

**Ein neuer EKG-basierter Risikoparameter zur  
Prädiktion der Kurzzeitmortalität in der medizinischen  
Notaufnahme**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Groga-Bada, Patrick Jules Emmanuel Senami

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

Berichterstatter 1: Privatdozentin Dr. C. Meyer-Zürn

Berichterstatter 2: Professor Dr. C. Burgstahler

**Meiner Ehefrau und meinen Eltern gewidmet**

**Ja, das ist der Stein, der von euch Bauleuten als unbrauchbar verworfen wurde, der nun zum Eckstein geworden ist. (Apostelgeschichte 4 v11)**

## **Inhaltsverzeichnis**

### **I Einleitung**

I.1 Risikostratifizierung in der internistischen Notaufnahme.....	9
I.1.1 Problematik: Steigendes Patientenaufkommen.....	9
I.1.2 Triage-systeme in der Notaufnahme.....	12
I.2 Autonomes Nervensystem.....	13
I.2.1 Aufbau und Funktion des autonomen Nervensystems.....	13
I.2.2 Autonome Dysfunktion.....	16
I.2.3 Messung der autonomen Funktion... ..	17
I.3 Herzfrequenzvariabilität (HRV).....	18
I.3.1 Definition.....	18
I.3.2 Quantifizierung der HRV.....	19
I.3.3 Historische Entwicklung und klinische Bedeutung der HRV.....	22
I.4 Dezelerationskapazität des Herzens (DC).....	25
I.4.1 Definition.....	25
I.4.2 Bedeutung und Anwendung der DC.....	25
I.5 Fragestellung.....	27

### **II Methodische Durchführung**

II.1 Studienpopulation.....	29
II.1.1 Patienteneinschluss.....	29
II.1.2 Endpunkt der Studie.....	29
II.2 Erfassung der DC.....	30
II.2.1 Aufzeichnung des EKG-Rohsignals.....	30
II.2.2 Detektion der R-Zacken im EKG-Rohsignal.....	32
II.2.3 Phase Rectified Signal Averaging und Berechnung der DC.....	35

II.3 Erfassung von anderen Risikofaktoren.....	41
II.3.1 Allgemeine Durchführung.....	41
II.3.2 Berechnung des APACHE II Score.....	41
II.4 Nachbeobachtung der Patienten.....	46
II.5 Statistische Analyse.....	47
<b>III Ergebnisse</b>	
III.1 Allgemeine Ergebnisse.....	48
III.1.1 Patientenkollektiv.....	48
III.1.2 Patientencharakteristika.....	49
III.1.3 Assoziation der Risikoparameter mit dem Endpunkt der Studie...52	
III.1.4 Prognostische Wertigkeit der DC.....	55
III.2 Multivariate Modelle.....	56
III.2.1 Modell 1: DC und physiologische Parameter.....	56
III.2.2 Modell 2: DC und APACHE II Score.....	58
III.2.3 Modell 3: DC und Biomarker.....	59
<b>IV Diskussion.....</b>	<b>60</b>
<b>V Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
<b>VI Literaturverzeichnis.....</b>	<b>69</b>
<b>VII Veröffentlichung.....</b>	<b>73</b>
<b>VIII Erklärungen zum Eigenanteil.....</b>	<b>74</b>
<b>IX Danksagung.....</b>	<b>75</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das autonome Nervensystem.....	15
Abbildung 2: Die Herzfrequenzvariabilität.....	18
Abbildung 3: Verschiedene Artefakte und Störungen bei der EKG-Aufzeichnung in der Notaufnahme.....	24
Abbildung 4: Vernetzung und Archivierung der EKG-Aufzeichnung in der Notaufnahme.....	31
Abbildung 5: Automatisierung der Detektion der R-Zacken im EKG-Rohsignal.....	34
Abbildung 6: Allgemeine Berechnung der Dezelerationskapazität mittels Phase Rectified Signal Averaging in einer 24-Stunden EKG-Aufzeichnung.....	37
Abbildung 7: Phase Rectified Signal Averaging (PRSA)-Signal einer 10- minütigen EKG-Aufzeichnung bei zwei Postinfaktpatienten.....	39
Abbildung 8: Flussdiagramm: Entstehung des Patientenkollektivs.....	48
Abbildung 9: Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurve der DC .....	55

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenfluktuation in der Notaufnahme und Anzahl der Notaufnahmen in den USA von 1991 bis 2009.....	11
Tabelle 2: Zeitbasierte Parameter der Herzfrequenzvariabilität.....	20-21
Tabelle 3: Acute Physiology Score.....	42
Tabelle 4: Chronic Health Score.....	43
Tabelle 5: Patientencharakteristika.....	50-51
Tabelle 6: Statistische Assoziation der Risikoparameter mit der Kombination aus Krankenhausmortalität und 10-Tages-Mortalität.....	53-54
Tabelle 7: Modell 1: DC und physiologische Parameter.....	57
Tabelle 8: Modell 2: DC und APACHE II Score.....	58
Tabelle 9: Modell 3: DC und Biomarker.....	59

## Abkürzungsverzeichnis

ACEP	American College of Emergency Physicians
ANS	Autonomes Nervensystem
APACHE II Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BNP	Brain Natriuretic Peptide
Bpm	Schlag pro Minute (Herzfrequenz)
CPU	Chest Pain Unit
DC	Dezelerationskapazität des Herzens
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPT	Glutamic Pyruvate Transaminase
HRV	Herzfrequenzvariabilität
ICU	Intensiv Care Unit (Intensivstation)
IDI	Integrated Discrimination Improvement
MDRD Formel	Modification of Diet in Renal Disease formula
NA	Notaufnahme
PRSA	Phase-Rectified Signal Averaging
ROC	Receiver-Operator-Characteristics Kurven
RR	RR-Intervall (Schlag zu Schlag im EKG)
SD	Standardabweichung



## **I Einleitung**

### **I.1 Risikostratifizierung in der internistischen Notaufnahme**

#### **I.1.1 Problematik: Steigendes Patientenaufkommen**

Die medizinische Notaufnahme ist eine zentrale Anlaufstelle für Patienten im Krankenhaus. Je nach vorliegender Erkrankung werden die Patienten im Anschluss auf spezialisierte Stationen aufgenommen, ambulant weiterbehandelt oder wieder nach Hause entlassen und an den Hausarzt angebunden. Das Patientenkollektiv beinhaltet sowohl lebensbedrohliche akute Notfälle als auch Patienten, die nur wenig Therapie bedürfen und kurzfristig entlassen werden können. Die internistische Notaufnahme ist heutzutage ein sehr wichtiges Glied der ambulanten und der stationären Behandlung aller Patienten. Seit einigen Jahren wird eine ständig steigende Anzahl an Patienten, die dort medizinisch versorgt werden müssen, beobachtet. Neben der sich veränderten Altersstruktur sind auch sozioökonomische Veränderungen für diesen Trend in der westlichen Welt verantwortlich.

Als illustratives Beispiel für die Zunahme der Behandlungen in der medizinischen Notaufnahme wurden Zahlen aus den USA analysiert. Zwischen 1991 und 2009 hat die Zahl der Behandlungen in den amerikanischen Notaufnahmen um 44% zugenommen und ist von 88 Millionen auf 127 Millionen gestiegen (siehe Tab.1).<sup>1,2</sup>

Diese bedeutsame Zunahme der Patientenbehandlungen innerhalb der internistischen Notaufnahme könnte dazu beitragen, dass das Patientenmanagement an Qualität verliert und Patienten, die auf eine rasche Behandlung angewiesen sind, längere Wartezeiten in Kauf nehmen müssen. Die Patienten, die von längeren Wartezeiten betroffen sind, verlassen zu ca.

