

Aus der medizinischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

Kardiologie und Kreislaufkrankungen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

Dezelerationskapazität
Ein Risikoprädiktor für Patienten nach
ischämischem Schlaganfall

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Gäbler, Martin

Promotionsjahr: 2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Gawaz

2. Berichterstatter: PD Dr. M. Köppen

Datum der Disputation: 16.05.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	3
2	Einleitung	5
2.1	Der Schlaganfall	5
2.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	5
2.1.2	Auswirkungen und gesellschaftliche Folgen	6
2.2	Score-Systeme	7
2.2.1	NIHSS-Score	8
2.2.2	Modified Rankin Scale	10
2.2.3	TOAST-Klassifikation	11
2.3	Das autonome Nervensystem	13
2.4	Herzfrequenzvariabilität	15
2.5	Dezelerationskapazität und Akzelerationskapazität	16
3	Fragestellung und Ziel der Arbeit	17
4	Methodik	20
4.1	Studienablauf und Erheben klinischer Parameter	20
4.2	Berechnung der Dezelerationskapazität	22
4.3	Statistik	27
5	Ergebnisse	29
5.1	Zusammensetzung der Studienpopulation	29
5.2	Klinische Charakteristika der Studienpopulation	31
5.2.1	Demographische Daten	31
5.2.2	Vorerkrankungen	31
5.2.3	Laborparameter	32
5.2.4	Ätiologie gemäß TOAST-Klassifikation	32
5.2.5	Ultraschall-Diagnostik	33
5.2.6	Art der Intervention	33
5.2.7	Basischarakteristika der Studienpopulation	35
5.3	DC und andere Risikoprädiktoren in Bezug auf den primären Endpunkt	36
6	Diskussion	42
6.1	Bestimmung und Besonderheiten der DC	42
6.2	Kombinationsmöglichkeiten mit der DC	45

6.3	Zukünftige Untersuchungsansätze.....	48
6.4	Limitationen dieser Arbeit.....	50
6.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	52
7	Zusammenfassung	55
8	Abbildungsverzeichnis	57
9	Tabellenverzeichnis	58
10	Literaturverzeichnis	59
11	Veröffentlichung.....	68
12	Erklärung zum Eigenanteil.....	69
13	Danksagung	70

1 Abkürzungsverzeichnis

AC	<i>Acceleration capacity</i> ; Akzelerationskapazität
ACH	Acetylcholin
ACI	Arteria carotis interna
ACS	<i>Acute coronary syndrome</i> ; Akutes Koronarsyndrom
AIS	Akuter ischämischer Schlaganfall
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ANS	Autonomes Nervensystem
AUC	<i>Area under the curve</i> ; Fläche unter der Kurve
CCT	Craniale Computertomographie
CI-95 %	95 %-Konfidenzintervall
cNRI	<i>Continuous Net Reclassification Improvement</i>
CVD	<i>Cardiovascular disease</i> ; Herz-Kreislauf-Erkrankung
DALY	<i>Disability-adjusted-life-year</i> ; Verlorene gesunde Lebensjahre
DC	<i>Deceleration capacity</i> ; Dezelerationskapazität
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i> ; Diagnosebezogene Fallgruppen
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> ; Europäische Fachgesellschaft der Kardiologen
HF	Herzfrequenz
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRT	<i>Heart rate turbulence</i> ; Herzfrequenz-turbulenzen
HRV	<i>Heart rate variability</i> ; Herzfrequenzvariabilität
ICB	Intrazerebrale Blutung
IDI	<i>Integrated Discrimination Improvement</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LZEKG	Langzeit-EKG
mRS-Score	<i>Modified Rankin Scale-Score</i> ; Modifizierte Rankin–Skala-Score
MRT	Magnetresonanztomographie

NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NS	Nervensystem
Nt-proBNP	<i>N-terminales pro brain natriuretic peptide</i>
NTS	Nucleus tractus solitarii
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PNS	Parasympathisches Nervensystem
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PRSA	<i>Phase-rectified signal averaging</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
rt-PA	<i>recombinant tissue plasminogen activator</i>
SAB	Subarachnoidalblutung
SAF	<i>Severe autonomic dysfunction</i> ; Schwere autonome Dysfunktion
SDNN	<i>Standard deviation of NN-Intervals</i> ; Standardabweichung von RR-Intervallen
SNS	Sympathisches Nervensystem
TEA	Thrombendarteriektomie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
ZNS	Zentrales Nervensystem
24 h-LZEKG	24-Stunden-Langzeit-EKG

2 Einleitung

2.1 Der Schlaganfall

Der Schlaganfall (auch Apoplexie, Gehirnschlag, zerebraler Insult) wird in der Literatur als ein akut neurologisches Defizit beschrieben, welches durch eine fokale Schädigung im zentralen Nervensystem (ZNS), bedingt durch eine vaskuläre Ursache, oder in selteneren Fällen durch eine intrakranielle Blutung, ausgelöst wird. Er ist einer der Hauptursachen für Behinderung und Tod weltweit (1). Verwaschene Sprache, faziale Paresen, Schwäche in den Extremitäten, visuelle Störungen und Bewusstseinsverlust sind typische Symptome und bedürfen umgehend einer medizinischen Abklärung (2, 3).

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Der Schlaganfall gilt als eine der häufigsten Erkrankungen weltweit. In vielen Ländern übersteigt er sogar die Inzidenz von Herzinfarkten (4). So betrifft diese Erkrankung allein in Deutschland ca. 0,2 % der Bevölkerung pro Jahr, wobei sie damit als die dritthäufigste Todesursache gilt (5). Der stets fortschreitende demografische Wandel in den Industrienationen und die daraus resultierende „Vergreisung“ der Gesellschaft führen zu einem geschätzten Anstieg der Inzidenz um jährlich ca. 3 % (6). Prognosen aus Europa prophezeien einen Anstieg der über Sechzigjährigen von noch 20 % im Jahr 2000 bis auf 35 % im Jahr 2050. Genau in dieser Altersstufe treten statistisch gesehen die häufigsten Schlaganfallereignisse auf (7).

Der Schlaganfall ist definiert als eine zerebrale Minderperfusion und gilt als die häufigste Ursache für zentral neurologische Defizite. Die daraus resultierende Symptomatik ist keineswegs einheitlich, sondern ist vielmehr abhängig von Lokalisation und Ausdehnung der Schädigung. Hierbei ist prinzipiell zwischen einem akut ischämischen Schlaganfall (AIS), der ca. 80–85 % aller Ereignisse ausmacht, und einem hämorrhagischen Insult zu unterscheiden. Eine zerebrale Ischämie kann unter anderem durch kardiale Embolien, Vaskulitiden, zerebrale

Mikroangiopathien oder Sinusvenenthrombosen entstehen. Der Oberbegriff des hämorrhagischen Insultes umfasst wiederum die spontane, nicht traumatische intrazerebrale Blutung (ICB), welche sich als die häufigste spontane Blutung erweist sowie die Subarachnoidalblutung (SAB) und die isolierte intraventrikuläre Blutung. Letztere gilt als die gravierendste und am schwierigsten zu behandelnde Form, von der weltweit ca. 2 Millionen Menschen jährlich betroffen sind (8).

2.1.2 Auswirkungen und gesellschaftliche Folgen

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass ein Akutereignis eines Schlaganfalls neben dem neurologischen Defizit eine Vielzahl an Folgeerkrankungen nach sich zieht. So leiden Patienten nach Schlaganfall häufig an kognitiven Einschränkungen, chronischer Müdigkeit, Depressionen und Demenz (9). Untermauert wurden diese Ergebnisse durch eine statistische Analyse von Heuschmann et al., welche die Auswirkungen 3 Monate nach einem Schlaganfall aus verschiedenen europäischen Nationen multizentrisch untersuchten. Dabei wurden Patienten aller Altersgruppen mit einem erstmaligen Schlaganfall in die Studie eingeschlossen. Nach diesem Beobachtungszeitraum ergab sich in dieser Arbeit eine Letalität von über 20% und darüber hinaus resultierte bei mehr als 40% der Betroffenen ein schlechtes Outcome, im Sinne von Tod, dauerhafter Hilfsbedürftigkeit oder einer langfristigen Unterbringung in Pflegeeinrichtungen. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Patientenzahlen der einzelnen Länder erfolgte die Berechnung der Ergebnisse mittels einer inversen Varianzgewichtung. Prädisponierende Faktoren für ein schlechtes Outcome waren Alter, Lebensumstände, Art des Schlaganfalls und Risikofaktoren, wie Rauchen oder arterielle Hypertonie (10).

Aber auch der soziale Status sowie das Einkommen scheinen einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz des Schlaganfalls zu haben. So zeigen Statistiken von 1970 bis 2008, dass das Auftreten von Schlaganfallereignissen in Ländern mit hohem Pro-Kopf-Einkommen in diesem Zeitraum um bis zu 42% rückläufig war, wohingegen in Ländern mit mittleren oder geringen Einkommen eine Zunahme

um mehr als das Doppelte verzeichnet wurde (11). Aber nicht nur die reine Inzidenz von Schlaganfallereignissen in Populationen mit geringem Lebensstandard, auch die Mortalität sowie eine konsekutive dauerhafte Hilfsbedürftigkeit zeigten sich nach einem Stroke erhöht (12). Messinstrumente, wie *disability-adjusted-life-year* (verlorene gesunde Lebensjahre; DALY), zeigten die höchsten Anstiege in Entwicklungsländern Osteuropas und Regionen Ostasiens. DALY misst dabei die Anzahl der Jahre, die aufgrund von Behinderungen in Folge einer Erkrankung (hier Schlaganfall) verloren gegangen sind (13).

Nicht nur die gesundheitlichen Schäden, sondern auch die ökonomischen Folgen sind enorm. Finanzanalysen ergaben, dass sich die Kosten in Großbritannien allein hierfür auf ca. 9 Milliarden britische Pfund und in den USA auf 38 Milliarden US-Dollar jährlich belaufen -Tendenz steigend (14, 15).

2.2 Score-Systeme

Klinische Scores bieten im Idealfall eine möglichst objektive Methode zur Beurteilung des Schweregrads einer Erkrankung und erleichtern somit die Entwicklung von Behandlungspfaden in Abhängigkeit des Stadiums (16).

Die Quantifizierung einer Erkrankung durch ein Score-System soll eine Nachvollziehbarkeit der daraus resultierenden Behandlungsstrategien sowie Prognosen ermöglichen. Offensichtlich ist, dass bei jedem klinisch erhobenen Score immer eine Abhängigkeit vom Untersucher besteht, wohingegen Score-Systeme die objektive Kriterien, wie zum Beispiel Vitalparameter, beinhalten, untersucherunabhängig sind.

Score-Systeme, die die Schwere eines Schlaganfalls quantifizieren, werden im Folgenden beschrieben.

2.2.1 NIHSS-Score

Der *National Institutes of Health Stroke Scale-Score* (NIHSS-Score) dient der Einschätzung der Schwere eines Schlaganfalls. Er wurde 1989 entwickelt und findet bis heute Eingang in die Leitlinien zur Behandlung des akuten Schlaganfalls (17). Er kann bei Patienten mit sprachlichen oder kognitiven Defiziten eingesetzt werden, benötigt minimales Equipment und kann durch ein breites Spektrum unterschiedlicher medizinischer Fachbereiche erhoben werden (18, 19). Die Anzahl der einzelnen Untersuchungskriterien ist dabei teilweise variabel. So sind anfangs noch 15 unterschiedliche Kriterien erfasst worden. Neuere Studien ergaben jedoch, dass einige Punkte keine zuverlässige Aussagekraft zeigten und wurden deshalb aus dem Assessment entfernt. Heute findet man den NIHSS-Score meist nur noch mit 13 unterschiedlichen Kriterien. Es können zwischen 0 und 42 Punkten vergeben werden (vgl. Tabelle 1) (20). Je höher der Punktwert, desto schwerwiegender ist das Ausmaß der klinischen Einschränkung nach akutem Schlaganfall. Die zugehörigen Cut-Off-Werte wurden in verschiedenen Studien ermittelt. Die Einteilung des Schweregrades in „mild“, „moderat“ und „schwer“, entsprechend des Punktwertes, variiert dabei je nach Literatur (21-25). Aus den Publikationen von Lyden et al. und Muchada et al. wurde der Schweregrad wie folgt definiert (24, 25):

- Milder Stroke: NIHSS-Score ≤ 8 Punkte
- Moderater Stroke: NIHSS-Score 9–15 Punkte
- Schwerwiegender Stroke: NIHSS-Score ≥ 16 Punkte

Die Höhe der Punkte kann dabei Einfluss auf die Therapieoptionen haben. So konnten Zimu et al. zeigen, dass bei Patienten mit einem NIHSS-Score ≤ 12 die Behandlung mittels mechanischer Thrombektomie einer systemischen Lysetherapie überlegen ist (26). Auch wenn Daten den offensichtlich anzunehmenden Zusammenhang zwischen einem erhöhten NIHSS-Score und der Mortalität nach Schlaganfall untermauern, wurde dieser nicht zur Prädiktion der Mortalität konzipiert (27).

Tabelle 1: NIHSS-Score: National Institutes of Health Stroke Scale-Score mit den aktuell gebräuchlichen 13 Kriterien (modifiziert nach (20)).

Punkte	Kriterien	Schweregrad
1A	Bewusstsein	0 – Aufmerksam
		1 – Somnolent
		2 – Soporös
		3 – Komatös
1B	Fragen zur Orientierung	0 - Beide Fragen werden richtig beantwortet
		1 - Eine Frage wird richtig beantwortet
		2 - Keine Frage wird richtig beantwortet
1C	Befolgen von Aufforderungen	0 - Beide Aufforderungen werden befolgt
		1 - Eine Aufforderung wird befolgt
		2 - Keine Aufforderung wird befolgt
2	Blickkoordination	0 - Normale horizontale Bewegungen
		1 - Partielle Blicklähmung
		2 - Komplette Blicklähmung
3	Gesichtsfeld	0 - Kein Gesichtsfelddefekt
		1 - Partielle Hemianopsie
		2 - Komplette Hemianopsie
		3 - Bilaterale Hemianopsie
4	Fazialisparese	0 - Normal
		1 - Geringfügige faziale Schwäche
		2 - Partielle faziale Schwäche
		3 - Komplette unilaterale Lähmung
5	Armmotorik	0 - Kein Abweichen
		a) links
		1 - Abweichung < 10 Sekunden
		b) rechts
		2 - Absinken < 10 Sekunden
6	Beinmotorik	3 - Kein Halten gegen Schwerkraft
		4 - Keine Bewegung
		0 - Kein Abweichen
		a) links
		1 - Abweichung < 5 Sekunden
7	Extremitätenataxie	2 - Absinken < 5 Sekunden
		3 - Kein Halten gegen Schwerkraft
		4 - Keine Bewegung
		0 - Ataxie in einer Extremität
		1 - Ataxie in zwei Extremitäten
8	Sensorik	0 - Kein sensorischer Ausfall
		1 - Leichter sensorischer Ausfall
		2 - Schwerer sensorischer Ausfall
9	Sprache	0 – Normal
		1 - Milde Aphasie
		2 - Schwere Aphasie
		3 - Stumm oder globale Aphasie
10	Dysarthrie	0 – Normal
		1 - Milde Dysarthrie
		2 - Schwere Dysarthrie
11	Unachtsamkeit/Neglect	0 – Fehlend
		1 - Milder Ausfall (Eine sensorische Modalität)
		2 - Schwerer Ausfall (Verlust von zwei Modalitäten)

2.2.2 Modified Rankin Scale

Ein weiteres und im klinischen Alltag gebräuchliches Skalierungssystem, ist die *Modified Rankin Scale* (Modifizierte Rankin–Skala; mRS). Sie dient der Kategorisierung von Einschränkungen im täglichen Leben des Patienten, die als Folge des Schlaganfalls zu werten sind. Sie wurde erstmals 1957 durch den Mediziner Dr. John Rankin beschrieben und teilt die Patienten, nach Schwere gestaffelt, in fünf unterschiedliche Grade ein (28). Um diesen Score noch zuverlässiger zu gestalten, wurde er in weiteren Publikationen überarbeitet und erweitert (vgl. Tabelle 2) (29, 30).

