

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
Schwerpunkt: Kardiologie und Kreislauferkrankungen

**Prädiktion der Kurzzeitmortalität von Patienten mit
thorakalen Beschwerden mittels
Herzfrequenzvariabilität**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Mannes, Stefan

2018

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

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

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Haap

Datum der Disputation: 26.07.2018

Inhaltsverzeichnis

I. Tabellenverzeichnis	- 2 -
II. Abbildungsverzeichnis	- 3 -
III. Abkürzungsverzeichnis	- 4 -
1. Einleitung	- 5 -
1.1 <i>Die Notaufnahme</i>	- 5 -
1.2 <i>Thorakale Beschwerden</i>	- 7 -
1.3 <i>Der GRACE-Score</i>	- 10 -
1.4 <i>Das vegetative Nervensystem</i>	- 12 -
1.5 <i>Herzfrequenzvariabilität</i>	- 13 -
1.6 <i>Dezelerationskapazität</i>	- 17 -
1.7 <i>Ziel und Fragestellung dieser Studie</i>	- 19 -
2. Methoden	- 20 -
2.1 <i>Studienkollektiv und Studiendesign</i>	- 20 -
2.2 <i>Automatisierte Biosignalaufzeichnung</i>	- 23 -
2.2.1 <i>Berechnung der Dezelerationskapazität</i>	- 23 -
2.2.2 <i>Berechnung des GRACE-Scores und anderer Risikovariablen</i> ...	- 28 -
2.3 <i>Statistische Analyse</i>	- 31 -
3. Ergebnisse	- 33 -
4. Diskussion	- 44 -
4.1 <i>Dezelerationskapazität (DC)</i>	- 44 -
4.2 <i>Der GRACE-Score, die DC und deren Kombination im Vergleich</i> ...	- 46 -
4.3 <i>Klinischer Nutzen</i>	- 47 -
4.4 <i>Limitationen der Studie</i>	- 51 -
4.5 <i>Ausblick in die weitere Zukunft</i>	- 54 -
5. Zusammenfassung	- 56 -
6. Literaturverzeichnis	- 58 -
7. Erklärung zum Eigenanteil	- 67 -
8. Veröffentlichungen	- 68 -

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Punkteverteilung der Parameter des GRACE-Scores	- 29 -
Tabelle 2: Charakteristika des Studienkollektivs	- 33 -
Tabelle 3: Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren der eingeschlossenen Patienten.....	- 34 -
Tabelle 4: Ursachen der thorakalen Beschwerden des Studienkollektivs	- 35 -
Tabelle 5: Weitere Behandlung und Mortalität der untersuchten Patienten..	- 36 -
Tabelle 6: Charakteristika der Überlebenden und der Verstorbenen im Vergleich	- 37 -
Tabelle 7: Messparameter der Überlebenden und der Verstorbenen im Vergleich	- 38 -
Tabelle 8: Univariate und multivariate Regressionsanalyse zur Identifikation von Prädiktoren für den Endpunkt	- 40 -

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EKG-Ausschnitt mit Sinusrhythmus.....	- 14 -
Abbildung 2: Flussdiagramm des Studienkollektivs.....	- 22 -
Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung der R-Zacken-Intervalle.....	- 25 -
Abbildung 4: Darstellung der PRSA (phase-rectified signal averaging).....	- 27 -
Abbildung 5: Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom GRACE-Score	- 30 -
Abbildung 6: ROC-Kurve (Receiver–operator characteristic curve) der Dezelerationskapazität für die Vorhersage des Endpunktes. ..	- 41 -
Abbildung 7: ROC-Kurve (Receiver–operator characteristic curve) des GRACE-Score für die Vorhersage des Endpunktes.....	- 42 -
Abbildung 8: ROC-Kurven der Kombination aus der Dezelerationskapazität und dem GRACE-Score sowie des alleinigen GRACE-Scores-	43 -

III. Abkürzungsverzeichnis

AC	acceleration capacity (Akzelerationskapazität)
ACS	acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
KI	Konfidenzintervall
cNRI	continuous Net Reclassification Improvement
DC	Deceleration capacity (Dezelerationskapazität)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events (globale Registrierung akuter koronarer Ereignisse)
HR	Hazard Ratio
HRV	heart rate variability (Herzfrequenzvariabilität)
HRT	heart rate turbulence (Herzrätenturbulenz)
IAP	instabile Angina Pectoris
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
PCI	percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
PRSA	Phase-rectified Signal Averaging
ROC	Receiver Operating Characteristic
SDNN	Standartabweichung der R-Zacken-Intervalle
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)

1. Einleitung

1.1 Die Notaufnahme

Die Notaufnahmen nehmen heutzutage in den meisten Krankenhäusern eine zentrale Rolle ein. Durch hochwertige Notfallversorgung in den Notaufnahmen wird der Grundstein für weitere erfolgreiche Therapien gelegt. Zudem wird in den meisten Krankenhäusern ein großer Teil der stationär behandelten Patienten über die Notaufnahmen aufgenommen¹. Dadurch kommt ihnen nicht nur im ambulanten Sektor, sondern auch im stationären Sektor eine entscheidende Bedeutung zu.

Die Situation in den Notaufnahmen der Krankenhäuser wird jedoch für alle Beteiligten eine immer größere Herausforderung. Aus verschiedensten Gründen steigt die Anzahl der Patienten, die eine Notaufnahme aufsuchen von Jahr zu Jahr stetig weiter an²⁻⁴. Folglich wird es zunehmend schwieriger jedem Patienten gerecht zu werden. Inzwischen stellt sich in Deutschland jeder siebte bis achte Mensch einmal pro Jahr in einer Notaufnahme vor. Im Hinblick auf andere Ländern wie Kanada oder den USA, in denen pro Jahr mehr als ein Drittel der Bevölkerung eine Notaufnahme aufsucht⁵, werden vermutlich die Zahlen in Zukunft auch in Deutschland weiter ansteigen. Leider gibt es in Deutschland derzeit noch keine systematische zentrale Erfassung von Kennzahlen deutscher Notaufnahmen^{1, 6}. Eine Umfrage der Deutschen Gesellschaft Interdisziplinäre Notaufnahme von 2009⁷ zeigte jedoch, dass die Aufnahmequote der Notaufnahmen annähernd konstant blieb, die Fallzahlen in den Notaufnahmen jedoch erheblich zunehmen. Dabei werden mehr als die Hälfte der Patienten, die in die Notaufnahme kommen, ambulant versorgt und kommen somit nicht in die stationäre Versorgung¹.

Der Anstieg der Patientenzahlen hat mehrere Gründe. Zum einen ist die Notaufnahme in der Bevölkerung immer mehr eine Institution, um zu jeder Zeit ärztliche Hilfe zu erhalten. Zum anderen sind die Alternativen zur Notaufnahme, wie der ärztliche Notdienst oder Notfallpraxen, in der Bevölkerung wenig etabliert

oder gar unbekannt. Zudem fühlen sich viele Patienten in einer Notaufnahme mit mehreren Ärzten und speziell ausgebildetem Pflegepersonal besser aufgehoben, als bei einem einzelnen für sie unbekanntem Arzt des ärztlichen Notdienstes. Ein positiver Punkt, der allerdings auch zu einem erhöhten Patientenaufkommen führt, ist das in den letzten Jahren deutlich verbesserte Rettungsdienstsystem. Dadurch erreichen immer mehr Patienten die Notaufnahme, die früher bereits prähospital verstorben wären⁸.

Dies führt wiederum neben dem erhöhten Patientenaufkommen zu einer Erweiterung des Spektrums der Erkrankungen und deren Ausprägungsgrades bei Eintreffen in der Notaufnahme. Die vielen ambulanten Behandlungen¹, die direkt in der Notaufnahme stattfinden, machen deutlich, dass die meisten Patienten jedoch nicht akut vital gefährdet sind und deshalb meist auch im niedergelassenen Bereich gut versorgt werden könnten. Demzufolge kommen sowohl immer schwerer verletzte bzw. erkrankte Patienten, als auch Patienten mit deutlich geringfügigeren Problemen, in die Notaufnahmen. Folglich tragen nicht nur die steigenden Patientenzahlen, sondern auch der immer größer werdende Unterschied der Erkrankungsschwere, zu einer immensen Mehrbelastung der Notaufnahmen bei⁹.

Umso wichtiger werden eine frühe Beurteilung der Patienten beim Eintreffen in der Notaufnahme und das Festlegen von Behandlungsprioritäten¹⁰. Es besteht demnach der Bedarf an einer schnellen und zuverlässigen ersten Einschätzung der Patienten. Diese erste Einschätzung wird häufig durch komplexe medizinische Vorgeschichten und vermehrte Begleiterkrankungen, der immer älter werdenden und oft chronisch kranken Patienten erschwert⁸. Zudem fehlt dem medizinischen Personal in der Notaufnahme oft die Zeit bei jedem Patienten eine umfangreiche Anamnese durchzuführen. So kommt es nachgewiesenermaßen in überfüllten Notaufnahmen zu einer verminderten Qualität der Patientenversorgung und auch zu einer erhöhten Mortalitätsrate der Patienten^{11, 12}. Um diesen negativen Folgen entgegenzuwirken, müssen neue Verfahren zur Bewältigung großer Patientenaufkommen in den klinischen Alltag der Notaufnahmen integriert werden.

1.2 Thorakale Beschwerden

Besonders wichtig ist eine schnelle erste Einschätzung bei Patienten mit thorakalen Beschwerden. In westlichen Ländern sind thorakale Beschwerden mit ca. 5-10% eines der häufigsten Symptome, welche von Patienten in einer Notaufnahme angegeben werden^{4, 13, 14}. Die Ursachen für dieses Symptom sind wiederum sehr vielfältig. Sie reichen von einer unbedenklichen Reizung thorakaler Nerven bis hin zu lebensbedrohlichen Erkrankungen wie dem Akuten Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome* - ACS). Beim typischen ACS treten die Beschwerden in Form von einem thorakalen Engegefühl mit Schmerzausstrahlung in den linken Arm auf¹⁵. Zusätzlich können die Beschwerden unter anderem mit Atemnot, Kaltschweißigkeit oder Übelkeit einhergehen¹⁵. Unter dem Oberbegriff des ACS wird der ST-Hebungsinfarkt (*ST-elevation myocardial infarction* - STEMI), der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (*Non-ST-elevation myocardial infarction* - NSTEMI) und die instabile Angina Pectoris (IAP) zusammengefasst. Laut den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (*European Society of Cardiology* - ESC) für das Akute Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung von 2015¹⁵ werden bei 50% der Patienten mit thorakalen Beschwerden nicht-kardiale Ursachen diagnostiziert. Das restliche Spektrum der Ursachen besteht laut diesen ESC-Leitlinien¹⁵ zu 5-10% aus einem STEMI, zu 15-20% aus einem NSTEMI, zu 10% aus einer IAP und zu 15 % aus anderen kardialen Ursachen. Zu den akut lebensbedrohlichen Differenzialdiagnosen der thorakalen Beschwerden gehören das oben erwähnte Akute Koronarsyndrom, die Lungenembolie, die Aortendissektion, der Spannungspneumothorax, die Perikardtamponade, die Myoperikarditis und eine Ösophagusruptur¹⁵. Jede dieser Ursachen kann prinzipiell schnell zum Tod des Patienten führen. In den Notaufnahmen ist deshalb die erste Aufgabe eine möglichst schnelle und sichere Einschätzung der Gesundheitszustände der eintreffenden Patienten zu gewährleisten. Nur so kann eine Versorgung der Patienten nach Prioritäten erfolgen und bei Patienten mit hohem Risiko zu versterben, eine möglichst frühe Behandlung eingeleitet werden.

In der alltäglichen Praxis bereitet genau diese erste Einschätzung des Gesundheitszustandes und das Erkennen eines lebensbedrohlichen Zustandes bei Patienten mit thorakalen Beschwerden große Schwierigkeiten. Gerade das ACS präsentiert sich sehr heterogen und zeigt teilweise eine nicht vorauszu sehende Dynamik, unter der es zu einer raschen Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten kommen kann¹⁵.

Einige Patientengruppen sind besonders gefährdet, von einer fehlerhaften ersten Einschätzung, bzw. der daraus resultierenden falschen oder verzögerten Diagnosefindung, betroffen zu sein. Gehäuft tritt dies bei Frauen unter 55 Jahren, Patienten ohne typische Symptomkonstellation und/oder Patienten ohne elektrokardiographische Veränderung auf^{13, 16}.

Der Grund für die oft schwierige Diagnosefindung bei Frauen ist die geschlechtsspezifische Symptomdarbietung. Im Gegensatz zu Männern, die meist die typischen Symptome eines ACS mit thorakaler Enge und Ausstrahlen der Schmerzen in den linken Arm zeigen¹⁷, haben Frauen mit Übelkeit, Nacken- oder Rückenschmerzen hingegen eher unspezifische Symptome¹⁸⁻²⁰. Dadurch werden Frauen im Gegensatz zu Männern nachweislich weniger schnell einer passenden Behandlung zugeführt und seltener konsequent Leitlinien konform therapiert^{21, 22}. Gerade bei jüngeren Frauen zeigte sich eine erhöhte Rehospitalisierungsrate nach einem stattgehabten ACS als in der männlichen Vergleichsgruppe²³.

Eine erschwerte Diagnosefindung tritt auch bei Patienten mit chronischen Begleiterkrankungen auf. Vor allem sind Patienten mit einem Diabetes mellitus, einer Niereninsuffizienz oder einer Demenz betroffen. Sie haben eine verminderte oder veränderte Schmerzwahrnehmung und zeigen dadurch oft nicht das typische Bild eines ACS^{17, 24}. Aber auch bei anderen Patienten steht die Stärke der Brustschmerzen nicht immer in direktem Zusammenhang mit der Größe der unterversorgten Region am Herzen und dem damit zu erwartenden bleibenden Schaden am Herzmuskel. Zudem können sich Patienten mit einem ACS, die initial kardiopulmonal stabil erscheinen, beispielsweise durch neu auftretende Herzrhythmusstörungen, abrupt verschlechtern²⁵.

Die aufgeführte heterogene Symptomdarbietung führt unter anderem dazu, dass im Rahmen des ACS die initialen Arbeitsdiagnosen zu einem erheblichen Teil nicht mit den Entlassdiagnosen übereinstimmen²⁶. In einer Studie¹³ zu Fehldiagnosen in Notaufnahmen, konnte gezeigt werden, dass ein irrtümliches Einschätzen der Patienten messbare Konsequenzen mit sich bringt. Patienten mit einem ACS, die eigentlich einer Behandlung zugeführt werden sollten, wurden fälschlicherweise aus der Notaufnahme entlassen¹³. Als Folge daraus hatten diese Patienten eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate¹³. Doch nicht nur eine falsche, sondern auch eine verspätete Therapie kann, wie Rathore et al (2009)²⁷ zeigen, eine entscheidende Verschlechterung des Ergebnisses bewirken. In ihrer Studie²⁷ konnten sie nachweisen, dass Patienten mit einem STEMI, die einer sofortigen Koronarintervention zugeführt werden sollten, schon bei einer Verzögerung von 30 Minuten eine erhöhte Mortalität aufwiesen.

Die wirklich schwerwiegenden Ursachen thorakaler Beschwerden betreffen jedoch den eher kleineren Teil der Patienten. Ein Großteil ist nicht akut kardiopulmonal gefährdet und droht nicht in Kürze instabil zu werden¹⁴. Es besteht demnach die Herausforderung darin, den wenigen akut gefährdeten Patienten die entscheidenden diagnostischen Schritte und Therapien in möglichst kurzer Zeit zukommen zu lassen und dabei nicht den Großteil der minder gefährdeten Patienten über zu therapieren. Weiterhin müssen auch Entscheidungen über die Akutsituation hinaus, zwecks benötigter Überwachung, Pflege, Dauer des Aufenthaltes und medikamentöser oder späterer interventioneller Therapie getroffen werden. Auch dazu ist eine zuverlässige Risikoeinschätzung individuell für jeden einzelnen Patienten notwendig¹⁵.

Die aktuell angewendete Risikoeinschätzung ist hauptsächlich klinisch geprägt. Sie besteht aus der Beurteilung der Symptomkonstellation, der kardiovaskulären Risikofaktoren, der Vorerkrankungen, des 12-Kanal-Elektrokardiogramm (-EKG) und der Herzenzyme²⁵. Aufgrund der oben erwähnten Schwierigkeiten scheint diese erste Einschätzung hinsichtlich Zuverlässigkeit und Schnelligkeit deutliche Mängel aufzuweisen. Es besteht somit der Bedarf die aktuelle Risikobewertung von thorakalen Beschwerden in der Notaufnahme zu verbessern. Dazu sollten,

auch zur besseren Einschätzung des Komplikations- oder Mortalitätsrisikos über die Akutsituation hinaus, weitere Parameter hinzugezogen werden^{15, 28}.

1.3 Der GRACE-Score

Die gleichzeitige Beurteilung von weiteren Parameter und deren Zusammenspiel zur Risikoabschätzung ist für einen Arzt im Rahmen des ersten Kontaktes mit einem Patienten nicht zu bewerkstelligen. Zusätzliche Hilfestellungen sind deshalb notwendig. Um mehrere Parameter beurteilen zu können, werden multivariable Risikomodelle, die meist auch Risikoscores genannt werden, verwendet. Diese Risikoscores sollen helfen, die Gefährdung des Patienten einzuschätzen, dessen Behandlungsdringlichkeit zu priorisieren und ihm somit die passende Therapie zukommen zu lassen. Eine Erhebung der für die Scores benötigten Parameter ist jedoch meist wegen dem zusätzlichen Aufwand in der Akutsituation nicht praktikabel und so werden in der alltäglichen Praxis nur wenige Scores regelmäßig erhoben²⁹.