10% die Notaufnahme frühzeitig, mit den Folgen weder vom diensthabenden Arzt gesehen worden zu sein noch mit konkreter Diagnose oder Behandlungsmaßnahme weiter angebunden zu werden.<sup>3,4</sup> Zudem ist bekannt, dass eine längere Wartezeit mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist.<sup>3</sup> In einer im Jahr 2011 durchgeführten Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Krankenhausmortalität mit steigender Wartezeit zunimmt. Insbesondere wenn die Wartezeit sechs Stunden oder mehr beträgt, steigt die relative Krankenhausmortalität um 79% an.<sup>3</sup>

Aufgrund des zunehmenden Patientenaufkommens ist es vor allem in Stoßzeiten notwendig, eine schnelle Risikostratifizierung der Patienten vorzunehmen, um die Behandlungsdringlichkeit festzulegen. In den letzten Jahren wurden daher unterschiedliche Triage-Systeme entwickelt und zur Anwendung gebracht, da die alleinige Überwachung und Aufzeichnung von Vitalparametern in der medizinischen Notaufnahme oftmals nicht ausreichend ist, um mit ausreichender Sicherheit schwerstkranke Patienten identifizieren zu können.<sup>5,6</sup>

**Tabelle 1: Patientenfluktuation in der Notaufnahme und Anzahl der Notaufnahmen in den USA von 1991 bis 2009 (Modifiziert nach <sup>1,2</sup>)**

Jahr	Besucher in der NA (Millionen)	Besuche in der NA für 1000	Anzahl der Notaufnahmen
1991	88.5	351	5108
1992	90.8	356	5035
1993	92.6	359	4998
1994	90.5	348	4960
1995	94.7	360	4923
1996	93.1	351	4884
1997	92.8	347	4813
1998	94.8	351	4771
1999	99.5	365	4679
2000	103.1	366	4650
2001	106.0	372	4621
2002	110.0	382	4620
2003	111.0	382	4570
2004	112.6	383	4595
2005	114.8	388	4611
2006	118.4	395	4587
2007	120.8	401	4565
2008	123.0	405	4613
2009	127.3	415	4594

Quelle: Avalere Health analysis of American Hospital Association Annual Survey data, 2009, for community hospitals. US Census

Bureau: National and State Population Estimates, July 1, 2009.

Link: <http://www.census.gov/popest/states/tables/NST-EST2009-01.xls>

NA=Notaufnahme

### I.1.2 Triage-Systeme in der Notaufnahme

Auf internationaler Ebene werden häufig folgende Triage-Systeme in den medizinischen Notaufnahmen verwendet:<sup>7</sup>

- die australische Triage-Skala (ATS, Australien/Neuseeland)
- das Manchester-Triage-System (MTS, Großbritannien)
- die kanadische „triage and acuity scale“(CTAS, Kanada)
- der „emergency severity index“ (ESI, USA)

Alle diese Systeme haben als Hauptziel, die Krankenhausmortalität zu reduzieren und alle Phasen der Behandlung und des Krankenhausaufenthaltes zu optimieren.<sup>7</sup>

Man unterscheidet Triage-Systeme mit drei, vier und fünf Dringlichkeitsstufen.<sup>5</sup> Fünfstufige Triage-Systeme zeigten im direkten Vergleich deutlich bessere Ergebnisse als Triage-Systeme mit drei Dringlichkeitsstufen.<sup>5</sup> Im deutschsprachigen Raum wird überwiegend der ESI angewandt,<sup>5</sup> obwohl auch andere Triage-Systeme innerhalb der Notaufnahme Gebrauch finden.<sup>5,8,9</sup> (siehe oben).

Der Begriff „Triage“ bedeutet innerhalb der Notaufnahme die Anwendung von Methoden zur Beurteilung, Bewertung und Abschätzung der Schwere von Erkrankungen oder Traumata innerhalb kürzester Zeit nach dem Eintreffen mit dem Ziel, lebensbedrohliche Notfälle zu identifizieren und eine adäquate Behandlung aller Patienten zu ermöglichen.<sup>5,10</sup>

Ein gutes Triage-System sollte innerhalb von wenigen Minuten leicht und sicher anwendbar und unterscheidungsfähig sein, d.h. jeder Patient soll zuverlässig einer Behandlungspriorität zugeordnet werden können.<sup>7</sup> Die bisherigen Triage-Systeme haben jedoch den Nachteil, dass sie zeit- und personalintensiv sind. Daher werden sie im klinischen Alltag in den deutschen Notaufnahmen bislang nicht flächendeckend eingesetzt.

## **I.2 Autonomes Nervensystem**

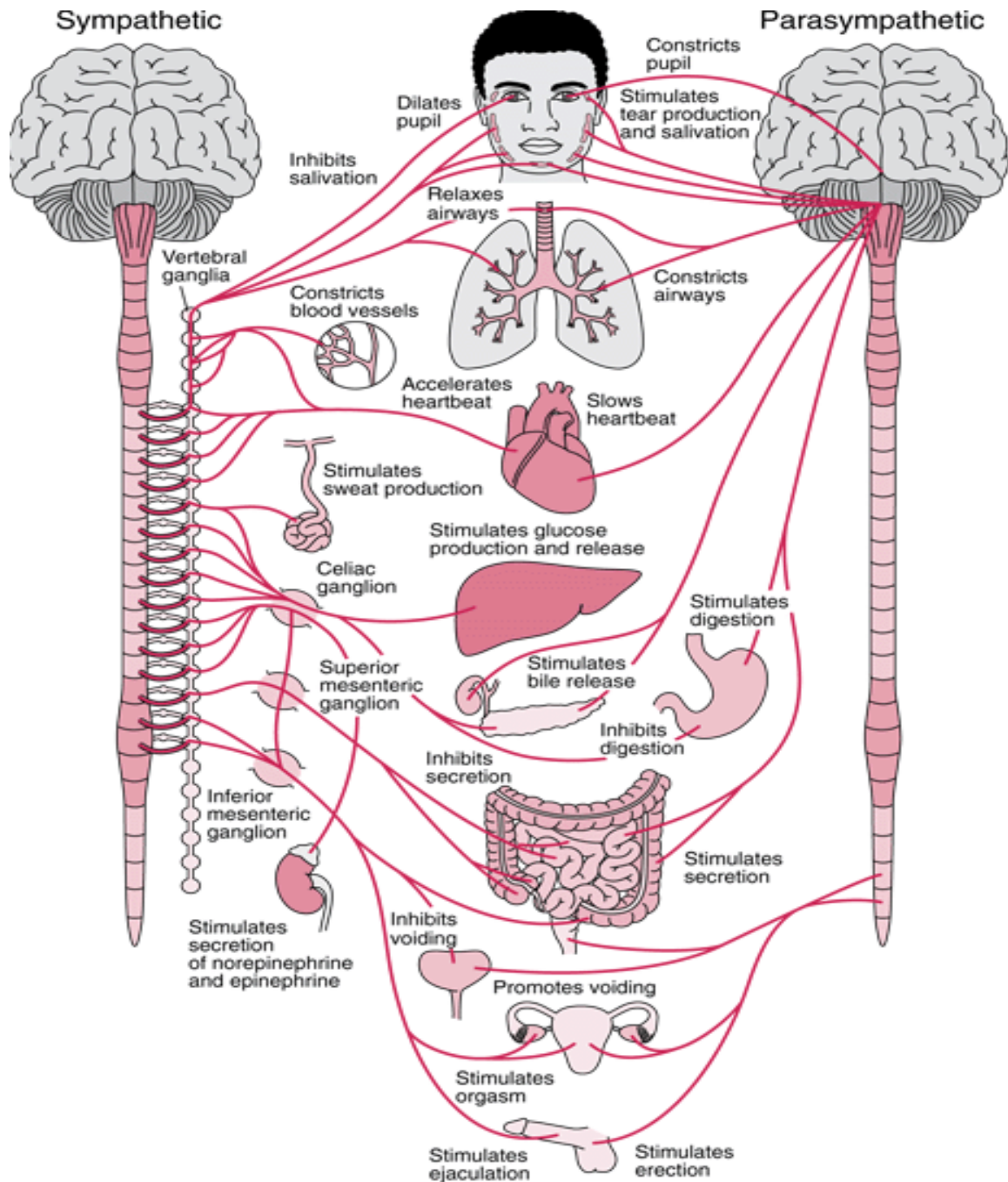
### **I.2.1 Aufbau und Funktion des autonomen Nervensystems**

