

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Risiko-Stratifizierung nach Myokardinfarkt anhand der
autonomen Funktion des Herzens: eine prospektive
Validierungsstudie mit Hilfe der Kurzzeit-
Dezelerationskapazität und Periodic Repolarization
Dynamics**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Doller, Angela Julia
2020**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Bauer
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck

Tag der Disputation: 18.11.2020

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung _____	4
1.1. Allgemeine Einführung	4
1.2. Myokardinfarkt	5
1.3. Physiologie des vegetativen Nervensystems	10
1.4. Allgemeine Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt	13
1.4.1. Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF)	13
1.4.2. GRACE-Score	15
1.4.3. Herzfrequenzvariabilität (HRV)	17
1.4.3.1. Definition und allgemeine Informationen	17
1.4.3.2. Time Domain-Analyse	18
1.4.3.3. Frequency Domain-Analyse	19
1.5. Neue kardiale autonome Funktionsparameter	24
1.5.1. Dezelerationskapazität des Herzens (DC)	24
1.5.1.1. Definition	24
1.5.1.2. Risikostratifizierung mittels DC	24
1.5.2. Periodic Repolarization Dynamics (PRD)	26
1.5.2.1. Definition	26
1.5.2.2. Risikostratifizierung mittels PRD	26
1.6. Fragestellung	30

2. Methodik	34
2.1. Studiendesign	34
2.2. Durchführung der Studie und Erfassung von Biosignalen	35
2.3. Ermittlung der Kurzzeit-DC	35
2.4. Ermittlung der PRD	38
2.5. Erfassung von weiteren Risikofaktoren	41
2.6. Studienendpunkt und Follow-Up	41
2.7. Statistische Analyse	42
3. Ergebnisse	43
3.1. Studienpopulation	43
3.2. Prognostische Wertigkeit der Kurzzeit-Dezelerationskapazität	46
3.3. Prognostische Wertigkeit der Periodic Repolarization Dynamics	53
3.4. Prognostische Wertigkeit der Kurzzeit-DC in Verbindung mit PRD	60
4. Diskussion	64
4.1. Klinische Bedeutung	64
4.2. Limitationen der Studie	68
5. Zusammenfassung	69

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	71
Literaturverzeichnis	75
Erklärung zum Eigenanteil	81
Danksagung	83
Curriculum Vitae	84

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ANS	Autonomes Nervensystem
AUC	Area under the Curve
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CAF	Kardiales autonomes Versagen (engl.: cardiac autonomic failure)
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
DC	Dezelerationskapazität
dT°	Winkel zwischen zwei aufeinanderfolgenden T-Wellen-Vektoren
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast-Fournier-Transformation
GRACE (-Score)	Global Registry of Acute Coronary Events (-Score)
HF	High Frequency
HRT	Heart Rate Turbulance
HRV	Herzfrequenzvariabilität (engl.: heart rate variability)
Hz	Hertz
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

IQR	Interquartilabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Low Frequency
LSB	Linksschenkel-Block
LVEF	Linksventrikuläre Auswurf-/Ejektionsfraktion
LV-EDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-ESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MHR	Mittlere Herzfrequenz
MI	Myokardinfarkt
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
n	Anzahl
NN (-Intervall)	Normal-zu-Normal (-Intervall)
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PNS	Peripheres Nervensystem
PRD	Periodic Repolarization Dynamics
PRSA	Phase-Rectified Signal Averaging
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR (-Intervall)	Synonym zu Normal-zu-Normal (-Intervall)

SD	Standardabweichung
SDANN	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
SV	Schlagvolumen
ULF	Ultra Low Frequency
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VLF	Very Low Frequency
VNS	Vegetatives Nervensystem (Synonym: Autonomes Nervensystem)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

In den industrialisierten Ländern sind kardiovaskuläre Erkrankungen die führende Todesursache. Patienten mit Thorax-Schmerzen bilden einen erheblichen Anteil akuter Krankenhausaufnahmen in Europa und in Deutschland [23]. Die höchste Prävalenz gebührt der koronaren Herzkrankheit (KHK), welche mit hoher Mortalität und Morbidität einhergeht. Der Myokardinfarkt gilt, neben der stummen Ischämie, der stabilen Angina pectoris, der instabilen Angina pectoris und dem plötzlichen Herztod, als eine der risikoreichen klinischen Manifestationen der KHK [23]. Es ist von enormer Wichtigkeit, dass ärztliches Personal und medizinisches Pflegepersonal in kurzer Zeit und ohne großen Aufwand eine sichere Einschätzung des (Mortalitäts-) Risikos bei Patienten erhalten und somit kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten identifiziert werden können.

In der vorliegenden Arbeit sollen neue Ansätze zur Risiko-Stratifizierung nach stattgefundenem Myokardinfarkt evaluiert werden. Einleitend wird auf die Definition und Formen des Myokardinfarktes, die Rolle des autonomen Nervensystems sowie auf aktuelle Strategien der Risiko-Stratifizierung eingegangen. Des Weiteren werden in einer prospektiven Beobachtungsstudie neue Methoden zur nicht-invasiven Testung der autonomen Funktion nach Myokardinfarkt evaluiert.

1.2. Myokardinfarkt

Ein Myokardinfarkt ist definiert als ischämische Myokardnekrose. Das heißt, ein „myokardialer Zelltod hervorgerufen durch eine anhaltende Myokardischämie“ [40]. Meist entsteht diese ischämische Nekrose aufgrund einer koronaren Herzkrankheit (KHK) mit einer hochgradigen Stenose bzw. einem Verschluss einer Koronararterie [18]. Somit wird von einem Myokardinfarkt gesprochen, wenn es (im Zusammenhang mit klinischen Beschwerden) den Hinweis auf eine Nekrose myokardialer Zellen gibt. Es werden unterschiedliche Kriterien, welche die Diagnose bestätigen, definiert [18,24,40]: ein Anstieg und/oder ein Abfall kardialer Biomarker-Konzentrationen (kardiales Troponin) in Verbindung mit

- Ischämie-Symptomen (Ausnahme: stumme Infarkte) oder
- EKG-Veränderungen (ST-Strecken-T-Wellen-Veränderungen, Auftreten eines neuen Linksschenkel-Blocks oder pathologischen Q-Zacken) oder
- einem neu aufgetretenen Verlust von vitalem Myokard / regionalen Wandbewegungsstörungen (Bildgebung) oder
- dem Nachweis eines intrakoronaren Thrombus (Angiographie, Autopsie).

Lebensbedrohliche Manifestationen der koronaren Herzkrankheit (KHK) sind unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom (ACS)“ zusammengefasst und beinhalten die instabile Angina pectoris und den akuten Myokardinfarkt [19,23,40]. Die Einteilung eines Myokardinfarktes erfolgt nach sichtbaren EKG-Veränderungen:

1. **STEMI** (ST-Streckenhebungsinfarkt, engl.: ST-segment elevation myocardial infarction) mit ST-Streckenhebungen (≥ 0.1 mV in Extremitätenableitungen oder ≥ 0.2 mV in den Brustwandableitungen in mindestens zwei benachbarten Ableitungen) sowie einem Anstieg von kardialem Troponin [18,40] und
2. **NSTEMI** (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, engl.: non ST-segment elevation myocardial infarction) ohne persistierende ST-Streckenhebung mit einem Anstieg von kardialem Troponin [18,40].

Häufige Ursachen, die zu einer Fehlinterpretation bei der Diagnose des Myokardinfarktes via EKG führen, sind u.a. eine frühe Repolarisation, ein Linksschenkel-Block (LSB), eine Peri-/Myokarditis, eine Lungenarterienembolie, metabolische Störungen, die Einnahme von Medikamenten (z.B. trizyklische Antidepressiva) sowie eine Kardiomyopathie [24,40].

Eine weitere Klassifikation unterscheidet klinische Infarkt-Typen bezüglich der Ätiologie (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation des Myokardinfarktes

Klassifikation des Myokardinfarktes	
Typ 1	Spontaner Myokardinfarkt aufgrund einer Ischämie, welche auf ein primär koronares Ereignis (Plaque-Ruptur, Einreißungen, Dissektion) zurückzuführen ist.
Typ 2	Ischämiebedingter Myokardinfarkt (KHK-unabhängig) z.B. bei Arrhythmien, Koronarspasmen, Koronarembolien, Anämie, respiratorischer Insuffizienz, Hyper-/Hypotonie.
Typ 3	Plötzlicher Herztod mit vorangegangenen Symptomen, die auf eine Myokardischämie hindeuten.
Typ 4a	Myokardinfarkt in Zusammenhang mit perkutaner kardialer Intervention.
Typ 4b	Myokardinfarkt durch eine Stentthrombose (gesichert durch Angiographie, Autopsie).
Typ 5	Myokardinfarkt im Rahmen einer koronaren Bypass-Operation.

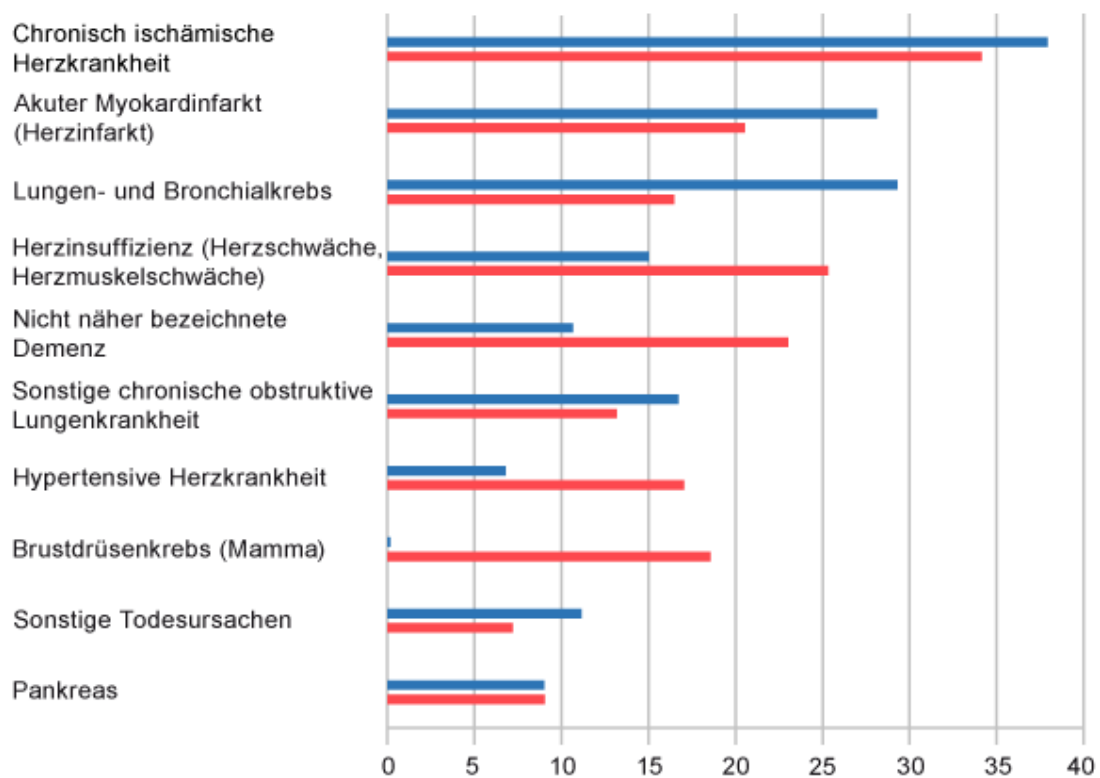
Quelle: Thygesen K et al., (2013) *ESC Pocket Guidelines 3. Allgemeine Definition des Myokardinfarktes, Version 2012*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (doi: 10.1093/eurheartj/ehs184).

Laut statistischem Bundesamt war im Jahr 2016 die häufigste Todesursache, wie bereits in den Vorjahren, eine Herz-/Kreislaufferkrankung [12]. 37,2 % aller Sterbefälle in Deutschland waren darauf zurückzuführen (Abbildung 1) [12].

Häufigste Todesursachen 2016

in Tsd.

■ Männlich ■ Weiblich



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen in Deutschland 2016

Quelle: Statistisches Bundesamt. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html [Zugriff 01.04.2019].

Eines der vorrangigen Behandlungsziele des Myokardinfarktes ist die frühe Reperfusionstherapie. Eine zeitnahe Koronarangiographie und ggf. eine Katheterintervention sind zusätzlich zur optimierten Pharmakotherapie anzustreben. Die häufigsten Komplikationen nach einem durchgemachten Myokardinfarkt sind das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, eine Linksherzinsuffizienz, koronare Re-Thrombosen sowie die Ausbildungen eines kardiogenen Schocks [18]. Innerhalb der ersten 30 Tage nach stationärer Aufnahme beträgt die Mortalität circa 5 % bei STEMI [13]. Die Prognose von Post-Infarkt-Patienten konnte in den letzten Jahren signifikant verbessert werden. Eine verbesserte Akutversorgung mit schneller Revaskularisation des verschlossenen Koronargefäßes [36,42] sowie eine weiterentwickelte medikamentöse Therapie trugen dazu bei. Zudem nimmt die Beseitigung bzw. Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus) neben der medikamentösen Therapie, einen hohen Stellenwert in der Behandlung von Post-Infarkt-Patienten ein [43]. Darüber hinaus konnten Studien belegen, dass Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten systolischen linksventrikulären Pumpfunktion mindestens 40 Tage nach Myokardinfarkt von einer primär-prophylaktischen Implantation eines Defibrillators (engl.: implantable cardioverter defibrillator - ICD) profitieren [9,25]. Die Selektion geeigneter Patienten erfolgt aktuell durch die Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF). Diese gilt derzeit als Goldstandard in der Risikoprädiktion [28].

1.3. Physiologie des vegetativen Nervensystems

Das Nervensystem wird morphologisch in das Zentralnervensystem (ZNS), bestehend aus Gehirn und Rückenmark, und das periphere Nervensystem (PNS) unterteilt. Es kann zudem in das somatische (willkürliche) und das vegetative (unwillkürliche) Nervensystem eingeteilt werden [1]. Das somatische System dient der Verarbeitung von inneren oder äußeren Reizen, welche auf den Körper einwirken. Der afferente sensorische Anteil ist für die Aufnahme und Verarbeitung von körpereigenen Reizen und Reizen der Umwelt verantwortlich, der efferente motorische Anteil steuert reflexartige und willkürliche Bewegungen [1].

Funktionell betrachtet haben das ZNS wie auch das PNS Teil am somatischen und auch Teil am vegetativen System, wobei die Übergänge beider Systeme nicht absolut klar voneinander abzugrenzen sind. Dem vegetativen System (auch viszerales oder autonomes Nervensystem genannt), welches einer weitgehend unbewussten Kontrolle unterliegt, gehören das sympathische sowie das parasympathische System an. Des Weiteren wird das enterische (intramurale) System unterschieden, welches u.a. durch den Sympathikus und den Parasympathikus moduliert wird [1].

Das autonome Nervensystem stellt somit im Wesentlichen ein dichotomes System dar und steuert unbewusst Organfunktionen und die Aufrechterhaltung der Homöostase. Beide Anteile, Sympathikus und Parasympathikus, besitzen als Gegenspieler antagonistische Wirkung auf die Kontrolle der Endorgane (Abbildung 2). Es besteht zudem eine sehr komplexe Verschaltung auf Ebene des Hirnstammes, des Gehirns und durch Reflexe auf Rückenmarksebene.

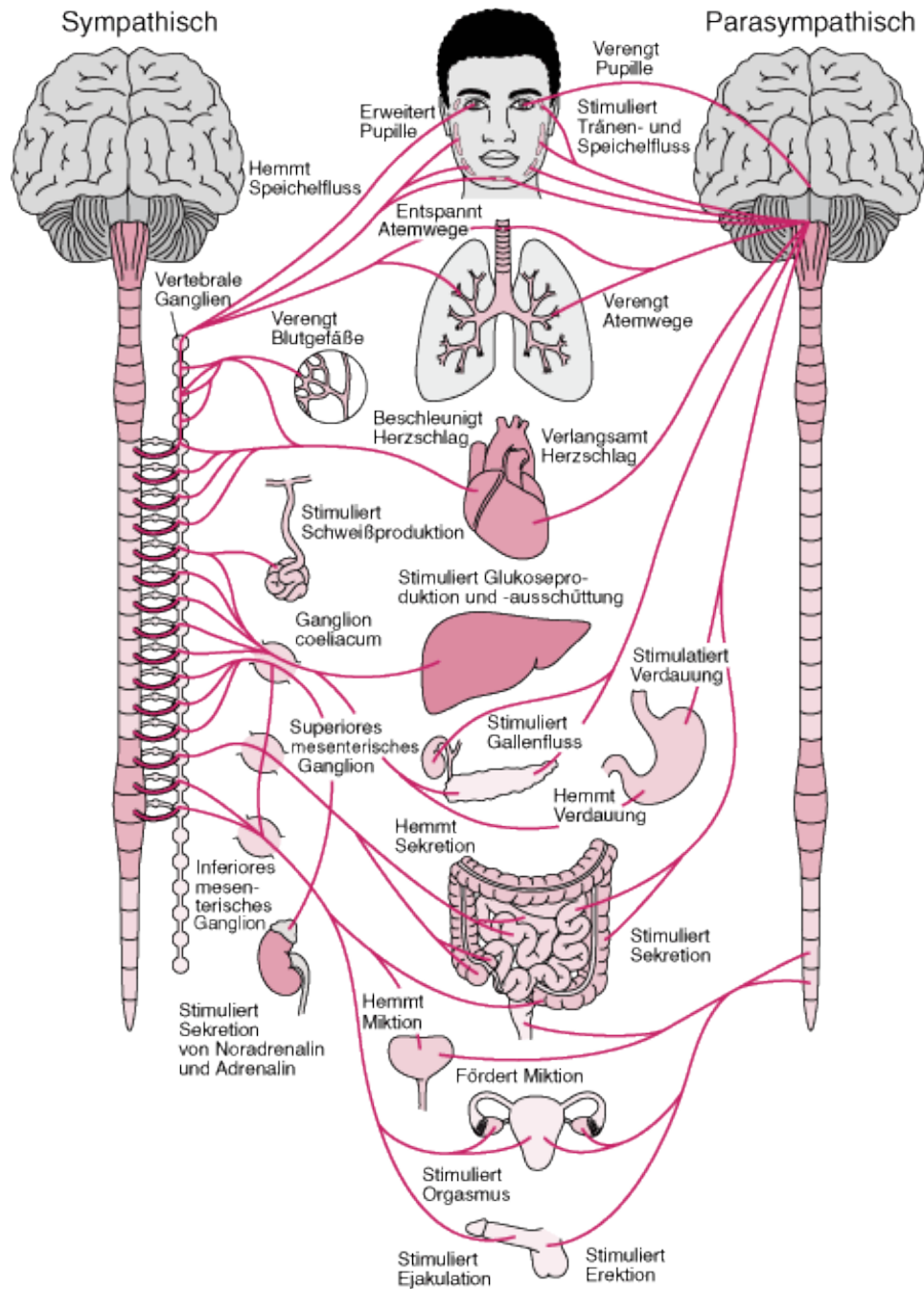


Abbildung 2: Autonomes Nervensystem

Quelle: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/neurologische-krankheiten/autonomes-nervensystem/%C3%BCbersicht-%C3%BCber-das-autonome-nervensystem> [Zugriff 01.10.2019].