Einer der bisher gebräuchlichsten und aussagekräftigsten Scores für das gesamte Spektrum des ACS ist der GRACE- Score (*Global Registry of Acute Coronary Events*)³⁰. Er stellt ein multivariables prognostisches Modell für die Kurzzeitmortalität und die 6-Monats-Mortalität bei Patienten mit einem ACS dar³¹. Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie³¹ wurden von 1999 bis 2001 verschiedenste Daten, wie die Krankengeschichten, die akuten Symptome, die klinischen Merkmale sowie die innerklinischen Befunde von über 11000 erwachsenen Patienten mit einem ACS, gesammelt. Die Datenerfassung fand dabei weltweit in 94 verschiedenen Krankenhäusern aus 14 Ländern statt²⁸. Bei der Auswahl der Krankenhäuser wurde darauf geachtet, eine für das entsprechende Land oder die entsprechende Region, repräsentative Patienten- und Krankenhausstichprobe zu erhalten. Zudem musste die medizinische Versorgung und die Größe dieser Krankenhäuser die regionalen Unterschiede widerspiegeln²⁶. Die gesammelten Parameter wurden auf ihre Vorhersagekraft

ausgewertet und diejenigen mit der höchsten prognostischen Bedeutung in den Score integriert. Einer der Parameter ist die sogenannte Killip-Klassifikation. Sie besteht aus vier Klassen, die eine grobe Einschätzung der Mortalität bei Patienten mit einem akuten Herzinfarkt ermöglichen^{32, 33}. Die Einteilung in die vier verschiedenen Klassen erfolgt anhand klinischer Zeichen einer Herzinsuffizienz³². Die weiteren Parameter des GRCAE-Score sind die Herzfrequenz, das Alter, der systolische Blutdruck, der Kreatininspiegel, eine ST-Streckenveränderung, ein stattgehabter Herzstillstand und erhöhte Herzenzyme²⁸. Entsprechend ihrer prognostischen Bedeutung wurden diesen Parametern und ihren Ausprägungen Zahlenwerte zugeordnet. Die Gesamtsumme dieser Werte ergibt den GRACE-Score.

Der GRACE-Score dient durch seine große Sensitivität und seinen hohen negativen Vorhersagewert besser zur Risikostratifikation für das Akute Koronarsyndroms als bisherige Scores^{28, 34}. Dadurch eignet er sich auch, um die weniger gefährdeten Patienten zu erkennen und nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen zu entlassen. Aus diesem Grund werden entsprechende Therapieempfehlungen in den aktuellen Leitlinien der ESC für das Akute Koronarsyndrom¹⁵ anhand des GRACE-Scores ausgesprochen. Zudem ist der GRACE-Score schon in zahlreichen Studien^{30, 35-38} untersucht, auf seine Vorhersagekraft getestet und in seiner guten Risikovorhersage bestätigt worden. In den besagten Studien zeigt sich der GRACE-Score den anderen mitgetesteten Scores in seiner Aussagekraft stets überlegen.

Wie bei vielen Scores besteht ein Nachteil des GRACE-Scores in seiner Komplexität³⁹. Zur Berechnung des Scores werden unter anderem mehrere anamnestische Daten, eine körperliche Untersuchung zur Beurteilung der Killip-Klassifikation und eine Blutentnahme mit anschließender Labordiagnostik benötigt. Diese Schritte benötigen im klinischen Setting einiges an zeitlichen und personellen Ressourcen und der komplette GRACE-Score liegt frühestens nach etwa einer halben Stunde vor. Zur Entlastung der Notaufnahme wäre somit ein einfacheres und schnelleres Verfahren zur Risikostratifikation wünschenswert.

1.4 Das vegetative Nervensystem

Eine andere Möglichkeit der Risikostratifikation besteht in der Messung der veränderten Funktionalität des vegetativen Nervensystems. Das vegetative Nervensystem ist der Teil des Nervensystems, der keiner willkürlichen Steuerung unterliegt. Es ist ein weitestgehend autonomes nervales Netzwerk, das sich über den gesamten Körper verteilt. Es dient der Steuerung und Kontrolle von Organen sowie lebenswichtigen Körperfunktionen und ist an der Regulation des inneren Milieus des menschlichen Körpers beteiligt. Zudem nimmt es durch eigene Rezeptoren äußere und innere Veränderungen wahr und passt die Körperfunktionen entsprechend an. Funktionell kann man es in den Sympathikus und den Parasympathikus aufteilen. Dabei treten der Sympathikus und der Parasympathikus meist als Gegenspieler auf. Der Sympathikus sorgt in „fight or flight“-Situationen, also Situationen mit erhöhtem Stress, für entsprechende körperliche Anpassungen. Er wirkt mit der Ausschüttung der Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin auf alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren der Erfolgsorgane. Dies führt beispielsweise zu einer Erhöhung der Atemfrequenz, einer Steigerung des Herzminutenvolumens oder einer Verminderung der Darmaktivität. Der Parasympathikus hingegen steht für Erholung und Aufbau von Energiereserven. Er übt seinen Einfluss über die Freisetzung von Acetylcholin auf Muscarinrezeptoren der Erfolgsorgane aus. Damit drosselt er zum Beispiel die Atemfrequenz und das Herzminutenvolumen und steigert die Darmaktivität.

Das vegetative Nervensystem wird zwar von übergeordneten zentralnervösen Zentren wie dem Hypothalamus und der Medulla oblongata koordiniert, es agiert jedoch über verschiedenste weitere Verschaltungen auch autonom im gesamten Körper^{40, 41}. Speziell am Herzen lassen neuere Studien⁴² auf deutlich komplexere Regelkreise schließen als bisher angenommen⁴¹. Verschiedenste Neuronen scheinen registrierte Informationen und Reaktionen ohne den Eingriff höherer Zentren auf lokaler Ebene untereinander auszutauschen^{41, 42}. Nur das dauerhafte exakte Zusammenspiel aller Teile des vegetativen Nervensystems sorgt für einen reibungslosen Ablauf vieler Körperfunktionen und eine adäquate Anpassung an die jeweilige Situation.

Bei schweren Störungen von Organen oder Körperfunktionen treten Beeinträchtigungen dieses Zusammenspiels auf⁴³. Durch die aufgetretenen Störungen steht der Körper unter einer Art Stress. Die neurohumorale Antwort des vegetativen Nervensystems besteht aus einer übermäßigen Aktivierung des Sympathikus und einem Rückgang der Aktivität des parasympathischen Anteils. Bei Bestehen dieser veränderten Aktivität über einen längeren Zeitraum, zeigten sich in Tiermodellen⁴⁴⁻⁴⁶ sogar strukturelle Veränderungen der Nerven und ihrer Synapsen⁴¹. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf den Menschen scheint wahrscheinlich, ist aber noch nicht gesichert. Von entscheidender Bedeutung ist allerdings die erhöhte Mortalität bei Abnahme der parasympathischen Aktivität⁴⁷. Dies wurde auch schon in verschiedenen Studien am Menschen^{48, 49} verlässlich nachgewiesen. Dabei scheint der Grund für die verminderte parasympathische Aktivität erstmal keine Rolle zu spielen. Allerdings steigt das Risiko zu versterben, je geringer die parasympathische Aktivität ist.

Daraus lässt sich schließen, dass man durch die Beurteilung bzw. Messung des Funktionszustandes des vegetativen Nervensystems Rückschlüsse auf die momentane Gesamtkonstitution eines Patienten ziehen kann. Eine direkte Messung des Funktionszustandes des vegetativen Nervensystems kann allerdings nur mit invasiven Methoden erfolgen. Diese Methoden sind außerhalb von Studien im klinischen Alltag aufgrund des Aufwandes und der Invasivität allerdings nicht praktikabel⁴⁷.

1.5 Herzfrequenzvariabilität

Eine elegantere indirekte Messmethode zur Beurteilung des vegetativen Nervensystems stellt die non-invasive Messung der Herzfrequenzvariabilität (*heart rate variability - HRV*) dar. Die HRV ist ein Maß für die Schwankungsbreite der zeitlichen Abstände zwischen zwei Herzschlägen. Einfacher ausgedrückt spiegelt die HRV die Fähigkeit des Organismus wider, die Herzfrequenz auf kleinste interne oder externe Veränderungen anzupassen. Schon durch die

Atmung oder eine andere körperliche Bewegung entstehen zu jeder Zeit Druckschwankungen im Gefäßsystem, welche unter anderem solche Anpassungen der Herzfrequenz nach sich ziehen. Geregelt werden diese Anpassungen im entscheidenden Maße durch das vegetative Nervensystem. In diesem Fall ist vor allem dessen Einfluss auf den Sinusknoten relevant, da dieser als übergeordneter Taktgeber des Herzens die zeitliche Abfolge der Herzschläge entscheidend bestimmt. Dieser Einfluss des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten, mit der daraus resultierenden Modulation der zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Herzschlägen, stellt die HRV dar und wird deshalb auch als ein Maß für die Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems angesehen.

Die Messung der HRV erfolgt mit Hilfe eines EKGs, durch das die Sinusknotenmodulation bestimmt wird⁵⁰. Dafür wird die Variation der sogenannten R-Zacken-Intervalldauer ermittelt. Die R-Zacken-Intervalldauer ist, wie in Abbildung 1 zu sehen, der zeitliche Abstand zwischen zwei benachbarten R-Zacken im EKG.

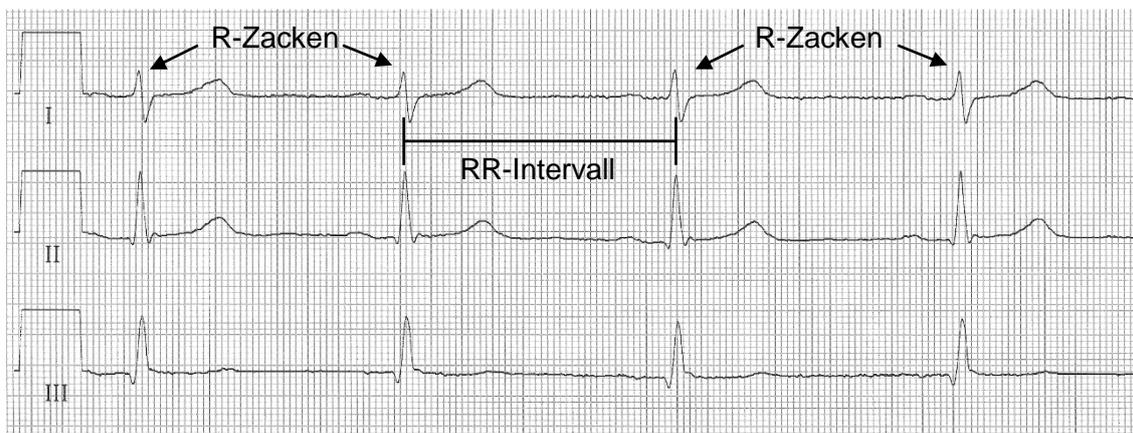


Abbildung 1: EKG-Ausschnitt mit Sinusrhythmus

Dieser beispielhafte EKG-Ausschnitt zeigt einen Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 66 Schlägen/min. Die R-Zacken sind die spitzen, nach oben zeigenden Ausschläge. Beispielhaft ist ein R-Zackenintervall (RR-Intervall) markiert. Die Zeit zwischen zwei R-Zacken wird als R-Zackenintervalldauer bezeichnet.

Diese R-Zacken-Intervalldauer bildet die dauerhaften Schwankungen der Herzfrequenz ab. Durch wiederholte Messungen der R-Zacken-Intervalldauer wird deren Schwankungsbreite, die HRV, ermittelt. Nach der Auswertung der HRV kann eine Aussage über die autonome Modulation des Herzens getroffen werden. Diese wiederum scheint Rückschlüsse auf die Gesamtkonstitution des vegetativen Nervensystems zuzulassen. Die HRV wird auch als Maß für den aktuellen Zustand des vegetativen Nervensystems herangezogen⁵⁰. Der genaue physiologische Mechanismus und die Einflussfaktoren auf die HRV konnten bisher nicht in vollem Umfang geklärt werden⁵¹. Grundsätzlich bedeutet eine große Schwankungsbreite, bzw. eine große HRV, ein gut funktionierendes vegetatives Nervensystem mit normaler parasympathischer Aktivität und somit eine gute Gesamtkonstitution des Patienten. Eine niedrige HRV bedeutet eine niedrigere parasympathische Aktivität und hat einen deutlich negativen Einfluss auf die Prognose verschiedener kardiologischer Erkrankungen^{47, 52, 53}. Diese These wird durch Studien^{45, 46, 52} mit anderen Ansätzen und Methoden zur non-invasiven Messung des vegetativen Nervensystems, wie der Heart-Rate Turbulence (HRT) oder der Analyse des Baroreflexstatus, unterstützt. Diese Studien kamen, vereinfacht dargestellt, ebenso zu dem Ergebnis, dass eine verminderte parasympathische Aktivität ein erhöhtes Risiko zu Versterben darstellt⁴⁷.

Die Korrelation zwischen der Mortalität nach Myokardinfarkt und einer verminderten HRV konnte Wolf et al. schon im Jahr 1977 nachweisen⁵⁴. In den folgenden Jahrzehnten wurden, um die HRV genauer beurteilen zu können, die Messmethoden immer weiter verbessert und verschiedene Parameter entwickelt. Einige Parameter und Messmethoden wurden 1996 durch die Task-Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology⁵⁰ definiert, standardisiert und ihr Nutzen für klinische Anwendung und Forschung untersucht. Die von der Task-Force untersuchten Parameter der HRV lassen sich in zeitbasierende und frequenzbezogene Parameter einteilen. Bei den zeitbasierenden Parametern werden R-Zacken-Intervalle über die Zeit bestimmt und die entsprechenden Mittelwerte, Standardabweichungen und andere Messgrößen berechnet. Bei den

frequenzbezogenen Parametern wird das Signal der R-Zacken-Intervalle durch mathematische Spektralanalysen in seine Frequenzbereiche zerlegt. Die dadurch erhaltenen Spektraldichteverteilungen werden in vorbestimmte Frequenzbereiche unterteilt und die jeweilige Dichteverteilung berechnet. Die einzelnen Frequenzbereiche sind den parasympathischen oder den sympathischen Anteilen des vegetativen Nervensystems zugeordnet. Anhand der ermittelten Dichteverteilung wird so der Einfluss des jeweiligen Anteils errechnet⁵⁰.

Eine Empfehlung zur klinischen Anwendung sprach die Task-Force⁵⁰ unter anderem für die Standardabweichung der R-Zacken-Intervalle (Standard deviation of normal-to-normal intervals - SDNN) aus. Aber auch andere Parameter seien durchaus aussagekräftig und aufgrund der nicht-invasiven Methode gut anwendbar. Laut der Task-Force müsse allerdings auf die passende Auswahl des Parameters immer im Hinblick auf das Studienziel geachtet werden. Einige Parameter zeigten beispielweise einen deutlichen Rückgang ihrer Aussagekraft bei EKG-Aufzeichnungen, die kürzer als 24 Stunden waren.

Insgesamt wurde seither die Verwendung der HRV bei unterschiedlichen Erkrankungen getestet⁵¹. Dabei zeigten sich Anwendungsmöglichkeiten der HRV nicht nur bei kardiologischen Erkrankungen wie dem Myokardinfarkt^{55, 56}, sondern auch bei Diabetes mellitus⁵⁷⁻⁵⁹ und dem Marfan-Syndrom⁶⁰. Ein weiteres Einsatzgebiet hat die HRV in der Sportmedizin. Hier können durch die HRV Aussagen über den Trainingszustand^{61, 62} getroffen und Trainingsempfehlungen^{63, 64} ausgesprochen werden.

Ein weiterer zur HRV verwandter Parameter zur Beurteilung des vegetativen Nervensystems ist die oben erwähnte, von Schmidt et al. (1999)⁶⁵ entwickelte, HRT. Die HRT stellt die reflektorischen Schwankungen des Sinusrhythmus nach einer spontanen ventrikulären Extrasystole dar⁶⁶. Um andere Einflussfaktoren zu minimieren, werden die Schwankungen nach zahlreichen solcher Extrasystolen gemittelt. Die HRT ist mittlerweile sehr gut untersucht. Vor allem in Studien mit Patienten nach einem Myokardinfarkt^{55, 66, 67}, aber auch bei einer idiopathischen

dilatativen Kardiomyopathie⁶⁸ oder einer chronischer Herzinsuffizienz⁶⁹, zeigte sich die HRT als guter unabhängiger prognostischer Marker.

1.6 Dezelerationskapazität

Abgesehen von den schon beschriebenen HRV-Parametern und der HRT gibt es eine neue vielversprechende Methode zur Bestimmung der HRV. Diese besteht in der Messung der Akzeleration oder der Dezeleration, also der Beschleunigung oder Entschleunigung, der Herzfrequenz. Beurteilt wird die sogenannte Akzelerations- bzw. Dezelerationskapazität (*acceleration capacity* - AC bzw. *deceleration capacity* – DC) des Sinusknotens. Bauer et al. (2006)⁴⁷ zeigten, dass bei Postinfarktpatienten mit erhöhtem Risiko zu versterben, die DC vermindert, die AC jedoch erhalten war. Dadurch wurde der Schluss gezogen, dass die DC in ihrer Aussagekraft der AC deutlich überlegen war und die DC der AC vorgezogen werden sollte⁴⁷.

