

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen

Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Kreislaufkrankungen)

**Die nächtliche Atemfrequenz zur frühzeitigen
Risikostratifizierung bei Patienten mit akutem
Koronarsyndrom.**

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

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

verlegt von

Reinhardt, Kathrin

Promotionsjahr: 2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Walker

Tag der Disputation: 10.01.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1. Einleitung.....	7
1.1. Das akute Koronarsyndrom.....	7
1.2. Risikostratifizierung bei akutem Koronarsyndrom.....	14
1.3. Der GRACE-Risikoscore.....	18
1.4. Die nächtliche Atemfrequenz.....	20
1.5. Der Zusammenhang von Atemsystem und Herz-Kreislaufsystem	22
1.6. Ziel dieser Doktorarbeit.....	30
2. Material und Methoden.....	31
2.1. Studienpopulation.....	31
2.2. Klinische Datenerhebung.....	31
2.3. Erhebung des GRACE-Scores.....	33
2.4. Erhebung der nächtlichen Atemfrequenz aus EKG-Aufzeichnungen.....	35
2.5. Primärer Endpunkt.....	37
2.6. Statistische Auswertung.....	37
3. Ergebnisse.....	42
4. Diskussion.....	48
5. Zusammenfassung.....	61
6. Literaturverzeichnis.....	63
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	71

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-Umwandlungsenzym)
ACHTUNG	A steht für „age“ (Alter), C für „Creatinin-Clearance“ (Kreatininclearance) und CRP (C-Reaktives Protein), H für Hämoglobin und hämodynamische Parameter, T für Troponin I, U für „Urea“ (Harnstoff), N für NT-proBNP (pro-B-Typ Natriuretisches Peptid), G für „Glycaemia“ (Blutzucker)
ACS	Acute Coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom)
AMIS	Akuter Myokardinfarkt in der Schweiz
APACHE II Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Evaluation der akuten Physiologie und des chronischen Gesundheitszustands)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BNP / pro-BNP	B-Typ / pro-B-Typ Natriuretisches Peptid (→ Herzinsuffizienzmarker im Blutserum)
CADILLAC	Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (Kontrollierte Untersuchung von Abciximab und Instrumenten um späte Angioplastiekomplikationen zu verhindern)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)

CK / CK-MB	Creatine-Kinase (Kreatinkinase) / Muscle-Brain type CK (Kreatinkinase mit einer M- ["muscle" = Muskel] und einer B-Untereinheit ["brain" = Gehirn], die v. a. in Herzmuskelzellen vorkommt → Myokardinfarktmarker im Blutserum)
cNRI	Continuous Net Reclassification Improvement
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
DC	Deceleration Capacity (Dezelerationskapazität)
DRGs	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EKG	Elektrokardiogramm
EMMACE	Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events (Beurteilung von Methoden und Management bei akuten koronaren Ereignissen)
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
GDF15	Growth Differentiation Factor 15 (Wachstums- und Differenzierungsfaktor 15)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events (globale Registrierung akuter koronarer Ereignisse)

GRACE - Score	Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score (Risikoscore der globalen Registrierung akuter koronarer Ereignisse)
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries (Globaler Einsatz von Streptokinase und gewebespezifischem Plasminogenaktivator für verstopfte Koronararterien)
HR	Hazard Ratio
HEART- Score	H steht für „history“ (Krankengeschichte), E für ECG (EKG), A für „age“ (Alter), R für „risk factors“ (Risikofaktoren) und T für Troponin
HF	High Frequency (hohe Frequenzen)
HRT	Heart Rate Turbulence (Herzratturbulenz)
HRVTI	Heart Rate Variability Triangular Index
IAP	instabile Angina Pectoris
IDI	Integrated Discrimination Improvement
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LF	Low Frequency (niedrige Frequenzen)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion (→ Maß für die Auswurfleistung des Herzens)

MEWS	Modified Early Warning Score (Modifiziertes Frühwarnsystem)
MISS	Myocardial Infarction Severety Score (Score für den Herzinfarktsschweregrad)
MR-proADM	Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (Die Bezeichnung kommt daher, dass die Antikörper zum Nachweis des Pro-Adrenomedullin in der mittleren Region binden.)
MSE	Multiscale Entropy
NNI	normal-zu-normal-Intervall
NaURSE	Na steht für Natrium, U für „Urea“ (Harnstoff), R für „Respiratory Rate“ (Atemfrequenz), S für Schock-Index und E für „in the Elderly“ (bei Älteren)
NRR	Nocturnal Respiratory Rate (nächtliche Atemfrequenz)
NSTEMI	Non-ST-elevated Myocardial Infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
PAMI	Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (Primäre Angioplastie bei Myokardinfarkt)
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (Perkutane Koronarintervention)
PRSA	Phase Rectified Signal Averaging
PURSUIT	Platelet Glycoprotein IIb / IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin (Eptifibatide) Therapy (Plättchenglykoprotein IIb/IIIa bei instabiler Angina: Rezeptorsuppression mit Integrilin-[Eptifibatide] Therapie)

RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences of All Normal-to-Normal Intervals (die Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aller aufeinander folgender NNIs)
ROC-Curve	Receiver Operating Characteristic Curve (Grenzwertoptimierungskurve)
RRI	RR-Intervalle = Intervalle zwischen zwei aufeinander folgenden R-Zacken im EKG
SAF	Severe Autonomic Failure (Schwere Autonome Dysfunktion)
SampEn	Sample Entropy
SDNN	Standard Deviation of All Normal-to-Normal Intervals (Standardabweichung aller Normal-zu-Normal Intervalle)
SRI	Simple Risk Index (einfacher Risikoscore)
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction (Thrombolyse bei Myokardinfarkt)
UA	Unstable Angina (instabile Angina Pectoris)

1. Einleitung

1.1. Das akute Koronarsyndrom

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die ischämischen Herzerkrankungen, sind weltweit die häufigste Todesursache (1). Auch in Deutschland waren im Jahr 2014 38,9 % aller Todesfälle (338.956 Menschen insgesamt) auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen (2). Davon waren die häufigsten Ursachen chronisch ischämische Herzerkrankungen (8 % aller Verstorbenen), akuter Myokardinfarkt (5,5 %) und Herzinsuffizienz (5,1 %) (3, 4).

Die Ursache der meisten kardiovaskulärer Erkrankungen ist die **Arteriosklerose**. Bei dieser Erkrankung lagern sich Fett, Thromben, Bindegewebe und Kalk in Form von Plaques in den Gefäßwänden ab (5). Bei der Entstehung und Progression spielen auch Entzündungsprozesse eine entscheidende Rolle (5).

Die Arteriosklerose ist eine sehr häufige Erkrankung und beginnt schon im Kindes- und Jugendalter (6). Die wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Übergewicht, Lebensstilaspekte wie Rauchen und Bewegungsmangel und auch psychosoziale Faktoren wie Stress und Depression (6). Nicht beeinflussbar sind u. a. Alter, männliches Geschlecht (7) und genetische Belastung (8). Je nach Lokalisation kann die Arteriosklerose zu peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zu Schlaganfällen oder anderen zerebrovaskulären Erkrankungen führen (9). Die Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen wird als **Koronare Herzerkrankung (KHK)** bezeichnet. Durch die Veränderungen an den Koronargefäßen kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot des Herzens (6). Deckt das Angebot nicht den aktuellen Bedarf (spontan, bei körperlicher Belastung oder psychischem Stress), so kommt es zur Myokardischämie, d. h. einer mangelnden Durchblutung des Herzmuskels (6). Diese kann asymptomatisch verlaufen oder zu charakteristischen Brustschmerzen führen – der sogenannten Angina Pectoris (6). Als Folge der

KHK können unter anderem Herzinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder ein plötzlicher Herztod auftreten (10).

Momentan wird **die Pathogenese der Arteriosklerose** folgendermaßen erklärt: Unter pathologischen Bedingungen wie mechanischem Stress und bei Vorliegen von Risikofaktoren entsteht eine Endotheldysfunktion (11). Aufgrund der veränderten Endothelfunktion wandern Monozyten in die Gefäßwände ein, differenzieren sich zu Makrophagen und rufen ein entzündliches Milieu hervor (11). Es erfolgt eine erhöhte Durchlässigkeit des Endothels für Lipide, die sich ablagern und zusätzlich entzündungsfördernd wirken (11). Aufgrund der Fehlfunktion des Endothels schüttet dieses weniger Stickstoffmonoxid aus, so dass die schützenden antientzündlichen, antithrombotischen und gefäßerweiternden Effekte wegfallen (11). Durch die Fettablagerung und die Bindegewebeproliferation entstehen Plaques. Makrophagen, die die oxidierten Fette phagozytieren, werden zu sogenannten Schaumzellen, sterben ab und verstärken die Entzündungsvorgänge (11). Unter anderem werden dabei Metalloproteasen frei, Enzyme, die Gewebe abbauen und die bestehende Plaques instabiler machen (11). Auch Mastzellen und Zellen der spezifischen Immunabwehr, T-Zellen, die gegen oxidierte Lipoproteine sensibilisiert sind, spielen eine Rolle (11). Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes oder eine erhöhte Angiotensin-II-Aktivität verstärken die Entzündung (5).

Plaques können im Verlauf der Zeit stabil bleiben, kontinuierlich wachsen, schubförmig wachsen (u. a. durch thrombotische Vorgänge) oder aufreißen und zu einer plötzlichen Thrombosierung, d. h. zu einem Verschluss des Gefäßes durch ein Blutgerinnsel, führen (11). Der Verlauf hängt von der Vulnerabilität der Plaques ab. Diese wird, außer durch die Größe und Lage des Lipidkernes, entscheidend durch die entzündliche Aktivität bestimmt. (11) Eine vulnerable Plaque reagiert empfindlicher auf mechanischen Stress, so dass das Risiko für eine Ruptur und ein kardiovaskuläres Ereignis erhöht ist (11). Eine solche Ruptur kann spontan auftreten oder durch Auslöser, wie z.B. starke körperliche Aktivität, großer emotionaler Stress, Kälte oder eine akute Infektionen, getriggert werden (11).

Rupturiert eine Plaque, so führt unter anderem das freiliegende Kollagen zur Aktivierung von Thrombozyten und der Gerinnungskaskade – es entsteht ein Thrombus, d. h. ein Blutgerinnsel, das im schlimmsten Fall das Gefäß verschließen kann (5). Dabei spielt auch die erhöhte Thrombogenität des Blutes eine Rolle (11). Die Plaque kann aber auch nur oberflächliche Erosionen aufweisen, die ebenfalls Thrombozyten aktivieren und zu einer Thrombosierung führen können – dieser Vorgang wird besonders häufig bei Frauen und bei Rauchern beobachtet (5).

Die meisten Plaquerupturen und -erosionen geschehen symptomlos, heilen ab und führen zu einer Progression der Stenose (11). Ist die Lumeneinengung durch den Thrombus zu groß, resultiert daraus allerdings ein akutes koronares Ereignis (5, 12). Ca. 70 % aller Myokardinfarkte sind durch Plaque-Geschehen verursacht; (5) davon sind ca. 55 - 60 % auf rupturierte Plaques zurückzuführen, ca. 33 – 44 % auf Erosionen und ca. 4 – 7 % auf kalzifizierte Knötchen (12); seltener kommen auch Einblutungen der Plaques vor (5). Bei den restlichen 30 % aller Myokardinfarkte liegen seltenere Ursachen wie Gefäßspasmen, Gefäßwanddissektionen der Koronararterien, Thrombembolien, Vaskulitiden oder einen plötzlicher Abfall des Sauerstoffangebotes bzw. Anstieg des Sauerstoffbedarfes vor (5, 11).

Ein solches akutes koronares Ereignis wird im klinischen Alltag als „**akutes Koronarsyndrom**“ (**Acute Coronary Syndrome, ACS**) bezeichnet; eine Arbeitsdiagnose, die drei akute kardiovaskuläre Krankheitsbilder umfasst: STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction = ST-Hebungsinfarkt) und die beiden NSTEMI-ACS-Krankheitsbilder (Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome = akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung): NSTEMI (Non-STEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt) und instabile Angina Pectoris (IAP) (13).

Ein Myokardinfarkt, d. h. STEMI oder NSTEMI, ist dadurch definiert, dass durch akute kardiale Ischämie Herzmuskelzellen zugrunde gehen (13). Bei der instabilen Angina Pectoris dagegen liegt eine Ischämie vor, ohne dass die Myozyten absterben (13). Patienten mit STEMI weisen häufiger Plaquerupturen (71 % aller STEMI-Patienten) als Erosionen (39 %) auf (11). Bei Patienten mit

NSTEMI, Frauen, Rauchern und jüngeren Patienten spielen die Erosionen eine wichtigere Rolle – 62 % dieser Patienten haben Plaqueeosionen und nur 29 % Plaquerupturen (11).

Es gibt unterschiedliche Daten bezüglich der Inzidenz des ACS: Beispielsweise wurde in der GRACE-Population (Global Registry of Acute Coronary Events, globale Registrierung akuter koronarer Ereignisse) in den Jahren 2004 - 2007 eine Verteilung von ca. 30 % jeweils für IAP, STEMI und NSTEMI beobachtet (35,1 % STEMI, 36,6 % NSTEMI, 28,3 % IAP) (14). Europaweit und in den USA ist zu beobachten, dass die Inzidenz von STEMI deutlich sinkt, während die Inzidenz von NSTEMI leicht ansteigt (15). Als Inzidenzraten für diese Länder wurde im Jahr 2005 für STEMI ca. 77 auf 100.000 (Vergleich 1997: 121 auf 100.000) und für NSTEMI 132 auf 100.000 (Vergleich 1997: 126 auf 100.000) angegeben (15). Seitdem hochsensitives Troponin gemessen wird, sinken die Diagnosezahlen für die instabile Angina Pectoris (13).

Leitsymptom des ACS ist der akut auftretende charakteristische Brustschmerz, klassischerweise über mindestens 20 Minuten andauernd (13). Diese Angina Pectoris äußert sich meist als retrosternales Druckgefühl mit Ausstrahlung in den linken Arm, Nacken oder Kiefer (13). Dazu können vegetative Symptome wie Schwitzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe oder Synkopen kommen (13). Atypische Symptome wie Schmerzen im Oberbauch und gastrointestinale Beschwerden, isolierte Dyspnoe, Müdigkeit, Palpitationen und vermehrt vegetative Symptome bei weniger stark ausgeprägter oder fehlender Brustschmerzsymptomatik, werden in bis zu 30 % aller ACS-Patienten beobachtet; besonders häufig bei Frauen und Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz oder Demenz (15).

Zur **Diagnosestellung** sollte bei einem Patienten mit Verdacht auf ACS innerhalb der ersten zehn Minuten nach Patientenkontakt ein 12-Kanal-EKG (12-Kanal-Elektrokardiogramm) geschrieben werden (15). Ist im EKG (Elektrokardiogramm) eine ST-Strecken-Hebung zu erkennen, so handelt es sich um einen STEMI, der mit hoher Priorität behandelt werden muss und bei dem möglichst schnell Revaskularisierungsmaßnahmen ergriffen werden sollten (15).

Sind keine oder nicht charakteristische EKG-Veränderungen vorhanden, so wird die Diagnose mithilfe von Serummarkern im Blut gestellt. Diese Biomarker deuten auf den Untergang von Kardiomyozyten hin (13). Vorzugsweise sollte hochsensitives Troponin gemessen werden, zusätzlich kann auch die Kreatinkinase (CK) bzw. das Isoenzym CK-MB (Muscle-Brain type CK, Kreatinkinase mit einer M- [“muscle” = Muskel] und einer B-Untereinheit [“brain” = Gehirn]), das v. a. in Herzmuskelzellen vorkommt, bestimmt werden (13). Ist hier ein Anstieg oder Abfall zu erkennen, so handelt es sich ebenfalls um einen Myokardinfarkt, einen sogenannten NSTEMI (13). Prinzipiell müssen auch andere Ursachen für eine Erhöhung der Serummarker bedacht werden. Ist keine Veränderung der Herzenzyme im Blutserum nachweisbar, kann die Ausschlussdiagnose instabile Angina Pectoris gestellt werden (13). Ggf. müssen bildgebende Verfahren wie die Echokardiographie genutzt werden, um wichtige Differentialdiagnosen wie Lungenembolie oder Aortendissektion auszuschließen (13).

Nach den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) müssen für die **Diagnose eines Myokardinfarktes** folgende Kriterien erfüllt sein (13):

1. Anstieg und / oder Abfall kardialer Biomarker im Serum (vorzugsweise hochsensitives Troponin), davon muss mindestens ein Wert über der 99. Perzentile des Referenzbereichs liegen

Dazu muss mindestens eins der folgenden Symptome hinzukommen:

1. Symptome einer Ischämie
2. Im EKG eine neue signifikante ST-Strecken-Veränderung oder ein neuer Linksschenkelblock
3. Entwicklung von pathologischen Q-Zacken im EKG
4. Der Nachweis von neuem Verlust vitalen Myokards oder neuen regionalen Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung

5. Das Auffinden eines intrakoronaren Thrombus in der Angiographie oder Autopsie

Bei einem STEMI ist die wichtigste **Therapie** die schnellstmögliche Reperfusion des Gefäßes (15). Es wird empfohlen innerhalb von 90 Minuten (bei Hochrisikopatienten möglichst 60 Minuten) eine perkutane Koronarintervention (Percutaneous Coronary Intervention = PCI) durchzuführen (15). Bei diesem Verfahren mithilfe eines Ballons das verschlossene Gefäß mechanisch wieder eröffnet und, je nach Situation, ggf. ein antiproliferatives oder antiinflammatorisches Medikament eingebracht und / oder ggf. ein Stent in das Koronargefäß eingesetzt (15). Ist absehbar, dass eine PCI nicht innerhalb von 90 Minuten möglich sein wird, so sollte innerhalb von 30 Minuten eine systemische medikamentöse Lysetherapie zur Auflösung des mutmaßlichen Thrombus begonnen und deren Erfolg innerhalb von 3 - 24 Stunden angiographisch kontrolliert werden (15). Zur akuten Behandlung eines STEMI gehört außerdem eine Schmerztherapie, ggf. Sauerstoffinhalation, die duale Thrombozytenhemmung mit Aspirin und Adenosindiphosphat-Rezeptorantagonisten und die Antikoagulation (15).