Die Wirkung des autonomen Nervensystemes (ANS) auf das kardiovaskuläre System kann wie folgt beschrieben werden: Über die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin durch den Nervus vagus nimmt das vegetative Nervensystem Einfluss auf Herz und Kreislauf [20]. Die Rezeptor-Stimulation führt durch eine verminderte cAMP-Kaskade zu einer verringerten Natrium-Leitfähigkeit des Myokards und auf Vorhofebene zu einer Erhöhung der Kaliumleitfähigkeit der Zellmembran, womit eine langsame diastolische Depolarisation stimuliert wird und eine negativ chronotrope Wirkung eintritt [20,22]. Eine zusätzliche negativ dromotrope Wirkung folgt aus der präsynaptischen Hemmung des Parasympathikus auf die Freisetzung von Noradrenalin [20]. In Ruhesituationen bewirkt eine erhöhte Aktivität des Parasympathikus somit eine Senkung der Herzfrequenz sowie des Blutdruckes und die glatte Muskulatur der Eingeweide wird erregt. Im Vergleich dazu beruht die sympathische Stimulation auf der Freisetzung von Noradrenalin. Dieser Transmitter aktiviert beta-adrenerge Rezeptoren wodurch eine cAMP-vermittelte Phosphorylierung einiger Membranproteine eine Beschleunigung der langsamen diastolischen Depolarisation bewirkt (erhöhte Calciumleitfähigkeit und vergrößerter Natriumeinstrom) [20,22]. Es folgt eine Steigerung der Herzfrequenz und eine erhöhte Kontraktionskraft des Herzens sowie ein gesteigerter Blutdruck, d.h. der Sympathikus wirkt durch diese Einflüsse positiv inotrop, positiv chronotrop und positiv dromotrop. Gleichzeitig wird z.B. der Atemwiderstand gesenkt, die Durchblutung des Verdauungstraktes wird reduziert und eine erhöhte Schweißsekretion stellt sich ein. Bekannt sind diese Mechanismen durch die „fight-or-flight-Reaktion“ in Stresssituationen mit gesteigerter Leistungsbereitschaft und höheren psychischen und körperlichen Anforderungen.

1.4. Allgemeine Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt

1.4.1. Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) gilt in der heutigen Zeit als Goldstandard in der Risikoprädiktion nach Myokardinfarkt [2,11,37].

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bezeichnet den Prozentsatz des jeweiligen Blutvolumens, welcher von dem linken Ventrikel während der Herzaktion ausgeworfen wird, in Bezug auf das gesamte Füllungsvolumen des linken Ventrikels. Am Ende der Diastole zeigt sich im linken Ventrikel des Herzens die maximale Füllung; dieses Volumen wird als linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LV-EDV) bezeichnet. Das Schlagvolumen (SV) beschreibt das, während der Herzaktion, ausgeworfene Blutvolumen und wird aus der Differenz des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und des endsystolischen Volumens (LV-ESV) berechnet. Die LVEF wird in Prozent angegeben und berechnet sich wie folgt [44] :

$$\text{LVEF} = \text{SV} / \text{LV-EDV} \times 100$$

oder

$$\text{LVEF} = (\text{LV-EDV} - \text{LV-ESV}) / \text{LV-EDV} \times 100$$

Sie kann mittels Echokardiographie und Myokardszintigraphie nichtinvasiv bestimmt werden; eine invasive Messmethode stellt die Ventrikulographie dar. Der normale Bereich der LVEF liegt zwischen 55 und 75 %. Von einer hochgradigen Einschränkung spricht man ab einer LVEF < 35 % (Tabelle 2) [44].

Tabelle 2: Referenzwerte der LVEF

LV-EF in %	Pumpfunktion
> 55	normal
46 - 55	leichtgradig eingeschränkt
36 - 45	mittelgradig eingeschränkt
≤ 35	hochgradig eingeschränkt

Zwei große randomisierte Studien (MADIT II: Moss et al., NEJM 2002 und SCD-HeFT: Bardy et al., NEJM 2005) konnten zeigen, dass Patienten mit hochgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion von der primärprophylaktischen Implantation eines ICD profitieren [9,25]. Nach den derzeit gültigen Richtlinien sind Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF ($\leq 35\%$) Kandidaten für eine primärprophylaktische ICD-Implantation. Jedoch werden bei modern therapierten Patienten nach Myokardinfarkt viele Hochrisikopatienten nicht als solche identifiziert [2,7,10]. Barthel et al. zeigten in einer ihrer Studien, dass über 70 % der Patienten, welche nach einem Myokardinfarkt verstarben, eine nahezu normale oder nur mäßig eingeschränkte LVEF aufwiesen und die Sensitivität der linksventrikulären Auswurffraktion in Bezug auf die Identifizierung von Hochrisikopatienten weniger als 30 % betrug [7,10]. Demnach wäre eine Möglichkeit zur Identifizierung von Hochrisikopatienten mit erhaltener Pumpfunktion von großer klinischer Bedeutung [29].

1.4.2. GRACE-Score

Zur Vorhersage des Risikos ischämischer Ereignisse sind diverse Scores verfügbar. Einer der am breitesten Verwendung gefundenen Scores, ist der GRACE-Score [23]. GRACE steht für „Global Registry of Acute Coronary Events“ und umfasst folgende Parameter bei Aufnahme des Patienten: Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Zeichen einer Herzinsuffizienz (anhand der Kilip-Klassifikation), Serum-Kreatinin-Wert, Troponinwert, ST-Streckenveränderungen im EKG und Herzstillstand bei Aufnahme [23].

Am Beispiel der Hospital-Mortalitätsrate kann der Score wie folgt erläutert werden: Liegt ein Wert von weniger als 108 Punkten vor, haben Patienten ein Risiko $< 1\%$ im Krankenhaus zu versterben. Werte zwischen 109 und 140 Punkten weisen ein mittleres Risiko auf (1-3 % Hospitalmortalität); über 140 Punkte sind mit einer Sterberate von mehr als 3 % assoziiert (siehe Tabelle 3) [23].

Ähnlich verhält es sich mit der Mortalität bis zu 6 Monate poststationär: Weniger als 88 Punkte weisen auf ein niedriges Risiko ($< 3\%$) hin, 88-118 Punkte deuten auf ein mittleres Risiko (3-8 %) hin und Werte höher als 118 Punkte zeigen ein erhöhtes Risiko ($> 8\%$) innerhalb von 6 Monaten im Anschluss an die stationäre Phase im Krankenhaus zu versterben (Tabelle 3) [23].

Tabelle 3: GRACE-Score

Mortalität im GRACE-Register		
Risiko-Kategorie	GRACE-Risikoscore	Hospitalmortalität
Niedrig	≤ 108	< 1 %
Intermediär	109-140	1-3 %
Hoch	> 140	> 3 %
Risiko-Kategorie	GRACE-Risikoscore	Mortalität poststationär bis 6 Monate
Niedrig	≤ 88	< 3 %
Intermediär	89-118	3-8 %
Hoch	> 118	> 8 %

Quelle: Mehilli J et al., (2015) *ESC Pocket Guidelines Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS), Version 2015*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH (doi: 10.1093/eurheartj/ehv320).

1.4.3. Herzfrequenzvariabilität (HRV)

1.4.3.1. Definition und allgemeine Informationen

Die Herzfrequenz des Gesunden ist nicht komplett regelmäßig. Über komplexe Regulationsmechanismen passt der Körper die Frequenz des Herzschlages den erforderlichen Begebenheiten an. Herzfrequenz-Schwankungen physiologischer Natur, welche durch Veränderungen der Intervalle zwischen zweier Herzschläge zustande kommen, werden als Herzfrequenzvariabilität beschrieben.

Eine klassische nicht-invasive Beurteilungsmöglichkeit der autonomen kardialen Funktion ist die Analyse der spontanen Variabilität der Herzfrequenz (Herzfrequenzvariabilität – HRV, engl.: heart rate variability) [2]. Der Abstand von Schlag zu Schlag (Abstand zwischen zwei R-Zacken der QRS-Komplexe) wird als RR-Intervall oder Normal-zu-Normal-Intervall (NN-Intervall) bezeichnet. Diese Abstände können über einige Minuten (in der Regel 5 Minuten) oder einen längeren Zeitraum (bis zu 24 Stunden) aufgezeichnet und analysiert werden [15,20,26].



Abbildung 3: „Prinzip der Ermittlung der NN-Intervalle aus dem EKG als Abstandsmaß zwischen zwei R-Zacken.“

Quelle: Sammito, S. et al. S2k-Leitlinie AWMF 002/042: *Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft*. Aktueller Stand: 06/2014 [Zugriff 01.04.2019].

HRV gilt als Indikator für die Güte der autonomen Funktion [22,35]. Neben dem vegetativen Nervensystem mit seinen Transmittern beeinflussen das Alter, das Geschlecht, die Atmung, möglicher Stress, der Lebensstil (Rauchen, Alkohol), körperliche Belastung und der Trainingszustand wie auch die Körperlage, die Temperatur, der zirkadiane Rhythmus und verschiedene Medikamente (welche u.a. Einfluss auf das vegetative Nervensystem oder auf das Herzreizeitungssystem haben) die Herzfrequenzvariabilität [20,22,27,35]. Verallgemeinert gilt eine hohe HRV als gesund, eine erniedrigte HRV nach einem akuten Myokardinfarkt ist mit einer erhöhten Gefährdung durch einen plötzlichen Herztod und auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [20,22,26]. Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität zeigt sich somit als starker Risikofaktor bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt [15,22].

Die HRV kommt nicht nur in dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen (u.a. arterieller Bluthochdruck, Kardiomyopathien und chronische Herzinsuffizienz) zum Einsatz, sondern auch in der Intensivmedizin, bei Krankheiten des autonomen Nervensystems, in der Sportmedizin (Bewertung des Trainingszustandes) und bei Biofeedback-Methoden [20,35].

Es stehen zwei unterschiedliche Möglichkeiten der Analyse der HRV-Parameter zur Verfügung: zeitbezogen (time domain) und frequenzbezogen bzw. via Spektralanalyse (frequency domain) [22,35].

1.4.3.2. Time Domain - Analyse

Bei der zeitbezogenen Methode werden Herzfrequenzveränderungen in einer bestimmten Zeit ermittelt. Mithilfe von mehreren statistischen Größen (z.B. Mittelwert und Standardabweichung) werden die Intervalle der Herzaktionen näher beschrieben [35]. Untergliedert wird die zeitbasierte Methode in statistische und geometrische Analysemethoden [34].

Die **SDNN** (Standardabweichung der NN-Intervalle, engl.: standard deviation of NN-intervals), gemessen in ms, stellt sich als Indikator der Gesamtvariabilität dar [22]. Sie beschreibt den Einfluss u.a. der zirkadianen Rhythmik auf die HRV in dem aufgezeichneten Zeitraum.

Mit Hilfe der **SDANN** (Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle, engl.: standard deviation of the average NN-intervals), gemessen in ms, können Aussagen über die Kurz- und Langzeitvariabilität getroffen werden. Hierfür wird eine 24h-Langzeit-Aufzeichnung in mehrere fünf-minütige Sequenzen unterteilt und von jeder erhaltenen Sequenz der Mittelwert der NN-Intervalle berechnet [22]. Die Auswertung der SDANN anhand einer Kurzzeitmessung ist aufgrund von Einflussgrößen, wie z.B. vom Muster der körperlichen Aktivität und der zirkadianen Rhythmik, abhängig [34].

Die **RMSSD** (Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen, engl.: root mean square of successive differences), gemessen in ms, eignet sich dagegen für Kurzzeitmessungen, da sich hier kurzzeitige, hochfrequente Veränderungen der HRV zeigen. Diese werden der Aktivität des Parasympathikus zugeschrieben [34,35].

1.4.3.3. Frequency Domain - Analyse

Die HRV lässt sich des Weiteren auch durch Unterschiede im Frequenzbereich beschreiben. Frequenzanalysen werden meist anhand einer „Fast-Fourier-Transformation“ (FFT) durchgeführt [20]. Zeitbasierte Herzfrequenz-Abstände werden mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens in frequenzbasierte Daten umgesetzt. NN-Intervallsequenzen werden summiert, in ihren Mittelwert und anschließend in eine Summe von Sinusamplituden zerlegt. Amplituden der Sinusfunktionen werden graphisch dargestellt (in Abhängigkeit ihrer Frequenz).

Schwankungen der NN-Intervalle werden durch eine Spektralanalyse in frequenzabhängige Oszillationen umgewandelt und so mehrere Frequenzbereiche unterschieden [16]:

- „hohe Frequenz“ (HF = high frequency, 0.15 – 0.4 Hz)
- „niedrige Frequenz“ (LF = low frequency, 0.04 – 0.15 Hz)
- „sehr niedrige Frequenz“ (VLF = very low frequency, 0.003 – 0.04 Hz)
- „ultraniedrige Frequenz“ (ULF = ultra low frequency, <0.003 Hz).

Der hohe Frequenzbereich wird hauptsächlich durch den Parasympathikus, der niedrige Frequenzbereich durch die parasympathische und sympathische Aktivität moduliert [34].

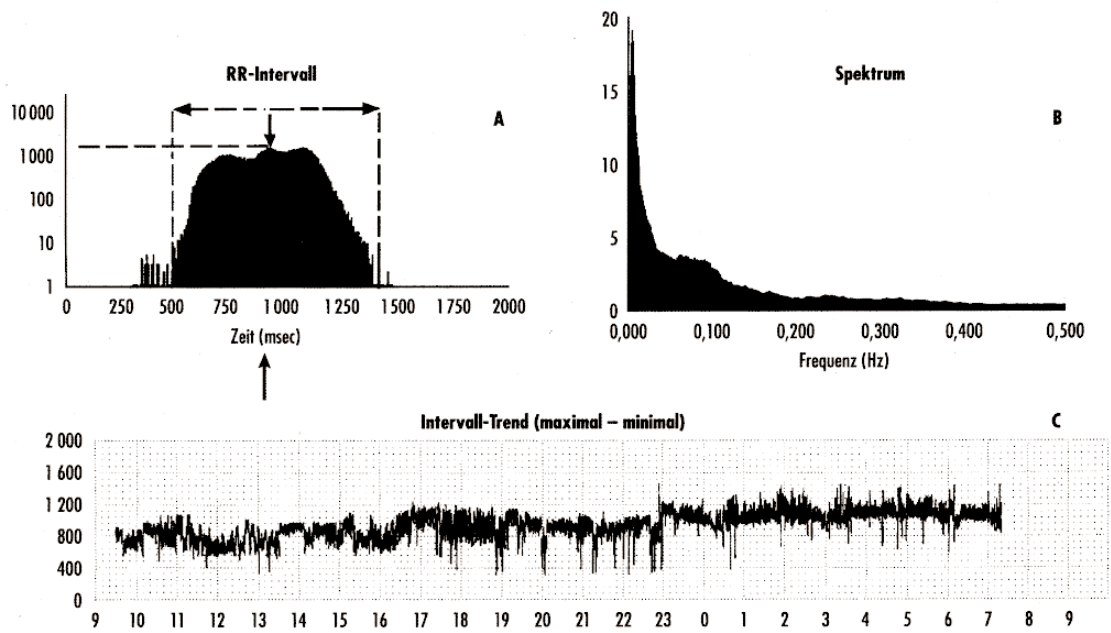


Abbildung 4: Beispiel einer HRV-Messung über 24 Stunden bei einer älteren, gesunden Person (Mann, 52 Jahre, labiler Hochdruck).

- A: Mittelwerte aller NN-Abstände (916 ms, Standardabweichung: 160 ms).
- B: Spektralanalyse der Frequenzspektren (FFT) mit totalem (71 ms), niedrigem (57 ms) und hohem Frequenzband (13 ms).
- C: Frequenzverlauf als NN-Intervall-Trend über 24 Stunden.

Quelle: Löllgen, H., Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik - Herzfrequenzvariabilität. Dt. Ärzteblatt 1999; 96 (Heft 31-32): A-2030.

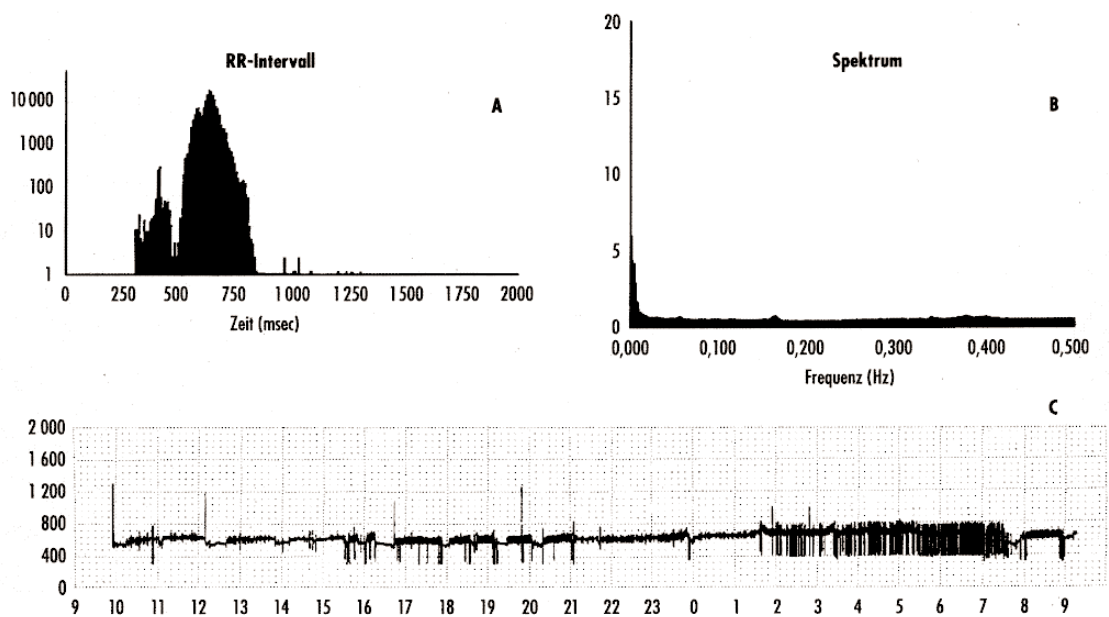


Abbildung 5: Gleiche Auswertung wie in Abbildung 4 (siehe S. 21) bei einem 55-jährigen Patienten mit einer koronaren DreifäÙerkrankung und eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität.

A: NN-Verteilung über 24 Stunden (Mittelwert: 616 ms, Standardabweichung 45 ms).

B: Frequenzspektrum mit totalem (15.5 ms), niedrigem (8.7 ms) und hohem Frequenzband (6.6 ms).

C: Frequenzverlauf über 24 Stunden mit deutlich geringeren Schwankungen.

Quelle: Löllgen, H., Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik - Herzfrequenzvariabilität. Dt. Ärzteblatt 1999; 96 (Heft 31-32): A-2030.

