

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

**Prädiktion der 180-Tagesmortalität von Patienten
mit thorakalen Beschwerden mittels
Herzfrequenzvariabilitätsparametern**

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

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

vorgelegt von

Klumpp, Naëmi Maria geb. Fuhrmann

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Meyer-Zürn

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. C. Schlensak

Tag der Disputation: 27.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Thorakale Beschwerden in der Notaufnahme	7
1.2 Der GRACE-Risk-Score.....	8
1.3 Kardiale autonome Funktionsparameter	12
1.3.1 Das autonome Nervensystem.....	12
1.3.2 Die Herzfrequenzvariabilität	13
1.3.3 Die Dezelerationskapazität des Herzens	18
1.3.4 Das „Phase-rectified signal averaging“-Verfahren (PRSA)	20
1.4 Fragestellung der Arbeit.....	23
2 Material und Methoden.....	24
2.1 Studienpopulation und Nachverfolgung	24
2.2 Bestimmung der kardialen autonomen Funktionsparameter.....	27
2.2.1 Automatisierte Biosignalanalyse	27
2.2.2 Bestimmung der Dezelerationskapazität mittels PRSA.....	27
2.2.3 Bestimmung von Standard- und komplexen Maßen der Herzfrequenzvariabilität	28
2.3 Bestimmung des GRACE-Scores sowie konventioneller Risikoparameter	29
2.4 Statistische Analyse	29
3 Ergebnisse.....	31

3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	31
3.2	Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen	34
3.3	C-Statistik des GRACE-Scores und der Herzfrequenzvariabilitätsparameter	37
3.4	Cox-Regressions-Analyse der Dezelerationskapazität und der Parameter des GRACE-Scores bezüglich der 180-Tagesmortalität	40
3.5	Kumulative Mortalitätsrate in Abhängigkeit der Dezelerationskapazität...	42
4	Diskussion	47
4.1	Die Herzfrequenzvariabilitätsparameter und die Dezelerationskapazität.....	47
4.2	Der GRACE-Score und die Kombination mit der Dezelerationskapazität.....	49
4.3	Limitationen der Studie	53
4.4	Klinische Anwendung.....	56
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	60
7	Erklärung zum Eigenanteil	67
8	Veröffentlichungen	68

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Acceleration Capacity (Akzelerationskapazität)
ACS	Acute Coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ANS	Autonomes Nervensystem
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
bzw.	beziehungsweise
CPU	Chest Pain Unit
DC	Deceleration capacity (Dezelerationskapazität)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
GRACE-Risk-Score	Global Registry of Acute Coronary Events-Risk-Score
HF	High Frequency (Hohe Frequenz)
HR	Hazard Ratio
HRV	Heart rate variability (Herzfrequenzvariabilität)
HRVTI	Heart rate variability triangular Index
hs-Troponin	high sensitive (hochsensitives) Troponin
Hz	Hertz
IAP	Instabile Angina pectoris
ICD	Implantable cardioverter defibrillator (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
KI	Konfidenzintervall

LF	Low Frequency (niedrige Frequenz)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
MSE	Multiscale Entropy
mV	Millivolt
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NN-Interval	Normal-to-Normal Interval
NRI	Net Reclassification Improvement
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane koronare Intervention)
PRSA	Phase-rectified signal averaging
RMSSD	Root mean square of successive differences of all normal-to-normal Intervals
ROC	Receiver operating characteristics
SampEN	Sample Entropy
SDNN	Standard deviation of all normal-to-normal intervals (Standardabweichung aller RR-Intervalle)
STEMI	ST-Elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Punkteverteilung der einzelnen Parameter des GRACE-Risk-Scores	11
Tabelle 2: Auswertung der Punktschme des GRACE-Risk-Scores	11
Tabelle 3: Patientencharakterisierung und demografische Daten	32
Tabelle 4: Medizinische Vorgeschichte und kardiovaskuläre Risikofaktoren....	32
Tabelle 5: Ursachen der thorakalen Beschwerden	33
Tabelle 6: Weiterführende Behandlung und Erreichen des Endpunkts (Tod innerhalb von 180 Tagen).....	33
Tabelle 7: Vergleich der Patienten-Charakteristika der Überlebenden und innerhalb 180 Tagen Verstorbenen	35
Tabelle 8: Vergleich des GRACE-Scores und der HRV-Parameter der Überlebenden und innerhalb 180 Tagen Verstorbenen.....	36
Tabelle 9: C-Statistik des GRACE-Scores und der HRV-Parameter	37
Tabelle 10: Uni- und multivariate Regressionsanalyse zur Analyse der Vorhersagekraft bezüglich des Endpunktes (Tod innerhalb von 180 Tagen)	41
Tabelle 11: Sensitivität und positiv prädiktiver Wert in Hochrisikogruppen für die Vorhersage der 180-Tagesmortalität	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ermittlung der DC mittels PRSA (Phase-rectified signal averaging)	22
Abbildung 2: Darstellung des Studienkollektives	26
Abbildung 3: ROC-Kurve für die Vorhersagekraft bezüglich des Endpunktes (Tod innerhalb von 180 Tagen) der DC.	38
Abbildung 4: Vergleich der ROC-Kurven für die Vorhersagekraft bezüglich des Endpunktes (Tod innerhalb von 180 Tagen) des GRACE-Scores sowie einer Kombination von GRACE-Score mit der Dezelerationskapazität	39
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven der kumulativen Mortalitätsrate innerhalb von 180 Tagen abhängig der DC-Risikogruppe.....	43
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Mortalitätsrate von Patienten mit einem GRACE-Score von < 140 Punkten innerhalb von 180 Tagen abhängig ihrer DC-Risikogruppe.	44
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Mortalitätsrate von Patienten mit einem GRACE-Score von \geq 140 Punkten innerhalb von 180 Tagen abhängig ihrer DC-Risikogruppe	45

1 Einleitung

1.1 Thorakale Beschwerden in der Notaufnahme

Thorakale Beschwerden sind eines der häufigsten Symptome bei Patienten, die in der internistischen Notaufnahme vorstellig werden. In Deutschland gibt es bisher keine statistische Auswertung des Patientenaufkommens oder der Vorstellungsründe und Symptome in der Notaufnahme. Das statistische Bundesamt erfasst lediglich die Entlassdiagnosen. (1) In US-amerikanischen Statistiken stellen thorakale Beschwerden jedoch einen der Hauptgründe für eine Vorstellung in der Notaufnahme dar. (2, 3)

Die Gründe für die Symptome reichen von harmlosen muskuloskelettalen Ursachen bis hin zu ernsthaften und schwerwiegenden Erkrankungen wie einem Myokardinfarkt oder einer Lungenarterienembolie.

Aus diesem Grund ist eine schnelle Einschätzung der Patienten mit thorakalen Beschwerden bezüglich ihres Mortalitätsrisikos essentiell, um bei den gefährdeten Patienten eine rasche Einleitung der geeigneten Diagnostik und Therapie zu erreichen.

Eine der schwerwiegendsten Ursachen für thorakale Beschwerden ist das akute Koronarsyndrom (acute coronary syndrome, ACS). Gleichzeitig jedoch zeigt das ACS eine sehr heterogene Klinik und äußerst variable Verläufe in Schweregrad und Dynamik. (4, 5)

Unter dem Begriff ACS werden drei Krankheitsbilder zusammengefasst:

Der STEMI (ST-Elevation myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt), der per Definition durch eine ST-Segment-Hebung im EKG und ein positives kardiales Troponin (I oder T) gekennzeichnet ist; der NSTEMI (Non-ST-Elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungsinfarkt), bei dem zwar ein positives Troponin gemessen wird, aber keine ST-Hebungen zu beobachten sind und die instabile Angina pectoris (IAP), welche weder ein erhöhtes Troponin, noch eine ST-Hebung beinhaltet. Im Vergleich zu den beiden Myokardinfarkt-Krankheitsbildern kommt es bei der instabilen Angina pectoris zwar zu einer

myokardialen Ischämie, aber nicht zu einer Nekrose des Herzmuskels, wodurch auch keine Myozyten zugrunde gehen. (4, 6-8)

In den letzten Jahren wurde das Konzept der „Chest Pain Unit“ (CPU) verstärkt in deutschen Krankenhäusern eingeführt und hat sich im Bereich der internistischen Notaufnahmen etabliert. Chest Pain Units sind Diagnostik- und Behandlungseinheiten in Krankenhäusern, in denen unklare akute thorakale Beschwerden zielgerichtet und möglichst ohne Verzögerung abgeklärt und die Patienten bei Bedarf einer raschen und leitliniengerechten Therapie zugeführt werden können. Sie dienen vor allem dazu, Patienten mit Myokardinfarkt rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Daher müssen sie die räumlichen, apparativen und personellen Voraussetzungen, wie beispielsweise einem Herzkatheterlabor mit ständiger Verfügbarkeit, erfüllen. (9)

In Studien konnte gezeigt werden, dass CPUs regulären Notaufnahmen in Bezug auf die Infarktmortalität signifikant überlegen sind. (10-12)

Ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen anhand eines festen Algorithmus stellt eine sinnvolle Strategie dar, um mit minimalster Verzögerung schwerwiegende und lebensbedrohliche Ursachen für thorakale Beschwerden zu erkennen und zu behandeln.

1.2 Der GRACE-Risk-Score

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Risikoscores entwickelt, um zu einer raschen Risikoeinschätzung bei Patienten mit thorakalen Beschwerden und speziell mit akutem Koronarsyndrom zu gelangen. Auch in der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2020 wird die Anwendung von Risikoscores bei Verdacht auf ein ACS empfohlen. (13)

Der GRACE-Risk-Score (Global Registry of Acute Coronary Events) wurde im Rahmen einer multinationalen prospektiven Beobachtungsstudie entwickelt, in der epidemiologische und demografische Daten sowie unterschiedliche Be-

handlungsstrategien und das Outcome eines internationalen Patientenkollektives erfasst wurden. (14) Der initiale GRACE-Risk-Score war gedacht zur Abschätzung des intrahospitalen Risikos. (14-16)

Hierfür wurden im Zeitraum von 1999 bis 2001 die Daten von über 11.000 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom aus 14 Ländern gesammelt. Hieraus wurden die entsprechenden Parameter auf ihre prognostische Aussagekraft hin analysiert und die relevantesten in den GRACE-Score übernommen. (14)

Dieser Score ermöglicht eine rasche Risikoeinschätzung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, um daraus geeignete Behandlungsstrategien abzuleiten. (13, 14, 16)

Er berechnet sich aus folgenden Parametern:

Alter, Killip-Klassifikation, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, ST-Strecken-Veränderung, Herzstillstand bei Aufnahme, Serum-Kreatinin und initial erhöhte Herzenzyme.

Die Killip-Klassifikation ermöglicht die klinische Einschätzung einer Herzinsuffizienz. Die Einteilung erfolgt in vier Klassen, von Klasse I – keine Symptome oder klinische Hinweise einer Herzinsuffizienz bis Klasse IV – kardiogener Schock. (17, 18)

Jede dieser Variablen kann als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei einem ACS betrachtet werden. (14, 15)

In jeder der Kategorien kann eine bestimmte Anzahl an Punkten erreicht werden, abhängig des jeweiligen Einflusses auf die Mortalität. Die Endsumme korreliert mit der intrahospitalen Mortalität. (14) Die Kategorien mit der entsprechenden Punkteverteilung sind in **Tabelle 1** dargestellt. **Tabelle 2** zeigt das der Punktezahl entsprechende intrahospitale Mortalitätsrisiko.

In mehreren Studien und Metaanalysen hat der GRACE-Score im Vergleich zu anderen Risiko-Scores (u.a. dem TIMI-Score) eine bessere Vorhersagekraft v.a. bei einem NSTEMI, sowohl in Bezug auf die intrahospitale als auch auf die 180-Tagesmortalität gezeigt. (19-22)

Zudem konnte gezeigt werden, dass der GRACE-Score auch als Risikomodell für die 180-Tages-Mortalität und sogar zur Risikoprädiktion über mehrere Jahre angewandt werden kann. (15, 22-24) Auch scheinen ACS-Patienten mit einem hohen GRACE-Score von über 140 Punkten von einer frühzeitigen Koronarintervention zu profitieren. (25, 26)

In den letzten Jahren wurde der GRACE-Score zum „GRACE 2.0“ weiterentwickelt. (27) Dieser stützt sich nicht mehr auf ein Punktesystem, sondern errechnet direkt das kumulative Risiko und kann auch in der klinischen Praxis einfach online oder über eine entsprechende mobile Anwendung angewandt werden. Er erlaubt zudem explizit eine Risikoeinteilung der Patienten bezüglich des intrahospitalen Mortalitätsrisikos sowie des Risikos innerhalb von 180 Tagen, einem Jahr und drei Jahren zu versterben. Des Weiteren kann der kombinierte Endpunkt innerhalb von 6 Monaten zu versterben oder einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, errechnet werden. (27)

In der aktuellsten ESC-Leitlinie (European Society of Cardiology) zum NSTEMI aus dem Jahr 2020 wird der GRACE-Risk-Score weiterhin als Score zur Risikostratifizierung empfohlen.(13) Ebenfalls in der letzten Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) aus dem Jahr 2016, die sich auf die ESC-Leitlinie stützt, erhält die Anwendung dieses Scores den Empfehlungsgrad IB. (28)

Tabelle 1: Punkteverteilung der einzelnen Parameter des GRACE-Risk-Scores
(modifiziert nach (14))

Killip-Klassifikation	Punkte	Systolischer Blutdruck [mmHg]	Punkte	Herzfrequenz [Schläge/min]	Punkte
I	0	≤ 80	58	≤ 50	0
II	20	80 - 99	53	50 - 69	3
III	39	100 - 119	43	70 - 89	9
IV	59	120 - 139	34	90 - 109	15
		140 - 159	24	110 - 149	24
		160 - 199	10	150 - 199	38
		≥ 200	0	≥ 200	46

Alter [Jahre]	Punkte	Kreatinin [mg/dl]	Punkte	Andere Risikofaktoren	Punkte
≤ 30	0	0 - 0,39	1	Herzstillstand bei Einlieferung	39
30 - 39	8	0,40 - 0,79	4		
40 - 49	25	0,80 - 1,19	7		
50 - 59	41	1,20 - 1,59	10	ST-Strecken-Hebungen	28
60 - 69	58	1,60 - 1,99	13		
70 - 79	75	2,00 - 3,99	21		
80 - 89	91	≥ 4,0	28	Erhöhte kardiale Herzenzyme (hs-Troponin empfohlen)	14
≥ 90	100				

Tabelle 2: Auswertung der Punktsumme des GRACE-Risk-Scores

Das intrahospitale Mortalitätsrisiko ergibt sich in Abhängigkeit der errechneten Gesamtpunktzahl (modifiziert nach (14))

Gesamtpunktzahl	≤60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
Wahrscheinlichkeit der intrahospitalen Mortalität [%]	≤0,2	0,3	0,4	0,6	0,8	1,1	1,6	2,1	2,9	3,9
	160	170	180	190	200	210	220	230	240	≥250
	5,4	7,3	9,8	13	18	23	29	36	44	≥52

1.3 Kardiale autonome Funktionsparameter

1.3.1 Das autonome Nervensystem

Das autonome oder auch vegetative Nervensystem verbindet als integriertes neuronales Netzwerk alle wichtigen Organsysteme miteinander. Es entzieht sich weitestgehend willkürlicher Kontrolle und steuert unbewusst lebenswichtige Funktionen wie Atmung, Herzschlag und Stoffwechsel und innerviert glatte Muskulatur und Drüsen. (29)

Man unterteilt das autonome Nervensystem (ANS) in der Peripherie in den Sympathikus, den Parasympathikus und das enterische Nervensystem des Magen-Darm-Trakts. (30, 31)

Während der Sympathikus vor allem in Stresssituationen aktiv ist und leistungssteigernd (ergotrop, „fight or flight“) wirkt, ist der Parasympathikus vor allem in Ruhe aktiv, dient der Regeneration und baut Reserven auf (trophotrop, „rest and digest“).