Die DC steht für die Gesamt-Dezelerationskapazität des Sinusknotens, also für die Gesamtheit aller auf den Sinusknoten wirkenden autonomen regulatorischen Prozesse⁴⁷. Dadurch bleibt die DC von einzelnen spezifischen Regulationsprozessen unabhängig⁴⁷. Anders ausgedrückt ist sie das Maß für die Entschleunigungsfähigkeit des Herzens. Es wird angenommen, dass die DC den parasympathischen Einfluss auf den Sinusknoten widerspiegelt⁴⁷. Diese Annahme beruht darauf, dass der Parasympathikus, wie oben beschrieben, für eine Reduktion der Herzfrequenz sorgt und folglich das physiologische Korrelat zur gemessenen DC sein müsste. Ein sicherer Nachweis, dass die DC explizit den parasympathischen Einfluss darstellt, konnte aber noch nicht erbracht werden.

In einer großen Studie von Bauer et al. (2006)⁴⁷, mit einem Kollektiv von 2711 Patienten aus München (Deutschland), London (England) und Oulu (Finnland), wurde die DC mit Hilfe von 24-Stunden-EKGs bestimmt. Es konnte gezeigt

werden, dass die DC ein starker unabhängiger Prädiktor für die Mortalität von Patienten nach einem Myokardinfarkt darstellt. Zusätzlich übertraf die DC in ihrer Vorhersagekraft den von der Task-Force empfohlenen SDNN genauso wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und deren Kombination. Vor allem die Überlegenheit gegenüber der LVEF, die im klinischen Alltag als Risikofaktor einen hohen Stellenwert hat, zeigt die Stärke der Vorhersagekraft der DC. Der größte Vorteil der DC bestand aber nicht nur in der Detektion von Hochrisikopatienten, sondern auch von Patienten mit einem sehr geringen Risiko zu versterben. Im klinischen Alltag könnten die so erkannten, wenig gefährdeten Patienten vor unnötigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bewahrt werden. In weiteren Studien^{52, 55} mit Patienten nach Myokardinfarkt wurde die unabhängige und zuverlässige Vorhersagekraft der DC bestätigt und ihr Verbesserungspotenzial gegenüber einer reinen LVEF abhängigen Risikoprädiktion unterstrichen.

Im Gegensatz zu anderen Messmethoden des vegetativen Nervensystems, wie z.B. der HRT, ist die DC nicht auf einen spezifischen physiologischen Regulationsprozess angewiesen. Vielmehr ist die DC durch die allgegenwertigen Anpassungen der Herzfrequenz an äußeren und inneren Einflüssen ständig ableitbar und es können deutlich kürzere EKG-Aufzeichnungen verwendet werden. Somit ist die Aufzeichnung eines EKG zur Berechnung der DC nicht nur mit einem 24-Stunden-EKG-Aufzeichnungsgerät, sondern auch über einen Überwachungsmonitor möglich⁷⁰. Aus diesen EKGs lässt sich die DC, wie im Methodenteil beschrieben, zudem automatisiert berechnen. Eick et al. (2014)⁷⁰ konnte nachweisen, dass eine solche automatisierte Berechnung keinen signifikanten Nachteil gegenüber einer manuellen Berechnung der DC bietet. Dabei ist die automatisierte Berechnung der DC schneller und mit einem erheblich geringeren Aufwand verbunden. Das macht die Beurteilung der HRV deutlich eleganter und klinisch besser anwendbar. Das genaue Vorgehen zur Berechnung der DC wird im Methodenteil erläutert.

Auf Grund der erwähnten Eigenschaften in Bezug auf die Länge der EKG-Aufzeichnung, der Möglichkeit der automatisierten Berechnung und der guten

Ergebnisse in bisherigen Studien zur Risikoprädiktion, wird in der vorliegenden Arbeit die Herzfrequenzvariabilität anhand der DC bestimmt.

1.7 Ziel und Fragestellung dieser Studie

Um heutzutage in den überfüllten Notaufnahmen Behandlungsprioritäten setzen zu können, wird eine möglichst gute Risikostratifizierung benötigt. Patienten mit thorakalen Beschwerden stellen einen großen Teil der Patienten dar. Deshalb sollte deren Behandlungsdringlichkeit schon vor dem Stellen einer Arbeitsdiagnose, wie z.B. dem ACS, bestmöglich eingeschätzt werden können. Wichtig ist dabei, dass es eine praktikable Risikobewertung der Kurzzeitmortalität gibt, die schon bei Erstkontakt mit einem Patienten in der Notaufnahme angewendet werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es eine solche Risikostratifizierung zu untersuchen. Dazu wird der Vorhersagewert der DC bei Patienten mit thorakalen Beschwerden im Hinblick auf deren Kurzzeitmortalität beurteilt und mit einem etablierten Risikomodell, dem GRACE-Score, verglichen. Um den beschriebenen zeitlichen Anforderungen gerecht zu werden, erfolgt die Berechnung der DC von Patienten mit thorakalen Beschwerden erstmals mit kurzen EKG-Sequenzen von wenigen Minuten. In der Kurzzeitmortalität wird die intrahospitale und die 30-Tage Mortalität zusammengefasst. Die erste Hypothese ist, dass eine beeinträchtigte DC ein unabhängiger Prädiktor der Kurzzeitmortalität bei Patienten mit thorakalen Beschwerden in der Notaufnahme ist. Die zweite Hypothese besagt, dass eine Kombination der DC mit dem GRACE-Score-Modell im Gegensatz zum alleinigen GRACE-Score eine signifikante Verbesserung der Vorhersage darstellt.

2. Methoden

Im folgenden Kapitel werden das zu Grunde liegende Studienkollektiv, das Studiendesign, die Biosignalaufzeichnung, die Messmethoden der einzelnen Parameter und die verwendeten statistischen Verfahren näher erläutert. Hieraus wurde bereits ein Teil durch die gemeinsame Arbeitsgruppe publiziert (Eick et al. 2017)⁷¹.

2.1 Studienkollektiv und Studiendesign

In das Studienkollektiv dieser klinisch statistischen Kohortenstudie wurden konsekutiv Patienten der medizinischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Tübingen aufgenommen. Patienten beiderlei Geschlechts wurden prospektiv bereits zwischen November 2010 und Dezember 2012 im Rahmen einer größeren Studie⁴³ eingeschlossen. In dieser Gesamtstudie⁴³ wurde die prädiktive Risikobewertung der kardialen autonomen Funktion für alle in der medizinischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Tübingen eintreffenden Patienten analysiert. Für die jetzt vorliegende Studie wurden aus dem Patientenkollektiv der Gesamtstudie ausschließlich Patienten betrachtet, die sich mit thorakalen Beschwerden in der medizinischen Notaufnahme vorstellten und anhand des „Chest pain“-Algorithmus versorgt wurden. Inhalt dieses Algorithmus ist eine schnelle erste Einschätzung durch ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Echokardiographie und die labormedizinische Bestimmung des Herzenzyms Troponin-I. Weitere Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren sowie das Vorliegen eines Sinusrhythmus bei Aufnahme (siehe Abbildung 2).

Die Pflegekräfte wurden angewiesen, die Patienten direkt nach der Aufnahme an einen Überwachungsmonitor anzuschließen. Die EKG-Aufzeichnungen und somit die Bewertung der DC erfolgte vor jeglicher invasiven Therapie. Bei 6,1% der Patienten mit thorakalen Beschwerden konnte aufgrund losgelöster Elektroden oder anderer technischer Probleme keine EKG-Aufzeichnung stattfinden. Die behandelnden Ärzte waren gegenüber dem Studiendesign

verblindet und es erfolgte eine von dieser Studie gänzlich unbeeinflusste Behandlung und Therapie der Patienten. Die in dieser Studie aufgeführten Diagnosen der Patienten, entsprechen den Entlassdiagnosen des jeweiligen Aufenthaltes und wurden im Einklang mit den jeweiligen aktuellen Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaft gestellt.

Die für vorliegende Studie relevanten Patienteneigenschaften wurden manuell aus dem Krankenhausinformationssystem, aus fachspezifischen EDV-Programmen der Kardiologie oder aus den digitalisierten Akten der Patienten, in die Studiendaten übertragen. Diese Patienteneigenschaften beinhalten Informationen über eine vorbekannte Herzinsuffizienz, eine familiäre kardiovaskuläre Vorbelastung, einen Nikotinabusus sowie über durchgemachte Myokardinfarkte, perkutane Koronarinterventionen (*percutaneous coronary intervention* - PCI) oder Bypass-Operationen. Außerdem wurden die jeweiligen Laborparameter des entsprechenden Aufenthaltes der Patienten direkt aus dem Krankenhausinformationssystem in die Studiendaten übernommen.

Der Endpunkt der Studie ist eine Kombination aus der 30-Tage und der intrahospitalen Mortalität. Zur Verifizierung des Endpunkts wurde die Gesamtmortalität nach 30 Tagen durch ein Follow-Up erhoben. Dieses Follow-Up erfolgte bei intrahospitalen Todesfällen oder bei Krankenhausaufenthalten von mehr als 30 Tagen über das elektronische Krankenhausinformationssystem und wurde durch unabhängige Ärzte, die pseudonymisierte Datensätze erhielten, beurteilt. Bei Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus in den ersten 30 Tagen, wurde der Überlebensstatus telefonisch beim Patient selbst, seinen Angehörigen oder seinem behandelnden Arzt abgefragt. Der Überlebensstatus nach 30 Tagen konnte bei allen der insgesamt 1821 Patienten erhoben werden. (siehe Abbildung 2).

Die zuständige Ethikkommission genehmigte das Sammeln der Daten sowie die Analyse der EKG-Aufzeichnungen (Ethik-Nummer: 557/2011BO1). Außerdem beschloss die Ethikkommission, dass aufgrund der nicht-invasiven Datengewinnung und der unbeeinflussten Patientenversorgung eine unterzeichnete Einverständniserklärung nicht benötigt wird.

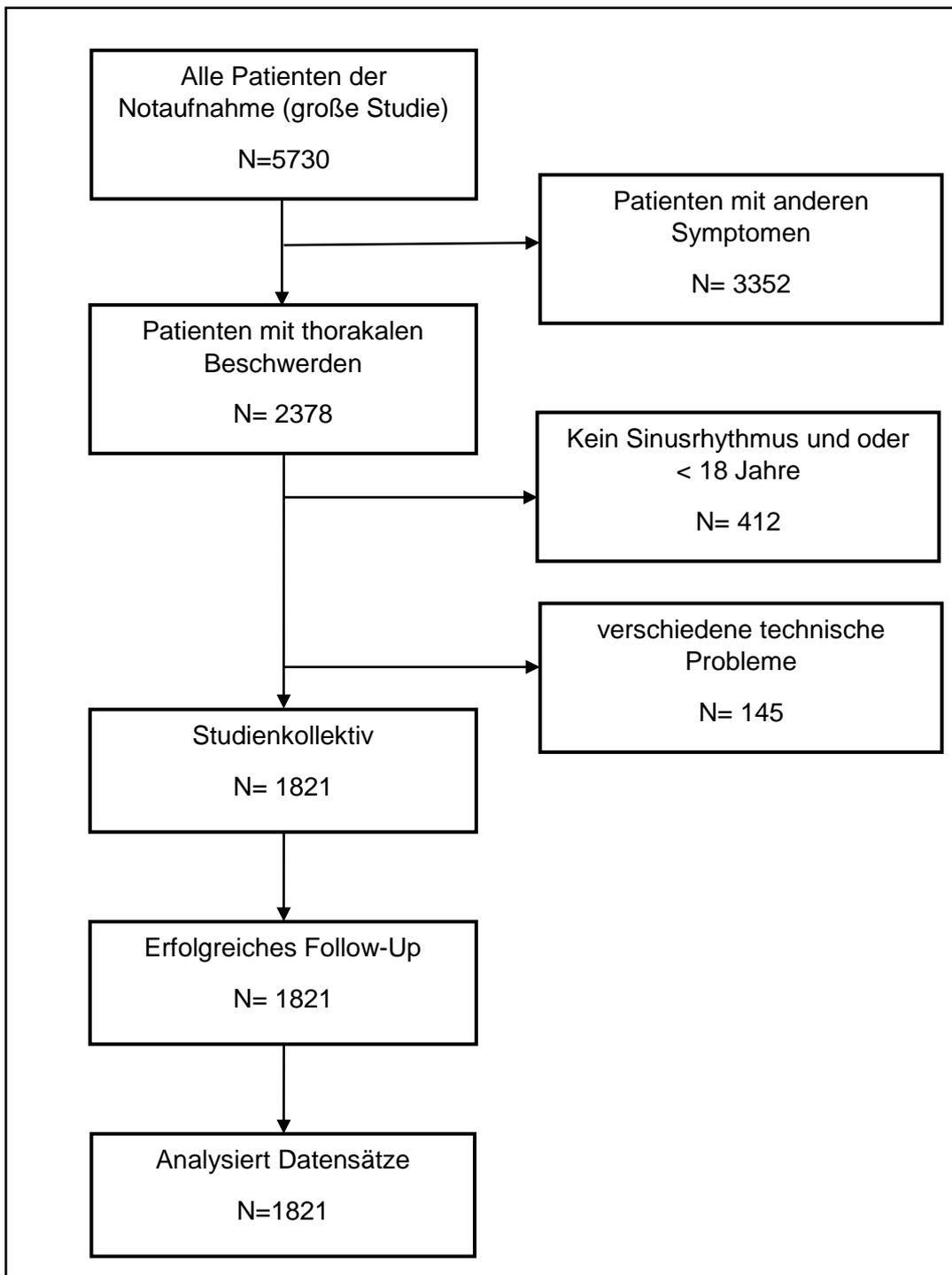


Abbildung 2: Flussdiagramm des Studienkollektivs

2.2 Automatisierte Biosignalaufzeichnung

Die EKG-Aufzeichnungen erfolgten über eines der sechs in der Notaufnahme vorhandenen Überwachungsgeräte (DASH 4000/5000 und Teleguard, General Electrics, Fairfield, CT; Abtaste 100 Hz). Diese aufgezeichneten EKG-Rohsignale enthalten durch Atmung und Bewegung des Patienten sowie durch Umgebungseinflüsse viele verschiedenen Artefakte und Störsignale. Um eine automatische Detektion der R-Zacken-Intervalle im EKG zu gewährleisten, ist eine Aufbereitung des EKG-Rohsignals durch spezielle Filtertechniken und Transformationen notwendig. Die genauen technischen Einzelheiten dieser Aufbereitung wurden in einer Studie von Eick et al. (2014)⁷⁰ beschrieben. Im Grunde wurde das EKG-Rohsignal zuerst mit einem Band-Pass-Filter (4. Ordnung Chebyshev Filterbandbreite 6-18 Hz) und einem Forward-Differencing-Filter bearbeitet. Daraufhin erfolgte eine Normalisierung der Amplituden sowie eine nichtlineare Transformation durch einen Shannon-energy-envelope. Die weitere Aufbereitung erfolgte mit einer Hilbert-Transformation, einem Moving-average-Filter (250 Samples) und einem Savitzky-Golay-Filter (Frame 15, Degree 0). Abschließend wurden die Nulldurchgänge des Signals bestimmt und die R-Zacken identifiziert. Wie schon durch Eick et al. (2014)⁷⁰ gezeigt werden konnte, ermöglicht diese Bearbeitung des Signals eine zuverlässige automatisierte Bestimmung der R-Zacken-Intervalle.

2.2.1 Berechnung der Dezelerationskapazität

Zur Berechnung der DC wurden die ersten 10 Minuten der EKG-Signalaufzeichnungen verwendet. Bei schlechter Signalqualität wurde der Zeitraum der Aufzeichnung auf bis zu 30 Minuten ausgedehnt. Somit konnten auch bei schlechtem Signal die für die DC-Berechnung benötigten 200 Ankerpunkte erreicht werden. Die durchschnittliche Dauer der zur Berechnung der DC verwendeten EKG-Aufnahmen betrug $12,6 \pm 5$ Minuten. Für die

Berechnung der DC ist das Vorliegen eines Sinusrhythmus notwendig. Deshalb wurden die verwendeten Signalanteile mit einem anerkannten automatisierten Algorithmus von Lian J., Wang L. und Muessig D.⁷² auf das Vorliegen von Vorhofflimmern und andere Rhythmusstörungen untersucht. Dieser Algorithmus nützt nicht nur, wie die sonstigen Verfahren, das R-Zacken-Intervall oder die R-Zacken-Intervalldifferenzen, sondern kombiniert beide Informationen⁷². Die R-Zacken-Intervalle werden gegenüber den R-Zacken-Intervalldifferenzen in einem Diagramm aufgetragen⁷². Hierbei entstehen für bestimmte Rhythmusstörungen typische Muster. So sind bei Vorliegen von Rhythmusstörungen die Datenpunkte in den Diagrammen über eine deutlich größere Punktwolke verteilt, als bei Vorliegen eines Sinusrhythmus⁷². Dadurch können Herzrhythmusstörungen, wie in oben genannter Studie⁷² gezeigt wurde, genau erkannt werden. Die somit detektierten EKG-Aufnahmen mit Vorhofflimmern und anderen Herzrhythmusstörungen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Zur eigentlichen Berechnung der DC wird die R-Zacken-Intervalldauer über die Zeit aufgetragen. In der so entstehenden Kurve führt, wie in Abbildung 3 dargestellt, die Beschleunigung der Herzfrequenz zu einem Abfall und die Verlangsamung der Herzfrequenz zu einem Anstieg der Kurve⁷³.