Bei einem NSTEMI-ACS erfolgen die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und das weitere Management je nach Schwere des Krankheitsbildes und nach Risiko des Patienten, wofür Methoden der Risikostratifizierung nötig sind (siehe Kapitel 1.2) (13). Auf jeden Fall sollten auch hier antithrombotische und antianginöse Medikamente wie Nitrate und Betablocker eingesetzt werden (13). Eventuell ist auch hier eine sofortige Koronarangiographie zur Diagnose und gegebenenfalls Revaskularisierung indiziert; ansonsten erfolgt die PCI, falls indiziert, je nach Dringlichkeit innerhalb von 24 oder 72 Stunden (13).

Komplikationen eines ACS können sein: Akute und / oder chronische Herzinsuffizienz, kardiogener Schock (d. h. kardiales Vorwärts- und Rückwärtsversagen mit Hypotension, was zu einem Multiorganversagen führen kann), Herzrhythmusstörungen, mechanische Komplikationen des Herzens (z. B. Abriss von Sehnenfäden oder Papillarmuskel und darauf folgendes

Klappenitium, Herzwandruptur, Ventrikelseptumruptur, Herzwandaneurysma und Thrombusbildung im linken Ventrikel) (13, 15). Diese Komplikationen können potentiell tödlich sein, daher ist es wichtig, nach der Reperfusionstherapie Patienten mit einem hohen Risiko zu identifizieren, genauer zu überwachen und auftretende Komplikationen, wenn möglich, zu behandeln (13, 15). Hierfür spielt die Risikostratifizierung eine wichtige Rolle, die im nächsten Kapitel erläutert wird (siehe Kapitel 1.2) (15).

Zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen ist die **Überwachung** der Patienten an einem Monitor wichtig. D. h. es wird kontinuierlich ein EKG, die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung im Blut (mittels Pulsoxymetrie) aufgezeichnet und in regelmäßigen Abständen der Blutdruck erfasst (13, 15). Ein STEMI-Patient sollte mindestens 24 Stunden nach Symptombeginn in einer spezialisierten Krankenseinheit an einem Monitor überwacht werden (15). So kann die Entwicklung der ST-Strecken-Abweichung kontrolliert werden und eventuelle Komplikationen wie lebensbedrohliche Arrhythmien werden sofort erkannt (15). Die Dauer der Überwachung richtet sich nach dem individuell eingeschätztem Risiko und der Verfügbarkeit der Geräte (15). Danach sollten weitere 24 - 48 h Monitoring auf einer Normalstation folgen (15). Auch NSTEMI-ACS-Patienten sollten bei erhöhtem Arrhythmierisiko mindestens 24 h am Monitor überwacht werden, je nach Risikoeinschätzung länger (13).

Zur Vermeidung von schwerwiegenden Herzinfarktfolgen und von weiteren Infarkten, wird im Anschluss an alle ACS-Formen eine Langzeitbehandlung begonnen (13, 15). Diese beinhaltet u. a. die Minimierung der Risikofaktoren durch Lebensstiländerungen und durch Medikamente (13, 15). So wird beispielsweise für alle ACS-Patienten eine Aspirin- und hochdosierte Statintherapie empfohlen; nach einer PCI zusätzlich ein Adenosindiphosphat-Rezeptorantagonist für ein Jahr und bei Herzinsuffizienz außerdem ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme, Angiotensin-Umwandlungsenzym), Betablocker und Aldosteron-Antagonisten (13, 15).

Intrahospital haben STEMI-Patienten die höchste **Mortalität**, ab sechs Monate nach Entlassung ist das Mortalitätsrisiko für NSTEMI-Patienten etwa gleich hoch

(16). Die Langzeitmortalität ist dagegen bei NSTEMI-Patienten trotz Behandlung mit PCI und Medikamenten etwas höher: die Zwei-Jahres Mortalität in Europa liegt für IAP bei 4,3 %, für STEMI bei 5,1 % und für NSTEMI bei 5,7 % (14). In einer Studienpopulation aus dem Vereinigten Königreich und Belgien waren dagegen nach fünf Jahren sogar 17 % der IAP-Patienten, 19 % der NSTEMI-Patienten und 22 % der STEMI-Patienten verstorben (17). Zusammengefasst gilt, dass die Kurzzeitmortalität bei STEMI-Patienten höher ist, dagegen bei der Langzeitmortalität kein großer Unterschied mehr besteht (13).

Insgesamt sind in den letzten Jahren sowohl Inzidenz als auch Mortalität von Myokardinfarkten gesunken: Die globalen altersstandardisierten Todesraten für ischämische Herzkrankheit und Schlaganfall sind seit 1990 um mehr als ein Fünftel zurückgegangen – auch wenn sie mit Platz eins und drei immer noch die globale Todesursachenstatistik anführen (1). Auch in Deutschland sind die Sterbefälle an Herz-Kreislaufkrankungen rückläufig, beispielsweise verstarben 2004 noch 84.163 Menschen an chronisch ischämischer Herzerkrankung, 2014 nur noch 69.890 (18). Dasselbe gilt auch für den Myokardinfarkt: 2004 verstarben 61.736 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt; 2014 waren es 48.181 Menschen (18). Trotzdem ist in Deutschland die chronisch ischämischen Herzerkrankungen immer noch die häufigste Todesursache (8 % aller Verstorbenen), gefolgt vom akuten Myokardinfarkt (5,5 %) (3, 4) und da diese Todesursachen durch Prävention und adäquate Behandlung teilweise verhindert werden könnten, herrscht hier folglich weiterhin Handlungsbedarf.

1.2. Risikostratifizierung bei akutem Koronarsyndrom

Neben **universellen Risikofaktoren** wie Alter, Diabetes oder Niereninsuffizienz, hat auch die klinische Präsentation bei Aufnahme Relevanz bei der Mortalitätsabschätzung von ACS-Patienten (13).

Hierzu gehört unter anderem das **EKG**: STEMI-Patienten haben ein höheres intrahospitales Mortalitätsrisiko als NSTEMI-ACS-Patienten (13, 19). Dabei sind

Patienten mit ST-Senkung und einer transienten ST-Hebung besonders gefährdet (13, 19) Die Ausprägung der ST-Senkung gibt außerdem einen Hinweis auf die Schwere der Ischämie bzw. die Größe des Infarktareals (13). Dies korreliert mit der Prognose und dem Benefit einer frühen invasiven Revaskularisierungstherapie (13).

Eine weitere Risikovorhersage liefern **Biomarker**, insbesondere Troponin T und I, wobei Troponin T größeren prognostischen Wert zu haben scheint (13). Je höher die Troponinlevel bei Aufnahme, desto höher das Mortalitätsrisiko (13). Verschiedene weitere Biomarker liefern zusätzliche prognostische Information; z. B. das Serumkreatinin, was eine Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und somit der Nierenfunktion erlaubt, Natriuretische Peptide wie B-Typ Natriuretisches Peptid (BNP) und pro-BNP, das C-reaktive Protein (CRP) sowie neuere Biomarker wie Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM), Growth Differentiation Factor 15 (GDF15, Wachstums- und Differenzierungsfaktor 15) und Copeptin (13).

Zahlreiche weitere prognostisch relevante Aspekte des **klinischen Erscheinungsbildes** sind bekannt, hierzu gehören beispielsweise Tachykardie, Hypotension, Herzinsuffizienz bzw. eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als Maß dafür, Schwere der KHK, Vorhofflimmern, neu aufgetretener Linksschenkelblock oder neue Mitralinsuffizienz und vieles mehr (13).

Auch Aspekte wie Zeitverlust bis zur **Behandlung**, Art der Behandlung, Revaskularisierungsstatus nach Behandlung, intrahospitale **Komplikationen** (z. B. Blutungen, Herzinsuffizienz, Reinfarkt, Arrhythmien, Schlaganfälle, Niereninsuffizienz, Herzstillstand) und nicht-kardiale Komorbiditäten spielen eine Rolle (13, 20, 21).

Darauf basierend wurden zahlreiche **Risikoscores** entwickelt, die eine Auswahl der genannten Risikofaktoren berücksichtigen und damit eine Aussage über das Mortalitätsrisiko von ACS-Patienten machen können.

Als Beispiele sind u. a. der PURSUIT Risikoscore (entwickelt aus der Studienpopulation der PURSUIT-Studie [Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin (Eptifibatide) Therapy, Plättchenglykoprotein IIb/IIIa bei instabiler Angina Pectoris: Rezeptorsuppression mit Integrilin- (Eptifibatide)Therapie] (22), der GUSTO-Score (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries, Globaler Einsatz von Streptokinase und gewebespezifischem Plasminogenaktivator für verstopfte Koronararterien) (23), der CADILLAC-Score (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications, Kontrollierte Untersuchung von Abciximab und Instrumenten um späte Angioplastiekomplikationen zu verhindern) (24), der PAMI-Score (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction, Primäre Angioplastie bei Myokardinfarkt) (25), der Zwolle-Risikoscore (26), der AMIS-Score (Akuter Myokardinfarkt in der Schweiz) (27), der EMMACE-Score (Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events, Beurteilung von Methoden und Management bei akuten koronaren Ereignissen) (28), der SRI (Simple Risk Index, einfacher Risikoscore) (29), der UA-Risikoscore (Unstable Angina Risk Score, Risikoscore für instabile Angina Pectoris) (30) oder der HEART-Score (31) für Brustschmerzpatienten in der Notaufnahme zu nennen. (H steht dabei für „history“ [Krankengeschichte], E für ECG [EKG], A für „age“ [Alter], R für „risk factors“ [Risikofaktoren] und T für Troponin (31).)

Am bekanntesten und besten etabliert sind der TIMI-Score (Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score, Thrombolyse-bei-Myokardinfarkt-Risikoscore) und der GRACE-Score (32, 33). Der TIMI-Score wird für STEMI-Patienten (34) und NST-ACS-Patienten (35) unterschiedlich berechnet und kommt dabei völlig ohne Computer aus. Eine Weiterentwicklung davon ist der Dynamic TIMI für STEMI-Patienten – hierbei wird bei Entlassung der Score unter Berücksichtigung von intrahospitalen Komplikationen neu berechnet (21). Der GRACE-Score (siehe Kapitel 1.3) benötigt zwar einen Computer zur Erhebung, liefert aber bislang die beste Risikostratifizierung (20, 36-42) sowohl für die Kurz- als auch für die Langzeitmortalität. Er ist am besten validiert und etabliert und wird u. a. in den neuen Leitlinien der ESC empfohlen (13).

Trotz bereits zahlreicher bekannter und gut funktionierender Scores ist das Thema weiterhin Gegenstand der Forschung. Es werden immer neue Risikofaktoren gefunden und darauf getestet, ob sie etablierte Risikoscores noch verbessern können. Neuere Scores wie z. B. die ACHTUNG-Regel basieren beispielsweise stark auf Blutuntersuchungen (A steht dabei für „age“ [Alter], C für „Creatinin-Clearance“ [Kreatininclearance] und CRP, H für Hämoglobin und hämodynamische Parameter - d. h. Blutdruck und Herzfrequenz bei Aufnahme, T für Troponin I, U für „Urea“ [Harnstoff], N für NT-proBNP und G für „Glycaemia“ [Blutzucker]) (43). Ein weiteres Beispiel für neue Herangehensweisen sind Herzfrequenzvariabilitätsparameter, die elektronisch aus EKG-Aufzeichnungen berechnet werden (44). Sie können eine Aussage über die Funktion des autonomen Nervensystems machen und zeigen dabei großen prognostischen Wert (45-47).

Die **Risikostratifizierung** ist wichtig, um Patienten zu identifizieren, die für lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Arrhythmien oder Reinfarkt gefährdet sind und um die Überwachung und Therapie anzupassen (13, 15). Dafür wird in internationalen Leitlinien für alle ACS-Patienten auch die Verwendung von etablierten Risikoscores empfohlen (13, 32, 48). So sollte beispielsweise nach den NSTEMI-Leitlinien der ESC von 2015 (13) die Diagnose und die Risikoabschätzung auf einer Kombination aus klinischer Geschichte, Symptomen, Vitalzeichen, EKG, Labor (Troponin) und andere körperliche Untersuchungen gestützt werden (13). Etablierte Risikoscores wie der GRACE-Score sollten für die Prognoseabschätzung verwendet werden (13). Die Risikostratifizierung kann beispielsweise bei der Entscheidung helfen auf welche Station ein Patient kommt (z. B. ACS-spezialisierte Einheit, Intensivstation, Normalstation), wie intensiv und wie lange er überwacht wird und welche Therapien durchgeführt werden sollten (Antithrombotisch, ggf. Koronarangiographie) (13).

Die Risikostratifizierung ist auch wichtig, um das sogenannte „Behandlungs-Risiko-Paradoxon“ zu verhindern: Es hat sich gezeigt, dass ohne die Verwendung einer Risikostratifizierung Patienten mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko häufiger eine PCI bekamen und insgesamt intensiver therapiert

wurden als Patienten mit einem höheren Mortalitätsrisiko (49). Beispielsweise bekamen bei den Niedrigrisikopatienten 40 % aller NSTEMI- und 60 % aller STEMI-Patienten eine PCI, bei den Hochrisikopatienten dagegen nur 25 % aller NSTEMI- und 41 % aller STEMI-Patienten (49). Dieses Phänomen wurde unabhängig von der Region und unabhängig von der Fallzahl der Klinik beobachtet (49). Tatsächlich wäre jedoch das umgekehrte Verhalten leitliniengerecht – Patienten mit größerem Risiko profitieren häufiger von einer PCI (49, 50). Es könnten 30 – 80 kardiovaskuläre Tode oder Myokardinfarkte auf 10.000 NSTEMI-ACS-Patienten verhindert werden, wenn alle Patienten Revaskularisierungsmaßnahmen erhalten würden (50). Auch für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wurde gezeigt, dass sie weniger oft leitliniengerecht behandelt werden als andere Patienten (32). Risikostratifizierung kann helfen, solche paradoxen Verhaltensweisen vorzubeugen, so dass insbesondere auch Hochrisikopatienten adäquat behandelt werden (13, 50).

Trotz nachgewiesenem Benefit werden Risikoscores in der Praxis bislang jedoch meist nicht routinemäßig eingesetzt (50).

1.3. Der GRACE-Risikoscore

Das GRACE-Projekt wurde im Jahr 2001 ins Leben gerufen (51). Das Ziel dieser großen prospektiven multinationalen Beobachtungsstudie war es, Einblicke in demographische und klinische Charakteristika von Patienten mit ACS zu erlangen, sowie in deren Management, Behandlung und Outcome (51). Längerfristig sollte die Behandlungsqualität dadurch verbessert werden (51). Um eine möglichst repräsentative Stichprobe zu erlangen, beteiligten sich 123 Krankenhäuser aus 14 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa, Australien und Neuseeland (51). Das Studiendesign wurde bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben: (51).

Im Jahr 2003 wurde dann die erste Version des GRACE Risk Scores (GRACE-Risikoscore) publiziert (52). Aus den Daten von 11.389 ACS-Patienten

wurden unabhängige Risikofaktoren für das Versterben im Krankenhaus ermittelt (52). Dabei zeigte sich, dass acht unabhängige Risikofaktoren 89,9 % der prognostischen Information ausmachten (52):

1. Alter (Risikoanstieg um 1,7 auf 10 Jahre)
2. Killip-Klassifikation (als Maß für eine vorliegende Herzinsuffizienz – Risikoanstieg um 2,0 pro Klasse)
3. Systolischer Blutdruck bei Aufnahme (Risikoanstieg um 1,4 pro 20 mmHg Blutdruckabfall)
4. Herzfrequenz bei Aufnahme (Risikoanstieg um 1,3 pro 30 Schläge/Minute Herzfrequenzanstieg)
5. ST-Strecken-Hebungen oder -Senkungen (Risikoanstieg um 2,4)
6. Herzstillstand bei Aufnahme (Risikoanstieg um 4,3)
7. Erhöhtes Serumkreatinin (Risikoanstieg um 1,2 pro 1 mg/dl Anstieg des Serumkreatinins)
8. Erhöhte kardiale Enzyme im Serum (möglichst hochsensitives Troponin - Risikoanstieg um 1,6)

Für diese Risikofaktoren wurden, je nach Ausprägung, Punkte vergeben und addiert – je höher die Summe, desto höher das Mortalitätsrisiko (52). Näheres zur Erhebung des GRACE-Scores siehe Kapitel 2.3.

Diese Daten wurden unter anderen in der Studienpopulation der GUSTO-IIb-Studie (53) mit 12.142 Patienten validiert.

Im Jahr 2004 erfolgte dann die Validierung des GRACE-Scores für die Risikoprädiktion innerhalb von sechs Monaten nach der Krankenhausentlassung (54) und für den doppelten Endpunkt Versterben oder erneutes Erleiden eines Myokardinfarktes, ebenfalls innerhalb von sechs Monaten (16). 2010 wurde gezeigt, dass der GRACE-Score auch in der Risikoprädiktion bis zu fünf Jahre gute Ergebnisse liefert (17).