Daher werden Sympathikus und Parasympathikus meist als Gegenspieler betrachtet, welche aber synergistisch arbeiten. Auf diese Weise ermöglichen sie ein Anpassen des Organismus an sowohl exogene als auch endogene Einflüsse und Veränderungen. (31) Kommt es beispielsweise zu einem schwerwiegenden Schaden eines der Organsysteme in diesem Netzwerk, führt dies zu einer weitläufigen Beeinträchtigung im funktionellen Status und Zusammenspiel des autonomen Nervensystems.

Am Herzen steigert der Sympathikus mittels seines Transmitters Noradrenalin die Herzfrequenz (positiv chronotrop) und die systolische Herzmuskelkontraktion (positiv inotrop) und beschleunigt die Überleitung am AV-Knoten (positiv dromotrop).

Der Parasympathikus hingegen wirkt über den Nervus vagus mittels seines Botenstoffes Acetylcholin negativ chronotrop, inotrop und dromotrop. Er bewirkt

ein Absinken der Herzfrequenz, vermindert die systolische Herzmuskelkontraktion und verlangsamt die Überleitung am AV-Knoten. (31, 32)

Unter physiologischen Umständen wird die Herzfrequenz durch den Sinusknoten vorgegeben, welcher unter anderem durch parasymphatische (vagale) und sympathische Efferenzen moduliert wird.

Obwohl vagale und sympathische Nerven gegensätzlich chronotrop wirken, sind sie in ihrem Effekt nicht symmetrisch. Das vagale System ist in der Lage mit einer kürzeren Latenz zu reagieren und die Herzfrequenz schneller zu beeinflussen als sympathische Fasern. Aufgrund des schnelleren Anflutens und hohen Umsatzes seines Transmitters Acetylcholin kann der Parasympathikus daher die Herzfrequenz bereits auf der Basis des Abstands einzelner Herzschläge beeinflussen. Somit ist durch das vagale System eine raschere und dynamischere Reaktion der Herzfrequenz auf innere und äußere Einflüsse möglich. (33, 34)

1.3.2 Die Herzfrequenzvariabilität

Im Rahmen eines Routine-Elektrokardiogramms kann die autonome Modulation des Sinusknotens mittels der Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability, HRV) auf nichtinvasive Weise ermittelt werden. (35)

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) ist eine Messgröße für die autonome Funktion des Herzens bzw. die autonome Modulation durch den Sinusknoten.

Physiologisch ist sie definiert als die Schwankungen bzw. Schwankungsbreite der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag über einen gewissen Zeitraum. Diese Variabilität ermöglicht eine rasche Anpassung an innere und äußere Einflüsse. (35)

Im EKG ist dies als die Variation der Abstände der einzelnen R-Zacken zueinander zu erkennen. Diese Schlag-zu-Schlag-Abstände werden als RR-Intervalle oder auch Normal-to-Normal Interval (Normal-zu-Normal Intervall, NNI) bezeichnet.

Beeinflusst wird die HRV durch vagale und sympathische Modulation, wobei vor allem die vagale Aktivität von prognostischer Relevanz ist. (36-39)

Wie auch das autonome Nervensystem und die autonomen Funktionen wird die HRV durch zahlreiche physiologische Faktoren, wie beispielsweise dem Alter (40), Geschlecht (41), Tageszeit (42, 43), körperliche und psychische Belastung (44) sowie zahlreiche Medikamente (bspw. Betablocker (41)) beeinflusst.

Man geht zudem davon aus, dass über die HRV Rückschlüsse auf den aktuellen Status des vegetativen Nervensystems und damit auch über den Gesamtzustand des Organismus gezogen werden können. (35) Eine große HRV und damit eine große Schwankungsbreite und Anpassungsfähigkeit des vegetativen Nervensystems sprechen also für einen besseren Gesamtzustand des Organismus, während eine verringerte HRV für einen schlechteren Zustand sprechen. (45, 46)

Es konnte gezeigt werden, dass vor allem eine verringerte vagale Aktivität nach einem Myokardinfarkt und anderen kardialen Erkrankungen, wie einer Herzinsuffizienz, in einer reduzierten HRV resultiert und mit einer damit erhöhten Mortalität einhergeht. (36, 46, 47)

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine reduzierte HRV vor allem bei kardialen Erkrankungen einen signifikanten prognostischen Faktor darstellt (35, 36, 45-47), aber auch für verschiedene andere Erkrankungen wie Schlaganfall (48), Sepsis (49, 50), chronische obstruktive Lungenerkrankung (51), Nierenversagen (52) und selbst bei Traumapatienten (53, 54) angewandt werden kann. Neuere Studien zeigen ebenfalls den Einsatz als prognostischen Marker zur Risikoabschätzung bei Pneumonie (55), Synkopen (56) oder sogar Malignomen (57).

Die Aussagekraft der HRV in der praktischen Anwendung ist allerdings begrenzt, da ihre Bestimmung durch Störgeräusche und Bewegungsartefakte im EKG sehr störanfällig ist. Eine automatisierte und verlässliche Erhebung der HRV, insbesondere unter normalen klinischen Bedingungen, wie sie in der Notaufnahme herrschen, wird dadurch erschwert.

Innerhalb der letzten Jahrzehnte wurden daher zahlreiche Messmethoden und neue, robustere Parameter der HRV entwickelt und auf ihre Aussagekraft und ihren Nutzen hin untersucht.

Man unterscheidet für die HRV zwischen zeitbasierten („Time domain“), frequenzbasierten („frequency domain“) und komplexen (nicht-linearen) Parametern.

Im Folgenden werden die Parameter beschrieben, welche in dieser Arbeit verwendet wurden.

Zeitbasierte HRV-Parameter (Time domain):

Zeitbasierte Parameter der HRV basieren auf der Analyse der Abstände der einzelnen Herzschläge, was den Abständen der R-Zacken im EKG entspricht. Mit dieser Methode ist es möglich, Veränderungen der Herzfrequenz mittels Analyse einer kontinuierlichen Sequenz von RR-Intervallen zu ermitteln und hieraus Mittelwerte und Standardabweichungen zu errechnen. Weiterhin können diese Parameter mittels statistischer und geometrischer Methoden berechnet werden.

Zeitbasierte Parameter scheinen sich besser für die Auswertung längerer EKG-Aufnahmen zu eignen als frequenzbasierte Parameter. (35)

- Standard deviation of all normal-to-normal intervals (SDNN):

Die Standardabweichung aller RR-Intervalle im Messbereich ist eine statistische zeitbasierte Größe in der Einheit Millisekunden (ms). Sie wird aus einer Sequenz aufeinanderfolgender RR-Intervalle berechnet und entspricht den periodischen Komponenten, die für die Variabilität während der Aufnahmeperiode verantwortlich sind. Sie zeigt die totale Variabilität und ermöglicht somit eine Abschätzung der gesamten HRV. (35) Die SDNN ist der am häufigsten verwendete klassische Parameter der HRV. (58)

Allerdings ist mit ihr keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Fakto-

ren, welche die HRV beeinflussen möglich. (35, 59) Zudem ist sie abhängig von der Aufnahmedauer und daher bei Aufzeichnungen unterschiedlicher Länge nicht miteinander vergleichbar. Klassischerweise erfolgt die Berechnung der SDNN aus einem 24h-EKG.

Eine reduzierte SDNN geht mit einer erhöhten Mortalität einher. (35, 60)

- Root mean square of successive differences of all normal-to-normal intervals (RMSSD):

Die „Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden NN-Intervallen“ ist ebenfalls eine Größe in der Einheit Millisekunde. Sie kann als durchschnittliche Intervalländerung zwischen den Schlägen verstanden werden. (58) Diese gilt als Marker für die Kurzzeitvariabilität aufeinanderfolgender RR-Intervalle und lässt vor allem auf die vagale Aktivität schließen. (35)

- Heart rate variability triangular index (HRVTI):

Bei dem HRVTI handelt es sich um eine einheitslose geometrische Messgröße. Er entspricht dem Integral der Dichteverteilung eines RR-Intervall-Histogramms geteilt durch das Maximum. Hierfür wird die Häufigkeit der Dauer der einzelnen RR-Abstände graphisch dargestellt und die Gesamtheit (Integral) aller RR-Intervalle durch die Anzahl der häufigsten RR-Intervall-Länge geteilt. Auch mit diesem zeitbasierten Parameter kann die gesamte HRV abgeschätzt werden. (35)

Frequenzbasierte HRV-Parameter (Frequency domain):

Bei den frequenzbasierten Parametern erfolgt eine Zerlegung des Signals in seine einzelnen Frequenzbereiche mittels Spektralanalyse. (61) Hiermit können zeitliche Signale in ihre Frequenzanteile zerlegt und Periodizitäten aus den vorhandenen Daten ausgewertet und quantifiziert werden. Zur Bestimmung dieser

Parameter sind auch kürzere EKG-Aufnahmen ausreichend. (35, 58) Die frequenzbasierten Parameter sind jedoch recht störanfällig und verlangen eine EKG-Aufnahme unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen. (62)

- High Frequency Domain (HF):

Der hochfrequente Bereich beinhaltet Frequenzen von 0,15 - 0,4 Hz mit einer Zentralfrequenz von ca. 0,25 Hz. In dieser Bandbreite liegen also Schwankungen der Herzfrequenz zwischen 2,5 Sekunden und 6,6 Sekunden Dauer. Schwankungen in diesem Bereich unterliegen vor allem Einflüssen durch die Atmung im Sinne der respiratorischen Arrhythmie und gelten als Marker für die vagale Modulation. (61, 63-65)

- Low Frequency Domain (LF):

Im niederfrequenten Bereich befinden sich Frequenzen von 0,04 - 0,15 Hz mit einer Zentralfrequenz von etwa 0,1 Hz. Hier liegt die Periodik der Herzfrequenz zwischen 6,6 Sekunden und 25 Sekunden. Sie wird vor allem über vasomotorische Aktivität beeinflusst und stellt sowohl die parasympathische als auch die sympathische Modulation dar, wobei der sympathische Einfluss zu überwiegen scheint. (63, 66)

Daneben gibt es zudem die Very-low-Frequency-Bereiche und bei längeren EKG-Aufnahmen (24-h-EKG) die Ultra-low Frequency-Bereiche. (35)

Komplexe nicht-lineare HRV-Parameter:

- Sample Entropy (SampEN)

Die Entropie ist eine Messgröße für die Unregelmäßigkeit und Fluktuation eines Signals, beispielsweise der Herzfrequenz. Auf den Organismus bezogen stellt sie ein Maß für die Dynamik und Anpassungsfähigkeit des Systems dar. (67)

Maximale Entropie herrscht in einem vollständig zufälligen System. Die Sample Entropy ist eine Messgröße für die Entropie. Je unregelmäßiger ein Signal ist, umso höher ist die Sample Entropy. (68) Eine größere Symmetrie bzw. Regelmäßigkeit beispielsweise bei der HRV zeigt sich mit zunehmendem Alter, aber auch bei pathologischen Zuständen, wie zum Beispiel einer Herzinsuffizienz. (67)

- Multiscale Entropy (MSE)

Ebenso wie die SampEn ist auch die Multiscale Entropy eine Messgröße für die Entropie, also Unregelmäßigkeit eines Systems. Eine zunehmende Entropie ist jedoch nicht automatisch mit einer Zunahme an Komplexität verbunden. Prinzipiell äußern sich pathologische Zustände in einer größeren Regelmäßigkeit, also erniedrigter Entropie. (69) Komplexe Zeitserien weisen typischerweise eine hohe Unregelmäßigkeit auf, jedoch bedeutet dies im Umkehrschluss nicht, dass alle unregelmäßigen Zeitserien komplex sind. (70) So sind bestimmte Erkrankungen, bspw. Vorhofflimmern, durch eine größere Unregelmäßigkeit charakterisiert, sodass bestimmte Entropie-Algorithmen hierfür eine erhöhte Entropie berechnen. Die MSE stellt daher eine Weiterentwicklung dessen dar, indem sie ebenfalls die Komplexität eines physiologischen Signals darstellt. (69) So führen sowohl zunehmendes Alter als auch verschiedene pathologische Zustände zu einem Verlust an Komplexität eines Signals. (70)

1.3.3 Die Dezelerationskapazität des Herzens

Zahlreiche Studien zeigen, dass insbesondere die Abnahme der parasympathischen Aktivität mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet ist. (37-39, 71-73)

Eine verstärkte sympathische bzw. eine verringerte parasympathische Aktivität scheinen beispielsweise nach einer myokardialen Ischämie das Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern und damit auch das Mortalitätsrisiko zu erhöhen. (37, 46, 74, 75)

Die Dezelerationskapazität (Deceleration capacity, DC) ist ein ganzheitliches Maß für alle dezelerationsassoziierten periodischen Bestandteile der HRV unabhängig ihrer Frequenz. Sie entspricht also einer Dezeleration bzw. Entschleunigung der Herzfrequenz und stellt somit alle auf den Sinusknoten verlangsamend wirkenden Mechanismen dar. (36, 45)

Auch sie wird als autonomer Parameter beeinflusst durch Veränderungen des vagalen, sympathischen, vaskulären und humoralen Systems. Allerdings konnte gezeigt werden, dass sie als unabhängiger prognostischer Parameter in ihrer Vorhersagekraft bei Patienten nach einem Myokardinfarkt anderen etablierten HRV-Indices und auch klinischen Parametern, wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), überlegen ist. (36, 76).

Neben der Dezelerationskapazität gibt es auch die Akzelerationskapazität (Acceleration Capacity, AC), welche für eine Beschleunigung der Herzfrequenz von einem Schlag auf dem nächsten steht und vor allem durch den Sympathikus beeinflusst wird. Da die DC der AC jedoch in der Risikoprädiktion überlegen ist (36) und für diese Arbeit auch nicht bestimmt wurde, wird an dieser Stelle nicht weiter auf sie eingegangen.

Anhand der DC lassen sich Patienten in Risikokategorien einteilen (36):

0 = niedriges Risiko ($> 4,5$ ms)

1 = mittleres Risiko (2,6 - 4,5 ms)

2 = hohes Risiko ($\leq 2,5$ ms)

Eine niedrigere DC und damit eine höhere Risikokategorie geht entsprechend mit einer erhöhten Mortalität einher.

Ein großer Vorteil im Vergleich zu anderen Parametern der HRV ist, dass aufgrund des zugrundeliegenden Signalprozessierungs-Algorithmus die DC weniger anfällig bezüglich Bewegungsartefakten und Störgeräuschen ist. Sie ist daher vorteilhafter zur Messung biologischer Signale wie beispielsweise in einer Notaufnahme, wo keine idealisierten und kontrollierten Bedingungen gewähr-

leistet sind. (36, 77)

Auch konnte gezeigt werden, dass die DC aus kurzen, wenige Minuten dauernden EKG-Aufnahmen errechnet werden kann, sodass eine Anwendung in der Notaufnahme bzw. Chest Pain Unit über Überwachungsmonitore möglich ist. (76, 77)

1.3.4 Das „Phase-rectified signal averaging“-Verfahren (PRSA)

Das „Phase-rectified signal averaging“ (PRSA; „Signal-Gleichrichtungsverfahren“) ist eine Technik zur Signalprozessierung, um die Sequenzen der RR-Intervalle zu bearbeiten. Mittels dieses Verfahrens können aus komplexen Zeitserien, die auch Rauschen, Störgeräusche und Artefakte enthalten, periodische Komponenten herausgefiltert werden, während die nicht-periodischen Anteile eliminiert werden. Durch dieses Verfahren wird aus einer längeren Zeitserie von RR-Intervallen ein kürzeres Signal extrahiert, das kein Hintergrundrauschen und Artefakte, aber dennoch die relevanten periodischen Komponenten enthält. (36, 76, 78)

Im Folgenden wird nur auf die Ermittlung der DC und nicht der AC eingegangen.