Das autonome Nervensystem spielt im gesamten Organismus eine übergeordnete Rolle, indem es grundlegende Körperfunktionen reguliert. Die Bezeichnung „autonomes Nervensystem“ nimmt ihren Ursprung in der unwillkürlichen Steuerung dieses Systems. Das autonome Nervensystem interagiert mit allen Organsystemen des gesamten Körpers, ob auf direktem oder indirektem Weg. Es ist beispielsweise für die Regulation der Herzfrequenz, der Atemfrequenz, des Blutdrucks, der Körpertemperatur sowie für die Sekretion von verschiedenen Drüsen mitverantwortlich.

Das System besteht maßgeblich aus zwei Gegenspielern, dem Sympathikus und Parasympathikus. Die meisten inneren Organe werden durch beide dieser sowohl antagonistisch als auch synergistisch arbeitenden Teile des autonomen Nervensystems innerviert. Die Abbildung 1 (siehe unten) zeigt schematisch dargestellt die Auswirkungen des Parasympathikus und des Sympathikus auf die inneren Organe. In Abhängigkeit der Situation wird entweder überwiegend der Sympathikus oder der Parasympathikus aktiviert. Stresssituationen führen zur Steigerung des Sympathikotonus, um die Leistung des Organismus zu steigern (sog. „fight or flight“-Phänomen). Im Rahmen ruhiger und entspannter Situationen wird der Parasympathikus aktiviert (sog. „feed or breed“-Phänomen).

Die neuronale Steuerung erfolgt über zwei Neurone: ein prä- und ein postganglionäres Neuron. Die präganglionären Neurone befinden sich innerhalb des Zentralnervensystems (Gehirn und Rückenmark) im Gegensatz zu den postganglionären Neuronen, die unmittelbar in den Zielorganen, die zu versorgen sind, verlaufen. Als Ganglion wird ein Bündel aus Nervenzellen außerhalb des Zentralnervensystems bezeichnet. Die Neurotransmitter, die das neuronale Signal weiterleiten unterscheiden sich in Abhängigkeit des jeweiligen

Systems. Im sympathischen Nervensystem ist Acetylcholin im präganglionären Bereich als Neurotransmitter zu finden. Noradrenalin und Adrenalin finden sich im postganglionären Bereich. Im Gegensatz zum sympathischen Nervensystem, findet sich im parasympathischen Nervensystem der Neurotransmitter Acetylcholin sowohl für den präganglionären Bereich (nikotinerge Rezeptoren) als auch für den postganglionären Bereich (muskarinerge Rezeptoren). Die Neurone, die Acetylcholin freisetzen, werden als cholinerg bezeichnet, diejenige, die Katecholamine (Adrenalin oder Noradrenalin) freisetzen werden adrenerg genannt. Die postganglionären sympathischen Neurone besitzen verschiedene adrenerge Rezeptoren ( $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2-,  $\beta$ 3-Rezeptoren). Die inneren Organe, die sympathisch innerviert werden, enthalten in der Regel sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren. Diese Rezeptoren haben meist antagonistische Auswirkungen. Zum Beispiel bewirken die  $\alpha$ 1-Rezeptoren eine Vasokonstriktion der glatten Muskulatur in den Blutgefäßen und die  $\beta$ 2-Rezeptoren im Gegensatz eine Vasodilatation. In den Herzkranzarterien führen die  $\alpha$ 1-Rezeptoren eine Vasokonstriktion herbei während die  $\beta$ -Rezeptoren eine Vasodilatation hervorrufen. Die Herzmuskulatur enthält zum größten Teil  $\beta$ 1-adrenerge Rezeptoren, deren Aktivierung eine Zunahme der Herzfrequenz sowie der Herzkontraktionskraft bewirkt.



**Abbildung 1: Das autonome Nervensystem**

Quelle: merckmanuals.com Online

Abb.1 stellt die Vernetzung des autonomen Nervensystems mit seinen parasympathischen und sympathischen Fasern dar.

## **I.2.2 Autonome Dysfunktion**

Der Gleichgewichtszustand zwischen Parasympathikus und Sympathikus innerhalb des autonomen Nervensystems liefert wertvolle Informationen über den allgemeinen Gesundheitszustand des Gesamtorganismus. Eine Störung des vegetativen Nervensystems zeigt sich in einem Verlust des Gleichgewichts zwischen den beiden Gegenspielern.

Eine Fehlfunktion oder Störung des autonomen Nervensystems kann jedes Organ innerhalb des Systems betreffen sowie in Abhängigkeit der Ausprägung eine Auswirkung auf das Gesamtsystem haben. Eine autonome Dysfunktion auf kardialer Ebene kann zum Beispiel zu Herzrhythmusstörungen beitragen oder eine Störung der adrenergen Rezeptoren der Blutgefäße zu einer arteriellen Hypertonie führen.

Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen, die eine sogenannte „schwere autonome Dysfunktion“ aufweisen, wurden in vergangenen Studien als Hochrisiko-Patienten eingestuft.<sup>11</sup> Es wurde beispielsweise im Rahmen der ISAR-Risk-Studie, welche die prognostische Auswirkung einer schweren autonomen Dysfunktion bei Postinfarktpatienten untersuchte, gezeigt, dass die fünf-Jahres-Mortalität für Patienten mit schwerer autonomer Dysfunktion im Vergleich zu Patienten mit regelrechter autonomer Funktion massiv erhöht war (39,9% im Vergleich zu 7,8%).<sup>12,13</sup> Einige klinische und experimentelle Studien haben die kardioprotektive Rolle der vagalen Aktivität, d.h. die positive Wirkung des Parasympathikus auf das Herz, gezeigt.<sup>14-17</sup> In einer Studie unmittelbar nach Myokardinfarkt wurde gezeigt, dass Patienten mit regelrechter Dezelerationskapazität (deceleration capacity, DC) des Herzens, welche ein Maß für die Güte des Parasympathikus darstellt, mit einem signifikant niedrigeren Mortalitätsrisiko behaftet sind als Patienten mit eingeschränkter DC.