Ein Nachteil der herkömmlichen Maße der HRV-Bestimmung ist, dass nicht zwischen vagalen und sympathischen Einflüssen unterschieden werden kann. Darüber hinaus ist ein 24-Stunden Langzeit-EKG erforderlich. Angesichts der immer kürzer werdenden Krankenhausaufenthalte stellt dieses Erfordernis ein wesentliches Haupthemmnis dar.

In dieser Arbeit soll auf neue, nicht-invasive Ansätze zur Erkennung eines vagalen Verlustes und/oder einer Überaktivität des Sympathikus aus Langzeit- und Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungen eingegangen werden.

1.5. Neue kardiale autonome Funktionsparameter

1.5.1. Dezelerationskapazität des Herzens (DC)

1.5.1.1. Definition

Die Dezelerationskapazität (DC) ist ein neuerer Parameter der Herzfrequenzvariabilität. Dieses Maß erfasst die vagalen Vorgänge, welche bei einer Dezeleration (Verlangsamung) der Herzfrequenz über einen bestimmten Zeitraum ablaufen. Die Dezelerationskapazität des Herzens kann vollautomatisiert aus routinemäßigen EKG-Aufzeichnungen und auch bei höherer Belastung durch Artefakte ermittelt werden. Eine aufwändige und zeitraubende manuelle Artefaktbereinigung ist nicht vonnöten. Sie basiert auf EKG-Rohdaten, welche durch einen neuen mathematischen Algorithmus in einfachere Signale, sogenannte PRSA-Signale (Phase-Rectified Signal Averaging) umgewandelt werden [3].

Somit wird eine Quantifizierung der Verlangsamungen (Dezelerationen) der Herzfrequenz erreicht. Zusammengefasst gesagt werden RR-Intervall-Sequenzen mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens in kürzere, sogenannte PRSA-Signale umgewandelt, welche sämtliche Schwingungen des originalen Signals aufweisen, jedoch weder Rauschen noch Nicht-Stationaritäten enthalten [4]. Das Signal-Rausch-Verhältnis zeigt sich signifikant besser [3]. Die PRSA-Signale können somit als verkürzte Version der originalen Zeiterie der RR-Intervalle (inklusive aller periodischen Komponenten der Herzfrequenzvariabilität in Verbindung der Dezelerationen) angesehen werden.

1.5.1.2. Risikostratifizierung mittels DC

In der 2006 veröffentlichten Studie in der internationalen Fachzeitschrift „The Lancet“ konnte Bauer mit seinen Kollegen zeigen, dass sich die Dezelerationskapazität als starker prognostischer Wert der Mortalität nach

durchgemachtem Myokardinfarkt bewährt [3]. Bauer et al. zeigten, dass die Dezelerationskapazität einen sehr hohen prädiktiven Wert auf die Mortalität von Post-Infarkt-Patienten hat. Anhand der DC wurden die Patienten in drei Risikogruppen unterteilt [3] :

DC \leq 2.5 ms	hohes Risiko
DC \leq 4.5 ms	mittleres Risiko
DC $>$ 4.5 ms	niedriges Risiko.

Zudem zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Risikostratifizierung im Vergleich zu bisherigen standardisierten Risikobewertungen durch eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (bisheriger Goldstandard zur Risikostratifizierung von Post-Infarkt-Patienten) [3]. Im Vergleich zu anderen HRV-Parametern zeigte sich die DC weniger anfällig für Störungen und Artefakte während der Aufzeichnung der Daten und muss nicht manuell nachbearbeitet werden. Neben dem Vorteil des signifikant besseren Signal-Rausch-Verhältnisses besteht zudem eine weitere Besonderheit: Die DC ist ein integrales Maß sämtlicher an Verlangsamung beteiligter Modulationen der Herzfrequenz und damit ein Maß der vagalen Innervierung des Herzens [3,4]. Die Bestimmung der DC erforderte bislang die Durchführung eines 24-Stunden Langzeit-EKGs. Angesichts der immer kürzer werdenden Krankenhausaufenthalte stellt dieses Erfordernis ein wesentliches Haupthemmnis dar. Die Berechnung der DC aus Kurzzeit-EKGs wäre deshalb von großem Vorteil und würde die Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt im klinischen Alltag ermöglichen.

In dieser Dissertation wird die erste prospektive Beobachtungsstudie zur Testung des prädiktiven Wertes der DC aus Kurzzeit-EKGs bei Post-Infarkt-Patienten vorgestellt. Die Ergebnisse dieser Studie sind 2018 in der internationalen Fachzeitschrift *Europace* publiziert worden (Rizas, Eick, Doller et al., *Europace* 2018).

1.5.2. Periodic Repolarization Dynamics (PRD)

1.5.2.1. Definition

Periodic Repolarization Dynamics (PRD) ist ein neueres elektrokardiographisches Phänomen, welches niederfrequente Modulationen der kardialen Repolarisation erfasst [30]. Sympathische Entladungen am Herzen sind bekannterweise in niederfrequenten „Bursts“ organisiert (≤ 0.1 Hz; entsprechend einer Zykluslänge > 10 s) [17,29,30]. Eine Instabilität der Erregungsrückbildung (Repolarisation) spiegelt vermutlich einen erhöhten Effekt des sympathischen Nervensystems auf das Herz wider [30]. Der Sympathikus gibt Impulse nicht gleichmäßig, sondern in Clustern (Schüben) ab. Diese Cluster können die T-Welle verändern. Im EKG ist diese Veränderung nicht mit dem bloßem Auge sichtbar [30]. Durch den entwickelten Algorithmus lassen sich diese Veränderungen quantifizieren. Die Veränderungen treten in der Repolarisationsphase (Erholungsphase) des Herzens wiederholt auf. Diese niederfrequenten Modulationen (Oszillationen) der kardialen Repolarisation wurden von Bauer und Rizas 2014 erstmals als „Periodic Repolarization Dynamics (PRD)“ beschrieben [29,30].

1.5.2.2. Risikostratifizierung mittels PRD

In einer größeren Studie untersuchten Bauer, Rizas und Kollegen die Beziehung der PRD im Bezug auf das Überleben nach einem Myokardinfarkt. Erhöhte PRD und die damit verbundene prognostische Bedeutung wurde an Daten, im Rahmen der ISAR-Risk Studie [6], in einem größeren Patientenkollektiv von 908 Post-Infarkt-Patienten getestet [30]. Einschlusskriterien waren ein Sinusrhythmus, ein Myokardinfarkt innerhalb der letzten vier Wochen und ein Lebensalter von achtzig Jahren oder weniger. Bei allen Patienten wurde unter standardisierten Bedingungen die PRD gemessen (30-minütige EKG-Aufzeichnungen). Den Autoren gelang es zu zeigen, dass sich bei nicht-überlebenden Post-Infarkt-Patienten (primärer Endpunkt war die

5-Jahres-Mortalität) niederfrequente Oszillationen in der Repolarisation zeigten [6,29,30]. Abbildung 6 zeigt die dT° -Signale (Winkel zwischen zwei aufeinanderfolgenden T-Wellen-Vektoren) eines Patienten, der den Beobachtungszeitraum überlebt hat (Abbildung 6 A) sowie die dT° -Signale eines Patienten, der einige Monate nach dem Myokardinfarkt verstorben ist (Abbildung 6 B). Bei dem Verstorbenen zeigten sich ausgeprägtere niederfrequente Modulationen. Ein solcher Unterschied fand sich signifikant in der Studienpopulation. Die PRD betrug bei den Überlebenden durchschnittlich 2.66 deg^2 (IQR 3.93), bei den Verstorbenen 6.67 deg^2 (IQR 8.58), ($p < 0.0001$) [29,30]. Zudem konnten multivariable Analysen zeigen, dass der Prädiktiv-Wert der PRD unabhängig von bisher etablierten Risikostratifizierungs-Parametern (LVEF, klinische Marker, GRACE-Score) war [29,30]. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem erhöhten $PRD \geq 5.75 \text{ deg}^2$ (Hinweis einer gesteigerten Sympathikusaktivität) ein nahezu fünffach erhöhtes Risiko aufwiesen, innerhalb der nächsten fünf Jahre zu versterben [30]. Anhand der PRD konnten so Risikopatienten identifiziert werden, die mit anderen Risikostratifizierungs-Methoden nicht erkannt worden wären.

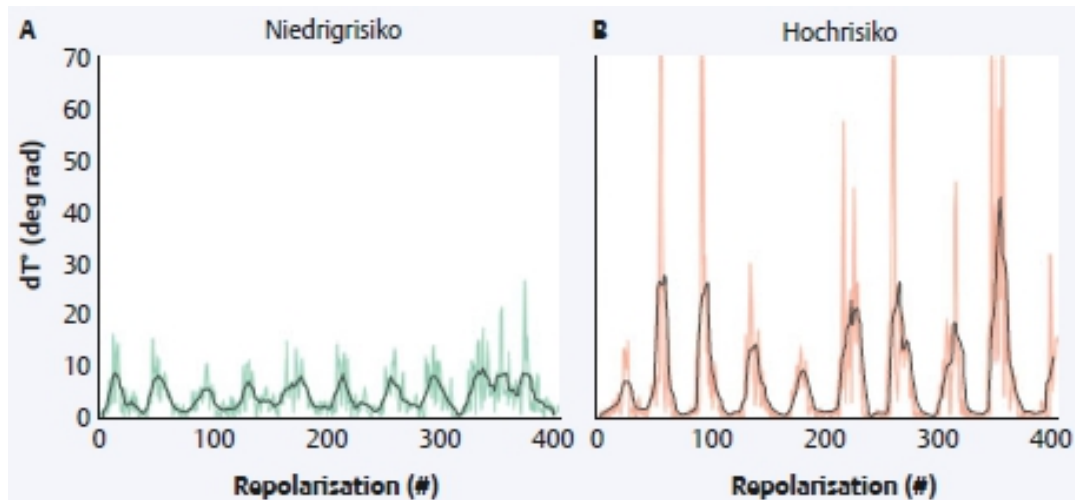


Abbildung 6: Typische dT° -Signale bei einem Niedrig- (A) und Hochrisiko- (B) Patienten nach Myokardinfarkt. Die Amplitude der Modulationen ist bei dem Hochrisikopatienten wesentlich höher.

Quelle: Rizas K.D., Bauer A., *Periodic Repolarization Dynamics – neue Strategien zur Bekämpfung des plötzlichen Herztods*. Dtsch Med Wochenschr; 2016: Georg Thieme Verlag, 141: S.506.
(Abbildung mit freundlicher Genehmigung von K. Rizas und A. Bauer)

Die genauen Mechanismen, welche der PRD zugrunde liegen, sind bisher noch nicht ausreichend erforscht. Bauer, Rizas et al. zeigten in der bereits genannten Arbeit von 2014, dass sich die PRD durch die intravenöse Gabe von Betablockern unterdrücken lassen und durch körperliche Belastung und Kipptischuntersuchung bei Gesunden (durch eine physiologische Aktivierung des Sympathikus) steigern lassen [30,31].

Zudem sind die PRD unabhängig von der Atmung und stellen ein eigenständiges Phänomen dar, welches z.B. durch die Messung der Herzfrequenzvariabilität nicht aufzuzeigen ist [30,31].

In einer post-hoc Analyse der MADIT-II Studie von 2016 konnten Rizas und Kollegen zeigen, dass sich eine erhöhte PRD als starker prognostischer Marker der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität sowie des plötzlichen und nicht-plötzlichen Herztodes zeigte [31].

In dieser Dissertation wird die erste prospektive Validierungsstudie der PRD als Risikoprädiktor bei Post-Infarkt-Patienten präsentiert. Die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit sind im Jahr 2019 in der internationalen Fachzeitschrift Heart Rhythm publiziert worden (Rizas, Doller et al., Heart Rhythm 2019).

1.6. Fragestellung

Patienten nach Myokardinfarkt mit erhaltener oder moderat eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction werden durch gegenwärtige Leitlinien als Niedrigrisiko-Patienten eingestuft [28]. Nichtsdestotrotz ereignen sich etwa 70% der Todesfälle in der Patientengruppe mit erhaltener oder nur moderat eingeschränkter Pumpfunktion [10]. In der Patientengruppe mit hochgradig eingeschränkter LVEF die mit ICD versorgt wird, erhält innerhalb von 5 Jahren nur jeder dritte Patient eine adäquate ICD-Therapie [41].

Bekannterweise zeigen Funktionsstörungen des kardialen autonomen Nervensystems eine schlechte Prognose für Patienten [38]. Vor allem eine erhöhte Empfindlichkeit der Zellen des Myokards auf eine Sympathikusaktivierung bzw. eine verstärkte Aktivität des Sympathikus erhöht das Risiko für maligne Herz-Rhythmusstörungen [21]. Somit sind neuere Verfahren für eine Risikostratifizierung von großer klinischer Bedeutung. Studien belegen, dass die autonomen Regelungsprozesse des Herzens (von der LVEF unabhängige) wesentliche prognostische und wichtige Informationen beinhalten [39]. Invasive Testmethoden der autonomen Regelungsprozesse sind nicht möglich; jedoch können diese Steuerungsprozesse indirekt durch eine Analyse von kardialen Biosignalen ausgewertet werden.

Die Dezelerationskapazität (DC) wie auch die Periodic Repolarization Dynamics (PRD) sind sicherlich zwei neuere autonome Parameter die, neben den bekannten Risikostratifizierungs-Parametern, in Hinsicht auf eine kardiale Diagnostik und Einschätzung von kardialen Risikopatienten zur Verbesserung beitragen. Die Kombination aus diesen beiden Parametern, welche die autonomen Funktionsstörungen abbilden, ist wegweisend [29]. So könnten auch Hochrisiko-Patienten, die mit den bisherigen Risikostratifizierungs-Parametern nicht als Hochrisiko-Patienten eingestuft wurden, in Zukunft identifiziert werden [29].

Abbildung 7 zeigt die Effektivität der Risikobewertung in 908 Post-Infarkt-Patienten der oben bereits genannten Datenanalyse der ISAR-Risk-Studie von Bauer et al. [30]. Kumulative Mortalitätskurven von Post-Infarkt-Patienten mit einer LVEF von 35-50 % wurden durch die Kombination von DC und PRD stratifiziert. Es zeigt sich deutlich, dass in der Patientenkohorte mit einer nur leicht- bis mittelgradig eingeschränkten LVEF-Funktion mit Hilfe der DC und der PRD (in Kombination) eine neue Hochrisikogruppe identifiziert werden konnte [29,30].

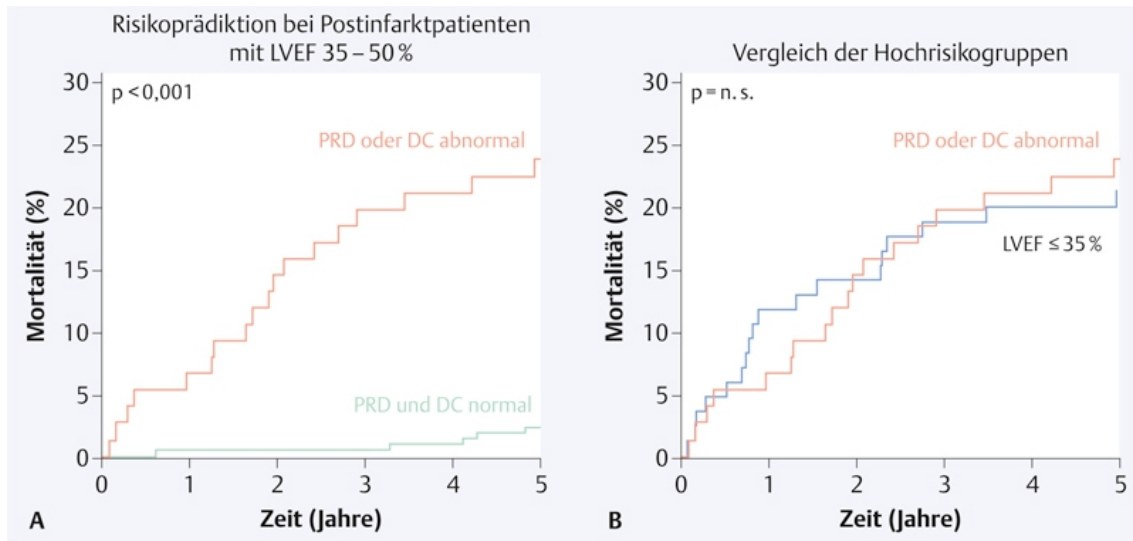


Abbildung 7: Effektivität der Risikostratifizierung mittels Kombination von PRD und DC: „Risikostratifizierung in 908 Post-Infarkt-Patienten der ISAR-Risk-Studie: kumulative Mortalitätskurven bei Post-Infarkt-Patienten mit LVEF 35-50 % stratifiziert durch die Kombination von PRD und DC (A); kumulative Mortalitätskurven von Post-Infarkt-Patienten mit LVEF ≤ 35 % (blaue Kurve) sowie von Post-Infarkt-Patienten mit LVEF 35-50 % und abnormaler autonomer Funktion (PRD oder DC abnormal, rote Kurve) (B).“

Quelle: Rizas K.D., Bauer A., *Periodic Repolarization Dynamics – neue Strategien zur Bekämpfung des plötzlichen Herztods*. Dtsch Med Wochenschr; 2016: Georg Thieme Verlag, 141: S.507.
(Abbildung mit freundlicher Genehmigung von K. Rizas und A. Bauer)

Bislang wurde meist eine 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung zur Bestimmung der Dezelerationskapazität verwendet. Eine kürzere Aufzeichnungsdauer der EKG-Messungen und somit auch ein geringerer Zeitaufwand ist für die Umsetzung im klinischen Gebrauch ohne Zweifel von Vorteil [33]. So könnte eine Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt auch trotz verkürzter Krankenhausaufenthaltsdauer im klinischen Alltag ermöglicht werden.

In dieser Dissertation werden der prognostische Wert der DC aus Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungen (Kurzzeit-DC) und der PRD sowie die Kombination beider Parameter bezüglich der Risikostratifizierung bei Patienten nach Myokardinfarkt prospektiv validiert.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Das Studiendesign dieser Dissertation basiert auf einer prospektiven Studie, welche im Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wurde. Die prognostische Wertigkeit der Kurzzeit-DC und der PRD wurde bei Patienten nach durchgemachtem Myokardinfarkt (Post-Infarkt-Patienten) bewertet. Zwischen September 2010 und Februar 2014 wurden am Universitätsklinikum Tübingen 754 Patienten in die klinische Studie aufgenommen. Als Einschlusskriterien wurden ein Lebensalter von 80 Jahren oder weniger sowie das Vorliegen eines Sinusrhythmus vorausgesetzt und ein stattgefundener Myokardinfarkt definiert. Ein Myokardinfarkt wurde diagnostiziert, wenn zwei der folgenden Kriterien zum Zeitpunkt der Studienaufnahme erfüllt waren: Thoraxschmerzen ≥ 20 min, eine positive Testung der kardialen Enzyme und ST-Hebungen von ≥ 0.1 mV in zwei oder mehreren Extremitäten-Ableitungen im EKG oder ≥ 0.2 mV in zwei oder mehreren präkordialen Ableitungen im EKG. Ausschlusskriterien waren ein Alter von mehr als 80 Jahren, das Vorliegen einer atrialen Herzrhythmusstörung und eine EKG-Aufzeichnung unzureichender Qualität.