Die PRSA-Transformation erfolgt in mehreren Schritten, siehe **Abbildung 1** (modifiziert nach (36)):

Schritt 1: Definition der Ankerpunkte

Für die Bestimmung der DC werden RR-Intervalle, welche länger als ihr Vorintervall sind, als Ankerpunkte definiert (in Abbildung 1 entsprechen diese den schwarzen Punkten $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_n$ etc.), da sie einer Verlangsamung der Herzfrequenz entsprechen. Verlängerungen um mehr als 5 % werden hingegen ausgeschlossen, um Fehler durch Artefakte zu vermeiden. In einem 24h-EKG werden so knapp die Hälfte (ca. 45.000 – 100.000) aller RR-Intervalle zu Ankerpunkten.

Schritt 2: Definition der Segmente

Segmente um die Ankerpunkte werden ausgewählt, welche die jeweiligen Intervalldaten enthalten. Alle Segmente haben die gleiche definierte Länge. Die einzelnen Segmente dürfen sich dabei überlappen.

Schritt 3: Phasengleichrichtung

Die Ankerpunkte werden übereinander gelegt („in Phase gebracht“) und somit die Segmente an den Ankerpunkten ausgerichtet

Schritt 4: Signalmittlung

Die Signale innerhalb der übereinandergelegten Segmente werden gemittelt, wodurch man das PRSA-Signal $X(i)$ erhält. In der untenstehenden Abbildung ist $X(0)$ der Durchschnitt der RR-Intervalle aller Ankerpunkte (graue Linien) und $X(1)$ bzw. $X(-1)$ sind die Durchschnittswerte der RR-Intervalle, die direkt auf den Ankerpunkt folgen bzw. ihm unmittelbar vorangehen (schwarze Linie), etc.

Schritt 5: Quantifizierung der DC

Der zentrale Ausschlag (der Mittelpunkt der Kurvenabweichung) der PRSA-Kurve stellt die durchschnittliche Kapazität des Herzens dar, seine Frequenz von Schlag zu Schlag zu verlangsamen (durchschnittliche DC).

Sie lässt sich durch folgende Formel berechnen:

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

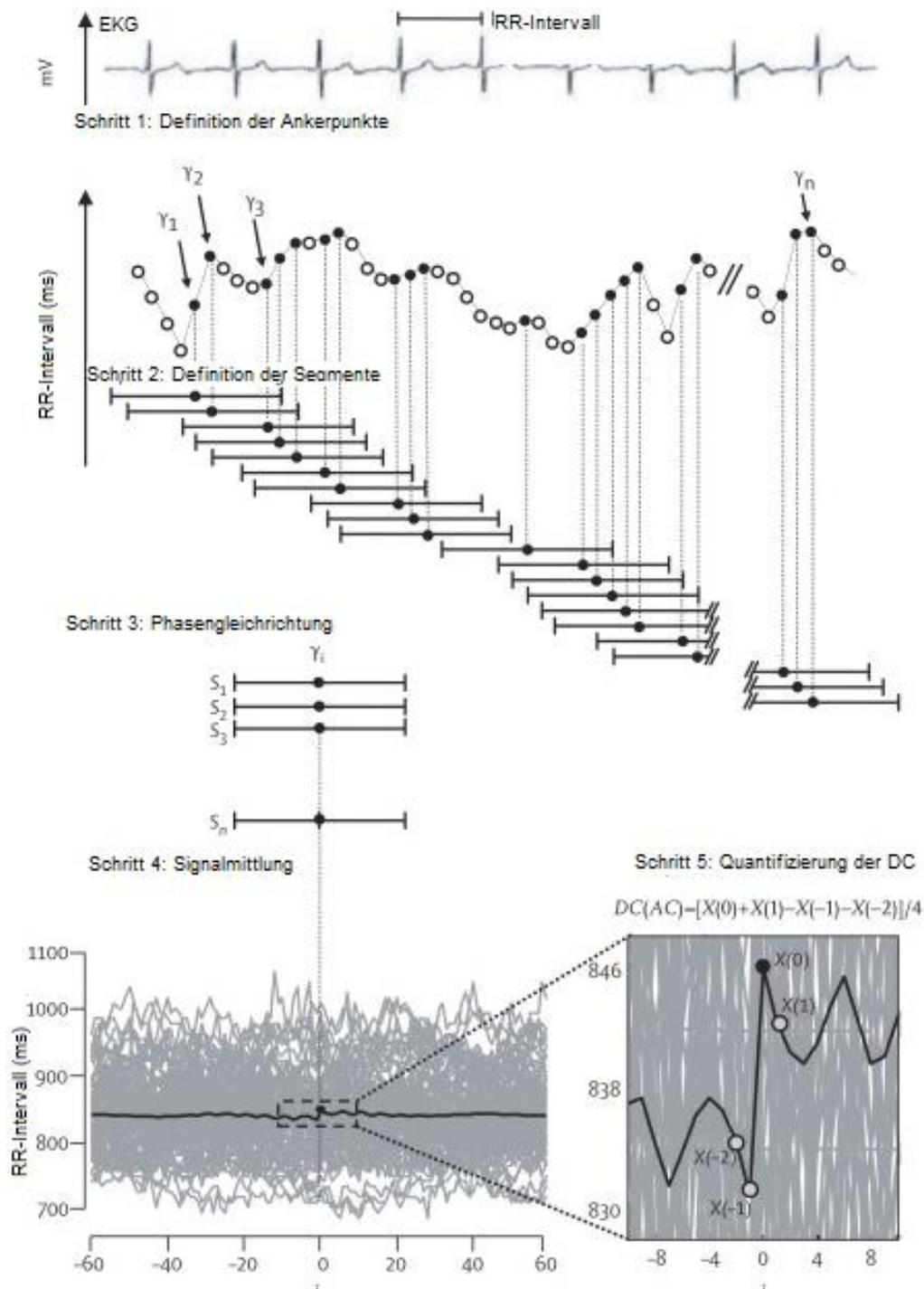


Abbildung 1: Ermittlung der DC mittels PRSA (Phase-rectified signal averaging).
 Hier dargestellt in einer 24-Stunden-Aufnahme von RR-Intervallen bei einem Postinfarkt-Patienten. Die schwarzen Punkte stellen die Ankerpunkte zur Berechnung der DC dar. (die weißen, die der AC) (modifiziert nach (36))

Eine Weiterentwicklung dieser Technologie wurde in einer aktuelleren Studie vorgestellt. (76) Der hierin zugrundeliegende Algorithmus erlaubt eine automatisierte Signalanalyse, welche auch eine valide Erhebung, insbesondere der DC, aus kurzen und unverarbeiteten EKG-Signalen erlaubt. (76) Hierfür können bereits EKGs von standardisierten Überwachungsmonitoren verwendet werden. Zudem ist kein speziell geschultes Personal nötig und es kommt zu keinem Zeitverlust in der Patientenversorgung.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Bei Patienten mit thorakalen Beschwerden ist eine optimierte, zuverlässige und praktikable Risikoeinschätzung essentiell, um gefährdete Patienten rasch zu erkennen und einer optimalen Diagnostik und Therapie zuzuführen sowie eine sinnvolle weiterführende Behandlungsstrategie festzulegen.

Die hier vorliegende Arbeit hat das Ziel, die prognostische Aussagekraft verschiedener HRV-Parameter und insbesondere der DC bei Patienten mit thorakalen Beschwerden zu untersuchen. Als Endpunkt wurde die 180-Tagesmortalität festgelegt. Dies wurde mit der Standard-Vorgehensweise zur Risikoabschätzung, wie der Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren und medizinischen Vorgeschichte sowie einem validiertem Risikoscore, dem GRACE-Risk-Score, verglichen.

Es wird zum einen die Hypothese aufgestellt, dass insbesondere die DC ein starker und unabhängiger Prädiktor der 180-Tagesmortalität darstellt.

Zum anderen wird die Hypothese aufgestellt, dass eine Kombination der DC mit dem GRACE-Risk-Score die Vorhersagekraft des GRACE-Risk-Score alleine verbessern würde.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation und Nachverfolgung

Im Rahmen einer größeren Studie und Datensammlung (77) wurden die Daten von Patienten ausgewertet, die im Zeitraum November 2010 bis Dezember 2012 in der Notaufnahme der medizinischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen vorstellig wurden.

Eingeschlossen wurden Patienten, die 18 Jahre oder älter waren und im Aufnahme-EKG einen Sinusrhythmus zeigten, der für die Bestimmung der kardialen autonomen Funktion notwendig ist.

Ein Teil der Daten und Ergebnisse wurde bereits durch die gemeinsame Arbeitsgruppe veröffentlicht. (79)

Für die Subgruppenanalyse dieser Arbeit wurden Patienten ausgewählt, die sich mit thorakalen Beschwerden in der internistischen Notaufnahme vorstellten und im Rahmen des Algorithmus der Chest Pain Unit untersucht und behandelt wurden. Dieser Algorithmus beinhaltet unter anderem auch eine rasche Risikostratifizierung mittels EKG und eine laborchemische Bestimmung der Herzenzyme und anderer Laborparameter.

Insgesamt umfasste diese Studienpopulation 1821 Patienten. (siehe **Abbildung 2**)

Die Patienten wurden durch die unterwiesenen Pflegekräfte unmittelbar nach der Aufnahme an den Überwachungsmonitor angeschlossen. Durch die Überwachung wurde die Behandlung der Patienten in der Notaufnahme nicht beeinflusst, noch führte sie zu Verzögerungen in Diagnostik und Therapie. Die behandelnden Ärzte wurden bezüglich des Studiendesigns verblindet.

Für diese Studie wurden die auszuwertenden Parameter bezüglich medizinischer Vorgeschichte, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Laborparameter der Patienten durch die gemeinsame Arbeitsgruppe einzeln aus dem Krankenhaus-

informationssystem und den digitalen Patientenakten herausgesucht und in die Studiendaten übernommen.

Die eingeschlossenen Patienten wurden 180 Tagen nach der Vorstellung in der Notaufnahme nachverfolgt. Todesfälle während des Krankenhausaufenthalts wurden durch das elektronische Krankenhausinformationssystem erfasst und durch unabhängige Ärzte, welche pseudonymisierte Patientendaten erhielten, klassifiziert.

Der primäre Studienendpunkt war die Gesamtmortalität innerhalb der ersten 180 Tage. Es konnten 100 % der Patienten bis zum primären Endpunkt nachverfolgt werden.

Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission genehmigt (Ethik-Nummer: 577/2011BO1).

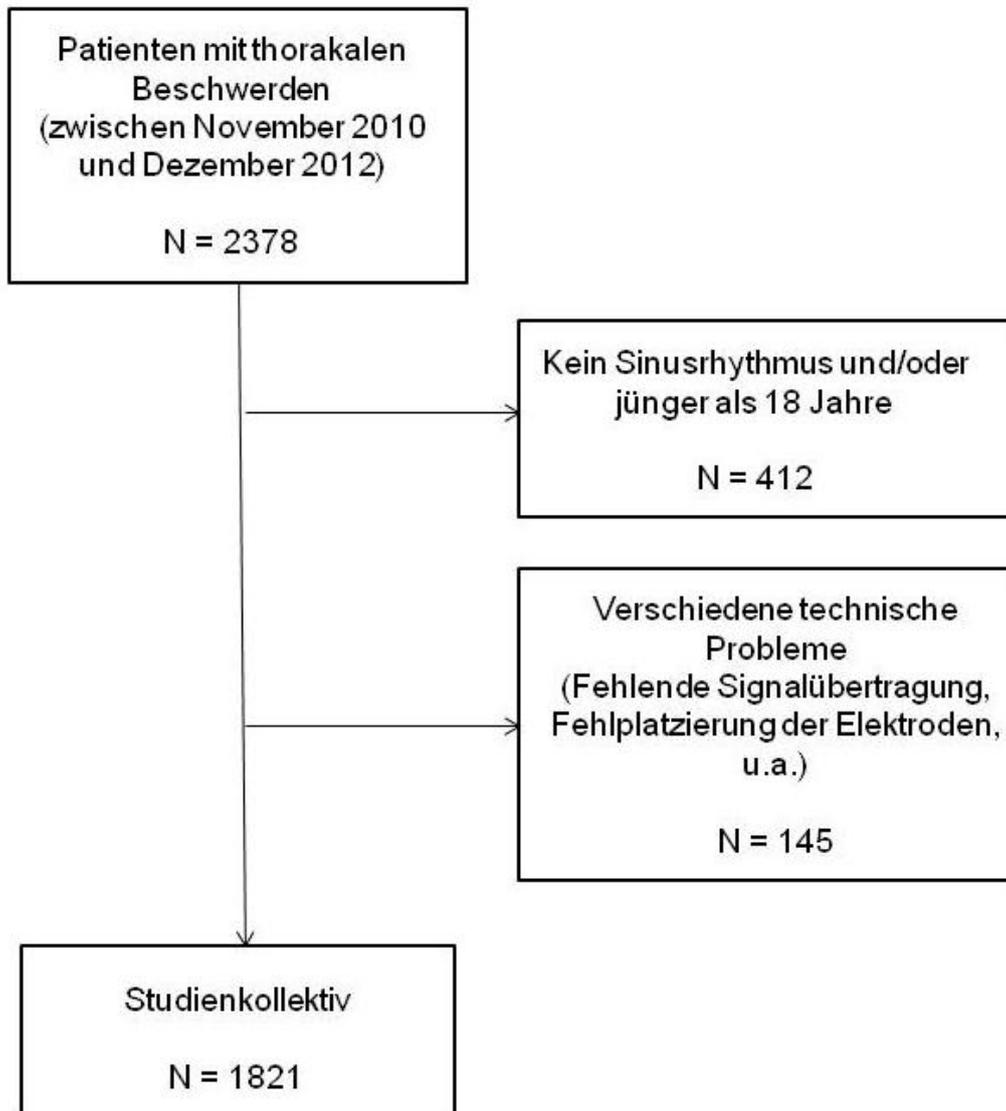


Abbildung 2: Darstellung des Studienkollektives

2.2 Bestimmung der kardialen autonomen Funktionsparameter

Die Bestimmung der kardialen autonomen Funktion mittels Biosignalanalyse erfolgte in der Notaufnahme an insgesamt sechs Überwachungseinrichtungen (DASH 4000/5000 und Teleguard, General Electrics, Fairfield, CT; Abtaste 100 Hz).

2.2.1 Automatisierte Biosignalanalyse

Die unbearbeiteten EKG-Signale wurden wie in der Publikation von Eick et al. (76) beschrieben aufgearbeitet und auf diese Weise die RR-Intervalle bestimmt. Hierfür ist die Anwendung verschiedener Filtertechniken nötig.

Zunächst wurde ein „Band-pass-Filter“ (4th order Chebyshev bandwidth-Filter, 6-18Hz), gefolgt von einem „1st order forward differencing-Filter“ auf das Signal angewandt. Hierdurch wurden die Amplituden normalisiert und mittels der „Shannon entropy envelope-Transformation“ nichtlinear transformiert. Anschließend erfolgte die weitere Aufarbeitung mittels der Hilbert-Transformation, einem Moving-average-Filter (250 samples) sowie einem Savitzky-Golay-Filter (Frame 15, Degree 0). Im Anschluss wurden die Nulldurchgänge identifiziert und die R-Zacken bestimmt.