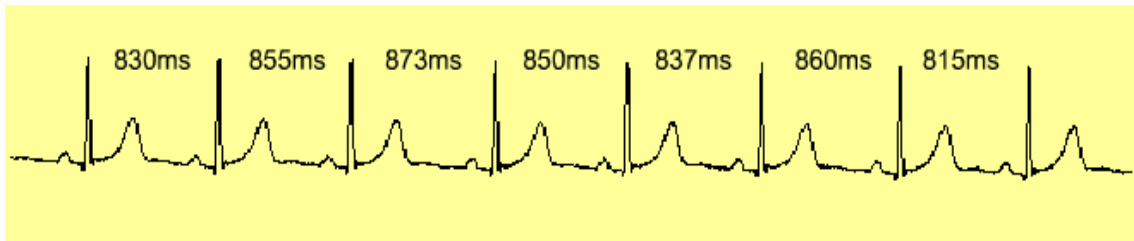


### **I.2.3 Messung der autonomen Funktion**

Durch nicht-invasiv abgeleitete Biosignale wie zum Beispiel dem Blutdruck, der Herzfrequenz und der Atemfrequenz sowie der Kopplung dieser Signale untereinander lassen sich relevante Informationen bezüglich des Funktionszustands des autonomen Nervensystems ermitteln und ableiten. Herzfrequenzschwingungen in Langzeit-EKG-Aufzeichnungen entsprechen dabei physiologischen Prozessen des vegetativen Systems.

## I.3 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

### I.3.1 Definition



#### **Abbildung 2: Die Herzfrequenzvariabilität**

Abb.2 zeigt eine typische Herzfrequenzschwankung im Rahmen einer Herzfrequenzaufzeichnung beim gesunden Probanden. Die Zeiten zwischen den einzelnen Herzaktionen variieren, statt immer gleich lang zu sein.

Die Herzfrequenzvariabilität gibt die Güte der autonomen Funktion des Herzens wieder. Sie beschreibt die Schwankungen der Herzfrequenz über eine bestimmte Zeit durch die Analyse der Abstände zwischen den aufgezeichneten QRS-Komplexen der EKG-Aufzeichnung.<sup>18</sup> Die Variationen der HRV werden entweder über eine längere Zeit mittels Langzeit-Elektrokardiogramm (24 Stunden-EKG) oder über eine kurze Zeit, in der Regel fünf Minuten, aufgezeichnet. Die Abstände zwischen den QRS-Komplexen werden als Schlag-zu-Schlag, RR-Intervalle oder Normal-zu-Normal-Intervalle (NN-Intervalle) bezeichnet. Mehrere Parameter, wie zum Beispiel das Alter, die Atemfrequenz, der Trainingszustand sowie bestimmte Medikamente können die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen und modulieren.<sup>18</sup>

Die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität beruht auf der Bestimmung von autonom regulierten Akzelerationen und Dezelerationen der Herzfrequenz auf der Ebene des Sinusknotens.<sup>14</sup> Die Herzfrequenzvariabilität mit seinen

Akzelerationen und Dezelerationen ermöglicht eine Beurteilung sowohl der kardialen Komponente des autonomen Nervensystems als auch des gesamten autonomen Nervensystems.

### **I.3.2 Quantifizierung der HRV**

Die Herzfrequenzvariabilität lässt sich mittels einer zeitbasierten Methode, einer frequenzbasierten Methode (sogenannte Spektralanalyse) sowie einer Methode der nichtlinearen Analyse quantifizieren.<sup>19</sup>

Die zeitbasierte Methode wird weiterhin in statistische und geometrische Methoden unterteilt. Die statistischen Methoden ermöglichen eine mathematische Berechnung der Normal-zu-Normal Intervalle (NN-Intervalle) sowie Prozentangaben. Die NN-Intervalle lassen sich wie oben genannt aus den QRS-Komplexen in einer Langzeit-EKG-Aufzeichnung bestimmen.<sup>19</sup> Das RR-Intervall zwischen zwei QRS-Komplexen wird im deutschsprachigen Raum auch als NN-Intervall bezeichnet, um eine mögliche Verwechslung mit dem Blutdruck zu vermeiden. (Der Blutdruck wird oft als RR nach Riva-Rocci angegeben). In der zeitbasierten Methode lassen sich die Veränderungen der Herzfrequenz innerhalb eines Zeitraums ermitteln. Es gibt mehrere statistische Größen, die sich aus der zeitbasierten Methode berechnen lassen:

- Die Standardabweichung aller NN-Intervalle, in ms (SDNN -> Standard deviation of NN-intervals, spielt eine wichtige Rolle als Größe für die Gesamtvariabilität der HRV).
- Die Standardabweichung des Mittelwertes aller NN-Intervalle innerhalb eines Fensters von fünf Minuten im Rahmen einer Langzeitaufzeichnung, in ms (SDANN-> Standard deviation of the average NN-intervals, spielt eine wichtige Rolle als Größe für die Kurz- (fünf Minuten) und Langzeitvariabilität (24 Stunden) der HRV).

- Der Mittelwert der Standardabweichung aller normalen NN-Intervalle über einen Zeitraum von fünf Minuten aus einem Langzeit-EKG, am besten 24 Stunden (SDNN-Index in ms).

Tabelle 2 listet die Größen der zeitbezogenen Methode auf (siehe unten).

Die geometrische Methode erlaubt die Bewertung der HRV anhand von geometrischen Formen. Es kommen zum Beispiel dreieckförmige Figuren von NN-Intervallen, Balkendiagramme der NN-Intervalle zum Einsatz. <sup>20</sup>

**Tabelle 2: Zeitbasierte Parameter der Herzfrequenzvariabilität**

**Statistische Parameter**

RR-Intervall	Abstand zwischen zwei Herzschlägen (Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG)
NN-Intervall	Abstand zwischen zwei Herzschlägen (normal to normal)
SDNN (ms)	Standardabweichung aller NN-Intervalle <b>Abschätzung der gesamten Variabilität</b>
SDANN (ms)	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen fünfminütigen Abschnitten im Rahmen der ganzen Aufzeichnung <b>Abschätzung der HRV über eine kurze und eine längere Zeit</b>
RMSSD (ms)	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen <b>Kurzzeitveränderung der HRV</b>
pNN50 (%)	Prozentsatz aller Intervalle mit 50ms oder mehr Abweichung vom vorausgehenden Intervall <b>Spontane Veränderung der HRV</b>
SDSD (ms)	Standardabweichung der Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
NN50 (k.E.)	Gesamte Anzahl aller Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50ms voneinander in der ganzen Aufzeichnung abweichen

## Geometrische Parameter

HRV-Triangular-Index (k.E.)	Integral der Dichteverteilung Quotient aus der absoluten Anzahl der NN-Intervalle und aus der Anzahl der modalen NN-Intervalle
TINN (ms)	Triangular Interpolation of NN interval histogram Länge der Basis des minimalen quadratischen Unterschiedes der triangulären Interpolation für den höchsten Wert des Histogramms aller NN-Intervalle

Modifiziert nach <sup>18</sup>, (nach <sup>21-24</sup>)

Modifiziert nach 002/042-S2k-Leitnie: Nutzung der Herzschlagfrequenz und der HRV in der Arbeitsmedizin  
und Arbeitswissenschaft

k.E= keine Einheit

Im Rahmen der frequenzbasierten Methode lassen sich die Veränderungen der Herzfrequenz innerhalb einer Frequenzdomäne untersuchen. Frequenzanalysen werden häufig mit Hilfe eines Verfahrens, der „Fast-Fournier-Transformation“ (FFT) durchgeführt.<sup>18</sup> Die FFT ist ein mathematisches Verfahren, welches in der Lage ist, zeitbasierte Herzfrequenzabstände in frequenzbasierte Daten umzuwandeln. Mithilfe der FFT werden alle Schwankungen der NN-Intervalle während einer Spektralanalyse in frequenzabhängige Oszillationen umgewandelt.

