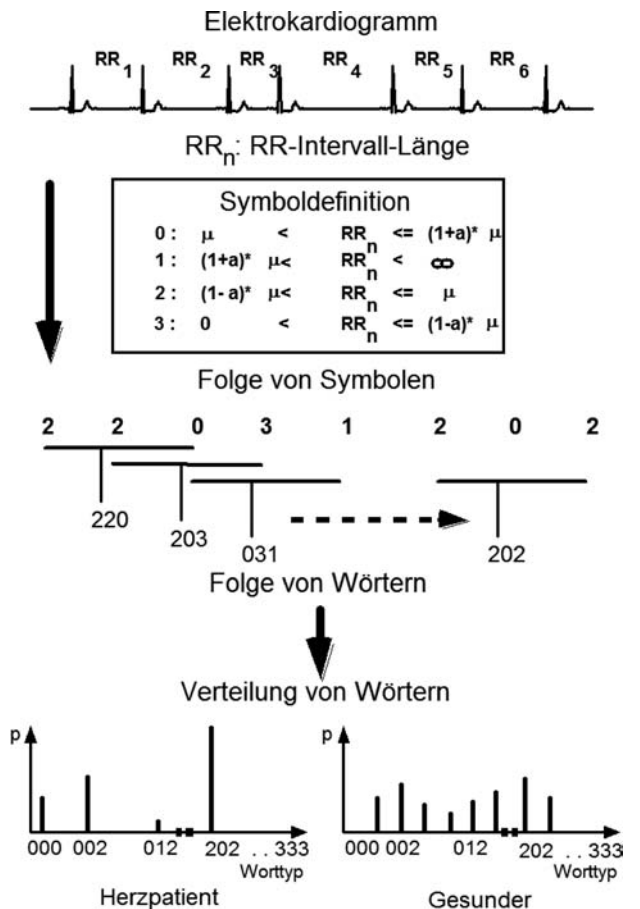


Bild 3 Transformationsvorschrift der Symbolischen Dynamik, ($i = 1, 2, 3, \dots; a \in [0, 1]$).

auf die Komplexität der Zeitreihen geschlossen werden. Die Renyi-Entropie [27; 28] basiert auf einer Verallgemeinerung des Ansatzes von Shannon. Für Zeitreihen mit komplexer Dynamik sind höhere, für Zeitreihen mit eingeschränkter Variabilität niedrigere Entropiewerte zu erwarten. Ein hoher Anteil von Wörtern, die nur aus den Symbolen ,0' und ,2' gebildet wurden („wpsum02“) deutet auf eine eingeschränkte Variabilität, während es sich bei den Wörtern aus den Symbolen ,1' und ,3' umgekehrt verhält. Daneben lassen sich auch aus den Symbolkombinationen, die niemals oder nur sehr selten auftreten, Informationen über die Komplexität der Zeitreihe ableiten („FW“) [24].

Die BPV hat sich als zusätzliches Gebiet der Variabilitätsanalyse etabliert [29]. Problematisch dabei ist die kontinuierliche Meßwerterfassung über einen längeren Zeitraum (etwa über 24 Stunden). Nach eigenen Erfahrungen in klinischen Studien sollte die Aufzeichnungsdauer bei nicht-invasiven photoplethysmographischen und tonometrischen Verfahren 30 Minuten nicht wesentlich überschreiten, da sich die Meßaufnahme durch den vorhandenen Anpressdruck negativ auf die Durchblutung auswirkt. Das kann zu artefaktbehafteten Signalen führen, deren Einbeziehung die Ergebnisse verfälschen kann. Invasiv läßt sich der BP mittels Katheterisierung zum Beispiel in der Arteria radialis registrieren. Dabei entstehen allerdings die Probleme der Thrombosierung und der Flußminderung, welche ebenfalls die BPV-Analysen beeinflussen.

Systolischer und diastolischer Blutdruck lassen sich mittels verschiedener Verfahren aus dem BP-Verlauf extrahieren. Da die morphologische Variabilität des BP geringer als die des EKG einzuschätzen ist, haben sich Anstiegs- und Schwellwertverfahren zur Extraktion als praktikabel und robust erwiesen [17]. Die Analyse der SBP- und DBP-Zeitreihen ist weitestgehend aus der HRV-Analyse übertragen worden, so daß nach Anpassungen an den Wertebereich der BPV vergleichbare Methoden angewendet werden können [30]. In der Zeitbereichsanalyse kann auf verschiedene HRV-Abweichungsmaße (zum Beispiel ,pNN100') verzichtet werden, da die Variabilität im BP [in mmHg] weitaus geringer als in der HRV [in ms] ist. Für die Frequenzbereichsanalyse haben sich vergleichbare Maße wie in der HRV-Analyse etabliert, da HRV- und BPV-Regulation mit vergleichbaren Zeitskalen erfolgt [31]. Eine Zuordnung der einzelnen Parameter zu speziellen Regulationssystemen wird allerdings kontrovers diskutiert, da sich experimentell die BP-Regulationssysteme nicht detailliert durch nervale Blockaden analysieren lassen [32].

Charakterisierung des Regelungsverhaltens durch Kopplungsanalyse (Barorezeptorsensitivität)

Physiologisch gesehen, wirkt in der Rückkopplung der durch die Erregung und Kontraktion entstandene BP über den Baroreflex (BR) und die sympathischen und parasympathischen Nervenfasern auf den Sinusknoten

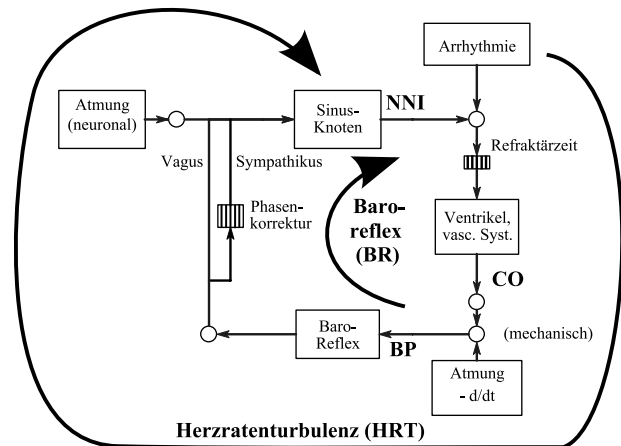


Bild 4 Multivariate Analyseansätze (Baroreflex, Herzrhythmus) zur Bewertung der kardiovaskulären Regulation.

zurück, so daß die NNI bei steigenden BP-Werten am Herz Ausgang verringert werden. Dadurch wird ein „circulus vitiosus“ eingeleitet (Bild 4).

Methodisch unterscheiden sich die multivariaten Methoden zur Analyse der Barorezeptorsensitivität von denen der klassischen univariaten Variabilitätsanalyse wie HRV und BPV. Da sich im Regelfall die komplexen und instationären Wechselwirkungen mit klassischen Methoden nur mit Informationsverlusten beschreiben lassen, werden hier physiologische „Testsignale“ im Sinne der Systemanalyse untersucht, denen man physiologisch manifestierte Mechanismen zuschreiben kann. „Testsignale“ sind hier als definierte Schwankungen oder Ereignisse zu verstehen, auf die andere physiologische Größen reagieren. Neben den interventionellen Stimulationen (z.B. durch einen Schrittmacher) sind die hier betrachteten „Testsignale“ natürliche Phänomene und müssen in den zu analysierenden Zeitreihen zunächst detektiert werden. Danach erfolgt die Analyse der Wechselwirkung zwischen Blutdruck und Herzrate. Im Gegensatz zur nachfolgend dargestellten BR-Analyse werden bei der von Schmidt [33] vorgestellten Methode der „Herzrhythmus“ (HRT) Extrasystolen als „Testsignale“ genutzt und deren Reaktion auf folgende Herzfrequenzwerte quantifiziert. Eine darauf aufbauende Weiterentwicklung konnte durch die Einbeziehung des BP und des BR eine Interpretation des ablaufenden Mechanismus sowie eine verbesserte diagnostische Aussagekraft liefern [24]. Diese Methodik wird allerdings in den nachfolgend dargestellten Ergebnissen nicht berücksichtigt.