Diese Kurve, im weiteren als Signal bezeichnet, wird in der sogenannten phasengleichgerichteten Signalmitteilung (phase-rectified signal averaging – PRSA)⁷³ verwendet. Durch die PRSA gelingt eine genauere Berechnung der DC⁴⁷. Die mathematisch detaillierte Beschreibung der PRSA und der daraus möglichen DC- Berechnung ist in einer früheren Studie⁷³ beschrieben worden. Vereinfacht dargestellt ist die PRSA ein Verfahren, um Signale ohne festen Zyklus aber mit beobachtbaren Regelmäßigkeiten bzw. periodischen Bestandteilen zu analysieren. Solche Signale werden als quasi-periodische Signale bezeichnet und kommen in vielen Bereichen der Medizin in Form von Biosignale, wie zum Beispiel einem EKG oder Elektroenzephalogramm, vor⁷³. Ein wichtiger Teil der PRSA ist die Haar-Wavelet-Analyse, welche das Signal quantifiziert und somit eine gute Schätzung der DC möglich macht⁴³. Die Besonderheit der PRSA liegt darin, dass trotz Störsignale und Artefakte durch Atmung und Bewegungen des Patienten eine zuverlässige DC-Berechnung

gewährleistet ist⁴³. Eine Analyse mit konventionellen Methoden, wie der Spektralanalyse, könnte dies nicht bewerkstelligen⁷³.

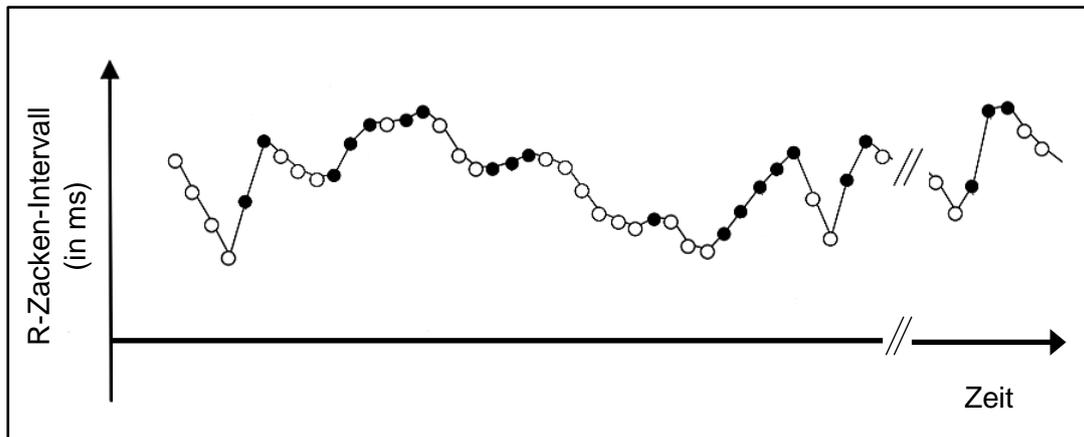


Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung der R-Zacken-Intervalle (y-Achse) über die Zeit (x-Achse)

Die schwarz hervorgehobenen Punkte stellen ein zum vorhergehenden R-Zacken-Intervall verlängertes Intervall dar. Die weiß ausgefüllten Punkte sind einen zum vorhergehenden R-Zacken-Intervall verkürzter Intervall. Eine Beschleunigung der Herzfrequenz führt zu einem Abfall der Kurve und umgekehrt. (modifiziert nach Bauer et al. (2006)⁴⁷)

Genauer betrachtet werden bei der PRSA, wie in Abbildung 4 dargestellt, im ersten Schritt sogenannte Ankerpunkte an vorher definierten, herausstechenden Merkmalen des Signals festgelegt⁴⁷. Meist werden dazu Anstiege oder Absenkungen des untersuchten Signals verwendet. In diesem Fall ist dies gleichbedeutend mit einer Verkürzung oder Verlängerung der R-Zacken-Intervalle bzw. Beschleunigung oder Entschleunigung der Herzfrequenz. Im zweiten Schritt werden um die festgelegten Ankerpunkte herum gleich lange Zeitbereiche definiert⁴⁷. Im nächsten Schritt werden alle Ankerpunkte, samt den im angrenzenden Bereich befindlichen Signalen, so übereinandergelegt, dass alle Ankerpunkte aufeinanderliegen⁴⁷. Die sich nun überschneidenden Bereiche des Signals werden gemittelt und es wird die durchschnittliche Änderung des Signals um die Ankerpunkte herum ersichtlich⁴⁷ (vgl. Abbildung 4, Schritt 4). Es

entsteht eine Kurve wie in Abbildung 4 unter Schritt 5 dargestellt. Die nicht periodischen und nicht gewollten Komponenten des Signals, wie z.B. Artefakte und Extrasystolen sind somit eliminiert und die durchschnittliche Änderung der Herzfrequenz dargestellt⁴⁷. Die zentrale Ablenkung der Kurve in Abbildung 4 Schritt 5 kennzeichnet die DC des Herzens. Eine Berechnung der DC erfolgt durch die Formel $DC = (X_0 + X_1 - X_{-1} - X_{-2}) / 4$. X_0 ist der Durchschnittswert der Ankerpunkte. X_1 stellt den Durchschnittswert der auf die Ankerpunkte folgenden Werte dar⁴⁷. Die Punkte X_{-1} und X_{-2} sind die beiden Werte die dem jeweiligen Ankerpunkt vorausgegangen sind⁴⁷.

Diese automatische Detektion der DC hat, wie schon erwähnt, laut Eick et al. (2014)⁷⁰ gegenüber einer manuellen Bearbeitung keine signifikanten Nachteile und erfolgt computergestützt in wenigen Minuten. Durch die Möglichkeit der Anpassung der PRSA-Parameter an das verwendete Signal lässt sich die Methode noch weiter optimieren⁷³. Auf Grund der hohen Artefaktlast der Notaufnahme-EKGs wurden in dieser Studie der Parameter $T = 4$ (anstelle von 1 in Gleichung 2a in⁷³) und der Parameter $s = 5$ (anstelle von 2 in Gleichung 8 in⁷³) angewendet.

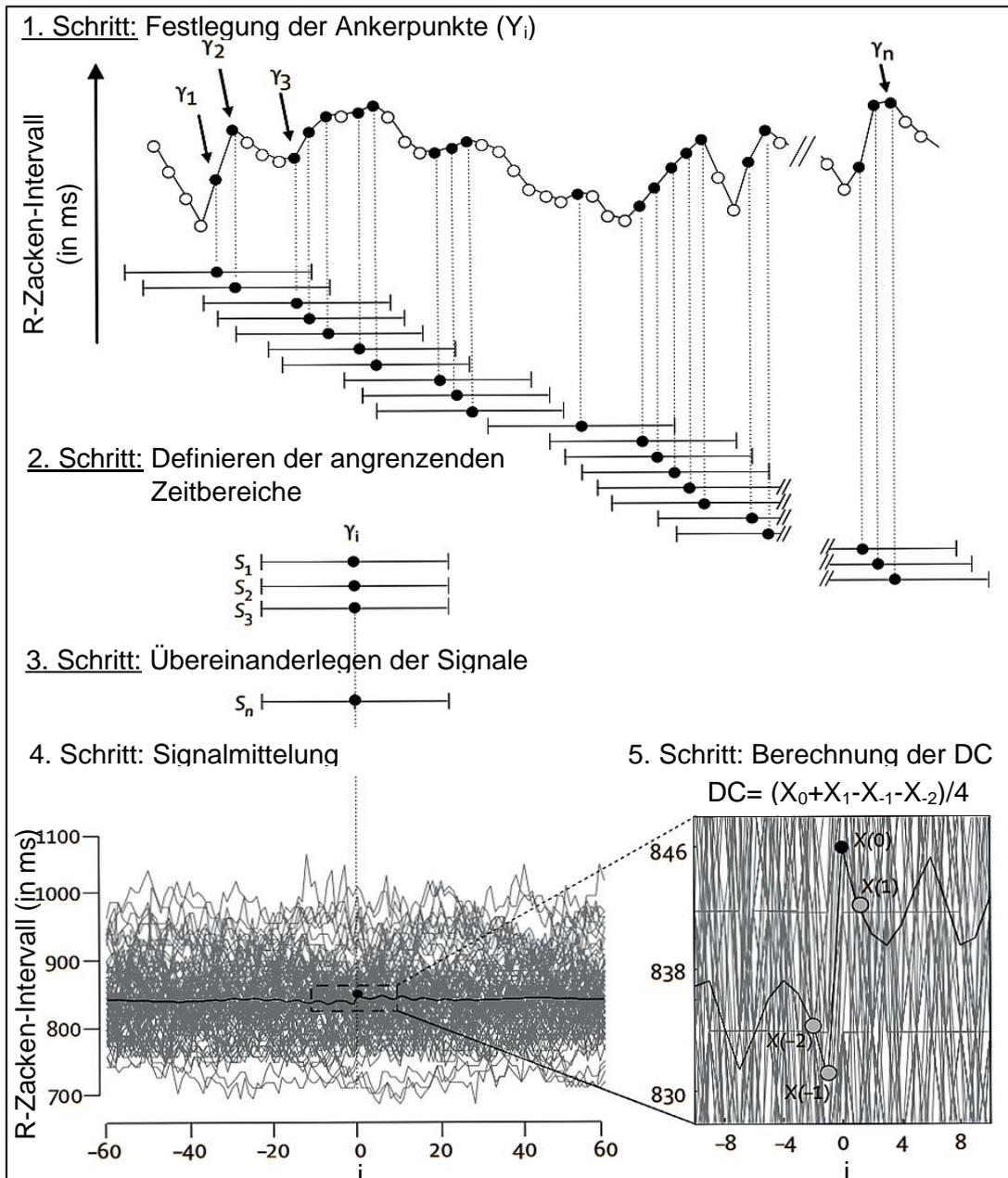


Abbildung 4: Darstellung der PRSA (phase-rectified signal averaging)

Im 1. Schritt werden im bestehenden Signal die Ankerpunkte (Y_i) festgelegt. Daraufhin erfolgt im 2. Schritt die Festlegung der Zeitspanne um die Ankerpunkte. Das Übereinanderlegen der Ankerpunkte samt angrenzendem Signalabschnitt, stellt den 3. Schritt dar. Im 4. Schritt werden die sich überschneidenden Bereiche der Signale gemittelt. Dadurch entsteht, wie unter Schritt 5 ersichtlich, eine Kurve mit den Punkten X_0 , X_1 , X_{-1} , X_{-2} aus der sich mit der Formel $DC = (X_0 + X_1 - X_{-1} - X_{-2}) / 4$ die DC berechnen lässt. (modifiziert nach Bauer et al. (2006)⁴⁷)

2.2.2 Berechnung des GRACE-Scores und anderer Risikovariablen

Zur Berechnung des GRACE-Scores wurden die Patienten einer entsprechenden Killip-Klasse zugeordnet. Die Einteilung in die vier verschiedenen Klassen erfolgt nach Killip and Kimball (1967)³² anhand klinischer Zeichen einer Herzinsuffizienz. In der Killip-Klasse I sind nur Patienten ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz. Für die Killip-Klasse II müssen bei den Patienten Rasselgeräusche über der Lunge, ein dritter Herzton oder einer Jugularvenenstauung auftreten. Die Zuordnung in die Killip-Klasse III geschieht bei einem manifesten Lungenödem. Patienten mit einem kardiogenen Schock werden der Killip-Klasse IV zugeteilt. Zusätzlich wurden folgende weiteren Parameter der Patienten zur Berechnung des GRACE-Scores erhoben: der systolische Blutdruckwert, die Herzfrequenz, das Alter, der Serumkreatininspiegel, Informationen über einen Herzstillstand bei Aufnahme, aufgetretene ST-Streckenveränderungen (Senkung oder Hebung der ST-Strecke) und Troponin I als Herzenzymmarker. Die genaue Berechnung des GRACE-Scores wurde, wie in Granger et al. (2003)²⁸ beschrieben, durchgeführt.

Wie in Tabelle 1 dargestellt, wurde für die verschiedenen Ausprägungen der einzelnen Parameter bestimmte Punktzahlen vergeben. Die Punktzahl stellt den Einfluss auf die Mortalität dar. Aus den Punktzahlen der einzelnen Parameter wird eine Gesamtsumme gebildet. Diese ermittelte Gesamtsumme korreliert entsprechend der Abbildung 5 mit dem intrahospitalen Mortalitätsrisiko des jeweiligen Patienten.²⁸

Tabelle 1: Punkteverteilung der Parameter des GRACE-Scores
(Modifiziert nach Granger et al. (2003)²⁸)

Killip-Klassifikation	Punkte	Syst. Blutdruck (mmHg)		Herzfrequenz (Schläge/min)	
			Punkte		Punkte
I	0	≤80	58	≤50	0
II	20	80-99	53	50-69	3
III	39	100-119	43	70-89	9
IV	59	120-139	34	90-109	15
		140-159	24	110-149	24
		160-199	10	150-199	38
		≥200	0	≥200	46
Alter (Jahre)	Punkte	Kreatininspiegel (mg/dl)		Weitere Risikofaktoren	
			Punkte		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		
50-59	41	1,20-1,59	10		
60-69	58	1,60-1,99	13	ST-Streckenveränderung	28
70-79	75	2,00-3,99	21		
80-89	91	>4.0	28		
≥90	100			erhöhtes Troponin I	14

Zusätzlich wurde von jedem Studienteilnehmer ein umfangreiches kardiovaskuläres Risikoprofil erstellt. Diese Risikoprofile umfassen relevante Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie sowie auch eine familiäre Disposition von Herzkreislauferkrankungen und das Vorliegen eines Nikotinabusus. Zusätzlich werden in den Risikoprofilen stattgehabte Myokardinfarkte, PCIs und Bypass-Operationen berücksichtigt.

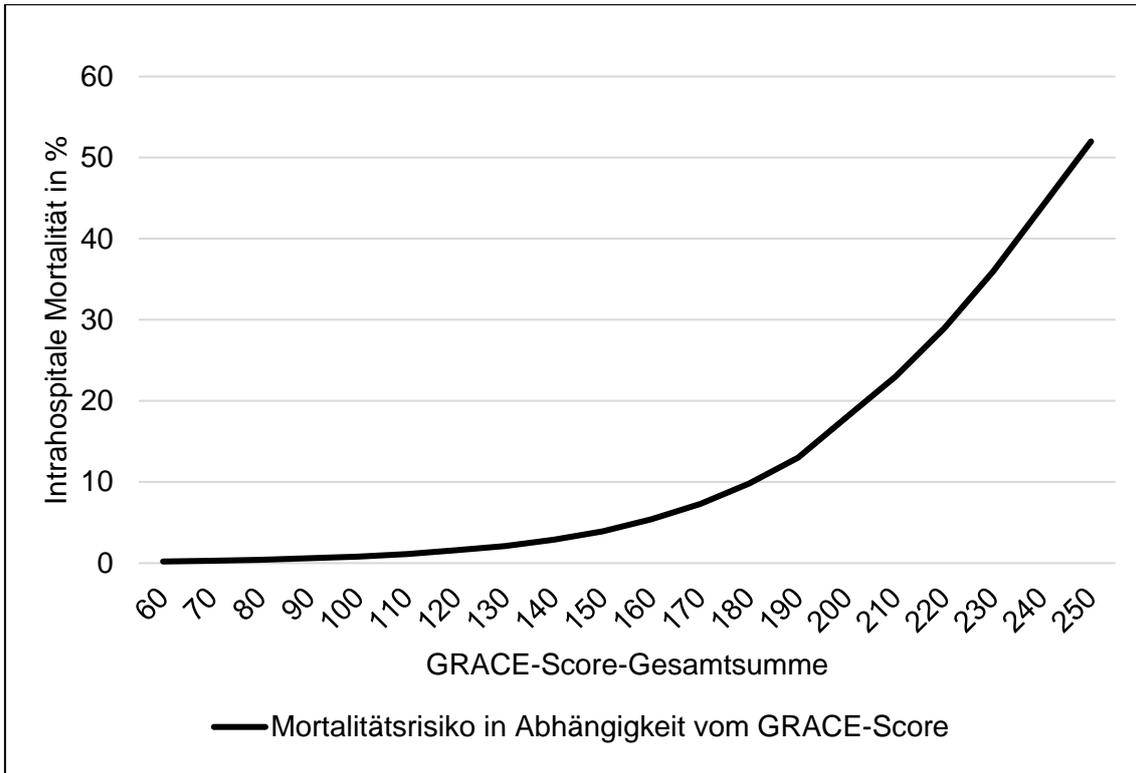


Abbildung 5: Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom GRACE-Score

Dargestellt ist das intrahospitale Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit der nach Tabelle 1 gebildeten Gesamtsumme des GRACE-Scores. Bei Werten größer als 250 ist die Wahrscheinlichkeit zu Versterben größer als 52%. (Daten aus Granger et al. (2003)²⁸)

2.3 Statistische Analyse

Die in der vorliegenden Arbeit vorkommenden metrischen Variablen sind in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt. Es wurden die Patientengruppe, die den Endpunkt erreicht hat, mit der Patientengruppe verglichen, die den Endpunkt nicht erreicht hat. Die Testung auf einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests⁷⁴ für nicht-normalverteilte Variablen. Außerdem sind kategoriale Variablen in Prozentangaben ausgedrückt und wurden mit dem Chi-Quadrat-Test⁷⁵ auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen untersucht.