Bei der frequenzbasierenden Methode der HRV werden über 24 Stunden mehrere Frequenzbereiche unterschieden:<sup>18</sup>

- „ultraniedrige Frequenz“     **ULF** (ultra low frequency <0,003Hz)
- „sehr niedrige Frequenz“    **VLF** (very low frequency <0,04Hz)
- „niedrige Frequenz“         **LF** (low frequency <0,15Hz)
- „hohe Frequenz“             **HF** (high frequency <0,4Hz)

Der Parasympathikus ist hauptsächlich für den hohen Frequenzbereich verantwortlich, der Sympathikus eher für die niedrigen Frequenzen. Die intermediären Frequenzen werden durch beide Systeme moduliert.<sup>18</sup>

Der LF/HF Quotient entspricht dem Verhältnis zwischen Sympathikus (LF) und Parasympathikus (HF). Aus einer verstärkten Parasympathikus-Aktivität würde ein erniedrigter Quotient resultieren. Der Quotient dient der Beurteilung der Balance zwischen Parasympathikus und Sympathikus.

Die Methode der nichtlinearen Analyse unterscheidet sich von den üblichen Zeit- und Frequenzparametern. Sie dient der Beurteilung qualitativer Aspekte der NN-Intervalle.

### **I.3.3 Historische Entwicklung und klinische Bedeutung der HRV**

Der chinesische Arzt Wang Shu-he beschrieb bereits im 3. Jahrhundert die Wichtigkeit der Herzfrequenzvariabilität. Er beschrieb, dass ein Herzschlag, welcher variabel ist, ein Zeichen der Gesundheit beweisen würde. Er sagte (Zitat): „ Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen eines Spechtes oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.“

1965 wurde zum ersten Mal die klinische Wertigkeit der HRV von Hon und Lee beschrieben.<sup>19,25</sup> Einige Jahre später, 1977, wurde zum ersten Mal von Wolf et al. die Korrelation zwischen der Postinfarkt-Mortalität und einer erniedrigten HRV entdeckt.<sup>19,26</sup>

Seit den 1960er Jahren findet die Analyse der HRV im Kreissaal in der Geburtshilfe bei der Kardiotokographie Anwendung. Im Bereich der Intensivmedizin wird seit den 1970er Jahren zum Patientenmonitoring und zur Überwachung ebenfalls eine Analyse der HRV angewandt.<sup>18</sup>

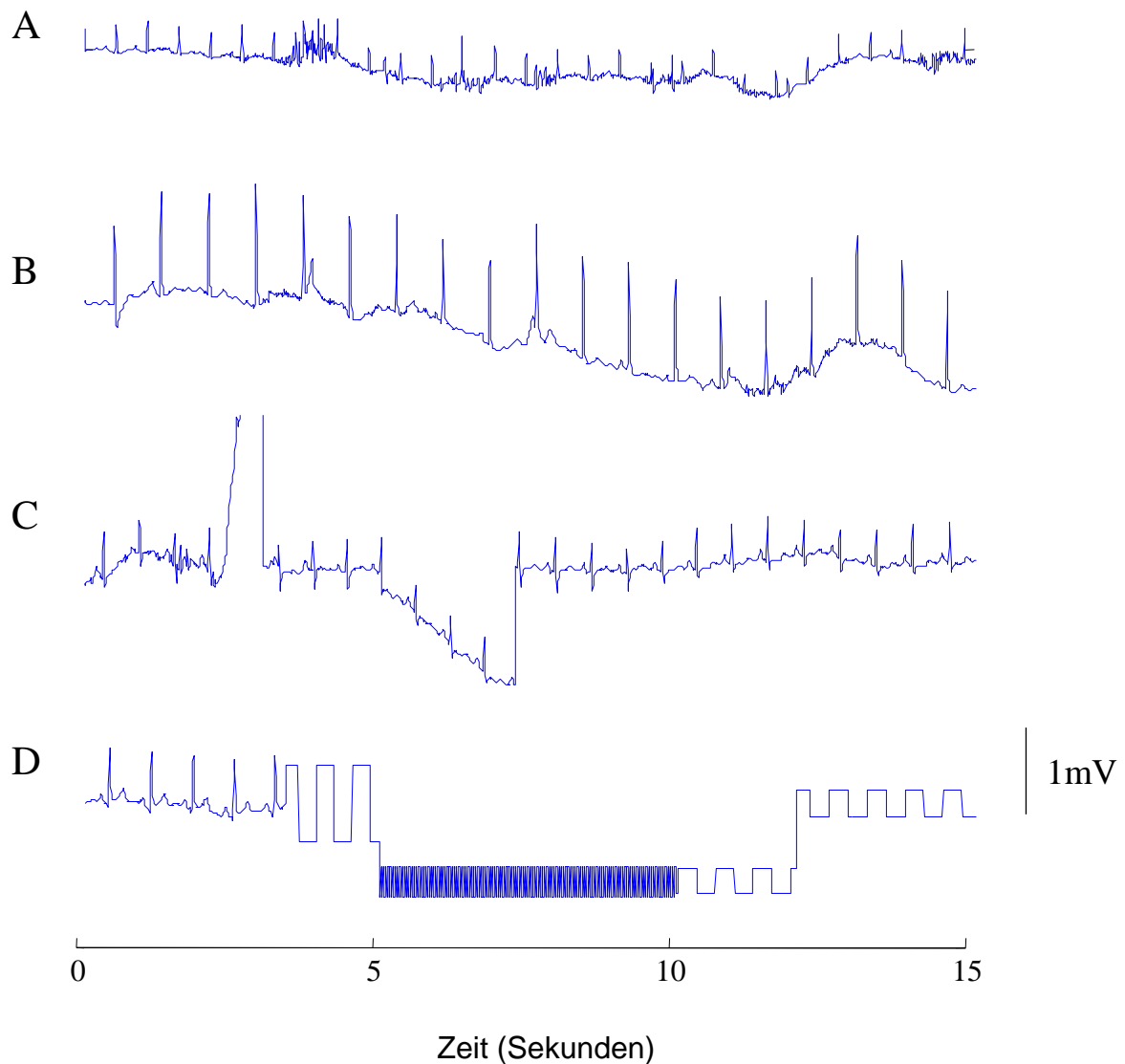
Studien in der Vergangenheit haben gezeigt, dass die Abnahme oder eine Störung der Herzfrequenzvariabilität für die Prognose von diversen Erkrankungen sehr relevant ist. Bei Schlaganfall,<sup>27</sup> Lungenversagen oder Lungenerkrankungen,<sup>28</sup> Sepsis und septischem Schock,<sup>29</sup> Herzinfarkt<sup>14,30</sup> und Herzinsuffizienz,<sup>31</sup> Niereninsuffizienz<sup>32</sup> sowie hämorrhagischem Schock<sup>33</sup> konnte dies in verschiedenen Publikationen dargelegt werden.