Durch die Rückkopplung spielt der BR eine zentrale Rolle in der Regulation des BP. Die verminderte Frequenzanpassung des Herzens an spontane Fluktuationen im BP stellt einen wichtigen prognostischen Marker für zu erwartende kardiovaskuläre Risiken dar [21; 25]. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, daß durch die Berücksichtigung der BRS zusätzliche Informationen zur Charakterisierung der kardiovaskulären

Regulation gewonnen werden können [34–36]. So gehen eine fehlende oder verminderte Frequenzadaptation des Herzens auf Blutdruckfluktuationen mit erhöhten kardiovaskulären Risiken, beispielsweise einer erhöhten Mortalität nach überlebtem Herzinfarkt, einher.

Bei der Analyse der spontanen BRS werden die Reaktionen der Herzrate auf spontane Schwankungen im SBP (als „Testsignale“) unter Ruhebedingungen untersucht [37]. Am häufigsten angewendet werden dabei sogenannte Sequenzmethoden. Bei diesen werden Rampen von konsekutiv steigenden oder fallenden BP-Werten genutzt, um die Reaktion des Herzens darauf zu quantifizieren [37]. Daß diese selten vorkommenden Phänomene nicht ausreichen, die komplette Rückkopplung von BP auf NNI zu beschreiben, ist in mehreren Studien dargelegt [18; 38]. Erweiterte Ansätze beinhalten die Charakterisierung der Variabilität, die Ausprägung der Rückkopplungsintensität im Zeitverlauf und die Charakterisierung von sympathischen gegenüber parasympathischen Regulationsanteilen, Zeitkonstanten, Reflexaktivierungen sowie die Berücksichtigung bislang nicht analysierter Stimulationsmuster des BR.

Die klassischen Sequenzmethoden [39] sind dadurch gekennzeichnet, daß die BRS aus definierten Anstiegen im SBP und den resultierenden NNI mittels linearer Regression als $BRS = \Delta NNI / \Delta SBP$ in [ms/mmHg] berechnet wird (siehe Bild 5). Dabei werden Sequenzen von monoton ansteigenden bzw. abfallenden SBP- und NNI-Werten analysiert, die jeweils mehr als drei Werte enthalten. Untersuchungen [29] haben ergeben, daß die BRS selbst unter Ruhebedingungen differieren kann; auch kann der BR in 30 Minuten ca. 150–250-mal bei Herzgesunden auftreten. Die klassischen Sequenzmethoden analysieren die primär parasympathische (vagale) BR-Regulation, indem allein die synchronen Reflexionen der NNI auf Oszillationen im SBP berücksichtigt werden. Die Duale Sequenzmethode (DSM) wurde entwickelt [18; 40], um aus dem Zusammenspiel aus sympathischer und parasympathischer BR-Regulation zusätzliche Informationen zu gewinnen. Die DSM unterscheidet zwei Hauptbereiche: die bradykarde (Anstieg im SBP führt zu Anstieg in den resultierenden NNI) und die tachykarde (Abfall im SBP führt zu Abfall in den resultierenden NNI) BR-Fluktuation. Darüber hinaus wurden verschiedene zeitliche Verschiebungen eingeführt (siehe Bild 5). Neben der synchronen wird ebenfalls die um 3 Herzschläge verschobene NNI-Reaktion analysiert. Dabei entspricht primär die bradykarde synchrone NNI-Reaktion der vagalen BR-Regulation [41].

Die Einteilung in diese Regulationsbereiche erscheint sinnvoll, da insbesondere im Regulationsbereich ‚tachy_shift‘ der sympathische Einfluß auf die sonst eher vagale BR-Regulation zu wirken beginnt [41]. Bei steigenden BP-Werten wird die initiale reflektorische Bradykardie ausschließlich über die Aktivierung des Parasympathikus geregelt [42]. Erst danach erfolgt eine Abnahme des langsameren sympathischen kardialen To-

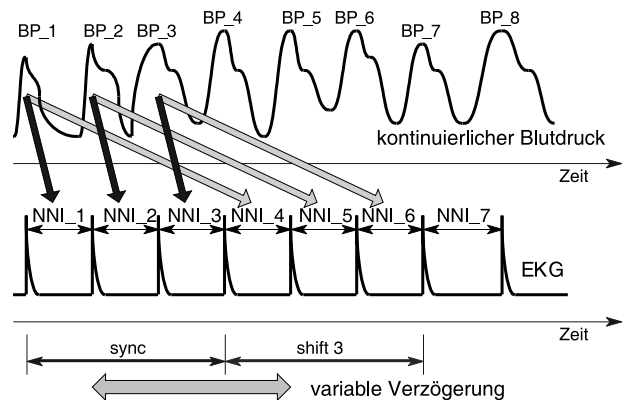


Bild 5 Duale Sequenzmethode: Verschiebungsoperation zur Analyse der vagalen und sympathischen BR-Regulation.

nus [41]. Die reflektorische Tachykardie aufgrund einer BP-Abnahme ist initial ebenfalls durch Abnahme des vagalen Tonus und später erst durch sympathische Stimulation bedingt.

Die BR-Anstiege enthalten jeweils drei nachfolgende SBP- und NNI-Werte. Eine größere Anzahl, wie sie auch von anderen Gruppen vorgeschlagen wird [43], hat sich im Gegensatz zur induzierten BR-Analyse mit größeren Anstiegen bei den spontanen und kurzfristigen Änderungen in SBP und NNI, als nicht vorteilhaft erwiesen [41]. Mit der DSM können folgende Maße zur Charakterisierung der BRS berechnet werden [18; 41]:

‚brady_sync‘: steigender SBP bedingt synchron zunehmende NNI,

‚brady_shift‘: steigender SBP bedingt verzögert zunehmende NNI,

‚tachy_sync‘: fallender SBP bedingt synchron verminderte NNI,

‚tachy_shift‘: fallender SBP bedingt verzögert verminderte NNI.

Die Parameter ‚P_brady‘ bzw. ‚P_tachy‘ kennzeichnen die Häufigkeit von steigenden bzw. fallenden SBP-Tripeln in Relation zur Gesamtwerteanzahl. Durch diese Parameter kann abgeschätzt werden, ob eine veränderte Anzahl von spontanen SBP-Fluktuationen bereits ursächlich für eine veränderte BR-Fluktuationsanzahl ist. Sie sind im Folgenden definiert als:

$$P_{brady} = (\text{Anzahl von steigenden Tripel im SBP/SBP-Werteanzahl}) \times 100\%$$

$$P_{tachy} = (\text{Anzahl von fallenden Tripel im SBP/SBP-Werteanzahl}) \times 100\%$$

Die Relation, wie viele Fluktuationen im SBP einen BR auslösen, wird mit dem Parameter (‚P_BR‘) beschrieben. Dieser Parameter ist definiert als:

$$P_{BR} = (BR_Anzahl / SBP_Fluktuationen) \times 100\%$$

Die Frequenzanalyse der BRS erfolgt durch die Einteilung in definierte Sektoren. Auf diese Weise ist es möglich, bestimmte Regulationsbereiche, die bei einer Mittelung der Anstiege nicht mehr betrachtet werden können, separat zu analysieren. Als vorteilhaft haben sich Sektorenintervalle von jeweils 5 ms/mmHg erwiesen.

Anstiegssektor (in ms/mmHg): ,0–5‘
 Anstiegssektor (in ms/mmHg): ,all < 5‘, ,5–10‘, ..., ,25–30‘, ,< 30‘, ,all‘
 Mittlerer Anstieg (in ms/mmHg): ,_av‘
 Anzahl der BR-Fluktuationen: ,_n‘
 Prozentualer Anteil der BR-Fluktuationen in den Anstiegssektoren: ,_p‘
 Die Grenzen der Sektoren wurden in Kenntnis der bei Patienten und Herzgesunden zu erwartenden mittleren Anstiege gebildet [42]. Weiterhin können die einzelnen Anstiege hinsichtlich ihrer Anzahl in den einzelnen Sektoren, ihrer prozentualen Verteilung in Relation zur Gesamtanzahl und bezüglich des mittleren Anstiegs analysiert werden. Neben den BR-Fluktuationen wird die Anzahl in den einzelnen Sektoren auf die Gesamtanzahl der Herzschläge normiert (Parameter: ,norm. Anzahl‘). Dieser Parameter wurde gebildet, weil bei krankhaft schneller schlagenden Herzen auch eine höhere Anzahl von BR-Gegenregulationen zu erwarten ist. Dadurch kann ein HR-unabhängiger Parameter gewonnen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Studie zum postoperativen intensivmedizinischen Monitoring

In der Pilotstudie wurde untersucht [44], ob signifikante Änderungen in der kardiovaskulären Regulation und deren Erholungsverhalten bei frisch herzoperierten

Patienten nachzuweisen sind. Insbesondere sollte untersucht werden, ob sich anhand der Analyse der HRV, BPV und BRS im Zeitverlauf bis zu 24 post-operativen Stunden signifikante Verschiebungen in der sympathikovagalen Gleichgewichtssteuerung ergeben.