2.2.2 Bestimmung der Dezelerationskapazität mittels PRSA

Die Bestimmung der DC erfolgte mittels PRSA, wie in Kapitel 1.3.3 beschrieben.

Die PRSA-Methode kann mittels der Anwendung unterschiedlicher Filter angepasst werden. Aufgrund einer kürzeren Aufnahmezeit als in der publizierten Methode sowie der vermehrten Artefakte in den EKGs der Notaufnahme wurde in dieser Arbeit $T = 4$ eingesetzt und nicht $T=1$ (Gleichung 2a in (78)) sowie $s = 5$ (anstatt $s = 2$ in Gleichung 8 in (78)).

Für die Bestimmung der DC wurden jeweils die ersten zehn Minuten der EKG-Aufnahme verwendet. Im Falle einer schlechten Aufnahmequalität wurde der Zeitrahmen schrittweise verlängert, bis zumindest 200 Ankerpunkte zur DC-Bestimmung detektiert werden konnten und bis ein Maximum von 30 Minuten erreicht wurde. Die durchschnittliche Dauer der EKG-Aufnahmen lag bei $12,6 \pm 5$ Minuten.

Da für die Bestimmung der DC ein durchgehender Sinusrhythmus nötig ist, wurden die Zeitserien mittels eines validierten automatisierten Algorithmus auf die Anwesenheit von Vorhofflimmern untersucht. (80) Hierfür werden in einem Streudiagramm die RR-Intervalle gegen die RR-Intervalldifferenzen aufgetragen. Auf diese Weise wird sowohl die Herzfrequenz als auch die Änderung der Herzfrequenz mit einbezogen. Je nach Rhythmus ergeben sich so spezifische Verteilungsmuster. Ein Vorhofflimmern beispielsweise ist charakterisiert durch eine zufällige Verteilung der einzelnen Punkte über eine große Fläche des Diagramms. (80)

2.2.3 Bestimmung von Standard- und komplexen Maßen der Herzfrequenzvariabilität

Um die verschiedenen Parameter miteinander zu vergleichen, wurden neben der DC auch Standard- und komplexe Parameter der HRV bestimmt. Hierfür wurden im EKG dieselben Zeitabschnitte wie für die DC analysiert. Die verschiedenen HRV-Parameter wurden für Segmente von jeweils 128 RR-Intervallen berechnet und anschließend gemittelt.

Es wurden folgende Standardparameter bestimmt: SDNN, HRVTi, RMSSD, LF und HF. Darüber hinaus wurden zusätzlich die komplexen Parameter MSE-Index und SampEn bestimmt. Für die Berechnung von SampEn wurde $m = 2$ und $r = 6$ ms, wie in vorhergegangenen Veröffentlichungen, angewandt. (70) Der MSE-Index wurde definiert als die Summierung der SampEn-Werte für die Skalen 1 - 4. (70)

2.3 Bestimmung des GRACE-Scores sowie konventioneller Risikoparameter

Für diese Arbeit erfolgte die Berechnung nach dem ursprünglichen GRACE-Risk-Score, entsprechend Tabelle 1 und 2.

Zudem wurden Patienten mit einem Punktwert ≥ 140 als „Hochrisiko“ eingestuft.

Zusätzlich zu den einzelnen Parametern des GRACE-Risk-Scores wurden für diese Arbeit das kardiovaskuläre Risikoprofil (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, familiäre Prädisposition) sowie Myokardinfarkte in der Vorgeschichte und vorangegangene perkutane koronare Intervention (PCI) oder Bypass-Operationen des Patientenkollektivs erfasst.

2.4 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen wurden in Form von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die Variablen der Patienten, die den Endpunkt erreichten und derjenigen, die den Endpunkt nicht erreichten wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests auf einen signifikanten Unterschied miteinander verglichen.

Qualitative Daten wurden in Prozent angegeben, mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert und zwischen den Patienten verglichen.

Zur Genauigkeit der diskriminatorischen Vorhersagekraft wurden Receiver operating characteristics-Kurven (ROC-Kurven) für die getesteten Risikoparameter (GRACE-Risk-Score und HRV-Parameter) erstellt, indem Sensitivität (auf der y-Achse) gegen 1 - Spezifität (auf der x-Achse) grafisch dargestellt wurde. Die ROC-Kurven wurden durch die Fläche unter der Kurve („Area under the curve“, AUC) quantifiziert und miteinander verglichen.

Um zu testen, ob die Unterschiede zwischen den ROC-Kurven signifikant sind, wurde das Bootstrapping-Verfahren angewandt. Hiermit werden Pseudodaten-sätze durch n-malige (in dieser Arbeit $n = 1000$) zufällig Stichprobenwiederho-

lungen errechnet, mit deren Hilfe eine Fehlerabschätzung möglich ist.

Zur Überprüfung, ob durch eine Ergänzung des GRACE-Risk-Modells um die DC der prognostische Wert steigt, wurde zum Vergleich der C-Statistik der „continuous Net Reclassification Improvement“ (cNRI) angewandt. (81) Hierdurch lässt sich quantifizieren inwieweit ein neues Model, in diesem Fall durch eine Kombination der DC mit dem GRACE-Score, ein altes Model, hier dem GRACE-Score alleine, verbessern kann, also zu einer signifikanten Vergrößerung der AUC führt. (81)

Der Zusammenhang zwischen den Risikovariablen und dem primären Endpunkt wurde durch die uni- und multivariate Cox-Regressions-Analyse getestet. Es wurden hierfür sowohl die DC, als auch die einzelnen Parameter des GRACE-Scores analysiert.

Die Hazard-Ratios (HR) wurden mit dem 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben.

Die Sterblichkeitsrate wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet und grafisch dargestellt.

Um die Sensitivität und den positiven Vorhersagewert in den unterschiedlichen Hochrisiko-Gruppen miteinander zu vergleichen wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

Unterschiede wurden als statistisch signifikant gewertet, wenn der p-Wert geringer als 0,05 war.

Für die statistische Analyse wurde CRAN R 3.0.1 und SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 21.0., Armonk, NY: IBM Corp. 2012) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In dieser Studie wurden insgesamt 1821 Patienten eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 60,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 16,3 Jahren. Der Anteil an weiblichen Patienten lag bei 38,2 %, der Anteil an männlichen Patienten entsprechend bei 61,8 %. Die Patientencharakterisierung wird in **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 4 stellt die medizinische Vorgeschichte und das kardiovaskuläre Risikoprofil des Patientenkollektivs dar. 18,6 % der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte erlitten und insgesamt 31,1 % eine PCI erhalten. Eine Herzinsuffizienz war bei 13,8 % der Patienten bekannt.

Bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils stellte die arterielle Hypertonie mit 61 % die häufigste kardiovaskuläre Vorerkrankung dar. Mit absteigender Häufigkeit folgte die Hypercholesterinämie mit 33,8 %, aktueller oder früherer Nikotinabusus als kardiovaskulärer Risikofaktor mit 20,8 %, die familiäre Prädisposition bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen mit 19,7 % und der Diabetes mellitus mit 18,6 %.

In **Tabelle 5** sind die diagnostizierten Ursachen der thorakalen Beschwerden aufgeführt. Bei etwa der Hälfte der Patienten ließ sich die Diagnose dem akuten Koronarsyndrom zuordnen. Mit 27,4 % war die instabile Angina pectoris hierbei am häufigsten vertreten. Die Diagnose eines NSTEMIs wurde bei 17,1 %, die eines STEMI bei 5,4 % gestellt. Eine Lungenarterienembolie ließ sich bei 4,2 % der Patienten nachweisen, eine Myokarditis bei 0,8 % und andere kardiovaskuläre Ursachen bei 2,1 %. Bei 42,9 % des Patientenkollektivs ergab sich eine nicht-kardiovaskuläre Diagnose als Ursache der Beschwerden.

Tabelle 6 fasst die weiterführende Behandlung, sowie das Erreichen des Endpunkts zusammen. Bei 30,6 % der Patienten schloss sich an die Vorstellung in der Notaufnahme kein stationärer Aufenthalt an, da eine weitere ambulante

Versorgung ausreichend war. Eine invasive Koronarangiographie wurde bei 51,0 % durchgeführt, worauf bei dem größten Teil von insgesamt 46 % aller Patienten eine PCI folgte. 60 Patienten, also 3,3 % des Patientenkollektivs verstarben innerhalb von 180 Tagen.

Tabelle 3: Patientencharakterisierung und demografische Daten

Patientenzahl	1821
Patientenalter [Jahre]	60,7 ± 16,3
Weibliches Geschlecht	695 (38,2 %)
Männliches Geschlecht	1126 (61,8 %)

Tabelle 4: Medizinische Vorgeschichte und kardiovaskuläre Risikofaktoren

(PCI: percutaneous coronary intervention (Perkutane koronare Intervention))

Myokardinfarkte in der Vorgeschichte	338 (18,6 %)
Vorbestehende Herzinsuffizienz	252 (13,8 %)
Vorangegangene PCI	566 (31,1 %)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie	1110 (61,0 %)
Diabetes mellitus	340 (18,6 %)
Hypercholesterinämie	615 (33,8 %)
Nikotinabusus	378 (20,8 %)
Familiäre Prädisposition bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen	359 (19,7 %)

Tabelle 5: Ursachen der thorakalen Beschwerden

(STEMI: ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt), NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt))

STEMI	99 (5,4 %)
NSTEMI	312 (17,1 %)
Instabile Angina Pectoris	499 (27,4 %)
Lungenarterienembolie	77 (4,2 %)
Myokarditis	14 (0,8 %)
Andere kardiovaskuläre Ursachen	39 (2,1 %)
Andere nicht-kardiovaskuläre Ursachen	781 (42,9 %)

Tabelle 6: Weiterführende Behandlung und Erreichen des Endpunkts (Tod innerhalb von 180 Tagen)

(PCI: percutaneous coronary intervention (Perkutane koronare Intervention))

Ambulante Behandlung	557 (30,6 %)
Koronarangiographie während des Krankenhausaufenthalts	931 (51,0 %)
PCI während des Krankenhausaufenthalts	838 (46,0 %)
Innerhalb 180 Tagen Verstorbene (Endpunkt)	60 (3,3 %)

Tabellen 3 - 6 bereits modifiziert publiziert in (79)

3.2 Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen

Im folgenden werden die demographischen Daten, medizinische Vorgeschichte und kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der GRACE-Risk-Score und die HRV-Parameter zwischen den nach 180 Tagen noch lebenden und den innerhalb dieses Zeitraums verstorbenen Patienten verglichen und die Unterschiede auf ihre Signifikanz hin geprüft.

Der entsprechende Vergleich der beiden Patientengruppen wird in **Tabelle 7** dargestellt.

Ein hochsignifikanter Unterschied ließ sich beim Alter der Patienten aufzeigen mit einem Durchschnitt von $60,2 \pm 16,3$ Jahren bei den Überlebenden gegenüber $74,7 \pm 11,3$ Jahren bei den Verstorbenen ($p < 0,001$). Ebenfalls bei den kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und familiärer Prädisposition zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei den übrigen Parametern ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Zur weiteren Risikostratifizierung erfolgte zudem ein Vergleich zwischen beiden Patientengruppen bezüglich des GRACE-Scores sowie verschiedener HRV-Parameter, inklusive der DC. Die Ergebnisse hierzu sind in **Tabelle 8** dargestellt.

Der durchschnittliche GRACE-Score bei den Überlebenden betrug 99 ± 32 Punkte, während bei den Verstorbenen im Durchschnitt ein Punktwert von 143 ± 39 erreicht wurde. In der statistischen Analyse war der Unterschied mit einem p-Wert von $< 0,001$ signifikant. Ebenfalls bei der DC mit $6,7 \pm 2,8$ ms bei den Überlebenden und $3,8 \pm 2,5$ ms bei den Verstorbenen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Die anderen HRV-Parameter zeigten bis auf den RMSSD einen ebenfalls signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 7: Vergleich der Patienten-Charakteristika der Überlebenden und innerhalb 180 Tagen Verstorbenen

(PCI: percutaneous coronary intervention (Perkutane koronare Intervention))
(bereits modifiziert publiziert in (79))

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Patientenanzahl	1761 (96,7 %)	60 (3,3 %)	
<i>Demografische Daten</i>			
Patientenalter [Jahre]	60,2 ± 16,3	74,7 ± 11,3	< 0,001
Weibliches Geschlecht	671 (38,1 %)	24 (40,0 %)	0,766
<i>Medizinische Vorgeschichte</i>			
Myokardinfarkte in der Vorgeschichte	326 (18,5 %)	12 (20 %)	0,905
Vorbestehende Herzinsuffizienz	239 (13,6)	13 (21,7 %)	0,107
Vorangegangene PCI	454 (25,9 %)	11 (18,3 %)	0,136
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>			
Arterielle Hypertonie	1070 (60,8 %)	41 (68,3 %)	0,735
Diabetes mellitus	317 (18,0 %)	23 (39,0 %)	< 0,001
Hypercholesterinämie	598 (33,9 %)	17 (28,3 %)	0,250
Nikotinabusus	374 (21,2 %)	4 (6,7 %)	0,008
Familiäre Prädisposition bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen	354 (20,1 %)	5 (8,3 %)	0,017

Tabelle 8: Vergleich des GRACE-Scores und der HRV-Parameter der Überlebenden und innerhalb 180 Tagen Verstorbenen

(GRACE-Score: Global Registry of Acute Coronary Events, HRV: Heart rate variability (Herzfrequenzvariabilität), DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität), SDNN: Standard deviation of all normal-to-normal intervals, HRVTI: Heart rate variability triangular index, RMSSD: Root mean square of successive differences of all normal-to-normal intervals, LF: low frequency, HF: high frequency, MSE: Multiscale entropy)

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
GRACE-Score [Punktezahl]	99 ± 32	143 ± 39	< 0,001
<i>HRV-Parameter</i>			
DC [ms]	6.7 ± 2.8	3,8 ± 2,5	< 0,001
SDNN [ms]	73,1 ± 46,9	60,5 ± 42,5	0,009
HRVTI	6,1 ± 2,1	4,2 ± 1,7	< 0,001
RMSSD [ms]	25,2 ± 11,7	24,2 ± 13,8	0,116
LF [ms ²]	932 ± 1837	666 ± 1631	< 0,001
HF [ms ²]	2523 ± 3770	1990 ± 3821	0,005
MSE	6,9 ± 1,3	5,5 ± 1,6	< 0,001

3.3 C-Statistik des GRACE-Scores und der Herzfrequenzvariabilitätsparameter

Tabelle 9 zeigt die C-Statistik (anhand der AUC unter der ROC-Kurve) für die Genauigkeit der Mortalitätsprädiktion der signifikant unterschiedlichen HRV-Parameter, inklusive der DC sowie des GRACE-Scores. Als stärkster Prädiktionfaktor stellte sich hier der GRACE-Score (AUC 0,814 mit einem 95 %-KI von 0,759 - 0,864) dar, gefolgt von der DC (AUC 0,781, 95 %-KI (0,727 - 0,832)). Die DC erwies sich hierbei als stärkster Prädiktionfaktor aller HRV-Parameter, gefolgt vom HRVTI und der MSE.

Tabelle 9: C-Statistik des GRACE-Scores und der HRV-Parameter

(GRACE-Score: Global Registry of Acute Coronary Events, HRV: Heart rate variability (Herzfrequenzvariabilität), DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität), SDNN: Standard deviation of all normal-to-normal intervals, HRVTI: Heart rate variability triangular index, LF: low frequency, HF: high frequency, MSE: Multiscale entropy)

	AUC der ROC-Kurve (95 %-KI)
GRACE-Score	0,814 (0,759 - 0,864)
<i>HRV-Parameter</i>	
DC	0,781 (0,727 - 0,832)
SDNN	0,599 (0,520 – 0,678)
HRVTI	0,767 (0,708 – 0,826)
LF	0,670 (0,593 – 0,747)
HF	0,607 (0,533 – 0,682)
MSE	0,754 (0,689 – 0,819)

In **Abbildung 3** ist die ROC-Kurve der DC grafisch dargestellt. **Abbildung 4** zeigt sowohl die ROC-Kurve des GRACE-Scores alleine als auch eine Kombination aus GRACE-Score und DC.