Die Ethik-Kommission der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigte das Konzept und die Durchführung der Studie. Die Studie wurde teilweise durch Zuschüsse durch das Programm „Angewandte klinische Forschung“ (AKF) der Universität Tübingen unterstützt (252-1-0 Axel Bauer); es wurden keine zusätzlichen finanziellen Mittel erhalten.

2.2. Durchführung der Studie und Erfassung von Biosignalen

Bei allen Patienten wurde mittels hochauflösender digitaler Ruhe-EKG-Aufzeichnung (TMS, Porti System Version 2; 2,048 Hz; 20 Minuten) in Ableitungen nach Frank und unter standardisierten Bedingungen die Kurzzeit-DC und die PRD gemessen. Die Messungen erfolgten in den Morgenstunden und in Ruheposition (Rückenlage); alle Patienten zeigten Spontan-Atmung. Aufzeichnungen mit fehlenden Ableitungen oder zu geringen Signalstärken wurden von der Analyse ausgeschlossen.

2.3. Ermittlung der Kurzzeit-DC

Die Erfassung und Berechnung der Dezelerationskapazität erfolgte aus den verwendeten EKG-Aufzeichnungen. Der erste Schritt beinhaltete die automatisierte, algorithmische Detektion der R-Zacken, der zweite Schritt die Anwendung des PRSA-Signalmittelungsverfahrens. Im Weiteren wird lediglich genauer auf den zweiten Schritt, die Anwendung des PRSA, eingegangen.

1. **Definition der Ankerpunkte:** Zunächst werden die Ankerpunkte definiert, welche zur Berechnung der DC verwendet werden. RR-Intervalle, die länger sind als die vorangegangenen Intervalle, stellen diese Ankerpunkte dar, da zu diesen Zeitpunkten Dezelerationen stattfinden [2]. Als Beispiel werden circa 50% der RR-Intervalle in einer EKG-Aufzeichnung über 24 Stunden somit als Ankerpunkte identifiziert.
2. **Definition der Abschnitte:** Es erfolgt eine Definition von Segmenten um die Anker, wobei sich diese überlappen dürfen (Abbildung 8 Schritt 2) [2].

3. **Phasengleichrichtung:** Alle Ankerpunkte werden übereinandergelegt. Eine sogenannte Phasen-Gleichrichtung der Segmente an ihren Ankern erfolgt; das heißt, die einzelnen Segmente werden nach den Ankerpunkten ausgerichtet korrigiert (Abbildung 8 Schritt 3) [2].
4. **Signalmittelung:** Durch Mittelung aller Segmente zeigt sich das sogenannte PRSA-Signal (Abbildung 8 Schritt 4) [2].
5. **Quantifizierung der DC:** Anschließend wird die DC mit Hilfe einer Haar-Wavelet-Analyse quantifiziert und durch die Wavelet-Amplitude sichtbar gemacht (Abbildung 8 Schritt 5) [2].

Die 24-Stunden-Dezelerationskapazität (DC24h) und die Kurzzeit-Dezelerationskapazität (Kurzzeit-DC) können beide über den selben Algorithmus berechnet werden, welchen Bauer in seinen Veröffentlichungen beschreibt [3,4]. Die DC wurde auf den etablierten Cut-Off-Wert von ≤ 2.5 ms dichotomisiert.

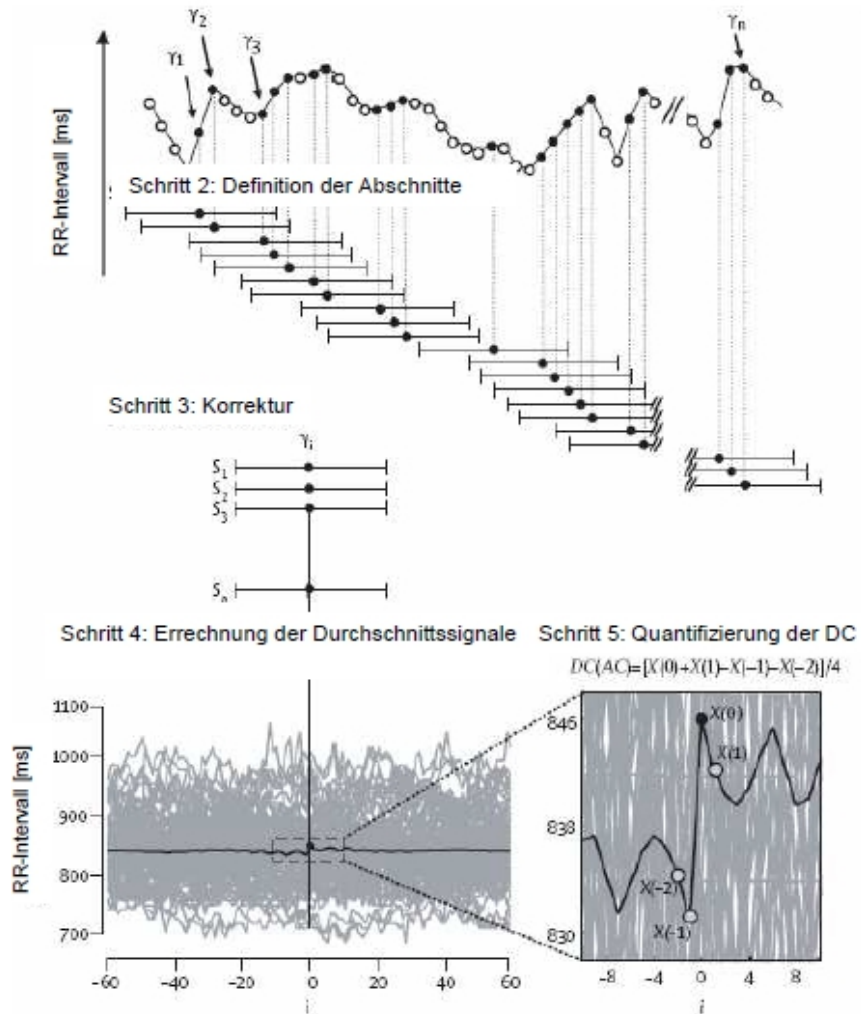


Abbildung 8: Phase-Rectified-Signal-Averaging-(PRSA)-Transformation einer 24h-RR-Intervall-Zeitreihe eines Post-Infarkt-Patienten.

(Abbildung mit freundlicher Genehmigung von A. Bauer)

2.4. Ermittlung der PRD

Zur Berechnung der PRD ist ein hochaufgelöstes EKG-Signal (> 1000 Hz) vonnöten. Dieses muss in Frank-Ableitungen (orthogonale Achsen X,Y und Z) erfolgen [29,30,31]. Um Störfaktoren zu minimieren sollte sich der Patient in einer ruhigen Umgebung in Ruheposition (Rückenlage) befinden und Spontanatmung aufweisen (Abbildung 9 A) [29,30,31].

Aus den X-, Y- und Z-Werten jeder T-Welle wird ein jeweils repräsentativer Vektor ermittelt. Als Referenzpunkt ist jeweils das Ende der T-Welle definiert. Der Anfang und das Ende der T-Wellen wird mit festgelegten Algorithmen definiert und anschließend visuell kontrolliert und gegebenenfalls manuell verbessert (Abbildung 9 B). Dieser Vektor spiegelt die zeitliche und räumliche Information der ventrikulären Repolarisation wider [29,30,31].

Zunächst werden die Koordinaten X, Y und Z in eine genaue Zeitfolge von polaren Koordinaten umgewandelt. Der Vektor wird in zwei Winkel (Elevation und Azimut) und eine Länge zerlegt [30]. Anschließend wird durch die Orthogonalen die Richtung der Repolarisation aufgezeigt. Die Winkel Azimut und Elevation werden mit der Länge multipliziert (für jeden Zeitpunkt der T-Welle) und die Produktsumme im nächsten Schritt durch die Längensumme dividiert. Die somit entstehenden Winkel werden „gewichteter Azimut“ (engl.: weight-averaged azimuth, WWA) und „gewichtete Elevation“ (engl.: weight-averaged elevation, WAE) genannt [30,31]. Zunächst wird der zwischen den beiden Vektoren liegende Winkel dT° berechnet. Gleichung 1 und Gleichung 2 zeigen die Berechnung von WAA und WAE [30,31].

$$\text{Weight Averaged Azimuth (WAA)} = \frac{\sum_{t=T_{start}}^{t=T_{end}} (\text{Amp}_t * \text{Azimuth}_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{t=T_{end}} (\text{Amp}_t)} \quad (1)$$

$$\text{Weight Averaged Elevation (WAE)} = \frac{\sum_{t=T_{start}}^{t=T_{end}} (\text{Amp}_t * \text{Elevation}_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{t=T_{end}} (\text{Amp}_t)} \quad (2)$$

Anschließend wird jeweils der Winkel dT° zwischen zwei aufeinanderfolgenden T-Wellen-Vektoren ermittelt (Gleichung 3). Dieser dT° -Winkel beschreibt die momentane Repolarisationsstabilität [30,31].

$$\begin{aligned} dT^\circ = & \text{acos}[\sin(WAE_1) * \cos(WAA_1) * \sin(WAE_2) * \cos(WAA_2) + \\ & \cos(WAE_1) * \cos(WAE_2) + \\ & \sin(WAE_1) * \sin(WAA_1) * \sin(WAE_2) * \sin(WAA_2)] \quad (3) \end{aligned}$$

Aufeinanderfolgende dT° -Winkeländerungen betragen meist nur wenige Grad. Über die Zeit aufgetragen, zeigen sich ca. alle 15-30 Sekunden periodische Anstiege der dT° -Winkel (Abbildung 9 C). Diese periodischen dT° -Anstiege können mittels einer Wavelet-Analyse quantifiziert werden (Abbildung 9 D) [30,31]. Durch Quantifizierung des erhaltenen Wavelet-Spektrums (Fläche unterhalb von 0.1 Hz) ergeben sich die PRD-Werte, welche als deg^2 bezeichnet werden [29,30,31]. Ein Überblick über die PRD-Ermittlung zeigt Abbildung 9. PRD wurde auf den etablierten Cut-Off-Wert von $\geq 5.75 \text{ deg}^2$ dichotomisiert.

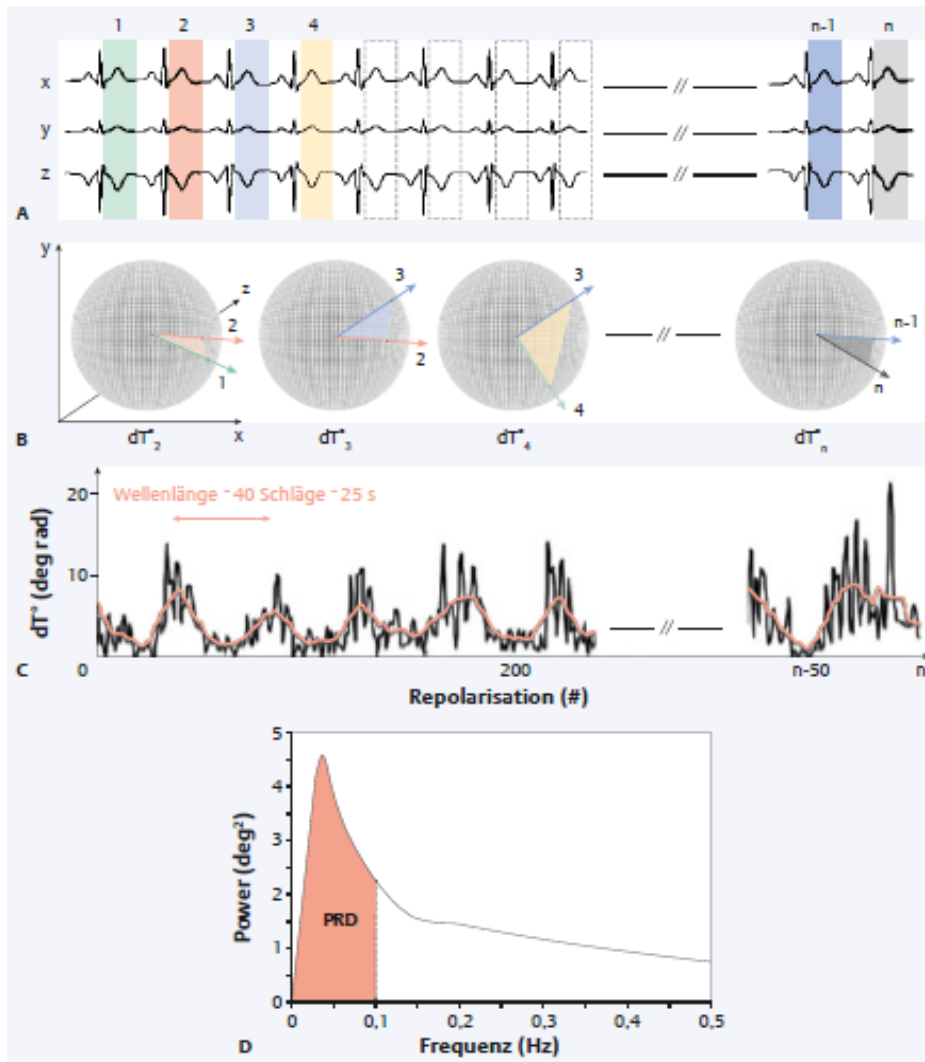


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Berechnung der „Periodic Repolarization Dynamics“. (A) Orthogonale Frank-Ableitungen mit Identifikation der T-Wellen. (B) Winkel zwischen zwei T-Wellen-Vektoren und Berechnung der Winkeländerung dT° (Schlag-zu-Schlag). (C) Winkeländerung dT° über die Anzahl der Schläge, d.h. periodische dT° -Anstiege. (D) Wavelet-Analyse der periodischen dT° -Anstiege zur Erstellung des Frequenzspektrums.

Quelle: Rizas K.D., Bauer A., *Periodic Repolarization Dynamics – neue Strategien zur Bekämpfung des plötzlichen Herztods*. Dtsch Med Wochenschr; 2016: Georg Thieme Verlag, 141: S.505.

(Abbildung mit freundlicher Genehmigung von K. Rizas und A. Bauer)

2.5. Erfassung von weiteren Risikofaktoren

Die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) wurde via Echokardiographie oder Angiographie gemessen und dichotomisiert auf den etablierten Cut-Off-Wert von $\leq 35\%$.

Der GRACE-Score wurde kalkuliert und beinhaltete folgende Variablen: Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Serum-Kreatinin-Wert, Zeichen einer Herzinsuffizienz (anhand der Kilip-Klassifikation), Höhe der Herzenzyme, ST-Streckenveränderungen im EKG und Herzstillstand bei Aufnahme. Der Wert wurde dichotomisiert bezüglich dem bekannten Cut-Off-Wert von > 140 [32] festgelegt.

Zur Bestimmung der herkömmlichen Maße der Herzfrequenzvariabilität (HRV) wurden alle Messungen in der time-domain-Analyse und der frequency-domain-Analyse berechnet.

2.6. Studienendpunkt und Follow-Up

Der primäre Endpunkt war die 3-Jahres-Gesamtmortalität. Der sekundäre Endpunkt war die 3-Jahres-kardiovaskuläre Mortalität. Die Nachverfolgung (Follow-Up) der Patienten erfolgte in regelmäßigen Zeitabständen über die kardiologische Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen, das Patientenverwaltungssystem SAP der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen oder via telefonischer Befragung (niedergelassene Kardiologen, Allgemeinmediziner oder der Patienten bzw. der Familienangehörigen der Patienten).

2.7. Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Interquartilabstand (IQR) aufgezeigt und wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests verglichen. Kategorische Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen und als Verhältnisse in Prozent ausgedrückt. Für die Darstellung von Spezifität und Sensitivität kamen Receiver-Operating Characteristic (ROC)-Kurven zum Einsatz. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde ermittelt und diente als Quantifizierung. Die Assoziation der Risikofaktoren mit dem primären und sekundären Endpunkt ist mittels Kaplan-Meier und Cox-Regressions-Analyse untersucht worden. Um die multivariablen Modelle zu vergleichen (prognostische Wertigkeit der Kurzzeit-DC und der PRD zu der des GRACE-Scores und der LVEF) wurden C-Statistiken, NRI (Net Reclassification Index) und IDI-Score (Integrated Discrimination Improvement) angewandt.

Unterschiede wurden bei einem zweiseitigen p-Wert von weniger als 0.05 ($p < 0.05$) als statistisch signifikant bewertet. Für die statistischen Analysen wurde CRAN R, Version 3.5.1 verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Wie unter 2.1. im Studiendesign bereits beschrieben, wurden am Universitätsklinikum Tübingen zwischen September 2010 und Februar 2014 754 Patienten in die klinische Studie aufgenommen. Aufgrund von technischen Defekten wurden 5 Patienten ausgeschlossen ($n = 5$). Einhundertdreiundzwanzig (123) Patienten sind bei einem Lebensalter von > 80 Jahren ausgeschlossen worden. Weitere 148 Patienten wiesen keinen Sinusrhythmus auf und wurden daher ebenfalls nicht in der Studie berücksichtigt. Fehlende Ableitungen ($n = 23$, keine Berechnung von PRD möglich) und der Einsatz einer Schrittmacher-Therapie ($n = 10$) schlossen weitere Patienten aus.