Es wurden 25 männliche Patienten im Alter von $66,5 \pm 14,2$ Jahren während der intensivmedizinischen Überwachung unmittelbar nach aortokoronarer Bypassoperation untersucht. Mittels eines Katheters in der arteria radialis wurde zu mehreren definierten post-operativen Zeitpunkten (0–2 h, 3–4 h, 5–6 h, 7–8 h, 20–24 h) der Blutdruckverlauf registriert (Bild 6). Während der Aufzeichnung sind keine mechanischen oder pharmakologischen Interventionen durchgeführt worden.

Offenbar ist die BRS kurz nach der Operation (0–2 h) mit $3,9 \pm 1,9$ ms/mmHg sehr stark vermindert. Im zeitlichen Verlauf während der mechanischen Ventilation nimmt der mittlere Anstieg der BRS zu, nach 3–4 h auf $8,4 \pm 3,7$ ms/mmHg ($p < 0,05$) und nach 5–6 h auf $8,4 \pm 3,0$ ms/mmHg ($p < 0,05$). Nach der Extubation wird die offensichtlich stabilisierte vagale Regulation stark supprimiert auf $2,5 \pm 1,8$ ms/mmHg. Bei der Analyse der zeitlich verzögerten tachykarden Herzfrequenzänderungen, die primär über eine sympathische Aktivierung gesteuert werden, ist der Abfall in einem geringeren Maße zu beobachten. Vermutlich gibt es nach

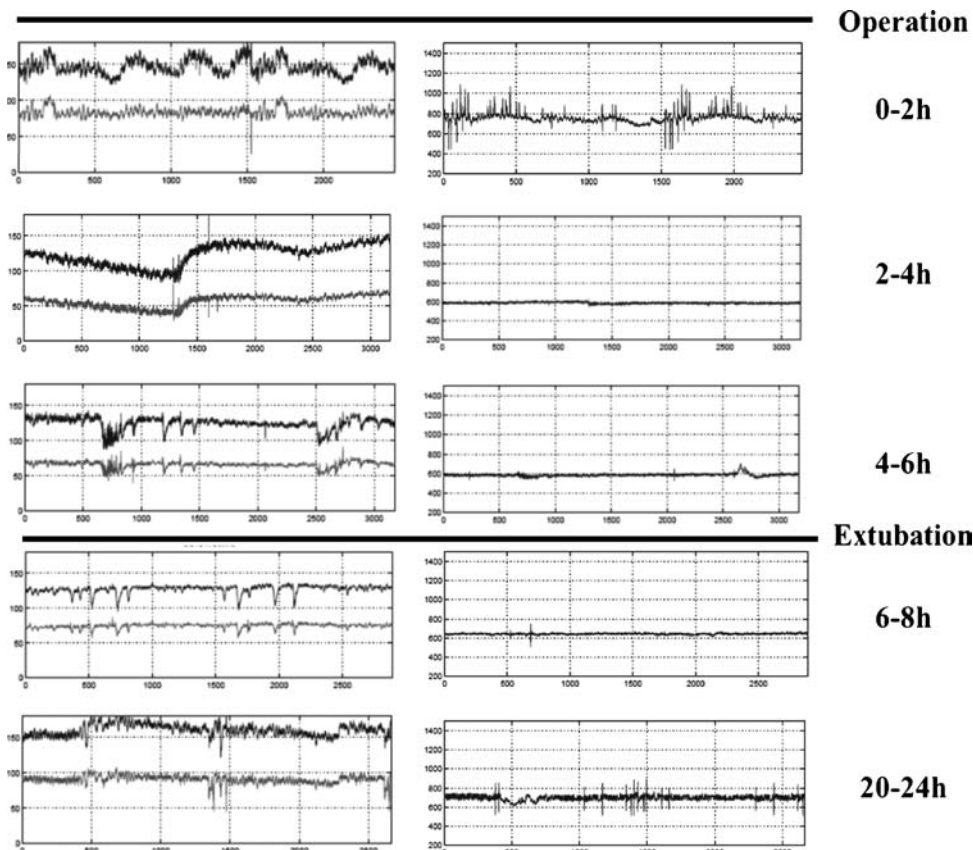


Bild 6 Zeitverläufe der aufgezeichneten Daten im postoperativen Verlauf bis 24 Stunden: linke Spalte: systolische und diastolische Blutdruckwerte jeweils in [mmHg], rechte Spalte Schlag-zu-Schlag-Intervalle des Herzens in [ms], beide Spalten jeweils über den Zeitindex.

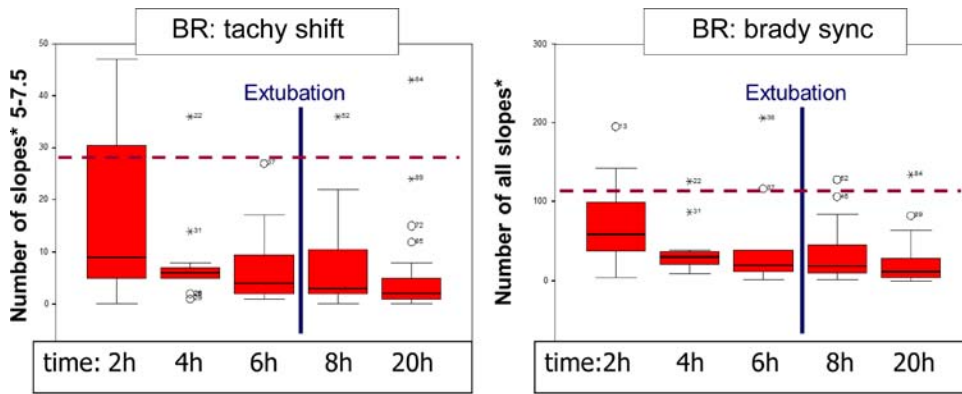


Bild 7 Baroreflexverhalten nach Herzoperationen: bradykarder synchroner (brady_sync_n) BR, tachykarder verzögerter (tachy_shift_n) BR, gestrichelte Linie: präoperativer Normbereich; jeweils 2 h vs. 24 h: $p < 0,001$.

19–22 h eine Inhibition der vagalen Aktivität, während die Sympathikus-Aktivität sich weitestgehend normalisiert hat. In Bild 7 ist die Anzahl der BR-Ereignisse dargestellt. In Analogie zum mittleren Anstieg erholt sich die sympathische Regulation nach Herzoperationen relativ schnell wieder (BR-Parameter tachy_shift_n). Die vagale Regulation bleibt dagegen auch nach dem ersten postoperativen Tag weiterhin supprimiert (BR-Parameter brady_sync_n).

Dieses Phänomen ist konform mit dem gehäuften Auftreten tachykarder Rhythmusstörungen ab dem ersten postoperativen Tag. Im Gegensatz zur separaten, postoperativen Analyse von Herzfrequenz und Blutdruck sind bei der BRS Veränderungen in der autonomen Regulation als ein Erholungsverhalten nachweisbar. Die präoperativen Werte differieren gering von denen der gesunden Probanden, was bei einer mittelmäßigen bis guten Pumpfunktion (Ejektionsfraktion) zu erwarten war. Die HRV ist weitestgehend unverändert gegenüber den präoperativen Werten. Die BPV zeigte dagegen eine kontinuierliche Zunahme der LF-Komponente über die ersten 24 präoperativen Stunden, was auf eine beginnende Dominanz der sympathischen Regulation hindeutet.