Eine Implementierung der DC in den GRACE-Score führte zu einem signifikanten Anstieg der AUC auf 0,851 (95 %-KI 0,808 - 0,889) mit einem signifikanten p-Wert von unter 0,01. Im Vergleich der beiden ROC-Kurven ergab sich ein cNRI von 0,698 ($p < 0,01$) Dies bedeutet eine signifikante Verbesserung des Tests durch Implementierung der DC im Vergleich zum GRACE-Score allein.

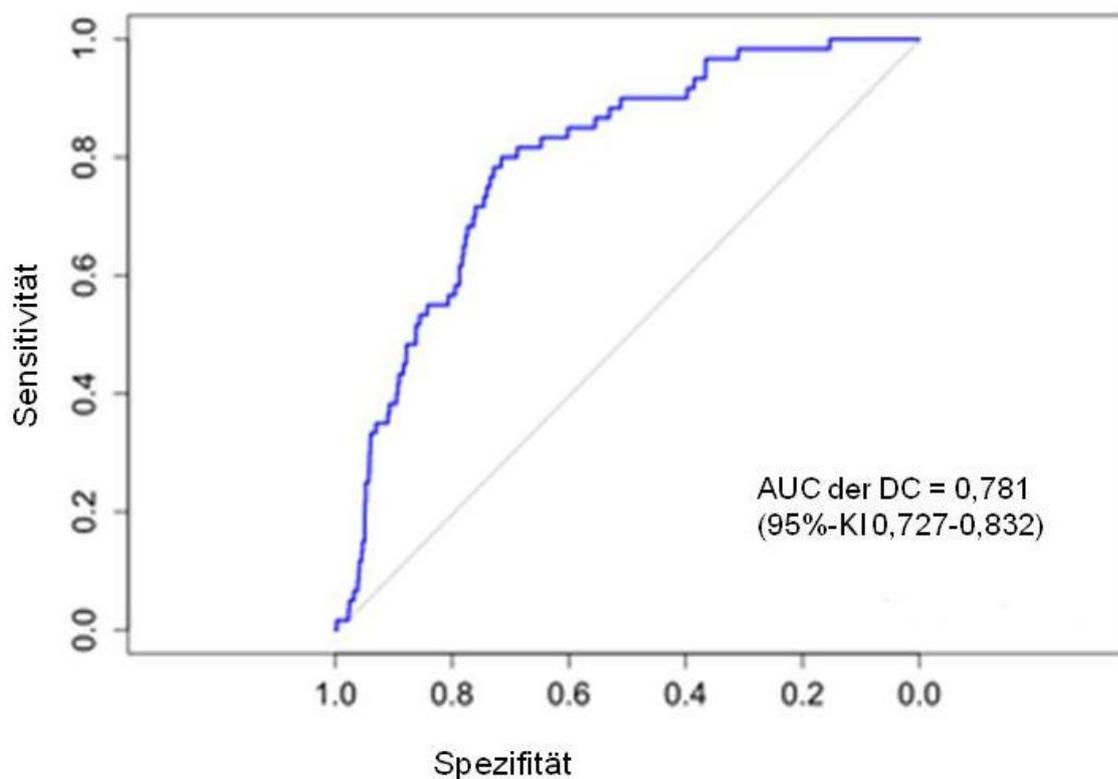


Abbildung 3: ROC-Kurve für die Vorhersagekraft bezüglich des Endpunktes (Tod innerhalb von 180 Tagen) der DC.

Die AUC beträgt 0,781 mit einem 95 %-KI von 0,727 - 0,832, $p < 0,001$.

(ROC: Receiver operating characteristics, DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität), AUC: Area under the curve, KI: Konfidenzintervall)

(bereits modifiziert publiziert in (79))

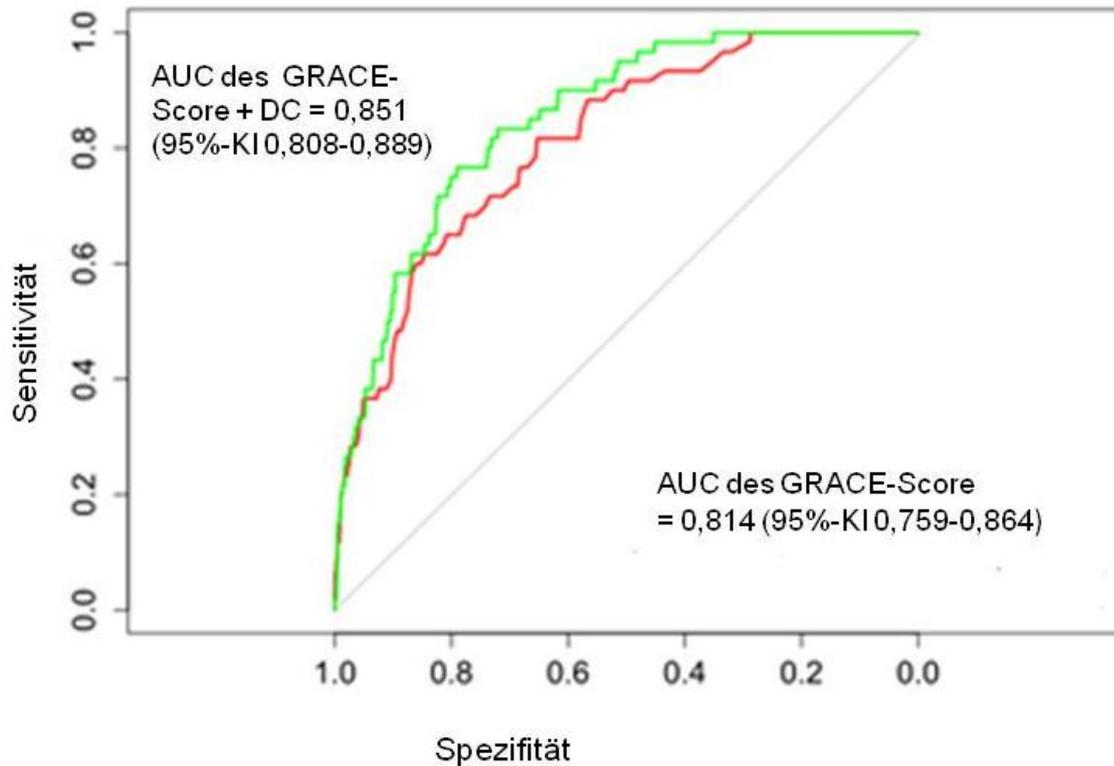


Abbildung 4: Vergleich der ROC-Kurven für die Vorhersagekraft bezüglich des Endpunktes (Tod innerhalb von 180 Tagen) des GRACE-Scores sowie einer Kombination von GRACE-Score mit der DC

Die AUC des GRACE-Scores (untere (rote) Kurve) beträgt 0,814, mit einem 95 %-KI 0,759 - 0,864, die AUC der Kombination aus GRACE-Score mit DC (obere (grüne) Kurve) beträgt 0,851, 95 %-KI 0,808 - 0,889, $p < 0,01$. Es lässt sich zudem ein cNRI von 0,698 ($p < 0,01$) errechnen. Dies bedeutet eine signifikante Verbesserung des Tests durch die Kombination der DC mit dem GRACE-Score.

(ROC: Receiver operating characteristics, AUC: Area under the curve, KI: Konfidenzintervall, DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität), GRACE-Score: Global Registry of Acute Coronary Events, cNRI: continuous net reclassification improvement)

(bereits modifiziert publiziert in (79))

3.4 Cox-Regressions-Analyse der Dezelerationskapazität und der Parameter des GRACE-Scores bezüglich der 180-Tagesmortalität

Zur weiteren Beurteilung der Unabhängigkeit bezüglich der Risikoprädiktion erfolgte eine uni- und multivariate Regressionsanalyse der einzelnen Parameter des GRACE-Scores sowie der DC. Diese werden in **Tabelle 10** dargestellt. Es wird hierbei sowohl die Hazard Ratio mit dem 95 %-Konfidenzintervall sowie der z-Wert und der p-Wert dargestellt. Mit Hilfe des z-Wertes wird die relative Stärke des entsprechenden Parameters angegeben. Die DC zeigte sich hierin als stärkster Risikoprädiktor bezogen auf die 180-Tagesmortalität (z-Wert 71,51), gefolgt von der Killip-Klasse und dem Herzstillstand bei Aufnahme. Bis auf den systolischen Blutdruck zeigten sich alle getesteten Parameter als unabhängige Risikofaktoren.

In der multivariaten Analyse zeigten sich bis auf den systolischen Blutdruck und die ST-Strecken-Veränderung alle einzeln getesteten Parameter des GRACE-Scores als unabhängige Risikofaktoren.

Insgesamt nahmen 1121 der 1821 eingeschlossenen Patienten bei Aufnahme Betablocker ein. Es ließ sich eine deutliche Assoziation der Betablocker-Therapie hinsichtlich eines häufigeren Auftretens eines akuten Koronarsyndroms nachweisen (Odds Ratio 17,2 (95 %-KI 13,4-22,2), $p < 0,001$). Auch zeigte sich bei Patienten unter Betablocker-Therapie die DC signifikant niedriger, als bei Patienten ohne eine solche Medikation (DC $6,2 \pm 3,1$ ms vs. $7,3 \pm 2,3$ ms, $p < 0,001$). In der multivariaten Analyse zeigte die Betablockereinnahme keinen Einfluss auf die Vorhersagekraft der DC bezüglich des Endpunktes.

Tabelle 10: Uni- und multivariate Regressionsanalyse zur Analyse der Vorhersagekraft bezüglich des Endpunktes (Tod innerhalb von 180 Tagen)
 (DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität), KI: Konfidenzintervall)
 (bereits modifiziert publiziert in (79))

Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Hazard Ratio (95 %-KI)	z	p-Wert	Hazard Ratio (95 %-KI)	z	p-Wert
DC (pro ms Anstieg)	0,823 (0,787 - 0,861)	71,51	<0,001	0,813 (0,746 - 0,886)	22,43	<0,001
Alter (pro Jahr Anstieg)	1,076 (1,053 - 1,100)	42,89	<0,001	1,060 (1,035 - 1,086)	22,19	<0,001
Kreatinin (pro mg/dl Anstieg)	1,325 (1,169 - 1,500)	19,56	<0,001	1,266 (1,007 - 1,592)	4,07	0,044
Herzfrequenz (pro Schläge/min Anstieg)	1,005 (1,002 - 1,009)	9,878	0,002	1,006 (1,000- 1,012)	4,13	0,042
Systolischer Blutdruck (pro mmHg Anstieg)	0,999 (0,988 - 1,010)	0,03	0,873			
Erhöhte Herzenzyme (ja/nein)	4,504 (2,708 - 7,491)	33,634	<0,001	2,942 (1,560 - 5,549)	11,12	0,001
ST-Streckenveränderungen (ja/nein)	3,072 (1,712 - 5,510)	14,169	<0,001	1,588 (0,760 - 3,318)	1,51	0,219
Herzstillstand bei Aufnahme (ja/nein)	54,724 (17,024 - 1775,915)	45,13	<0,001	57,224 (2,439 - 1342,663)	6,32	0,012
Killip-Klasse (pro Klassenanstieg)	3,746 (2,599 - 5,401)	50,09	<0,001	1,915 (1,065 - 3,443)	4,72	0,03

3.5 Kumulative Mortalitätsrate in Abhängigkeit der Dezelerationskapazität

Zur weiteren Abschätzung der Risikoprädiktion bezogen auf die 180-Tagesmortalität können die Patienten anhand der DC in drei Risikogruppen eingeteilt werden. Hierbei bedeutet eine DC unter 2,5 ms ein hohes, eine DC zwischen 2,5 ms und 4,5 ms ein mittleres und eine DC über 4,5 ms ein niedriges Risiko (siehe 1.3.3). (36)

Abbildung 5 veranschaulicht die kumulative Mortalitätsrate mittels Kaplan-Meier-Kurven aller Patienten abhängig ihrer DC-Risikogruppen. 1421 Patienten konnten zu Beginn in die niedrigste Risikogruppe, 232 in die mittlere und 168 in die höchste Risikogruppe eingeteilt werden. Die unter der x-Achse stehenden Zahlen stehen für die „Patienten unter Risiko“ („Patients at risk“) der jeweiligen DC-Risikokategorie, also die zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden und nachverfolgten Patienten. Mittels des Log-rank-Tests, in dem die Gruppen bezüglich ihrer Überlebenszeit miteinander verglichen werden, zeigte sich der Unterschied als signifikant ($p < 0,001$). Somit lässt sich beispielsweise in der höchsten DC-Risikokategorie für die 180-Tagesmortalität eine Mortalitätsrate von 12,5 % errechnen.

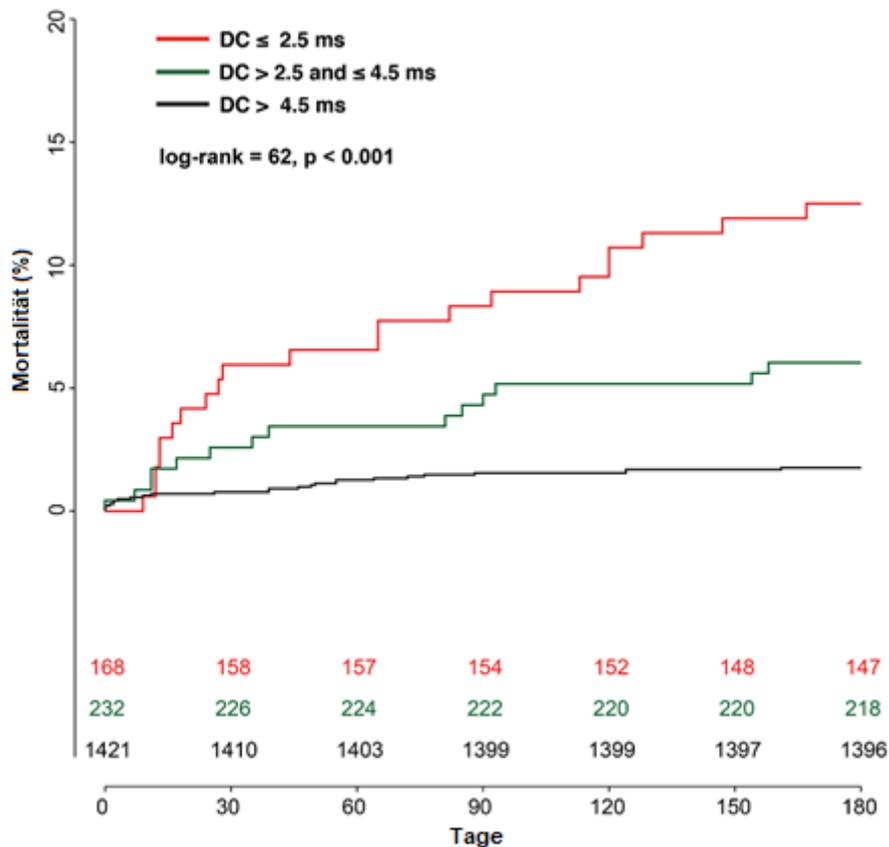


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven der kumulativen Mortalitätsrate innerhalb von 180 Tagen abhängig der DC-Risikogruppe.