Unmittelbar nach einem Myokardinfarkt zeigt eine Verminderung der HRV eine gestörte kardiale Funktion des autonomen Nervensystems an und ist mit einer deutlich eingeschränkten Prognose vergesellschaftet. Die linksventrikuläre Dysfunktion, ebenfalls ein starker Prädiktor für die Mortalität nach Myokardinfarkt, korreliert mit dieser Verminderung der Herzfrequenzvariabilität.

18

Auch Patienten mit Linksherzinsuffizienz weisen oftmals eine Abnahme der HRV auf, was auch mit einer eingeschränkten Prognose assoziiert ist. Mit Hilfe von körperlichem Training war es in einer Studie möglich, zur Verbesserung der HRV beizutragen.<sup>18</sup>

Die Aufzeichnung der HRV erfolgt über EKG-Ableitungen. Leider müssen jedoch bei der Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität Artefakte und technische Störungen der EKG-Aufzeichnung beachtet werden, welche normalerweise eine manuelle Nachbearbeitung der Aufzeichnungen notwendig machen.<sup>18</sup>



Eick et al.

**Abbildung 3: Verschiedene Artefakte und Störungen bei der EKG-Aufzeichnung in der Notaufnahme**

Abb.3 zeigt die typischen Probleme im Rahmen der EKG-Aufzeichnung beim Notaufnahmepatient. <sup>34</sup>

A stellt Artefakte dar, welche durch muskuläre Aktivität erzeugt werden.<sup>34</sup>

B und C zeigen typische Artefakte bei falschem Bekleben der Elektroden sowie fehlerhafter EKG-Ableitung.<sup>34</sup>

D stellt Artefakte dar, die durch Signalabbruch verursacht worden sind.<sup>34</sup>



## **I.4 Dezelerationskapazität des Herzens (DC)**

### **I.4.1 Definition**

Die DC des Herzens ist ein in den letzten Jahren neu entwickelter Parameter der HRV, welcher aus Langzeit-EKG Aufzeichnungen variabler Länge berechnet werden kann. Die DC dient der Quantifizierung der Modulationen der Herzfrequenz, die an Dezelerationsprozessen beteiligt sind.<sup>13</sup> Unter Dezelerationsprozessen versteht man jede Verlangsamung des Herzschlags in einer Zeitserie.

Die DC des Herzens ist in der Lage, die vagale autonome Funktion abzubilden, weil der Parasympathikus überwiegend eine Entschleunigung der Herzfrequenz bewirkt.<sup>13</sup>

Die DC wird mittels eines neuen mathematischen Algorithmus der Signalverarbeitung, der sogenannten Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA)-Methode bestimmt.<sup>35</sup> Die PRSA-Methode erlaubt die Quantifizierung quasi-periodischer Verlangsamungen der Herzfrequenz innerhalb kurzfristiger Herzfrequenzverläufe.<sup>35</sup> Außerdem werden die Artefakte und Störgeräusche, die die Bestimmung der DC maskieren, beseitigt.<sup>35</sup> Die DC des Herzens ist robust gegenüber Artefakten und Störungen.

### **I.4.2 Bedeutung und Anwendung der DC**

Die DC ist im Vergleich zu anderen HRV-Parametern weniger anfällig für auftretende Artefakte und Störungen während der Aufzeichnung. So ist die DC valide vollautomatisiert berechenbar, d.h. ohne vorhergehende manuelle Nachbearbeitung des EKGs.<sup>34</sup>

Wird die PRSA-Methode auf RR-Intervalle angewandt, lässt sich die gesamte vagale Aktivität durch die quasiperiodischen Verlangsamungen einschätzen.<sup>35</sup>

Die PRSA zeigt allgemein, wie sich das Herz unter bestimmten Aufzeichnungsbedingungen verhält, d.h. eine abrupte Verlangsamung ist auf eine verstärkte vagale Aktivität zurückzuführen, während eine verminderte DC ein Zeichen der generellen Abnahme der vagalen Aktivität über den Aufzeichnungszeitraum darstellt.<sup>35</sup>

In der Vergangenheit wurden einige klinische Studien bezüglich der Anwendung der DC in verschiedenen Patientenkollektiven durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die DC eine wichtige Rolle im Rahmen der Mortalitätsprädiktion bei Postinfarkt Patienten einnimmt.<sup>14</sup> Hier konnte dargelegt werden, dass Patienten mit pathologischer DC unmittelbar nach einem Herzinfarkt ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen.<sup>14</sup> Die Voraussagekraft der DC bezüglich Mortalität war hierbei deutlich stärker als die der linksventrikulären Ejektionsfraktion, die standardmäßig bei Postinfarkt-Patienten zur Risikostratifizierung verwendet wird.<sup>14</sup> Die DC ermöglichte es, eine Risikostratifizierung der Patienten in ein Hochrisikokollektiv, Intermediärrisikokollektiv und Niedrigrisikokollektiv vorzunehmen.<sup>14</sup> Eine systematische Testung der DC zur Risikostratifizierung in der medizinischen Notaufnahme ist bislang nicht erfolgt.

## **I.5 Fragestellung**

Die Notaufnahme wird heutzutage mit einer immer wachsenden Patientenzahl konfrontiert. Wie bereits erwähnt, sind beispielsweise die Behandlungen in den amerikanischen Notaufnahmen von 1991 bis 2009 um ca. 44% gestiegen<sup>1,2</sup>

Durch diese Überlastung der Notaufnahme entstehen Probleme bei der Patienten-Versorgung, wie zum Beispiel längere Wartezeiten, Gefährdung schwerstkranker Patienten und Patientenunzufriedenheit. Der Druck auf das medizinische und das pflegerische Personal ist während Stoßzeiten in der Notaufnahme enorm und stellt eine große Herausforderung dar.

Es ist daher ein vordringliches Ziel, Hochrisikopatienten in der internistischen Notaufnahme sicher zu erkennen. Auch die Identifizierung von Patienten mit niedrigem Risiko, die ggf. nur ambulant weiterbetreut werden müssen, ist ein wichtiges Ziel. Um die wachsende Wartezeit der Patienten und die damit verbundene Gefahr zu vermindern, wurden bereits mehrere Triage-Systeme zur raschen Identifizierung der Patienten mit erhöhten Risiken entwickelt. Diese Triage-Systeme werden bislang jedoch nicht konsequent und flächendeckend eingesetzt, am ehesten da sie zeitintensiv sind und personell z.T. aufwändig.

Eine vielversprechende Möglichkeit, Hochrisikopatienten in der Notaufnahme automatisiert (d.h. ohne zusätzlichen Personalaufwand) und valide zu erkennen, liegt in der Analyse der Güte des autonomen Nervensystems, welches wichtige Informationen über den Gesundheitszustand des gesamten Organismus liefert. Diese integrale Zustandseinschätzung könnte durch nicht-invasive Messung der Herzfrequenzvariabilität, also der Aufzeichnung des EKGs am Monitor, erreicht werden.