Somit konnte die Studienpopulation auf 455 Patienten beider Geschlechter definiert werden (Abbildung 10). Das mediane Alter betrug 66 Jahre (IQR 17). Dreiundzwanzig Prozent (23 %) der Patienten waren weiblich und 77 % männlich. Zweihunderteinundzwanzig (221) Patienten erlitten einen Myokardinfarkt in den letzten 40 Tagen (akuter Herzinfarkt); bei 234 Patienten war der Myokardinfarkt älter als 40 Tage (chronischer Herzinfarkt). Während eines medianen Beobachtungszeitraums von 27.25 Monaten (IQR 11.08) starben 47 Patienten; 23 davon waren als kardiovaskulär bedingte Todesfälle klassifiziert. Die klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

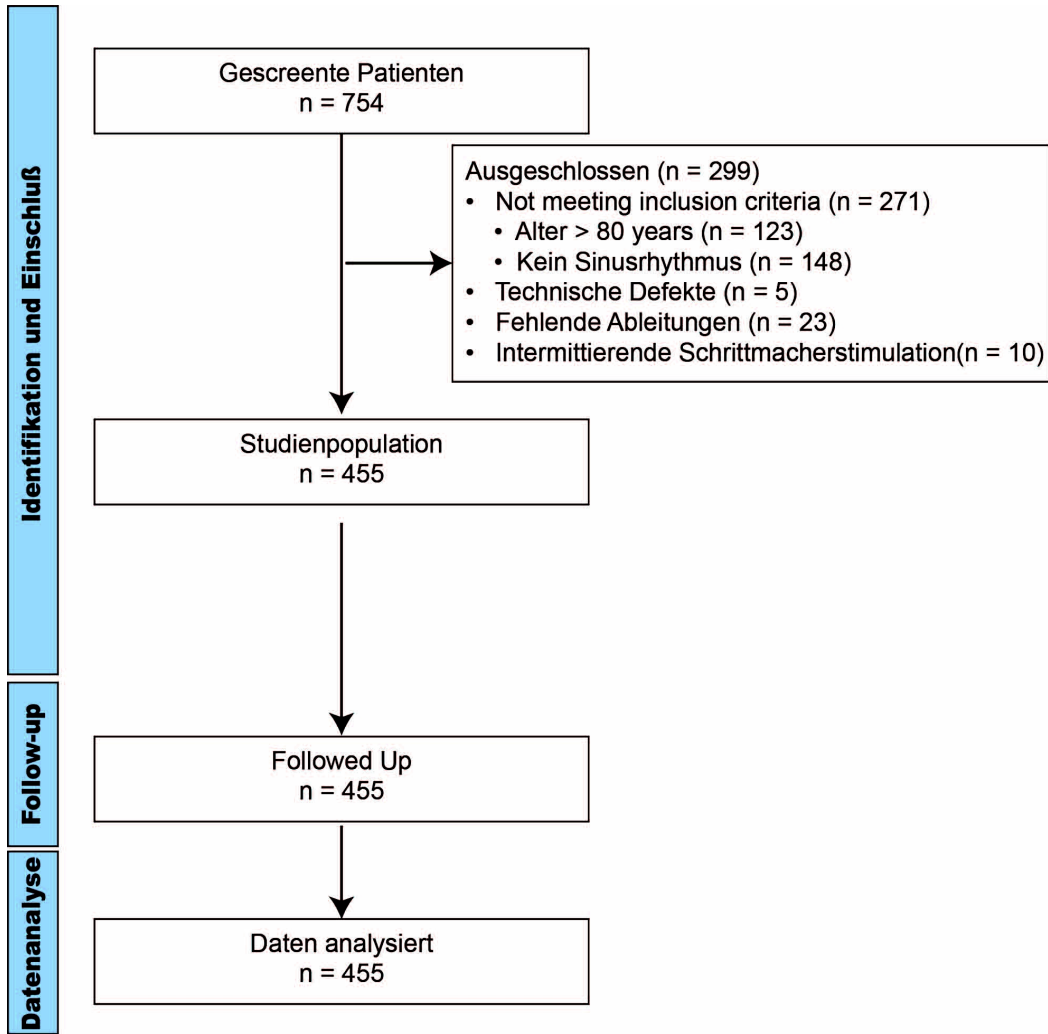


Abbildung 10: Flussdiagramm zur Auswahl des Studienkollektivs

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Studienpopulation

Studiencharakteristika	
Patientenanzahl, n	455
Medianes Follow-Up, Monate (IQR)	27.25 (11.08)
Todesfälle, n	47
Kardiovaskuläre Todesfälle, n	23
Demographische Daten	
Alter, Jahre (IQR)	66 (17)
Geschlecht weiblich, n (%)	106 (23.3)
Klinische Daten	
Diabetes mellitus, n (%)	202 (44.4)
Zeit von Index-Myokardinfarkt, Tage (IQR)	157 (3057)
LVEF, % (IQR)	50 (15)
GRACE, Score (IQR)	134 (43)
MHR, Schläge/min (IQR)	65 (16)
DC, ms (IQR)	3.94 (4.0)
PRD, deg ² (IQR)	5.46 (6.64)
Behandlung	
Betablocker, n (%)	421 (92.5)
Statine, n (%)	411 (90.3)
ACE-Hemmer, n (%)	345 (75.8)

3.2. Prognostische Wertigkeit der Kurzzeit-Dezelerationskapazität

Abbildung 11 zeigt repräsentative PRSA-Signale eines Patienten, der den Beobachtungszeitraum überlebt hat (A) sowie eines Patienten, der 9 Wochen nach dem Myokardinfarkt plötzlich verstorben ist (B). Die Amplituden der Periodizitäten sind bei dem verstorbenen Patienten deutlich niedriger als bei dem überlebenden Patienten. Dieser Unterschied bestand hochsignifikant in der gesamten Kohorte. So betrug die mediane DC bei Überlebenden 4.09 ms (IQR 4.09 ms), bei Verstorbenen hingegen 1.37 ms (IQR 3.26 ms, $p < 0.001$).

Die ROC-Kurve für die Prädiktion des primären Endpunktes mittels der DC lag deutlich über der Diagonalen (Abbildung 12). Die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) betrug dabei 74.09 % mit einem 95 % CI von 66.72 % - 81.16 %. Der p-Wert war < 0.001 . Für die Prädiktion des sekundären Endpunktes betrug die AUC-Kurve 69.96 % (95 % CI 57.53 % - 80.37 %, $p = 0.001$, Abbildung 13).

Abbildungen 14 und 15 zeigen die kumulativen Gesamt-Mortalitätskurven sowie die kardiovaskulären Mortalitätskurven bei Post-Infarkt-Patienten, stratifiziert nach der Kurzzeit-DC. Die 145 Patienten mit $DC \leq 2.5$ ms hatten eine 3-Jahres-Gesamtmortalität von 28.8 % beziehungsweise eine 3-Jahres-kardiovaskuläre Mortalität von 15.3 % im Vergleich zu einer 6.3 % 3-Jahres-Gesamtmortalität und 2.9 % 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit $DC > 2.5$ ms.

Multivariable Cox-Regressionsanalysen zeigten, dass der prädiktive Wert der Kurzzeit-DC für die Prädiktion des primären und sekundären Endpunktes unabhängig von anderen etablierten Risikoparametern wie LVEF und dem GRACE-Score war (Tabelle 5).

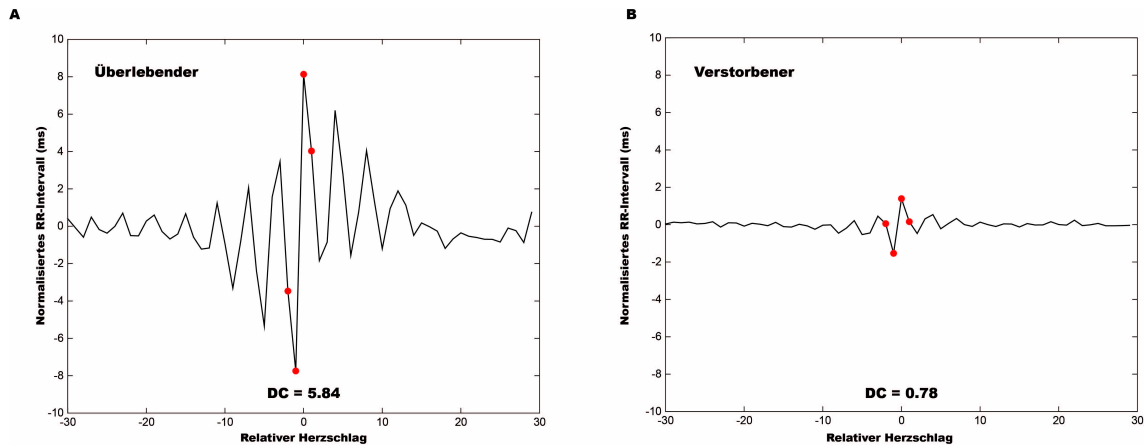


Abbildung 11: Repräsentative PRSA-Signale (phase-rectified-signal-averaging) zweier Post-Infarkt-Patienten. Patient A überlebte die Follow-Up-Periode, Patient B verstarb neun Wochen nach dem Index-Myokardinfarkt. Die Amplituden der Periodizitäten sind bei dem verstorbenen Patienten deutlich niedriger als bei dem überlebenden Patienten.

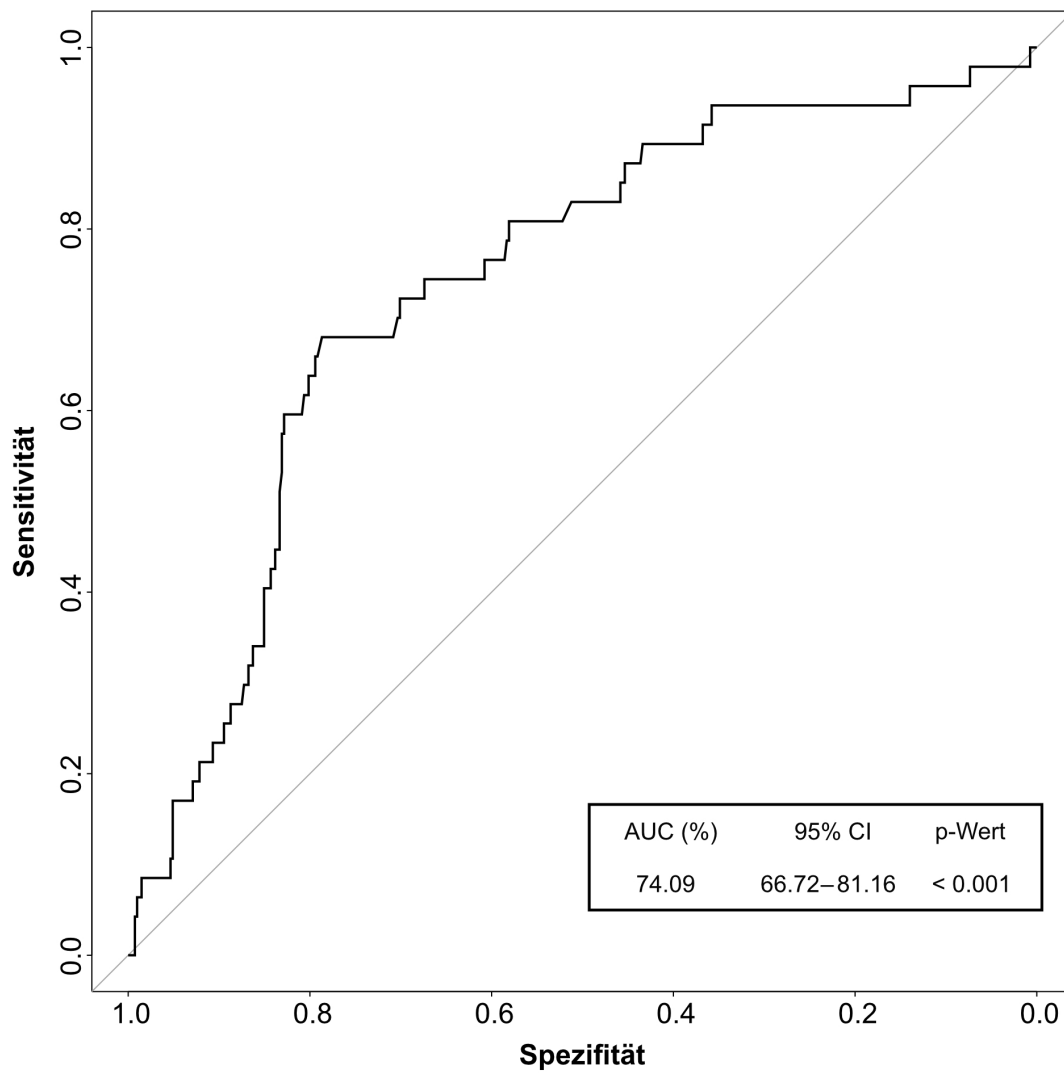


Abbildung 12: ROC-Kurve für die Prädiktion der Gesamtmortalität mittels der Dezelerationskapazität des Herzens bei Post-Infarkt-Patienten.

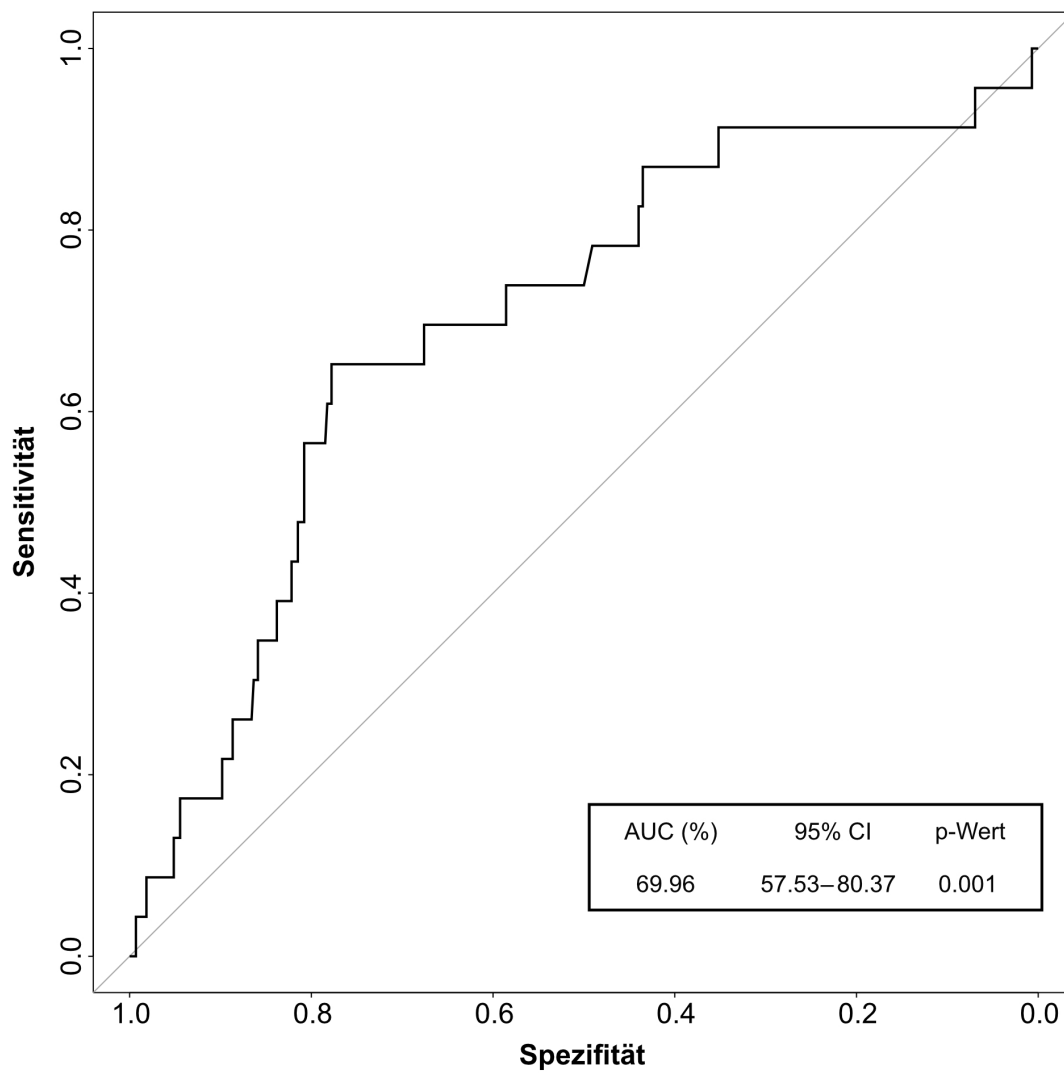


Abbildung 13: ROC-Kurve für die Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität mittels der Dezelerationskapazität des Herzens bei Post-Infarkt-Patienten.

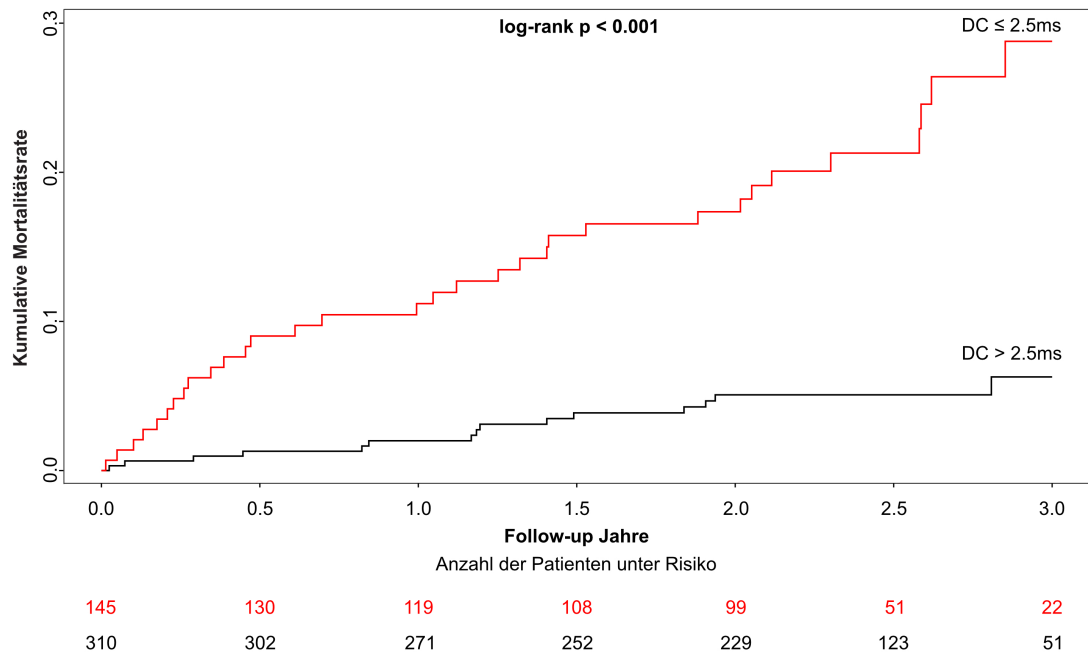


Abbildung 14: Kumulative Gesamt-Mortalitätskurven von Post-Infarkt-Patienten stratifiziert nach der Dezelerationskapazität des Herzens.

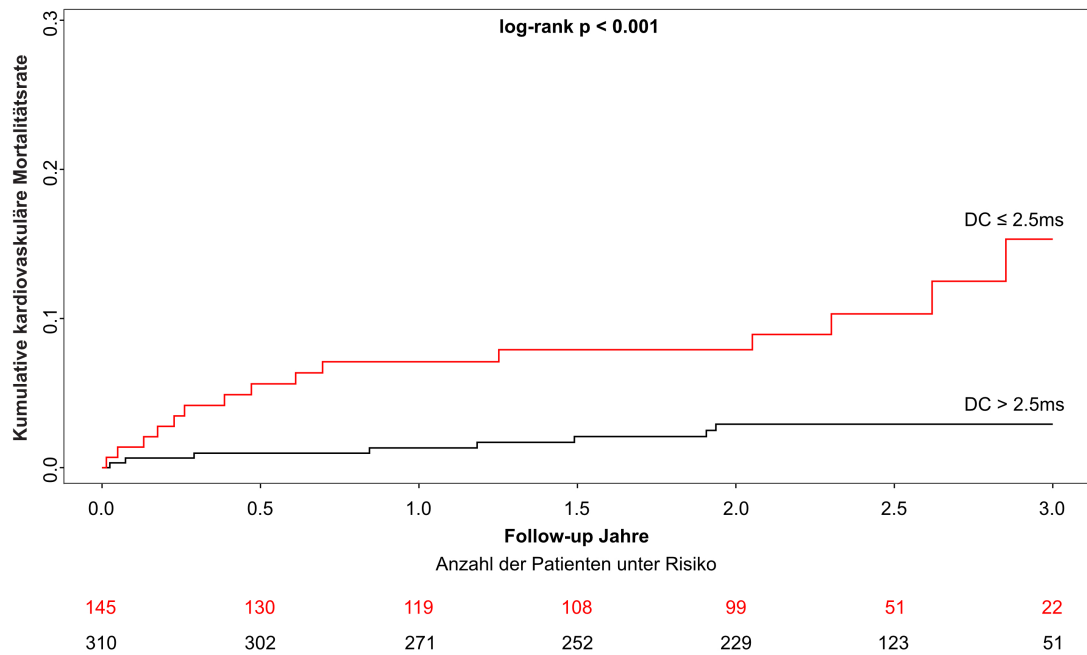


Abbildung 15: Kumulative kardiovaskuläre Mortalitätskurven von Post-Infarkt-Patienten stratifiziert nach der Dezelerationskapazität des Herzens.