Tabelle 2: Modified Rankin Scale (mRS): Die ursprüngliche Modified Rankin Scale wurde um den Grad 0 und 6 erweitert und in der Symptombeschreibung von Grad 1 und 2 abgeändert (modifiziert nach (30, 31)).

Schweregrad	Beschreibung der Symptome
0	Keine Symptome
1	Keine signifikanten Beeinträchtigungen: Trotz des geringen neurologischen Defizits können Alltagsaktivitäten uneingeschränkt verrichtet werden.
2	Leichte Einschränkungen: Selbständige Versorgung ohne Hilfe, jedoch Einschränkungen im Alltag.
3	Moderate Einschränkung: Hilfe im Alltag wird benötigt, Mobilisation ist jedoch ohne fremde Hilfe und mit Hilfsmitteln (Gehstock, Rollator) möglich.
4	Höhergradige Beeinträchtigung: Hilfe bei der Körperpflege und Mobilisation wird benötigt.
5	Schwere Behinderung: Bettlägerig, Inkontinenz, ständige pflegerische Hilfe wird benötigt.
6	Verstorben

Bis heute wird die mRS in Studien zur Beurteilung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall sowie dessen Einschränkung im klinischen Alltag verwendet (32). Die Validität und Reliabilität der mRS, bzgl. der Beurteilung des Grades einer Behinderung, konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden (31).

2.2.3 TOAST-Klassifikation

Die *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) teilt die Subtypen eines AIS, je nach Ätiologie, in fünf unterschiedliche Kategorien ein (vgl. Tabelle 3). Entsprechend dieser Kategorisierung können ebenfalls Hinweise auf eine Prognose abgeleitet werden. Offensichtlich gehen große hemisphärische Infarkte entsprechend einer TOAST I-Klassifikation, bedingt durch eine Okklusion der Carotiden oder der mittelgroßen Zerebralarterien, mit größeren neurologischen Defiziten daher, als lakunäre Infarkte (TOAST III). Die Einteilung erfolgt durch die Ergebnisse bildgebender Verfahren, wie der Magnetresonanztomographie (MRT), der cranialen Computertomographie (CCT), der Echokardiographie, der Duplexsonographie sowie diverser Laborparameter (33). Die Klassifizierung des Subtyps spielt dabei nicht nur in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle, sondern dient ebenfalls der Datenanalyse epidemiologischer und genetischer Studien (34).

Tabelle 3: TOAST-Klassifikation: Übersicht über die Einteilung der fünf unterschiedlichen Subtypen eines AIS mit den korrelierenden Kriterien für die Formulierung der Diagnose (modifiziert nach (33)).

Subtyp	Klinische Kriterien
1: Makroangiopathisch	Die Stenose des betroffenen Gefäßes ist > 50 % oder es besteht ein Verschluss einer großen zerebralen Arterie oder kortikalen arteriellen Abzweigung, bedingt durch Arteriosklerose.
2: Kardioembolisch	Die Okklusion wurde aufgrund eines vom Herzen entsprungenen Embolus ausgelöst. Weitere Einteilung der Ätiologie in "moderates Risiko" oder "hohes Risiko", wobei mindestens ein Kriterium einer kardialen Genese gegeben sein muss.
3: Mikroangiopathisch (lakunär)	Mindestens ein typisches klinisches lakunäres Syndrom muss gegeben sein, dabei kein Nachweis einer kortikalen Dysfunktion. Vorerkrankungen, wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus, bekräftigen die Diagnose.
4: Andere Ätiologie	Impliziert Vaskulopathien, Gerinnungsstörungen oder andere hämatologische Grunderkrankungen. Das Durchführen von Blutanalysen oder arteriellen Angiographien ist indiziert.
5: Kryptogene Ätiologie	Die Ätiologie kann nicht eindeutig geklärt werden. Ebenfalls können mehrere Faktoren unterschiedlicher Subtypen (z.B. Vorhofflimmern und eine zusätzliche Stenose > 50 %) vorliegen.

2.3 Das autonome Nervensystem

Das autonome Nervensystem (ANS) umfasst eine Einheit des Nervensystems (NS), welche weitgehend der willentlichen Kontrolle entzogen ist. Ein Großteil steuert die Funktion der inneren Organe sowie deren Selbstregulation. Diese wird in erster Linie über die Freisetzung endokriner Hormone gesteuert, ausgelöst durch einen Reflexbogen. Sensorische Afferenzen leiten dabei die Informationen an bestimmte Bereiche im Gehirn, welche diese verarbeiten und die jeweilige Reaktion über Efferenzen am Zielorgan auslösen. Das können unter anderem glatte Muskulatur, Drüsen oder auch Herzmuskelzellen sein. Das ANS ist in drei Bereiche gegliedert (35):

- Sympathisches NS (SNS)
- Parasympathisches NS (PNS)
- Enterisches NS

Um die Stringenz zu wahren, wird auf eine nähere Erläuterung des enterischen NS verzichtet.

Die Zellkerne der ersten efferenten Neuronen des Parasympathikus liegen im Hirnstamm sowie im sakralen Rückenmark. Die Zellkerne des sympathischen Systems befinden sich im thorakolumbalen Rückenmark und leiten ihre Informationen an den paravertebral gelegenen Grenzstrang weiter. Übergeordnete Areale, wie der sensorische und motorische Kortex, das limbische System, der Hypothalamus und der Hirnstamm nehmen dabei eine zentrale Rolle für die Funktion und Steuerung des ANS ein (36, 37). Das SNS sowie das PNS haben jeweils präganglionäre und postganglionäre Fasern, dazwischen befindet sich das eigentliche Ganglion, in dem Informationen verschaltet werden. Die meisten Organfunktionen werden antagonistisch sowohl durch das SNS als auch das PNS innerviert. Für das ganglionäre Weiterleiten einer neuralen Aktivität benötigt es Botenstoffe, einen Neurotransmitter. Dieser ist für alle präganglionären Verschaltungen Acetylcholin (ACH). Für die postganglionäre, sympathische Impulsübertragung auf das Zielorgan ist es Norepinephrin und ACH bei parasympathischer Erregung. Jedes präganglionäre Neuron wird dabei auf mehrere postganglionäre

Neurone verschaltet, um somit ein größeres Areal zu innervieren. Sympathisch erfolgt dies organfern und parasympathisch organnah (37).

Im Hirnstamm befinden sich die parasympathischen Kerngebiete des III. (N. oculomotorius), VII. (N. facialis), IX. (N. glossopharyngeus) und des X. (N. vagus) Hirnnervs, wobei der N. vagus eine zentrale Funktion übernimmt. Er hat vor allem Einfluss auf die Herzaktivität, indem er bei Bedarf die Herzfrequenz (HF) (negative Chronotropie) und Kontraktilität senkt (negative Inotropie) (38).

Weitere wichtige Rezeptoren für das Erkennen von Druck- oder Volumendysbalancen sowie metabolischen Entgleisungen im Kreislauf sind Baro- und Chemorezeptoren, welche überwiegend parasympathisch durch den IX. und X. HN (im Aortenbogen und Carotissinus liegend) innerviert werden. Erfolgt eine Aktivierung der Barorezeptoren durch Dehnung der Gefäßwände, leiten diese die Signale über Afferenzen, v.a. des Nucleus tractus solitarii (NTS), zum Hirnstamm. Hier inhibieren diese die vasomotorischen Zentren, was zu einer Dilatation der peripheren Gefäße sowie kardial zu einer negativen Chrono- und Inotropie führt. Beides bewirkt eine konsekutive Absenkung des arteriellen Blutdrucks (39).

Eine ähnliche Funktion nehmen die Chemorezeptoren ein. Kommt es z.B. aufgrund einer systemischen Minderperfusion zu einem Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks ($p\text{CO}_2$) sowie zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks ($p\text{O}_2$) und pH-Wertes im Blut, bewirken diese eine Zunahme des Herzzeitminutenvolumens, eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes sowie einen Anstieg des respiratorischen Minutenvolumens. Chemorezeptoren haben, neben ihrer Eigenschaft auf Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes oder der Gaspartialdrücke zu reagieren, ebenfalls die Fähigkeit, analog zu Barorezeptoren, starke Blutdruckabfälle zu detektieren und folglich gegenzusteuern. Anders als Barorezeptoren jedoch, reagieren Chemorezeptoren weniger sensibel auf schwankende Druckverhältnisse. Erst bei einem systolischen Blutdruck unter 80 mmHg werden sie aktiv (35).

Untersuchungen konnten zeigen, dass sowohl Alter als auch das Geschlecht einen maßgeblichen Einfluss auf das ANS haben. Bei Frauen zeigte sich eine höhere vagale Aktivität als bei Männern. Diese führte zu einer schnelleren

Normalisierung bei Tachykardien. Männer hingegen zeigten eine erhöhte sympathische Aktivität, im Sinne einer schnelleren Regulation bei Bradykardien. Mit steigendem Alter zeigte sich häufiger eine zunehmende Dysbalance des sympathovagalen Systems (40).

2.4 Herzfrequenzvariabilität

Essenzielle Informationen über den aktuellen Gesundheitsstatus und kardiale Leistungsfähigkeit können durch Funktionsprüfungen des ANS gewonnen werden. Um derartige autonome Regulationsprozesse greifbar darzustellen, gibt es einige Messgrößen wie die Herzfrequenzvariabilität (*Heart rate variability*; HRV). Das Erfassen geschieht lediglich durch ein nichtinvasives Verfahren und basiert auf der Messung einzelner RR-Intervalle (auch *Normal-to-Normal-Intervall*; NN-Intervall) im Elektrokardiogramm (EKG) (41). 1965 erlangte die Methode erstmalig klinische Relevanz, als herausgefunden wurde, dass sich während einer fetalen Stresssituation zunächst Veränderungen im RR-Intervall zeigten, noch bevor diese dann an der eigentlichen Herzfrequenz manifest wurden (42).

Mehrfach konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl von Erkrankungsentitäten mit einer verminderten HRV assoziieren (43-45). Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) und einer *Standard deviation of NN-Intervals* (Standardabweichung von RR-Intervallen; SDNN) < 50 ms hatten eine vierfach erhöhte Mortalität im Vergleich zu AMI-Patienten mit einer SDNN > 100 ms.

Dennoch weist dieses Verfahren einige Schwächen auf. Die Aussagekraft der HRV ist abhängig von der Aufnahmedauer des EKGs. So liegt der Trennwert der SDNN zwischen einem guten oder schlechten Outcome in einer Langzeitmessung bei 70-100 ms, während dieser in einer 5 Minuten Aufnahme nur 30 ms beträgt. Durch Medikamente, wie Betablocker oder Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), zeigt die SDNN zudem eine geringere Sensitivität und Spezifität (46).

2.5 Dezelerationskapazität und Akzelerationskapazität

Das ANS bestimmt über die Balance sympathischer und parasympathischer Einflüsse maßgeblich über die Aktivität des Sinusknotens und auf diese Weise die Variabilität der Herzfrequenz (47). Überwiegt im Rahmen einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems der sympathische Einfluss, ist der Organismus somit nicht in der Lage, auf parasympathische Reize mit einer Dezeleration der HF zu reagieren. Dies ist signifikant mit einem schlechten Outcome und erhöhter Mortalität assoziiert, was bereits bei multiplen Krankheitsentitäten gezeigt werden konnte (41, 47-64). Die Quantifizierung des Verlustes parasympathischer Aktivität und dessen Wirkung kann daher exzellent als Prädiktor verwendet werden.

Eine inzwischen etablierte Methode zur Bestimmung der autonomen Dysfunktion sowie deren Risikobewertung ist die Dezelerationskapazität (*Deceleration capacity*; DC). Die DC ist ein spezieller Parameter der Herzfrequenzvariabilität. Anders als bei bisherigen Messverfahren, kann durch die DC zwischen dem Einfluss sympathischer und parasympathischer Aktivität differenziert werden.

Die Verlangsamung der Herzfrequenz obliegt weitgehend parasympathischen Einflüssen. Eine Erfassung sowie Quantifizierung derartiger Dezelerationsprozesse gibt eine genauere Aussage über die vagale Aktivität (47).

Die DC lässt sich wie die SDNN mit Hilfe eines Langzeit-EKGs (LZEKG) oder einer Monitor-Rhythmusüberwachung nicht invasiv, untersucherunabhängig, automatisiert und ressourcenschonend berechnen. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass sie bei kardiovaskulären Patienten hinsichtlich einer Mortalitätsprädiktion anderen Parametern, wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sowie weiteren konventionellen HRV-Messwerten überlegen ist (46, 50).

Die DC wird mittels der *phase-rectified signal averaging* (PRSA) Signalverarbeitung berechnet (50). Analog zur DC kann auch die Akzelerationskapazität (*Acceleration capacity*; AC) anhand der PRSA-Transformation berechnet werden (50). Sie ist ein Maß für die Fähigkeit des Organismus, auf sympathische Einflüsse mit einer Steigerung der Herzfrequenz zu reagieren (54).

Bauer et al. konnten zeigen, dass Patienten, die nach akutem Myokardinfarkt verstarben, eine signifikant niedrigere DC aber auch AC hatten als jene, welche überlebten. Die DC, als Maß der Fähigkeit des Organismus auf parasympathische Einflüsse zu reagieren, zeigte sich hier aber als besserer Prädiktor hinsichtlich der Mortalität als die AC (50). In der Arbeit von Bauer et al. wurde der Trennwert einer normalen vs. einer abnormalen DC bei 4,5 ms definiert. Weiterhin wurden die Patienten in Abhängigkeit der Dauer der DC in unterschiedliche Risikogruppen eingestuft:

- $>4,5$ ms = geringes Risiko
- $2,6$ ms $\leq 4,5$ ms = moderates Risiko
- $\leq 2,6$ ms = hohes Risiko

Die Trennwerte sind in anderen Arbeiten durchaus variabel definiert (60). Generell gelten jedoch höhere Werte der DC (in ms) als prognostisch günstiger.

Mittlerweile konnte die DC in diversen Studien ebenfalls als Mortalitätsprädiktor bestätigt werden. Dies konnten z.B. Eick et al. bei Patienten zeigen, welche in der medizinischen Notaufnahme vorstellig waren (41). Bauer et al. demonstrieren es bei Postinfarktpatienten (50). Ebenso zeigte sich die DC bei Patienten mit Schizophrenie unter antipsychotischer Medikation als signifikanter Risikoprädiktor (55). Ferner demonstrieren Duckheim et al., dass bei Patienten nach einem Herzklappenersatz bei schwerer Aortenstenose und bei Patienten nach einer Synkope die DC eine starke Aussagekraft bezüglich der Langzeitmortalität lieferte (59, 60). Die detaillierte Prozessierung des PRSA und somit die Berechnung der DC sowie der AC, werden im Methodenteil eingehender erläutert.

3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die akute zerebrale Ischämie zählt zu den häufigsten Ursachen für neurologische Defizite (1). Trotz rückläufiger Inzidenz ist die Prognose für die Betroffenen nicht selten infaust (65). Mehrere bereits etablierte Scores wie die mRS oder die NIHSS, welche das klinische Ausmaß der neurologischen Schädigung sowie den

Grad der Behinderung evaluieren, sind im klinischen Alltag bereits integriert und dort etabliert. Allerdings wurde keiner dieser Scores evaluiert, um eine zuverlässige Vorhersage zur Mortalität bei Patienten nach akut ischämischem Schlaganfall abzugeben (18, 66).

Dabei könnte ein derartiger Score, der im klinischen Alltag schnell und untersucherunabhängig Schlaganfallpatienten mit hohem Sterberisiko identifiziert, potenziell prognoseverbessernd sein. Letztlich könnten hierdurch Diagnostik und Therapie zielgerichteter eingesetzt und dadurch auch materielle und personelle Ressourcen besser gesteuert werden. Die hohe Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls und die daraus entstehenden Folgen für Betroffene und Gesellschaft, geben hierzu den Anlass, Marker zur Prädiktion eines ungünstigen Verlaufes näher zu untersuchen und genauer zu bestimmen. Von Vorteil hierfür wäre eine praktikable Risikobewertung, welche schon während des Erstkontaktes mit dem Patienten durchgeführt werden kann.