Seit 2014 gibt es nun die Weiterentwicklung GRACE 2.0 (50). In dieser Version wird das Mortalitätsrisiko intrahospital, sowie für sechs Monate, ein Jahr und drei Jahre nach Entlassung berechnet (50). Außerdem kann bei fehlenden Informationen vereinfachend statt der Killip-Klasse die Diuretikaaufnahme angegeben werden und statt des Serumkreatinins die Anamnese bzgl. Niereninsuffizienz gewertet werden (50). Für den klinischen Alltag wurde ein Computerprogramm entwickelt, das im Internet benutzt oder als mobile App heruntergeladen werden kann (<http://gracescore.org>) (50).

Das GRACE-Projekt hat außerdem zahlreiche Erkenntnisse über die Charakteristiken von ACS-Patienten erbracht und Unterschiede in Qualität, Verfügbarkeit und Outcome von Behandlungen aufgezeigt (55). Die Lücke zwischen Leitlinien und tatsächlicher klinischer Praxis wurde deutlich gemacht, aber auch, dass durch den Einsatz von evidenzbasierten Therapien die Mortalität gesenkt werden kann (55).

Das GRACE-Projekt hat bereits einen großen Beitrag geleistet, um das Management von Patienten mit ACS zu verbessern (55). Der GRACE-Score ist international anerkannt und wurde in zahlreiche Leitlinien, wie beispielsweise die der ESC (13) oder die des American College of Cardiology (Amerikanisches Kollegium für Kardiologie), in Gemeinschaftsarbeit mit der American Heart Association (Amerikanische Herzgesellschaft), aufgenommen (32, 48).

1.4. Die nächtliche Atemfrequenz

Die Messung der Atemfrequenz ist eine der Basismaßnahmen einer körperlichen Untersuchung. In der Regel wird die Atemfrequenz erhoben, indem sie über eine Minute ausgezählt wird.

Bereits 1975 wurde auf der Suche nach Risikoprädiktoren nach einem Myokardinfarkt die Atemfrequenz untersucht und es konnte gezeigt werden, dass Herzinfarktpatienten nach der maximal gemessenen Atemfrequenz während des Krankenhausaufenthaltes in eine Niedrigrisikogruppe (maximale Atemfrequenz

< 28 /min) und in eine Hochrisikogruppe (maximale Atemfrequenz ≥ 28 /min) eingeteilt werden konnten, für die das drei-Jahres-Mortalitätsrisiko signifikant verschieden war (56). Auch im MISS (Myocardial Infarction Severity Score, Score für den Herzinfarktsschweregrad) von 1993 für Patienten ab 65 wurde die Atemfrequenz verwendet, um das 30-Tages-Mortalitätsrisiko vorherzusagen (57). Im NaURSE (= NaURS in the Elderly [in Älteren], „NaURS“ steht für die gemessenen Laborparameter), einem Risikoscore für über 90jährige, der sich aus Natrium (= Serumnatrium > 145 mmol/l), Urea (= Harnstoff im Serum ≥ 14 mmol/l), Respiratory Rate (= Atemfrequenz > 20 /min) und Schock-Index (> 1) berechnet, zeigte sich die Atemfrequenz ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für die intrahospitale Mortalität (58). Ansonsten findet die Atemfrequenz lediglich in einigen wenigen Risikoscores für andere Zielgruppen Anwendung, beispielsweise im MEWS (= Modified Early Warning Score, Modifiziertes Frühwarnsystem) für Patienten in der Notaufnahme (59) und im APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Evaluation der akuten Physiologie und des chronischen Gesundheitszustands), einem Klassifikationssystem für die Schwere der Krankheit, das auf vielen Intensivstationen für diverse Krankheitsbilder zum Einsatz kommt (60). Jedoch verwendet keiner der etablierten und gängigen Risikoscores für ACS-Patienten die Atemfrequenz als Parameter.

Offensichtlich wurde die Atemfrequenz als Risikoprädiktor für ACS-Patienten lange vernachlässigt, bis eine Münchner Arbeitsgruppe 2012 (61) das Thema wieder aufgriff und zeigte, dass eine erhöhte Atemfrequenz, mittels Thoraxsensoren gemessen, ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bis zu fünf Jahre nach einem Myokardinfarkt ist (61). Die gleiche Arbeitsgruppe entwickelte daraufhin einen Algorithmus, mit dem die Atemfrequenz aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen berechnet werden kann (62). Diese Methode wurde angewendet um zu zeigen, dass das kardial bedingte Mortalitätsrisiko steigt, wenn die nächtliche Atemfrequenz (Nocturnal Respiratory Rate, NRR), gemessen zwischen 0:00 und 6:00 Uhr in den ersten Tagen nach dem Herzinfarkt, erhöht ist (63). Es zeigte sich außerdem, dass die NRR unabhängig von bereits etablierten Risikoprädiktoren wie Herzfrequenzvariabilitätsparameter

und Herzrattenturbulenz ist, die ebenfalls aus EKG-Aufzeichnungen berechnet werden (63).

Ansätze die Atemfrequenz aus EKG-Aufzeichnungen zu berechnen, gab es auch bereits schon bedeutend früher, z. B. von Moody et al. 1985 (64), jedoch wurde diese Möglichkeit bislang nicht zur Risikostratifizierung verwendet. Da die nächtliche Atemfrequenz als Risikoprädiktor erst vor kurzem neu entdeckt wurde und noch kaum Studien zu diesem Thema vorliegen, fordern Dommasch et al. eine unabhängige Validierung dieses neuen Risikofaktors (63).

1.5 Der Zusammenhang von Atemsystem und Herz-Kreislaufsystem

Die Atmung und das Herz-Kreislaufsystem werden unter anderem vom autonomen Nervensystem unbewusst gesteuert. Das autonome bzw. vegetative Nervensystem besteht aus peripheren und zentralen neuronalen Netzwerken, die die Funktionen der meisten Organe im Körper regulieren (65). Dies geschieht automatisch und ist nicht direkt willkürlich beeinflussbar (65). Dabei unterscheidet man hauptsächlich zwei Komponenten: das sympathische und das parasympathische Nervensystem (65). Der Sympathikus versetzt den Körper in Leistungsbereitschaft, beispielsweise werden Blutdruck und Herzfrequenz erhöht, die Darmfunktionen gebremst, die Pupillen erweitert, die Schweißdrüsen stimuliert und noch vieles mehr (65). Diese Anpassungen der Körperfunktionen werden sowohl im Notfall als auch bei allen täglichen Aktivitäten benötigt (65). Der Parasympathikus dagegen versetzt den Körper in einen Ruhezustand, in dem er sich erholen und Energiereserven aufbauen kann (65). Beim Gesunden stehen beide Systeme im Gleichgewicht und passen den Körper zu jedem Moment sofort den jeweiligen Bedürfnissen an (65).

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkt der Sympathikotonus zum Herz und zu den peripheren Gefäßen steigt und der Parasympathikotonus zum Herz dafür sinkt (66). Dadurch erfolgt eine Anpassung

des Herz-Kreislauf-Systems, messbar u. a. an Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck (66). Kurzfristig ist dieser Mechanismus notwendig und sinnvoll, bei längerfristig erhöhtem Sympathikotonus kommt es allerdings zu negativen Auswirkungen auf das Herz (66): Der kardiale Sauerstoffbedarf ist erhöht, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird aktiviert und kardiales Remodelling, d. h. kardialer Umbau und Narbenbildung, wird gefördert, was ungünstige Folgen wie beispielsweise ein erhöhtes Risiko für maligne ventrikuläre Arrhythmien haben kann (66).

Die Atemfrequenz wird durch verschiedene Mechanismen kontrolliert. Die taktgebenden Neurone befinden sich im Hirnstamm und werden durch vielerlei Einflüsse moduliert (67). Dazu gehören Informationen von zentralen und peripheren Chemorezeptoren, die u. a. auf einen hohen Kohlenstoffdioxidpartialdruck, auf einen niedrigen Sauerstoffpartialdruck und auf einen niedrigen Blut-pH-Wert mit einer Steigerung der Atmung reagieren (67). Aber auch Dehnungsrezeptoren der Lunge (Hering-Breuer-Reflex), Rezeptoren für Irritationen im Bronchialsystem, Propriozeptoren der Muskulatur bei körperlicher Belastung, Stress und Schmerz, willkürliche Atemsteuerung, Thermorezeptoren, Progesteron und übergeordnete Impulse wie Niesen, Husten, Sprechen oder Schlucken wirken auf das Atemzentrum ein und modulieren Atemfrequenz und -tiefe (67).

Bei Patienten mit kardialer Dysfunktion können hämodynamisch, mechanisch und vegetativ verursachte Auswirkungen auf die Atmung beobachtet werden (68). Das Atemsystem und die Sauerstoffversorgung des Körpers sind selbstverständlich abhängig vom kardialen Auswurf, d. h. dem Blutfluss im Körper (68). Dabei beeinflusst insbesondere der Blutfluss in der Lunge und an den Chemorezeptoren die Atemsteuerung (68). Des Weiteren kann sich bei linksventrikulärer Dysfunktion Blut in den Lungengefäßen zurückstauen und ein Lungenödem verursachen (67, 69). Dadurch ist die Diffusion von Gasen über die Alveolarmembran eingeschränkt und die perikapillären J-Rezeptoren werden erregt, woraus eine Atemfrequenzsteigerung resultiert (67, 69). Ein vergrößertes Herz kann ebenfalls die Lungenfunktion einschränken (67, 69). Die Überaktivität des sympathischen Nervensystems, wie sie bei Patienten nach Myokardinfarkt

oder mit Herzinsuffizienz beobachtet werden kann, führt unter anderem auch zu einer Überempfindlichkeit der peripheren Chemorezeptoren (70). Dies führt zu einer gestörten kardiorespiratorischen Reflexkontrolle, was u. a. an einem erhöhtem Atemantrieb bei körperlicher Belastung beobachtet werden kann (70) und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist (70, 71). Außerdem kommt es zu instabilen, abnormalen Atemmustern wie beispielsweise einer zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung (72-74). Dies ist insbesondere für Patienten mit Herzinsuffizienz bekannt und geht ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einher (75).

Die Cheyne-Stokes-Atmung ist für die Erforschung der Zusammenhänge von Atmung und Herz-Kreislaufsystem wegweisend. Sie ist ein periodisches Atemmuster mit Apnoephasen (74). Während den Phasen der Hyperpnoe sind Herzfrequenz und Blutdruck maximal, während den Phasen der Apnoe minimal (74). Die Veränderungen der Herzfrequenz folgen den Atemveränderungen mit einem Abstand von 10 Sekunden (74). Es ist bekannt, dass dieses Atemmuster unabhängig von Wachheit oder Hypoxie die Herzfrequenz und den Blutdruck direkt, d. h. nicht über Chemorezeptoren, modulieren kann (74). Es wird daher davon ausgegangen, dass beide Systeme durch eine direkte Verbindung von sympathischen Neuronen im Hirnstamm gekoppelt sind und sich gegenseitig koaktivieren können (74). Die Oszillationen könnten durch eine gleichzeitige sympathische Stimulierung im Hirnstamm erklärt werden (74).

Klinisch messbar werden autonome Veränderungen, außer an Herzfrequenz und Blutdruck, auch an der reduzierten Baroreflexsensitivität und der Hypersensitivität der Chemorezeptoren, an Herzfrequenzvariabilitätsparametern und Herzrattenturbulenz aus dem EKG und der Beobachtung von Herzfrequenzanpassungen während Belastungen und in Ruhe (66). Das Messen der genannten Reflexabnormalitäten ist jedoch komplex und aufwändig und daher nicht für den breiten alltäglichen Gebrauch geeignet (66, 70). Die Beobachtung des autonomen Nervensystems über Herzfrequenz, Blutdruck sowie Herzfrequenzvariabilitätsparameter und Herzrattenturbulenz aus EKG-Daten dagegen ist wesentlich unkomplizierter durchführbar.

Alle diese genannten Parameter haben bei Myokardinfarktpatienten prognostischen Wert (47, 52, 76). Für Herzfrequenzvariabilitätsparameter bzw. Herzratenvariabilitätsparameter konnte dieser nicht nur für kardiovaskuläre, sondern auch für zahlreiche andere Erkrankungen gezeigt werden (45). Die Herzfrequenzvariabilität hängt vom Sympathiko- und Parasympathikotonus ab, daher wird über die verschiedenen Parameter indirekt der Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenz gemessen (44). Ein erniedrigter Parasympathikotonus bzw. eine erniedrigte Herzratenvariabilität geht mit einer erhöhten Mortalität einher (76). In **Tabelle 1** sind einige gängige Parameter aufgelistet. Besonders hervorzuheben sind dabei die Dezelerationskapazität (DC), die wenig störungsanfällig für EKG-Verwackelungen ist und innerhalb von zehn Minuten aus EKG-Aufzeichnungen ermittelt werden kann (77), sowie die Multiscale Entropy (MSE), die der einzige Parameter ist, der bei Patienten mit Vorhofflimmern ausgewertet werden kann (78).

Tabelle 1: Herzfrequenzvariabilitätsparameter. Diese Tabelle gibt einen Überblick über einige gebräuchliche Herzfrequenzvariabilitätsparameter.

DC	Deceleration Capacity	Mittels der PRSA-Technik (Phase Rectified Signal Averaging) wird zwischen Akzeleration (Beschleunigung) und Dezeleration (Entschleunigung) der Herzfrequenz unterschieden (79). Die Dezelerationskapazität macht eine Aussage darüber, wie schnell die Herzfrequenz wieder gesenkt werden kann und ist somit ein Maß für den parasympathischen Einfluss auf das Herz (79). Eine erniedrigte DC geht mit einer erhöhten Mortalität einher (79).
----	-----------------------	--

SDNN	Standard Deviation of All Normal-to-Normal Intervals	Die Standardabweichung aller normal-zu-normal Intervalle. Hierbei werden die RR-Intervalle (RRIs), d. h. die Intervalle zwischen zwei R-Zacken im EKG betrachtet (44). Dabei werden nur QRS-Komplexe verwendet, bei denen die R-Zacke die höchste ist, so dass die RRIs als normal-zu-normal-Intervalle (NNIs) bezeichnet werden (44). Eine erniedrigte SDNN geht mit einer erhöhten Mortalität einher (44).
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences of All Normal-to-Normal Intervals	Die Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aller aufeinander folgender NNIs. Der RMSSD ist somit ein Maß für die Unterschiedlichkeit aufeinander folgender NN-Intervalle, bzw. dafür, wie sehr sich die Herzfrequenz von Schlag zu Schlag verändert (44). Eine erniedrigte RMSSD geht mit einer erhöhten Mortalität einher (44).
HRVTI	Heart Rate Variability Triangular Index	Der HRVTI berechnet sich aus dem Quotienten von der Anzahl aller mit einbezogener NN-Intervalle und der Anzahl, wie oft davon das häufigste Intervall vorkommt (44). Ein erniedrigter HRVTI geht mit einer erhöhten Mortalität einher (44).

HF	High Frequency	Es werden die auftretenden Frequenzen beobachtet, wobei der Parasympathikus für die hohen Frequenzen verantwortlich ist (44). Als hohe Frequenzen wird das Spektrum von 0,15 Hz bis 0,4 Hz angesehen (44). Als Maß für die Gesamtleistung in diesem Frequenzbereich wird das Leistungsdichtespektrum betrachtet (44, 80). Ein geringeres Leistungsdichtespektrum der HF geht mit einer erhöhten Mortalität einher (44, 80).
LF	Low Frequency	Das Leistungsdichtespektrum der niedrigen Frequenzen im Bereich 0,04 Hz bis 0,15 Hz (44). Es wird davon ausgegangen, dass der Sympathikus für den größeren Teil dieses Frequenzspektrums verantwortlich ist, der Parasympathikus aber ebenso dazu beiträgt (44). Ein geringeres Leistungsdichtespektrum der LF geht mit einer erhöhten Mortalität einher (44).
LF / HF	Verhältnis von LF zu HF	Der Quotient aus LF und HF wird als Maß für das Verhältnis zwischen Sympathikus und Parasympathikus angesehen (44). Es wird angenommen, dass eine größere Sympathikusaktivität zu einem größeren Quotienten führt (81). Die Interpretation ist jedoch schwierig und umstritten (81).