Die DC stellt dabei einen sehr robusteren HRV-Parameter dar, der vollautomatisiert auch bei hoher Artefaktbelastung ermittelt werden kann. Artefakte sind bei Notaufnahmepatienten am Monitor häufig. Die DC kann aus

routinemäßigem EKG-Monitoring gewonnen werden, was im klinischen Alltag der Notaufnahme bereits routinemäßig erfolgt, einfach durchführbar ist und wenig Zeit in Anspruch nimmt. Eine manuelle Artefaktbereinigung ist für die Berechnung der DC nicht erforderlich.

Frage dieser Arbeit war daher zu untersuchen, ob sich die Bestimmung der DC bei Notfallpatienten in der internistischen Notaufnahme zur Risikostratifizierung der Patienten hinsichtlich ihrer Mortalität eignet. Dies erfolgte im Rahmen der „Cardiac Autonomic Function For Risk Stratification in the Emergency Room“ (PREDICT-ER)-Studie (Clinical Trials Nr. NCT01486589).

## **II Methodische Durchführung**

### **II.1 Studienpopulation**

#### **II.1.1 Patienteneinschluss**

Die Durchführung der PREDICT-ER-Studie erfolgte in der medizinischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Tübingen.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum zwischen März 2011 und Dezember 2012 in der medizinischen Notaufnahme vorstellten. Die Patienten wurden bei Aufnahme über einen Zeitraum von mindestens 10 Minuten an einem der Überwachungsmonitore oder alternativ an einer drahtlosen Telemetrie-Einheit überwacht.

Voraussetzung für den Einschluss der Patienten war das Vorliegen eines Sinusrhythmus, da der Sinusknoten als „Schreiber“ der kardialen autonomen Funktion dient und die klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität (insbesondere auch die DC) bei Vorhofflimmern nicht berechenbar sind. Der Patienteneinschluss erfolgte im Rahmen der normalen Aufnahme und nahm keine zusätzliche Zeit oder Ressourcen in Anspruch. Die Ethik-Kommission der Universität Tübingen stimmte dem Konzept der Studie und der Durchführung zu.

#### **II.1.2 Endpunkt der Studie**

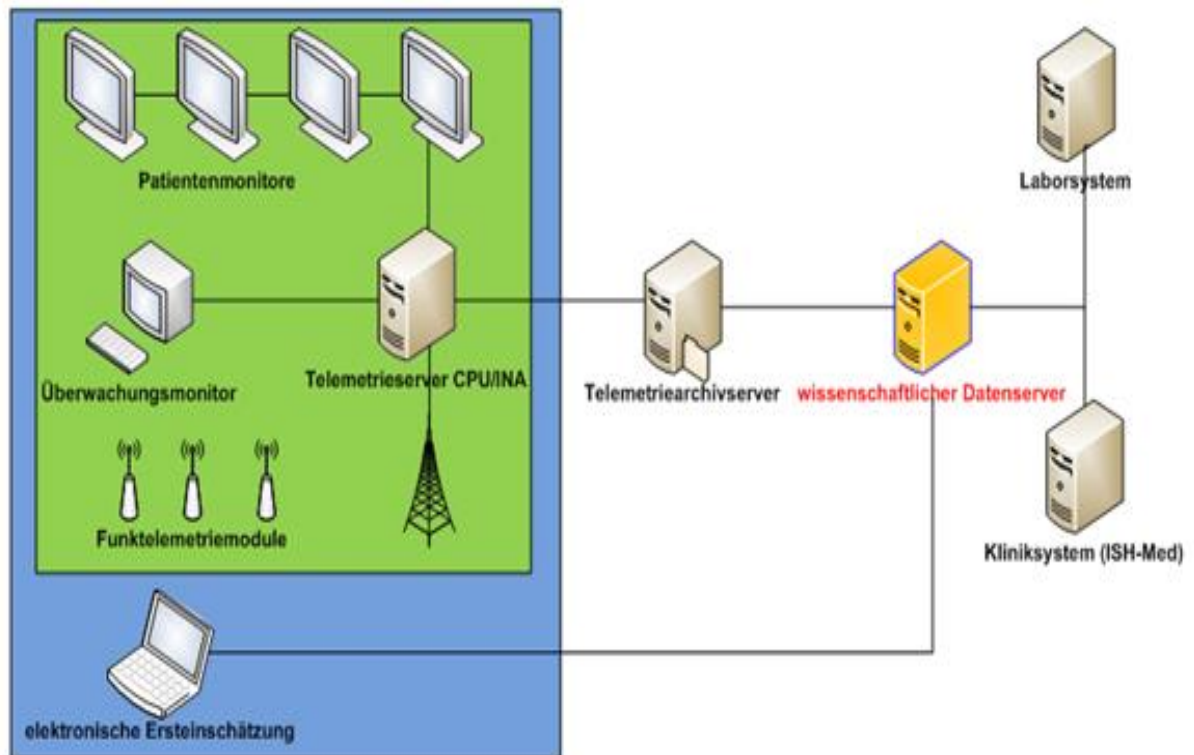
Der primäre Endpunkt im Rahmen der Studie war die Kombination aus Krankenhausmortalität und 10-Tages-Mortalität.

## **II.2 Erfassung der DC**

### **II.2.1 Aufzeichnung des EKG-Rohsignals**

Verwendet wurde eine automatische softwarebasierte Technologie zur Bestimmung der DC des Herzens. Bereits innerhalb der ersten Minuten nach Aufnahme kann die DC durch das routinemäßig durchgeführte Monitoring computerbasiert ermittelt werden.

Die Notaufnahme ist mit sechs Monitor- und Telemetrieinheiten (DASH 4000/5000 and Teleguard, General Electrics, US, sample frequency 100 Hz) ausgestattet. Der Anschluss an die Monitore bzw. Telemetrieinheiten erfolgte unmittelbar in der internistischen Notaufnahme durch geschultes Pflegepersonal der Notaufnahme. Das Monitoring wird in der Notaufnahme standardmäßig durchgeführt und hatte daher auch keinen Einfluss auf den normalen klinischen Ablauf.



**Abbildung 4: Vernetzung und Archivierung der EKG-Aufzeichnung in der Notaufnahme**

Die Patienten wurden an die vorhandenen Monitore innerhalb der medizinischen Notaufnahme unmittelbar nach der Aufnahme angeschlossen. Alle dort vorliegenden Patientenmonitore sind miteinander vernetzt und zentral mit einem Hauptrechner verbunden.

Die EKG-Rohdaten wurden alle an den Telemetriearchivserver weitergeleitet und in Anschluss an unseren wissenschaftlichen Datenserver weitergegeben.

Zusätzlich zu den EKG-Rohdaten wurden durch die Vernetzung des Laborsystems und des EDV-Systems des Klinikums vollautomatisch weitere Parameter erhoben (allgemeine Patientendaten, Laborwerte).