Die Variabilitätsanalyse hat gezeigt, daß es unmittelbar nach Herzoperationen Verschiebungen in der sympathikovagalen Gleichgewichtsregelung gibt, was potentiell zur Risikostratifizierung nutzbar ist (Bild 8).

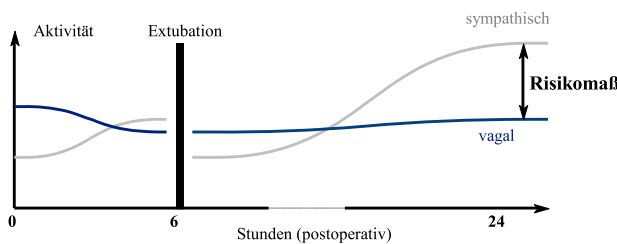


Bild 8 Schematische Darstellung einer aus den Studienergebnissen gebildeten Hypothese zur postoperativen Risikostratifizierung auf Grund des unterschiedlichen Erholungsverhaltens der sympathischen und parasymphatischen Regulation.

Während die parasymphatische Regulation in den ersten 20 postoperativen Stunden eine deutliche Inhibition zeigt, ist die sympathische Regulation in diesem Zeitraum wieder auf präoperative Werte gestiegen. Die Dysregulation ist vergleichbar mit anderen Krankheitsbildern, bei denen eine Verschiebung der sympathikovagalen Gleichgewichtsregelung auf kardiovaskuläre Risiken deutet. Das Maß dieser sympathikovagalen Verschiebung könnte ein Maß dafür sein, mit dem sich postoperative Komplikationen, wie zum Beispiel Vorhofflimmern, präzisieren lassen.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurde der Zeitrahmen dieser Untersuchung wesentlich erweitert. Aus den Voruntersuchungen war bekannt, daß die HRV und BRS nach herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine sofort deutlich erniedrigt sind. Das Ziel dieser Studie war es, die Erholungsphase dieser Parameter bis zu drei Monate nach der Operation zu analysieren. Insgesamt 233 Patienten, an denen verschiedene Herzoperationen durchgeführt worden waren, wurden in die Studie eingeschlossen [45].

Nach 24 Stunden war die bradykarde BRS, wie bereits in der Vorstudie festgestellt, erheblich verringert und es gab eine starke Tendenz zu einer verringerten tachykarden Regulation. Die HRV und die Dynamik des Gesamtsystems waren gleichermaßen vermindert. Diese Tendenz war auch noch sieben Tage nach dem Eingriff vorhanden. Nach drei Monaten waren die meisten Parameter zurück auf präoperativen Werten. Überraschenderweise erholen sich HRV und BRS vom ersten bis zum 7. postoperativen Tag nicht signifikant. Daraus kann geschlossen werden, daß die verminderte HRV und BRS nicht den Effekten der Anästhesie zugeschrieben werden können, sondern hauptsächlich durch das chirurgische Trauma und/oder die extrakorporale Zirkulation verursacht werden. Nach drei Monaten jedoch waren alle HRV und BRS Parameter wieder erholt.

Unmittelbar nach Herzoperationen besteht für die kardiovaskuläre Regulation die Gefahr der Instabilität, weshalb kardiopulmonale Kenngrößen auf der

Intensivstation überwacht werden. Die vorliegenden Erkenntnisse, wonach beispielsweise eine verminderte BRS eine negative Prognose bei Patienten nach überlebtem myokardialen Infarkt bedeutet, sollten in das intensivmedizinische und das erweiterte klinische Monitoring einbezogen werden.

3.2 Studie zur Prädiktion von postoperativem Vorhofflimmern

Im weiteren Verlauf der klinischen Untersuchungen wurde das postoperative Erholungsverhalten im Vergleich zum präoperativen Status untersucht [46]. Dabei lag der Schwerpunkt in der möglichen Prädiktion von Vorhofflimmern (AF). AF tritt bei 20%–40% der Patienten

nach Herzoperationen auf, geht mit einer erhöhten Sterblichkeit einher und führt zu einer verlängerten Hospitalisierung. AF gehört zu den häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen; die Ursachen der Entstehung sind nach wie vor ungeklärt.

In dieser Studie wurden 51 Patienten untersucht, die sich entweder einer Aortenklappen-, einer aortokoronaren Bypass- oder einer Kombination zwischen beiden Operationen unterziehen mussten. Bei diesen Patienten wurde 24 Stunden vor der OP und 24 Stunden nach der OP der kontinuierliche nichtinvasive BP-Verlauf gemessen. Ein Datenbeispiel ist in Bild 9 dargestellt.

Das Ziel der Untersuchung war es nachzuweisen, daß sich kardiovaskuläre Variabilitätsparameter bei den Patienten, die AF entwickeln (im Gegensatz zu denen, die im Sinusrhythmus verbleiben) bereits einen Tag vor der Herzoperation geändert haben.

Beide Patientengruppen erfuhren eine signifikante Suppression der BRS durch den operativen Eingriff; 24 Stunden nach der Operation waren keine Unterschiede in der BRS zwischen den Patientengruppen mehr nachweisbar. Die Parameter der HRV unterschieden sich nur leicht signifikant präoperativ zwischen der AF und der Sinusrhythmus-Gruppe (SR). 18 Patienten entwickelten postoperatives AF innerhalb der ersten Woche, während 33 Patienten im Untersuchungszeitraum im Sinusrhythmus (SR) verblieben. Die wichtigsten Ergebnisse

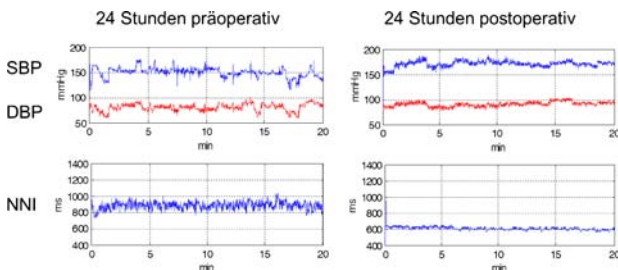


Bild 9 Repräsentativer prä- und postoperativer Zeitverlauf der systolischen (SBP) und diastolischen Blutdruckwerte (DBP) sowie der Schlag-zu-Schlag-Intervalle des Herzens (NNI).

Tabelle 3 HRV Parameter, die in den prä- und postoperativen Messungen ermittelt wurden. (SR: Sinusrhythmus, AF: Vorhofflimmern, PreOP: Messung 24 Stunden vor der OP, PostOP: Messung 24 Stunden nach der OP).

HRV	SR		Pre-Post	AF		Pre-Post	SR vs. AF	
	PreOP	PostOP		PreOP	PostOP		PreOP	PostOP
HF	0,25 ± 0,65	0,06 ± 0,15	n. s.	0,16 ± 0,24	0,14 ± 0,4	n. s.	n. s.	n. s.
LF	0,64 ± 1,6	0,14 ± 0,59	n. s.	0,21 ± 0,45	0,1 ± 0,26	n. s.	n. s.	n. s.
VLF	0,48 ± 0,86	0,08 ± 0,13	p < 0,05	0,27 ± 0,26	0,15 ± 0,3	n. s.	n. s.	n. s.
ULF	0,25 ± 0,5	0,04 ± 0,04	p < 0,05	0,18 ± 0,24	0,05 ± 0,07	p < 0,05	n. s.	n. s.
LF/n	0,66 ± 0,16	0,46 ± 0,22	p < 0,01	0,61 ± 0,18	0,36 ± 0,19	p < 0,001	n. s.	n. s.
HF/n	0,33 ± 0,16	0,54 ± 0,22	p < 0,01	0,39 ± 0,18	0,63 ± 0,19	p < 0,001	n. s.	n. s.
HF/P	0,13 ± 0,1	0,25 ± 0,24	p < 0,01	0,12 ± 0,09	0,34 ± 0,23	p < 0,001	n. s.	n. s.
LF/P	0,27 ± 0,15	0,17 ± 0,13	p < 0,01	0,18 ± 0,1	0,15 ± 0,08	n. s.	p < 0,05	n. s.
VLF/P	0,39 ± 0,12	0,30 ± 0,12	p < 0,05	0,4 ± 0,15	0,3 ± 0,16	n. s.	n. s.	n. s.