SampEn	Sample Entropy	<p>Die Sample Entropy ist ein Maß für die Unregelmäßigkeit eines Signals, z. B. der Herzfrequenz (82). Somit ist die Sample Entropy für ein unregelmäßiges Signal hoch (82). Eine große Unregelmäßigkeit, d. h. eine große Flexibilität des Signals, wird bei jungen und gesunden Personen beobachtet (82). Eine verminderte Unregelmäßigkeit, hier also eine verminderte Herzfrequenzvariabilität, wird im Alter und bei pathologischen Zuständen beobachtet (82). Eine erniedrigte SampEn geht mit einer erhöhten Mortalität einher (82).</p>
MSE	Multiscale Entropy	<p>Die Multiscale Entropy ist eine Weiterentwicklung der SampEn, die die Systemdynamik auf mehreren Zeitskalen betrachtet und somit die Komplexität des untersuchten Signals beurteilt (78). Eine erniedrigte Komplexität ist ebenfalls mit Alter und pathologischen Zuständen assoziiert (78). Die Komplexität ist zum einen erniedrigt, wenn die Wiederholungswahrscheinlichkeit erhöht ist bzw. die Variabilität erniedrigt ist (78). Zum anderen ist sie aber auch erhöht, wenn zwar die Variabilität erhöht ist, die Ursache dafür jedoch der Verlust von zusammenhängenden Bestandteilen ist (78). Daher kann die MSE auch bei Vorhofflimmern angewendet werden (78). Eine erniedrigte MSE geht mit einer erhöhten Mortalität einher (78, 82).</p>

Die Heart Rate Turbulence (HRT, Herzratenturbulenz) ist, wie in einem Review von Zuern et al. (47) dargestellt, ein Phänomen, was nach spontanen ventrikulären Extrasystolen auftritt. Nach einer solchen Extrasystole können durch den Baroreflex ausgelöste kurzzeitige Oszillationen der Herzfrequenz beobachtet werden (47). Die HRT setzt sich aus einem kurzen Anstieg der Herzfrequenz und einem darauf folgenden langsamen Absinken der Herzfrequenz zusammen (47). Diese Beobachtung kann nach Zuern et al. (47) wie folgt erklärt werden: „Die ventrikuläre Extrasystole bedingt einen vorübergehenden Abfall des arteriellen Blutdrucks, was zu einer Aktivierung der Barorezeptoren führt. Die parasympathische Aktivität wird schlagartig gesenkt, was zu einer unverzüglichen Verkürzung der RR-Intervalle führt.“ (Zuern et al. (47)) D. h. es erfolgt ein schneller Anstieg der Herzfrequenz. Der Sympathikotonus wird daraufhin langsamer erhöht und wenn die Vasokonstriktion eintritt und der Blutdruck ansteigt, kann der Parasympathikotonus zum Herz ebenfalls wieder zunehmen (47). Dies erklärt das anschließende langsame Absinken der Herzfrequenz (47). Damit dieses feine Zusammenspiel funktioniert, müssen sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus intakt sein (47). Eine niedrige HRT ist ebenfalls ein Risikofaktor nach Myokardinfarkt (47). Die Kombination aus abnormaler HRT und abnormaler DC wurde als SAF (Severe Autonomic Failure, Schwere Autonome Dysfunktion) definiert und wird ebenfalls als Risikoprädiktor verwendet (47).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich daher, ausgehend vom aktuellen Stand der Forschung, zwei Erklärungsansätze ergeben, warum die Atemfrequenz bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhöht sein kann: Einerseits könnten ein subklinischer Lungenstau und die abnormal verstärkten physiologische Antworten darauf die Ursache sein (61). Zum anderen könnte ein gestörtes autonomes Nervensystem über die Kopplung steuernder Neurone im Hirnstamm für die Veränderungen verantwortlich sein (61). Ähnliche vegetative Vorgänge sind bei Herzinsuffizienzpatienten bereits bekannt und besser erforscht (61). Diese autonome Dysbalance kann unter anderem anhand von Herzfrequenzvariabilitätsparametern untersucht werden (44).

1.5. Ziel dieser Doktorarbeit

Die Risikostratifizierung von ACS-Patienten ist sehr wichtig, um jedem Patienten eine adäquate Behandlung zukommen zu lassen und um potentiell dadurch die kardiovaskuläre Mortalität zu senken. Trotz guter Risikoscores finden diese in der Praxis jedoch noch keine routinemäßige Anwendung (50). Daher geht die Suche nach Risikoprädiktoren, die gut in den klinischen Alltag integriert werden können, weiter.

Ein neu entdeckter Faktor ist die nächtliche Atemfrequenz, hierzu fehlen jedoch bislang unabhängige Validierungsstudien (63).

Ziel dieser Doktorarbeit ist es, die nächtliche Atemfrequenz als unabhängigen Risikofaktor bei Patienten mit ACS zu überprüfen und mit anderen Methoden zur frühzeitigen Risikostratifizierung, wie dem etablierten und international anerkannten GRACE-Score, zu vergleichen.

2. Material und Methoden

2.1. Studienpopulation

Bei unserer Studie handelt es sich um eine prospektiv klinisch statistische Studie. Im Rahmen einer größeren Studie (45) wurden über einem Zeitraum von zwei Jahren (November 2010 bis Dezember 2012) konsekutiv Patienten aufgenommen, die in die internistische Notaufnahme der Universitätsklinik Tübingen kamen. Einschlusskriterium war ein Alter von mindestens 18 Jahren.

Für die aktuelle Fragestellung wurden lediglich die Patienten eingeschlossen, bei denen ein akutes Koronarsyndrom diagnostiziert wurde. Die Diagnose erfolgte leitliniengerecht aus klinischem Beschwerdebild, 12-Kanal-EKG, Serummarkern im Blut (Troponin I) und ggf. invasiver und / oder nicht-invasiver Bildgebung (13, 15, 83).

Die örtliche Ethikkommission genehmigte die Studie (Nummer: 577/2011BO1).

2.2. Klinische Datenerhebung

In der Notaufnahme wurden die Patienten direkt nach der Aufnahme vom Pflegepersonal an Überwachungsmonitore angeschlossen (DASH 4000/5000 and Teleguard, General Electronics, Fairfield, CT; sample frequency, 100 Hz). Die behandelnden Ärzte wussten dabei nicht über das Studiendesign Bescheid und die Monitorüberwachung behinderte nicht den normalen Arbeitsablauf. Auch Diagnostik und Therapie der Patienten wurde durch diese Maßnahme nicht verzögert.

Über die Monitore erfolgte eine kontinuierliche EKG- und Herzfrequenzüberwachung sowie mittels Pulsoxymetrie die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung und regelmäßige Blutdruckmessungen.

So wurden unter anderem die für die Berechnung des GRACE-Scores erforderlichen Daten erhoben bzw. notiert: Die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck bei Aufnahme konnten aus der Monitorüberwachung entnommen werden, im Zwölf-Kanal-EKG konnte eine ST-Streckenhebung erkannt werden und aus den Laborergebnissen der Blutuntersuchung die Ergebnisse für Kreatinin und Troponin I entnommen werden. Bei allen Patienten wurde das Alter, die Killip-Klassifikation (84) und ein eventueller Herzstillstand bei Aufnahme erfasst.

Patienten, bei denen ein ACS diagnostiziert wurde, wurden auch noch nach eventuell eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen über längere Zeit am Monitor überwacht. Dies erfolgte nach der Notaufnahme dann auf der Notfallstation für Patienten mit Brustschmerz (Chest-Pain-Unit, Brustschmerzeinheit) oder auf Normalstation jeweils an handelsüblichen Überwachungsmonitoren. Daher liegen EKG-Aufzeichnungen während des Schlafes vor. Alle Telemetrie- und Monitoraufzeichnungen wurden zentral archiviert und konnten so nach Patientenzuordnung zur Analyse herangezogen werden. Für die Berechnung der nächtlichen Atemfrequenz wurden die Aufzeichnungen zwischen 0:00 Uhr und 6:00 Uhr aus der ersten Nacht nach Aufnahme verwendet.

Um die Studienpopulation genauer charakterisieren zu können, wurden aus den Notaufnahmeprotokollen, Herzkatheterprotokollen, Echokardiographieberichten, und aktuellen und früheren Arztbriefen zahlreiche Informationen zu den Patienten entnommen. Dies umfasste unter anderem relevante Vorerkrankungen und Risikofaktoren für eine KHK (u. a. positive Familienanamnese, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie; sowie Myokardinfarkte, Koronarangiographien, Koronararterienbypass-Operationen, eine Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, einen Schlaganfall oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Vorgeschichte). Die aktuelle linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde bei allen ACS-Patienten entweder in der transthorakalen Echokardiographie oder während des Herzkatheters mittels Laevokardiographie (85) ermittelt. Des

Weiteren wurden die DRGs (Diagnosis Related Groups; diagnosebezogene Fallgruppen) erfasst.

2.3. Erhebung des GRACE-Scores

Der GRACE-Score (52) berechnet sich aus acht Variablen: Alter, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck bei Aufnahme, Killip-Klassifikation, Herzstillstand bei Aufnahme, ST-Strecken-Abweichungen (Hebungen oder Senkungen) im EKG, Serumkreatinin und erhöhte Herzenzyme im Serum (52). Alle acht Variablen haben sich in den GRACE-Studien als unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität nach einem ACS herausgestellt (16, 52).

Bei Version 1.0 (52) wird für jeden Risikofaktor je nach Ausprägung eine unterschiedliche Anzahl von Punkten vergeben und summiert, wobei maximal 330 Punkte erreicht werden können. Als Ergebnis erhält man die Wahrscheinlichkeit, im Krankenhaus zu versterben. Je höher der Punktwert, desto höher die Wahrscheinlichkeit. Zur Veranschaulichung wird in **Tabelle 2** und **Tabelle 3** dieses Vorgehen vereinfacht dargestellt. Hierfür sind die Punktwerte für das intrahospitale Mortalitätsrisiko, wie sie für die erste Version des GRACE-Scores 2003 verwendet wurden, angegeben. (52)

Tabelle 2: GRACE-Score 1.0: Punktevergabe. Für die genannten acht Kriterien werden je nach Ausprägung verschieden viele Punkte vergeben. [Modifiziert nach: (52)]

Killip-Klassifikation	Punkte	Blutdruck in mmHg	Punkte	Herzfrequenz in 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 – 100	15
		140 – 159	24	110 – 149	24
		160 – 199	10	150 – 199	38
		≥ 200	0	≥ 200	46

Alter in Jahren	Punkte	Serum-kreatinin in mg/dl	Punkte	Weitere Risikofaktoren	Punkte
≤ 30	0	0 - 0,39	1	Herzstillstand bei Aufnahme	39
30 – 39	8	0,40 - 0,79	4		
40 – 49	25	0,80 - 1,19	7	ST-Strecken-Hebung/-Senkung	28
50 – 59	41	1,20 - 1,59	10		
60 – 69	58	1,60 - 1,99	13	Erhöhte kardiale Enzyme im Blutserum (hochsensitives Troponin empfohlen)	14
70 – 79	75	2,00 - 3,99	21		
80 – 89	91	> 4,0	28		
≥ 90	100				

Tabelle 3: GRACE-Score 1.0: Auswertung der Punktesumme. Die Punkte aus Tabelle 2 werden summiert. Daraus kann u. a. die Wahrscheinlichkeit errechnet werden im Krankenhaus zu versterben. [Modifiziert nach: (52)]

Summe aller Punkte	≤ 60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben in %	≤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

Der GRACE-Score wurde kontinuierlich weiterentwickelt und die aktuelle Version 2.0 von 2014 arbeitet nun mit nicht linearen Funktionen für kontinuierliche Variablen und ist somit etwas präziser als Version 1.0 (50). Der Score basiert außerdem nicht mehr auf einem Punktesystem, sondern berechnet aus den Risikofaktoren direkt das kumulative Risiko (50). Version 2.0. beinhaltet eine Risikovorhersage für das Versterben im Krankenhaus, innerhalb von sechs Monaten, einem Jahr und drei Jahren nach Entlassung (50). Des Weiteren kann für einen Zeitraum von einem Jahr das Risiko für den doppelten Endpunkt, zu Versterben *oder* erneut einen Myokardinfarkt zu erleiden, berechnet werden (50). Der GRACE-Score kann nun auch vereinfacht werden - bei Fehlen der Killip-Klassifikation kann stattdessen die Diuretikaeannahme herangezogen werden und der Kreatinin-Werte kann ggf. durch eine positive Anamnese bzgl. Niereninsuffizienz ersetzt werden (50). Dies soll die praktische Anwendung erleichtern (50).

Für unsere Studie erfolgte die Berechnung des GRACE-Scores mithilfe des Algorithmus von Version 1.0 automatisch am Computer. Die Formeln sind im Internet unter folgender Adresse öffentlich erhältlich: https://www.outcomes-umassmed.org/grace/files/GRACE_RiskModel_Coefficients.pdf.

2.4. Ermittlung der nächtlichen Atemfrequenz aus EKG-Aufzeichnungen

Die nächtliche Atemfrequenz wurde aus den EKG-Aufzeichnungen der Überwachungsmonitore berechnet. Verwendet wurden die nächtlichen Aufzeichnungen aus der ersten Nacht nach Aufnahme, jeweils von 0:00 Uhr bis 6:00 Uhr. Der von uns verwendete Algorithmus stammt von Moody et al. (64) und ist im Internet frei erhältlich (<https://www.physionet.org/physiotools/edr/edr.c>).

Die Grundlagen dieser Methode sind die physikalischen Einflüsse der Atmung auf die elektrische Herzachse (64). Zum einen führt die Atembewegung zu einer

Bewegung der Thoraxelektroden, zum anderen führt das Füllen und Entleeren der Lungen zu kurzfristigen Änderungen der Thoraximpedanz (64). Daraus resultiert eine sichtbare Variation der QRS-Amplitude und der mittleren elektrischen Herzachse im EKG (64).

Moody et al. verwenden zur Gewinnung eines Atemsignals die aus dem EKG-Signal errechneten Schwankungen der elektrischen Herzachse (64). Dafür wird zunächst die Fläche jedes normalen QRS-Komplexes berechnet (64). Dabei wird zu Beginn der Analyse die Dauer eines normalen QRS-Komplexes bestimmt und im Folgenden die Flächenberechnung immer in diesem definierten Zeitfenster durchgeführt (64). Da das Zeitfenster immer gleich ist, ist die berechnete Fläche proportional zur jeweiligen Amplitude des QRS-Komplexes (64). Die Amplitude ist dabei abhängig von der Ausrichtung der Herzachse zu diesem Zeitpunkt (64). Die berechnete Fläche ist somit auch proportional zur jeweiligen Projektion des Herzvektors auf die Hauptachse (64). So kann also die elektrische Herzachse von Herzschlag zu Herzschlag gemessen und mit der Hauptachse verglichen werden (64). Diese Schwankungen der Herzachse werden, wie bereits erwähnt, durch die Atmung verursacht (64). Dabei kann auch der Winkel zur Hauptachse angegeben werden, der bei normalen atembedingten Achsenschwankungen zwei bis zwölf Grad beträgt (64).

Mittels einer Spline-Interpolation kann aus diesen einzelnen errechneten Stichproben ein kontinuierliches Atemsignal produziert werden (64). Dieses Signal korreliert gut mit konventionellen Messmethoden der Atmung wie beispielsweise den Aufzeichnungen mittels Thoraxsensoren (64). Die Atemfrequenz kann nun bestimmt werden, indem die Anzahl der Spitzen des kontinuierlichen Atemsignals pro Zeit betrachtet wird (64). Dabei werden nur Spitzen mit einbezogen, die einer signifikanten Niveauveränderung folgen (64) und somit in der Regel atembedingt sind.

Der Algorithmus kann daher zuverlässig die Atemfrequenz aus dem EKG bestimmen und ist leicht in vorhandene EKG-Analysesysteme integrierbar (64). Für unserer Studie verwendeten wir jeweils die mittlere Atemfrequenz aus dem sechsständigen Analysezeitraum. Dabei gingen die EKG-Aufzeichnungen in

unserer Studie ohne visuelle Überprüfung automatisch in die Analyse ein und die Berechnung der NRR erfolgte vollständig elektronisch.

2.5. Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt unserer Studie war die intrahospitale Mortalität.

2.6. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics 21.0 verwendet (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Herausgegeben: 2012). Dabei wurden Testergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Nominale Variablen wurden als absolute Zahl und in gültigen Prozent angegeben und wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert (86). Kontinuierliche Variablen wurden durch den Mittelwert und die Standardabweichung dargestellt und innerhalb zweier unabhängiger Stichproben mit dem Mann-Whitney-U-Test (87) verglichen.

Der Zusammenhang zwischen ausgewählten Risikofaktoren und dem primären Endpunkt wurde mit univariater und multivariater logistischer Regressionsanalyse untersucht (88). Das Hazard Ratio (89) wurde mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) angegeben.

Für ausgewählte Risikofaktoren und Kombinationen aus Risikofaktoren wurden Receiver Operating Characteristic Curves (ROC-Kurven, Grenzwertoptimierungskurven) berechnet und durch die Fläche unter der Kurve aus Sensitivität vs. „1 - Spezifität“ (Area Under the Curve, AUC) ihre Vorhersagekraft quantifiziert (90). Die AUC repräsentiert hier die Wahrscheinlichkeit, dass ein diagnostischer Test für die Patienten, die tatsächlich ein Ereignis erleiden, eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür voraussagt als für

Patienten, die kein Ereignis erleiden (90). Anders formuliert repräsentiert die AUC die Wahrscheinlichkeit, dass ein Risikofaktor bei Patienten mit Ereignis eine andere Ausprägung hat, als bei Patienten ohne Ereignis (90). Diese sogenannte C-Statistik macht also eine Aussage über die diskriminatorische Genauigkeit einer Risikostratifizierung (91). Ab einer AUC von 0,8 ist diese gut genug für den klinischen Einsatz (91).

Um das 95 % - Konfidenzintervall der AUCs zu bestimmen, wurde Bootstrapping (92) verwendet. Dabei werden wiederholt zufällige Stichproben aus dem vorhandenen Datensatz gezogen (92). Wir verwendeten dabei $n = 1000$ Replikationsstichproben. Daraus können Pseudodatensätze errechnet werden, mit deren Hilfe die Verteilung der Stichprobenfunktion bzw. deren Streuung und somit das Konfidenzintervall bestimmt werden kann (92, 93). Auch die Differenz zwischen zwei ROC-Kurven kann mit der Bootstrap-Methode berechnet werden und der p-Wert zur Beurteilung der statistischen Signifikanz kann angegeben werden (93).

Damit ein neuer Risikomarker eine bedeutend größere AUC liefert sind jedoch meist sehr große unabhängige Zusammenhänge mit dem Outcome nötig (94). Da dies meist nicht der Fall ist, wurden Methoden entwickelt, mit denen auch kleinere Unterschiede quantifiziert und somit neue Risikofaktoren besser beurteilt werden können (94). Um den Zusatznutzen der NRR zum GRACE-Score zu beurteilen, verwendeten wir zum Vergleich der C-Statistiken die cNRI (Continuous Net Reclassification Improvement) (95) und die IDI (Integrated Discrimination Improvement) (94). Die folgenden Erklärungen dazu beruhen auf zwei Publikation von Pencina et al. (94, 95).