Um die Genauigkeit der Vorhersage der Kurzzeitmortalität durch die DC und den GRACE-Score darzustellen, wurden für alle Parameter Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurven⁷⁶ bestimmt. Hierzu wird die Sensibilität des Parameters (richtig positive Ergebnisse) gegenüber dessen Spezifität (richtig negative Ergebnisse) abgebildet⁷⁶. Die Spezifität wird von 1 bis 0 auf der X-Achse und die Sensibilität von 0 bis 1 auf der Y-Achse aufgetragen. Mit Hilfe der Fläche unter der Kurve (air under curve - AUC) können diese Kurven quantifiziert und die Qualität eines Testes in einem Zahlenwert ausgedrückt werden⁷⁷. Zur Testung der ROC-Kurven-Unterschiede wurde das Bootstrapping-Verfahren⁷⁸ verwendet. Bei diesem Verfahren, werden durch n-malige zufällige Stichprobenwiederholungen, pseudo-replizierte Datensätze generiert, durch die eine Fehlerabschätzung ermöglicht wird⁷⁸ (in dieser Studie n=1000).

Die Assoziation der Variablen mit dem Endpunkt wurde durch eine univariable und multivariable logistisch Regressions-Analyse⁷⁹ getestet. Die Analysen beinhalten die DC sowie die einzelnen Komponenten des GRACE-Scores, wie die Killip-Klassifikation, den systolischen Blutdruckwert, die Herzfrequenz, das Alter, der Kreatininspiegel, einen Herzkreislaufstillstand bei Aufnahme, eine ST-Streckenveränderungen im EKG und das Troponin I.

Zur Überprüfung des Mehrwertes einer Kombination aus dem Grace-Score und der DC gegenüber dem alleinigen Grace-Score wurde zum Vergleich der C-Statistik der cNRI (continuous Net-Reclassification-Improvement)⁸⁰ durchgeführt. Durch den NRI wird getestet, ob die Zunahme der Fläche in der C-Statistik relevant ist und somit die Kombination einer verbesserten Risikostratifizierung entspricht⁸¹. Es wurde jeweils eine Hazard-Ratio (HR)⁸² mit einem 95%-KI verwendet. Unterschiede wurden als statistisch signifikant eingestuft, wenn der p-Wert weniger als 0,05 betrug. Die statistischen Analysen wurden mit den Programmen CRAN R 3.0.1 und SPSS 21.0 (SPSS: IBM SPSS Statistics für Windows, Version 21.0, Armonk, NY: IBM Corp. 2012) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse meiner Studie vorgestellt. Teile dieser Ergebnisse wurden bereits durch die gemeinsame Arbeitsgruppe publiziert (Eick et al. 2017)⁷¹.

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie 1821 Patienten eingeschlossen. Die Geschlechterverteilung betrug 38,2% Frauen und 61,8% Männer. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 60,7 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 16,3$ Jahren. In der Tabelle 2 sind diese Patienteneigenschaften des Studienkollektivs zusammengefasst.

Tabelle 2: Charakteristika des Studienkollektivs

Patientenanzahl	1821
Alter (Jahre)	60,7 \pm 16,3
weibliche Patienten	695 (38,2%)
männliche Patienten	1126 (61,8%)

Die nachfolgenden Parameter beschreiben das kardiovaskuläre Risikoprofil des Studienkollektivs. Unter den Vorerkrankungen war die arterielle Hypertonie, die bei 61,0% aller Patienten bereits aufgetreten war, die häufigste Vorerkrankung. 33,8% der Patienten hatten eine vorbekannte Hyperlipidämie und bei 18,6% war ein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte diagnostiziert worden. Einen vorangegangenen Myokardinfarkt hatten 18,6% der Patienten erlitten und eine bekannte Herzinsuffizienz hatten 13,8%. Eine familiäre Vorbelastung für kardiovaskuläre Erkrankung zeigte sich in 19,7% der Fälle. Als weiteren kardiovaskulären Risikofaktor hatten 20,8% der Patienten einen aktuellen oder früheren Nikotinabusus. Eine PCI war bei 31,1% der Patienten in der Vorgeschichte bereits durchgeführt worden. Diese Vorerkrankungen und

kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten sind in Tabelle 3 detailliert aufgeführt.

Tabelle 3: Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren der eingeschlossenen Patienten

(PCI: percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention))

Myokardinfarkt in Vorgeschichte	338 (18,6%)
bekannte Herzinsuffizienz	252 (13,8%)
kardiovaskuläre Risikofaktoren:	
• vorangegangene PCI	566 (31,1%)
• Hypertension	1110 (61,0%)
• Diabetes mellitus,	340 (18,6%)
• Hyperlipidämie	615 (33,8%)
• Nikotinabusus	378 (20,8%)
• kardiovaskuläre Erkrankung in der Familie	359 (19,7%)

Von den eingeschlossenen Patienten hatten 10,1% eine ST-Streckenveränderung im EKG und 21,9% erhöhte Troponin-Werte im Blut. Die diagnostizierten Ursachen, für die in der Notaufnahme angegebenen thorakalen Beschwerden, stellen sich wie in Tabelle 4 ersichtlich dar. Bei 910 (50,0%) der 1821 Patienten mit thorakalen Beschwerden bestätigte sich die Verdachtsdiagnose des ACS. Die Anteile der einzelnen Identitäten des ACS am gesamten Kollektiv verteilen sich mit 5,4% auf den STEMI, mit 17,1% auf den NSTEMI und mit 27,4% auf eine instabile Angina Pectoris mit negativem Troponin. Bei den anderen 50% der Patienten wurden andere Ursachen für die

thorakalen Beschwerden diagnostiziert, aufgrund dessen die Verdachtsdiagnose ACS verworfen werden musste. Diese anderen Ursachen für thorakalen Beschwerden waren mit 4,2% eine Lungenembolie, mit 0,8% eine Myokarditis und mit 2,1% eine andere kardiovaskuläre Ursache. Bei den restlichen 42,9% konnte keine kardiovaskuläre Ursache als Auslöser für die thorakalen Beschwerden gefunden werden.

Tabelle 4: Ursachen der thorakalen Beschwerden des Studienkollektivs

(ACS: acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom), STEMI: ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt), NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt), IAP= instabile Angina Pectoris)

ACS	911 (50%)
• STEMI	99 (5,4%)
• NSTEMI	312 (17,1%)
• IAP	499 (27,4%)
Lungenembolie	77 (4,2%)
Myokarditis	14 (0,8%)
andere kardiovaskuläre Ursachen	39 (2,1%)
andere nicht kardiovaskuläre Ursachen	781 (42,9%)

Die weitere Behandlung im Krankenhaus und die Mortalität der Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt. Eine rein ambulante Behandlung in der Notaufnahme erhielten 557 (30,6%) der Patienten. Bei 931 (51,0%) der Patienten wurde im Zusammenhang mit ihren aktuellen thorakalen Beschwerden eine invasive Diagnostik mittels perkutaner Koronarangiographie durchgeführt. Bei 838 dieser Patienten wurde die Indikation zu einer Intervention gestellt und eine PCI

durchgeführt. Innerhalb ihres Krankenhausaufenthaltes oder in den ersten 30 Tagen nach Vorstellung in der Notaufnahme verstarben 28 Patienten (1,5%).

Tabelle 5: Weitere Behandlung und Mortalität der untersuchten Patienten
(PCI: percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
Endpunkt: Tod innerhalb des Krankenhausaufenthaltes oder in den ersten 30 Tagen)

ambulant versorgter Patienten	557 (30,6%)
Patienten, die eine Koronarangiographie erhielten	931 (51,0%)
Patienten, bei denen eine PCI erfolgte	838 (46,0%)
Patienten, die den Endpunkt erreicht haben (Mortalität)	28 (1,5%)

Anhand des Endpunktes wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe stellten die 1793 nach mindestens 30 Tagen noch lebende Patienten dar. Die andere Gruppe bestand aus den 28 verstorbenen Patienten. Im Folgenden wurden diese beiden Gruppen auf ihre Patienteneigenschaften untersucht. Dazu wurden die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen der Eigenschaften bestimmt und die Unterschiede auf ihre Signifikanz getestet.

Die Tabelle 6 zeigt diesen Vergleich der Patienteneigenschaften zwischen den beiden Gruppen. Unter diesen Eigenschaften ergab sich, mit einem Durchschnittsalter der Überlebenden von 60,5 Jahren und einem Durchschnittsalter der Verstorbenen von 72,6 Jahren, ein signifikant höheres Alter der Verstorbenen ($p < 0,001$). Die anderen betrachteten Patienteneigenschaften oder Risikofaktoren zeigten keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 6: Charakteristika der Überlebenden und der Verstorbenen im Vergleich

(PCI: percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention))

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Patientenanzahl	1793 (98,5%)	28 (1,5%)	
Alter (Jahre)	60,5 ± 16,3	72,6 ± 11,6	<0,001
Weibliche Patienten	687 (38,4%)	8 (28,6%)	0,332
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	331 (18,5%)	5 (17,9%)	0,469
bekannte Herzinsuffizienz	237 (13,8%)	7 (25,0%)	0,587
kardiovaskuläre Risikofaktoren:			
• vorrangegangene PCI	461 (25,7%)	4 (14,3%)	0,196
• Hypertension	1091 (60,8%)	20 (71,4%)	0,686
• Diabetes mellitus,	332 (18,5%)	8 (28,6%)	0,397
• Hyperlipidämie	608 (33,9%)	7 (25,0%)	0,320
• Nikotinabusus	376 (21,0%)	2 (7,1%)	0,157
• kardiovaskuläre Erkrankung in der Familie	354 (19,7%)	5 (17,9%)	1,00

Als Messparameter zur Risikoprädiktion der Kurzzeitmortalität wurde der GRACE-Score und die DC untersucht. Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, zeigt die Dezelerationskapazität einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der Gruppe der Überlebenden ($3,9 \pm 2,0$ ms) und der Gruppe der Verstorbenen ($6,6 \pm 2,9$ ms). Der durchschnittlichen GRACE-Score der Patienten, die den

Endpunkt erreicht hatten, betrug 146 ± 46 Punkte. Patienten, die nach 30 Tagen noch lebten, erzielten im Durchschnitt einen Grace-Score von 100 ± 33 Punkten. Diese Werte ergeben ebenfalls einen statistisch nachgewiesenen Unterschied ($p < 0,001$) der beiden Patientengruppen. Somit zeigen beide untersuchten Risikoparameter für sich alleine betrachtet einen aussagekräftigen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 7: Messparameter der Überlebenden und der Verstorbenen im Vergleich

(GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events (globale Registrierung akuter koronarer Ereignisse), DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität))

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Grace-Score (Punkte)	100 ± 33	146 ± 46	$<0,001$
DC (ms)	$6,6 \pm 2,9$	$2,9 \pm 2,1$	$<0,001$

Um eine Aussage über die unabhängige Risikoprädiktion der beiden Parameter treffen zu können, wurde eine uni- und multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Tabelle 8 stellt die Ergebnisse der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalyse der DC und der einzelnen Komponenten des GRACE-Scores dar. Es wird die HR mit 95%-Konfidenzintervall (KI), der z-Wert und der p-Wert angegeben. Mit dem z-Wert kann eine Aussage über die Stärke des jeweiligen Risikoparameters gemacht werden. Die DC hat einen z-Wert von 27,85 und ist demnach hinter dem Kreislaufstillstand in der Notaufnahme und der Killip-Klassifikation der drittstärkste der getesteten Parameter.

Mit Hilfe der multivariaten Regressionsanalyse konnten die DC ($p < 0,001$), das Alter ($p < 0,019$), das erhöhte Herzenzym Troponin-I ($p < 0,013$) und die ST-Streckenveränderung ($p < 0,019$) als unabhängige Risikofaktoren ausgemacht

werden. Die weiteren Teilkomponenten des GRACE-Scores konnten nicht als signifikant unabhängig getestet werden.

Die Genauigkeit der Vorhersage der Kurzzeitmortalität durch die DC und den GRACE-Score wurde mit der AUC der ROC- Kurven bestimmt. Die ROC-Kurve der DC ist in Abbildung 6 und die ROC-Kurve des GRACE-Scores in Abbildung 7 dargestellt. Die Auswertung der AUC ergab für die DC im Bezug zum Endpunkt eine AUC von 0,784 bei einem 95%- KI von 0,714 – 0,854 (nach DeLong). Die AUC des GRACE-Scores betrug 0,788 bei einem 95%-KI von 0,703 – 0,874 (nach DeLong).

Von den 1821 eingeschlossenen Patienten standen 1121 bei Aufnahme unter einer Beta-Blocker-Therapie. 700 Patienten nahmen keine Beta-Blocker ein. Die Beta-Blocker-Therapie zeigte eine starke Assoziation mit dem Vorhandensein eines akuten Koronarsyndroms (Odds-Ratio von 17,2 (13,4- 22,2); $p < 0,001$). Die DC war bei Patienten mit Beta-Blocker-Therapie signifikant geringer, als bei Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie ($6,2 \pm 3,1$ ms vs. $7,3 \pm 2,3$ ms; $p < 0,001$). Dies steht wahrscheinlich in Zusammenhang mit den ungleich verteilten Patienteneigenschaften dieser beiden Patientengruppen. Eine Anpassung des multivariablen Modells an das Vorhandensein einer Beta-Blocker-Therapie zeigt allerdings keine Beeinflussung des prognostischen Vorhersagewertes der DC im Hinblick auf den Endpunkt der vorliegenden Studie.

Tabelle 8: Univariate und multivariate Regressionsanalyse zur Identifikation von Prädiktoren für den Endpunkt
 Angabe der Hazard Ratio (HR) jeweils mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI). Die Analysen wurden an die Beta-Blocker-
 Therapie angepasst. (DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität))

Variable	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	HR (95% KI)	z	p	HR (95% KI)	z	p
DC (pro ms Anstieg)	0,830 (0,774 - 0,889)	27,85	<0,001	0,806 (0,707 - 0,919)	10,33	<0,001
Alter (pro Jahr Anstieg)	1,060 (1,029 - 1,092)	14,57	<0,001	1,039 (1,006 - 1,073)	5,49	0,019
Kreatininwert (pro mg/dl Anstieg)	1,375 (1,179 - 1,604)	16,44	<0,001	1,329 (0,972 - 1,816)	3,18	0,075
Herzfrequenz (pro Schläge/min Anstieg)	1,005 (1,000 - 1,010)	4,54	0,033	1,006 (0,996 - 1,017)	1,39	0,238
Systol. Blutdruck (pro mmHg Anstieg)	0,996 (0,980 - 1,012)	0,265	0,607			
Erhöhtes Troponin I (ja/nein)	4,826 (2,283 - 10,202)	16,99	<0,001	3,405 (1,300 - 8,918)	6,22	0,013
ST-Streckenveränderung (ja/nein)	5,055 (2,334 - 10,951)	16,88	<0,001	3,410 (1,224 - 9,499)	5,51	0,019
Kreislaufstillstand bei Aufnahme (ja/nein)	56,808 (13,422 - 240,438)	30,11	<0,001	15,160 (0,583 - 394,284)	2,67	0,102
Killip Klassifikation (pro Klassen-Anstieg)	4,051 (2,483 - 6,607)	31,4	<0,001	1,965 (0,877 - 4,402)	2,69	0,101

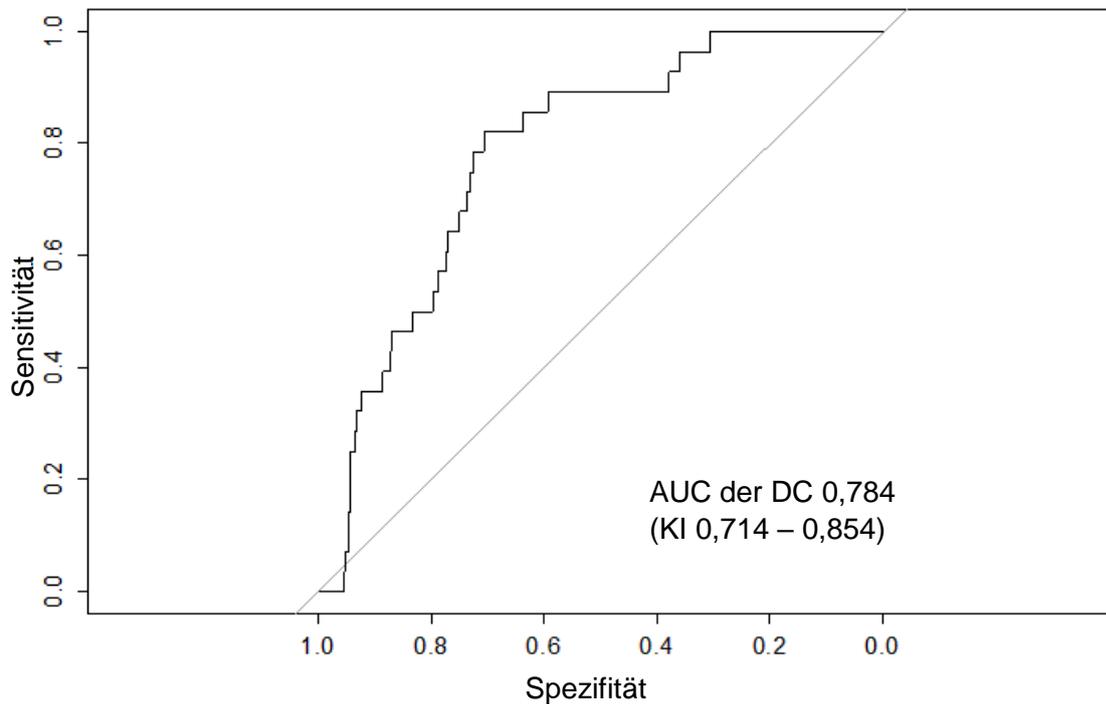


Abbildung 6: ROC-Kurve (Receiver–operator characteristic curve) der Dezelerationskapazität für die Vorhersage des Endpunktes.