Tabelle 4 Nichtlineare HRV Parameter, die in den prä- und postoperativen Messungen ermittelt wurden (SR: Sinusrhythmus, AF: Vorhofflimmern, PreOP: Messung 24 Stunden vor der OP, PostOP: Messung 24 Stunden nach der OP).

HRV	SR		Pre-Post	AF		Pre-Post	SR vs. AF	
	PreOP	PostOP		PreOP	PostOP		PreOP	PostOP
FW	27 ± 12	40 ± 12	p < 0,001	34 ± 14	37 ± 15	n. s.	p < 0,05	n. s.
FWShannon	2,7 ± 0,5	2,3 ± 0,4	p < 0,001	2,5 ± 0,5	2,3 ± 0,5	n. s.	n. s.	n. s.
FWRenyi025	3,4 ± 0,4	2,8 ± 0,5	p < 0,001	3,1 ± 0,5	2,9 ± 0,5	n. s.	p < 0,05	n. s.
Wpsum02	0,54 ± 0,3	0,84 ± 0,2	p < 0,001	0,7 ± 0,37	0,8 ± 0,28	n. s.	n. s.	n. s.
Wpsum03	0,16 ± 0,19	0,02 ± 0,06	p < 0,001	0,09 ± 0,08	0,05 ± 0,11	n. s.	n. s.	n. s.
Plvar10	0,03 ± 0,08	0,12 ± 0,17	p < 0,01	0,029 ± 0,04	0,1 ± 0,12	p < 0,05	n. s.	n. s.
Phvar10	0,55 ± 0,18	0,37 ± 0,18	p < 0,01	0,52 ± 0,18	0,42 ± 0,2	n. s.	n. s.	n. s.

Tabelle 5 Baroreflex-Parameter, die in den prä- und postoperativen Messungen mit der Dualen Sequenzmethode ermittelt wurden.

BR	SR			AF			SR vs. AF	
	PreOP	PostOP	Pre-Post	PreOP	PostOP	Pre-Post	Pre-OP	PostOP
Brady_sync_n	46,0 ± 29,0	35,2 ± 24,6	n. s.	46,8 ± 33,2	53,2 ± 36,9	n. s.	n. s.	n. s.
Brady_shift_n	25,2 ± 11,5	43,2 ± 28,6	p < 0,05	33,8 ± 17,1	40,4 ± 25,1	n. s.	n. s.	n. s.
Tachy_sync_n	46,7 ± 19,3	48,5 ± 23,9	n. s.	50,6 ± 26,2	63,2 ± 40,6	n. s.	n. s.	n. s.
Tachy_shift_n	31,2 ± 9,6	53,5 ± 25,5	p < 0,05	36,5 ± 0,2	49,9 ± 20,4	p < 0,05	n. s.	n. s.
Brady_sync_p	26,9 ± 31,3	6,3 ± 12,7	p < 0,01	3,3 ± 5,4	4,4 ± 9,7	n. s.	p < 0,01	n. s.
Brady_shift_p	35,8 ± 46,0	13,7 ± 17,1	p < 0,05	2,9 ± 3,5	4,2 ± 12,5	p < 0,05	p < 0,01	n. s.
Tachy_sync_p	30,5 ± 31,6	4,0 ± 3,8	p < 0,01	4,7 ± 5,2	5,2 ± 9,6	n. s.	p < 0,01	n. s.
Tachy_shift_p	21,0 ± 22,3	9,3 ± 9,5	p < 0,01	4,6 ± 6,1	7,2 ± 9,8	n. s.	p < 0,01	n. s.

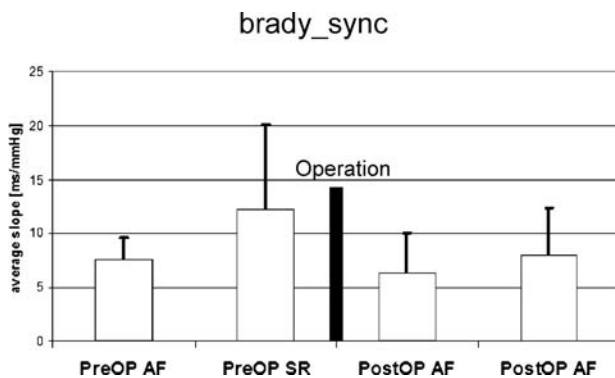


Bild 10 Mittlere Baroreflex-Anstiege prä- und postoperativ bei Patienten mit Vorhofflimmern (AF) und im Sinusrhythmus (SR),*: p < 0,01 AF vs. SR (PreOP).

der Untersuchung sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Die linearen HRV-Parameter zeigten innerhalb der jeweiligen Rhythmusgruppe (AF und SR) geringe prä- und postoperative Unterschiede. Jedoch ließen sich beide Gruppen nicht zum postoperativen Zeitpunkt trennen.

Die nichtlinearen HRV-Parameter zeigten am deutlichsten die durch die OP verursachten Veränderungen im kardiovaskulären Regulationsverhalten. Dies wurde besonders in der Gruppe, die im SR verblieb, deutlich. Außer bei zwei Parametern gab es keine präoperativen Unterschiede zwischen den Gruppen, allerdings waren diese auch nur an der Signifikanzgrenze (Tabelle 4).

Beim BR zeigte sich, daß spezielle BR-Bereiche, die mit der DSM bestimmt werden konnten, bereits präoperativ deutliche Unterschiede zeigten. Offensichtlich ist die Regulation bei den Patienten, die AF entwickeln, bereits vor der OP im hohen Regulationsbereich (20–30 ms/mmHg) signifikant gestört, so daß dort im BR eine Funktionsstörung aufzufinden ist. Diese Aussage kann durch die Verminderung des mittleren BR zum präoperativen Zeitpunkt (PreOP AF), wie in Tabelle 5 dargestellt, ebenfalls nachgewiesen werden.

Diese Studie hat durch Herzoperationen bedingte Veränderungen in der HRV und der BRS aufzeigen können. Diejenigen Patienten, die nach der Operation AF entwickeln, haben bereits vor der OP eine verminderte BRS

sowohl im tachykarden als auch im bradykarden Bereich (Bild 10). In der HRV-Analyse konnten die gefundenen Unterschiede nur in einem sehr verminderten Maße gezeigt werden. Als Schlußfolgerung der Untersuchung ist eine Erweiterung der klinischen Risikofaktoren in der AF-Genese zu ziehen. Offensichtlich ist neben den bekannten Risikofaktoren in dominierendem Maße auch der Status der autonomen kardiovaskulären Regulation auf die Entwicklung von AF zu werten.

In weiteren Studien ist der prädiktive Wert dieser Aussagen zu verifizieren sowie Normwerte der BRS für die AF Genese festzulegen. Auf diese Weise wäre erstmals eine individuelle prophylaktische antiarrhythmische Therapie möglich.

3.3 Studie zur Untersuchung des chirurgischen Traumas auf die kardiovaskuläre Regulation

Bei der Analyse des Einflusses unterschiedlicher Operationsverfahren auf die postoperative Funktion des autonomen Nervensystems konnte festgestellt werden, daß die zunehmende Invasivität im Bereich des autonomen Plexus am Herzen zu erheblichen Unterschieden der postoperativen Regulationsfähigkeit führt [47; 48]. Beim Vergleich von Patienten mit isoliertem Ersatz der Aortenklappe (Zugang durch den anterioren Teil der Aorta ascendens mit minimaler Traumatisierung autonomer Fasern) und Patienten mit isolierten Eingriffen an der Mitralklappe (zwangsläufige Zerstörung eines Teils

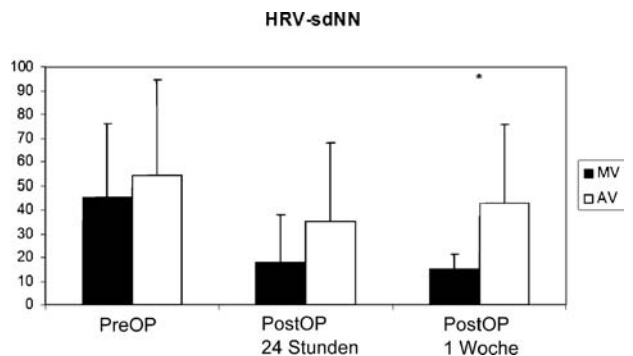


Bild 11 Postoperativer Verlauf der HRV bei Patienten mit Eingriffen an der Mitralklappe (MV) und Aortenklappe (AV),*: p < 0,01.

der „Atrial fat pads“, die sowohl sympathische als auch parasympathische Plexus enthalten) konnte festgestellt werden, daß sich die erste Patientengruppe im Gegensatz zur zweiten bereits nach einer Woche merklich erholt hatte (Bild 11). Zum ersten Mal gelang so die Darstellung des Einflusses direkter chirurgischer Traumatisierung auf die kardiovaskuläre autonome Funktion [49].