Die NRI vergleicht zwei Risikostratifizierungen, indem sie betrachtet, in welche Risikoklasse Patienten mit und ohne Ereignis jeweils eingestuft werden (94). Werden Patienten, die den Endpunkt erreichen, mit dem neuen Risikomarker in eine höhere Risikoklasse eingestuft, so bedeutet dies eine Verbesserung der Risikostratifizierung durch den neuen Marker (94). Werden die Patienten in eine niedrigere Risikoklasse eingestuft, so bedeutet dies eine Verschlechterung (94). Für Patienten, die den Endpunkt nicht erreichen, gilt entsprechend genau das

Gegenteil (94). Quantifiziert wird diese Verbesserung der Neueinteilung indem jeweils die Differenz betrachtet wird (94). Die erste Differenz berechnet sich aus dem Anteil der Patienten mit Ereignis, die in eine höhere Risikoklasse eingestuft wurden, abzüglich des Anteils der Patienten mit Ereignis, die in eine niedrigere Risikoklasse eingestuft wurden (94). Die zweite Differenz berechnet sich aus dem Anteil der Patienten ohne Ereignis, die niedriger eingestuft wurden, abzüglich des Anteils der Patienten ohne Ereignis, die höher eingestuft wurden (94). D. h. es wird jeweils der Patientenanteil mit verbesserter Einstufung abzüglich des Patientenanteils mit verschlechterter Einstufung betrachtet (94). Die Summe dieser beiden Differenzen wird als NRI bezeichnet, deren statistische Signifikanz mit asymptotischen Tests berechnet werden kann (94).

Wir haben dabei den cNRI verwendet, für den keine vordefinierten, etablierten Risikoklassen nötig sind (95). Beim cNRI wird jede Änderung in der Risikoeinschätzung durch den neuen Marker als Verbesserung bzw. Verschlechterung interpretiert (95).

Eine Weiterentwicklung der NRI ist die IDI (Integrated Discrimination Improvement), die ebenfalls in unserer Studie verwendet wurde (94). Es gibt zwei Herangehensweisen, um die IDI zu berechnen: Bei der ersten Methode wird die zusammengefasste Verbesserung der Sensitivität von alter und neuer Risikostratifizierung abzüglich der zusammengefassten Verbesserung der Spezifität von alter und neuer Risikostratifizierung betrachtet. Diese Differenz wird als IDI bezeichnet und quantifiziert somit insgesamt die Verbesserung von Sensitivität und Spezifität der Risikostratifizierung durch den neuen Risikofaktor. (94) Die Sensitivität sagt dabei aus, wie viele der Patienten, die ein Ereignis erleiden, vom Test korrekt vorausgesagt werden (96). Die Spezifität sagt aus, wie viele der Patienten, die kein Ereignis erleiden, vom Test korrekt vorausgesagt werden (96). „1 – Spezifität“ entspricht den falsch positiven Einschätzungen, d. h. der Anzahl der Patienten, die kein Ereignis erleiden, aber vom Test in eine hohe Risikokategorie eingeordnet werden (96). Die Berechnung der IDI erfolgt aus der Differenz der Integrale der Sensitivität von neuer und alter Risikostratifizierung

abzüglich der Differenz der Integrale der „1 - Spezifität“ von neuer und alter Risikostratifizierung (siehe Formel in **Abbildung 1**) (94).

$$IDI = (IS_{\text{new}} - IS_{\text{old}}) - (IP_{\text{new}} - IP_{\text{old}})$$

Abb. 1: Formel für die Berechnung der IDI (Integrated Discrimination Improvement). Die Berechnung der IDI erfolgt aus der Differenz der Integrale der Sensitivität von neuer und alter Risikostratifizierung abzüglich der Differenz der Integrale der „1 - Spezifität“ von neuer und alter Risikostratifizierung. (IS = Integral der Sensitivität, IP = Integral der „1-Spezifität“, „new“ = neue Risikostratifizierung, „old“ = alte Risikostratifizierung.) (94)

Das Integral der Sensitivität kann auch als Mittelwert der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für ein Ereignis bei den Patienten, die ein Ereignis erleiden, betrachtet werden (94). Umgekehrt kann das Integral unter der „1-Spezifitäts“-Kurve als Mittelwert der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für ein Ereignis bei denjenigen Patienten, die kein Ereignis erleiden, betrachtet werden (94).

Dies führt zur zweiten Herangehensweise, zur Berechnung der IDI. Hierbei wird die jeweilige „Discrimination Slope“ von alter und neuer Risikostratifizierung betrachtet (94). Als „Discrimination Slope“ wird die Differenz von der mittleren vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis bei Patienten mit Ereignis und der mittleren vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis bei Patienten ohne Ereignis bezeichnet (94). Der Unterschied im Discrimination Slope der alten und der neuen Risikostratifizierung ergibt ebenfalls die IDI (siehe Formel in **Abbildung 2**) und quantifiziert die Güte der neuen Risikostratifizierung (94). Auch für die IDI kann die statistische Signifikanz berechnet werden (94).

$$\widehat{\text{IDI}} = (\bar{\hat{p}}_{\text{new,events}} - \bar{\hat{p}}_{\text{new,nonevents}}) - (\bar{\hat{p}}_{\text{old,events}} - \bar{\hat{p}}_{\text{old,nonevents}})$$

Abb. 2: Formel für die Berechnung der IDI (Integrated Discrimination Improvement) aus der Differenz der beiden „Discrimination Slopes“ von alter und neuer Risikostratifizierung. Als „Discrimination Slope“ wird die Differenz von der mittleren vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis bei Patienten mit Ereignis und der mittleren vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis bei Patienten ohne Ereignis bezeichnet. ($\bar{\hat{p}}$ = mittlere vorhergesagte Wahrscheinlichkeit, „new“ = neue Risikostratifizierung, „old“ = alte Risikostratifizierung, „events“ = Patienten mit Ereignis, „nonevents“ = Patienten ohne Ereignis.) (94)

Sowohl die cNRI als auch die IDI wurden insbesondere dafür entwickelt, den Zusatznutzen neuer Risikomarker zu einer bestehenden Risikostratifizierung zu untersuchen (94, 95).

3. Ergebnisse

In unsere Studie wurden insgesamt 860 Patienten eingeschlossen, von denen 299 weiblich und 561 männlich waren. Das mittlere Alter betrug 69,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,9 Jahren. Die Häufigkeit relevanter Vorerkrankungen und wichtiger Risikofaktoren für ein ACS wurden erfasst: 31,4 % der Patienten hatten bereits in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt, bei 25,9 % wurde in der Vergangenheit bereits eine Koronarangiographie durchgeführt, bei 10 % ein Koronararterienbypass-Operation. 25,1 % der Patienten litten in der Vergangenheit an einer Herzinsuffizienz, 22,7 % an Vorhofflimmern, 10,1 % an einem Schlaganfall. Bei 14,3 % der Patienten lag eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vor, bei 21 % eine chronische Niereninsuffizienz, bei 83 % eine arterielle Hypertonie, bei 31,4 % ein Diabetes Mellitus (0,2 % Typ 1 und 31,2 % Typ 2) und bei 47,2 % eine Hyperlipidämie. Von einer positiven Familienanamnese für koronare Herzerkrankung berichteten 25,3 % der Patienten und 38,7 % gaben einen aktuellen oder ehemaligen Nikotinkonsum an. Bei 135 Patienten wurde ein STEMI diagnostiziert (15,7 %), bei 440 Patienten ein NSTEMI (51,2 %) und bei 285 Patienten eine instabile Angina Pectoris (33,1 %). Bei 794 Patienten (92,3 %) wurde eine Koronarangiographie durchgeführt, die aktuelle linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel 49,3 %. Insgesamt verstarben 21 Patienten (2,4 %) während des Krankenhausaufenthaltes und erreichten somit den primären Endpunkt.

In **Tabelle 4** werden diese klinischen Charakteristika unserer Studienpopulation und die Anzahl der erreichten Endpunkte dargestellt. Das Alter und die aktuelle LVEF sind dabei als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben, alle anderen Angaben in absoluten Zahlen und in gültigen Prozent.

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Studienpopulation und Anzahl der erreichten Endpunkte. (LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = Koronare Herzerkrankung, STEMI = ST-Elevation Myocardial Infarction [ST-Hebungsinfarkt], NSTEMI = Non-ST-Elevated Myocardial Infarction [Nicht-ST-Hebungsinfarkt], IAP = instabile Angina Pectoris.) [Siehe auch (97)]

Patientenanzahl	860
Alter	69,7 ± 12,9
Weibliches Geschlecht	299 (34,8 %)
LVEF (in %)	49,3 ± 11,0
Vorerkrankungen und kardiale Risikofaktoren:	
Myokardinfarkt	270 (31,4 %)
Frühere Koronarangiographien	223 (25,9 %)
Koronararterienbypass	86 (10%)
Herzinsuffizienz	216 (25,1 %)
Vorhofflimmern	195 (22,7 %)
Schlaganfall	87 (10,1 %)
pAVK	123 (14,3 %)
Chronische Niereninsuffizienz	181 (21 %)
Arterielle Hypertonie	714 (83 %)
Diabetes Mellitus	270 (31,4 %)
Hyperlipidämie	406 (47,2 %)
Nikotinkonsum	333 (38,7 %)
Positive Familienanamnese für KHK	218 (25,3 %)
Diagnosen:	
STEMI	135 (15,7 %)
NSTEMI	440 (51,2 %)
IAP	285 (33,1 %)
Intrahospitale Koronarangiographien	794 (92,3 %)
Primärer Endpunkt:	
Tod intrahospital	21 (2,4 %)

Vier Risikofaktoren wurden in Bezug auf die intrahospitale Mortalität untersucht: das Alter, die LVEF, das Ergebnis des GRACE-Scores und die NRR. Wie in **Tabelle 5** aufgeführt ist, wurde für die Gruppe der Überlebenden und für die Gruppe der im Krankenhaus Verstorbenen getrennt jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde untersucht, ob die Unterschiede statistisch signifikant sind. Dabei zeigte sich, dass sich alle vier Risikofaktoren in ihrer Ausprägung in den beiden Gruppen signifikant unterscheiden: Das Alter betrug bei den Überlebenden im Mittel 69,5 Jahre, bei den Verstorbenen 78,6 Jahre ($p = 0,002$); die LVEF 50 % vs. 42 % ($p = 0,005$); der GRACE-Score 124 Punkte vs. 174 Punkte ($p < 0,001$) und die NRR 15,6 /min vs. 18,0 /min ($p < 0,001$).

Tabelle 5: Statistischer Zusammenhang zwischen verschiedenen Risikofaktoren und der intrahospitalen Mortalität. Für Alter, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), GRACE-Score und nächtliche Atemfrequenz (NRR) wurde untersucht, ob sich der Mittelwert (mit Standardabweichung angegeben) bei Überlebenden und Verstorbenen signifikant unterscheidet. [Siehe auch (97)]

	Überlebende	Intrahospital Verstorbene	p-Wert
Alter	69,5 ± 12,9	78,6 ± 9,5	0,002
LVEF (in %)	50 ± 10	42 ± 13	0,005
GRACE	124 ± 32	174 ± 39	< 0,001
NRR	15,6 ± 2,0	18,0 ± 2,0	< 0,001

Um herauszufinden, ob die Risikofaktoren unabhängig voneinander eine Vorhersage zur intrahospitalen Mortalität machen können, wurde eine uni- und multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Das Alter wurde hierbei nicht überprüft, da es im GRACE-Score bereits enthalten ist. In **Tabelle 6** sind jeweils das Hazard Ratio mit 95 % - Konfidenzintervall und der p-Wert aufgeführt. In der multivariaten Analyse zeigte sich dabei, dass die NRR und der GRACE-Score unabhängige Risikofaktoren sind ($p = 0,006$ für die NRR und $p < 0,001$ für den GRACE-Score). Die LVEF dagegen nicht ($p = 0,298$).

Tabelle 6: Univariate und Multivariate Regressionsanalyse zur Vorhersage der intrahospitalen Mortalität. Das Hazard Ratio (HR) ist dabei jeweils mit 95 % - Konfidenzintervall (KI) angegeben. (NRR = Nocturnal Respiratory Rate, nächtliche Atemfrequenz, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.) [Siehe auch (97)]

Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR (95 % KI)	Wald	p-Wert	HR (95 % KI)	Wald	p-Wert
NRR	1,63 (1,34 - 1,98)	24,1	< 0,001	1,35 (1,09 - 1,68)	7,5	0,006
GRACE	1,04 (1,03 - 1,06)	34,7	< 0,001	1,04 (1,02 - 1,68)	20,0	< 0,001
LVEF	0,94 (0,90 - 0,98)	10,1	0,002	0,98 (0,94 - 1,02)	1,1	0,298

Um zu untersuchen, wie gut die Risikofaktoren das intrahospitale Mortalitätsrisiko vorhersagen können, wurden die Flächen unter den ROC-Kurven verglichen. **Abbildung 3** zeigt die ROC-Kurve für die NRR – die AUC betrug 0,806 mit einem 95% - Konfidenzintervall von 0,725 – 0,887. Der GRACE-Score alleine erzielte in unserer Studie eine AUC von 0,842 mit einem 95% - Konfidenzintervall von 0,740 – 0,944. Für die Kombination der beiden unabhängigen Risikofaktoren GRACE-Score und NRR betrug die AUC 0,876 mit einem 95% - Konfidenzintervall von 0,790 – 0,961. **Abbildung 4** zeigt den Vergleich der ROC-Kurve für den GRACE-Score alleine mit der ROC-Kurve für die Kombination aus GRACE-Score und NRR. Der Unterschied zwischen diesen beiden ROC-Kurven wurde mittels Bootstrapping, mit der cNRI und der IDI untersucht. Alle drei Tests ergaben einen signifikanten Unterschied ($p = 0,02$ im Bootstrapping, $p = 0,01$ für cNRI und $p < 0,01$ für IDI). Das bedeutet, dass die NRR eine signifikante Verbesserung des GRACE-Scores erbringt.

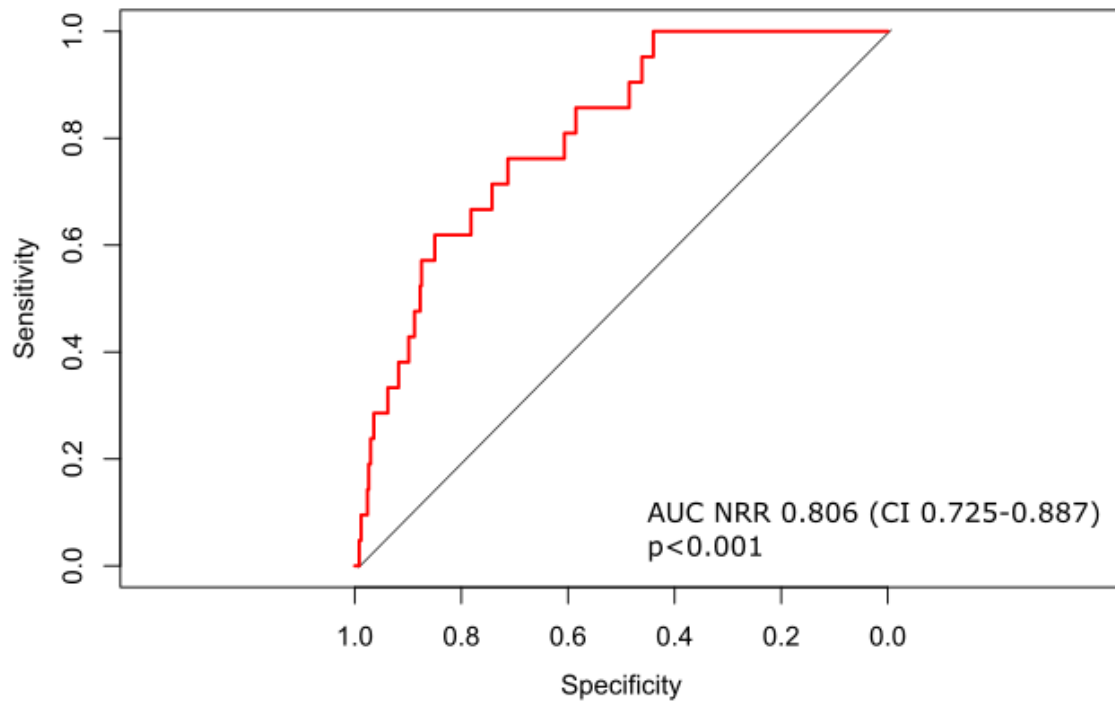


Abb. 3: ROC-Kurve (Receiver Operating Characersitic Curve, Grenzwertoptimierungskurve) für die nächtliche Atemfrequenz. Die Fläche unter der Kurve (AUC, Area Under The Curve) beträgt 0,806 mit einem Konfidenzintervall (CI, Confidence Interval) von 0,725 – 0,887. (NRR = Nocturnal Respiratory Rate, nächtliche Atemfrequenz.) [Siehe auch (97)]