Sämtliche Organfunktionen obliegen der Steuerung des ANS. Im Besonderen wird die kardiale Funktion durch Einflüsse des Sympathikus sowie des Parasympathikus entscheidend beeinflusst. Relevante Schäden an lebenswichtigen Organsystemen führen umgekehrt zum Entstehen einer autonomen Dysfunktion. Diese kann durch autonome Parameter quantifiziert und damit als exzellenter Risikomarker verwendet werden (41, 47-64, 67-71).

Die DC, als einer dieser autonomen Parameter, ist ein Maß für die Fähigkeit des Organismus, auf vagale Einflüsse mit einer Verlangsamung der Herzfrequenz zu reagieren. Die Berechnung kann innerhalb von Minuten und bereits bei Erstkontakt aus einem telemetrischen Monitoring erfolgen. Die Analyse eines 24-Stunden-Langzeit-EKGs (24 h-LZEKG) ist hierfür nicht zwingend erforderlich (72).

Seit der Einführung der Berechnung dieses Parameters gibt es eine Vielzahl von Studien, welche die DC als Mortalitätsprädiktor bei verschiedenen Krankheitsentitäten identifizieren konnten (41, 47-64). In einer kleineren Studie mit 63 Schlaganfallpatienten konnte bereits ein Zusammenhang zwischen der Schwere eines Schlaganfalls und einer ungünstigen DC gezeigt werden. Allerdings wurde der

prognostische Wert dieses Parameters bei Patienten mit akut ischämischem Schlaganfall hinsichtlich Mortalität nie in ausreichender Fallzahl untersucht (58).

Ziel und Fragestellung der vorliegenden Arbeit war es daher, die Dezelerationskapazität bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall in Bezug auf ihre Fähigkeit zu untersuchen, die Intrahospitalmortalität dieses Patientenkollektivs zu prognostizieren.

4 Methodik

4.1 Studienablauf und Erheben klinischer Parameter

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04352790). Das Studienvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen, Deutschland geprüft und genehmigt (522/2012BO2; 249/2018BO2). Alle Patienten, welche sich in der Stroke Unit des tertiären Zentrums der Universitätsklinik Tübingen mit dem Bild eines neurologischen Defizits im Sinne eines akuten Schlaganfalls im Zeitraum zwischen September 2015 und März 2018 vorstellten, wurden im Rahmen der Studie untersucht. Es wurden ausschließlich Patienten mit akut-ischämischer Ursache in die Studie einbezogen. Hämorrhagische Ereignisse, psychogene oder epileptogene Ursachen wurden ausgeschlossen. Zur Identifikation eines Vorhofflimmerns (VHF), als potenzielle thrombembolische Ursache des Schlaganfalls, erhielten alle Patienten im Rahmen ihres Aufenthaltes eine 24 h-LZEKG-Messung (Getemed CardioMem CM 3000SM 24-Stunden Holter EKG Rekorder). Dies geschah unabhängig vom Studienvorhaben. Die behandelnden Ärzte wurden hinsichtlich der Berechnung der Dezelerationskapazität verblindet. Die Evaluation verzögerte oder veränderte zu keiner Zeit den Therapieablauf. Die EKG-Aufnahmen erfolgten auf den neurologischen Normalstationen und Intensivstationen des Universitätsklinikums Tübingen. Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern wurden ausgeschlossen. Auch Patienten, die stark verrauschte oder artefaktüberlagerte EKG-Signale in der LZEKG-Aufnahme zeigten, konnten nicht in die Studie einbezogen werden, da in diesen Fällen die Berechnung der DC nicht möglich war.

Bei allen Patienten wurden die Baseline-Charakteristika erhoben. Diese waren: Alter, Geschlecht, NIHSS-Score bei Aufnahme, DC, bekannte kardiale Vorbelastungen, Schlaganfall in der Vorgeschichte, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Raucher oder ehemaliger Raucher, Adipositas und stattgefundenere kardiovaskuläre Ereignisse in der Familie. Als Laborparameter wurden Troponin ($\mu\text{g/l}$) und *N-terminales pro brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) (ng/l) bestimmt. Weiterhin erfolgte eine

TOAST-Klassifizierung sowie das Erfassen der innerklinischen Behandlung mittels mechanischer Rekanalisation, Lysetherapie oder Thrombendarteriektomie (TEA). Darüber hinaus wurde, sofern durch die behandelnden Ärzte indiziert, eine Ultraschalldiagnostik mittels transösophagealer (TEE) und transthorakaler Echokardiographie (TTE) sowie Dopplersonographie zur Identifizierung eines persistierenden Foramen ovale (PFO), intrakardialer Thromben, einer Stenosierung der Arteria carotis interna (ACI) oder zur Bestimmung der LVEF durchgeführt. Die Definition einer hochgradig eingeschränkten LVEF (< 35 %) erfolgte entsprechend den aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (Europäische Fachgesellschaft der Kardiologen; ESC) zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz von 2016 (73). Die Einteilung der Schweregrade einer Stenosierung der das Gehirn versorgenden Gefäße, erfolgte entsprechend der Publikation von Widder et al. (74). Der primäre Endpunkt der Studie war die intrahospitale Gesamtmortalität.

Die durch den ischämischen Schlaganfall verursachten neurologischen Beeinträchtigungen wurden anhand der NIHSS bei Aufnahme quantifiziert. Hierbei wurden die Patienten hinsichtlich der Bewusstseinslage, Orientiertheit, Befolgen von Aufforderungen, Blickkoordination, Gesichtsfeldprüfungen, faziale Motorik, Arm- und Beinmotorik, Extremitätenataxie, Sensorik, Sprech- und Sprachstörungen sowie auf das Vorhandensein eines Neglects untersucht. Die Bewertung umfasste dabei eine Punktevergabe von 0-42. Die Untersuchungskriterien sowie die Verteilung der Punkte erfolgte nach der gängigen Methodik von Brott et al. (18). Die Evaluation der NIHSS wurde durch Fachärzte für Neurologie durchgeführt.

Die Zuweisung der Schlaganfallsubtypen wurde mittels der TOAST-Klassifizierung kategorisiert. Die Einteilung der 5 unterschiedlichen Ätiologien orientierte sich an der erstmaligen Publikation „*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*“ von 1993 (33).

Die im Rahmen der vorliegenden Studie erhobenen Daten wurden aus digitalisierten Akten des Krankenhausinformationssystems SAP der Universitätsklinik Tübingen erhoben. Die klinische Einschätzung der Patienten bei Aufnahme

erfolgte durch behandelnde Ärzte der zuständigen Stationen und Funktionsbereiche.

Intrahospitale Todesfälle wurden über das elektronische Informationssystem der Universitätsklinik Tübingen erfasst. Die automatisierte, computergeführte Berechnung der DC erfolgte anhand der Holter-EKG-Aufzeichnungen. Während in früheren Arbeiten die artefaktbeladenen Intervalle noch händisch aus der EKG-Aufzeichnung entfernt werden mussten, wurde nun ein Algorithmus verwendet, der diese automatisiert aus der Aufzeichnung entfernt. Eick et al. konnten zeigen, dass sich daraus keinerlei Nachteile im Vergleich zu einer manuellen Bearbeitung ergeben (72).

Die EKG-Aufnahmen wurden zunächst auf Episoden von Vorhofflimmern untersucht. Vorhandene Episoden wurden dabei herausgeschnitten. Patienten mit permanentem oder persistierendem Vorhofflimmern sowie Aufzeichnungen schlechter Qualität, ohne ausreichend lesbare Sequenzen zur Berechnung der DC, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Berechnung der Dezelerationskapazität wird im folgenden Kapitel ausführlich dargestellt.

4.2 Berechnung der Dezelerationskapazität

Zunächst werden die mittels LZ-EKG aufgenommenen EKG-Signale zur einwandfreien Signalanalyse und Berechnung der DC von Störsignalen bereinigt. Typische Störsignale entstehen im klinischen Alltag durch übermäßige Muskelaktivität, Abweichungen der Ableitungen von der Nulllinie oder Signalunterbrechungen (72). Die genaue Prozessierung der EKG-Signale wird in der Originalarbeit genauer beschrieben (50).

Aus der auf diese Weise bereinigten EKG-Aufzeichnung erfolgt das PRSA, über das dann schließlich die DC berechnet wird. Dies ist ein mathematischer Algorithmus, zu dessen Prozessierung 5 Schritte notwendig sind, die im Folgenden weiter erklärt werden (vgl. Abb. 1).

Schritt 1: Festlegen der Ankerpunkte

RR-Intervalle, welche länger als ihre Vorläufer sind und somit einer Verlangsamung der Herzfrequenz entsprechen, wurden identifiziert und als Ankerpunkte (Y_n) definiert. Alle anderen RR-Intervalle, welche kürzer als ihre Vorherigen sind, entsprechen einer Akzeleration. Um Störsignale auszuschließen, wurden RR-Intervalle, die länger als 5% im Vergleich zum vorhergehenden Intervall sind, aus der Analyse ausgeschlossen.

Schritt 2: Festlegen der Segmente

Es werden Segmente (S_n) definiert, welche die Ankerpunkte umgeben. Einzelne Segmente dürfen dabei überlappen.

Schritt 3: Phasen-Gleichrichtung

Die einzelnen Segmente werden an ihren Ankerpunkten ausgerichtet.

Schritt 4: Signalmittelung

Das PRSA-Signal (X-Achse) wird durch die Mittelung aller Signale der an den Ankerpunkten ausgerichteten Segmente bestimmt. $X(0)$ entspricht hierbei dem Mittelungssignal aller Signale am Ankerpunkt. $X(-1)$, bzw. $X(1)$ sind die gemittelten Werte der unmittelbar vorangehenden, bzw. folgenden RR-Intervalle (schwarze Linie).

Schritt 5: Berechnung der DC

Das resultierende PRSA-Signal ist letztlich das Mittelungssignal über alle durch Ausrichtung an den Ankerpunkten übereinander gelegten Kurven und berechnet sich durch eine Haar-Wavelet Analyse. Im in Abb. 1 dargestellten Modell kann die Kurve aber auch leicht graphisch interpretiert werden. Die Mittelungskurve macht im Moment des Ankerpunktes naturgemäß einen Sprung, da nachfolgende RR-Intervalle definitionsgemäß am Ankerpunkt länger sind als ihre

Vorgänger. Die Größe des Sprungs stellt die DC dar und wird durch die unten aufgeführte Formel berechnet (50).

$$DC(AC) = [X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)]/4$$

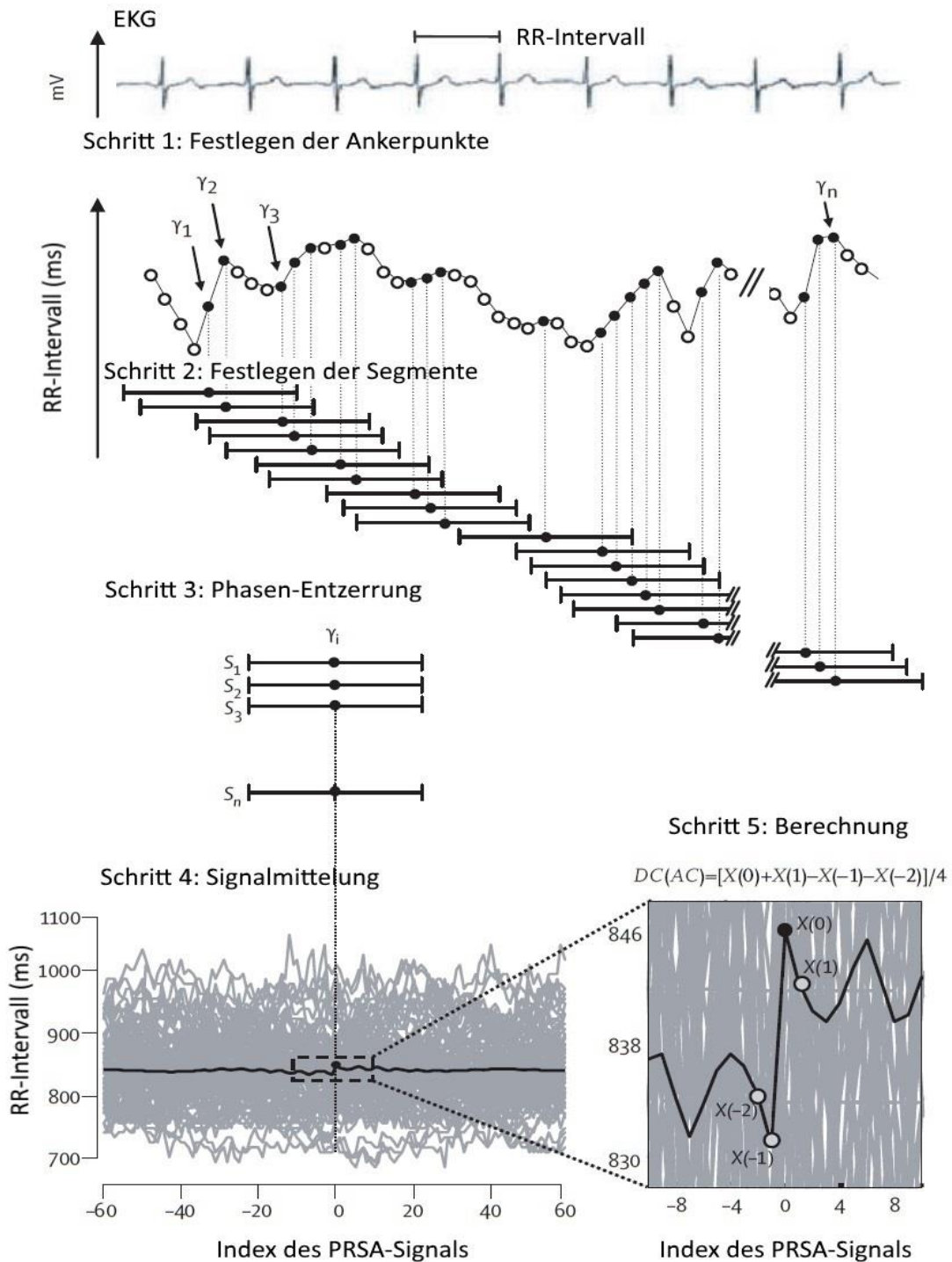


Abb. 1: Berechnung der DC anhand der PRSA-Technik in einem 24-Stunden-EKG (modifiziert nach (56):

Schritt 1: Festlegen der Ankerpunkte: RR-Intervalle, welche länger als ihre Vorläufer sind und somit einer Verlangsamung der Herzfrequenz entsprechen, wurden identifiziert und als Ankerpunkte (γ_n) definiert. Diese Ankerpunkte stehen somit für die Dezeleration der Herzfrequenz. Alle anderen RR-Intervalle, welche kürzer als ihre Vorherigen sind, entsprechen einer Akzeleration.

Um Fehlerquellen aufgrund von Störsignalen zu minimieren, wurden RR-Intervall-Verlängerungen von mehr als 5% nicht berücksichtigt.

Schritt 2: Festlegen der Segmente: Es werden Segmente (S_n) definiert, welche die Ankerpunkte umgeben. Einzelne Segmente dürfen dabei überlappen.

Schritt 3: Phasen-Gleichrichtung: Die einzelnen Segmente werden an ihren Ankerpunkten ausgerichtet.

Schritt 4: Signalmittelung: Das PRSA-Signal (X -Achse) wird durch die Mittelung aller Signale der an den Ankerpunkten ausgerichteten Segmente bestimmt. $X(0)$ entspricht hierbei dem Mittelungssignal aller Signale am Ankerpunkt. $X(-1)$, bzw. $X(1)$ sind die gemittelten Werte der unmittelbar vorangehenden, bzw. folgenden RR-Intervalle (schwarze Linie).

Schritt 5: Berechnung der DC: Das resultierende PRSA-Signal ist letztlich das Mittelungssignal über alle durch Ausrichtung an den Ankerpunkten übereinandergelegten Kurven und berechnet sich durch eine Haar-Wavelet Analyse. Im dargestellten Modell kann die Kurve aber auch leicht graphisch interpretiert werden. Die Mittelungskurve macht im Moment des Ankerpunktes naturgemäß einen Sprung, da nachfolgende RR-Intervalle definitionsgemäß am Ankerpunkt länger sind als ihre Vorgänger. Die Größe des Sprungs stellt die DC dar (50).