Die obere (rote) Kurve zeigt die niedrigste, die mittige (grüne) die mittlere und die untere (schwarze) die höchste DC-Risikokategorie. Die unter der x-Achse stehenden Zahlen stellen die „Patienten unter Risiko“ („Patients at risk“) der jeweiligen DC-Risikokategorie, also die zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, dar. Hier entspricht ebenfalls die jeweilige Zeile von oben nach unten der entsprechenden Kurve und Risikokategorie.

(DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität))

(bereits modifiziert publiziert in (79))

Des Weiteren erfolgte eine Einteilung der Patienten anhand des GRACE-Scores in 2 Risikokategorien. 1604 Patienten hatten eine Punktzahl von unter 140 Punkten und 217 hatten 140 Punkte oder mehr.

Für diese beiden Gruppen wurde ebenfalls jeweils die kumulative Mortalitätsra-

te anhand der DC-Risikokategorie dargestellt. **Abbildung 6** zeigt dies für Patienten mit einem GRACE-Score von < 140 Punkten, **Abbildung 7** für einen Score von ≥ 140 Punkten. Bei den 1604 Patienten mit einem GRACE-Score von unter 140 Punkten stellte sich der Unterschied als signifikant ($p < 0,001$) dar. Dies war bei den übrigen 217 Patienten mit einem Punktwert von über 140 nicht der Fall ($p = 0,178$).

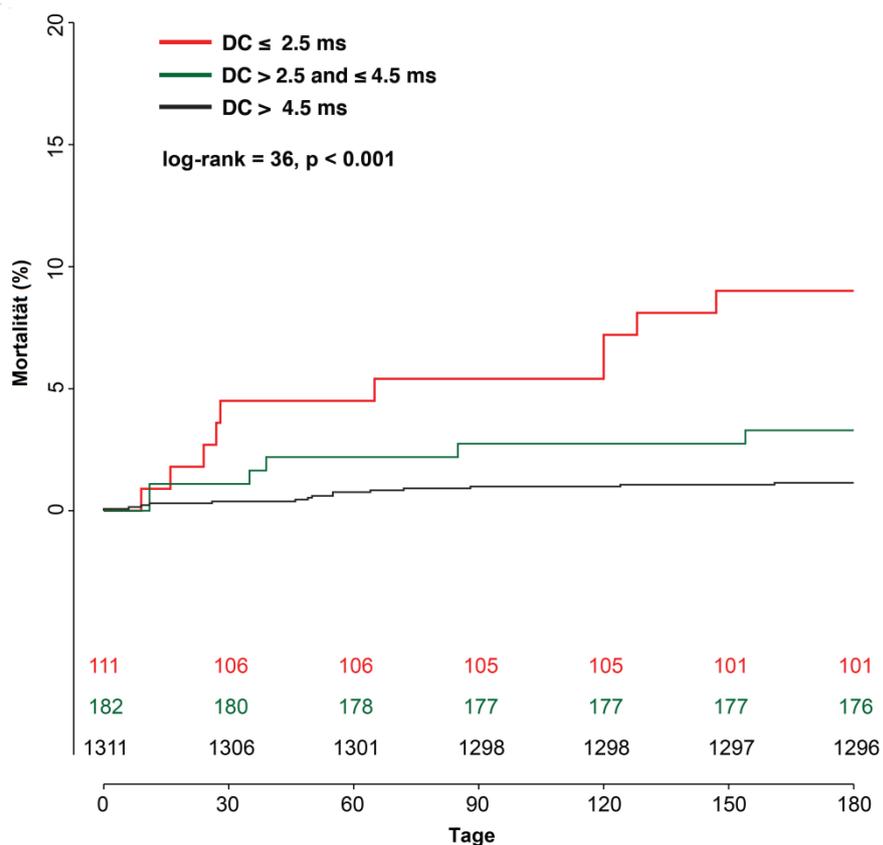


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Mortalitätsrate von Patienten mit einem GRACE-Score von < 140 Punkten innerhalb von 180 Tagen abhängig ihrer DC-Risikogruppe.

Die obere Kurve (rot) zeigt die niedrigste, die mittige (grün) die mittlere und die untere (schwarz) die höchste Risikokategorie. Die unter der x-Achse stehenden Zahlen stellen die „Patienten unter Risiko“, also die zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, dar.

(DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität), GRACE-Score: Global Registry of Acute Coronary Events)

(bereits modifiziert publiziert in (79))

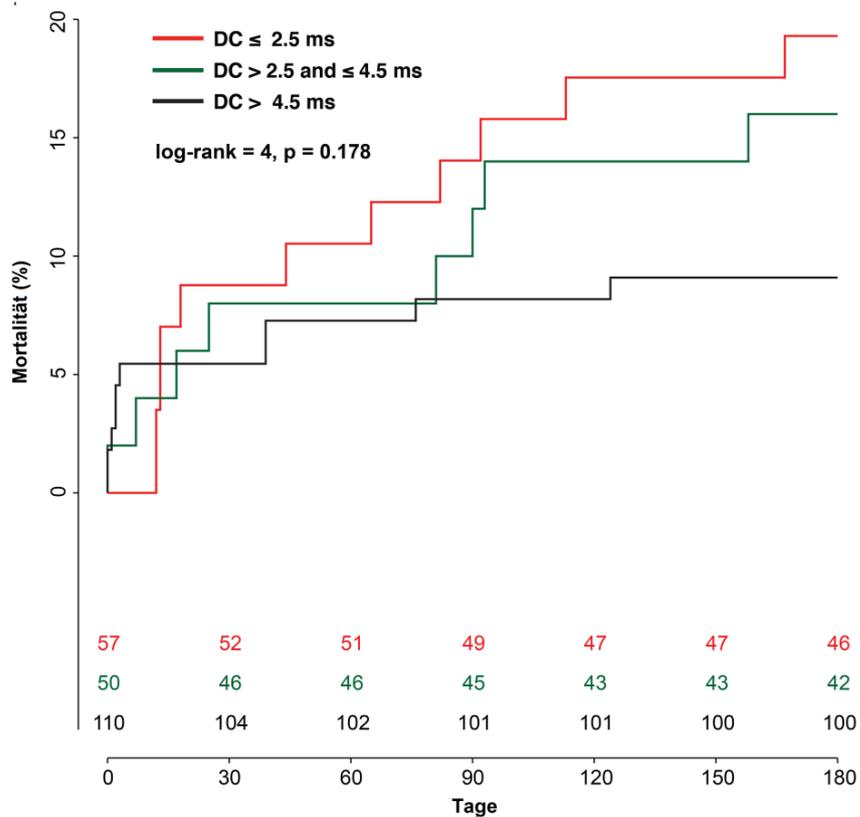


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Mortalitätsrate von Patienten mit einem GRACE-Score von ≥ 140 Punkten innerhalb von 180 Tagen abhängig ihrer DC-Risikogruppe.

Die obere Kurve (rot) zeigt die niedrigste, die mittige (grün) die mittlere und die untere (schwarz) die höchste Risikokategorie. Die unter der x-Achse stehenden Zahlen stellen die „Patienten unter Risiko“, also die zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, dar.

(DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität), GRACE-Score: Global Registry of Acute Coronary Events)

(bereits modifiziert publiziert in (79))

Unter den 1604 Patienten mit einem GRACE-Score von unter 140 Punkten hatten 111 Patienten eine DC von $\leq 2,5$ ms und stellen damit mit einer 180-Tages-Mortalitätsrate von 9,0 % ebenfalls eine Hochrisikogruppe dar. Wird diese neue Hochrisikogruppe nun der bereits etablierten Hochrisikogruppe mit einem GRACE-Score von ≥ 140 Punkten hinzugefügt, führt dies zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Sensitivität von 48,3 % auf 65,0 % ohne den positiven Vorhersagewert zu verändern (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Sensitivität und positiv prädiktiver Wert in Hochrisikogruppen für die Vorhersage der 180-Tagesmortalität

(DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität), GRACE-Score: Global Registry of Acute Coronary Events)
(bereits modifiziert publiziert in (79))

Hochrisikogruppe	Patientenanzahl	Sensitivität	Positiv prädiktiver Wert
GRACE-Score ≥ 140 Punkte	217	48,3 %	13,4 %
GRACE-Score ≥ 140 Punkte oder DC $\leq 2,5$ ms	328	65,0 %	11,9 %
p-Wert		0,027	0,597

4 Diskussion

4.1 Die Herzfrequenzvariabilitätsparameter und die Dezelerationskapazität

In dieser Arbeit wurden bei Patienten, die sich mit unklaren thorakalen Beschwerden in der Notaufnahme vorstellten, zur Prädiktion der 180-Tagesmortalität verschiedene HRV-Parameter inklusive der Dezelerationskapazität bestimmt und statistisch analysiert. In den Ergebnissen zeigten sich sowohl die DC, als auch weitere HRV-Parameter (SDNN, HRVTI, LF, HF und MSE) als signifikante Risikoprädiktoren der 180-Tagesmortalität.

Dass eine kardiale autonome Dysfunktion und damit beeinträchtigte HRV-Parameter mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden. (46, 82, 83) Gerade bei Patienten nach einem Myokardinfarkt hat sich eine eingeschränkte kardiale autonome Funktion und damit eine beeinträchtigte HRV als aussagekräftiger Risikofaktor bezüglich des Mortalitätsrisikos erwiesen. (36, 45, 46, 73)

In einem Vergleich der AUC der ROC-Kurven stellte die DC in dieser Arbeit den stärksten Prädiktionsfaktor unter den HRV-Parametern dar. Dass eine verminderte DC, insbesondere bei Post-Infarktpatienten, einen starken und unabhängigen prognostischen Faktor darstellt, konnte bereits in vorangegangenen Studien gezeigt werden. (36, 77) In dieser Arbeit erreichte die DC eine AUC von 0,781. In oben genannten Studien konnten hier ähnliche Werte zwischen 0,74 und 0,8 errechnet werden. Des Weiteren zeigte sich die DC in Studien ebenso mit den bestimmten konventionellen HRV-Parametern vergleichbar oder sogar überlegen (SDNN (36), HRT (84)).

Hierbei muss jedoch erwähnt werden, dass ein direkter Vergleich zwischen der DC und anderen HRV-Parametern möglicherweise schwierig ist.

Die DC ist aufgrund ihres zugrundeliegenden Signalprozessierungsalgorithmus deutlich weniger störanfällig und wurde auch für kurze EKG-Aufnahmen unter

klinischen Alltagsbedingungen validiert. Im Gegensatz hierzu verlangen die traditionelleren HRV-Parameter, insbesondere die frequenzbasierten, stabilere Signale und zum Teil eine manuelle Vorbereitung der rohen Daten. (35) Sie sind daher stör- und artefaktanfälliger, was möglicherweise zu einer größeren Variabilität der Werte führt. (85)

Des Weiteren wurden in den meisten Studien zur Bestimmung der verschiedenen Parameter der HRV längere EKG-Aufnahmen bzw. 24h-EKG-Aufnahmen verwendet. In dieser Arbeit erfolgte eine Bestimmung der DC mittels automatisierter Biosignalanalyse (76), welche die Bestimmung der DC auch aus wenigen Minuten dauernden EKG-Aufnahmen erlaubt. Die Anwendung auch kürzerer EKG-Aufzeichnungen zur Bestimmung der DC und deren Validität wurde bereits untersucht. (76, 77, 86).

Jedoch gibt es bisher nur wenige Studien, die eine Bestimmung von konventionellen HRV-Parametern aus kurzen EKG-Aufnahmen anwenden bzw. die Aussagekraft von kurzen und langen Aufnahmen miteinander vergleichen. (87-89) Bei Fei et al. (87) zeigte sich beispielsweise die SDNN aus kurzen Aufnahmen bezüglich der Vorhersagekraft im Vergleich zu denen aus längeren EKGs unterlegen. Hierin besteht der Vorteil der DC, für die eben dies validiert wurde. (76). Diesbezüglich sind weitere Studien nötig, um zu beurteilen, inwieweit ein Vergleich der DC mit konventionellen HRV-Parametern aus kurzen EKG-Aufnahmen möglich ist.

Zudem erfolgte in dieser Arbeit die Bestimmung der kardialen autonomen Funktion unmittelbar bei der Vorstellung in der Notaufnahme und somit am ehesten in der Akutphase eines vermuteten ACS. Die meisten Studien untersuchen jedoch Post-Infarkt Patienten. (36, 45, 84) Zur Vorhersagekraft bei Patienten in der Akutphase gibt es bisher wenige Vergleichsstudien. Diese Arbeit zeigt die Relevanz der Bestimmung der kardialen autonomen Funktion bereits in der Akutphase einer myokardialen Ischämie und die Notwendigkeit weiterer Studien hierzu.

Zusammengefasst zeichnet sich die Bestimmung der HRV aus kurzen EKG-Aufnahmen mittels der DC durch signifikante Vorteile gegenüber der Bestim-

mung konventioneller HRV-Parameter aus. Zum einen ist sie mittels der automatisierten Biosignalanalyse weniger störanfällig und zudem validiert für die Bestimmung aus kurzen EKG-Aufnahmen (76, 77, 86) und somit praktikabler einsetzbar in der klinischen Praxis.

Zum anderen erfasst die DC speziell die dezelerations-assoziierten Anteile der Herzfrequenz, welche vor allem die vagale Modulation darstellen. Eine Abnahme eben dieser vagalen Aktivität konnte in mehreren Studien mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht werden. (37-39)

Des Weiteren konnte in einer aktuelleren Studie die starke prognostische Vorhersagekraft der DC auch bei nicht-kardialen Erkrankungen in der Notaufnahme gezeigt werden. (77) Somit könnte die DC auch bei primär unklarer Diagnose in der Notaufnahme als Screening-Test Verwendung finden.

4.2 Der GRACE-Score und die Kombination mit der Dezelerationskapazität

In dieser Arbeit wurde als konventioneller Risikoscore der GRACE-Score bestimmt und statistisch analysiert. Auch dieser zeigte sich als signifikanter Risikoprädiktor für die 180-Tagesmortalität. Die verstorbenen Patienten wiesen einen signifikant höheren Punktwert auf als die Überlebenden. Im Vergleich der AUC der ROC-Kurven stellte der GRACE-Score den stärksten Risikoprädiktor der 180-Tagesmortalität aller hier getesteten Parameter mit einer AUC von 0,814 dar. In vorangegangenen Studien konnten zur 180-Tagesmortalität ähnliche Werte erzielt werden. (AUC 0,8 (20), AUC 0,79 (19), AUC 0,79-0,8 (21), AUC 0,81 (22))

Dass der GRACE-Score vor allem beim akuten Koronarsyndrom einen validen Score zur Risikostratifizierung darstellt, konnte bereits in multiplen Studien gezeigt werden. (14-16, 20, 22, 90) Obwohl der initiale GRACE-Score zur Abschätzung des intrahospitalen Risikos gedacht war (14-16), konnte mittlerweile auch seine Validität für die Vorhersage der 180-Tagesmortalität (19-22) gezeigt

werden. Somit reiht sich das Ergebnis dieser Arbeit nachvollziehbar in die vorangegangenen Studien ein.

In den meisten dieser Studien war das Patientenkollektiv jedoch deutlich enger gefasst, sodass Patienten nur bei nachgewiesenem ACS eingeschlossen wurden. In aller Regel galten dieselben Kriterien wie in der ursprünglichen GRACE-Studie: das Vorliegen einer passenden Symptomatik sowie mindestens eines der folgenden Kriterien: EKG-Veränderungen passend zu einem ACS, erhöhte bzw. ansteigende Serummarker für kardiale Nekrosen oder vorbekannte KHK. (14) In dieser Arbeit wurde das Patientenkollektiv mit dem Symptom der „thorakalen Beschwerden“ deutlich weiter gefasst. Lediglich bei ca. der Hälfte der eingeschlossenen Patienten war ein ACS die Ursache der Beschwerden.