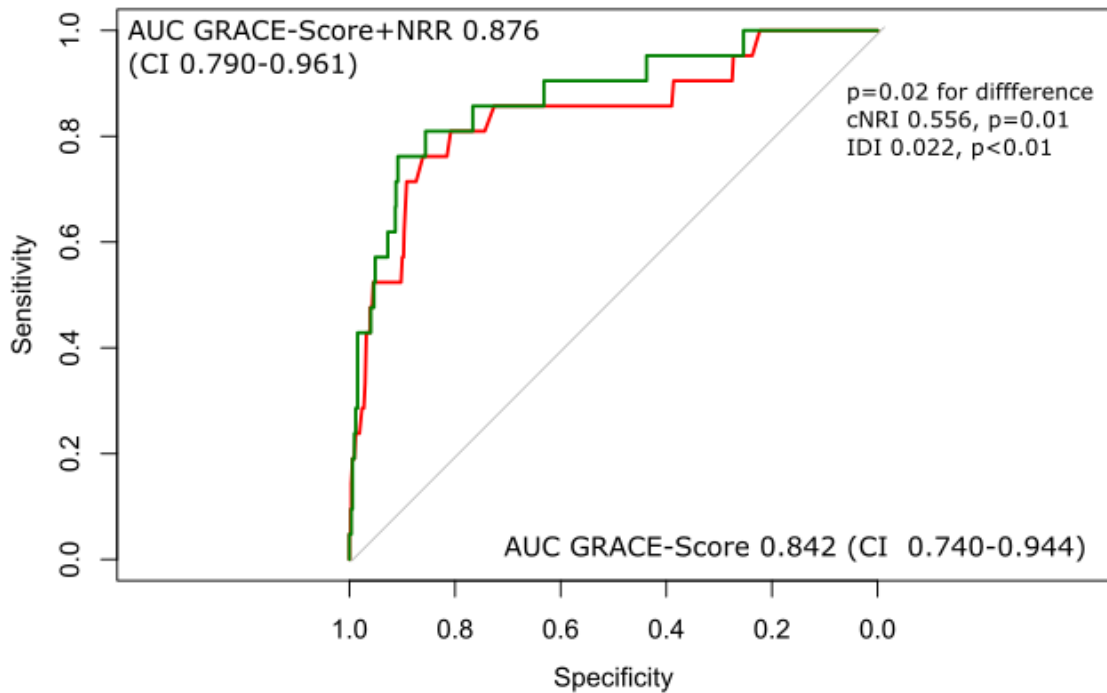


Abb. 4: Vergleich der ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic Curves, Grenzwertoptimierungskurven) für den GRACE-Score allein (untere Kurve, AUC: 0,842) und die Kombination von GRACE-Score und nächtlicher Atemfrequenz (obere Kurve, AUC: 0,876). Für die Flächen unter der Kurve ist jeweils das Konfidenzintervall (CI, Confidence Interval) angegeben. Der Unterschied zwischen den beiden ROC-Kurven wurde mit Bootstrapping, der cNRI (continuous Net Reclassification Improvement) und der IDI (Integrated Discrimination Improvement) untersucht. Alle drei Tests ergaben einen signifikanten Unterschied ($p = 0,02$ im Bootstrapping, $p = 0,01$ für cNRI und $p < 0,01$ für IDI). (AUC = Area Under the Curve, Fläche unter der Kurve.) [Siehe auch (97)]

Es hat sich also gezeigt, dass die NRR, ebenso wie der GRACE-Score, ein unabhängiger Risikofaktor ist, nach einem ACS im Krankenhaus zu versterben. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug für die NRR 0,806, für den GRACE-Score 0,842 und für die Kombination aus beidem 0,876. Wir konnten zusätzlich zeigen, dass die NRR eine signifikante Verbesserung der Vorhersagekraft des GRACE-Scores erbringt.

4. Diskussion

Patienten mit einem ACS haben ein erhöhtes Risiko zu versterben. Um diese Patienten optimal zu behandeln, die Überwachungsdauer zu bestimmen und um potentiell die Mortalität zu senken, ist eine Risikostratifizierung hilfreich und sinnvoll. (13, 32, 48) Wir untersuchten die nächtliche Atemfrequenz, berechnet aus EKG-Aufzeichnungen, als neuen Risikofaktor für ACS-Patienten und verglichen sie mit einem etablierten Risikoscore, dem GRACE-Score.

In unserer Studie zeigten sich sowohl die nächtliche Atemfrequenz als auch der GRACE-Score als unabhängige Risikofaktoren für die intrahospitale Mortalität nach ACS. Die NRR lieferte dabei mit einer AUC von 0,806 ein gutes Ergebnis. Diese sogenannte C-Statistik sagt aus, wie gut eine Methode zur Risikostratifizierung zwischen einem Patienten, der verstirbt, und einem Überlebenden unterscheiden kann (91). Eine AUC von 0,5 wäre Zufall, eine AUC von 1 entspräche einer perfekten Unterscheidung (91). Es wird dabei davon ausgegangen, dass bei einer AUC ab 0,8 die diskriminatorische Genauigkeit der Risikostratifizierung ausreicht, um für den klinischen Einsatz geeignet zu sein (91). Der bislang beste Risikoscore für ACS-Patienten, der GRACE-Score (20, 36-42), zeigte in unserer Studie eine AUC von 0,842 und die Kombination von GRACE und NRR 0,876. Damit konnten wir zeigen, dass die NRR die Vorhersagekraft des GRACE-Scores signifikant verbessern kann.

Mit einer AUC von 0,84 für den GRACE-Score liegen wir auch in einem ähnlichen Bereich, wie bereits bei anderen Studien beobachtet werden konnte. In der ersten Publikation wurde für den GRACE-Score eine C-Statistik für die intrahospitale Mortalität von 0,83 und 0,84 angegeben (52) und in zahlreichen weiteren Studien wurden AUCs von 0,79 bis 0,87 beobachtet (38, 41, 52, 98). Da die nächtliche Atemfrequenz ein neuer Risikofaktor ist, liegen keine ähnlichen Studien zur Gegenüberstellung vor.

In unserer Studie wurde bei 16 % aller ACS-Patienten ein STEMI, bei 51 % ein NSTEMI und bei 33 % eine IAP diagnostiziert. Der Anteil der STEMI-Patienten

ist im internationalen Vergleich recht gering, während der NSTEMI-Anteil dafür recht hoch ist. Beispielsweise wurde in der GRACE-Population in den Jahren 2004 - 2007 eine Verteilung von ca. 30 % jeweils für STEMI, NSTEMI und IAP beobachtet (35,1 % STEMI, 36,6 % NSTEMI, 28,3 % IAP) (14). Unsere Verteilung passt aber sehr gut zum beobachteten Trend, dass die Inzidenz von STEMI deutlich sinkt, während die Inzidenz von NSTEMI leicht ansteigt (15). Wir beobachteten dabei eine intrahospitale Mortalität von 2,4 % für alle ACS-Patienten. Im Vergleich dazu betrug sie beispielsweise in der ursprünglichen GRACE-Studie von 2003 von Granger et al. 4,5 % (52) und bei Aragam et al. 2009 4 % (38). Dass wir eine geringere Mortalität beobachtet haben, könnte daran liegen, dass wir einen geringeren Anteil an STEMI-Patienten hatten. Optimierte Behandlungsmethoden und -abläufe könnten ebenso dazu beigetragen haben, sowie die große Fallzahl an perkutanen Koronarinterventionen in Tübingen. Es wurde nämlich gezeigt, dass die Mortalität von STEMI-Patienten, die einer primären PCI-Behandlung unterzogen werden, geringer ist, wenn diese in einer Einrichtung stattfindet, die viele PCIs durchführt (15).

Die Idee, die nächtliche Atemfrequenz zu messen und als Risikoprädiktor zu verwenden, stammt von einer Münchner Arbeitsgruppe. Barthel et al. zeigten 2012 zunächst, dass eine erhöhte Atemfrequenz ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bis zu fünf Jahre nach einem Myokardinfarkt ist (61). Bei dieser Studie wurde die Atemfrequenz noch mittels Thoraxsensoren unter standardisierten Bedingungen am Tag über eine Dauer von zehn Minuten innerhalb von zwei Wochen nach dem Myokardinfarkt gemessen (61). Die Arbeitsgruppe entwickelte daraufhin einen Algorithmus, mit dem aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen (sogenannten „Holter Recordings“) die Atemfrequenz zuverlässig berechnet werden kann (62). Diese Methode wurde angewendet um zu zeigen, dass eine erhöhte nächtliche Atemfrequenz, berechnet aus diesen Langzeit-EKG-Aufzeichnungen zwischen 0:00 – 6:00 Uhr in den ersten Tagen nach dem Herzinfarkt, ein erhöhtes Risiko vorhersagt, innerhalb von fünf Jahren danach an einem kardial bedingten Tod zu versterben (63). Dies gilt jedoch nicht für einen plötzlichen Herztod, für den kein signifikanter

Zusammenhang gezeigt werden konnte (63). Es wurde dabei eine Niedrigrisikogruppe mit einer nächtlichen Atemfrequenz $< 18,6$ /min und eine Hochrisikogruppe mit einer NRR $\geq 18,6$ /min definiert (63). Die NRR war in dieser Studie unabhängig von bereits etablierten Risikoprädiktoren wie Herzfrequenzvariabilitätsparameter und Herzraturbulenz, die ebenfalls aus EKG-Aufzeichnungen berechnet werden. (63)

Das Prinzip, die mittlere Atemfrequenz während des Schlafes zu verwenden, war dabei völlig neu. Die Vorteile der nächtlichen Messung sind die annähernd gleichen Aufnahmebedingungen aller Patienten: Sie befinden sich im Krankenhaus alle in einer sehr ähnlichen Umgebung, sind nachts weniger Umwelteinflüssen ausgesetzt und bewegen sich nicht so viel wie am Tag (62). Die Aufnahmedauer wird so lang gewählt, damit verschiedene Schlafphasen und Atemstörungen im Schlaf mit berücksichtigt werden (62).

Ein weiterer Vorteil der Messung der Atemfrequenz über EKG-Signale im Gegensatz zur klassischen Auszählung über eine Minute oder der Messung mittels Thoraxsensoren ist, dass die Patienten sich nicht bewusst sind, dass die Atemfrequenz gemessen wird und daher ihre Atmung nicht durch die Beobachtungssituation beeinflusst wird (62). So entfallen Messfehler durch den sogenannten „Weißkitteleffekt“ – dieser beschreibt die Tatsache, dass die Untersuchungssituation eine Änderung des autonomen Status des Patienten mit sich bringt, so dass Messergebnisse anders ausfallen als wenn der Patient sich unbeobachtet fühlt (62, 99).

Die starke Beeinflussung der Atemfrequenz durch innere und äußere Einflüsse (siehe auch Kapitel 1.5), die in der Messsituation eventuell zu verfälschten Werten führen können, könnte auch die Erklärung dafür sein, warum die Atemfrequenz insgesamt bislang in nur sehr wenigen Risikoscores überhaupt verwendet wurde und sich dort meist als nicht unabhängiger Risikofaktor herausstellte (100-102). Lediglich in zwei kleinen Studien wurde die Atemfrequenz als unabhängiger Risikofaktor für die intrahospitale Mortalität bei Myokardinfarktpatienten beobachtet (57, 58). Einige dieser Einflüsse, so z. B. die Untersuchungssituation, körperliche Belastung und psychische Aufregung,

können durch die nächtliche Messung umgangen werden, so dass dann die gemessene Atemfrequenz besser zur Risikoprädikation verwendet werden kann.

Im Gegensatz zu der Münchner Arbeitsgruppe verwendeten wir für unsere Studie keine Langzeit-EKG-Aufnahmen, sondern die 1-Kanal-EKG-Aufzeichnungen von handelsüblichen Überwachungsmonitoren. Langzeit-EKG-Aufnahmen erfordern einen gewissen personellen und zeitlichen Aufwand: Das EKG-Gerät muss am Patienten angelegt werden, später wieder abgenommen, ausgelesen und visuell überprüft werden. Der Vorteil des Langzeit-EKGs ist dafür, dass es in allen Kliniken vorhanden ist und die Bedienung allgemein bekannt ist. Im Gegensatz dazu ist bei den von uns verwendeten Standardüberwachungsmonitoren kein zusätzlicher Zeit- oder Personalaufwand notwendig, da die meisten Herzinfarktpatienten bei leitliniengerechter Behandlung ohnehin meist 24 - 48 Stunden am Monitor überwacht werden (13, 15), was auch ein bis zwei Nächte beinhaltet. Außerdem müssen die Aufzeichnungen nicht visuell überprüft werden, so dass die Erhebung der nächtlichen Atemfrequenz vollständig automatisch funktioniert. Natürlich wäre trotz allem technischer Aufwand nötig: Das entsprechende Computerprogramm müsste zunächst weiterentwickelt, dann auf den Monitoren installiert und regelmäßig gewartet werden, wofür auch Personal nötig wäre und Kosten anfallen würden.

Ein weiterer Unterschied zur Studie der Münchner Arbeitsgruppe (63) ist, dass wir für die Erhebung der NRR stets die EKG-Aufzeichnungen aus der ersten Nacht nach Aufnahme, d. h. möglichst zeitnah nach dem Ereignis, verwendet haben. Bei Dommasch et al. dagegen war der Zeitraum größer und somit weniger klar definiert.

Des Weiteren haben wir in unserer Studie auch Patienten mit instabiler Angina Pectoris mit einbezogen, d. h. alle ACS-Patienten. Dommasch et al. untersuchten die NRR dagegen nur bei Patienten mit Myokardinfarkt (63). Auch die vorhergehende Studie der Münchner Arbeitsgruppe, bei der die Atemfrequenz am Tag gemessen als Risikoprädiktor untersucht wurde, bezieht sich nur auf Myokardinfarktpatienten (61). Zwar ist die Intrahospitale Mortalität tatsächlich bei STEMI-Patienten am höchsten (16), jedoch besteht in der Langzeitmortalität zu

NSTE-ACS-Patienten kein großer Unterschied mehr (13). Daher sollten allgemein bei der Entwicklung neuer Methoden zur Risikostratifizierung Patienten mit instabiler Angina Pectoris nicht vernachlässigt werden.

Noch einen Unterschied zur Münchner Studie zur NRR gilt es zu erwähnen: Die Münchner verwendeten einen anderen Algorithmus um die NRR aus den EKG-Aufzeichnungen zu ermitteln. Beide Methoden basieren auf der gleichen Grundlage, der Beeinflussung des EKG-Signals durch die Atmung. Die Methode von Sinnecker et al. kann bei beliebig vielen EKG-Ableitungen verwendet werden (62). Dabei werden mehrere Datenreihen aus dem EKG abgeleitet: Die Intervalle zwischen zwei aufeinander folgenden R-Zacken, die QRS-Amplituden in allen Ableitungen und, aus der Betrachtung der QRS-Vektoren aus jeweils zwei Ableitungen zusammen, die Vektorlänge und der Winkel zueinander (62). Die Oszillationen dieser Datenreihen sind hauptsächlich durch die Atmung verursacht (62). In allen Datenreihen werden die lokalen Maxima identifiziert und das mittlere Maximum-zu-Maximum-Zeitintervall wird berechnet (62). Der reziproke Wert davon ergibt die Atemfrequenz in Atemzüge pro Minute (62). Als Endergebnis wird der Median aus allen errechneten Frequenzen verwendet (62). Wir dagegen verwendeten eine ältere Methode von Moody et al. (64) (siehe auch Kapitel 2.4). Dabei wird die Schwankung der elektrischen Herzachse von Herzschlag zu Herzschlag gemessen. Da diese Schwankungen durch die Atmung verursacht werden, lässt sich daraus ebenfalls ein kontinuierliches Atemsignal und die Atemfrequenz berechnen (64). Der Vorteil dieser Methode ist, dass der technische Aufwand sehr gering ist und der Algorithmus daher leicht in vorhandene EKG-Analysesysteme integriert werden kann (64).

Wir bezogen in unsere Studie auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ein. Da die Echokardiographie wichtige Kenntnisse über die Morphologie und die Funktion des Herzens liefert, sollten alle STEMI-Patienten routinemäßig eine solche Untersuchung bekommen (13, 15, 32, 48). Dabei können Differentialdiagnosen und Komplikationen ausgeschlossen und Infarktgröße und LVEF bestimmt werden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Maß für die Auswurfleistung des Herzens ist ein wichtiger Faktor für die Entscheidung zu einer medikamentösen Therapie oder der Implantation eines Kardioverter-

Defibrillator zur Sekundärprävention. (13, 15, 32, 48) Daher hat die LVEF, obwohl sie zeit- und personalaufwändig und stark untersucherabhängig ist, einen hohen klinischen Stellenwert. Sie ist aber auch einer der ältesten bekannten Risikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen (103, 104). In unserer Studie erwies sich die LVEF dabei als nicht unabhängiger Risikofaktor. Bei uns hat sich die LVEF damit als nachrangig für die Prognose der Kurzzeitmortalität erwiesen und spiegelt somit den Konsens wieder, dass es bessere Methoden für die frühe Prognoseeinschätzung gibt (13, 15, 32, 48).

Zahlreiche Studien haben ergeben, dass der GRACE-Score (siehe Kapitel 1.3) bislang die beste Methode zur Risikostratifizierung bei ACS-Patienten ist (20, 36-42), da er sowohl für die Kurzzeit- als auch für die Langzeitmortalität gute Ergebnisse liefert. Der GRACE-Score berechnet sich, wie bereits erläutert, aus acht Variablen: Alter, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck bei Aufnahme, Killip-Klassifikation, Herzstillstand bei Aufnahme, ST-Strecken-Abweichungen (Hebungen oder Senkungen) im EKG, Serumkreatinin und erhöhte Herzenzyme im Serum (52). Für die Erhebung des GRACE-Scores müssen diese acht Werte online im Kalkulator oder alternativ in die mobile App auf dem Smartphone eingegeben werden, wofür lediglich 30 Sekunden nötig sind (50). Dies setzt voraus, dass die Ergebnisse der Laborwerte bereits vorliegen und die Killip-Klassifikation erhoben wurde, bzw. alternativ die Diuretikaeannahme abgeklärt wurde. So sind im Idealfall innerhalb weniger Stunden nach Aufnahme das intrahospitale Mortalitätsrisiko, sowie das Mortalitätsrisiko innerhalb von sechs Monaten, einem Jahr und drei Jahren bekannt (50). Außerdem wird auch das kombinierte Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben oder einen Herzinfarkt zu erleiden, ermittelt (50). Vorausgesetzt es ist Internetzugang oder ein Smartphone mit installierter App vorhanden, ist diese Möglichkeit der Risikostratifizierung jedem jederzeit frei zugänglich, ohne dass spezielles Wissen oder eine spezielle Ausrüstung nötig wäre. Trotz dieser einfachen und schnellen Anwendung hat sich gezeigt, dass der GRACE-Score dennoch nicht routinemäßig in der Klinik angewendet wird (50).