In dieser Studie erfolgten mehrere Modifikationen der bisher bekannten PRSA-Prozessierung. Dadurch konnten Störsignale und Artefakte reduziert werden. Dabei wurde $T = 4$, anstelle von 1 in der Gleichung 2 a und $s = 5$, anstelle von 2 in der Gleichung 8 aus der Publikation von Bauer et al. ersetzt (75, 76).

Die Signalverarbeitung zur Bestimmung der DC erfolgte aus den ersten 10 Minuten der EKG-Aufnahmen. Waren die Aufnahmen aufgrund starker Störsignale qualitativ vermindert, wurde die Signalauswertung auf 30 Minuten erweitert, bis 200 Ankerpunkte definiert waren. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl von Ankerpunkten als Kriterium für eine ausreichende EKG-Länge zuverlässigere Ergebnisse lieferte als eine bestimmte Dauer der EKG-Aufzeichnung (51).

4.3 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 23.0. und CRAN R 3.3.0. durchgeführt. Stetige Variablen, wie Alter oder Laborwerte der Probanden, wurden anhand des Mittelwertes und ihrer Standardabweichung (\pm) dargestellt und mittels des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

Ordinale Daten, wie Geschlecht, Vorerkrankungen, innerklinische Therapie, TOAST-Klassifikation oder Vordiagnosen, wurden sowohl als absolute als auch als relative Häufigkeiten angegeben und mithilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Es erfolgte ein Vergleich der Patientengruppen, welche den primären Endpunkt (intra-hospitaler Tod) erreichten, mit der Gruppe der Überlebenden. Dabei wurden die Parameter DC, Alter und NIHSS-Score als Risikoprädiktoren untersucht und deren Teststärke mittels einer *Receiver Operating Characteristic-Curve* (ROC-Kurve) grafisch dargestellt. Hierbei ist auf der X-Achse die Spezifität aufgeführt, die Y-Achse beschreibt die Sensitivität, welche für die Richtig-Positiv-Rate steht. Das Integral der ROC-Kurve ergibt die *Area under the curve* (Fläche unter der Kurve; AUC). Diese misst die Güte eines Tests. Höhere Werte zeigen eine entsprechend höhere Teststärke an (77).

Die *Hazard Ratio* (HR) der DC, der NIHSS und des Alters wurden mittels einer multivariaten binären Regressionsanalyse berechnet und mit einem 95 %-Konfidenzintervall (CI-95 %) angegeben. Die Quantifizierung erfolgte nach dem proportionalen Hazardmodell nach Cox (78).

Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde dabei als statistisch signifikant betrachtet. Weiterhin wurde der z-Wert berechnet, mithilfe dessen eine Aussage über die Stärke des jeweiligen Risikoparameters getroffen werden kann.

Die Abgrenzung der einzelnen Prädiktoren untereinander wurde anhand von Bootstrapping mittels *Continuous Net Reclassification Improvement* (cNRI) und dem *Integrated Discrimination Index* (IDI) analysiert. Bei der Bootstrapping-Methode werden pseudoreplizierte Datensätze generiert, indem wiederholt Zufallsstichproben aus einem vorhandenen Datensatz erfasst werden – sogenannte Replikationsstichproben. Daraus ließ sich die Streuung der Stichprobe bestimmen und war ebenfalls der Fehlerermittlung dienlich (79).

Der cNRI fungierte dabei als Indikator zur Überprüfung des Zusatznutzens im Vergleich der Einzelprädiktoren (DC, NIHSS, Alter) mit dem kombinierten Modell. Hierbei wurde getestet, ob eine Zunahme der Fläche der AUC durch Kombination der Einzelprädiktoren für eine Risikostratifizierung statistisch signifikant war (80). Der IDI wurde ebenfalls als ein Maß für den Zusatznutzen im Prädiktionsmodell angewendet. Beide Verfahren sind der C-Statistik zugehörig.

5 Ergebnisse

5.1 Zusammensetzung der Studienpopulation

1521 Patienten waren im Zeitraum von September 2015 bis März 2018 aufgrund eines neurologischen Defizits in der Stroke Unit am Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland vorstellig. Bei 1122 wurde ein ischämischer Schlaganfall diagnostiziert und eine 24-Stunden Holter EKG-Aufzeichnung durchgeführt. 399 Patienten wurden aufgrund eines hämorrhagischen Schlaganfalls, einer intrazerebralen Blutung, einer Epilepsie oder anderen Ursachen für die neurologische Symptomatik nicht in die Studie eingeschlossen. 244 Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern oder stark verrauschten EKG-Signalen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Schließlich wurden 878 konsekutive Patienten evaluiert (vgl. Abb. 2) (75).

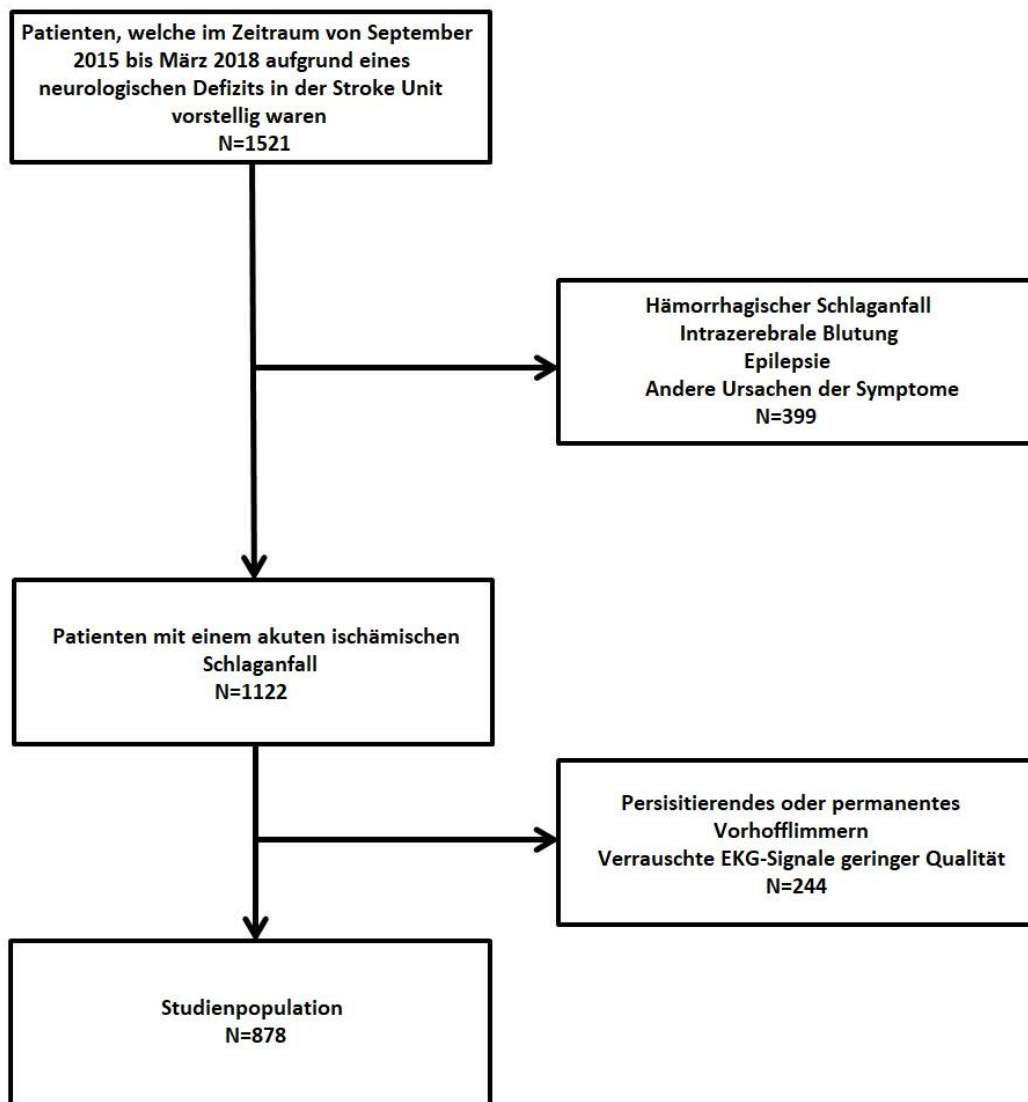


Abb. 2: Zusammensetzung der Studienpopulation: Patienten, welche aufgrund eines hämorrhagischen Schlaganfalls, einer intrazerebralen Blutung, einer Epilepsie oder anderen Gründen an einem neurologischen Defizit litten, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern oder stark verrauschten EKG-Signalen nicht eingeschlossen.

5.2 Klinische Charakteristika der Studienpopulation

5.2.1 Demographische Daten

Das Durchschnittsalter betrug 69,7 Jahre \pm 13,5 Jahre. Der weibliche Anteil der Probanden belief sich auf 379 (43,2%), der männliche Anteil auf 499 (56,8%) (vgl. Tabelle 4) (75).

Tabelle 4: Demographische Daten

Studienpopulation (N)	878
Alter (Jahre)	69,7 \pm 13,5
Weibliches Geschlecht	379 (43,2%)
Männliches Geschlecht	499 (56,8%)

5.2.2 Vorerkrankungen

641 (73%) Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, 257 (29,3%) litten an einer Hyperlipidämie. Einen Diabetes mellitus zeigten 187 (21,3%) der Probanden. 186 (21,2%) Patienten hatten bereits einen Schlaganfall in der Vorgeschichte. 172 (19,6%) waren Raucher oder ehemalige Raucher. 119 (13,6%) der Erkrankten litten an einer koronaren Herzkrankheit (KHK). 34 (3,9%) Patienten hatten eine pAVK. 111 (12,6%) der Patienten waren adipös und 54 (6,2%) der Patienten zeigten hinsichtlich kardialer Risikofaktoren eine positive Familienanamnese (vgl. Tabelle 5) (75).

Tabelle 5: Vorerkrankungen

Vorerkrankungen (N)	878
Koronare Herzerkrankung (KHK)	119 (13,6 %)
Vorausgegangener Schlaganfall	186 (21,2 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	34 (3,9 %)
Hypertonie	641 (73 %)
Diabetes mellitus	187 (21,3 %)
Hyperlipidämie	257 (29,3 %)
Raucher oder ehemalige Raucher	172 (19,6 %)
Adipositas	111 (12,6 %)
Familiäre Belastung für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD)	54 (6,2 %)

5.2.3 Laborparameter

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden sowohl Troponin ($\mu\text{g/l}$) als auch Nt-proBNP (ng/l) laborchemisch bestimmt. Troponin ($\mu\text{g/l}$) $0,1 \pm 1,8$ und Nt-proBNP (ng/l) $773 \pm 2288,3$ (vgl. Tabelle 6) (75).

Tabelle 6: Laborwerte

Troponin ($\mu\text{g/l}$)	$0,1 \pm 1,8$
Nt-proBNP (ng/l)	$773 \pm 2288,3$

5.2.4 Ätiologie gemäß TOAST-Klassifikation

273 (31,1 %) der Patienten erlitten einen ischämischen Schlaganfall unklarer Genese (TOAST 5). 219 (24,9 %) der Ereignisse waren auf ein kardioembolisches Geschehen zurückzuführen (TOAST 2). 204 (23,2 %) der Insulte ereigneten sich aufgrund einer Makroangiopathie (TOAST 1). 151 (17,2 %) Schlaganfälle wurden durch eine Mikroangiopathie verursacht (TOAST 3) und bei 31 (3,5 %) der

Probanden bestand eine andere, seltenere Ätiologie als auslösende Ursache (TOAST 4) (vgl. Tabelle 7) (75).

Tabelle 7: TOAST-Klassifikation

Studienpopulation (N)	878
TOAST 1	204 (23,2 %)
TOAST 2	219 (24,9 %)
TOAST 3	151 (17,2 %)
TOAST 4	31 (3,5 %)
TOAST 5	273 (31,1 %)

5.2.5 Ultraschall-Diagnostik

Bei 169 (19,2 %) der Patienten wurde ein PFO detektiert. 155 (17,7 %) der Probanden hatten eine Stenose > 50 % der ACI. Bei 12 (1,4 %) der Probanden stellte man eine hochgradig eingeschränkte LVEF < 35 % fest und bei 3 (0,3 %) der Erkrankten diagnostizierte die transthorakale oder transösophageale Echokardiographie einen intrakardialen Thrombus (vgl. Tabelle 8) (75).

Tabelle 8: Sonographie

Studienpopulation (N)	878
PFO	169 (19,2 %)
Intrakardialer Thrombus	3 (0,3 %)
Stenose der A. carotis interna > 50 %	155 (17,7 %)
Hochgradig eingeschränkte LVEF < 35 %	12 (1,4 %)

5.2.6 Art der Intervention

Bei insgesamt 378 (43 %) der Patienten erfolgte eine Behandlung entweder durch eine interventionelle Therapie oder mittels eines Lyseverfahrens. Bei 39 (4,4 %) der Probanden wurde eine TEA der ACI durchgeführt. Eine intravenöse

Lysetherapie mit einem *Intravenous recombinant tissue plasminogen activator* (rt-PA) erfolgte bei 237 (27 %) der Betroffenen. 102 Patienten (11,6 %) der Studienpopulation wurden mittels mechanischer Rekanalisation therapiert (vgl. Tabelle 9) (75).

Tabelle 9: Innerklinische Interventionstherapie

Studienpopulation (N)	878
Mechanische Rekanalisation	102 (11,6 %)
Intravenöse Lysetherapie	237 (27 %)
TEA der ACI	39 (4,4 %)

5.2.7 Basischarakteristika der Studienpopulation

Tabelle 10 zeigt die Basischarakteristika aller eingeschlossenen Patienten, stratifiziert in Bezug auf den primären Endpunkt (75).

Tabelle 10: Basischarakteristika der Patienten hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunktes

	Überlebende (N=853)	Intrahospital verstorben (N=25)	p-Wert
<i>Vorerkrankungen</i>			
Koronare Herzerkrankung (KHK)	111 (13 %)	8 (32 %)	0,006
Vorausgegangener Stroke	127 (14,9 %)	7 (28 %)	0,162
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	31 (3,6 %)	3 (12 %)	0,033
Hypertonie	619 (72,6 %)	22 (88 %)	0,087
Diabetes mellitus	179 (21 %)	8 (32 %)	0,185
Hyperlipidämie	254 (29,8 %)	3 (12 %)	0,054
Raucher oder frühere Raucher	169 (19,8 %)	3 (12 %)	0,612
Adipositas	109 (12,8 %)	2 (8 %)	0,477
Familiäre Belastung für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD)	52 (6,1 %)	2 (8 %)	0,697
<i>Laborparameter</i>			
Troponin (µg/l)	0,1 ± 1,8	0,3 ± 0,6	0,01
Nt-proBNP (ng/l)	729,1 ± 2210,6	2282,8 ± 3964,4	< 0,001
<i>Behandlung</i>			
Mechanische Rekanalisation	97 (11,4 %)	5 (20 %)	0,186
Intravenöse Lysetherapie	229 (26,9 %)	8 (32 %)	0,572
TEA der ACI	36 (4,2 %)	3 (12 %)	0,063
<i>Sonographie</i>			
PFO	168 (19,7 %)	1 (4 %)	0,05
Intrakardialer Thrombus	2 (0,2 %)	1 (4 %)	0,001
Stenose der A. carotis interna > 50 %	147 (17,2 %)	8 (32 %)	0,056
Hochgradig eingeschränkte LVEF-Funktion < 35 %	140 (16,4 %)	2 (8 %)	0,26

5.3 DC und andere Risikoprädiktoren in Bezug auf den primären Endpunkt

Innerhalb der Studienpopulation war die DC (in ms) in der Kohorte der Verstorbenen (N=25) mit $4,1 \pm 2,8$ signifikant niedriger als in der Kohorte der Überlebenden (N=853) mit $6,3 \pm 3,3$ ($p < 0,001$).

In der Gruppe der Verstorbenen zeigte sich ein signifikant höheres Durchschnittsalter von $78,7 \pm 10,8$ Jahren, verglichen mit der Gruppe der Überlebenden. Hier ergab sich ein Durchschnittsalter von $69,5 \pm 13,5$ Jahren ($p < 0,001$).