Die AUC (area under the curve (Fläche unter der Kurve)) beträgt 0,784 bei einem 95%- KI (Konfidenzintervall) von 0,714 – 0,854. (modifiziert nach Eick et al. (2017)⁷¹); (DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität))

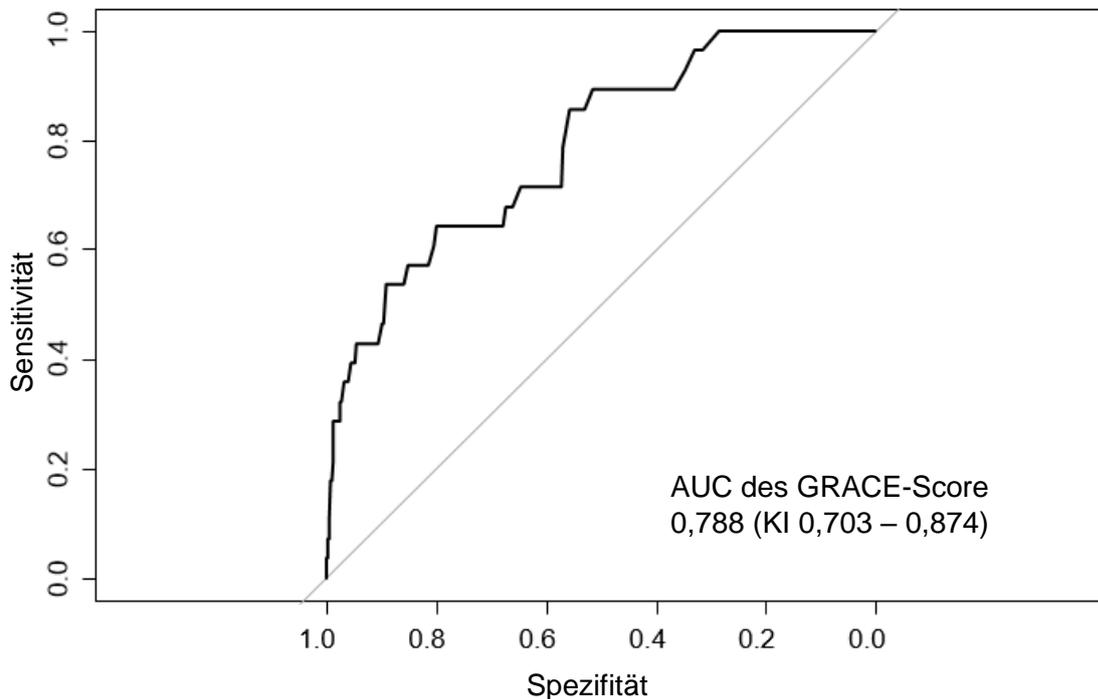


Abbildung 7: ROC-Kurve (Receiver–operator characteristic curve) des GRACE-Score für die Vorhersage des Endpunktes.

Die AUC (area under the curve (Fläche unter der Kurve)) beträgt 0,788 bei einem 95%-KI von 0,703 – 0,874. (GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events)

Die Kombination der DC und des GRACE-Scores ergibt die in Abbildung 8 gezeigte ROC-Kurve. Durch die Kombination der beiden ergibt sich, im Gegensatz zu den AUCs der DC und des GRACE-Scores im Einzelnen, ein stark signifikanter Anstieg der AUC auf einen Wert von 0,825 bei einem 95%-KI mit 0,750-0,900 (nach DeLong) und einem p-Wert von <0,01 für einen Unterschied. Der cNRI von 0,593 bei einem p-Wert von <0,01 zeigt, dass die Fläche signifikant zunimmt und somit die Kombination einer signifikanten Verbesserung der Risikoprädiktion entspricht. Zum Vergleich ist in Abbildung 8 zusätzlich die ROC-Kurve des alleinigen GRACE-Scores mit eingezeichnet.

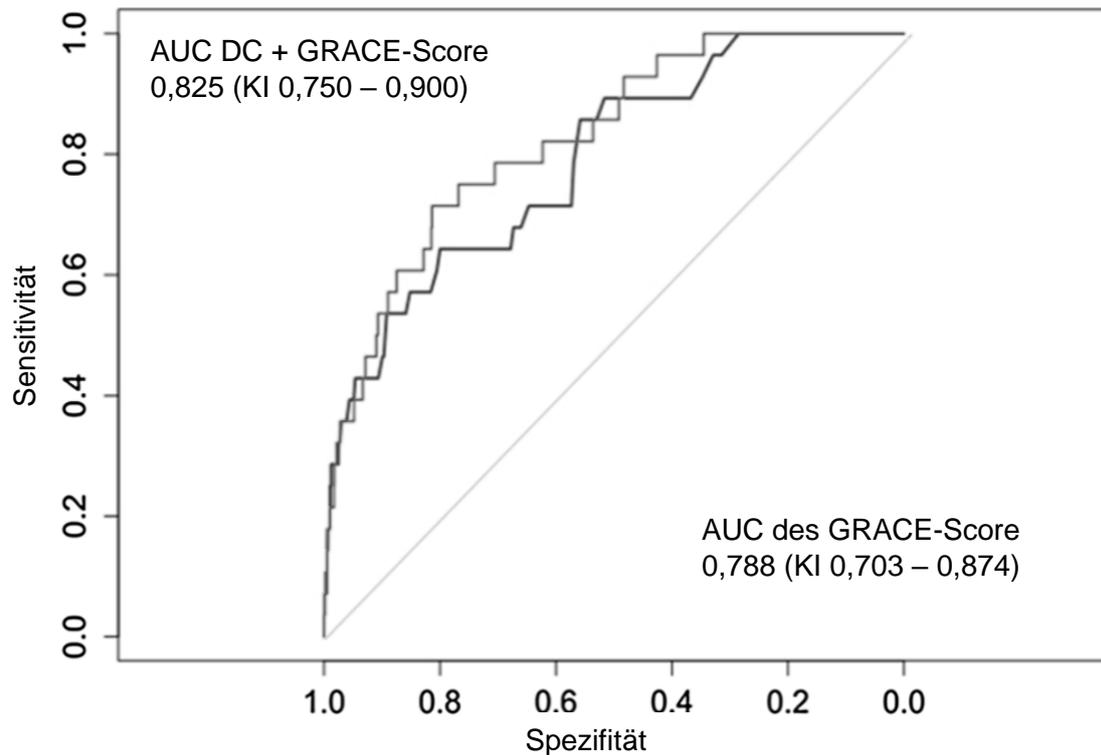


Abbildung 8: ROC-Kurven der Kombination aus der Dezelerationskapazität und dem GRACE-Score sowie des alleinigen GRACE-Scores.

Die AUC der Kombination beträgt 0,825 bei einem 95%-KI von 0,750-0,900. Der Unterschied zwischen der AUC der jeweiligen ROC- Kurven wurde mit dem cNRI (continuous Net-Reclassification-Improvement) untersucht. Dieser Test ergab mit einem $p < 0,01$ eine stark signifikante Zunahme der Fläche. Dies ist gleichbedeutend mit einer signifikanten Verbesserung der Risikoprädiktion. (modifiziert nach Eick et al. (2017)⁷¹); (ROC-Kurve: Receiver-operator characteristic curve, GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events, DC: Deceleration capacity (Dezelerationskapazität), AUC: area under the curve (Fläche unter der Kurve))

4. Diskussion

4.1 Dezelerationskapazität (DC)

In der vorliegenden Studie wurde, zur Vorhersage der Kurzzeitmortalität bei Patienten mit thorakalen Beschwerden in der Notaufnahme, die DC als HRV-Parameter bestimmt und ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass die DC als Parameter der kardialen autonomen Funktion mit einem $p < 0,001$ ein signifikanter Risikomarker für die Kurzzeitmortalität bei Patienten mit thorakalen Beschwerden darstellt. In der multivariablen Regressionsanalyse konnte zudem die Unabhängigkeit der DC von den anderen getesteten Parametern nachgewiesen werden. Die zur Beurteilung des Vorhersagewertes verwendete AUC der ROC-Kurve wird für solche Berechnungen regelmäßig verwendet. Es ist eine zuverlässige und solide Methode, die nicht von speziellen Grenzwerten anhängig ist⁴⁷. Die C-Statistik der DC mit einer AUC von 0,784 ist ein gutes Ergebnis für einen unspezifischen Risikoparameter. In früheren Studien^{43, 47} zur Risikoprädiktion erreichte die DC AUCs zwischen 0,74 und 0,80. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie reihen sich somit in die Ergebnisse der vorangegangenen Studien nachvollziehbar ein.

Die Messung der autonomen kardialen Funktion mit Hilfe der HRV wurde, wie bereits einleitend beschrieben, schon in zahlreichen Studien untersucht. Vor allem bei Patienten mit Myokardinfarkt konnte mehrfach eine verminderte Herzfrequenzvariabilität mit einem deutlich erhöhten Risiko zu Versterben in Verbindung gebracht werden^{47, 52, 53}. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die wichtige prognostische Rolle der kardialen autonomen Funktion in der Akutphase der myokardialen Ischämie. Es konnte aber darüber hinaus festgestellt werden, dass die prognostische Bedeutung der kardialen autonomen Funktion auch bei Patienten mit anderen Erkrankungen in der medizinischen Notaufnahme Bestand hat⁴³.

Weiter untermauert werden die Ergebnisse dieser Studie zur DC von vorangegangenen Studien^{47, 52, 55}, die die DC ebenfalls als HRV-Parameter zur

Risikoprädiktion verwendeten. In diesen Studien konnte die DC bei Post-Infarkt-Patienten als signifikanter Risikomarker identifiziert werden. Zudem zeigte sich die DC den in der jeweiligen Studie verwendeten Vergleichsparameter überlegen und wurde deshalb als sehr aussagekräftiger HRV-Parameter beschrieben.

Im Gegensatz zu den bisher durchgeführten Studien^{40, 83, 84}, bei denen die Bestimmung der autonomen kardialen Funktion mittels EKG-Aufzeichnungen oder Blutdruckmessungen über mehrere Stunden (z.T. 24h) hinaus erfolgte, wurde in dieser Studie eine automatisierte Signalverarbeitungsmethode verwendet. Diese zuverlässige und störungsarme Methode ermöglicht somit eine Bestimmung der kardialen autonomen Funktion in wenigen Minuten⁷⁰. Eine standardisierte und objektive Risikoeinschätzung mit Hilfe der Herzfrequenzvariabilität ist damit auch schon bei Patienten, die gerade erst in der Notaufnahme eingetroffen sind, möglich. Durch die automatisierte Methode ist demnach weder ein speziell ausgebildetes Personal notwendig, noch wird für die Risikostratifizierung zusätzlich Zeit in Anspruch genommen.

Die so durchgeführte Bestimmung der DC kann eine Lösung für die in der Einleitung beschriebene Problematik bei der Diagnosestellung und Therapiefindung sein. Patienten mit weniger klaren Symptomen, aber doch gesundheitlicher Gefährdung, könnten früher und sicherer als bislang erkannt werden. Unter Umständen wäre es durch die DC auch möglich die geschlechtsabhängige Symptomdarbietung aufzuschlüsseln und dadurch die höhere intrahospitale Mortalität von Frauen^{85, 86} zu reduzieren.

Eine in anderen Studien⁸⁷ beschriebene Störgröße zur Beurteilung des vegetativen Nervensystems durch die HRV stellt unter anderem das Alter dar. So werden bei zunehmendem Alter immer schlechtere Werte der HRV-Parameter nachgewiesen. Um dem Einfluss des Alters und andere Faktoren auf die Vorhersagekraft der DC zu beurteilen, wurde in der vorliegenden Studie eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Diese zeigt, dass die DC unabhängig von den getesteten Störgrößen wie Alter und Geschlecht, ein guter Prädiktor für die Kurzzeitmortalität ist. Eine Reduktion der Vorhersagekraft bei älteren Patienten lässt sich allerdings auch durch die angewendete Methode

nicht gänzlich ausschließen und müsste in weiteren Studien abgeklärt werden. Schon bei anderen Parametern der HRV wie z.B. der HRT fanden sich laut Bauer et al. (2008)⁶⁶ Hinweise, dass die prognostische Aussagekraft der HRT bei Patienten, die älter als 80 Jahre sind, abnimmt. Als Ursache hierfür vermuten Bauer et al. ein altersbedingter Rückgang des Baroreflexes, welcher normalerweise eine blutdruckabhängige Regulation der Herzfrequenz gewährleistet und sich damit bei verminderter Reflexaktivität eventuell auf die HRV auswirken könnte⁶⁶.

4.2 Der GRACE-Score, die DC und deren Kombination im Vergleich

Zusätzlich wurde in dieser Studie der prognostische Wert des GRACE-Scores am gleichen Patientenkollektiv wie die DC untersucht. In früheren Studien^{28, 38, 88} konnte dem GRACE-Score bei Patienten mit einem ACS ein stark signifikanter Vorhersagewert zugeschrieben werden. Die in dieser Studie ermittelte AUC des GRACE-Scores für die Kurzzeitmortalität beträgt 0,788. Dieser Wert liegt nur leicht unter den Ergebnissen aus früheren Studien^{28, 89} mit größeren Patientenkollektiven. Sie kamen auf eine AUC zwischen 0,79 und 0,83. Die geringe Differenz zwischen den AUC-Werten dieser Studie und den früheren Studien beruht vermutlich auf den unterschiedlichen Patientenkollektiven. Das Patientenkollektiv der ursprünglichen Studien zum GRACE-Score^{28, 89} war deutlich enger gefasst als das Kollektiv der vorliegenden Studie. In diesen Studien erfolgte der Einschluss ausschließlich bei einem ACS. Andere Ursachen thorakaler Beschwerden wurden explizit ausgeschlossen. In der vorliegenden Studie wurde der Einschluss von Patienten, um eine konkretere medizinische Beurteilung nicht vorwegzunehmen, mit dem Begriff „thorakale Beschwerden“ deutlich weiter gefasst. Dadurch war bei der Hälfte der Patienten kein ACS ursächlich und eine Reduktion des Vorhersagewertes des GRACE-Scores ist somit erklärbar. Im Umkehrschluss ist die ebenfalls beschriebene hohe

Vorhersagekraft der DC bei diesem weiter gefassten Patientenkollektiv noch bedeutender einzuschätzen.

Der Vergleich der DC mit dem GRACE-Score zeigt, dass sich die DC durchaus mit dem GRACE-Score messen kann. Die AUC der DC liegt mit 0,004 nur unbedeutend unter der des etablierten GRACE-Scores. Daraus lässt sich schließen, dass die deutlich einfacher zu bestimmende DC in der Vorhersage der Kurzzeitmortalität von Patienten mit thorakalen Beschwerden keinen wesentlichen Nachteil gegenüber dem mit mehr Aufwand verbundenem GRACE-Score aufweist.

Die Kombination des GRACE-Scores mit der DC erbrachte eine Erhöhung der AUC auf 0,825. Diese Vergrößerung der Fläche entspricht bei einem cNRI von 0,593 ($p < 0,01$) einer signifikanten Verbesserung. Damit konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die Kombination der DC mit dem GRACE-Score die Vorhersage der Kurzzeitmortalität, im Gegensatz zum alleinigen GRACE-Score, nochmals deutlich verbessert.

Mit den Ergebnissen dieser Studie konnte nicht nur der Nachweis erbracht werden, dass die DC bei Patienten mit thorakalen Beschwerden ein aussagekräftiger Risikoparameter ist, sondern zusätzlich die Kombination des GRACE-Scores mit der DC eine signifikante Verbesserung der Risikostratifikation darstellt. Dadurch konnten die Ziele der vorliegenden Arbeit erreicht und die aufgestellten Hypothesen ebenfalls bestätigt werden.

4.3 Klinischer Nutzen

Durch die Kombination der DC mit dem GRACE-Score als Risikoparameter wäre im klinischen Alltag das Erkennen von Risikopatienten, unter allen Patienten mit thorakalen Beschwerden, vereinfacht und dadurch eine schnellere und gezieltere Behandlung gerade dieser kritischen Patienten möglich.

Wichtige Ansatzpunkte für den klinischen Nutzen der vorliegenden Studie finden sich in den Leitlinien der ESC von 2015¹⁵. In diesen ESC-Leitlinien ist der GRACE-Score mitentscheidend für die weitere Behandlung von Patienten mit ACS-Verdacht. Bei ACS-verdächtigen Patienten mit einem GRACE-Score unter 140 Punkten, ohne fortbestehende Schmerzen, mit normwertigen Troponinwerten und nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen, erfolgt die Einstufung der Patienten in die niedrige Risikogruppe¹⁵. Bei dieser beschriebenen Konstellation empfehlen die aktuellen ESC-Leitlinien die Entlassung des Patienten. Andererseits raten die ESC-Leitlinien unter anderem anhand eines GRACE-Scores von über 140 Punkten zu einer frühen invasiven Behandlung innerhalb von 24 Stunden¹⁵. Im Wissen um diese Diskrepanz der Behandlungsstrategien in Abhängigkeit des jeweiligen GRACE-Scores, zeigt sich der Nutzen einer möglichst zuverlässigen Risikoabschätzung deutlich. Die in dieser Studie untersuchte Verbesserung der Risikostratifizierung könnte ihren Beitrag leisten, um betroffene Patienten genauer den möglichen Behandlungsalternativen zuzuteilen. Diese Verbesserung könnte sich nicht nur positiv auf das Überleben der Patienten auswirken, sondern auch helfen vorhandene personelle und materielle Ressourcen effektiver einzusetzen. Des Weiteren könnte dadurch bei Patienten mit niedrigem Risiko überflüssige invasive oder kostenintensive Diagnostik und gegebenenfalls sogar unnötige Therapien vermieden werden.