Noch schnellere und einfachere Möglichkeiten der Risikoprädiktion liefern die Herzrattenturbulenz und vor allem die Herzfrequenzvariabilitätsparameter. Diese

Risikoprädiktoren beurteilen anhand von EKG-Phänomenen den Zustand des autonomen Nervensystems (siehe auch Kapitel 1.5). Da die Atemfrequenz, d. h. auch die nächtliche Atemfrequenz, ebenfalls stark durch das autonome Nervensystem beeinflusst wird, liegt ein Vergleich dieser Risikoprädiktoren nahe.

Der aktuelle Stand der Forschung zur HRT wurde von Zuern et al. (47) gut zusammengefasst: Die HRT wird aus einem 24h-Langzeit-EKG erhoben und hat sich in mehreren Studien als starker unabhängiger Mortalitätsprädiktor für Myokardinfarktpatienten herausgestellt (47). Die HRT wurde dabei meist innerhalb der ersten vier Wochen nach dem Herzinfarkt erhoben, wobei die Prognosefähigkeit besser war, je später die HRT gemessen wurde (47). Limitiert ist die HRT dadurch, dass für die Erhebung ventrikuläre Extrasystolen vorliegen müssen (47). Ist dies nicht der Fall, kann jedoch in der Regel von einer guten Prognose ausgegangen werden (47). Ein Nachteil der HRT ist, dass bislang 24 Stunden Langzeit-EKG-Aufzeichnungen erforderlich sind (47), was auch einen gewissen personellen Aufwand erfordert. Ob eine kürzere Aufnahmezeit ausreicht, ist noch nicht ausreichend erforscht; es ist lediglich bekannt, dass zehn Minuten nicht ausreichen (47). Eine weitere Limitation ist, dass bei den Patienten ein Sinusrhythmus vorliegen muss (47). Gleichzeitig mit der HRT kann im Langzeit-EKG auch die Dezelerationskapazität (46) bestimmt werden. Sind sowohl die HRT als auch die DC abnormal, so liegt eine Schwere Autonome Störung (SAF) mit einem hohen Mortalitätsrisiko vor (105). Insgesamt liefert die HRT eine sehr gute Risikoprädiktion, für die frühzeitige Risikoprädiktion ist sie allerdings aufgrund des notwendigen Langzeit-EKGs und dem personellen Aufwand nicht geeignet.

Die Risikostratifizierung mit Herzfrequenzvariabilitätsparametern kann dagegen wesentlich schneller erfolgen. Dass diese Risikoprädiktoren bei Herzinfarktpatienten sind, ist schon lange bekannt (46, 76, 105-107). Besonders hervorzuheben ist hierbei die Dezelerationskapazität, die sich als robuster und besonders guter Risikoprädiktor bewährt hat (45, 46). Mit der PSAR-Methode kann die DC auch aus qualitativ schlechten EKG-Aufnahmen mit beispielsweise Verwackelungen und Rauschen errechnet werden (77). Die praktische Anwendbarkeit der Dezelerationskapazität wurde von Eick et al. (45) gezeigt: Bei

allen Patienten, die in die medizinische Notaufnahme kamen, wurde aus Telemetrieaufzeichnungen von handelsüblichen Überwachungsmonitoren die DC bestimmt (45). Sie lieferte auch unter diesen erschwerten Bedingungen für Patienten mit diversen Krankheitsbildern eine gute Risikoprädiktion für die intrahospitale Mortalität sowie für das Versterben innerhalb von 30 und 180 Tagen und war außerdem unabhängig von anderen bekannten Herzfrequenzvariabilitätsparametern (45). Für die Berechnung waren dabei lediglich zehn Minuten EKG-Aufzeichnung nötig, bei schlechter Qualität des EKG-Signals bis zu 30 Minuten (45). Die Berechnung konnte außerdem vollständig automatisch erfolgen, so dass kein zusätzlicher personeller oder zeitlicher Aufwand nötig war (45). Damit ist DC ein sehr schnell verfügbarer, guter und robuster Risikoprädiktor, nicht nur für ACS-Patienten, sondern auch für diverse weitere Krankheitsbilder (45). Limitiert ist die DC wie fast alle Herzfrequenzvariabilitätsparameter dadurch, dass ein Sinusrhythmus vorliegen muss (45).

Dies ist auch der Grund, weshalb in unserer Studie leider kein direkter Vergleich der NRR mit der Herzraturbulenz oder mit Herzfrequenzvariabilitätsparametern stattfinden konnte. Ein Teil unserer Patienten hatte Vorhofflimmern, so dass die HRT und etablierte Herzfrequenzvariabilitätsparameter wie die Dezelerationskapazität bei diesen Patienten nicht erhoben werden konnten. Lediglich ein recht neu entwickelter Herzfrequenzvariabilitätsparameter, die MSE, kann bislang auch bei Vorhofflimmern angewendet werden (108). Jedoch liegen für ACS-Patienten noch keine Studien vor, in denen die MSE als Risikoprädiktor getestet wurde. In der oben genannten Notaufnahmestudie von Eick et al. zeigte die MSE zwar ein gutes Ergebnis, war jedoch nicht unabhängig von anderen Herzratenvariabilitätsparametern (45). Um die MSE zum Vergleich heranzuziehen fehlen unabhängige Studien zu deren Eignung als Risikoprädiktor bei ACS-Patienten.

Zahlreiche Studien haben ergeben, dass Myokardinfarktpatienten mit Vorhofflimmern, insbesondere wenn dieses kurz nach dem Myokardinfarkt zum ersten Mal eingesetzt hat, eine schlechtere Prognose haben (109-111). Dabei steigt die Mortalität um bis zu 50 % (111). Allgemein haben Patienten mit Vorhofflimmern ein größeres Risiko einen Myokardinfarkt zu entwickeln (112). Die Inzidenz von Vorhofflimmern im Zusammenhang mit Myokardinfarkt ist zunehmend und liegt bei 10,4 - 12 %, wobei es bei 2,5 - 4,4 % schon vor dem Myokardinfarkt bekannt ist und bei 6,5 - 7,9 % nach dem Myokardinfarkt neu einsetzt (110). Die HRT und die Herzfrequenzvariabilitätsparameter schließen somit bislang eine relevante Patientengruppe mit erhöhtem Risiko aus, bei der eine Risikoprädiktion ebenfalls wünschenswert wäre. Daher stellt die Möglichkeit, die NRR auch bei Patienten mit Vorhofflimmern erheben zu können, einen großen Vorteil dar.

Während der GRACE-Score speziell für ACS-Patienten entwickelt wurde und Parameter verwendet, die auch in der Regel nur bei Patienten vorliegen, bei denen ein ACS vermutet wird oder ausgeschlossen werden soll, hat sich die DC als Risikoprädiktor bei diversen Erkrankungsbildern (45) gezeigt. Ob die NRR ebenfalls bei anderen Erkrankungen außer bei ACS eine Prognosevorhersage machen kann, ist bislang nicht geklärt und könnte Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Die Anwendung bei ACS-Patienten bietet sich an, da diese leitliniengemäß ohnehin eine gewisse Zeit am Monitor überwacht werden. Die ESC empfiehlt für STEMI-Patienten mindestens 48 - 72 h Monitorüberwachung, sowie für NSTEMI-ACS-Patienten mit geringem Arrhythmierisiko ≤ 24 h und NSTEMI-ACS-Patienten mit hohem Risiko > 24 h (13, 15). Somit sind in der Regel sowieso auch nächtliche EKG-Aufzeichnungen vorhanden.

Unsere Methode zur Messung der nächtlichen Atemfrequenz bringt aber auch Limitationen mit sich: Bei einigen wenigen Patienten waren nicht ausreichend lange EKG-Aufnahmen vorhanden, um die nächtliche Atemfrequenz zu berechnen. Zudem ist nicht sichergestellt, dass die Patienten während diesem Zeitraum auch tatsächlich schlafen und die Werte nicht durch lange Wachheitsphasen oder starke Bewegungen beeinflusst werden. Außerdem wird der Zeitraum zwar so groß gewählt, dass alle Schlafphasen mit einbezogen

werden und eventuell vorliegende schlafassoziierten Atmungsstörungen und Lagewechsel mit EKG-Verwackelungen keine relevante Auswirkung haben (62), jedoch kann bislang keine Aussage darüber gemacht werden, ob denn eine solche Atemstörung vorliegt bzw. wie sie sich auf die mittlere nächtliche Atemfrequenz auswirkt. Zwar benutzten Moody et al. ihren Algorithmus zur Ermittlung eines kontinuierlichen Atemsignals aus EKG-Aufzeichnungen auch um im Schlaflabor Atemstörungen wie beispielsweise eine obstruktive Schlafapnoe nachzuweisen (64), jedoch ist dafür bislang eine visuelle und somit zeitaufwändige Begutachtung der Atemsignale nötig. Das Vorliegen von schlafassoziierten Atemstörungen ist bei kardiovaskulären Patienten relevant, da beispielsweise die Cheyne-Stokes-Atmung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (75). Es wurde des Weiteren auch nicht erhoben, ob zum Messzeitpunkt gleichzeitig eine Lungenerkrankung vorlag, die eventuell Einfluss auf die Atemfrequenz hatte. Des Weiteren wurde allgemein bislang noch nicht konkret gezeigt, dass Risikostratifizierung tatsächlich einen Vorteil für die Behandlung und das Überleben nach akutem Koronarsyndrom bringt.

Es ist insgesamt zu beobachten, dass die Atemfrequenz als Risikoprädiktor in den letzten Jahren wieder mehr in den Fokus der Forschung zurückkehrt. Zuvor wurde die Atemfrequenz lange Zeit vernachlässigt, was daran liegen könnte, dass sie im klinischen Alltag oft gar nicht erhoben wird. Die Messung erfordert Zeit, wird oft fehlerhaft durchgeführt und generell als weniger wichtig eingeschätzt – obwohl zahlreiche Studien belegen, dass sie ein wichtiger Indikator für den Verlauf und Schweregrad einer Krankheit ist (113-115). Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren vermehrt neue technische Möglichkeiten entwickelt, um die Atemfrequenz zu messen. Es gibt zum Beispiel Techniken, die optische Sensoren (116) oder Sensoren aus Glasfaser (117) verwenden. Auch über Photoplethysmographie, die beim Pulsoxymeter und bei Handykameras u. a. zum Messen des Pulses verwendet werden, kann die Atemfrequenz ermittelt werden (118-120). Ebenso mit handelsüblichen elektronische Blutdruckmessgeräten, die an Smartphones angeschlossen werden können (121). Auf EKG-basierende Methoden, beispielsweise auch für die nächtliche Messung, können selbstverständlich auch bei implantierten

Kardioverter-Defibrillatoren und Schrittmachern angewendet werden (122, 123). Diese Vielzahl an neuen Entwicklungen eröffnet Möglichkeiten von zukünftigen häuslichen Frühwarnsystemen unter Verwendung der am Tag oder in der Nacht gemessenen Atemfrequenz.

Die nächtliche Beobachtung bietet ebenfalls neue Forschungsansätze für zusätzliche neue Risikofaktoren: Beispielsweise ist bekannt, dass eine nächtliche Erhöhung des systolischen Blutdruckes (124) und ein fehlendes nächtliches Absinken der Herzfrequenz (125) mit einer erhöhten Mortalität nach Myokardinfarkt einher geht. Interessant wäre auch die Entwicklung eines Algorithmus, um schlafassoziierte Atemstörungen mit erhöhter Mortalität (75) automatisch zu identifizieren.

Die Zukunft der Risikoprädiktion allgemein könnte in der computergestützten automatischen Erhebung liegen. Da, wie bereits erläutert, selbst der GRACE-Score, für dessen Erhebung lediglich 30 Sekunden nötig sind, nicht routinemäßig in der Klinik angewendet wird (50), könnten automatische Berechnungen die Verbreitung und Verwendung von Risikoscores begünstigen. Die Durchführung einer frühzeitigen Risikostratifizierung könnte die Triage in der Notaufnahme erleichtern und somit die Effizienz des Krankenhausbetriebes steigern. Patienten könnten besser gemäß ihres Risikos überwacht und behandelt werden und unnötige Überwachung würde entfallen. Man erhofft sich durch diese frühzeitige Identifizierung von ACS-Risikopatienten deren Mortalität aufgrund von Herzrhythmusstörungen zu senken, indem sie intensiver überwacht werden. Eine automatische Risikostratifizierung wäre leichter in den Klinikalltag einzuführen, da für Ärzte und Pflege kein weiterer zeitlicher Aufwand nötig wäre, wenn beispielsweise nach Anlegen des EKGs die DC und NRR automatisch berechnet und das Ergebnis der Risikoprädiktion am Monitor oder Computer ausgegeben werden würde.

Doch nicht nur die NRR und die Herzfrequenzvariabilitätsparameter können automatisch erhoben werden, auch Blutdruck und Herzfrequenz werden bei der standardmäßigen Monitorüberwachung gemessen und könnten zur Risikoprädiktion verwendet werden. Über die Vernetzung von klinikinternen

Computersystemen könnten außerdem automatisch relevante Laborparameter mit einbezogen werden, sofern diese gemessen wurden. Das wären beispielsweise Serumkreatinin, Troponin, CK und CK-MB, CRP, GFR, Harnstoff, erhöhter Blutzuckerspiegel, BNP, pro-BNP, NT-proBNP, Hämoglobin, Leukozytose, MR-proADM, GDF15 und Copeptin (13, 43, 126). Diese Parameter haben sich als Risikofaktoren nach ACS herausgestellt und werden in manchen Scores bereits verwendet (43). Relevante Nebenerkrankungen wie Diabetes, Niereninsuffizienz oder COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) könnten eventuell über frühere DRG-Codierungen mit einbezogen werden. Aus Herzkatheterprotokollen oder Herzechoprotokollen könnte automatisch die dort vermerkte LVEF entnommen werden. Da das Geburtsdatum ebenfalls digital gespeichert ist, sollte es auch möglich sein, das Alter als Risikofaktor mit einzubeziehen. Dabei darf nicht aus den Augen verloren werden, dass sich gezeigt hat, dass wenige, aber dafür gute Risikoprädiktoren, einen besseren Score ausmachen als die Kombination mit noch mehr Risikofaktoren, die die Voraussagefähigkeit wieder abschwächen (127). Da sich die NRR als guter und unabhängiger Risikoprädiktor gezeigt hat, ist die Weiterentwicklung und Validierung dieser Methode ein weiterer Schritt in Richtung zukünftiger computerbasierter automatischer Risikostratifizierung.

Zusammengefasst ist die nächtliche Atemfrequenz ein neu entdeckter Risikofaktor, der viele zukünftige Möglichkeiten eröffnet und leicht in den klinischen Alltag integriert werden könnte. In unserer Studie zeigte die nächtliche Atemfrequenz, unabhängig von anderen Risikoprädiktoren, eine gute Risikostratifizierung für die intrahospitale Mortalität von ACS-Patienten. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die NRR die Vorhersagekraft des bekannten und etablierten GRACE-Scores noch verbessern kann. Da die NRR in unserer Studie vollständig automatisch erhoben wurde, konnten wir somit zum ersten Mal die praktische Anwendbarkeit der NRR im Klinikalltag für die frühzeitige Risikoprädiktion bei ACS-Patienten zeigen.

Als schnelle, einfache, kostengünstige, personalsparende und überall leicht in vorhandene Monitorsysteme integrierbare Methode ist die nächtliche Atemfrequenz eine sehr zukunftssträchtige Möglichkeit der Risikostratifizierung.

Da zudem unsere Studie die erste ist, die die NRR aus EKG-Aufzeichnungen handelsüblicher Überwachungsmonitore berechnet und zudem auch die erste ist, die den Zusammenhang zwischen nächtlicher Atemfrequenz und der Kurzzeitmortalität bei ACS-Patienten untersucht, wären weitere Validierungsstudien für die Zukunft sinnvoll und wünschenswert.

5. Zusammenfassung

Das akute Koronarsyndrom (Acute Coronary Syndrome, ACS) gehört auch heute noch zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Um Hochrisikopatienten frühzeitig zu identifizieren, Therapie und Überwachungsdauer anzupassen und dadurch potentiell die Mortalität zu senken, sind Methoden der Risikostratifizierung nötig. Obwohl bereits sehr gute Risikoprädiktoren und -scores bekannt sind, werden diese in der Praxis immer noch nicht routinemäßig angewendet.

Wir haben in dieser Studie daher einen neuen Risikoprädiktor untersucht: Die nächtliche Atemfrequenz. Der Vorteil der nächtlichen Atemfrequenz ist, dass sie vollständig automatisch, d. h. ohne zusätzlichen zeitlichen und personellen Aufwand, aus nächtlichen EKG-Aufzeichnungen berechnet werden kann. Das Ziel dieser Arbeit war die nächtliche Atemfrequenz als frühzeitigen Risikofaktor für die intrahospitale Mortalität bei ACS-Patienten zu untersuchen.