Ebenfalls signifikant waren die Ergebnisse der NIHSS. In der Kohorte der Überlebenden war diese bei $4,3 \pm 5,5$ Punkten, vs. $7,6 \pm 7,1$ Punkten ($p = 0,015$) bei den Verstorbenen (vgl. Tabelle 11) (75).

Tabelle 11: Ergebnisse weiterer prädiktiver Marker

	Überlebende (N=853)	nicht-Überlebende (N=25)	p-Wert
Alter (Jahre)	$69,5 \pm 13,5$	$78,7 \pm 10,8$	$< 0,001$
NIHSS-Score	$4,3 \pm 5,5$	$7,6 \pm 7,1$	$0,015$
DC (ms)	$6,3 \pm 3,3$	$4,1 \pm 2,8$	$< 0,001$

Weiterhin waren Troponin ($\mu\text{g/l}$) und Nt-proBNP (ng/l) höher in der Kohorte, welche den primären Endpunkt erreichten, verglichen mit den Überlebenden (Troponin $0,3 \pm 0,6$ vs. $0,1 \pm 1,8$ $p = 0,010$) und Nt-proBNP ($2282,8 \pm 3964,4$ vs. $729,1 \pm 2210,6$; $p < 0,001$) (vgl. Tabelle 12) (75).

Tabelle 12: Ergebnisse von Troponin und Nt-proBNP

	Überlebende (N=853)	nicht-Überlebende (N=25)	p-Wert
Troponin ($\mu\text{g/l}$)	$0,1 \pm 1,8$	$0,3 \pm 0,6$	$0,010$
Nt-proBNP (ng/l)	$729,1 \pm 2210,6$	$2282,8 \pm 3964,4$	$< 0,001$

In der binär logistischen Regressionsanalyse zeigte sich für die DC eine HR von 0,88 (CI 95 %: 0,79-0,97) ($p=0,013$), für die NIHSS eine HR von 1,08 (CI 95 %: 1,02-1,15) ($p=0,006$) und für das Alter eine HR von 1,07 (CI 95 %: 1,02-1,11) ($p=0,004$). Somit waren diese Faktoren hinsichtlich ihrer Prädiktionsfähigkeit in Bezug auf den primären Endpunkt unabhängig (vgl. Tabelle 13) (75).

Tabelle 13: Binäre logistische Regressionsanalyse: Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität

Variable	HR (CI 95 %)	z-Wert	p-Wert
Alter (Jahre)	1,07 (1,02-1,11)	8,21	0,004
NIHSS-Score	1,08 (1,02-1,15)	7,53	0,006
DC (ms)	0,88 (0,79-0,97)	6,19	0,013

In der ROC-Analyse zeigte sich für die DC eine AUC von 0,708 (vgl. Abb. 3), für die NIHSS eine AUC von 0,641 (vgl. Abb. 4) und für das Alter eine AUC von 0,700 (vgl. Abb. 5).

In einem Testmodell wurden darüber hinaus die einzelnen Parameter NIHSS, Alter und DC miteinander verknüpft. Die Kombination der Einzelkomponenten erzielte eine signifikant verbesserte AUC von 0,757 ($p < 0,001$, IDI 95 % CI: 0,037 (0,018–0,057)) (vgl. rote Kurve in Abb. 6) (75).

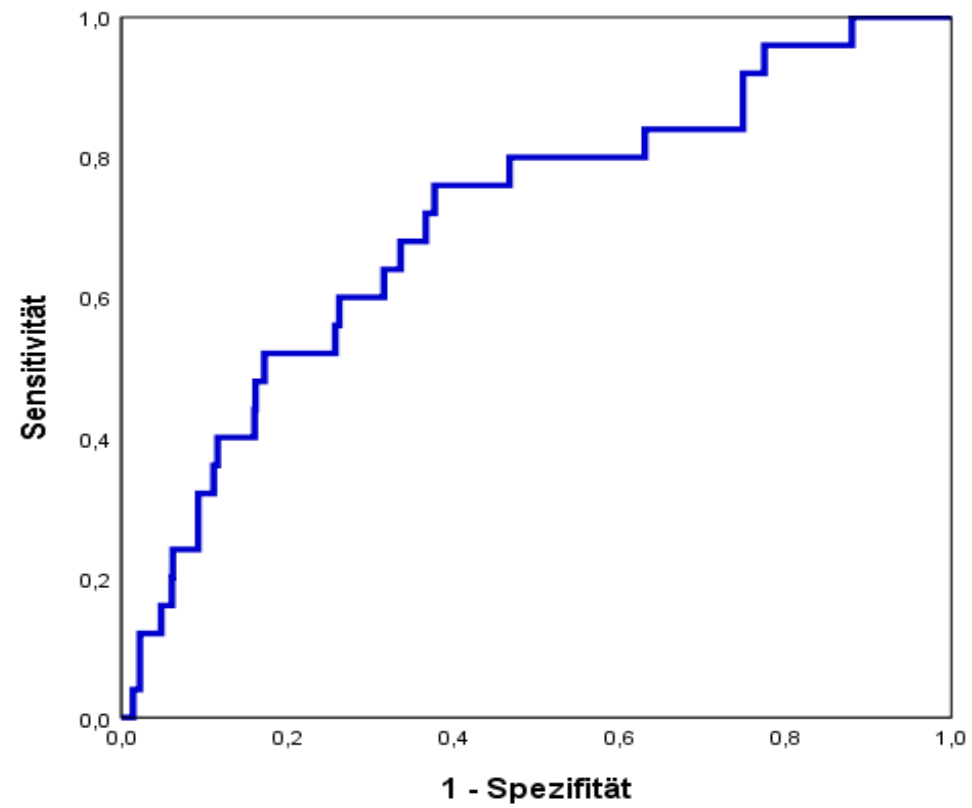


Abb. 3: ROC-Kurve der DC: Die AUC für den Prädiktor DC betrug 0,708.

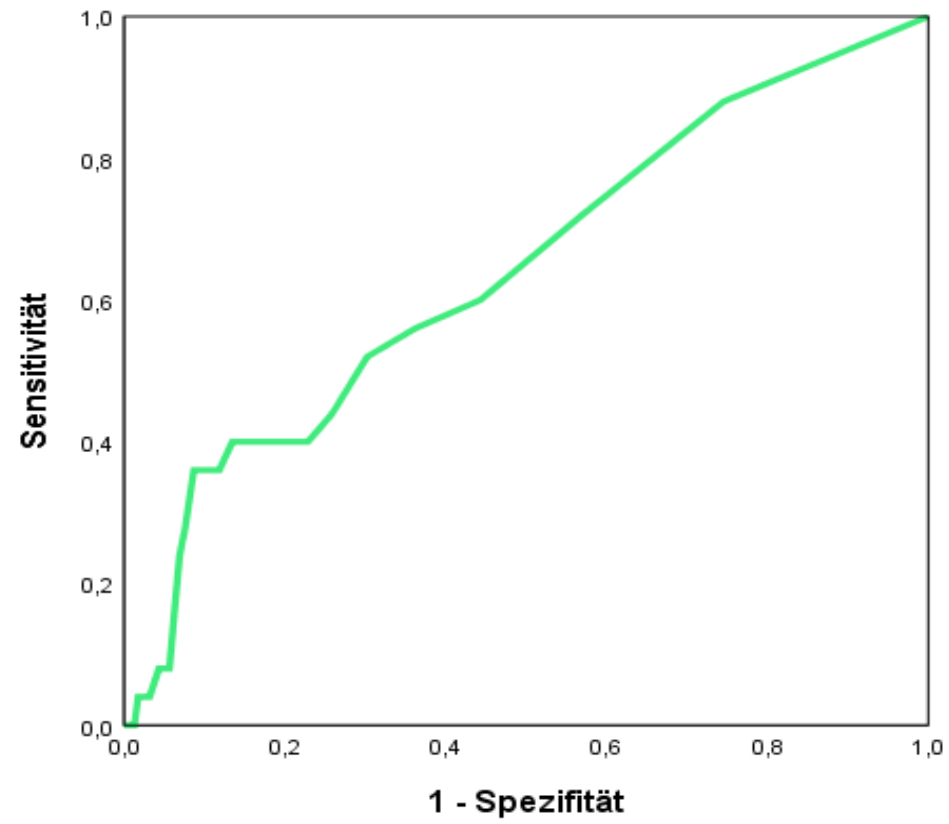


Abb. 4: ROC-Kurve der NIHSS: Die AUC der NIHSS erreichte einen Wert von 0,641.

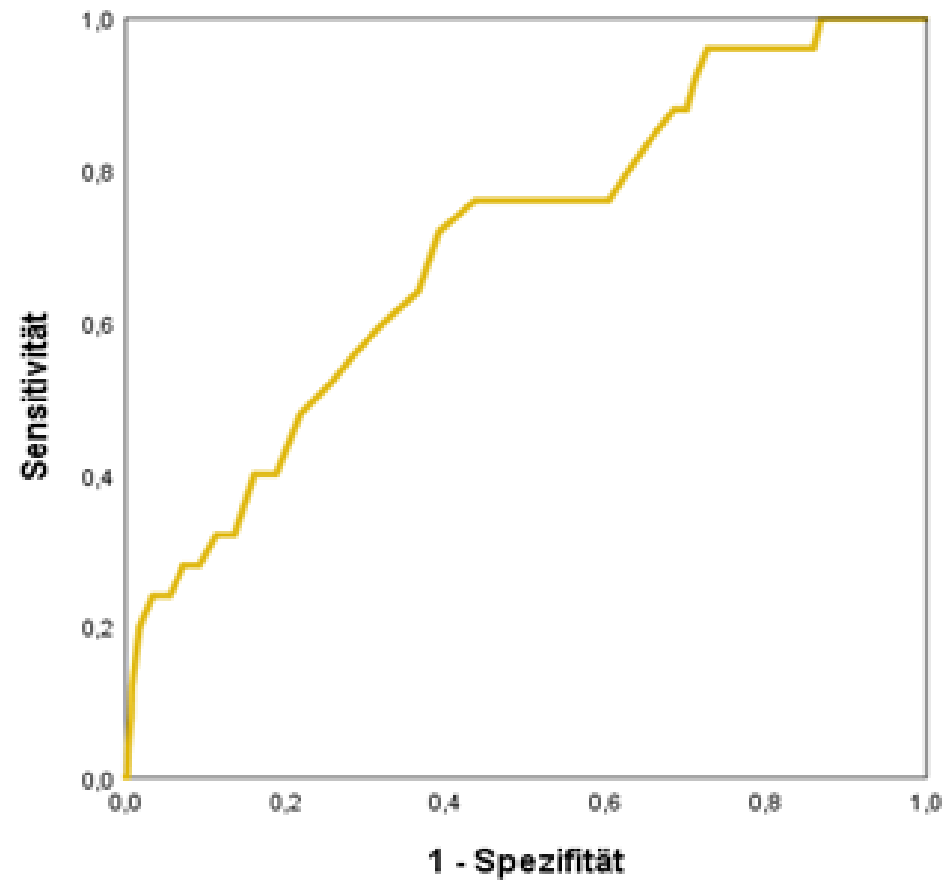


Abb. 5: ROC-Kurve des Alters: Die AUC für den Risikoprädiktor Alter ergab einen Wert von 0,700.

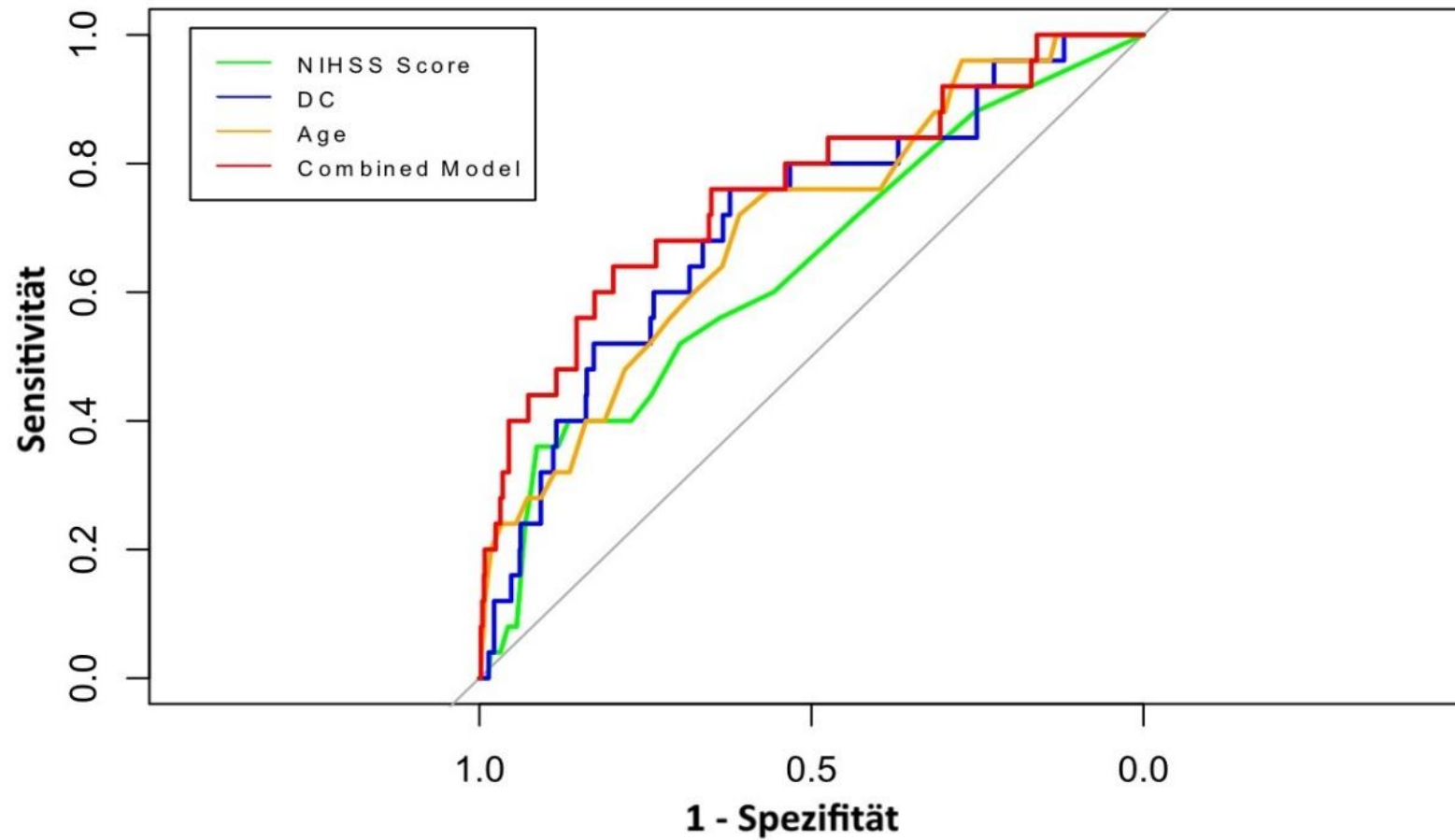


Abb. 6: ROC-Kurve im kombinierten Modell (rot) von DC (blau), NIHSS (grün) und Alter (gelb): Die AUC der Einzelparameter erreichte bei der NIHSS einen Wert von 0,641, bei dem Alter einen Wert von 0,700 und bei der DC einen Wert von 0,708. In einem kombinierten Modell ergab sich eine signifikant bessere AUC von 0,757 ($p < 0,001$, IDI 95% CI: 0,037 (0,018–0,057)).

6 Diskussion

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die DC ein guter Risikoprädiktor bezüglich der Intrahospitalmortalität bei Patienten mit zerebraler Ischämie ist. Patienten, die innerklinisch verstarben, hatten eine signifikant niedrigere DC als jene, die überlebten. In einer binär logistischen Regression zeigte sich die DC als unabhängiger Parameter hinsichtlich einer erhöhten intrahospitalen Sterblichkeit. In der ROC-Kurve erreichte die DC als Risikoprädiktor die höchste Sensitivität und Spezifität, verglichen mit anderen Parametern, wie Alter und NIHSS. In einem kombinierten Modell aus Alter, DC und NIHSS konnte die Prädiktionsstärke darüber hinaus noch gesteigert werden.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse konnte also zusammenfassend gezeigt werden, dass sich die DC ideal für eine unabhängige Risikostratifizierung hinsichtlich der Intrahospitalmortalität bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall eignet.