Im Vergleich der AUC der ROC-Kurven stellte sich die DC mit einer AUC von 0,781 etwas schlechter dar. Jedoch handelt es sich bei der DC um lediglich einen einzelnen Wert, der hier mit dem GRACE-Score verglichen wird, der sich aus mehreren bereits einzeln validierten Parametern zusammensetzt.

Auch ergab eine Kombination des GRACE-Scores und der DC einen Anstieg der AUC auf 0,851 und mit einem cNRI von 0,698 eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum GRACE-Score alleine.

Jedoch ist die Berechnung des GRACE-Scores mit einem gewissen Aufwand verbunden. Auch sind manche der nötigen Parameter, wie zum Beispiel Laborergebnisse, nicht sofort zum Zeitpunkt der Aufnahme verfügbar. In der klinischen Praxis werden daher Risikoscores wie der GRACE-Score, trotz eindeutiger Empfehlung in den aktuellen Leitlinien (13, 28) eher selten erhoben und angewandt. (27, 91, 92)

In der Praxis erfolgt in den meisten Notaufnahmen eine eher subjektive Risikostratifizierung über die klinische Einschätzung anhand der akuten Symptome, der relevanten Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren sowie des 12-Kanal-EKGs. Die Berechnung der DC aus dem routinemäßig erhobenen EKG könnte hierbei eine sinnvolle Erweiterung ohne großen Mehraufwand darstellen.

Auch die Studie zur NICE-Guideline 94 („National Institute for Health and Care

Excellence“), welche eine Empfehlung für Großbritannien zum klinischen Management des ACS darstellt, beschreibt die Tendenz sich in der klinischen Praxis zur Risikoeinschätzung auf einzelne Parameter, beispielsweise das Troponin, zu verlassen als unzureichend und empfiehlt die Nutzung von multivariablen Risikoscores. (93)

In der hier durchgeführten Regressionsanalyse, mittels derer der Einfluss der einzelnen Parameter auf den Endpunkt getestet werden kann, erwies sich die DC als unabhängiger Risikofaktor. In der uni- und multivariaten Analyse zeigte die DC im Vergleich zu den einzelnen Parametern des GRACE-Scores den stärksten Zusammenhang bezogen auf die 180-Tagesmortalität. Wie vorangehend beschrieben, wird die Anwendung einzelner Risikoparameter zur Risiko- prädiktion nicht empfohlen, dennoch zeigte sie hier ein besseres Abschneiden als die gängigen Einzelparameter.

Da zudem ein Großteil der Patienten unter einer Betablocker-Therapie stand, wurde deren Einfluss ebenfalls statistisch überprüft. Hierbei zeigte sich eine Assoziation zwischen der Einnahme von Betablockern und dem häufigeren Auftreten eines ACS sowie eine signifikant erniedrigte DC. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass Patienten unter Betablocker-Therapie in aller Regel bereits kardial vorerkrankt sind bzw. ein entsprechendes kardiales Risikoprofil aufweisen. In der multivariaten Analyse ließ sich jedoch kein relevanter Einfluss auf die Vorhersagekraft der DC durch die Betablocker-Einnahme zeigen.

Zur weiteren Bestimmung der kumulativen Mortalitätsrate erfolgte eine Berechnung mittels der Kaplan-Meier-Methode. Hierfür wurden die Patienten entsprechend ihrer DC-Risikokategorie eingeteilt. 78 % der Patienten ließen sich der niedrigsten, 13 % der mittleren und 9 % der höchsten Risikokategorie zuordnen. Im Vergleich hierzu war der Anteil in der Arbeit von Bauer et al. zur DC an der niedrigsten Risikokategorie mit 68 % geringer. (36) Jedoch erfolgte hier lediglich der Einschluss von Postinfarktpatienten, während für diese Arbeit alle Patienten mit thorakalen Beschwerden eingeschlossen wurden, was den höheren Anteil an Niedrigrisikopatienten erklärt. Der Anteil an Hochrisikopatienten zeigte sich

hier lediglich wenig niedriger.

Die 180-Tagesmortalitätsrate bei Patienten in der niedrigsten Risikokategorie betrug in unserer Studie 1,8 %, in der mittleren 6,0 % und in der höchsten 12,5 %. In der ursprünglichen Studie ließen sich ähnliche Raten errechnen (3,3 %, 8,3 % und 10,5 %) (36). Vor allem die leicht erhöhte Mortalitätsrate bei Bauer et al. in der niedrigen und mittleren Risikokategorie lässt sich erneut durch das unterschiedliche Patientenkollektiv erklären.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit eine neue Risikogruppe mit einem GRACE-Score von < 140 Punkten, aber einer erniedrigten DC von $\leq 2,5$ ms definiert. Diese Patienten haben mit einer Mortalitätsrate von 9,0 % ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko.

In der aktuellsten ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2020 (13) wird der GRACE-Risk-Score zur Eingruppierung der Patienten mit Verdacht auf oder bestätigtem ACS in Risikogruppen angewandt, was direkte Auswirkungen auf das weiter empfohlene klinische Management nach sich zieht.

Hierbei werden Patienten mit einem GRACE-Score von ≥ 140 als Hochrisiko-Patienten eingestuft, welche einer frühzeitigen (< 24 Stunden) invasiven Behandlungsstrategie zugeführt werden sollten. Die ESC-Leitlinie stützt sich dabei auf mehrere Studien, in denen untersucht wurde, inwieweit ACS-Patienten von einer frühen invasiven Behandlung profitieren und in denen unter anderem eine Einteilung in Risikokategorien anhand des GRACE-Scores erfolgte. (25, 26, 94) In einer großen Studie von Mehta et al. (26) beispielsweise wurde ebenfalls das Mortalitätsrisiko von Patienten mit frühzeitiger und später PCI untersucht und dabei der GRACE-Score zur Einteilung in Risikogruppen angewandt. Hier ergab sich bei Patienten mit einem Score von ≥ 140 eine 180-Tagesmortalitätsrate von 13,9 % (mit früher Intervention) bzw. 21 % mit später Intervention (HR 0,65, 95 %-KI 0,48 - 0,89, $p = 0,006$). Bei Patienten mit einem Score von < 140 Punkten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der 180-Tagesmortalität.

In dieser Arbeit wurde jedoch eine neue Hochrisikogruppe identifiziert mit einem GRACE-Score von < 140 Punkten, jedoch einer reduzierten DC von $\leq 2,5$ ms, welche in bisherigen Studien nicht als solche erfasst wurde. Möglicherweise

könnten auch diese Patienten von einer frühzeitigen invasiven Behandlung profitieren.

Die hier berechnete kumulative Mortalitätsrate bei Patienten mit einem GRACE-Score von ≥ 140 Punkten stellte sich in der statistischen Auswertung als nicht signifikant dar. Dies kann an der geringeren Patientenzahl in dieser Subgruppe liegen, wodurch statistische Ausreißer v.a. zu Beginn des Beobachtungszeitraumes deutlicher ins Gewicht fallen. Da diese Patienten durch den hohen GRACE-Score bereits ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen, führten die überproportional vielen Verstorbenen zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bei der eher geringen Patientenzahl bereits zur deutlichen Überschneidung der Kurven und damit zur fehlenden Signifikanz. Vor allem im späteren Beobachtungszeitraum zeigte sich jedoch wieder eine deutliche Separierung der Kurven. Hier wäre zur Validierung ein größeres Patientenkollektiv nötig.

4.3 Limitationen der Studie

Zunächst muss das eingeschlossene Patientenkollektiv betrachtet werden.

In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 1821 Patienten analysiert. In der ursprünglichen Studie zum GRACE-Score (14) wurde ein deutlich umfassenderes Kollektiv von über 11 000 Patienten untersucht. Auch weitere Studien, vor allem zur weiteren Validierung des GRACE-Scores umfassten deutlich größere Patientenzahlen. (15, 19, 95)

Auch handelte es sich bei jenen Arbeiten häufig um multizentrische Studien, in denen Patienten aus verschiedenen Krankenhäusern und Ländern untersucht wurden. In unserer Arbeit wurden lediglich Patienten des Universitätsklinikums Tübingen eingeschlossen, sodass hier keine Aussage darüber getroffen werden kann, inwieweit die Ergebnisse auch auf ein internationales Kollektiv übertragen und unabhängig vom deutschen Gesundheits- und Krankenhaussystem bewertet werden können.

Ergänzend hierzu muss erwähnt werden, dass, anders als beim GRACE-Score,

eine retrospektive Berechnung der DC nicht möglich ist. Es kann also aufgrund fehlender EKG-Aufzeichnungen nicht aus bereits bestehenden Patientendaten mehrere Jahre rückwirkend die DC bestimmt werden, wie dies bei großen retrospektiven Studien möglich ist.

Bezüglich der Zusammensetzung des Kollektivs ist das Durchschnittsalter in unserer Studie mit 60,7 Jahren etwas niedriger als es beispielsweise in der ursprünglichen GRACE-Studie mit 66,3 Jahren der Fall war. (14) Der Anteil an Frauen ist in unserer Studie mit 38,2 % (vs. 33,5 % (14)) zwar etwas höher, befindet sich jedoch prinzipiell in ähnlichen Dimensionen wie in andere Studien zum ACS (11, 96). Es kann hier also durchaus von einem repräsentativen Studienkollektiv ausgegangen werden. Die schlussendliche Ursache der thorakalen Beschwerden entspricht hier weitestgehend der Verteilung, wie sie in der aktuellen ESC-Leitlinie (13) beschrieben ist.

Trotz allem wurde in dieser Studie das Kollektiv mit dem Symptom der thorakalen Beschwerden deutlich weiter gefasst. Der GRACE-Score wurde ursprünglich jedoch lediglich für Patienten mit einem ACS entwickelt. Es ist daher unklar inwieweit ein direkter Vergleich mit Studien zum GRACE-Score möglich ist. Dennoch zeigte in unserer Studie der GRACE-Score eine vergleichbare prognostische Stärke, wie in vorangegangenen Studien (siehe Kapitel 4.2).

Häufig kann in der Notaufnahme die definitive Diagnose eines ACS noch nicht gestellt werden, sodass zur initialen Risikoeinschätzung bereits bei Verdacht die Erhebung des GRACE-Scores einen sinnvollen Kompromiss darstellt.

Des Weiteren erfolgte in dieser Studie die Berechnung anhand des ursprünglichen GRACE-Algorithmus.(14) Es gibt mittlerweile mit dem GRACE 2.0 (27) eine aktualisierte Version, welche nicht mehr auf dem Punktesystem basiert, sondern direkt das kumulative Risiko errechnet.

Auch die DC wurde zur Risikoprädiktion vor allem bei Post-Infarkt-Patienten angewandt und validiert (36, 45, 84). Im Rahmen der Datenerfassung und Auswertung dieser Studie erfolgte jedoch die Anwendung und Validierung bei Patienten, die sich unabhängig ihrer Symptome in der internistischen Notaufnahme vorstellten (77) sowie speziell bei thorakalen Beschwerden. (79)

Zur weiteren Validierung speziell der DC auch bei anderen Krankheitsbildern wären weitere Studien sinnvoll. Für verschiedene traditionelle HRV-Parameter wurde die Anwendbarkeit auch bei anderen internistischen und nicht-internistischen Krankheitsbildern bereits umfassend untersucht (siehe Kapitel 1.3.2).

Eine weitere Einschränkung stellt der schwierige Vergleich zwischen der DC und anderen HRV-Parametern aus kurzen, Artefakte enthaltenden und nicht manuell vorbereiteten EKG-Aufnahmen dar. Die DC lässt sich automatisiert auch aus kurzen EKG-Aufnahmen bestimmen. Dies gestaltet sich bei den meisten traditionellen HRV-Parametern schwierig, sodass hier vermutlich eine größere Variabilität der Werte zu erwarten ist. (85) Jedoch zeigte sich die DC in den entsprechenden Studien (36, 84) den jeweils getesteten HRV-Parametern gleichwertig oder sogar überlegen und kann zudem automatisiert erhoben werden. Sie stellt daher zum aktuellen Zeitpunkt vermutlich den in der klinischen Anwendung am besten einsetzbaren Parameter dar.

Des Weiteren wurde hier die DC lediglich einmalig initial in der Notaufnahme bestimmt. Inwieweit eine erneute Bestimmung im Verlauf, beispielsweise bei Entlassung, eine höhere Aussagekraft gerade für die 180-Tagesmortalität hätte, bleibt also offen.

Auch handelt es sich hierbei um eine reine Beobachtungsstudie. Aus den erhobenen Daten wurden also keine direkten Konsequenzen abgeleitet. Ob eine Behandlung oder Therapiestrategie, basierend auf dieser verbesserten Risikoeinstufung das Patientenoutcome tatsächlich verbessern würde, lässt sich demnach nicht schlussfolgern.

Auch ist die Berechnung der DC sowie der meisten HRV-Parameter nur bei bestehendem Sinusrhythmus möglich. Jedoch weisen gerade Patienten mit Herzrhythmusstörungen, speziell Vorhofflimmern, nach einem Myokardinfarkt eine erhöhte Mortalität auf. (97) Auf diese Hochrisikogruppe kann somit aktuell diese Art der Risikostratifizierung noch nicht angewandt werden.

4.4 Klinische Anwendung

Thorakale Beschwerden als Ursache für eine Vorstellung in der Notaufnahme stellen ein möglicherweise lebensbedrohliches Symptom dar, welches ausführlich untersucht werden sollte. Eine optimierte und zuverlässige Risikoeinschätzung ist essentiell, um gefährdete Patienten rasch zu erkennen und einer optimalen Behandlung zuzuführen, aber auch um unnötige invasive Maßnahmen und Therapien bei wenig gefährdeten Patienten zu vermeiden. Gleichzeitig sollte eine solche Risikoeinschätzung in ihrer Erhebung nicht zu aufwändig sein, sodass sie auch im klinischen Alltag sinnvoll angewandt werden kann.

Der GRACE-Risk-Score stellt hierbei einen gut validierten und empfohlenen Score zur schnellen Risiko-Einschätzung dar. Mit seiner Weiterentwicklung zum GRACE 2.0 und der Möglichkeit ihn rasch online oder in der entsprechenden Anwendung für Mobilfunktelefone zu berechnen, sollte er auch im klinischen Alltag leicht Anwendung finden. Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, kann durch Hinzunahme der DC die Vorhersagekraft des GRACE-Scores noch verbessert werden. Da Patienten mit thorakalen Beschwerden in aller Regel in der Notaufnahme bzw. Chest Pain Unit so schnell wie möglich an einen Monitor zur weiteren Überwachung angeschlossen werden sollten, kann die DC mit dem entsprechenden Programm sofort automatisch berechnet werden. (76, 86) Ein Ergebnis wäre somit sogar vor Erhebung des GRACE-Scores möglich, da hierfür zunächst die entsprechenden Laborergebnisse abgewartet werden müssen. Mit Hilfe der DC könnte bereits eine erste Risikoeinschätzung innerhalb weniger Minuten erfolgen. Somit könnten gerade in einer überfüllten Notaufnahme die personellen und technischen Ressourcen besser eingeteilt werden.

In der automatisierten Erhebung und auch der Möglichkeit der Berechnung aus kurzen und Artefakte enthaltenden EKG-Aufnahmen liegt zudem der Vorteil der DC gegenüber den traditionellen HRV-Parametern.

Auch könnten durch eine Risikoeinschätzung mit dem GRACE-Score und der DC in Kombination gefährdete Patienten, die bei Anwendung eines Risikoscores alleine möglicherweise nicht als solche erkannt würden, ebenfalls frühzeitig

identifiziert und entsprechend rasch behandelt werden.