In weiterführenden prospektiven Studien könnte die DC als zusätzlicher Risikoparameter in die Behandlungsentscheidung miteinbezogen werden und so der Einfluss der DC auf die Verminderung der Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten weiter überprüft werden. Einen solchen möglichen Einfluss auf eine Therapie wird von Bauer et al. (2006)⁴⁷ beschrieben. Ihre Studie zeigt eine signifikante Verbesserung der Prädiktion der Mortalität nach einem Myokardinfarkt durch die Bestimmung der DC gegenüber der LVEF. Sie stellen die Möglichkeit dar, dass die DC oder andere HRV Parameter bei der Therapieentscheidung zur Implantation eines Defibrillators berücksichtigt werden könnten. Die zusätzlich identifizierten Hochrisikopatienten mit erhaltener LVEF würden dann ebenfalls, wie in den aktuellen Guidelines⁹⁰ für Hochrisikopatienten

empfohlen, einer solchen Implantation zugeführt und könnten von der, für diese Patientengruppe nachgewiesenen, erheblichen Reduktion der Mortalität^{91, 92} profitieren. Des Weiteren könnten eventuell unnötige Implantationen verhindert werden⁹³. Trotz allem hat auch hier die HRV, ebenso wie bei den zahlreichen anderen genannten Anwendungsmöglichkeiten, noch keinen festen Einzug in den klinischen Alltag finden können.

Bei dem in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Ansatz zur Risikoprädiktion mittels der DC könnte, im Gegensatz zu den bisherigen Ansätzen, die klinische Anwendung höchstwahrscheinlich eher gelingen. Ein wichtiges Argument dafür ist der vorhandene Bedarf an einer sicheren Risikoprädiktion in den immer häufiger überfüllten Notaufnahmen. Zudem ist die schnelle Verfügbarkeit der DC ohne zusätzlichen Zeitaufwand ein großer Vorteil. Nach dem Anschließen des Patienten an einen EKG-Monitor wäre eine automatische Berechnung der DC und eine Risikobewertung durch einen Computer innerhalb weniger Minuten möglich. Diese Möglichkeit der automatisierten Berechnung macht eine klinische Nutzung durchaus wahrscheinlicher. Aber nicht nur in der automatisierten Berechnung liegt der Vorteil gegenüber anderen HRV- Parametern, sondern auch im Zeitgewinn. Bisher benötigen andere Parameter für eine zuverlässige Aussage deutlich längere EKG-Aufzeichnungszeiten und können somit innerhalb weniger Minuten keine guten Ergebnisse liefern⁵⁰. Anders bei der DC, hier hätte der behandelnde Arzt noch in der Akutsituation einen Nutzen aus der erhobenen Risikostratifikation und könnte die weitere Diagnostik und Ersttherapie unter Berücksichtigung der klinischen Symptomkonstellation an dieser ausrichten. Das macht diese Risikostratifikation für den im Notfall unter hohem Zeitdruck stehenden Arzt deutlich attraktiver, als eine die nur zur späteren Einschätzung der Patienten bezüglich notwendiger Anschlusstherapien und Nachsorgeuntersuchungen dient.

Des Weiteren sollte laut Granger et al. (2003)²⁸, um klinische Veränderungen zu detektieren, eine gute Risikostratifizierung am besten stetig möglich sein²⁸. Bei einer routinemäßigen Monitorüberwachung in den Notaufnahmen wäre, durch die in dieser Studie verwendete Risikostratifizierung mittels DC anhand von kurzen EKG-Aufzeichnungen, sogar eine Verlaufsdarstellung der HRV durch

wiederholte automatisierte Messungen möglich und es wäre dadurch eventuell eine Änderung des Mortalitätsrisikos des Patienten zu erfassen.

Allerdings hängt der Einzug der DC als Risikoparameter in den klinischen Alltag noch von der Durchführung und den Ergebnissen von Folgestudien ab. Außerdem stellt die für die klinische Anwendung notwendige flächenhafte Implementierung der Software zur Berechnung der DC in die Computer der Notaufnahmen eine Hürde dar.

Eine genaue Risikoabschätzung ist allerdings nicht nur im klinischen Setting wichtig. Gerade auch im präklinischen und niedergelassenen Bereich ist eine genaue Risikoabschätzung elementar. Hier erfolgt, genauso wie in der Klinik, die Entscheidung, ob dem Patient weitere Diagnostik oder Therapien zugeführt werden muss oder nicht. Doch die diagnostischen Möglichkeiten sind präklinisch meist deutlich begrenzt. Oft können z.B. keine zeitnahen Laborwerte erhoben werden³⁴. Damit wird die Risikoeinschätzung der Patienten erschwert und viele Scores, wie der GRACE-Score, können erst gar nicht erhoben werden. Deshalb könnte die untersucherunabhängige Risikoeinschätzung mit Hilfe eines kurzen EKGs und der daraus berechneten DC im präklinischen und niedergelassenen Bereich einen ebenso großen Nutzen aufweisen wie im klinischen Setting.

Auch aus Sicht der Patienten ergeben sich noch zusätzliche Vorteile. Gerade bei weniger akut gefährdeten Patienten und weniger harten Indikationen zu invasiven Therapien spielt die Mitbestimmung der Patienten eine große Rolle. Hier kommt der Beratung der Patienten durch den behandelnden Arzt eine besondere Bedeutung zu. Eine verbesserte Risikobewertung könnte dem Arzt helfen, den Gesundheitszustand des Patienten sicherer einzuschätzen und diesen seinem Patienten besser zu vermitteln. Zudem stellt eine Risikoeinschätzung, die in gewissen Zahlen ausgedrückt wird, für viele Patienten eine weniger abstrakte Sache dar und ihnen wird die Selbstbewertung ihres Krankheitszustandes vereinfacht. Dadurch erhält der einzelne Patient die Möglichkeit zusammen mit seinem Arzt verschiedenen Therapieoptionen zu besprechen und seine informierte Zustimmung sicherer abgeben zu können.

4.4 Limitationen der Studie

Zur besseren Einschätzung und Kontrolle der Ergebnisse dieser Studie sollte eine zweite und von dieser Studie unabhängige Validierung durchgeführt werden.

Außerdem muss, um eine Aussage über die Risikoeinschätzung durch die DC bei Patienten anderer Nationen und über das deutsche Gesundheitssystem hinaus treffen zu können, der Vorhersagewert auch in anderen Ländern und Kontinenten getestet werden.

Wie bei jeder Studie sollten der Endpunkt und das Studienkollektiv kritisch betrachtet werden. Der Endpunkt der Studie ist mit dem Tod eines Studienteilnehmers eindeutig definiert. Die in dieser Studie verwendete Stichprobengröße von 1821 Patienten lässt durchaus zuverlässige Aussage zu. Eine größere Anzahl an Patienten würde jedoch eine noch gefestigtere Aussage ermöglichen. Um den Vorhersagewert des GRACE-Scores unter anderem hinsichtlich der Mortalität zu untersuchen, wurden weit umfangreichere Studien mit über 11000 Patienten mit ACS durchgeführt^{26, 28, 88}. Da im Gegensatz zum GRACE-Score eine retrospektive Beurteilung der DC aufgrund fehlender EKG-Aufzeichnungen jedoch nicht möglich ist, können über Jahre angesammelte Kollektive, wie die dieser Studie, nicht nachträglich auf ihre DC untersucht werden. In kleineren Studienkollektiven könnte das Problem auftreten, dass bestimmte Untergruppen unterrepräsentiert sind und die getroffene allgemeine Aussage der Studie für eine einzelne Untergruppe dadurch nicht oder nur bedingt zutrifft. In dieser Studie fällt ein Frauenanteil von 38,2% auf, der eine solche Unterrepräsentation darstellen könnte. Da aber in anderen Studien^{18, 28, 85}, mit z.T. weit größerem Studienkollektiven, der Frauenanteil sehr ähnlich ist, kann man eher davon ausgehen, dass Frauen deutlich weniger häufig thorakale Beschwerden oder ein ACS aufweisen als Männer. Für die Repräsentativität des Studienkollektives spricht ebenfalls, dass die Ursachenverteilung der thorakalen Beschwerden in dieser Studie mit der in den Leitlinien der ESC¹⁵ beschriebenen Verteilung weitestgehend übereinstimmt.

Zu bedenken gilt es außerdem, dass der GRACE-Score für Patienten mit einem ACS entwickelt worden ist. Die Studienpopulation dieser Studie wurde mit dem Kriterium der thorakalen Beschwerden etwas weiter gefasst. Das könnte in der Folge zu einer Abnahme der Vorhersagekraft des GRACE-Scores geführt haben. Ein direkter Vergleich mit anderen Studien zum GRACE-Score ist somit nur begrenzt möglich. Aufgrund des Mangels eines speziell für Patienten mit thorakalen Beschwerden entwickelten Scores, erfolgte in dieser Studie der Vergleich mit dem GRACE-Score. Zumal im beschriebenen Setting einer Notaufnahme die Unterscheidung zwischen thorakalen Beschwerden und einem definitiven ACS bei Eintreffen der Patienten meist sowieso nicht möglich ist und somit der GRACE-Score bei der Risikoeinstufung in diesen Situationen zwangsläufig bei allen Patienten mit thorakalen Beschwerden angewendet werden würde.

Weiterhin muss beachtet werden, dass die Berechnung der DC nur bei Patienten mit Sinusrhythmus erfolgen kann. Andere Studien zeigen jedoch, dass gerade ACS-Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Rhythmusstörungen ein erhöhtes Risiko zu versterben haben⁹⁴. Deshalb wäre auch bei Patienten mit Rhythmusstörungen eine Verbesserung der Risikostratifizierung wünschenswert.

Eine weitere Einschränkung der in dieser Studie vorgestellten Methode zur Risikoprädiktion ist, dass die automatische Berechnung bei sehr hoher Artefaktlast in den abgeleiteten EKGs an ihre Grenzen stößt und eine Berechnung unmöglich macht. Da die Patienten aber während der Monitorüberwachung in der Notaufnahme meist liegen und sich nur wenig bewegen, tritt eine so hohe Artefaktlast, dass nicht einmal die benötigte halbe Minute zur Verfügung steht, sehr selten auf.

Des Weiteren nicht mit eingeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren, weshalb keine Aussage über den Vorhersagewert der DC bei Kindern und Jugendlichen getroffen werden kann. Eine andere Studie⁹⁵ zur Beurteilung des vegetativen Nervensystems unterstreicht diese Aussage. Diese Studie⁹⁵ nutzte zwar mit der HRT und anderen HRV-Parametern einen etwas anderen Ansatz, jedoch vermuten die Autoren, dass sich das vegetative Nervensystem im

Kindesalter erst noch entwickelt und sich somit von dem eines Erwachsenen unterscheidet⁹⁵. Auch dadurch würden sich die bei Erwachsenen herausgefundenen Gesetzmäßigkeiten der DC und der daraus resultierenden Aussagen wahrscheinlich nicht auf Kinder übertragen lassen.

Ein Vergleich der DC mit anderen von der „Task-Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology“ vorgeschlagenen Risikoparametern der HRV oder mit der HRT konnte in dieser Studie nicht erfolgen⁵⁰. Der Grund dafür, dass diese Vergleiche nicht durchgeführt wurden, liegt darin, dass die automatische Bestimmung dieser Parameter erheblich schwieriger ist und zusätzlich deutlich längere EKG-Aufzeichnungen zur Berechnung notwendig wären. Allerdings zeigt die DC, wie schon eingangs beschrieben, in den durchgeführten Vergleichsstudien^{47, 55} mit anderen Parametern vergleichbare oder sogar bessere Vorhersagewerte.

Eine weitere Einschränkung ist, dass die DC jeweils nur bei Aufnahme in das Krankenhaus beurteilt wurde. Offen bleibt, ob der Vorhersagewert der DC für die 30-Tage-Mortalität bei Entlassung nicht signifikanter wäre als bei Aufnahme. Zudem wäre vielleicht eine Verbesserung der Risikobewertung durch die Hinzunahme der LVEF zum GRACE-Score und der DC möglich. Da die LVEF aber in der Notaufnahme der medizinischen Klinik nicht routinemäßig erhoben und dokumentiert wurde, konnte diese in der Studie nicht betrachtet werden.

Ohne die physiologischen Vorgänge, die zur HRV beitragen, komplett zu verstehen, kann auch der Einfluss von nicht betrachteten Faktoren nur eingeschränkt eingeschätzt werden. Die vielen früheren Studien zur HRV mit ähnlichen Ergebnissen machen einen solchen verfälschenden Einfluss allerdings eher unwahrscheinlich. Einflussfaktoren auf die HRV sind z.B. eine Bradykardie oder Medikamente die auf den Sinusknoten wirken^{51, 96}. Der Einfluss von Beta-Blockern wurde statistisch geprüft und konnte in dieser Studie als nicht relevant ausgeschlossen werden. Das Vertrauen in die erhaltenen Ergebnisse wird durch die oben erwähnten zahlreichen Studien, die die beschriebenen Zusammenhänge zwischen HRV und dem vegetativen Nervensystem sowie den

prognostischen Wert verschiedenster Parameter der HRV aufzeigen, zusätzlich bestärkt⁵¹.

Abschließend muss beachtet werden, dass durch diese rein beobachtende Studie zwar unbeeinflusste Ergebnisse zur Risikobewertung geliefert werden konnten, aber eine Aussage, ob eine Behandlung beruhend auf dieser Risikobewertung ein besseres Resultat verspricht, kann nicht abgeleitet werden. Dazu muss in zukünftigen Studien erst noch untersucht werden, inwiefern die Patienten von einer Behandlung basierend auf dieser verbesserten Risikostratifizierung profitieren.

Trotz der genannten Einschränkungen konnten in dieser Studie belastbare Daten geliefert werden, um eine deutliche Verbesserung der Risikobewertung durch die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität, hinsichtlich der Kurzzeitmortalität bei Patienten mit thorakalen Beschwerden in der Notaufnahme, nachzuweisen. Die verwendete automatische Berechnung der DC ermöglicht zudem eine deutlich einfachere klinische Anwendung. Zukünftig könnte deshalb die Herzfrequenzvariabilität in der Notfallbehandlung mit in Betracht gezogen werden.

4.5 Ausblick in die weitere Zukunft

Durch die hier verwendete Methode der HRV-Berechnung wäre es möglich, dass sogar im privaten Haushalt jeder selbst seine HRV bestimmt. Ein einfacher Brustgurt, Ohrklipp oder eine modifizierte Uhr zur Herzfrequenz- bzw. Pulsbestimmung würde ausreichen, um die R-Zacken-Intervalle aufzunehmen. Eine ähnliche Software, wie die die in dieser Studie verwendet wurde, könnte die R-Zacken-Intervalle detektieren und die DC berechnen. Durch die so erhaltene Herzfrequenzvariabilität könnte ein Einblick in das vegetative Nervensystem und somit in den eigenen aktuellen Gesundheitszustand möglich werden. Allerdings müsste man erst noch untersuchen, bei welchen Werten welche Empfehlungen

ausgesprochen werden könnten. Die Vorstellung bei einem Arzt sollte dies nicht ersetzen, sondern vielmehr im Sinne eines präventiven Ansatzes fördern. Außerdem könnte die Messung der HRV als Ergänzung zum klinischen Gesamtbild des Patienten dienen.

Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet für die HRV stellt die Erfolgskontrolle von Therapien dar. Hier wäre denkbar, dass nach oder während einer Therapie die HRV Auskunft darüber gibt, ob diese Art der Therapie dem Patienten einen Vorteil verspricht oder nicht. Weiterführend wäre eine Verbesserung der HRV als therapeutisches Ziel denkbar. Diese Möglichkeiten wurden von Routhledge et al. (2002)⁹⁷ ausführlich diskutiert. Sie kamen zu dem Schluss, dass nach bisherigem Wissen- und Studienstand noch nicht davon ausgegangen werden kann, dass eine therapiebedingte Verbesserung der HRV eine wirksame Behandlung darstellt. Tatsache sei allerdings, dass eine Verbesserung der HRV durch therapeutische Übungen möglich ist. Trotzdem sei zur Verwendung der HRV als therapeutisches Ziel eine nachgewiesene Erklärung des Zusammenhangs zwischen dem vegetativen Nervensystem und den abgeleiteten Prognosen erforderlich.

Auf jeden Fall sollte die DC in der Zukunft weiter untersucht und ihr Nutzen auch für weitere Krankheitsbilder getestet werden. Mit der hier verwendeten Methode zur Bestimmung der DC durch kurze EKG-Abschnitte eröffnen sich neue Möglichkeiten für zukünftige Anwendungen. Beispielsweise könnte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus oder einem metabolischen Syndrom die autonome Neuropathie deutlich einfacher und schneller beurteilt werden. Durch die Messung der DC erhalte man womöglich genauere Aussagen über das, von der diabetischen Neuropathie ebenfalls betroffene, vegetative Nervensystem. Anders als bisher könnte dadurch der gesamtheitliche nervale Schaden wahrscheinlich umfassender eingeschätzt und zusätzlich leichter im Verlauf beurteilt werden. Sicher ist, dass die HRV und speziell die DC neue Ansätze in der modernen Medizin ermöglicht und deshalb weitere Studien einen Mehrwert für die zukünftige Medizin versprechen.