Tabelle 5: Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse für die Prädiktion der 3-Jahres-Gesamtmortalität und der 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität bei 455 Post-Infarkt-Patienten mittels der Dezelerationskapazität des Herzens (DC), der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) und des GRACE-Scores.

Gesamtmortalität				
	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert
GRACE-Score > 140	3.70 (1.98 – 6.92)	<0.001	2.37 (1.22 – 4.59)	0.011
LVEF ≤ 35 %	4.20 (2.36 – 7.47)	<0.001	2.04 (1.09 – 3.82)	0.026
DC ≤ 2.5 ms	4.88 (2.64 – 9.01)	<0.001	3.34 (1.77 – 6.45)	<0.001
Kardiovaskuläre Mortalität				
	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert
GRACE-Score > 140	4.38 (1.72 – 11.12)	0.002	2.78 (1.04 – 7.47)	0.042
LVEF ≤ 35 %	4.67 (2.06 – 10.59)	<0.001	2.29 (0.93 – 5.61)	0.071
DC ≤ 2.5 ms	4.27 (1.81 – 10.07)	<0.001	2.76 (1.11 – 6.83)	0.028

3.3. Prognostische Wertigkeit der Periodic Repolarization Dynamics

Abbildung 16 illustriert repräsentative dT° -Signale eines überlebenden Patienten (A) und eines Patienten, der die Follow-Up-Periode nicht überlebte (B). Im Vergleich zum überlebenden Patienten ($PRD = 3.07 \text{ deg}^2$) zeigten sich bei dem nicht-überlebenden Patienten ($PRD = 11.07 \text{ deg}^2$) ausgesprochene dT° -Oszillationen im niederfrequenten Bereich ($\leq 0.1 \text{ Hz}$). Dieser Unterschied bestand hochsignifikant in der gesamten Kohorte. So betrug die mediane PRD bei Überlebenden 5.23 deg^2 (IQR 5.84 deg^2), bei Verstorbenen hingegen 11.07 deg^2 (IQR 9.36 deg^2 , $p < 0.001$).

Die ROC-Kurve für die Prädiktion des primären Endpunktes mittels der PRD lag deutlich über der Diagonalen (Abbildung 17). Die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) betrug dabei 69.29 % mit einem 95 % CI von 60.21 % - 77.85 %. Der p-Wert war < 0.001 . Für die Prädiktion des sekundären Endpunktes betrug die AUC-Kurve 79.07 % (95 % CI 69.69 % - 86.67 %, $p < 0.001$, Abbildung 18).

Abbildungen 19 und 20 zeigen die kumulativen Mortalitätskurven sowie die kardiovaskulären Mortalitätskurven bei Post-Infarkt-Patienten stratifiziert nach der PRD. Die 209 Patienten mit $PRD \geq 5.75 \text{ deg}^2$ hatten eine 3-Jahres-Gesamtmortalität von 22.9 % beziehungsweise eine 3-Jahres-kardiovaskuläre Mortalität von 14.8 % im Vergleich zu einer 6.8 % 3-Jahres-Gesamtmortalität und 0.9 % 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit $PRD < 5.57 \text{ deg}^2$.

Multivariable Cox-Regressionsanalysen zeigten, dass der prädiktive Wert der PRD für die Prädiktion des primären und sekundären Endpunktes unabhängig von der LVEF und dem GRACE-Score war (Tabelle 6).

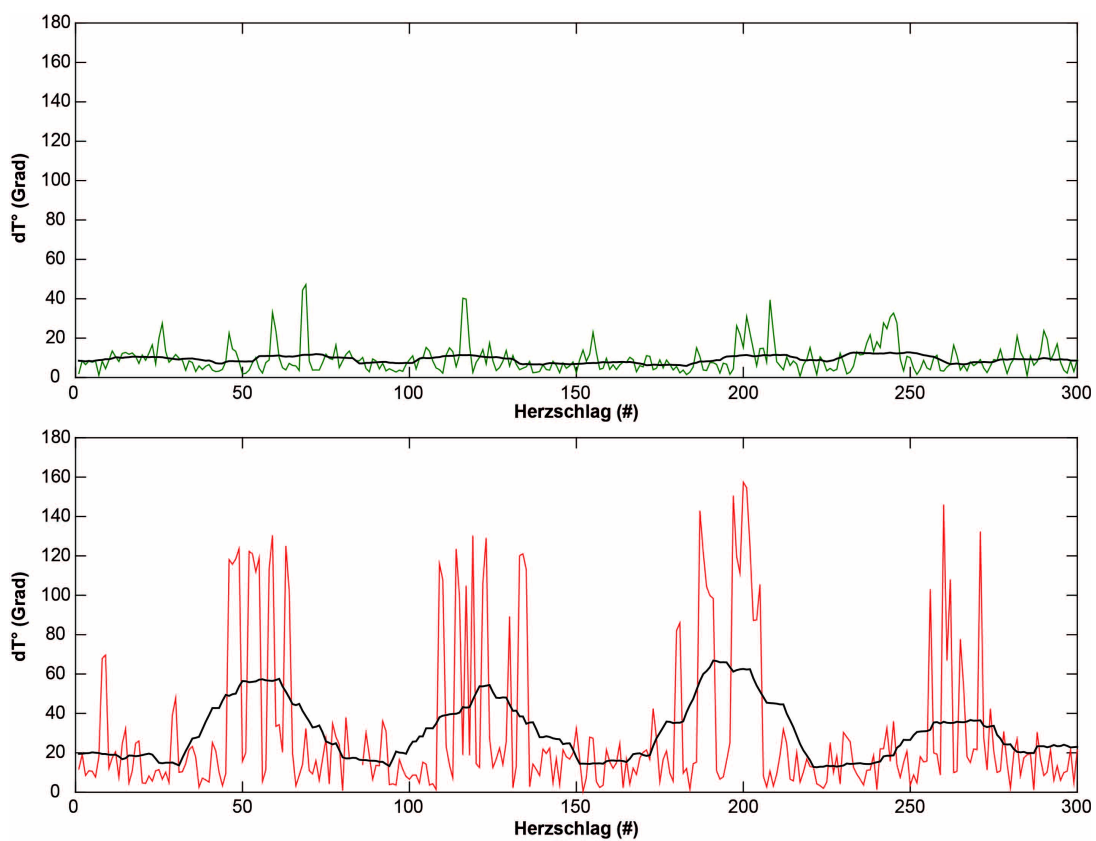


Abbildung 16: Typische dT° -Signale bei Post-Infarkt-Patienten. (A) 62-jährige Patientin, welche die Follow-Up-Periode überlebte. (B) 76-jährige Patientin, welche die Follow-Up-Periode nicht überlebte.

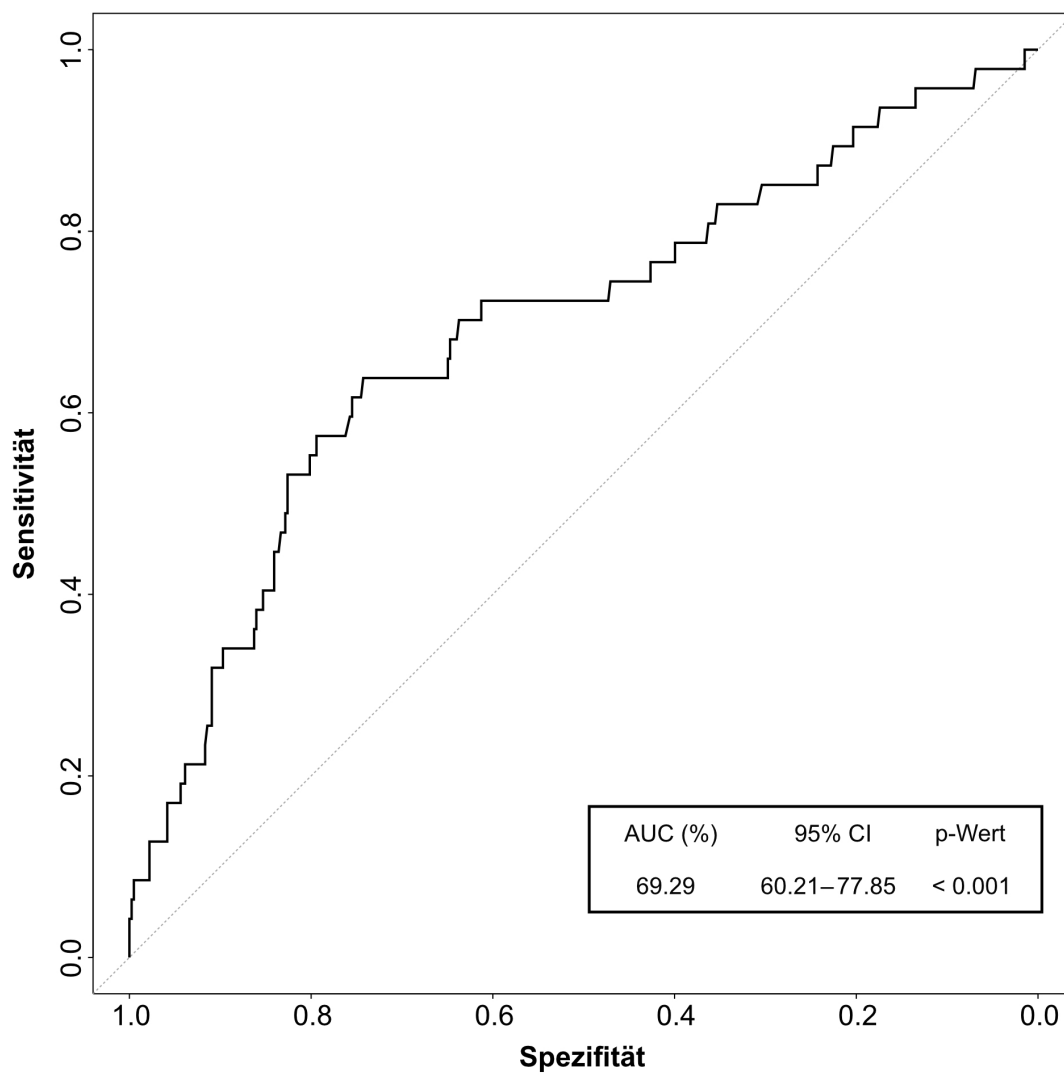


Abbildung 17: ROC-Kurve für die Prädiktion der Gesamtmortalität mittels der PRD bei Post-Infarkt-Patienten.

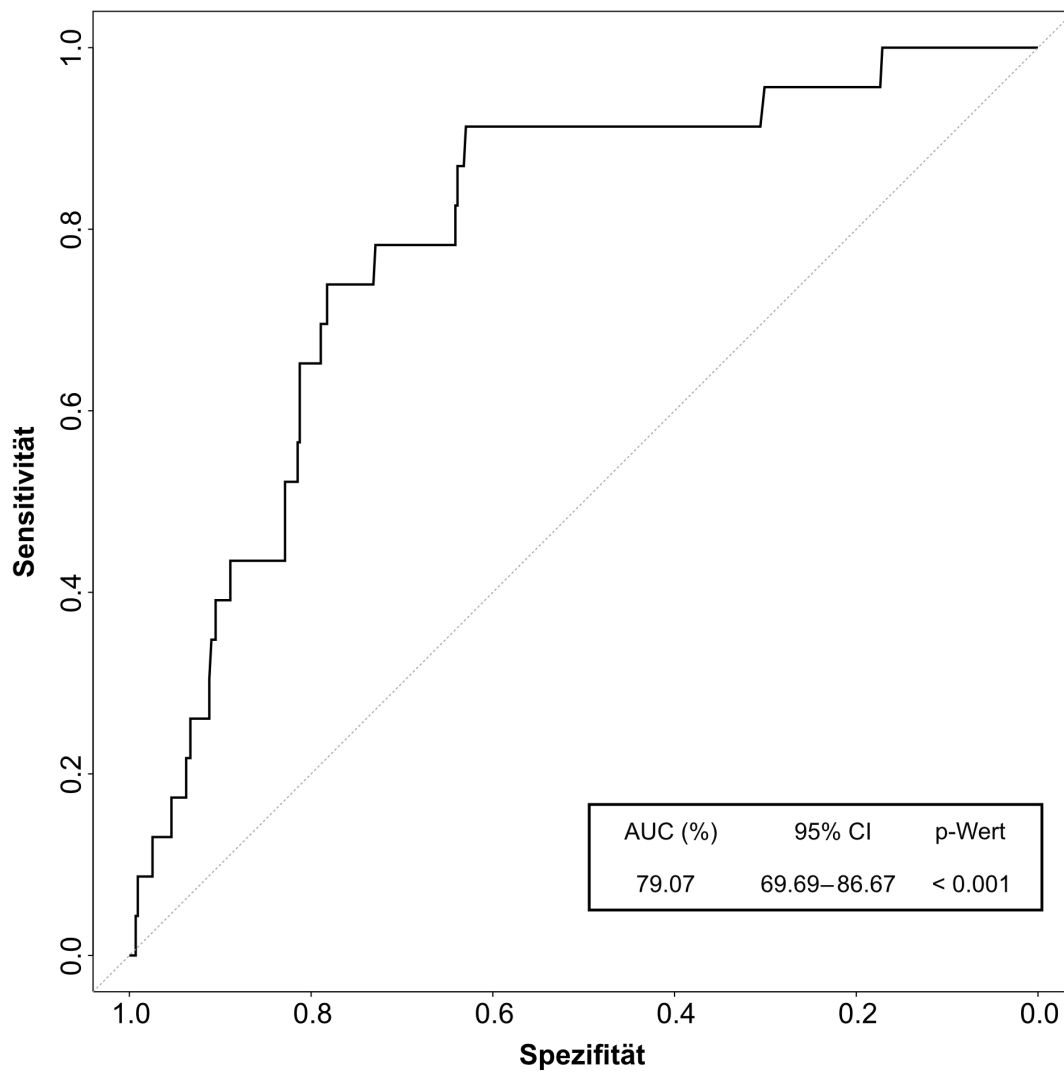


Abbildung 18: ROC-Kurve für die Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität mittels der PRD bei Post-Infarkt-Patienten.

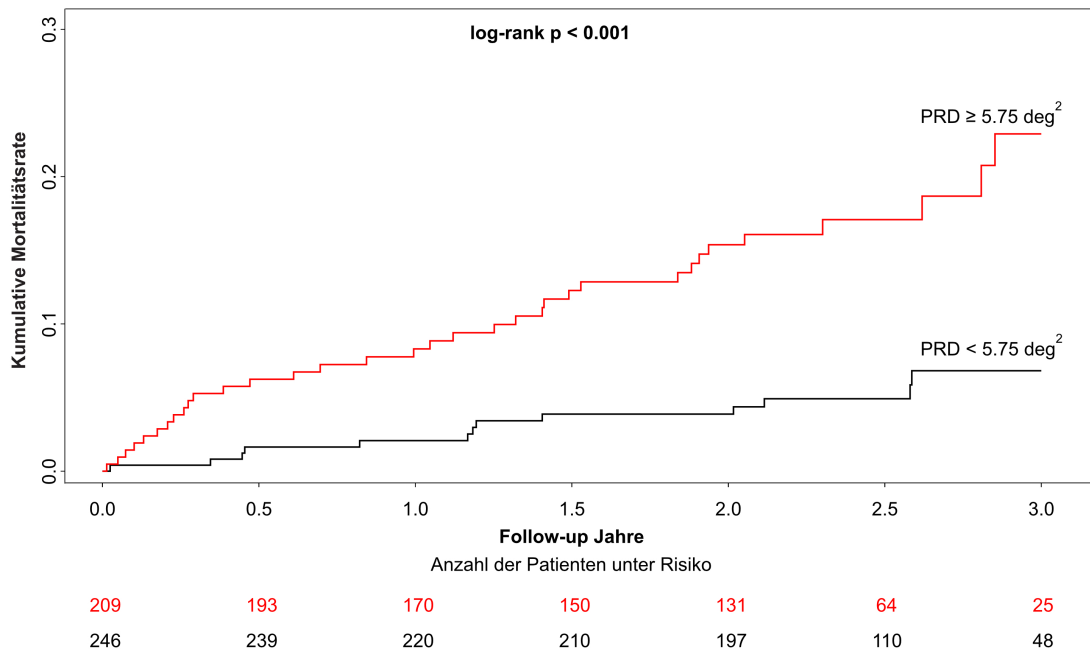


Abbildung 19: Kumulative Gesamt-Mortalitätskurven von Post-Infarkt-Patienten stratifiziert nach der Periodic Repolarization Dynamics (PRD).

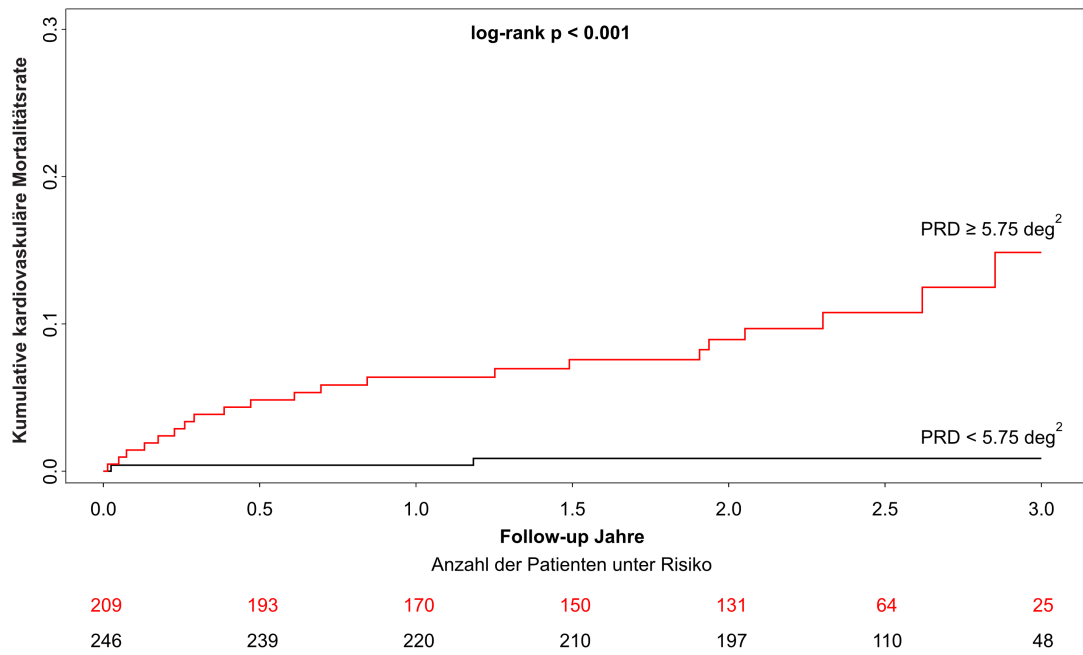


Abbildung 20: Kumulative kardiovaskuläre Mortalitätskurven von Post-Infarkt-Patienten stratifiziert nach der Periodic Repolarization Dynamics (PRD).