Möglicherweise könnte die DC durch mehrmalige Erhebung auch einen geeigneten Verlaufsparemeter darstellen, mit dessen Hilfe nicht nur das Mortalitätsrisiko des Patienten abgeschätzt, sondern auch Therapieerfolge überwacht werden könnten. Ob speziell die DC hierfür einen geeigneten Verlaufsparemeter darstellt, ist noch nicht untersucht worden. Zudem ist bisher unklar, ob von einer Änderung der HRV direkt auf eine Änderung der kardialen Protektion geschlossen werden kann, bzw. inwieweit sich die vagale Aktivität verbessern müsste, damit tatsächlich ein protektiver Effekt beobachtbar wäre. (35, 62) Eine Aussage darüber zu treffen, ob eine therapeutische Verbesserung der HRV tatsächlich auch klinische Relevanz hat, ist bisher noch nicht eindeutig möglich. (98) Hierfür müsste zunächst der genaue klinische Effekt einer Veränderung der vagalen und sympathischen Aktivität verstanden werden.

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit mit der 180-Tagesmortalität erfasst hierbei nicht nur die kurzfristige Mortalität zur raschen Einschätzung bei Erstkontakt und Dringlichkeit einer akuten Diagnostik und raschen Therapie, sondern erlaubt auch eine mittel- und längerfristige Risikostratifizierung. Hieraus ließe sich beispielsweise das weiterführende ambulante Management leichter planen, im Sinne einer weiteren kardiologischen Anbindung, sinnvollen Intervallen zu Kontrolluntersuchungen oder engmaschigen Nachsorge, aber auch Planung weiterführender Diagnostik oder eines mehrzeitigen Therapieansatzes. In der Studie von Bauer et al. (36) zeigte sich die DC der LVEF zur Risikoprädiktion nach einem Myokardinfarkt überlegen. Somit könnte beispielsweise die DC bei der Indikationsstellung zur Implantation eines ICD (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) nach einem Myokardinfarkt berücksichtigt werden.

5 Zusammenfassung

Thorakale Beschwerden als Ursache für eine Vorstellung in der Notaufnahme stellen ein möglicherweise lebensbedrohliches Symptom dar, welches ausführlich untersucht werden sollte. Eine optimierte und zuverlässige Risikoeinschätzung ist essentiell, um gefährdete Patienten rasch zu erkennen und einer optimalen Diagnostik und Therapie zuzuführen, aber auch um unnötige invasive Maßnahmen und Behandlungen bei wenig gefährdeten Patienten zu vermeiden. Gleichzeitig sollte eine solche Risikoeinschätzung in ihrer Erhebung nicht zu aufwändig sein, sodass sie auch im klinischen Alltag sinnvoll angewandt werden kann.

Zahlreiche Studien zeigen, dass über den aktuellen Zustand des vegetativen Nervensystems bzw. der kardialen autonomen Funktion Rückschlüsse auf den Zustand des gesamten Organismus gezogen werden können und damit ebenfalls eine Risikoabschätzung möglich ist. Eine Messgröße dieser kardialen autonomen Funktion ist die Herzfrequenzvariabilität, welche nichtinvasiv anhand eines EKGs, unter anderem mittels der Schwankungen bzw. Schwankungsbreite der Abstände der R-Zacken bestimmt werden kann. Zur Abschätzung der HRV wurden zahlreiche Parameter entwickelt, welche sowohl bei kardialen, als auch bei nicht-kardialen Erkrankungen einen prognostischen Faktor darstellen. Einer dieser Parameter ist die Dezelerationskapazität, welche eine Messgröße für die Entschleunigungsfähigkeit des Herzens darstellt. Der zugrundeliegende Signalprozessierungsalgorithmus erlaubt eine automatisierte, zuverlässige und wenig störanfällige Erhebung auch aus kurzen EKG-Aufnahmen.

In dieser Arbeit wurden die Daten von 1821 Patienten ausgewertet, welche sich im Zeitraum von November 2010 bis Dezember 2012 mit thorakalen Beschwerden in der internistischen Notaufnahme am Universitätsklinikum Tübingen vorstellten. Bei diesen Patienten erfolgte die Bestimmung mehrerer HRV-Parameter (SDNN, HRVTI, RMSSD, LF, HF, MSE), inklusive der DC sowie die Berechnung des GRACE-Risk-Scores, einem vielfach validierten und in aktuellen Leitlinien empfohlenen Score zur Risikostratifizierung bei Patienten mit aku-

tem Koronarsyndrom. Als primärer Endpunkt wurde die 180-Tagesmortalität festgelegt und die Patienten entsprechend nachverfolgt.

In der statistischen Auswertung zeigte sich die DC mit einer AUC von 0,781 (95 %-KI 0,727 - 0,832) den konventionellen HRV-Parametern in der Risikoabschätzung der 180-Tagesmortalität überlegen und als zweitstärkster Parameter nach dem GRACE-Score (AUC 0,814, 95 %-KI 0,759 - 0,864). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus GRACE-Score und DC (Erhöhung der AUC auf 0,851, 95 %-KI 0,808 - 0,889, cNRI 0,698) die Vorhersagekraft des GRACE-Scores alleine signifikant verbessern würde. Zudem konnte eine neue Hochrisikogruppe von Patienten mit einem GRACE-Score von < 140 Punkten und einer DC von $\leq 2,5$ ms identifiziert werden, welche ähnlich wie die bereits definierte Risikogruppe mit einem GRACE-Score von ≥ 140 Punkten, möglicherweise ebenso von einer frühen invasiven Therapie profitieren würde.

Es konnte somit erneut gezeigt werden, dass die Dezelerationskapazität unter den HRV-Parametern einen unabhängigen, rasch erhebbaren und wenig stör anfälligen Parameter darstellt. Auch könnten klassische Risikoscores durch eine Kombination mit der DC in ihrer Vorhersagekraft noch verbessert werden.

Um zu beurteilen, inwieweit eine klinische Anwendung mit daraus folgender Diagnostik und Therapiestrategie tatsächlich das Patientenoutcome verbessern würde, sind jedoch weitere Studien vonnöten.

6 Literaturverzeichnis

1. Bundesamt S. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2016, Fachserie 12 Reihe 6.2.1. 2017.
2. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. National health statistics reports. 2010(26):1-31.
3. Weiss AJ, Wier LM, Stocks C, Blanchard J. Overview of Emergency Department Visits in the United States, 2011: Statistical Brief #174. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2018;40(3):237-69.
5. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med. 2000;342(16):1163-70.
6. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2011;32(23):2999-3054.
7. Task Force on the management of ST-segment elevation, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33(20):2569-619.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2012;60(16):1581-98.
9. Breuckmann F, Post F, Giannitsis E, Darius H, Erbel R, Gorge G, et al. Criteria of the German Cardiac Society – cardiovascular research for Chest Pain Units. Der Kardiologe. 2008;2(5):389-94.
10. Bahr RD. Chest pain centers: moving toward proactive acute coronary care. Int J Cardiol. 2000;72(2):101-10.
11. Keller T, Post F, Tzikas S, Schneider A, Arnolds S, Scheiba O, et al. Improved outcome in acute coronary syndrome by establishing a chest pain unit. Clin Res Cardiol. 2010;99(3):149-55.
12. Goodacre S, Nicholl J, Dixon S, Cross E, Angelini K, Arnold J, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. BMJ. 2004;328(7434):254.
13. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The 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*. 2020.

14. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.

15. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Bmj*. 2006;333(7578):1091.

16. Investigators G. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001;141(2):190-9.

17. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.

18. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *Jama*. 2003;290(16):2174-81.

19. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS one*. 2009;4(11):e7947.

20. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemporary clinical trials*. 2012;33(3):507-14.

21. Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2009;95(3):221-7.

22. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *American heart journal*. 2007;153(1):29-35.

23. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, Steg PG, Eagle KA, Anderson FA, Jr., et al. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *The American journal of medicine*. 2015;128(7):766-75.

24. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama*. 2004;291(22):2727-33.

25. Kofoed KF, Kelbæk H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Høfsten D, Kløvgaard L, et al. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018;138(24):2741-50.

26. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75.
27. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ open*. 2014;4(2):e004425.
28. Massberg JMCWHULS. Kommentar zu den 2015-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebungen (NSTEMI-ACS). *Kardiologie* (2016) 10: 351 doi:10.1007/s12181-016-0094-0. 2016.
29. Shields RW, Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10(1):2-13.
30. Goldstein DS. Differential responses of components of the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:13-22.
31. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des menschen: mit pathophysiologie*: Springer-Verlag; 2011.
32. Koizumi K, Terui N, Kollai M. Neural control of the heart: significance of double innervation re-examined. *J Auton Nerv Syst*. 1983;7(3-4):279-94.
33. Koizumi K, Terui N, Kollai M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. *J Auton Nerv Syst*. 1985;12(2-3):251-9.
34. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *J Physiol Anthropol*. 2016;35(1):22.
35. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
36. 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*. 2006;367(9523):1674-81.
37. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1976;294(21):1165-70.
38. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation*. 1982;66(4):874-80.
39. 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.
40. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):593-601.
41. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1539-46.
42. Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep*. 2013;36(12):1919-28.

43. Bilan A, Witczak A, Palusiński R, Myśliński W, Hanzlik J. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *Journal of electrocardiology*. 2005;38(3):239-43.
44. Delaney JP, Brodie DA. Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. *Perceptual and motor skills*. 2000;91(2):515-24.
45. 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). *Eur Heart J*. 2009;30(5):576-83.
46. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-62.
47. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Vallverdu M, Gonzalez-Juanatey JR, Valdes M, et al. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart Rhythm*. 2008;5(8):1095-102.
48. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllyla VV. Heart rate dynamics predict poststroke mortality. *Neurology*. 2004;62(10):1822-6.
49. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphael JC, Gajdos P, et al. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1380-5.
50. Moorman JR, Delos JB, Flower AA, Cao H, Kovatchev BP, Richman JS, et al. Cardiovascular oscillations at the bedside: early diagnosis of neonatal sepsis using heart rate characteristics monitoring. *Physiol Meas*. 2011;32(11):1821-32.
51. Volterrani M, Scavini 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.
52. Steinberg AA, Mars RL, Goldman DS, Percy RF. Effect of end-stage renal disease on decreased heart rate variability. *Am J Cardiol*. 1998;82(9):1156-8, A10.
53. Cooke WH, Convertino VA. Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences: implications for autonomic monitoring during hemorrhage. *J Trauma*. 2005;58(4):798-805.
54. Winchell RJ, Hoyt DB. Analysis of heart-rate variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *J Trauma*. 1997;43(6):927-33.
55. 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.
56. Duckheim M, Klee K, Götz 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.

57. 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. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018;26(9):3289-96.
58. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT, Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1):88-101.
59. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol*. 2011;2:86.
60. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin*. 1992;10(3):487-98.
61. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248(1 Pt 2):H151-3.
62. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. *Clinical cardiology*. 1990;13(8):570-6.
63. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-92.
64. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93.
65. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol*. 2002;542(Pt 3):669-83.
66. Furlan R, Porta A, Costa F, Tank J, Baker L, Schiavi R, et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*. 2000;101(8):886-92.
67. Costa MD, Peng CK, Goldberger AL. Multiscale analysis of heart rate dynamics: entropy and time irreversibility measures. *Cardiovasc Eng*. 2008;8(2):88-93.
68. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;278(6):H2039-49.
69. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*. 2002;89(6):068102.
70. 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. *J Crit Care*. 2013;28(6):1093-8.
71. Eckberg DL, Drabinsk.M, Braunwal.E. Defective Cardiac Parasympathetic Control in Patients with Heart Disease. *New Engl J Med*. 1971;285(16):877-&.
72. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res*. 1973;32(2):215-20.
73. 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.

74. Corr PB, Witkowski FX, Sobel BE. Mechanisms contributing to malignant dysrhythmias induced by ischemia in the cat. *J Clin Invest.* 1978;61(1):109-19.
75. Lown B, DeSilva RA. Roles of psychologic stress and autonomic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol.* 1978;41(6):979-85.
76. 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. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(2):122-8.
77. 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. *Crit Care Med.* 2015;43(5):1079-86.
78. 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.
79. Eick C, Duckheim M, Grogga-Bada P, Klumpp N, Mannes S, Zuern CS, et al. Point-of-care testing of cardiac autonomic function for risk assessment in patients with suspected acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(9):686-94.
80. Lian J, Wang L, Muessig D. A simple method to detect atrial fibrillation using RR intervals. *Am J Cardiol.* 2011;107(10):1494-7.
81. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens AC, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):473-81.
82. Verrier RL, Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Current opinion in cardiology.* 2004;19(1):2-11.
83. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50(6):404-19.
84. Bauer A, Barthel P, Muller 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.
85. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE.* 2010;33(11):1407-17.
86. 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.
87. Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;77(9):681-4.

88. Voss A, Schroeder R, Vallverdú M, Schulz S, Cygankiewicz I, Vázquez R, et al. Short-term vs. long-term heart rate variability in ischemic cardiomyopathy risk stratification. *Front Physiol.* 2013;4:364.
89. Malik M, Camm AJ. Significance of long term components of heart rate variability for the further prognosis after acute myocardial infarction. *Cardiovascular research.* 1990;24(10):793-803.
90. Lin A, Devlin G, Lee M, Kerr AJ. Performance of the GRACE scores in a New Zealand acute coronary syndrome cohort. *Heart.* 2014;100(24):1960-6.
91. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *The American journal of medicine.* 2009;122(2):107-8.
92. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Current cardiology reviews.* 2011;7(1):2-8.
93. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Unstable Angina and NSTEMI: The Early Management of Unstable Angina and Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. London: Royal College of Physicians (UK)

Copyright © 2010, National Clinical Guidelines Centre.; 2010.

94. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2017;390(10096):737-46.
95. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002;90(4):358-63.
96. 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. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1041-7.
97. Pedersen OD, Abildstrøm SZ, Ottesen MM, Rask-Madsen C, Bagger H, Køber L, et al. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006;27(3):290-5.
98. Routledge HC, Chowdhary S, Townend JN. Heart rate variability--a therapeutic target? *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* 2002;27(2):85-92.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die hier vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Doktorandentätigkeit am Universitätsklinikum Tübingen in der kardiologischen Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. med. C. Meyer-Zürn, welche ich im Juli 2014 begann.

Die fachliche Betreuung und Konzeption dieser Studie erfolgte durch Herrn Dr. med. C. Eick.

Die Datengewinnung aus dem Krankenhausinformationssystem von ca. 6000 Patienten erfolgte neben mir durch zwei weitere Doktoranden, Kathrin Reinhardt und Stefan Mannes.

Die Auswertung der EKG-Aufzeichnungen mit der Berechnung der HRV-Parameter und der Dezelerationskapazität sowie Bestimmung des GRACE-Scores und die statistische Auswertung erfolgte zusammen mit Herrn Dr. med. C. Eick.

Im Rahmen dieser Studie erfolgte zudem die gemeinsame Veröffentlichung des Artikels „Point-of-care testing of cardiac autonomic function for risk assessment in patients with suspected acute coronary syndromes“ (C. Eick, M. Duckheim, P. Grogga-Bada, N. Klumpp, S. Mannes, C.S. Zürn, M. Gawaz, K. D. Rizas, A. Bauer), in welchem bereits Teile der Ergebnisse veröffentlicht wurden.

Ich versichere, die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig verfasst und keine weiteren als von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Veröffentlichungen

Teile der Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

C. Eick, M. Duckheim, P. Grogga-Bada, N. Klumpp, S. Mannes, C.S. Zürn, M. Gawaz, K. D. Rizas, A. Bauer

Point-of-care testing of cardiac autonomic function for risk assessment in patients with suspected acute coronary syndromes (Clinical Research in Cardiology, September 2017; 106 (9); 686 - 694)