Mit dieser Untersuchung konnte die starke Beeinflussung der Operationstechnik auf die kardiovaskuläre Regulation nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen müssen klären, inwieweit durch die Variabilitätsanalyse neue klinische Parameter zu gewinnen sind, so daß auch die Operationstechnik dem Status quo der kardiovaskulären Regulation optimal angepaßt wird und damit das postoperative Risiko (zum Beispiel die Mortalität) weiter gesenkt werden kann.

4 Diskussion

Die Systemanalyse und Modellbildung mit physiologischen Signalen ist eine der großen Herausforderungen in der Automatisierungstechnischen Anwendung. In der Herz-Kreislauf-Medizin besteht ein großer Bedarf an neuen analytischen Ansätzen, da der Bedarf an sehr viel weitergehenden, individuellen diagnostischen und prognostischen Informationen steigen wird. Die Weiterentwicklung der Biosignalverarbeitung ist für die erfolgreiche Etablierung aktueller medizintechnischer Entwicklungstrends, wie Telemedizin, AAL (Ambient Assisted Living) aber auch für die Weiterentwicklung von Aktivimplantaten und intensivmedizinischer Überwachungsverfahren notwendig.

Die Analyse der kardiovaskulären Regulation ist ein seit 1996 durch die Task Force der Amerikanischen und Europäischen Gesellschaften für Kardiologie etabliertes diagnostisches Verfahren, das sich für vielfältige, vor allem kardiologische Anwendungen einsetzen läßt [9]. Obwohl sich die Mehrzahl der klinischen Studien mit der Prognostik von myokardialen Infarkten [16] und dem plötzlichen Herztod [17] befaßt, ist die Anwendbarkeit dieses Ansatzes auch in der Schlafmedizin, der Hypertensiologie, der Arbeitsmedizin und in anderen Bereichen bekannt. In der Intensivmedizin, in der medizintechnisch gesehen beste Voraussetzungen vorliegen, da an immobilen Patienten routinemäßig viele Biosignale aufgezeichnet werden, ist die Variabilitätsanalyse dagegen kaum bekannt. In den hier dargestellten Untersuchungen wurde die Variabilitätsanalyse erstmals angewendet, obwohl in der Intensivmedizin per se starke Restriktionen vorliegen. Die künstliche Beatmung, chirurgische Traumata, der Einfluß der Narkose, der Einsatz der Herz-Lungenmaschine sowie die Gabe von Katecholaminen beeinflussen die kardiovaskuläre Regulation, Spontane Änderungen der Regulation, die auf ein Risiko hindeuten könnten, werden dadurch stark überlagert. Dieser methodische Nachteil kann nur durch sein sehr striktes Studienregime kompensiert werden. Aus den hier gezeig-

ten Untersuchungen können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

- Kardiochirurgische Patienten mit einer verminderten präoperativen Barorezeptorsensitivität neigen 24 Stunden nach Herzoperationen verstärkt zu Vorhofflimmern. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist der Zustand der vagalen Gegenregulation von großer Relevanz in der Ätiologie des Vorhofflimmerns und könnte in Zukunft zur selektiven pharmakologischen Prävention genutzt werden.
- Bei erfolgter Herzoperation hat die kardiovaskuläre Regulation nach ca. einer Woche den präoperativen Status erreicht. Bisher ging man davon aus, daß durch die entstandenen Traumata und die nervale Regeneration viel längere Zeiträume zur Regeneration notwendig sind. Ist autonom wirksames Gewebe durch die OP traumatisiert, ist die Regeneration, wie zu erwarten, verzögert.
- Die Dysbalance zwischen sympathischer und parasympathischer Erholung nach Herzoperationen könnte ein zukünftiger prognostischer Marker von postoperativen Komplikationen werden.

Diese grundlegenden Untersuchungen und Ergebnisse belegen die Bedeutung der Variabilitätsanalyse für das intensivmedizinische Monitoring. In den hier beschriebenen Studien wurden neue und erweiterte Verfahren der Biosignalverarbeitung erstmals im größeren, klinischen Maßstab eingesetzt, mit dem Ergebnis, daß sich sehr wichtige physiologische Informationen für eine zukünftige Risikostratifizierung daraus ableiten lassen. Die hier vorgestellten Methoden und Untersuchungen lassen die frühzeitige Erkennung von postoperativen Komplikationen, ausreichend lange vor dem Eintreten des pathophysiologischen Zustands des Patienten, in der Zukunft als realistisch erscheinen. In diesem Falle könnte, mit für den Patienten weitaus verträglicheren therapeutischen Mitteln (zum Beispiel durch eine gezielte Medikamentengabe), ein fortschreitender lebensbedrohlicher Verlauf frühzeitig abgewendet werden. Dazu sind weitergehende Untersuchungen notwendig.

Literatur

- [1] I. Payne, V. L. Zeigler, und P. C. Gillette: Acute cardiac arrhythmias following surgery for congenital heart disease: mechanisms, diagnostic tools, and management. In: *Crit Care Nurs Clin North Am* (2011) Nr. 23(2), S. 255–272.
- [2] P. W. Skippen, S. Sanatani, R. M. Gow, und N. Froese: Diagnosis of postoperative arrhythmias following paediatric cardiac surgery. In: *Anaesth Intensive Care* (2009) Nr. 37, S. 705–719.
- [3] M. Borowski, R. Fried, M. Imhoff, O. Such, und C. Wrede: VDE-Positionspapier: Alarmgebung medizintechnischer Geräte. In DGBMT-Fachausschuss Methodik der Patientenüberwachung, Verband der Elektrotechnik, Elektronik Informationstechnik e. V. VDE, Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE e. V. (2010).
- [4] M. T. La Rovere, R. Maestri, G. D. Pinna, P. Sleight, und O. Febo: Clinical and haemodynamic correlates of heart rate turbulence as a non-invasive index of baroreflex sensitivity in chronic heart failure. In: *Clin Sci* (2011) Nr. 121, S. 279–284.