Tabelle 6: Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse für die Prädiktion der 3-Jahres-Gesamtmortalität und der 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität bei 455 Post-Infarkt-Patienten mittels der Periodic Repolarization Dynamics (PRD), der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) und des GRACE-Scores.

Gesamtmortalität				
	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert
GRACE-Score > 140	3.70 (1.98 – 6.92)	<0.001	2.37 (1.22 – 4.63)	0.011
LVEF ≤ 35 %	4.20 (2.36 – 7.47)	<0.001	2.63 (1.43 – 4.87)	0.002
PRD ≥ 5.75 deg ²	3.55 (1.87 – 6.74)	<0.001	2.80 (1.46 – 5.35)	0.002
Kardiovaskuläre Mortalität				
	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert
GRACE-Score > 140	4.38 (1.72 – 11.12)	0.002	2.48 (0.93 – 6.66)	0.071
LVEF ≤ 35 %	4.67 (2.06 – 10.59)	<0.001	2.60 (1.09 – 6.18)	0.031
PRD ≥ 5.75 deg ²	14.03 (4.29 – 59.92)	<0.001	10.96 (2.55 – 47.13)	0.001

3.4. Prognostische Wertigkeit der Kurzzeit-DC in Verbindung mit PRD

Die Kombination einer erhöhten PRD, als Marker der sympathischen Überfunktion, und einer supprimierten DC, als Marker des vagalen Verlustes, identifiziert eine neue Hochrisikogruppe mit einer schweren autonomen Dysfunktion, die als kardiales autonomes Versagen (cardiac autonomic failure, CAF) definiert werden kann.

Abbildungen 21 und 22 zeigen die kumulativen Gesamt-Mortalitätskurven sowie kardiovaskuläre Mortalitätskurven bei Post-Infarkt-Patienten stratifiziert nach erhöhter PRD $\geq 5.75 \text{ deg}^2$ oder supprimierter DC $\leq 2.5 \text{ ms}$. Die 257 Patienten mit erhöhter PRD oder supprimierter DC hatten eine 3-Jahres-Gesamtmortalität von 22.6 % beziehungsweise eine 3-Jahres-kardiovaskuläre Mortalität von 11.8 % im Vergleich zu einer 3.2 % 3-Jahres-Gesamtmortalität und 1.1 % 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit normaler PRD und DC. Multivariable Cox-Regressionsanalysen haben gezeigt, dass der prädiktive Wert der PRD unabhängig und additiv zum prädiktiven Wert der DC war (Tabelle 7).

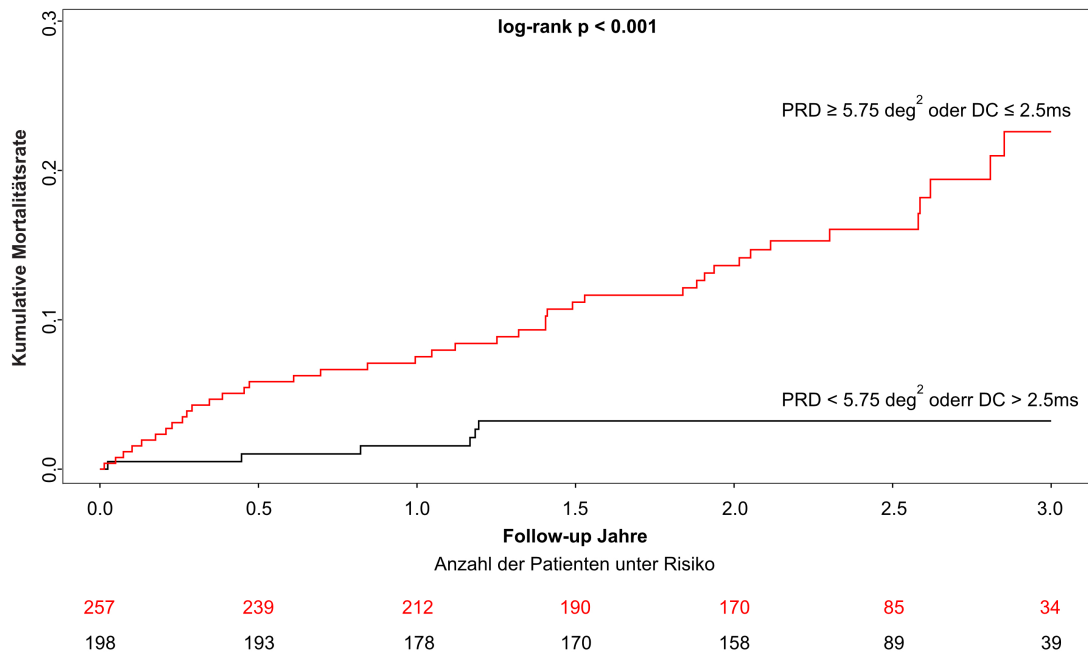


Abbildung 21: Kumulative Gesamt-Mortalitätskurven von Post-Infarkt-Patienten stratifiziert nach erhöhter Periodic Repolarization Dynamics (PRD) $\geq 5.75 \text{ deg}^2$ oder supprimierter Dezelerationskapazität (DC) des Herzens $\leq 2.5 \text{ ms}$.

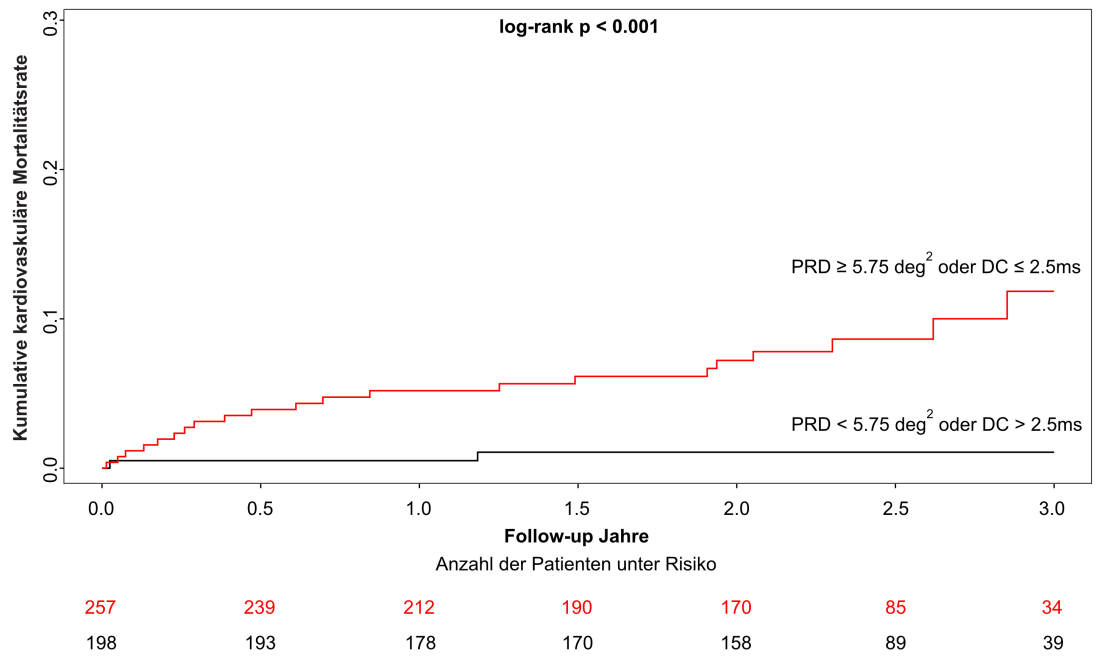


Abbildung 22: Kumulative kardiovaskuläre Mortalitätskurven von Post-Infarkt-Patienten stratifiziert nach erhöhter Periodic Repolarization Dynamics (PRD) $\geq 5.75 \text{ deg}^2$ oder supprimierter Dezelerationskapazität (DC) des Herzens $\leq 2.5 \text{ ms}$.

Tabelle 7: Multivariable Cox-Regressionsanalyse für die Prädiktion der 3-Jahres-Gesamtmortalität und der 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität bei 455 Post-Infarkt-Patienten mittels der Dezelerationskapazität des Herzens (DC) und der Periodic Repolarization Dynamics (PRD).

Gesamtmortalität		
	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert
DC ≤ 2.5 ms	3.78 (2.00 – 7.16)	<0.001
PRD ≥ 5.75 deg ²	2.40 (1.23 – 4.67)	0.010
Kardiovaskuläre Mortalität		
	Hazard Ratio (95 %CI)	p-Wert
DC ≤ 2.5 ms	2.52 (1.05 – 6.04)	0.038
PRD ≥ 5.75 deg ²	10.69 (2.45 – 46.76)	0.002

4. Diskussion

4.1. Klinische Bedeutung

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie werteten wir die Dezelerationskapazität und die Periodic Repolarization Dynamics von 30-minütigen EKG-Aufzeichnungen, welche unter standardisierten Bedingungen aufgezeichnet wurden, aus und testeten die jeweiligen prognostischen Wertigkeiten sowie die Kombination des prädiktiven Wertes beider in einer größeren Patientenkohorte aus Post-Infarkt-Patienten. Die Ergebnisse demonstrieren, dass die Kurzzeit-DC (≤ 2.5 ms) wie auch die PRD (≥ 5.75 deg²) starke Prädiktoren der 3-Jahres-Gesamtmortalität sowie der 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität sind und sich unabhängig und additiv zu den bisherigen Risikoparametern zeigen. Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie ist somit, dass die DC und die PRD, zusätzlich zu den durch die LVEF und den GRACE-Score erhaltenen Einschätzungen, Informationen über das Mortalitäts-Risiko zur Verfügung stellen.

Die hohen prognostischen Wertigkeiten einer reduzierten HRV oder auch einer eingeschränkten LVEF bei Post-Infarkt-Patienten bleiben weiter bestehen; jedoch hat bisher kaum einer dieser Risikoprädiktoren regelmäßige Anwendung im klinischen Alltag gefunden. Ein Hauptproblem der autonomen kardialen Risikomarker ist die schlechte Umsetzbarkeit der Erhebung bzw. die zeitintensive Anwendung im klinischen Setting. Angesichts des immer kürzer werdenden Krankenhausaufenthaltes stellt diese Anforderung ein wesentliches Haupthemmnis dar. Die Berechnung der DC und der PRD aus Kurzzeit-EKGs ist deshalb von großem Vorteil und ermöglicht die Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt im klinischen Alltag.

Die Kombination der DC, als Marker der vagalen Dysfunktion, und der PRD, als Marker der sympathischen Überfunktion, ermöglichen die Identifizierung von Patienten mit einem kardialen autonomen Versagen, welche eventuell von prophylaktischen Therapien profitieren könnten.

Die Beurteilung der Dezelerationskapazität und der Periodic Repolarization Dynamics erlauben eine standardisierte, patientennahe Risikoeinschätzung von Post-Infarkt-Patienten. Mittels der neueren Technik der Signalanalyse können die DC und auch die PRD unter klinischen Routine-Bedingungen aus einem Monitor-EKG ermittelt werden. Da die erforderliche (bereits vorhandene) Technologie in schon vorhandene Monitorsysteme eingebaut werden könnte, ist die Erfassung der Daten kostengünstig und weist keinen Mehraufwand auf. Es wird kein speziell geschultes Personal gebraucht beziehungsweise es ist kein zusätzlicher Personalaufwand erforderlich und weder für den Patienten noch für das medizinische Personal ist eine zusätzliche aktive Beteiligung für die Erfassung des Patientenzustandes vonnöten. Es werden ausschließlich Biosignale aus EKG-Aufzeichnungen vollautomatisiert analysiert. Zudem wird keine subjektive Symptomatik berücksichtigt und die Behandlung und Diagnostik im klinischen Alltag wird zeitlich nicht verändert oder beeinflusst. Diese Risikobeurteilung zeigt somit eine geeignete und einfach umzusetzende Handhabung der Technologie in der klinischen Anwendung.

Die Risikobewertung basierend auf der Dezelerationskapazität aus Kurzzeit-Aufzeichnungen wie auch die Information der PRD weisen neue Perspektiven im Bereich der kardiovaskulären Risikoeinschätzung auf. Die Integration dieser Technologie für die erste Risikoeinschätzung in medizinischen Notaufnahmen [14] oder auch im Bezug auf implantierbare Geräte im menschlichen Körper, seien hier als Beispiele genannt.

SMART-MI (Implantable cardiac monitorS in high-risk post-infarction patients with cardiac autonoMic dysfunction And modeRaTely reduced left ventricular ejection fraction; clinicaltrials.gov NCT02594488) ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie, welche Post-Infarkt-Patienten mit erhaltener LVEF zwischen 36 und 50 % auf eine kardiale autonome Dysfunktion testet. Patienten mit erhöhter PRD oder eingeschränkter DC werden als Riskopatienten betrachtet und werden 1:1 auf die Implantation eines Ereignisrekorders mit telemetrischer Überwachung oder eine konventionelle Therapie randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Erkennung von vordefinierten Arrhythmien, beziehungsweise das Auftreten von Vorhofflimmern mit einer Dauer ≥ 6 Minuten, die Detektion einer höhergradigen AV-Blockierung (AV-Block II° Typ Mobitz oder AV-Block III°) oder das Auftreten einer anhaltenden oder nicht-anhaltenden (≥ 12 Sekunden) Kammertachykardie. Zu den sekundären Endpunkten gehören die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität, thromboembolische Ereignisse, ein Sinusarrest mit Dauer ≥ 6 Sekunden, nicht-anhaltende ventrikuläre Kammertachykardien mit einer Dauer von mindestens 12 Komplexen sowie der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität, thromboembolische Ereignissen und Hospitalisierung infolge einer akuten kardialen Dekompensation. In dieser Dissertation erfolgte die prospektive Validierung des SMART-MI Algorithmus. Patienten mit erhöhter PRD oder supprimierter DC haben ein 6-faches Risiko für die 3-Jahres-Gesamtmortalität und ein 9-faches Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität aufgewiesen.

Die Mortalität bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie bleibt trotz optimaler medikamentöser und interventioneller Therapie hoch. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die primärprophylaktische Implantation eines Defibrillators bei Patienten mit reduzierter LVEF ≤ 35 %, welche derzeit als Goldstandard in der Risikoprädiktion gilt [28]. Die Sensitivität und Spezifität der LVEF ist allerdings sehr beschränkt. Etwa 70 % der Todesfälle nach einem

Myokardinfarkt ereignen sich in der Patientengruppe mit erhaltener oder nur moderat eingeschränkter Pumpfunktion [5]. In der Patientengruppe mit hochgradig eingeschränkter LVEF die mit ICD versorgt werden, erhält innerhalb von 5 Jahren nur jeder dritte Patient eine adäquate ICD-Therapie [41]. In der MADIT-II Studie [25], eine der wichtigsten Studien in der Kardiologie, welche zur Etablierung der primärprophylaktischen ICD-Implantation bei Post-Infarkt-Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF als Grad-1-Empfehlung geführt hat [28], war die PRD einer der stärksten Prädiktoren für die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität sowie den plötzlichen Herztod und den nicht-plötzlichen Herztod. Anhand von PRD konnten in der MADIT-II Studie neue Gruppen definiert werden, die von der primärprophylaktischen ICD-Implantation besonders oder nicht profitieren [31].

Die EU-CERT-ICD Studie (European Comparative Effectiveness Research to Assess the Use of Primary Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillators) ist eine multizentrische, prospektive Studie, welche 2327 Patienten in 44 Zentren in 15 EU-Staaten eingeschlossen hat [45]. Primäres Ziel der Studie war Patienten zu identifizieren, die von der primärprophylaktischen Implantation eines Defibrillators profitieren können [45]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Implantation eines Defibrillators bei Patienten mit erhöhter PRD die Sterblichkeit am stärksten senkte (75 %); bei Patienten mit niedriger PRD nutzte die primärprophylaktische ICD-Implantation den Patienten signifikant weniger [8].

Zusammenfassend stehen durch diese zwei nicht-invasiven Parameter neue Informationen der kardiovaskulären Risikostratifizierung zur Verfügung und eröffnen somit neue, vielversprechende Perspektiven.

4.2. Limitationen der Studie

Unsere Studie zeigt einige Einschränkungen auf. Die von uns untersuchten autonomen kardialen Funktionsparameter können nur bei Patienten mit Sinusrhythmus beurteilt werden. Somit können keine Aussagen über das Risiko bei Patienten, die keinen Sinusrhythmus aufweisen (z.B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern, etc.), getätigt werden. Zudem kann die PRD lediglich aus hochauflösenden EKG-Aufzeichnungen, die in den orthogonalen Frank-Ableitungen durchgeführt werden, ermittelt werden.

Das Einschlussalter der vorliegenden Studie wurde auf achtzig Lebensjahre begrenzt. Daher können die Ergebnisse nicht auf Patienten mit einem höheren Lebensalter übertragen werden.

Trotz dessen wir einige wichtige Risikoprädiktoren beachtet haben, kann nicht außer Acht gelassen werden, dass es viele weitere Parameter gibt (z.B. die Erholungs-Herzfrequenz und das BNP), die in unserer Studie nicht berücksichtigt wurden.

Ein weiterer nennenswerter Punkt sind die Vor- und Nachteile der Gesamtmortalität als primärer Endpunkt und der kardiovaskulären Mortalität als sekundärer Endpunkt. Obwohl die Definition des Versterbens als eindeutige Tatsache zu sehen ist, kann der tatsächliche Zusammenhang mit einem Tod durch Arrhythmie nicht eindeutig aufgezeigt werden. Somit kann unsere Studie die Frage, ob die DC und die PRD spezifische Arrhythmie-Risikomarker sind, nicht beantworten.

5. Zusammenfassung

Es ist von enormer Wichtigkeit, dass ärztliches Personal und Pflegepersonal in kurzer Zeit und ohne großen Aufwand eine sichere Einschätzung bezüglich des Risikos bei Patienten erhalten. Nichtinvasive Untersuchungen, welche mit erhöhter Patienten-Compliance und einer Erleichterung der Praktikabilität einhergehen, bestimmen im Wesentlichen den Anspruch an neue Methoden der Risikobewertung.

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie werteten wir die Dezelerationskapazität und die Periodic Repolarization Dynamics von 30-minütigen EKG-Aufzeichnungen, welche unter standardisierten Bedingungen aufgezeichnet wurden, aus und testeten die jeweiligen prognostischen Wertigkeiten sowie die Kombination des prädiktiven Wertes beider in einer größeren Patientenkohorte aus Post-Infarkt-Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass die Dezelerationskapazität des Herzens (≤ 2.5 ms) und die Periodic Repolarization Dynamics (≥ 5.75 deg²) aussagekräftige und unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität sind. Die prognostische Wertigkeit der DC und die der PRD sind ergänzend und additiv zu den prognostischen Werten der bisherigen etablierten Risikomarkern einschließlich der linksventrikulären Auswurfraction und des GRACE-Scores.