6.1 Bestimmung und Besonderheiten der DC

Der Einfluss des ANS auf die Herztätigkeit lässt sich durch diverse HRV-Parameter bestimmen. Eine verminderte Reaktion auf Aktivität des Parasympathikus hat sich bereits in mehreren Studien als ungünstiger prognostischer Faktor gezeigt (81-86). Bisherige Messmethoden, wie das Bestimmen der SDNN, können jedoch zwischen einer vagalen oder sympathischen Aktivität nicht unterscheiden (87). Durch das vor einigen Jahren entwickelte PRSA-Verfahren, sowie durch die Berechnung der DC, wurde eine Methode etabliert, die die separate Erfassung der Reaktion auf parasympathische Aktivität quantifizierbar machte.

Die benötigten Daten für das Berechnen der DC können anhand einer 24 h-LZEKG-Messung aufgezeichnet werden. Eine zuverlässige Berechnung kann aber ebenfalls mittels eines Standard-Herzrhythmusmonitoring erfolgen (41, 60). In dieser Studie erfolgte die Berechnung im Rahmen einer LZEKG-Untersuchung

innerhalb von 10-20 Minuten, nachdem ca. 200 Ankerpunkte erfasst waren. Untersuchungen zeigten, dass es bereits in dieser Zeitspanne zu einem zuverlässigen Ergebnis kommt (51). Dies stellt eine erhebliche Relevanz im klinischen Alltag dar, da bereits im Erstkontakt in der Notaufnahme mittels Telemetrie oder Rhythmusmonitoring nach wenigen Minuten die Berechnung der DC und somit eine Risikoeinschätzung erfolgen könnte. Das Erfassen der DC ist objektiv, untersucherunabhängig und kostengünstig. Die ausschließlich nicht-invasive Berechnung erfolgt über eine Analyse des LZEEKGs.

In der Literatur sind viele invasive Methoden beschrieben, die den Funktionsstatus des autonomen Nervensystems evaluieren. Eine Methodik ging aus einer Publikation von 1987 hervor, in der man durch Einbringen von Mikroelektroden in die Muskelfaszie des Unterschenkels die sympathische Aktivität maß. Als Stimulus wurde zuvor die Hand des Probanden in Eiswasser getaucht (88). Dies erfordert jedoch eine hohe Kompetenz des Untersuchers und beinhaltet die üblichen Risiken, wie Infektionen oder Nerven- und Weichteilschäden. In der aktuellen klinischen Praxis wäre ein solches Verfahren zur Beurteilung des autonomen Nervensystems bei Patienten mit zerebraler Ischämie selbstverständlich nicht anwendbar. Das hier verwendete nicht-invasive und objektive Verfahren zur Evaluation der DC scheint für eine Akuteinschätzung oder -diagnostik wesentlich besser geeignet.

Vielfach wurde die DC hinsichtlich anderer Krankheitsentitäten untersucht und bewies sich dabei für die Risikostratifizierung als ein zuverlässiger Parameter (41, 47-64). In Zusammenhang mit einem ischämischen Schlaganfall sind die Daten jedoch nur unzureichend untersucht (58, 71). Zwar konnte in einer klein angelegten Studie demonstriert werden, dass die Schwere eines Schlaganfalls mit einer niedrigen DC korreliert, als Mortalitätsprädiktor wurde sie dahingehend jedoch nicht untersucht (58).

Eine abnorme DC ist oft Folge einer akuten, vitalbedrohlichen Erkrankung, wie es nach einem AMI, einer Synkope oder einer Pneumonie bereits gezeigt werden konnte (48, 50, 60). Ebenso gilt auch der ischämische Schlaganfall als ein akutes Krankheitsbild und ist eine dringende Notfallsituation, woraus häufig autonome

Dysfunktionen resultieren. Diese führen nicht selten zu sekundären kardiovaskulären Komplikationen (89-92).

In einer Publikation von Hilz et al. wird ein fortschreitender Verlust der autonomen Variabilität, im Sinne einer Dysbalance, mit dem Schweregrad des Schlaganfalls assoziiert. Es wurde dabei sowie eine Abnahme der parasympathischen Aktivität, als auch ein Rückgang der Baroreflex-Sensitivität beschrieben. Gegensätzlich dazu wurde eine sympathische Dominanz beobachtet. Diese Veränderungen führten bei den Patienten zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Je nach betroffener Hirnregion waren Brady-, sowie Tachyarrhythmien, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod Folge dieser sympathovagalen Imbalance (93).

Ähnliche Beobachtungen konnten bereits in anderen Studien gemacht werden aus denen hervorgeht, dass eine abnorme parasympathische Aktivität das pathophysiologische Korrelat für ein erhöhtes gesundheitliches Risiko ist (67, 85, 86).

Als parasympathisches Pendant und aufgrund der Datenlage bisheriger Erkenntnisse, galt es deshalb als sinnvoll, die DC bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall zu bestimmen und diese als prognostischen Risikomarker hinsichtlich der Intrahospitalmortalität zu determinieren.

Aber auch epidemiologische Kriterien gaben Anlass dazu, bereits bewährte aber im klinischen Alltag noch nicht etablierte Prädiktoren, wie die DC bei Schlaganfallpatienten, näher zu untersuchen. Denn bis 2050 wird eine steigende Inzidenz von Schlaganfällen auf 35.000 Fälle pro Jahr erwartet. Die Mehrheit der Patienten mit akut ischämischem Schlaganfall wird dann 75 Jahre oder älter sein, wobei der Anteil derer, welche mit einer schweren Beeinträchtigung überleben wird, überproportional steigt (94).

6.2 Kombinationsmöglichkeiten mit der DC

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die DC als unabhängiger Risikomarker hinsichtlich der Intrahospitalmortalität. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Prädiktionsstärke in Kombination mit einfachen und ohnehin im klinischen Alltag erhobenen Parametern, wie dem Alter und der NIHSS, weiter verbessert werden kann (75). Eine Fragestellung zukünftiger Studien könnte sein, ob die Verwendung weiterer Parameter auch zu einer weiteren Verbesserung des Testmodells hinsichtlich der Prädiktionsfähigkeit führt.

Im Folgenden sollen nun sowohl Parameter, die wir in unser Testmodell integriert haben, als auch Faktoren, die bei anderen Krankheitsentitäten bereits als Prädiktor bekannt sind, hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Mortalitätsrisiken vorauszusagen, diskutiert werden.

In neueren Untersuchungen konnte demonstriert werden, dass eine erhöhte NIHSS und ein hohes Alter vermehrt mit Verlegungen in Pflegeeinrichtungen, Langzeitpflege und intrahospitaler Mortalität in Verbindung stehen (95). Auch in weiteren Prognose-Scores, die eine Einschätzung für das Ausbilden eines Hirnödems nach einem Schlaganfall geben, hat sich der darin enthaltende NIHSS-Score hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft erwiesen (96). Dennoch ist der NIHSS-Score initial evaluiert worden, um den Schweregrad des neurologischen Defizits zu erfassen (18, 66). In unserer Studie zeigte er sich als unabhängiger Prädiktor für die intrahospitale Mortalität (75).

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit wurde die NIHSS ebenfalls in Kombination mit anderen Parametern in Bezug auf ihre Wertigkeit als Risikoprädiktor untersucht. Die Erfassung aller Tests und Untersuchungen erfolgte allerdings in einem Zeitraum von bis zu 12 Stunden nach dem Eintreten erster Schlaganfallsymptome (97). Im Gegensatz hierzu könnte die DC innerhalb von wenigen Minuten berechnet werden und wird somit der Akutizität des Krankheitsbildes eines ischämischen Schlaganfalles gerecht.

In unserer Arbeit zeigte sich darüber hinaus, dass ein hohes Alter der Patienten mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist und war ebenfalls in der binär

logistischen Regression ein unabhängiger Prädiktor (75). Im Allgemeinen zeigt sich das Alter als unabhängiger Risikoprädiktor bei verschiedenen Krankheitsentitäten und scheint daher, als leicht zu erhebender Faktor, eine sinnvolle Variable in einem kombinierten Modell zu sein (98-101).

Aber nicht nur die eben genannten Variablen könnten zukünftig mit der DC kombiniert und näher untersucht werden. Ebenso könnten in weiteren Studien auch laborchemische Parameter, welche zum Teil auch bei anderen Krankheitsentitäten als Risikoprädiktor etabliert sind, in einem Prädiktions-Modell zusammen mit der DC näher bestimmt werden. In unserer Arbeit zeigten sich in der Gruppe der intrahospital Verstorbenen kardiale Marker, wie Nt-proBNP und Troponin signifikant erhöht (75). Bekräftigt wird dies in weiteren Publikationen, woraus hervorgeht, dass hohe Troponin- und Nt-proBNP-Werte, wie etwa bei einer hochgradigen Aortenstenose oder einem akuten Koronarsyndrom (*Acute coronary syndrome*; ACS), mit einem schlechten Outcome korrelieren (102, 103). In weiteren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass auch in der Akutphase eines Schlaganfalls erhöhte kardiale Troponin-Werte zu einer schlechten Prognose führten. Hier zeigte sich eine auffällig hohe Sterberate bei den Patienten (104-107). Naheliegender hierfür wäre, dass eine bestehende Herzerkrankung mit erhöhten Troponinwerten ursächlich für den Tod der Patienten war. Jedoch zeigt unsere Arbeit, dass eine zerebrale Ischämie zu einer sympathovagalen Dysbalance führt (75). Diese wiederum wurde in früheren Arbeiten als ursächlich für eine Troponinerhöhung und konsekutiv für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gesehen (70, 108). Unabhängig von der Kausalkette wäre aber daher eine Kombination der DC mit laborchemischen Parametern eine interessante Fragestellung für zukünftige Untersuchungen.

Nachteilig allerdings wäre das Einbeziehen von laborchemischen Parametern in das Prädiktionsmodell, da bis zum Erhalt der Laborergebnisse eine zeitliche Latenz besteht, wodurch sich eine Entscheidungsfindung hinsichtlich weiterer Diagnostik und Therapie im klinischen Alltag verzögern könnte. Daher wurde in unserem Studiensetting bewusst auf das Einbeziehen von Laborparametern in das Prädiktionsmodell verzichtet.

Des Weiteren könnte angedacht werden, die DC zusammen mit einer diabetischen Stoffwechsellage bei Patienten mit zerebraler Ischämie als Risikoprädiktor näher zu untersuchen. Denn statistische Analysen ergaben, dass in Deutschland rund sechs Millionen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 leben, wobei sich der Großteil in der Altersgruppe ab 80 Jahren bewegt (109). In unserer Studie zeigten annähernd ein Drittel (32 %) der Verstorbenen einen Diabetes mellitus als Vorerkrankung (75). Dieser verursacht häufig eine Schädigung des autonomen Nervensystems und könnte somit die Prognose für Patienten, vor allem mit kardialen Vorerkrankungen, deutlich verschlechtern (110). Weiterhin ist bekannt, dass eine Hyperglykämie nach einer zerebralen Ischämie zu einer Vergrößerung des Infarktgebietes führt und zudem toxisch für das ischämische Hirngewebe ist (111).

Gleichermaßen für das Erfassen des Funktionszustandes des ANS, jedoch mit einem höheren Erfahrungswert als die DC, kann das Bestimmen von weiteren HRV-Parametern dienen. Das nunmehr seit über 50 Jahren bekannte Verfahren, bei dem man erstmals die prognostische Bedeutung bei Veränderungen im R–R-Intervall erkannte (42), hat sich ebenfalls als aussagekräftig erwiesen (70, 87, 112). In einer Arbeit gab es bereits Untersuchungen, in denen die DC zusammen mit einem HRV-Parameter bei Patienten mit schwerer Aortenstenose verglichen und sodann als prognostischer Marker determiniert wurde. In dieser Arbeit von Zuern et al. wurde bei Patienten eine schwere autonome Dysfunktion (*Severe autonomic dysfunction; SAF*) diagnostiziert, wenn gleichzeitig abnorme DC- und *Heart rate turbulence*-Werte (Herzfrequenz-turbulenzen; HRT) vorkamen. Dabei erwies sich eine SAF als unabhängiger Risikoprädiktor hinsichtlich der Mortalität (56).

Bei Patienten mit zerebraler Ischämie wäre es sicherlich denkbar, in zukünftigen Studien zusätzliche Kombinationen der DC mit weiteren HRV-Parametern anzuwenden, was potenziell zu einer stärkeren Aussagekraft führen könnte. Verglichen mit anderen HRV-Parametern jedoch, ist die DC mit dem zugrundeliegenden PRSA besonders robust gegen Artefakte, was die Kombination mit anderen Parametern in einem automatisierten Verfahren erschweren könnte.

6.3 Zukünftige Untersuchungsansätze

Die DC wurde bereits in diversen Studien bei unterschiedlichen Krankheitsentitäten untersucht. Unter anderem erfolgte dies in Zusammenhang mit therapieresistenten Epilepsien, bei Postinfarktpatienten, nach einer vasovagalen Synkope oder nach einer interventionellen Herzklappenersatztherapie (52, 58-63). Für kommende Forschungsprojekte wäre denkbar, noch weitere Krankheitsentitäten zusammen mit der DC zu analysieren. Das würde den Erfahrungswert im Umgang damit steigern und man hätte diesbezüglich ein breit gefächertes Spektrum an Erkrankungen, welche mittels einer Risikostratifizierung früher erkannt und somit schneller und zielgerichteter therapiert werden könnten.

In unserer Arbeit zeigte sich das Alter als unabhängiger Prädiktor hinsichtlich der Intrahospitalmortalität. Die DC war ebenfalls ein vom Alter unabhängiger Risikoprädiktor (75). Bekannt ist aber, ungeachtet von der Grunderkrankung, dass es bereits ab dem 50. Lebensjahr zu einer Abnahme der Schwingungsfähigkeit des autonomen Systems kommt (57). Interessant wäre daher eine Untersuchung im Sinne einer Subgruppenanalyse, in der die Prädiktionsstärke der DC in unterschiedlichen Altersklassen ermittelt wird.

Aus einer Metaanalyse, die die Gesamtmortalität bei KHK-Patienten untersuchte, ging hervor, dass eine getrennte Analyse hinsichtlich des Geschlechts nur selten erfolgte, obwohl bereits bekannt ist, dass Frauen bei einem akuten Koronarsyndrom eine höhere Mortalität haben (113). Und auch nach einem Myokardinfarkt hat das weibliche Geschlecht die Tendenz, für ein erhöhtes Risiko intrahospital zu versterben (114-118). Ebenso gibt es Hinweise dazu, dass Frauen nach einem Schlaganfall des Öfteren ein schlechtes Outcome erleiden. So geht es aus einer Studie hervor die zeigt, dass sie nach dem Ereignis öfters körperlich sowie geistig behindert und auf häusliche Unterstützung angewiesen waren (119).

Eine weitere Subgruppenanalyse könnte klären, ob sich auch in unserer Studie für das weibliche Geschlecht ein höheres Risiko, intrahospital zu versterben, zeigt und ob hier die DC ebenfalls als Prädiktor verwendet werden kann.

Die DC wurde bereits bei anderen Krankheitsbildern in großen Kohorten mit über 1000 Patienten untersucht (41, 50, 52). Letztlich zeigte sich in unserer Arbeit die Zahl der eingeschlossenen Patienten bei 878 und ist somit, nach unserem Wissen, die größte Studie momentan, die den Zusammenhang einer verminderten DC und der intrahospitalen Mortalität bei Patienten mit einem akut ischämischen Schlaganfall untersuchte (75). Weitere Studien wären erstrebenswert, die die Hypothese klären sollen, ob unsere Ergebnisse auch auf Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall übertragbar wären und die DC hier ebenfalls als Risikoprädiktor einsetzbar ist.