- [5] A. Heitmann, T. Huebner, R. Schroeder, S. Perz, und A. Voss: Multivariate short-term heart rate variability: a pre-diagnostic tool for screening heart disease. In: *Med Biol Eng Comput* (2011) Nr. 49, S. 41–50.
- [6] H. Malberg und W. Wolf: Guest editorial: Biosignal Processing: the pacemaker for innovations in Biomedical Engineering – state, developments, trends. In: *Biomed Eng* (Special Issue) (2006) Nr. 51, S. 39–40.
- [7] W. Wolf und H. Malberg: Guest editorial: Biosignal processing: Various concepts, various applications, – but a common drive. In: *Biomed Eng* (Special Issue) (2006) Nr. 51; S. 279–280.
- [8] H. Malberg und W. Wolf: Guest editorial: Technological innovations in information engineering demand sustained updating and upgrading in biosignal processing applications: a continual renaissance. In: *Biomed Eng* (Special Issue) (2007) Nr. 52, S. 3–4.
- [9] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Guidelines: Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. In: *European Heart Journal* (1996) Nr. 17, S. 354–381.
- [10] A. Ghuran, F. Reid, M. T. La Rovere, G. Schmidt, J. T. Bigger, A. J. Camm, P. J. Schwartz, und M. Malik: Heart rate turbulence-based predictors on fatal and nonfatal cardiac arrest (the autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy). In: *Am J Cardiol* (2002) Nr. 89, S. 184–190.
- [11] J. E. K. Hartikainen und A. J. Camm: Baroreflex sensitivity in patients with myocardial infarction. In: *Editorials in Cardiology* (1995) Nr. 1, S. 3.
- [12] R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, und A. Moss: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. In: *Am J Cardiol* (1997) Nr. 59, S. 256–262.
- [13] U. Leder, H. P. Pohl, V. Baier, M. Baumert, M. Liehr, J. Hauelsen, A. Voss, und H. R. Figulla: Alternans of blood pressure and heart rate in dilated cardiomyopathy. In: *J Pacing Clin Electrophysiol* 25 (2002) Nr. 9, S. 1307–1314.
- [14] L. Lombard, G. Sandrone, A. Mortara, D. Torzillo, M. T. La Rovere, M. G. Signorini, S. Cerutti, und A. Malliani: Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced ventricular ejection fraction. In: *Am J Cardiol* (1996) Nr. 77, S. 1283–1288.
- [15] M. T. LaRovere, J. T. Bigger Jr, F. I. Marcus, A. Mortara, und P. J. Schwartz: Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction). In: *Lancet* 351 (1998) Nr. 9101, S. 478–484.
- [16] M. T. LaRovere, G. D. Pinna, S. H. Hohnloser, F. I. Marcus, A. Mortara, R. Nohora, T. Bigger, A. J. Camm, und P. J. Schwartz: Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. In: *Circulation* (2001) Nr. 103, S. 2072–2077.
- [17] A. Suhrbier, R. Heringer, T. Walther, H. Malberg, und N. Wessel: Comparison of Three Different Methods for Beat-to-Beat-Interval Extraction from Continuous Blood Pressure Curve and Electrocardiogram. In: *Biomed Eng* (Special Issue) 51 (2006) Nr. 2, S. 70–76.
- [18] N. Wessel, R. Bauernschmitt, D. Wernicke, J. Kurths, und H. Malberg: I. Autonomic cardiac control in animal models of cardiovascular diseases. Methodical approaches. In: *Biomed Eng* (Special Issue) 52 (2007) Nr. 1, S. 43–49.
- [19] R. D. Berger, J. P. Saul, und R. J. Cohen: Transfer function analysis of autonomic regulation: I. canine atrial rate response. In: *Am J Physiol* (1989) Nr. 256, S. H124–H152.
- [20] J. P. Saul, R. D. Berger, P. Albrecht, S. P. Stein, M. H. Chen, und R. J. Cohen: Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. In: *Am J Physiol* (1991) Nr. 261, S. H1231–H1245.
- [21] R. Heringer, T. Walther, H. Malberg, und N. Wessel: Comparison of Heart Rate Variability Obtained from Continuous Blood Pressure Curve and Electrocardiogram. In: *Biomed Tech* 50 (2005) Suppl. 1, S. 1448–1449.
- [22] I. Korhonen: Short-term variability of heart rate and blood pressure in frequency domain. In: VVT Publications 316, Technical Research Centre of Finland, Espoo 1997.
- [23] M. G. Signorini, S. Cerutti, S. Guzzetti, und R. Parola: Non Linear Dynamics of Cardiovascular Variability Signals. In: *Meth Inform Med* 33 (1994), S. 81–84.
- [24] N. Wessel, H. Malberg, R. Bauernschmitt, und J. Kurths: Non-linear methods of cardiovascular physics and their clinical applicability analysis. In: *Int J Bif Chaos* 17 (2007), Nr. 10, S. 3325–3371.
- [25] A. Voss, J. Kurths, H. J. Kleiner, A. Witt, N. Wessel, P. Sapanin, K. J. Osterziel, R. Schurath, und R. Dietz: The application of methods of non linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. In: *Cardiovascular Research* (1996) Nr. 31, S. 419–433.
- [26] J. Kurths, A. Voss, P. Sapanin, A. Witt, H. J. Kleiner, und N. Wessel: Quantitative analysis of heart rate variability. In: *Chaos* 5 (1995) Nr. 1, S. 88–94.
- [27] A. Renyi: Wahrscheinlichkeitsrechnung. Mit einem Anhang über Informationstheorie. Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1977.
- [28] N. Wessel, C. Ziemann, J. Kurths, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, und A. Voss: Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates. In: *Phys Rev E* 61 (2000) Nr. 1, S. 733–739.
- [29] E. Pringle, C. Philips, L. Thijs, C. Davidson, J. A. Staessen, P. W. DeLeeuw, M. Jaaskivi, C. Nachev, G. Parati, E. T. O'Brien, J. Tuomielehto, J. Webster, C. J. Bulpitt, und R. H. Fagard: Systolic Blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. In: *J Hypertens* (2003) Nr. 21, S. 2251–2257.
- [30] G. Mancina, G. Grassi, A. Ferrari, und A. Zanchetti: Reflex Cardiovascular Regulation in Human. In: *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (1985) Suppl. 3, S. 152–159.
- [31] H. Mussalo, E. Vanninen, R. Ikäheimo, P. Laitinen, und J. Hartikainen: Short term blood pressure variability in renovascular hypertension and in severe and mild essential hypertension. In: *Clin Sci* (2003) Nr. 105, S. 609–614.
- [32] S. C. Malpas: Neural influences on cardiovascular variability, S. possibilities and pitfalls. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2002) Nr. 282, S. H6–H20.
- [33] G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, L. Rolnitzky, A. J. Camm, J. T. Bigger Jr, und A. Schomig: Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. In: *Lancet* (1999) Nr. 353, S. 1390–1396.
- [34] V. M. A. Farah, E. D. Moreira, M. D. Pires, M. C. C. Irigoyen, und E. M. Krieger: Comparison of three methods for the determination of the Baroreflex sensitivity in conscious rats. In: *Braz J Med Biol Res* (1999) Nr. 32, S. 361–369.
- [35] P. Parker Jones, D. D. Christou, J. Jordan, und D. R. Seals: Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men. In: *Circulation* 107 (2003) Nr. 13, S. 1770–1774.
- [36] M. Hennersdorf, C. Perings, M. Kristovic, H. Dees, S. Hillebrand, B. Holz, E. G. Vester, und B. E. Stauer: Chemoreflex und Baroreflexsensitivität bei Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod. In: *Z Kardiol* (1997) Nr. 86, S. 196–203.
- [37] D. Laude, J. L. Elghizi, A. Girard, E. Bellard, M. Bouhaddi, P. Castiglioni, C. Cerutti, A. Cividjan, M. Di Rienzo, J. O. Fortrat, B. Janssen, J. M. Karemaker, G. Lefthérotis, G. Parati, P. Persson, A. Porta, L. Quintin, J. Regnerd, H. Rüdiger, und H. M. Stauss: Comparison of various techniques to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2004) Nr. 286, S. R226–231.