Ein Hauptproblem der autonomen kardialen Risikomarker ist die schlechte Umsetzbarkeit der Erhebung bzw. die zeitintensive Anwendung im klinischen Setting. Angesichts des immer kürzer werdenden Krankenhausaufenthaltes stellt dieses Erfordernis ein wesentliches Haupthemmnis dar. Die Berechnung der DC und der PRD aus Kurzzeit-EKGs ist deshalb von großem Vorteil und ermöglicht die Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt im klinischen Alltag.

Die Beurteilung der Dezelerationskapazität und der Periodic Repolarization Dynamics erlaubt eine standardisierte, patientennahe Risikoeinschätzung von Post-Infarkt-Patienten. Die Kombination der DC, als Marker der vagalen Dysfunktion, und der PRD, als Marker der sympathischen Überfunktion, ermöglichen die Identifizierung von Patienten mit einem kardialen autonomen Versagen, welche eventuell von prophylaktischen Therapien profitieren könnten. Somit weist die klinische Anwendung dieser beiden Parameter neue Perspektiven im Bereich der kardiovaskulären Risikoeinschätzung auf.

Aufgrund der sehr komplexen Pathophysiologie des plötzlichen Herztodes sollte nicht allein die Analyse eines einzigen Risikomarkers die Gefährdung eines (individuellen) Patienten vorhersagen, sondern eher eine Berücksichtigung verschiedener Risikoparameter in Erwägung gezogen werden. Hochrisiko-Patienten könnten so in Zukunft frühzeitig erkannt werden und vorbeugend behandelt werden. Weitere Studien, welche eine Risikoprädiktion in eine Risikoreduktion umsetzen, werden nun benötigt.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Häufigste Todesursachen in Deutschland 2016	8
Abbildung 2:	Autonomes Nervensystem	11
Abbildung 3:	Prinzip der Ermittlung der NN-Intervalle aus dem EKG als Abstandsmaß zwischen zwei R-Zacken	17
Abbildung 4:	Beispiel einer HRV-Messung über 24 Stunden bei einer älteren, gesunden Person	21
Abbildung 5:	Beispiel einer HRV-Messung: Gleiche Auswertung wie in Abb. 4 bei einem 55jährigen Patienten mit einer koronaren Dreifäßerkrankung und eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität	22
Abbildung 6:	Typische dT° -Signale bei einem Niedrig- und Hochrisiko-Patienten nach Myokardinfarkt	28
Abbildung 7:	Effektivität der Risikostratifizierung mittels Kombination von PRD und DC	32
Abbildung 8:	Phase-Rectified-Signal-Averaging- (PRSA-) Transformation	37

Abbildung 9:	Schematische Darstellung der Berechnung der Periodic Repolarization Dynamics	40
Abbildung 10:	Flussdiagramm zur Auswahl des Studienkollektivs	44
Abbildung 11:	Repräsentative PRSA-Signale zweier Post-Infarkt-Patienten	47
Abbildung 12:	ROC-Kurve für die Prädiktion der Gesamtmortalität mittels der DC	48
Abbildung 13:	ROC-Kurve für die Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität mittels der DC	49
Abbildung 14:	Kumulative Gesamt-Mortalitätskurven stratifiziert nach der DC	50
Abbildung 15:	Kumulative kardiovaskuläre Mortalitätskurven stratifiziert nach der DC	51
Abbildung 16:	Typische dT° -Signale bei Post-Infarkt-Patienten	54
Abbildung 17:	ROC-Kurve für die Prädiktion der Gesamtmortalität mittels der PRD	55
Abbildung 18:	ROC-Kurve für die Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität mittels der PRD	56

Abbildung 19:	Kumulative Gesamt-Mortalitätskurven stratifiziert nach der PRD	57
Abbildung 20:	Kumulative kardiovaskuläre Mortalitätskurven stratifiziert nach der PRD	58
Abbildung 21:	Kumulative Gesamt-Mortalitätskurven stratifiziert nach erhöhter PRD oder supprimierter DC	61
Abbildung 22:	Kumulative kardiovaskuläre Mortalitätskurven stratifiziert nach erhöhter PRD oder supprimierter DC ...	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation des Myokardinfarktes	7
Tabelle 2:	Referenzwerte der LVEF	14
Tabelle 3:	GRACE-Score	16
Tabelle 4:	Klinische Charakteristika der Studienpopulation	45

Tabelle 5:	Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse für die Prädiktion der 3-Jahres-Gesamtmortalität und der 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität mittels der DC, der LVEF und des GRACE-Scores	52
Tabelle 6:	Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse für die Prädiktion der 3-Jahres-Gesamtmortalität und der 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität mittels der PRD, der LVEF und des GRACE-Scores	59
Tabelle 7:	Multivariable Cox-Regressionsanalyse für die Prädiktion der 3-Jahres-Gesamtmortalität und der 3-Jahres-kardiovaskulären Mortalität mittels der DC und der PRD	63

Literaturverzeichnis

- [1] Aumüller G et al., (2007), *Duale Reihe Anatomie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S.172-196.
- [2] Bauer A, Schmidt G, (2009) *Heart Rate Turbulance und Dezelerationskapazität des Herzens – zwei neue Verfahren zur Risikobeurteilung nach Myokardinfarkt*. *Kardiologie up2date* 5, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; S.141-152 (doi: 10.1055/s-0029-1214825).
- [3] Bauer A et al., (2006) *Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study*. *Lancet*; 367(9523):1674-1681 (doi: 10.1016/S0140-6736(06)68735-7).
- [4] Bauer A et al., (2006) *Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data*. *Physica A*; 364:423-434 (doi: 10.1016/j.physa.2005.08.080).
- [5] Bauer A et al., (2008) *Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus*. *Journal of the American College of Cardiology*; 52(17):1353-1365 (doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.041).
- [6] Bauer A et al., (2009) *Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk)*. *European Heart Journal*; 30(5):576-583 (doi: 10.1093/eurheartj/ehn540).
- [7] Bauer A et al., (2009) *Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials*. *Journal of Electrocardiology*; 42(6):597-601 (doi: 10.1016/j.jelectrocard.2009.07.013).
- [8] Bauer A et al., (2019) *Prediction of mortality benefit based on periodic repolarisation dynamics in patients undergoing prophylactic implantation of a defibrillator: a prospective, controlled, multicentre cohort study*. *The Lancet*; 394(10206):1344-1351 (doi: 10.1016/S0140-6736(19)31996-8).

- [9] Bardy GH et al., (2005) *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial SCD-HeFT Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure.* New England Journal of Medicine; 352:225-237 (doi: 10.1056/NEJMoa043399).
- [10] Barthel P et al., (2003) *Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence.* Circulation; 108:1221-1226 (doi: 10.1161/01.CIR.0000088783.34082.89).
- [11] Buxton AE, (2003) *Risk Stratification for Sudden Death: Do We Need Anything More Than Ejection Fraction?* Cardiac Electrophysiology Review; 7:434-437 (doi: 10.1023/B:CEPR.0000023159.96742.d2).
- [12] DESTATIS Statistisches Bundesamt, (2019) *Todesursachen.* https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html [Zugriff 09.06.2019].
- [13] Doost Hosseiny A et al., (2016) *Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI.* Open Heart; 3(1):e000405 (doi: 10.1136/openhrt-2016-000405).
- [14] Eick C et al., (2015) *Autonomic Nervous System Activity as Risk Predictor in the Medical Emergency Department: A Prospective Cohort Study.* Critical Care Medicine; 43(5):1079-1086 (doi: 10.1097/CCM.0000000000000922).
- [15] Fei L et al., (1996) *Short- and Long-term Assessment of Heart Rate Variability for Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction.* The American Journal of Cardiology; 77:681-684 (doi: 10.1016/s0002-9149(97)89199-0).
- [16] Franken U, (2009) *Die Dezelerationskapazität – ein prognostischer Parameter zur Bestimmung der Rezidivgefahr von Vorhofflimmern.* Medizinische Dissertationsschrift, Rheinische Friedrichs-Wilhelm-Universität Bonn. <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2009/1680/1680.pdf> [Zugriff 01.10.2019].
- [17] Furlan R et al., (2000) *Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus.* Circulation; 101:886-892 (doi: 10.1161/01.cir.101.8.886).
- [18] Herold G et al., (2013) *Innere Medizin.* Köln: Verlag Herold, S. 239-264 [I25.9, I21.9].

- [19] Kelm M et al., (2018) *ESC Pocket Guidelines Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI), Version 2017*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH (doi:10.1093/eurheartj/ehx393).
- [20] Löllgen H, (1999) Serie: *Neue Methoden in der kardiologischen Funktionsdiagnostik – Herzfrequenzvariabilität*. Deutsches Ärzteblatt 96:A-2029-2032 [Heft 31-32].
<https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=18505> [Zugriff 01.10.2019].
- [21] Lown B, Verrier RL, (1976) *Neural activity and ventricular fibrillation*. New England Journal of Medicine; 294(21):1165-1170 (doi: 10.1056/NEJM197605202942107).
- [22] Malik M et al., (1996) *Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*. European Heart Journal; 17:354-381.
https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Scientific-Statements/guidelines-Heart-Rate-Variability-FT-1996.pdf [Zugriff 01.10.2019].
- [23] Mehilli J et al., (2015) *ESC Pocket Guidelines Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS), Version 2015*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH (doi: 10.1093/eurheartj/ehv320).
- [24] Methew TP et al., (1999) *Optimizing classification of acute myocardial infarction: from diagnosis to prognosis*. European Heart Journal; 20:1446-1448 (doi: 10.1053/euhj.1999.1667).
- [25] Moss AJ et al., (2002) *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction*. New England Journal of Medicine; 346:877-883 (doi: 10.1056/NEJMoa013474).
- [26] Nunan D et al., (2010) *A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults*. Pacing and Clinical Electrophysiology; 33:1407-1417 (doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x).
- [27] Pinna GD et al., (2007) *Heart rate variability measures: a fresh look at reliability*. Clininal Science; 113:131-140 (doi: 10.1042/CS20070055).

- [28] Priori SG et al., (2015) *ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AECP)*. European Heart Journal; 36(41):2793-2867 (doi: 10.1093/eurheartj/ehv316).
- [29] Rizas KD, Bauer A, (2016) *Periodic Repolarization Dynamics – neue Strategien zur Bekämpfung des plötzlichen Herztods*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 141(7):504-508 (doi: 10.1055/s-0041-108673).
- [30] Rizas KD et al., (2014) *Sympathetic activity – associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction*. The Journal of Clinical Investigation; 124(4):1770-1780 (doi: 10.1172/JCI70085).
- [31] Rizas KD et al., (2017) *Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy*. European Heart Journal; 38(27):2110-2118 (doi: 10.1093/eurheartj/ehx161).
- [32] Roffi M et al., (2016) *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndrome in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal; 37(3):267-315 (doi: 10.1093/eurheartj/ehv320).
- [33] Sacha J et al., (2011) *Short-term deceleration capacity reveals higher reproducibility than spectral heart rate variability indices during self-monitoring at home*. International Journal of Cardiology; 152(2):271-272 (doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.008).
- [34] Sammito S, Böckelmann I, (2014) *Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Mathematische Basis und praktische Anwendung*. Herz Cardiovascular Diseases, Berlin: Springer-Verlag GmbH; 40:76-84 (doi: 10.1007/s00059-014-4145-7).

- [35] Sammito S et al., *Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft. Aktueller Stand: 06/2014*. S2k-Leitlinie AWMF Register-Nr. 002/042:1-60. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-042l_S2k_Herzschlagfrequenz_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t_2014-07.pdf [Zugriff 01.10.2019].
- [36] Schömig A et al., (2000) *Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for occluded coronary arteries in patients with acute myocardial infarction study investigators*. New England Journal of Medicine; 343:385-391 (doi: 10.1056/NEJM200008103430602).
- [37] Schwab JO et al., (2003) *Nichtinvasive Risikostratifizierung bei koronarer Herzerkrankung. Stellenwert des Langzeit-EKG*. Deutsches Ärzteblatt; 100:A2878–2881 [Heft 44]. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=39143> [Zugriff 01.10.2019].
- [38] Schwartz PJ, (1998) *The autonomic nervous system and sudden death*. European Heart Journal; 19F:72-80 (PMID: 9651739).
- [39] Schwartz PJ et al., (1992) *Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification*. Circulation; 85:177-191.
- [40] Thygesen K et al., (2013) *ESC Pocket Guidelines 3. Allgemeine Definition des Myokardinfarktes, Version 2012*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (doi: 10.1093/eurheartj/ehs184).
- [41] Van Welsenes GH et al., (2011) *Long-term follow-up of primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients*. Europace; 13(3):389-394 (doi: 10.1093/europace/euq494).
- [42] Velianou JL et al., (2000) *Decreasing mortality with primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: the Mayo Clinic Experience from 1991 through 1997*. Mayo Clinic Proceedings; 75:994-1001 (doi: 10.4065/75.10.994).
- [43] Widdershoven JWMG et al., (1997) *Changing characteristics and in-hospital outcome in patients admitted with acute myocardial infarction*. European Heart Journal; 18:1073-1080 (doi 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015400).

- [44] Wilkenshoff U, Kruck I, (2017) *Handbuch der Echokardiographie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S.266-267.
- [45] Zabel M et al., (2019) *Rationale and design of the EU-CERT-ICD prospective study: comparative effectiveness of prophylactic ICD implantation*. ESC Heart Failure; 6(1):182-193 (doi: 10.1002/ehf2.12367).

Erklärung zum Eigenanteil

Die Erhebung der Daten und Betreuung meiner Arbeit erfolgte in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. med. Axel Bauer (Universitätsklinik Innsbruck) und PD Dr. med. Konstantinos Rizas (LMU München). Ein Großteil meiner Arbeit in der Arbeitsgruppe von Professor Dr. med. Axel Bauer bestand in der Erhebung, Dokumentation und Verarbeitung der Daten sowie der Erhebung des mehrjährigen Follow-Ups. Die Verarbeitung der erhobenen Daten inklusive der Auswertung und Anfertigung von Tabellen und Abbildungen erfolgte unter der Anleitung von PD Dr. med. Konstantinos Rizas.

Veröffentlichungen:

Publikationen

1. Rizas KD, Eick C, **Doller AJ**, Hamm W, von Stuelpnagel L, Zuern CS, Barthel P, Schmidt G, Bauer A. *Bedside autonomic risk stratification after myocardial infarction by means of short-term deceleration capacity of heart rate*. *Europace*. 2018; 20:f129–f136 (doi: 10.1093/europace/eux167).
2. Rizas KD, **Doller AJ**, Hamm W, Vdovin N, von Stuelpnagel L, Zuern CS, Bauer A. *Periodic repolarization dynamics as a risk predictor after myocardial infarction: Prospective validation study*. *Heart Rhythm*. 2019; 16:1223–1231 (doi: 10.1016/j.hrthm.2019.02.024).

Abstracts

1. Rizas KD, **Doller AJ**, Eick C, Zuern CS, Bauer A. *Assessment of deceleration capacity from short-term recordings predicts mortality after myocardial infarction: Prospective validation study*. DGK Kongress 2017.
2. Rizas KD, von Stuelpnagel L, Vdovin N, **Doller AJ**, Hamm W, Zuern CS, Bauer A. *SMART-MI risk-stratification algorithm: a prospective validation study*. ESC Congress 2018.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Gärtringen, den 01.11.2019

Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. Axel Bauer für die Möglichkeit zur Mitarbeit in der Arbeitsgruppe AG Bauer und die sehr gute Betreuung während der Zeit der Datenerhebung in Tübingen und der Zeit der Verfassung der Dissertation.

Besonderer Dank gilt PD Dr. med. Konstantinos Rizas, der im Laufe der Zeit eine sehr wichtige Ansprechperson und ein sehr wichtiger Betreuer meiner Arbeit wurde und bei der Überprüfung der erhobenen Daten, der statistischen Auswertung und Beantwortung nahezu aller Fragen immer eine sehr große Hilfe war. Auch seine Verbesserungsvorschläge und immerwährende Motivation führten letztendlich zu dieser Arbeit. Diese fachliche und auch menschliche Betreuung ist nicht selbstverständlich und ich bedanke mich dafür von Herzen.

Zuletzt gilt ein ganz besonderer Dank meiner Familie. Durch meine Eltern wurde mir das Studium der Humanmedizin überhaupt ermöglicht und besonders der Werdegang meines Vaters weckte in mir den Ehrgeiz zu wissenschaftlicher Arbeit. Meine Eltern Kristine und Peter, meine Schwester Nina, meine Großmutter und auch meine engsten Freunde (Timo, Carina, Alina, Isabel, Jan und Caroline) haben immer an mich geglaubt und mich auf meinem Weg begleitet und großartig unterstützt. Auch in weniger konstruktiven Phasen standen sie stets an meiner Seite und haben mir geholfen erneut Motivation zu finden.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Angela Julia Doller

Geboren am 10.02.1991 in Stuttgart, Deutschland

Deutsche Staatsangehörigkeit, ledig

Schulbildung

2000-2009 Ambrosius Blarer Gymnasium Schloss Gaienhofen
am Bodensee. Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

27.12.2016 Approbation als Ärztin (Regierungspräsidium Stuttgart)

22.11.2016 3. Ärztliche Prüfung

15.10.2015 2. Ärztliche Prüfung

22.08.2012 1. Ärztliche Prüfung

09/2009 - 12/2016 Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls
Universität Tübingen

Praktisches Jahr

06/2016 - 10/2016 Chirurgie (BG-Klinik / Universitätsklinikum Tübingen)

03/2016 - 06/2016 Wahlfach Dermatologie (Universitäts-Hautklinik Tübingen)

11/2015 - 03/2016 Innere Medizin (Universitätsklinikum Tübingen)

Berufliche Erfahrung

04/2017- heute Assistenzärztin für Dermatologie und Allergologie
Praxis Dr. Konrad Walker, Herrenberg

03/2011 - 05/2015 Studentische Kraft an der Universitäts-HNO-Klinik Tübingen

Sonstiges

Gute EDV-Kenntnisse

Führerschein Klasse B

Sprachkenntnisse

Deutsch als Muttersprache

Englisch gut in Wort und Schrift

Grundkenntnisse Französisch

Publikationen

1. Rizas KD, Eick C, **Doller AJ**, Hamm W, von Stuelpnagel L, Zuern CS, Barthel P, Schmidt G, Bauer A. *Bedside autonomic risk stratification after myocardial infarction by means of short-term deceleration capacity of heart rate*. *Europace*. 2018;20:f129–f136.
2. Rizas KD, **Doller AJ**, Hamm W, Vdovin N, von Stuelpnagel L, Zuern CS, Bauer A. *Periodic repolarization dynamics as a risk predictor after myocardial infarction: Prospective validation study*. *Heart Rhythm*. 2019;16:1223–1231.

Abstracts

1. Rizas KD, **Doller AJ**, Eick C, Zuern CS, Bauer A. *Assessment of deceleration capacity from short-term recordings predicts mortality after myocardial infarction: Prospective validation study*. DGK Kongress 2017.
2. Rizas KD, von Stuelpnagel L, Vdovin N, **Doller AJ**, Hamm W, Zuern CS, Bauer A. *SMART-MI risk-stratification algorithm: a prospective validation study*. ESC Congress 2018.

Gärtringen, den 01.11.2019