Die jeweiligen Cut-Off-Werte zur Bestimmung einer ungünstigen DC variieren in unterschiedlichen Untersuchungen. So wird in manchen Studien die DC nach geringem, moderatem und hochgradigem Risiko unterteilt, wohingegen in anderen Arbeiten nur nach hohem oder geringem Risiko unterschieden wird (50, 59). Hierbei differieren die Werte für eine hochgradig eingeschränkte DC zum Teil zwischen $<2,5$ ms bis 7 ms (50, 56, 57, 59, 60). In dieser Studie wurde auf das Festlegen bestimmter Cut-Off-Werte verzichtet. Der günstigste Cut-Off-Wert mit der höchsten Teststärke kann aber in weiteren Berechnungen evaluiert werden. Abgestimmt auf das Patientenkollektiv, könnte man unterschiedliche Trennwerte festlegen und somit eine hohe Sensitivität und Spezifität erreichen. In Abhängigkeit der Vorerkrankungen sowie des Alters würden dann unterschiedliche Grenzwerte sinnvoll sein. So wäre bei Kindern, Älteren oder Patienten mit vorbekanntem Stroke eine Anpassung denkbar möglich.

In der vorliegenden Arbeit war der primäre Endpunkt die Intrahospitalmortalität (75). Gegenüber einigen anderen Publikationen der DC, in denen Nachforschungen innerhalb von 30 bis 360 Tagen verliefen, erfolgte keine Weiterverfolgung der Probanden, obwohl sich dort die DC auch über einen längeren Zeitraum als signifikanter Risikoprädiktor für die Sterblichkeit erwies (41, 59, 60). Ein prolongiertes Follow-Up in unserem Patientenkollektiv würde daher ebenfalls die interessante Fragestellung untersuchen, ob die DC bei Aufnahme auch eine mittel- bis langfristige Mortalitätsprognose ermöglicht. Des Weiteren wählten wir bewusst die Mortalität jeglicher Ursache als primären Endpunkt. Durch welche

Ursache schlussendlich der primäre Endpunkt erreicht wurde, wäre für das Ziel, einen möglichst guten Risikoprädiktor zu entwickeln, irrelevant gewesen.

VHF, als bedeutender Risikofaktor, wurde in dieser Arbeit nicht näher untersucht, obwohl jeder Zehnte zwischen der sechsten und siebten Lebensdekade daran leidet und annähernd ein Drittel der Betroffenen mit dieser Rhythmusstörung eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelt (120, 121). Weiterhin haben Patienten mit VHF eine mehr als viermal so hohe Wahrscheinlichkeit, bei zusätzlich begleitenden Herzklappenanomalien, perioperativ zu versterben. Zudem ist die Langzeitmortalität nach kardialen Operationen erhöht, verglichen mit Patienten ohne VHF (122, 123). In weiteren Untersuchungsansätzen könnte man VHF ebenfalls mit anderen Parametern hinsichtlich einer Risikostratifizierung kombiniert untersuchen.

Kommende Studien müssen zeigen, ob weitere Kombinationen für eine Risikoeinschätzung sinnvoll sind und konkret zu einem günstigeren Behandlungsergebnis bei den Patienten führen. Sicher ist jedoch, dass die DC neue Ansätze in der modernen Medizin ermöglicht und damit eine aussichtsreiche Zukunft verspricht.

6.4 Limitationen dieser Arbeit

Abschließend müssen folgende Limitationen genannt werden.

Methodisch bedingt, erhielten ausschließlich Schlaganfallpatienten mit Sinusrhythmus von ausreichender Länge eine EKG-Aufzeichnung. Bei Patienten mit permanentem oder persistierendem Vorhofflimmern konnte die DC nicht evaluiert werden. 244 der gescreenten 1521 Patienten, welche aufgrund eines neurologischen Defizits vorstellig waren, zeigten aber ein persistierendes oder permanentes VHF und waren so der Analyse nicht zugänglich (vgl. Abb. 2) (75).

Gemäß der Literatur ereignet sich jeder fünfte ischämische Schlaganfall aufgrund von VHF (124). Bei den Betroffenen besteht ein 20-fach höheres absolutes

Risiko, eine zerebrale Ischämie zu entwickeln (125). Daher konnte in unserer Analyse ein relevanter Patientenanteil nicht untersucht werden.

Ebenso wurden auch Patienten im Rahmen einer zerebralen Hämorrhagie ausgeschlossen. Geschätzte 13% aller Schlaganfälle entstehen infolge einer intrakraniellen Blutung, sei es aufgrund einer ICB oder SAB (126). Im Hinblick auf die jährlich horrend hohe Gesamtinzidenz des Schlaganfalls, ist dies ein nicht zu unterschätzender Anteil von Patienten, welche nicht in die Risikostratifizierung mit einbezogen wurden und sollte deshalb in gesonderten Studien untersucht werden.

Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit war rein beobachtend und hypothesengenerierend. Weitere Analysen sollten erfolgen, welche untersuchen, ob die routinemäßige Anwendung der DC als Risikoprädiktor im klinischen Alltag tatsächlich zu einer Prognoseverbesserung oder zu einem zügigeren Workflow führt.

6.5 Schlussfolgerung und Ausblick

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die DC allein oder in Kombination mit dem Alter und der NIHSS ein exzellenter Prädiktor hinsichtlich der Intrahospitalmortalität bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist (75).

Das Quantifizieren der DC ist unproblematisch und kann schon während des Erstkontaktes mit dem Patienten erfolgen. Anhand einer Telemetrie können die Daten bereits in den ersten 10-20 Minuten mittels standardüblicher Monitore und eines EKGs (Getemed CardioMem CM 3000SM 24-Stunden Holter EKG Rekorder) in den Notaufnahmen und Intensivstationen erfasst werden. Das Erheben der Rohdaten erfordert wenig Aufwand, im Sinne eines korrekten Verklebens der Extremitäten- und Brustwandableitungen.

Die schnelle Datenerfassung der DC macht sie gegenüber anderen HRV-Parametern zu einem attraktiven Verfahren im klinischen Alltag. Denn eine vergleichbare Kurzzeitmessung funktioniert dort nicht. Hier muss eine deutlich längere EKG-Messung erfolgen, um zuverlässige Ergebnisse zu liefern (87). Weiterhin kann konkretisiert werden, welcher Teil des autonomen Nervensystems funktionell gestört ist und ermöglicht somit ein Differenzieren zwischen einer sympathischen und parasymphathischen Dysfunktion. Dabei kann der Teil des vegetativen Nervensystems herausgegriffen werden, welcher nachweislich und maßgeblich über eine prognostische Aussagekraft verfügt – der Verlust der parasymphathischen Aktivität zu Gunsten eines überschießenden Sympathikus (67, 85, 93).

Durch die schnelle Datenprozessierung können potenzielle Risikopatienten zukünftig umgehend erkannt und dementsprechend zielgerichtet und individuell behandelt werden. So kann bei multimorbiden oder schwerkranken Patienten, welche als High-Risk gelten, die Entscheidung für eine invasive Therapie abgewogen oder gegebenenfalls darauf verzichtet werden. Denn das Risiko der periprozeduralen Mortalität könnte in diesem Fall durchaus den Nutzen der eigentlichen Behandlung übertreffen (127).

Praktisch könnten diese Hochrisikopatienten auch als solche identifiziert und hinsichtlich der DC mittels Monitoring engmaschiger überwacht und optional therapiert werden.

Umgekehrt kann die DC aber auch Patienten identifizieren, welche bezüglich ihrer Erkrankung ein niedriges Risiko für einen ernsten Verlauf haben. Das konnte bereits bei Patienten gezeigt werden, welche aufgrund einer Synkope in der Notaufnahme vorstellig waren (60). In Zeiten überlaufener Notaufnahmen könnte dies natürlich auch bei anderen Krankheitsbildern von enormem Vorteil sein (128). Dies würde materielle und personelle Ressourcen schonen und zudem die Triagierung optimieren. Die Integration der DC in ein Triage-System könnte die Therapie unter Umständen verbessern und somit unnötige Intensivaufenthalte überflüssig machen. Dadurch ließen sich unnütze Bettenbelegungen verhindern und wären somit für Patienten verfügbar, welche existenziell darauf angewiesen wären (129).

Auch eine kontinuierliche Risikoeinschätzung mittels mehrfach täglich abgeleiteter DC wäre denkbar und sinnvoll. Hierdurch könnten Änderungen des Gesundheitszustandes stetig aktualisiert und objektiviert und folglich der Behandlungsablauf weiter optimiert werden.

Die aufgeführten Argumente können zudem ein vielversprechendes Kosten-Nutzen-Verhältnis erzielen und somit die internen Krankenhauskosten senken. Denn durch die materielle- und personelle Ressourcenschonung wäre, ökonomisch betrachtet, durchaus ein verbessertes Management möglich.

Die Bekanntmachung der Gesundheitsreform im Jahr 2004 und die damit bedingte Einführung der *Diagnosis Related Groups* (Diagnosebezogene Fallgruppen; DRGs) haben enorm zu einer Kostenoptimierung innerhalb klinischer Prozesse geführt. Aufgrund dieser Fallpauschalen ist mitunter die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer immens verkürzt worden. Entwickelt sich eine Behandlung aufwendiger als geplant und außerhalb der vergüteten Fallpauschalen, führt dies zu einem finanziellen Verlust seitens der medizinischen Versorgungseinrichtung (130). Durch das Quantifizieren der DC könnte man sich an derart

moderne Gesundheitsstrukturen besser anpassen und dieser Problematik, zumindest ein Stück weit, entgegensteuern.

Analysen haben ergeben, dass die Ausgaben im Gesundheitssektor aufgrund der Inzidenz von Schlaganfällen bis 2025 stetig wachsen werden. Ein neu aufgetretener ischämischen Schlaganfall verursacht in Deutschland allein im ersten Jahr Kosten von etwa 18.500 €. Die annähernd zwei Millionen neue Fälle bis dahin, lassen eine Geldsumme von geschätzten 57 Milliarden Euro entstehen (131). Angesichts dessen, sollte sich ausführlicher mit verbesserten Diagnosekriterien auseinandergesetzt werden. Mitunter könnte dazu das Erfassen der DC, gegebenenfalls auch kombiniert mit anderen Größen, hilfreich sein.

Zudem werden keine zusätzlichen personellen Ressourcen benötigt, da das Erfassen der Daten durch eine EKG-Aufnahme ohnehin schon in der Kompetenz der Mitarbeiter liegt und es somit in der Routinediagnostik integriert wäre. Eick et al. konnten in einer publizierten Studie beweisen, dass die Erfassung und Prozessierung der DC bei vorhandenen Störgeräuschen und nicht-stationären Daten voll automatisiert ablaufen kann und nicht erst personell ausgelesen werden muss (72). Die Ausführung erfolgt in der Regel durch geschultes medizinisches Personal und kann in den gängigen klinischen Arbeitsablauf ohne großartigen Mehraufwand integriert werden. Das benötigte Programm mit der passenden Software ließe sich grundsätzlich durch die Hersteller in die verfügbaren Monitore installieren. Dadurch bestünde keinerlei Verzögerung des therapeutischen Prozesses, was wiederum der Patientenversorgung zugutekäme.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die DC ideal als unabhängiger Risikoprädiktor nach einem ischämischen Schlaganfall eignet. In Kombination mit anderen Größen, wie der NIHSS oder dem Alter, erwies sie sich sogar als noch sensitiver und spezifischer hinsichtlich einer Risikodeterminierung der intrahospitalen Mortalität (75).

7 Zusammenfassung

Der Schlaganfall gilt in Deutschland nach wie vor als eine der häufigsten Todesursachen, obwohl die Sterblichkeit dort und in anderen Teilen Westeuropas in den letzten Jahren rückläufig erscheint. Gründe für einen solchen Rückgang sind nicht zuletzt verbesserte Therapieoptionen, wie das systemisch-venöse Lyseverfahren sowie Methoden der mechanischen Rekanalisation. Aber auch neurologische Risikostratifizierungen mittels Scoresysteme, wie der NIHSS, tragen anteilig dazu bei.

Arbeiten und Analysen, welche HRV-Parameter bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall untersucht haben, sind selten. Eine frühzeitige Erkennung von Risikopatienten nach einer zerebralen Ischämie könnte das Outcome entscheidend verbessern und unter Umständen sogar die Sterblichkeit senken. Eine Möglichkeit hierfür wäre das Erfassen bestimmter autonomer Herzfrequenzvariabilitätsparameter, wie der Dezelerationskapazität (DC), welche sich schon in zahlreichen Studien als exzellenter Risikoprädiktor zeigte.

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob die DC auch bei Patienten mit zerebraler Ischämie als Prädiktor in Bezug auf die intrahospitale Sterblichkeit geeignet ist.

Zu diesem Zweck wurden im Zeitraum zwischen September 2015 und März 2018 alle Patienten eingeschlossen, die sich mit einer zerebralen Ischämie in der Stroke Unit der neurologischen Klinik der Universität Tübingen vorstellten. Aus 24-Stunden-Langzeit-EKG-Messungen erfolgte die Berechnung der DC. Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern wurden aus der Studie ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war die Intrahospitalmortalität. Ferner wurden weitere prognostische Marker, wie Alter und NIHSS-Score bei Aufnahme erhoben.

Insgesamt wurden 878 Patienten eingeschlossen. 25 (2,8 %) erreichten den primären Endpunkt. In der Gruppe der intrahospital Verstorbenen zeigte sich die DC signifikant vermindert ($4,1 \pm 2,8$ vs. $6,3 \pm 3,3$, $p < 0,001$). Weiterhin war sowohl die NIHSS als auch das Alter signifikant höher in der Gruppe der

intrahospital Verstorbenen (NIHSS: $7,6 \pm 7,1$ vs. $4,3 \pm 5,5$, $p = 0,015$; Alter: $78,7 \pm 10,8$ vs. $69,5 \pm 13,5$, $p = 0,001$). Alle Variablen konnten in einer multivariaten binär logistischen Regression als unabhängige Risikofaktoren der intrahospitalen Mortalität determiniert werden. Die DC erreichte in einem Prädiktionsmodell eine AUC von (0,708), die NIHSS (0,641) und das Alter (0,700). Eine Kombination der drei Faktoren erzielte überdies eine signifikant verbesserte AUC (0,757), verglichen mit den jeweiligen Einzelparametern.

Zusammenfassend eignet sich die DC für eine zuverlässige und schnell zu erfassende Risikostratifizierung bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall und ermöglicht es, diejenigen zu identifizieren, die intrahospital versterben. Durch das Anwenden einer Telemetrie könnte sie zukünftig in der Akutdiagnostik in Notaufnahmen bereits in den ersten 10-20 Minuten erhoben werden. Es gilt, in weiteren Untersuchungen zu überprüfen, ob die Integration der DC als Risikoprädiktor im klinischen Alltag mit einer Prognoseverbesserung assoziiert ist.

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Berechnung der DC anhand der PRSA-Technik in einem 24-Stunden-EKG	25
Abb. 2: Zusammensetzung der Studienpopulation	30
Abb. 3: ROC-Kurve der DC	38
Abb. 4: ROC-Kurve der NIHSS	39
Abb. 5: ROC-Kurve des Alters.....	40
Abb. 6: ROC-Kurve im kombinierten Modell.....	41

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NIHSS-Score	9
Tabelle 2: Modified Rankin Scale	10
Tabelle 3: TOAST-Klassifikation.....	12
Tabelle 4: Demographische Daten	31
Tabelle 5: Vorerkrankungen	32
Tabelle 6: Laborwerte.....	32
Tabelle 7: TOAST-Klassifikation.....	33
Tabelle 8: Sonographie	33
Tabelle 9: Innerklinische Interventionstherapie	34
Tabelle 10: Basischarakteristika der Patienten hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunktes.....	35
Tabelle 11: Ergebnisse weiterer prädiktiver Marker	36
Tabelle 12: Ergebnisse von Troponin und Nt-proBNP.....	36
Tabelle 13: Binäre logistische Regressionsanalyse	37

10 Literaturverzeichnis

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
2. Aroor S, Singh R, Goldstein LB. BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time): Reducing the Proportion of Strokes Missed Using the FAST Mnemonic. *Stroke*. 2017;48(2):479-81.
3. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Annals of emergency medicine*. 1999;33(4):373-8.
4. Hacke W. *Neurologie*. 2016. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 183-84
5. Berlit P. *Basiswissen Neurologie*. Berlin: Springer Berlin; 2014: 198-99
6. Amtage F, Bär M, Behrens P, Bengel G, Berger W, Berninger U, et al. *Neurologie compact*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2013: 68-69
7. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European journal of neurology*. 2006;13(6):581-98.
8. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet*. 2018;392(10154):1257-68.
9. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2016;45(12 Pt 2):e391-e8.
10. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, Bejot Y, et al. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology*. 2011;76(2):159-65.
11. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):355-69.
12. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet Global health*. 2013;1(5):e259-81.
13. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circulation Research*. 2017;120(3):439-48.
14. Saka O, McGuire A, Wolfe C. Cost of stroke in the United Kingdom. *Age and ageing*. 2009;38(1):27-32.
15. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis K. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(9):2591-8.
16. Huber U, Rösli A, Ballmer PE, Rippin SJ. [The use of scores in general medicine]. *Ther Umsch*. 2013;70(10):559-66.
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management

of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.

18. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70.

19. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of physiotherapy*. 2014;60(1):61.

20. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.

21. Maas MB, Furie KL, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, et al. National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2009;40(9):2988-93.

22. Daou B, Chalouhi N, Starke RM, Dalyai R, Hentschel K, Jabbour P, et al. Predictors of outcome, complications, and recanalization of the solitaire device: a study of 89 cases. *Neurosurgery*. 2015;77(3):355-61.

23. Kim H, Jin ST, Kim YW, Kim SR, Park IS, Jo KW. Predictors of malignant brain edema in middle cerebral artery infarction observed on CT angiography. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(3):554-60.

24. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25(11):2220-6.

25. Muchada M, Rubiera M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, Flores A, Kallas J, et al. Baseline National Institutes of Health stroke scale-adjusted time window for intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(4):1059-63.

26. Wu Z, Zeng M, Li C, Qiu H, Feng H, Xu X, et al. Time-dependence of NIHSS in predicting functional outcome of patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Postgraduate Medical Journal*. 2019;postgradmedj-2019-136398.

27. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(1):42-50.

28. Quinn T, Dawson J, Walters M. Dr John Rankin; His Life, Legacy and the 50th Anniversary of the Rankin Stroke Scale. *Scottish Medical Journal*. 2008;53(1):44-7.

29. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1988;296(6618):316.

30. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.

31. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. *Stroke*. 2007;38(3):1091-6.

32. Quinn T, Dawson J, Walters M, Lees K. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *International Journal of Stroke*. 2009;4(3):200-5.

33. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
34. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27(5):493-501.
35. Shields RW, Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1993;10(1):2-13.
36. Pick J. *The autonomic nervous system: Morphological, comparative, clinical, and surgical aspects*: Lippincott; 1970.
37. Loewy AD, Spyer KM. *Central regulation of autonomic functions*: Oxford University Press; 1990.
38. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Comprehensive Physiology*. 2016;6(3):1239-78.
39. Stevanovic N. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology - 12th-Ed*2019.
40. Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Trichur R, et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2013;27(3):259-64.
41. Eick C, Rizas KD, Meyer-Zurn CS, Grogga-Bada P, Hamm W, Kreth F, et al. Autonomic nervous system activity as risk predictor in the medical emergency department: a prospective cohort study. *Critical care medicine*. 2015;43(5):1079-86.
42. Horn E, Lee S. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1965;87:824-6.
43. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot J-P, Raphaël J-C, Gajdos P, et al. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1380-5.
44. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994;106(5):1432-7.
45. Steinberg AA, Mars RL, Goldman DS, Percy RF. Effect of end-stage renal disease on decreased heart rate variability. *The American journal of cardiology*. 1998;82(9):1156-8, A10.
46. Bilchick KC, Berger RD. Heart rate variability. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(6):691-4.
47. Bauer A, Schmidt G. Heart Rate Turbulence und Dezelerationskapazität des Herzens—zwei neue Verfahren zur Risikobeurteilung nach Myokardinfarkt. *Kardiologie up2date*. 2009;5(02):141-54.
48. Mizera L, Boehm K, Duckheim M, Grogga-Bada P, Gawaz M, Zuern CS, et al. Autonomic Nervous System Activity for Risk Stratification of Emergency Patients With Pneumonia. *The Journal of emergency medicine*. 2018;55(4):472-80.

49. Boehm K, Duckheim M, Mizera L, Grogga-Bada P, Malek N, Kreth F, et al. Heart rate variability for rapid risk stratification of emergency patients with malignant disease. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3289-96.
50. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Makikallio T, Ulm K, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9523):1674-81.
51. Schmidt G, Bauer A, Barthel P, Müller A. Abstract 2128: Predictive Value of Short-term Deceleration Capacity. *Circulation*. 2008;118(suppl_18):S_671-S_.
52. Bauer A, Barthel P, Müller A, Ulm K, Huikuri H, Malik M, et al. 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*. 2009;42(6):597-601.
53. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Muller A, Joeinig A, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *European heart journal*. 2009;30(5):576-83.
54. Lewek J, Wranicz JK, Guzik P, Chudzik M, Ruta J, Cygankiewicz I. Clinical and electrocardiographic covariates of deceleration capacity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiology journal*. 2009;16(6):528-34.
55. Birkhofer A, Geissendoerfer J, Alger P, Mueller A, Rentrop M, Strubel T, et al. The deceleration capacity - a new measure of heart rate variability evaluated in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2013;28(2):81-6.
56. Zuern CS, Rizas KD, Eick C, Vogtt M-I, Bigalke B, Gawaz M, et al. Severe autonomic failure as a predictor of mortality in aortic valve stenosis. *International journal of cardiology*. 2014;176(3):782-7.
57. Zhao R, Li D, Zuo P, Bai R, Zhou Q, Fan J, et al. Influences of age, gender, and circadian rhythm on deceleration capacity in subjects without evident heart diseases. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(2):158-66.
58. Xu Y-h, Wang X-D, Yang J-J, Zhou L, Pan Y-C. Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke. *Clinical interventions in aging*. 2016;11:293.
59. Duckheim M, Bensch C, Kittlitz L, Gotz N, Klee K, Grogga-Bada P, et al. Deceleration capacity of heart rate predicts 1-year mortality of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Cardiol*. 2017;40(10):919-24.
60. Duckheim M, Klee K, Gotz N, Helle P, Grogga-Bada P, Mizera L, et al. Deceleration capacity as a risk predictor in patients presenting to the emergency department with syncope: A prospective exploratory pilot study. *Medicine*. 2017;96(49):e8605.
61. Huang F, Xu CF, Deng XY, Zuo P, Lin F, Fan JJ, et al. Deceleration capacity-a novel measure for autonomic nervous system in patients with vasovagal syncope on tilt-table testing. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2017;37(3):326-31.
62. Rizas KD, Eick C, Doller AJ, Hamm W, von Stuelpnagel L, Zuern CS, et al. Bedside autonomic risk stratification after myocardial infarction by means of

short-term deceleration capacity of heart rate. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2018;20(Fi1):f129-f36.

63. Liu H, Yang Z, Meng F, Guan Y, Ma Y, Liang S, et al. Deceleration and acceleration capacities of heart rate in patients with drug-resistant epilepsy. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2019;29(2):195-204.

64. Cao P, Ye B, Yang L, Lu F, Fang L, Cai G, et al. Preprocessing Unevenly Sampled RR Interval Signals to Enhance Estimation of Heart Rate Deceleration and Acceleration Capacities in Discriminating Chronic Heart Failure Patients from Healthy Controls. *Comput Math Methods Med*. 2020;2020:9763826.

65. Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke*. 2011;42(8):2126-30.

66. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. *Scottish medical journal*. 1957;2(5):200-15.

67. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *The New England journal of medicine*. 1971;285(16):877-83.

68. Cancio LC, Batchinsky AI, Baker WL, Necsoiu C, Salinas J, Goldberger AL, et al. Combat casualties undergoing lifesaving interventions have decreased heart rate complexity at multiple time scales. *Journal of Critical Care*. 2013;28(6):1093-8.

69. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphael JC, Gajdos P, et al. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1380-5.

70. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllyla VV. Heart rate dynamics predict poststroke mortality. *Neurology*. 2004;62(10):1822-6.

71. Chidambaram H, Gnanamoorthy K, Suthakaran PK, Rajendran K, Pavadai C. Assessment of autonomic dysfunction in acute stroke patients at a tertiary care hospital. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(2):OC28.

72. Eick C, Rizas KD, Zuern CS, Bauer A. Automated Assessment of Cardiac Autonomic Function by Means of Deceleration Capacity from Noisy, Nonstationary ECG Signals: Validation Study. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2014;19(2):122-8.

73. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.

74. Widder B, von Reutern G-M, Neuerburg-Heusler D. Morphologische und dopplersonographische Kriterien zur Bestimmung von Stenosierungsgraden an der A. carotis interna. *Ultraschall in der Medizin*. 1986;7(02):70-5.

75. Duckheim M, Gaebler M, Mizera L, Schreieck J, Poli S, Ziemann U, et al. Deceleration capacity for rapid risk stratification in patients suffering from acute

- ischemic stroke: A prospective exploratory pilot study. *Medicine*. 2021;100(13):e25333.
76. Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, et al. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 2006;364:423-34.
 77. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
 78. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-202.
 79. Efron B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Breakthroughs in statistics*: Springer; 1992. p. 569-93.
 80. Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in medicine*. 2008;27(2):157-72.
 81. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *New England Journal of Medicine*. 1971;285(16):877-83.
 82. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circulation Research*. 1973;32(2):215-20.
 83. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*. 1992;85(1 Suppl):I77-91.
 84. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *The New England journal of medicine*. 1976;294(21):1165-70.
 85. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78(4):969-79.
 86. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation*. 1982;66(4):874-80.
 87. Malik M. Heart Rate Variability. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1996;1(2):151-81.
 88. Victor RG, Leimbach WN, Seals DR, Wallin BG, Mark AL. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*. 1987;9(5):429-36.
 89. Barron SA, Rogovski Ze, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke*. 1994;25(1):113-6.
 90. Naver HK, Blomstrand C, Wallin BG. Reduced heart rate variability after right-sided stroke. *Stroke*. 1996;27(2):247-51.
 91. Klingelhöfer J, Sander D. Cardiovascular consequences of clinical stroke. *Bailliere's clinical neurology*. 1997;6(2):309.
 92. Korpelainen JT, Sotaniemi KsA, Huikuri HV, Myllylä VV. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke*. 1996;27(11):2059-63.
 93. Hiltz MJ, Moeller S, Akhundova A, Marthol H, Pauli E, De Fina P, et al. High NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control. *Stroke*. 2011;42(6):1528-33.

94. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2008;105(26):467.
95. Tian MJ, Tayal AH, Schlenk EA. Predictors of poor hospital discharge outcome in acute stroke due to atrial fibrillation. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2015;47(1):20-6.
96. Jo K, Bajgur SS, Kim H, Choi HA, Huh P-W, Lee K. A simple prediction score system for malignant brain edema progression in large hemispheric infarction. *PloS one*. 2017;12(2):e0171425.
97. Mittal SH, Goel D. Mortality in ischemic stroke score: A predictive score of mortality for acute ischemic stroke. *Brain circulation*. 2017;3(1):29.
98. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020;323(18):1775-6.
99. Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clinical and experimental rheumatology*. 2000;18(4; SUPP/20):S-49.
100. Buckley RF, Waller M, Masters CL, Dobson A. To What Extent Does Age at Death Account for Sex Differences in Rates of Mortality From Alzheimer Disease? *American Journal of Epidemiology*. 2019;188(7):1213-23.
101. Deb B, Prichard DO, Bharucha AE. Constipation and Fecal Incontinence in the Elderly. *Current Gastroenterology Reports*. 2020;22(11):54.
102. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 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 Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(3):267-315.
103. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004;109(19):2302-8.
104. Lasek-Bal A, Kowalewska-Twardela T, Gąsior Z, Warsz-Wianecka A, Haberk M, Puz P, et al. The significance of troponin elevation for the clinical course and outcome of first-ever ischaemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2014;38(3):212-8.
105. Su Y-C, Huang K-F, Yang F-Y, Lin S-K. Elevation of troponin I in acute ischemic stroke. *PeerJ*. 2016;4:e1866.
106. Fan Y, Jiang M, Gong D, Man C, Chen Y. Cardiac troponin for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Bioscience reports*. 2018;38(2).
107. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovascular diseases*. 2009;28(3):220-6.
108. Barber M, Morton J, Macfarlane P, Barlow N, Roditi G, Stott D. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2007;23(4):260-6.
109. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland. 2016.

110. Barthel P, Bauer A, Müller A, Junk N, Huster KM, Ulm K, et al. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. *Diabetes care*. 2011;34(8):1833-7.
111. Wong AA, Read SJ. Early changes in physiological variables after stroke. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2008;11(4):207.
112. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1987;59(4):256-62.
113. Barrett-Connor E. Gender differences and disparities in all-cause and coronary heart disease mortality: epidemiological aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(4):481-500.
114. Lawesson SS, Alfredsson J, Fredrikson M, Swahn E. A gender perspective on short-and long term mortality in ST-elevation myocardial infarction—a report from the SWEDEHEART register. *International journal of cardiology*. 2013;168(2):1041-7.
115. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV, et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(7):671-82.
116. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(4):226-32.
117. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ, Gore JM, French WJ, et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Archives of internal medicine*. 1998;158(9):981-8.
118. White H, Barbash G, Modan M, Simes J, Diaz R, Hampton J, et al. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke. *The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Study*. *Circulation*. 1993;88(5):2097-103.
119. Glader E-L, Stegmayr B, Norrving B, Terént A, Hulter-Åsberg K, Wester P-O, et al. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke*. 2003;34(8):1970-5.
120. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*. 2012;109(16):293.
121. Association DwtscotEHR, Surgery EbtEAfC-T, Members ATF, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429.
122. Levy F, Garayalde E, Quere JP, lanetta-Peltier M, Peltier M, Tribouilloy C. Prognostic value of preoperative atrial fibrillation in patients with aortic stenosis and low ejection fraction having aortic valve replacement. *The American journal of cardiology*. 2006;98(6):809-11.
123. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebø AB, Nienaber CA, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic

- aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *International journal of cardiology*. 2013;166(1):72-6.
124. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66.
125. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. A systematic review. 2007;69(6):546-54.
126. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
127. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WE, Shroyer ALW, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(3):885-92.
128. Kirsch M, Zahn P, Happel D, Gries A. Interdisziplinäre Notaufnahme—Schlüssel zum Erfolg? *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2014;109(6):422-8.
129. Behringer W, Dodt C, Födisch M, Laggner A. Die ersten Stunden entscheiden. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2009;46(4):235-8.
130. Flintrop J. Auswirkungen der DRG-Einführung: Die ökonomische Logik wird zum Maß der Dinge. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006;103(46 S A):3082.
131. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*. 2006;37(5):1179-83.

11 Veröffentlichung

Teile der Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Duckheim M, Gaebler M, Mizera L, Schreieck J, Poli S, Ziemann U, Gawaz M, Meyer-Zuern CS, Eick C. Deceleration capacity for rapid risk stratification in patients suffering from acute ischemic stroke: A prospective exploratory pilot study. *Medicine* 2021;100:13(e25333). 02. April 2021

12 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. Meinrad Gawaz durchgeführt. Dr. Christian Eick und Dr. Martin Duckheim haben die Studie konzipiert und betreut.

In Zusammenarbeit und nach Einweisung durch Dr. Christian Eick führte ich die Prozessierung der Langzeit-EKGs durch und berechnete unter Supervision die DC. Die statistische Auswertung sowie die Endpunktanalyse erfolgte unter Aufsicht von Dr. Martin Duckheim und Dr. Christian Eick durch mich.

Meine Hauptaufgabe bestand aus der eigenständigen Recherche und Prozessierung der Patientendaten. Die Erarbeitung der Daten im Statistikprogramm erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere hiermit, die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und eigenhändig verfasst zu haben und keine weiteren als die angegebenen Quellen verwendet zu haben. Alle wörtlichen Übernahmen wurden auch als solche gekennzeichnet.

13 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Meinrad Gawaz für die Möglichkeit zur Mitarbeit innerhalb seiner Arbeitsgruppe und die Überlassung des Themas.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. Martin Duckheim danken, der mich stets mit viel Geduld und jederzeit mit einem offenen Ohr betreute.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Christian Eick für die Koordination und Supervision während der Datenverarbeitung.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Mutter für das Korrekturlesen und für die immer vorhandene Unterstützung.