Dafür werden alle ACS-Patienten eingeschlossen, die in den Jahren 2010 bis 2012 in die medizinische Notaufnahme der Universitätsklinik Tübingen kamen. Für die Berechnung der nächtlichen Atemfrequenz wurden EKG-Aufzeichnungen von handelsüblichen Überwachungsmonitoren zwischen 0:00 Uhr und 6:00 Uhr verwendet, so dass Artefakte durch verschiedene Schlafphasen und Bewegungen keinen relevanten Einfluss auf das Ergebnis hatten.

In unserer Studie zeigte sich dabei, dass eine erhöhte nächtliche Atemfrequenz ein unabhängiger Risikofaktor für die intrahospitale Mortalität ist. Die C-Statistik betrug 0,806. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die nächtliche Atemfrequenz die Vorhersagekraft des bekannten GRACE-Risikoscores (Global Registry of Acute Coronary Events, Globale Registrierung akuter koronarer Ereignisse) signifikant verbessern kann.

Die nächtliche Atemfrequenz lieferte somit in unserer Studie eine gute frühzeitige Risikoprädiktion. Als vollständig automatisch erhebbarer und unabhängiger Risikofaktor ist sie ein interessanter neuer Forschungsansatz; insbesondere für

ACS-Patienten, die leitliniengerecht ohnehin meist 24 - 48 Stunden am Monitor überwacht werden. Da unsere Studie bislang erst die zweite Studie ist, die die nächtliche Atemfrequenz untersucht und dabei die erste ist, die alle ACS-Patienten mit einbezieht, die Kurzzeitmortalität untersucht und die EKG-Aufzeichnungen handelsüblicher Überwachungsmonitore verwendet, sind für die Zukunft weitere Validierungsstudien wünschenswert.

6. Literaturverzeichnis

1. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
2. Statistisches Bundesamt. Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen - Anzahl der Gestorbenen 2014 Wiesbaden 2014: Statistisches Bundesamt; 2014 [23.12.2015]. Available from: www.destatis.de (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Todesursachen - Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen - Anzahl der Gestorbenen 2014. Dokumentart: Tabelle).
3. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen Wiesbaden 2014: Statistisches Bundesamt; 2014 [23.12.2015]. Available from: www.destatis.de (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dokumentart: Tabelle).
4. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesursachenn - Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2014 Wiesbaden 2014: Statistisches Bundesamt; 2014 [23.12.2015]. Available from: www.destatis.de (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachenn - Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2014. Dokumentart: Tabelle).
5. Eftekhari H, Bukharovich I, Aziz E, Hong MK. Epidemiology and Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome. *Acute Coronary Syndrome*. 1: Springer London; 2008. p. 25-36.
6. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
7. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165-72.
8. Cohen R, Budoff M, McClelland RL, Sillau S, Burke G, Blaha M, et al. Significance of a positive family history for coronary heart disease in patients with a zero coronary artery calcium score (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2014;114(8):1210-4.
9. Erbel R, Mohlenkamp S, Jockel KH, Lehmann N, Moebus S, Hoffmann B, et al. Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(1-2):1-8.
10. Gheorghide M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*. 2006;114(11):1202-13.
11. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(4):401.

12. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(19):1748-58.
13. Authors/Task Force M, Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015.
14. 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. *Am J Med.* 2015;128(7):766-75.
15. 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.
16. 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.
17. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010;31(22):2755-64.
18. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen absolut und je 100.000 Einwohner (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, ICD-10, Art der Standardisierung Bonn 2015: Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn 2014 [23.12.2015]. Available from: www.gbe-bund.de (Thematische Recherche: Gesundheitliche Lage → Sterblichkeit → Mortalität und Todesursachen → Sterbefälle, Sterbeziffer, Ränge, Anteile der 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998) → Dokumentart Tabelle (gestaltbar)).
19. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriqi A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999;281(8):707-13.
20. Littnerova S, Kala P, Jarkovsky J, Kubkova L, Prymusova K, Kubena P, et al. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123215.
21. Amin ST, Morrow DA, Braunwald E, Sloan S, Contant C, Murphy S, et al. Dynamic TIMI risk score for STEMI. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e003269.
22. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101(22):2557-67.
23. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from

- an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91(6):1659-68.
24. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1397-405.
 25. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW, Boura JA, Ochoa AB, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol*. 2004;93(5):629-32.
 26. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation*. 2004;109(22):2737-43.
 27. Kurz DJ, Bernstein A, Hunt K, Radovanovic D, Erne P, Siudak Z, et al. Simple point-of-care risk stratification in acute coronary syndromes: the AMIS model. *Heart*. 2009;95(8):662-8.
 28. Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ, Oldham J, Greenwood DC, Jackson BM, et al. A simple benchmark for evaluating quality of care of patients following acute myocardial infarction. *Heart*. 2001;86(2):150-4.
 29. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet*. 2001;358(9293):1571-5.
 30. Piombo AC, Gagliardi JA, Guetta J, Fuselli J, Salzberg S, Fairman E, et al. A new scoring system to stratify risk in unstable angina. *BMC Cardiovasc Disord*. 2003;3:8.
 31. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. 2008;16(6):191-6.
 32. American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
 33. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354-94.
 34. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.
 35. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.

36. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26(9):865-72.
37. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omede 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. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(3):507-14.
38. 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.
39. Zhu H, Xue H, Wang H, Chen Y, Zhou S, Tian F, et al. Risk stratification and prognostic value of grace and timi risk scores for female patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):4038-44.
40. Correia LC, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):613-9.
41. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1072-8.
42. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox KA. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM*. 2007;100(1):11-8.
43. Barra S, Providencia R, Paiva L, Caetano F, Almeida I, Gomes P, et al. ACHTUNG-Rule: a new and improved model for prognostic assessment in myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(4):320-36.
44. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Zuern CS, Barthel P, Bauer A. Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction. *Front Physiol*. 2011;2:99.
48. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426.
49. Fox KA, Anderson FA, Jr., Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on

- the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93(2):177-82.
50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. The Global Use of Strategies to open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIB Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIB investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(11):775-82.
 54. 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.
 55. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, Grace, et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart*. 2010;96(14):1095-101.
 56. Helmers C. Assessment of 3-year prognosis in survivors of acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1975;37(6):593-7.
 57. Van Ruiswyk J, Hartz A, Kuhn E, Krakauer H, Young M, Rimm A. A measure of mortality risk for elderly patients with acute myocardial infarction. *Med Decis Making*. 1993;13(2):152-60.
 58. Wilson AH, Kidd AC, Skinner J, Musonda P, Pai Y, Lunt CJ, et al. A simple 5-point scoring system, NaURSE (Na⁺, urea, respiratory rate and shock index in the elderly), predicts in-hospital mortality in oldest old. *Age Ageing*. 2014;43(3):352-7.
 59. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 2001;94(10):521-6.
 60. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
 61. Barthel P, Wensel R, Bauer A, Muller A, Wolf P, Ulm K, et al. Respiratory rate predicts outcome after acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2013;34(22):1644-50.
 62. Sinnecker D, Dommasch M, Barthel P, Muller A, Dirschinger RJ, Hapfelmeier A, et al. Assessment of mean respiratory rate from ECG recordings for risk stratification after myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2014;47(5):700-4.
 63. Dommasch M, Sinnecker D, Barthel P, Muller A, Dirschinger RJ, Hapfelmeier A, et al. Nocturnal respiratory rate predicts non-sudden cardiac death in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2432-3.

64. Moody GB, Mark RG, Zoccola A, Mantero S. Derivation of Respiratory Signals from Multi-lead ECGs. *Computers in Cardiology*. 1985;12:113-6.
65. Goldstein DS. Differential responses of components of the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:13-22.
66. Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart*. 2004;90(11):1248-55.
67. Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S. Die Atemregulation. *Physiologie*. 6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. p. 302 - 8.
68. Batzel JJ, Kappel F, Timischl-Teschl S. A cardiovascular-respiratory control system model including state delay with application to congestive heart failure in humans. *J Math Biol*. 2005;50(3):293-335.
69. Agostoni P, Cattadori G, Bussotti M, Apostolo A. Cardiopulmonary interaction in heart failure. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(2):130-4.
70. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104(5):544-9.
71. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62.
72. Porter TR, Eckberg DL, Fritsch JM, Rea RF, Beightol LA, Schmedtje JF, Jr., et al. Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations. *J Clin Invest*. 1990;85(5):1362-71.
73. Oldenburg O, Horstkotte D. Respiratory instability in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1838-9.
74. Leung RS, Bradley TD. Respiratory modulation of heart rate and blood pressure during Cheyne-Stokes respiration. *J Electrocardiol*. 2003;36 Suppl:213-7.
75. Garde A, Sornmo L, Jane R, Giraldo BF. Breathing pattern characterization in chronic heart failure patients using the respiratory flow signal. *Ann Biomed Eng*. 2010;38(12):3572-80.
76. 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.
77. 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.
78. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*. 2002;89(6):068102.
79. Kantelhardt JW, Bauer A, Schumann AY, Barthel P, Schneider R, Malik M, et al. Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos*. 2007;17(1):015112.
80. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-92.
81. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*. 2013;4:26.

82. Costa MD, Peng CK, Goldberger AL. Multiscale analysis of heart rate dynamics: entropy and time irreversibility measures. *Cardiovasc Eng.* 2008;8(2):88-93.
83. Muller C. New ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13514.
84. Mello BH, Oliveira GB, Ramos RF, Lopes BB, Barros CB, Carvalho Ede O, et al. Validation of the Killip-Kimball classification and late mortality after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2):107-17.
85. Ozdemir K, Altunkeser BB, Sokmen G, Sahingeri M, Tokac M, Telli HH, et al. Usefulness of coronary angiography for assessing left ventricular systolic function. *Acta Cardiol.* 2001;56(4):239-42.
86. Pearson K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine Series 5.* 1990;50(302):157-75.
87. Whitney J. Testing for differences with the nonparametric Mann-Whitney U test. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 1997;24(1):12.
88. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1972;34(2):187-220.
89. Symons MJ, Moore DT. Hazard rate ratio and prospective epidemiological studies. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(9):893-9.
90. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143(1):29-36.
91. Ohman EM, Granger CB, Harrington RA, Lee KL. Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes. *JAMA.* 2000;284(7):876-8.
92. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *The Annals of Statistics.* 1979;7(1):1-26.
93. Izrael D, Battaglia A, Hoaglin D, Battaglia M. Use of the ROC curve and the bootstrap in comparing weighted logistic regression models. *Proceedings of Twenty-Seventh Annual SAS Users Group International Conference.* 2002:1-6.
94. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27(2):157-72; discussion 207-12.
95. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med.* 2011;30(1):11-21.
96. Linnet K. A review on the methodology for assessing diagnostic tests. *Clin Chem.* 1988;34(7):1379-86.
97. Eick C, Grogga-Bada P, Reinhardt K, Duckheim M, Götz N, Gawaz M, et al. Nocturnal respiratory rate as a predictor of mortality in patients with acute coronary syndrome. 2016. Unpublished.
98. Correia LC, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Carvalhal M, Oliveira R, et al. Prognostic value of TIMI score versus GRACE score in ST-segment elevation myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2):98-106.

99. Parati G, Mancia G. White coat effect: semantics, assessment and pathophysiological implications. *J Hypertens*. 2003;21(3):481-6.
100. Goldhill DR, McNarry AF. Physiological abnormalities in early warning scores are related to mortality in adult inpatients. *Br J Anaesth*. 2004;92(6):882-4.
101. Buist M, Bernard S, Nguyen TV, Moore G, Anderson J. Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation*. 2004;62(2):137-41.
102. Burch VC, Tarr G, Morroni C. Modified early warning score predicts the need for hospital admission and inhospital mortality. *Emerg Med J*. 2008;25(10):674-8.
103. Humphries JO, Taylor GJ, Mellits ED, Pitt B, Schultze RA, Griffith LS, et al. Predictors of clinical course after survival of myocardial infarction. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1980;91:128-34.
104. De Feyter PJ, van Eenige MJ, Dighton DH, Visser FC, de Jong J, Roos JP. Prognostic value of exercise testing, coronary angiography and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation*. 1982;66(3):527-36.
105. 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. *J Electrocardiol*. 2009;42(6):597-601.
106. Coviello I, Pinnacchio G, Laurito M, Stazi A, Battipaglia I, Barone L, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Cardiology*. 2013;124(1):63-70.
107. 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.
108. Watanabe E, Kiyono K, Hayano J, Yamamoto Y, Inamasu J, Yamamoto M, et al. Multiscale Entropy of the Heart Rate Variability for the Prediction of an Ischemic Stroke in Patients with Permanent Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137144.
109. Wi J, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, et al. Transient New-Onset Atrial Fibrillation Is Associated With Poor Clinical Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2016;80(7):1615-23.
110. Gorenek B, Kudaiberdieva G. Atrial fibrillation in acute ST-elevation myocardial infarction: clinical and prognostic features. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):281-9.
111. van den Berg NW, de Groot JR. Myocardial infarction, atrial fibrillation and mortality: timing is everything. *Neth Heart J*. 2015;23(9):428-9.
112. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5).
113. Cooper S, Cant R, Sparkes L. Respiratory rate records: the repeated rate? *J Clin Nurs*. 2014;23(9-10):1236-8.
114. Kelley SD, Ramsay MA. Respiratory rate monitoring: characterizing performance for emerging technologies. *Anesth Analg*. 2014;119(6):1246-8.
115. Chen Y, Patch J, Rose K, Soon W, West K, Nagendran M, et al. Measurement and recording errors of the respiratory rate. *Clin Med (Lond)*. 2015;15 Suppl 3:s16.

116. Benetazzo F, Freddi A, Monteriu A, Longhi S. Respiratory rate detection algorithm based on RGB-D camera: theoretical background and experimental results. *Healthc Technol Lett*. 2014;1(3):81-6.
117. Suaste-Gomez E, Hernandez-Rivera D, Sanchez-Sanchez AS, Villarreal-Calva E. Electrically insulated sensing of respiratory rate and heartbeat using optical fibers. *Sensors (Basel)*. 2014;14(11):21523-34.
118. Lazaro J, Nam Y, Gil E, Laguna P, Chon KH. Respiratory rate derived from smartphone-camera-acquired pulse photoplethysmographic signals. *Physiol Meas*. 2015;36(11):2317-33.
119. Karlen W, Garde A, Myers D, Scheffer C, Ansermino JM, Dumont GA. Estimation of respiratory rate from photoplethysmographic imaging videos compared to pulse oximetry. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015;19(4):1331-8.
120. Addison PS, Watson JN, Mestek ML, Ochs JP, Uribe AA, Bergese SD. Pulse oximetry-derived respiratory rate in general care floor patients. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(1):113-20.
121. Pimentel MA, Santos MD, Arteta C, Domingos JS, Maraci MA, Clifford GD. Respiratory rate estimation from the oscillometric waveform obtained from a non-invasive cuff-based blood pressure device. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:3821-4.
122. Goetze S, Zhang Y, An Q, Averina V, Lambiase P, Schilling R, et al. Ambulatory respiratory rate trends identify patients at higher risk of worsening heart failure in implantable cardioverter defibrillator and biventricular device recipients: a novel ambulatory parameter to optimize heart failure management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43(1):21-9.
123. Forleo GB, Santini L, Campoli M, Malavasi M, Scaccia A, Menichelli M, et al. Long-term monitoring of respiratory rate in patients with heart failure: the Multiparametric Heart Failure Evaluation in Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients (MULTITUDE-HF) study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43(2):135-44.
124. Bloomfield D, Park A. Night time blood pressure dip. *World J Cardiol*. 2015;7(7):373-6.
125. Carney RM, Steinmeyer B, Freedland KE, Stein PK, Hayano J, Blumenthal JA, et al. Nocturnal patterns of heart rate and the risk of mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168(1):117-25.
126. Yeh YT, Liu CW, Li AH, Ke SR, Liu YH, Chen KC, et al. Rapid Early Triage by Leukocytosis and the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2857.
127. Liu N, Koh ZX, Goh J, Lin Z, Haaland B, Ting BP, et al. Prediction of adverse cardiac events in emergency department patients with chest pain using machine learning for variable selection. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014;14:75.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Doktorandentätigkeit in der kardiologischen Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. med. C. Meyer-Zürn am Universitätsklinikum Tübingen, in der ich seit August 2014 tätig bin.

Die Studie selbst wurde von Herrn Dr. med. C. Eick konzipiert und betreut.

Der Einschluss der Patienten in der Notaufnahme erfolgte dort im Rahmen der normalen Vorstellung.

Für die rund sechstausend eingeschlossenen Patienten recherchierten zwei weitere Doktoranden, Naemi Klumpp und Stefan Mannes, und ich zahlreiche Informationen im IT-System des Klinikums. Für die Patienten mit akutem Koronarsyndrom suchte ich aus rund 57.000 Telemetrieaufzeichnungen die zugehörigen heraus.

Die Datenverarbeitung am Computer, inklusive der Berechnung der nächtlichen Atemfrequenz und des GRACE-Scores, sowie die statistische Auswertung erfolgten zusammen mit Herrn Dr. C. Eick.

Die vorliegende Dissertationsschrift habe ich selbstständig verfasst. Ich erkläre hiermit, dass ich dabei keine anderen als die ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Meyer-Zürn bedanken.

Ganz besonders dankbar bin ich Herrn Dr. C. Eick für die exzellente Betreuung. Sowohl die Konzeption der Studie, die Koordination, Datenverarbeitung und Supervision als auch das Beantworten zahlreicher Fragen und viel Motivation habe ich ihm zu verdanken.

Herzlichen Dank gilt auch meinen Mitdoktoranden Naemi Klumpp und Stefan Mannes für die zuverlässige Zusammenarbeit.

Allen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe sowie den Studienassistentinnen bin ich ebenfalls dankbar.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden für die Unterstützung bedanken.