5. Zusammenfassung

In Deutschland aber auch in vielen anderen Teilen der Welt nimmt das Patientenaufkommen in den Notaufnahmen stetig zu und führt in Stoßzeiten zu langen Wartezeiten. Deshalb ist eine schnelle und zuverlässige Risikostratifizierung der Patienten für eine korrekte Priorisierung des Behandlungsbedarfs immer wichtiger. Eines der häufigsten Symptome, die Patienten in der Notaufnahme angeben, sind thorakale Beschwerden. Die Ursachen für thorakale Beschwerden sind äußerst vielfältig und unterscheiden sich deutlich in ihrem Risikopotenzial. Dadurch ist eine sichere erste Risikostratifizierung bei Patienten mit thorakalen Beschwerden elementar. Außerdem sollte eine solche Risikostratifizierung für eine sinnvolle klinische Anwendung mit einem einfach zu handhabenden Risikoscore möglichst ohne zusätzlichen Aufwand realisierbar sein.

Ziel dieser Studie ist eine solche Risikostratifizierung für Patienten mit thorakalen Beschwerden im Setting einer Notaufnahme zu ermöglichen. Dazu wurde die sogenannte Dezelerationskapazität (DC) dieser Patienten untersucht. Sie ist ein Ausdruck für die Entschleunigungsfähigkeit des Herzens und wird anhand der Schwankung der R-Zackenabstände mittels EKG-Analyse bestimmt. Die DC ist ein bewährter Parameter der Herzfrequenzvariabilität und gibt sonst Auskunft über die kardiale autonome Funktion des Patienten. Die autonome Funktion steht in Korrelation zur Mortalität und wurde bereits in vielen früheren Studien als Risikoparameter verwendet.

In dieser Studie erfolgte die Berechnung der DC nach einem belastbaren automatisierten Verfahren. Die für die Berechnung benötigte EKG-Aufzeichnungen erfolgte über, in der Notaufnahme routinemäßig angeschlossene, EKG-Überwachungsmonitore. Die Risikostratifizierung anhand der DC wurde in dieser Studie an 1821 Patienten, die zwischen November 2010 und Dezember 2012 in der medizinischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Tübingen vorstellig waren, geprüft. Um einen Vergleich der

Ergebnisse zu ermöglichen, wurde von diesen Patienten zusätzlich der bisher bewährte GRACE-Score berechnet.

Es konnte gezeigt werden, dass die DC mit einer AUC von 0,784 ein starker und zugleich unabhängiger Risikoparameter für die Kurzzeitmortalität ist. Die Risikostratifizierung ist damit durchaus mit der des GRACE-Scores vergleichbar. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass eine Kombination des GRACE-Scores mit der DC einer signifikanten Verbesserung der Risikostratifizierung entspricht.

Schlussendlich konnte somit die Risikostratifizierung der DC bei Patienten mit thorakalen Beschwerden in der Notaufnahme als zuverlässige und unabhängige Methode bestätigt werden. Da sie zudem kostengünstig, in wenigen Minuten leicht verfügbar und somit mit einem deutlich geringeren Aufwand verbunden ist, scheint sie im klinischen Alltag einer Notaufnahme anderen Risikostratifikationen oder Risikoscores überlegen zu sein. Allerdings müssen weitere Studien zukünftig erst noch klären, ob die klinische Anwendung der DC und der daraus resultierenden Behandlungspriorisierung eine Verbesserung der Patientenversorgung nach sich zieht.

6. Literaturverzeichnis

1. Schöpke T and Plappert T. Kennzahlen von Notaufnahmen in Deutschland *Notfall + Rettungsmedizin*. 2011;5/2011:371-378.
2. Brachmann M, Geppert R, Niehues C, Petersen PF and Sobotta R. Die wirtschaftliche Bedeutung der klinischen Notfallversorgung wächst. *Krankenhaus*. 2010;102:736-738.
3. Christ M, Dodt C, Geldner G, Hortmann M, Stadelmeyer U and Wulf H. [Presence and future of emergency medicine in Germany]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010;45:666-71.
4. Pitts SR, Niska RW, Xu J and Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*. 2008:1-38.
5. Fleischmann T. Wege aus der Notaufnahme – wann ambulant, stationär oder intensiv? Grundlage ist eine adäquate Risikostratifikation. *Klinikerzt*. 2009:26-30.
6. Schöpke T, Dodt D, Brachmann M, Schnieder W, Petersen P-F and Böer J. Statusbericht aus deutschen Notaufnahmen - Ergebnisse der DGINA-Mitgliederbefragung 2013. *Notfall Rettungsmedizin*. 2014;17 (8):660-670.
7. Schöpke T. DGINA Mitgliederbefragung 2010. Strukturparameter, Prozesse und Kennzahlen zentraler Notaufnahmen an 43 Krankenhäusern Deutschlands im Jahr 2009. *Deutsche Gesellschaft Interdisziplinäre Notfallaufnahme, Hamburg*. 2010.
8. Kellermann AL and Martinez R. The ER, 50 years on. *The New England journal of medicine*. 2011;364:2278-9.
9. Hoot NR and Aronsky D. Systematic review of emergency department crowding: causes, effects, and solutions. *Annals of emergency medicine*. 2008;52:126-36.
10. Christ M, Grossmann F, Winter D, Bingisser R and Platz E. Modern triage in the emergency department. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:892-8.
11. Richardson DB. Increase in patient mortality at 10 days associated with emergency department overcrowding. *The Medical journal of Australia*. 2006;184:213-6.
12. Richardson LD, Asplin BR and Lowe RA. Emergency department crowding as a health policy issue: past development, future directions. *Annals of emergency medicine*. 2002;40:388-93.
13. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL and Selker HP. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *The New England journal of medicine*. 2000;342:1163-70.
14. Mockel M, Searle J, Muller R, Slagman A, Storchmann H, Oestereich P, Wyrwich W, Ale-Abaei A, Vollert JO, Koch M and Somasundaram R. Chief complaints in medical

emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med.* 2013;20:103-8.

15. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J and Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent STSEotESoC. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal.* 2016;37:267-315.

16. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R, Bierman AS, Eagle KA, Johnston N, Huynh T, Grondin FR, Schenck-Gustafsson K and Yan AT. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *American heart journal.* 2012;163:66-73.

17. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP and Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *The American journal of cardiology.* 2002;90:248-53.

18. Arslanian-Engoren C, Patel A, Fang J, Armstrong D, Kline-Rogers E, Duvernoy CS and Eagle KA. Symptoms of men and women presenting with acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology.* 2006;98:1177-81.

19. Milner KA, Vaccarino V, Arnold AL, Funk M and Goldberg RJ. Gender and age differences in chief complaints of acute myocardial infarction (Worcester Heart Attack Study). *The American journal of cardiology.* 2004;93:606-8.

20. Shin JY, Martin R and Suls J. Meta-analytic evaluation of gender differences and symptom measurement strategies in acute coronary syndromes. *Heart Lung.* 2010;39:283-95.

21. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ, Gore JM, French WJ and Rubison M. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Archives of internal medicine.* 1998;158:981-8.

22. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thayssen P, Sindby E, Hojbjerg S and Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *European heart journal.* 2010;31:684-90.

23. Davis M, Diamond J, Montgomery D, Krishnan S, Eagle K and Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:648-55.

24. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D and Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32:2999-3054.
25. Task Force on the management of ST-segment elevation in acute myocardial infarction. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33:2569-619.
26. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, Sadiq I, Kasper R, Rushton-Mellor SK, Anderson FA and Investigators G. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *The American journal of cardiology*. 2002;90:358-63.
27. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, Krumholz HM and National Cardiovascular Data R. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *Bmj*. 2009;338:b1807.
28. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA and Global Registry of Acute Coronary Events I. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine*. 2003;163:2345-53.
29. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL and Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7:2-8.
30. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omede P, Sciuto F, Presutti DG, Modena MG, Gasparini M, Reed MJ, Sheiban I and Gaita F. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemporary clinical trials*. 2012;33:507-14.
31. 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. *American heart journal*. 2001;141:190-9.
32. Killip T, 3rd and Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *The American journal of cardiology*. 1967;20:457-64.
33. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA and Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003;290:2174-81.

34. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A and Initial management of acute coronary syndromes section C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2015;95:264-77.
35. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C and Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *European heart journal*. 2005;26:865-72.
36. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Deyoung JP, Wong GC, Rose B, Grondin FR, Gallo R, Tan M, Casanova A, Eagle KA, Yan AT and Canadian Global Registry of Acute Coronary Events I. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *American heart journal*. 2009;158:392-9.
37. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C and Fox KA. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2007;100:11-8.
38. Alter DA, Venkatesh V, Chong A and Group SS. Evaluating the performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk-adjustment index across socioeconomic strata among patients discharged from the hospital after acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2006;151:323-31.
39. Cullen L, Greenslade J, Hammett CJ, Brown AF, Chew DP, Bilesky J, Than M, Lamanna A, Ryan K, Chu K and Parsonage WA. Comparison of three risk stratification rules for predicting patients with acute coronary syndrome presenting to an Australian emergency department. *Heart Lung Circ*. 2013;22:844-51.
40. Verrier RL and Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:2-11.
41. Lathrop DA and Spooner PM. On the neural connection. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:841-4.
42. Arora RC, Ardell JL and Armour JA. Cardiac Denervation and Cardiac Function. *Curr Interv Cardiol Rep*. 2000;2:188-195.
43. Eick C, Rizas KD, Meyer-Zurn CS, Grogga-Bada P, Hamm W, Kreth F, Overkamp D, Weyrich P, Gawaz M and Bauer A. Autonomic nervous system activity as risk predictor in the medical emergency department: a prospective cohort study. *Critical care medicine*. 2015;43:1079-86.
44. Olgin JE, Sih HJ, Hanish S, Jayachandran JV, Wu J, Zheng QH, Winkle W, Mulholland GK, Zipes DP and Hutchins G. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98:2608-14.
45. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD and Olgin JE. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation*. 2000;101:1185-91.
46. Chang CM, Wu TJ, Zhou S, Doshi RN, Lee MH, Ohara T, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS and Chen LS. Nerve sprouting and sympathetic

hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation*. 2001;103:22-5.

47. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Makikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schomig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M and Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006;367:1674-81.

48. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE and Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78:969-79.

49. Billman GE, Schwartz PJ and Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation*. 1982;66:874-80.

50. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal*. 1996;17:354-81.

51. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6:245-9.

52. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Muller A, Joeinig A, Stich R, Kiviniemi A, Hnatkova K, Huikuri H, Schomig A, Malik M and Schmidt G. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *European heart journal*. 2009;30:576-83.

53. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr. and Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1987;59:256-62.

54. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D and Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *The Medical journal of Australia*. 1978;2:52-3.

55. Bauer A, Barthel P, Muller A, Ulm K, Huikuri H, Malik M and Schmidt G. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. *Journal of electrocardiology*. 2009;42:597-601.

56. Bigger JT, Jr., Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC and Miller JP. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1988;61:208-15.

57. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W and Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation*. 2003;107:2190-5.

58. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P and Eriksson JW. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate

variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med.* 2003;20:399-405.

59. Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M and Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *The American journal of cardiology.* 2007;100:890-3.

60. Schaeffer BN, Rybczynski M, Sheikzadeh S, Akbulak RO, Moser J, Jularic M, Schreiber D, Daubmann A, Willems S, von Kodolitsch Y and Hoffmann BA. Heart rate turbulence and deceleration capacity for risk prediction of serious arrhythmic events in Marfan syndrome. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:1054-63.

61. Gregoire J, Tuck S, Yamamoto Y and Hughson RL. Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. *Can J Appl Physiol.* 1996;21:455-70.

62. Dixon EM, Kamath MV, McCartney N and Fallen EL. Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. *Cardiovasc Res.* 1992;26:713-9.

63. Shibata M, Moritani T, Miyawaki T, Hayashi T and Nakao K. Exercise prescription based upon cardiac vagal activity for middle-aged obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:1356-62.

64. Ueno LM and Moritani T. Effects of long-term exercise training on cardiac autonomic nervous activities and baroreflex sensitivity. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89:109-14.

65. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Jr. and Schomig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1999;353:1390-6.

66. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Muller A, Oto A, Schneider R, Watanabe M, Wichterle D and Zareba W. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;52:1353-65.

67. Sade E, Aytemir K, Oto A, Nazli N, Ozmen F, Ozkutlu H, Tokgozoglu L, Aksoyek S, Ovunc K, Kabakci G, Ozer N and Kes S. Assessment of heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long-term prognosis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:544-50.

68. Grimm W, Schmidt G, Maisch B, Sharkova J, Muller HH and Christ M. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:819-24.

69. Koyama J, Watanabe J, Yamada A, Koseki Y, Konno Y, Toda S, Shinozaki T, Miura M, Fukuchi M, Ninomiya M, Kagaya Y and Shirato K. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2002;66:902-7.

70. Eick C, Rizas KD, Zuern CS and Bauer A. Automated assessment of cardiac autonomic function by means of deceleration capacity from noisy, nonstationary ECG signals: validation study. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2014;19:122-8.
71. Eick C, Duckheim M, Grogga-Bada P, Klumpp N, Mannes S, Zuern CS, Gawaz M, Rizas KD and Bauer A. Point-of-care testing of cardiac autonomic function for risk assessment in patients with suspected acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2017.
72. Lian J, Wang L and Muessig D. A simple method to detect atrial fibrillation using RR intervals. *The American journal of cardiology.* 2011;107:1494-7.
73. Bauer A, Kantelhardt JW, Bundec A, Barthel P, Schneider R, Malik M and Schmidt G. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A.* 2006;334:423 - 434.
74. Mann HB and Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Statist.* 1947;18:50-60.
75. Pearson K. On the criterion that a given system of derivations 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. *Lond Edinb Dubl Phil Mag.* 1900;50:157-175.
76. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med.* 1978;8:283-98.
77. Hanley JA and McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143:29-36.
78. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *Ann Statist.* 1979;7:1-26.
79. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 1972;34:187-220.
80. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr. and Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med.* 2011;30:11-21.
81. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr. and Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157-72; discussion 207-12.
82. Spruance SL, Reid JE, Grace M and Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2787-92.
83. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A and Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351:478-84.

84. Kleiger RE, Miller JP, Krone RJ and Bigger JT, Jr. The independence of cycle length variability and exercise testing on predicting mortality of patients surviving acute myocardial infarction. The Multicenter Postinfarction Research Group. *The American journal of cardiology*. 1990;65:408-11.
85. Lawesson SS, Alfredsson J, Fredrikson M and Swahn E. A gender perspective on short- and long term mortality in ST-elevation myocardial infarction--a report from the SWEDEHEART register. *Int J Cardiol*. 2013;168:1041-7.
86. Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED, Rogers WJ, Kiefe CI and Canto J. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006. *Archives of internal medicine*. 2009;169:1767-74.
87. Schwab JO, Eichner G, Shlevkov N, Schrickel J, Yang A, Balta O, Lewalter T and Luderitz B. Impact of age and basic heart rate on heart rate turbulence in healthy persons. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28 Suppl 1:S198-201.
88. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr. and Granger CB. 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;333:1091.
89. Lin A, Devlin G, Lee M and Kerr AJ. Performance of the GRACE scores in a New Zealand acute coronary syndrome cohort. *Heart*. 2014;100:1960-6.
90. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, American Association for Thoracic S and Society of Thoracic S. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:e1-62.
91. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW and Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 1996;335:1933-40.
92. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML and Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial III. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2002;346:877-83.

93. Moss AJ and Multicenter Automatic Defibrillator Implantation T. MADIT-II and its implications. *European heart journal*. 2003;24:16-8.
94. Pedersen OD, Abildstrom SZ, Ottesen MM, Rask-Madsen C, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C and Investigators TS. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2006;27:290-5.
95. Kowalewski M, Alifier M, Bochen D and Urban M. Heart rate turbulence in children--age and heart rate relationships. *Pediatr Res*. 2007;62:710-4.
96. Rocchetti M, Malfatto G, Lombardi F and Zaza A. Role of the input/output relation of sinoatrial myocytes in cholinergic modulation of heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:522-30.
97. Routledge HC, Chowdhary S and Townend JN. Heart rate variability--a therapeutic target? *J Clin Pharm Ther*. 2002;27:85-92.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde im Universitätsklinikum Tübingen in der kardiologischen Arbeitsgruppe unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. C. Meyer-Zürn durchgeführt. Meine Doktorandentätigkeit in dieser Arbeitsgruppe begann im Juli 2014.

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

Durch mich und die zwei Doktorandinnen Naemi Klumpp und Kathrin Reinhardt erfolgte die Datengewinnung von ca. 6000 Patienten aus dem Krankenhausinformationssystem.

In Zusammenarbeit mit Herrn Dr. C. Eick wurden die EKG-Aufzeichnungen der Patienten mit thorakalen Beschwerden ermittelt, die Dezelerationskapazität und der GRACE-Score berechnet und zusammen mit den restlichen Patientendaten statistisch ausgewertet.

In dem miteinander veröffentlichtem Artikel „Point-of-care testing of cardiac autonomic function for risk assessment in patients with suspected acute coronary syndromes“ mit der gemeinsamen Arbeitsgruppe (C. Eick, M. Duckheim, P. Grogga-Bada, N. Klumpp, C. S. Zürn, M. Gawaz, K.D. Rizas, A. Bauer) und mir als Autoren, wurden die angewendeten Methoden und Teile der Ergebnisse bereits beschrieben.

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbständig verfasst habe. Es wurde von mir keine unerlaubte fremde Hilfe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt. Entlehnungen aus anderen Werken sind als solche kenntlich gemacht.

Tübingen, den _____

Unterschrift Stefan Mannes

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

C. Eick, M. Duckheim, P. Grogga-Bada, N. Klumpp, S. Mannes, C. S. Zürn, M. Gawaz, K.D. Rizas, A. Bauer - Point-of-care testing of cardiac autonomic function for risk assessment in patients with suspected acute coronary syndromes – Clin Res Cardiol – 2017