- [38] H. Malberg, R. Bauernschmitt, A. Voß, T. Walther, R. Faber, H. Stepan, und N. Wessel: Analysis of cardiovascular oscillations, S. New approach for early prediction of Preeclampsia. In: *Chaos* (Special Issue) **17** (2007) Nr. 1, S. 015113.
- [39] G. Mancía, G. Grassi, G. Bertinieri, A. Ferrari, und A. Zanchetti: Arterial baroreceptor control of blood pressure in man. In: *J Auton Nerv Syst* **11** (1984) Nr. 2, S. 115–124.
- [40] H. Malberg, N. Wessel, A. Schirdewan, A. Hasart, K. J. Osterziel, G. Griessbach, und A. Voss: Advanced analysis of the spontaneous baroreflex sensitivity using the Dual Sequence Method. In: *Clinical Science*, **102** (2002) Nr. 4, S. 465–473.
- [41] K. J. Osterziel, D. Hänlein, R. Willenbrock, und R. Dietz: Beziehungen zwischen Rheninsystem und parasympathischem Nervensystem bei Herzinzuffizienz. In: *Z Kardiol* **82** (1993) Nr. 82, S. 406–410.
- [42] C. Cerutti, M. Ducher, P. Lantelme, M. P. Gustin, und C. Z. Paultre: Assessment of the spontaneous Baroreflex sensitivity in rats: a new method using the evaluation of statistical dependence. In: *Am J Physiol* (1995) Nr. **263**, S. R352–358.
- [43] J. Parlow, J. P. Viale, G. Annat, R. Hughson, und L. Quintin: Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. In: *Hypertension* **25** (1995) Nr. 5, S. 1058–1068.
- [44] R. Bauernschmitt, H. Malberg, N. Wessel, B. Kopp, E. U. Schirmbeck, und R. Lange, S. Impairment of autonomic control in patients early after cardiac surgery. In: *S. Eur J Cardiothorac Surg* **25** (2004) Nr. 3, S. 320–326.
- [45] R. Bauernschmitt, N. Wessel, H. Malberg, G. Brockmann, und R. Lange: Lack of Recovery of Baroreflex Function in Hypertensive Patients after Heart Surgery. In: *Comput Cardiol* (2006) Nr. 33, S. 645–648.
- [46] R. Bauernschmitt, H. Malberg, N. Wessel, C. Zinser, B. Kopp, W. Eichinger, S. M. Wildhirt, und R. Lange, S. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients suffering from atrial fibrillation after cardiac surgery. In: *S. Pacing Clin Electrophysiol* **30** (2007) Nr. 1, S. 77–84.
- [47] G. Brockmann, N. Wessel, H. Malberg, R. Lange, und R. Bauernschmitt, S. Recovery of Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity following Open Heart Surgery. In: *Comput Cardiol* (2006) Nr. **33**, S. 865–868.
- [48] R. Bauernschmitt, H. Malberg, N. Wessel, C. Zinser, B. Kopp, W. Eichinger, S. M. Wildhirt, und R. Lange: Baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients suffering from atrial fibrillation after cardiac surgery. In: *PACE* **30** (2007) Nr. 1, S. 77–84.
- [49] B. Retzlaff, R. Bauernschmitt, H. Malberg, G. Brockmann, C. Uhl, R. Lange, G. Bretthauer, J. Kurths, und N. Wessel N, S. Delayed Short-Term Recovery of Cardiovascular Autonomic Function after Mitral Valve Surgery, S. Evidence for Direct Trauma. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society A* **367** (2008), S. 1251–1263.

Manuskripteingang: 18. April 2011

Prof. Dr.-Ing. habil. Hagen Malberg ist Leiter des Instituts für Biomedizinische Technik der Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik an der Technischen Universität Dresden. Hauptarbeitsgebiete: Biomedizinische Technik, Medizinische Meßtechnik, Biosignalverarbeitung

Adresse: Institut für Biomedizinische Technik, Technische Universität Dresden, Helmholtzstraße 18, 01069 Dresden, Telefon: (0351) 463 35040, Fax: (0351) 463 36026, E-Mail: hagen.malberg@tu-dresden.de

PD Dr. rer. nat. Niels Wessel ist Leiter der Arbeitsgruppe „Kardiovaskuläre Physik“ im Institut für Physik in der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I der Humboldt-Universität zu Berlin. Hauptarbeitsgebiete: Biosignalverarbeitung, Nichtlineare Dynamik, Synchronisationsanalysen

Adresse: AG Nichtlineare Dynamik (S)/Kardiovaskuläre Physik, Institut für Physik, Humboldt-Universität zu Berlin, Robert-Koch-Platz 4, 10115 Berlin

Prof. Dr. med. habil. Robert Bauernschmitt ist Klinikdirektor des Isar Herz Zentrums. Hauptarbeitsgebiete: Minimalinvasive Chirurgie, Herzchirurgie, Risikostratifizierung

Adresse: Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Isar Kliniken GmbH, Sonnenstr. 24–26, 80331 München.

Dr.-Ing. Sebastian Zaunseder ist Projektleiter am Institut für Biomedizinische Technik der Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik an der Technischen Universität Dresden. Hauptarbeitsgebiete: Kardiovaskuläre Medizintechnik, Biosignalverarbeitung

Adresse: Institut für Biomedizinische Technik, Technische Universität Dresden, Helmholtzstraße 18, 01069 Dresden, E-Mail: sebastian.zaunseder@tu-dresden.de

Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Kurths ist Leiter des Forschungsfeldes Transdisziplinäre Konzepte und Methoden am Potsdam-Institut für Klimafolgenforschung e. V. Hauptarbeitsgebiete: Interdisziplinäre Datenanalyse, nicht-lineare Dynamik, Synchronisationsanalysen

Adresse: Potsdam Institute for Climate Impact Research (PIK), Telegrafenberg A 31, 14473 Potsdam

Prof. Dr.-Ing. habil. Georg Bretthauer ist Leiter des Institut für Angewandte Informatik am Karlsruher Institut für Technologie (KIT). Hauptarbeitsgebiete: Automatisierungstechnik und Signalanalyse für verschiedene biomedizin-technische und technische Anwendungen

Adresse: Institut für Angewandte Informatik, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen

Die Oldenbourg Verlagsgruppe gehört zu den Traditionsunternehmen der Verlagsbranche mit einem vielseitigen Angebot an Büchern und Zeitschriften und ist gleichzeitig innovativer Anbieter crossmedialer und elektronischer Produkte und Services für Wissenschaft, Beruf und Lernen. Die Oldenbourg Verlagsgruppe wiederum ist der Franz Cornelsen Bildungsgruppe zugehörig, einem der führenden Bildungsunternehmen in Deutschland.

Die Wissenschaftsverlage der Gruppe – der Oldenbourg Wissenschaftsverlag und der Akademie Verlag – unterstützen Wissenschaftler und Wissenschaftsorganisationen, interessierte Akademiker in Beruf und Weiterbildung und Studenten und Dozenten aller universitären Einrichtungen in ihrem beruflichen Alltag und in allen Lernsituationen. Das Themenfeld unserer Produkte und Services erstreckt sich von Wirtschafts- und Sozialwissenschaften über die Geisteswissenschaften wie Geschichte, Philosophie oder Sprachwissenschaften bis zu den Natur- und Ingenieurwissenschaften sowie der Informatik.

Wir wollen mit innovativen Publikationen die Zukunft von Lernlösungen in Digital und Print weiterentwickeln.

Zur Verstärkung unseres Programmbereiches Mathematik, Informatik, Naturwissenschaften, Technik (MINT) des Oldenbourg Verlages suchen wir zum nächst möglichen Zeitpunkt mit Standort in München einen für die Ingenieurwissenschaften verantwortlichen

Lektor Digital + Print (m/w)

Ihr Profil

- Sie haben ein abgeschlossenes Hochschulstudium mit ingenieur- oder naturwissenschaftlichem Background, sind idealerweise vertraut mit Publikationen in Wissenschaftsorganisationen oder haben bereits mehrjährige Erfahrungen als Lektor eines STM-geprägten Verlagsumfeldes gesammelt.
- Es reizt Sie, die Strategie des Programmbereichs konsequent zu entwickeln und umzusetzen und Ihren Bereich eigenverantwortlich sowie ergebnis-, profit- und kostenorientiert zu führen. Sie sind es gewohnt, aktiv die Akquisition von Autoren, Projekten, wissenschaftlichen Journals, Lehrbüchern und crossmedialen Lernlösungen voranzutreiben.
- Sie verfügen bereits über ein weites Netzwerk innerhalb der „Science-Community“ und haben Spaß daran, Ihre Kontakte zu Autoren, Herausgebern und wissenschaftlichen Gesellschaften weiter auszubauen sowie den Programmbereich bei Partnern in Wissenschaft und Lehre zu repräsentieren.
- Analytisches Denkvermögen, konzeptionelle Stärke, verhandlungssichere Kommunikation in Wort und Schrift auf Deutsch und Englisch, ein gutes Gespür für Kundenbedürfnisse sowie ein ausgeprägter Gestaltungswille prädestinieren Ihren Erfolg beim Oldenbourg Wissenschaftsverlag.

Es erwartet Sie eine herausfordernde und abwechslungsreiche Tätigkeit in einem dynamischen Unternehmen, in dem Sie Ihre individuellen Stärken ausbauen, eigenverantwortlich handeln und in einem jungen Team innovative Konzepte entwickeln und umsetzen können. Sie fühlen sich angesprochen? Dann senden Sie bitte Ihre **elektronische Bewerbung** unter Angabe Ihres frühestmöglichen Eintrittstermins und Ihrer Gehaltsvorstellungen an:

Oldenbourg Verlag
Ein Wissenschaftsverlag der Oldenbourg Gruppe
Frau Sabine Pfefferer: sabine.pfefferer@oldenbourg.de
Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH
Rosenheimer Str. 145, 81671 München
www.oldenbourg-verlag.de