## II.2.2 Detektion der R-Zacken im EKG-Rohsignal

Die Aufzeichnung eines EKG-Rohsignals kann durch mehrere Faktoren, wie zum Beispiel das fehlerhafte Bekleben der Elektroden, Bewegungsartefakte, falsch aufgezeichnete P- und T-Wellen, gestört werden, wie bereits oben dargestellt. <sup>34,36</sup>

Als ersten Schritt musste eine automatisierte Detektion der R-Zacken aus dem EKG-Rohsignal erfolgen. Die Detektion der R-Zacken erfolgte im Rahmen unserer Studie mittels eines neuen Algorithmus, <sup>34,36</sup> welcher von Manikandan et al. beschrieben wurde. <sup>36</sup> Im ersten Schritt wurde eine automatisierte Filterung von Artefakten durchgeführt, im zweiten Schritt erfolgte die Detektion der R-Zacken. <sup>34</sup>

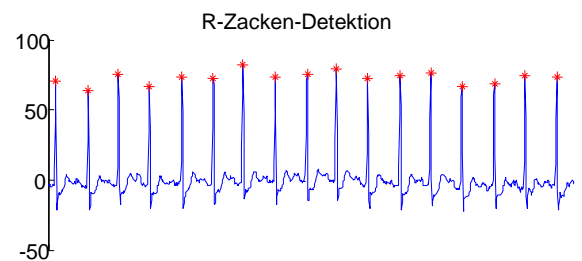
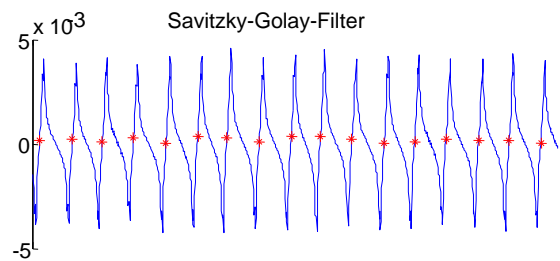
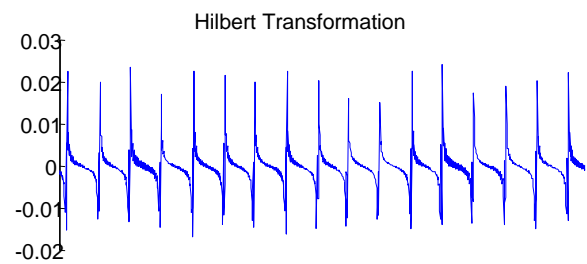
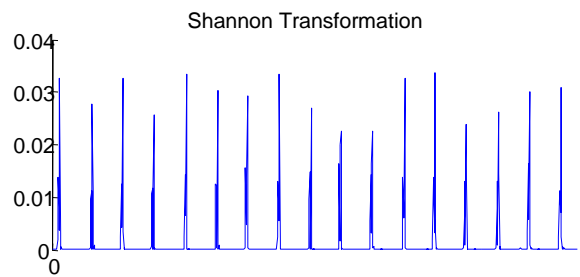
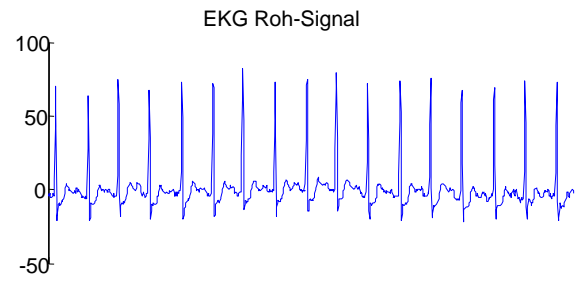
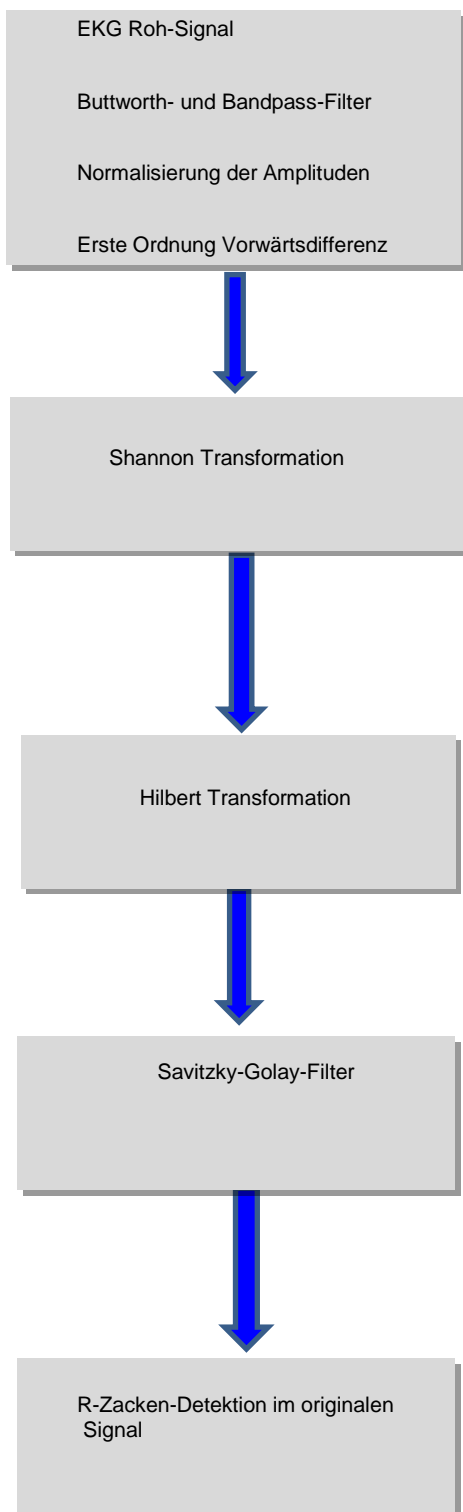
Ein Tiefpass-, ein Hochpass- sowie ein Moving Average-Filter (Gleitender Mittelwert) über 250 QRS-Komplexe wurden angewandt. <sup>34</sup> Der Tiefpassfilter diente der Dämpfung hoher Frequenzbereiche, der Hochpassfilter der Dämpfung tiefer Frequenzbereiche. Die Kombination aus mehreren zusammenschalteten Tief- und Hochpassfiltern ergab einen Bandpassfilter, welcher eine Bandbreite von 6 bis 18 Hz hatte. Der Moving Average-Filter war für die Glättung der Signale in einer vordefinierten Zeitdomäne verantwortlich. Das EKG-Signal wurde in Anschluss mit Hilfe der Shannon Energy Envelope bearbeitet. Im Rahmen dieser Bearbeitung konnten die verschiedenen Amplituden und Morphologien der QRS-Komplexen analysiert werden. Es wurde eine Differenzierung aller QRS-Komplexe erreicht. <sup>34,36</sup>

Im weiteren Verlauf wurde eine Hilbert-Transformation sowie das positive Zero Crossing angewandt um die „lokalen Maxima“ der verarbeiteten EKG zu identifizieren. Das Zero Crossing beschreibt alle Punkte, die die Zeitachse schneiden. Diese lokalen Maxima entsprechen der approximativen Lokalisation der R-Zacken und dienen damit der Lokalisierung aller R-Zacken. <sup>34</sup>



Die R-Zacken wurden daraufhin in einem Abtastintervall von -10 bis +10 Samples gesucht. <sup>34</sup>

Abb. 5 stellt die Verarbeitung des EKG-Rohsignals aus den Monitoren bzw. Telemetrieinheiten aus der Notaufnahme zu Ermittlung der R-Zacken schematisch dar.



Eick et al.

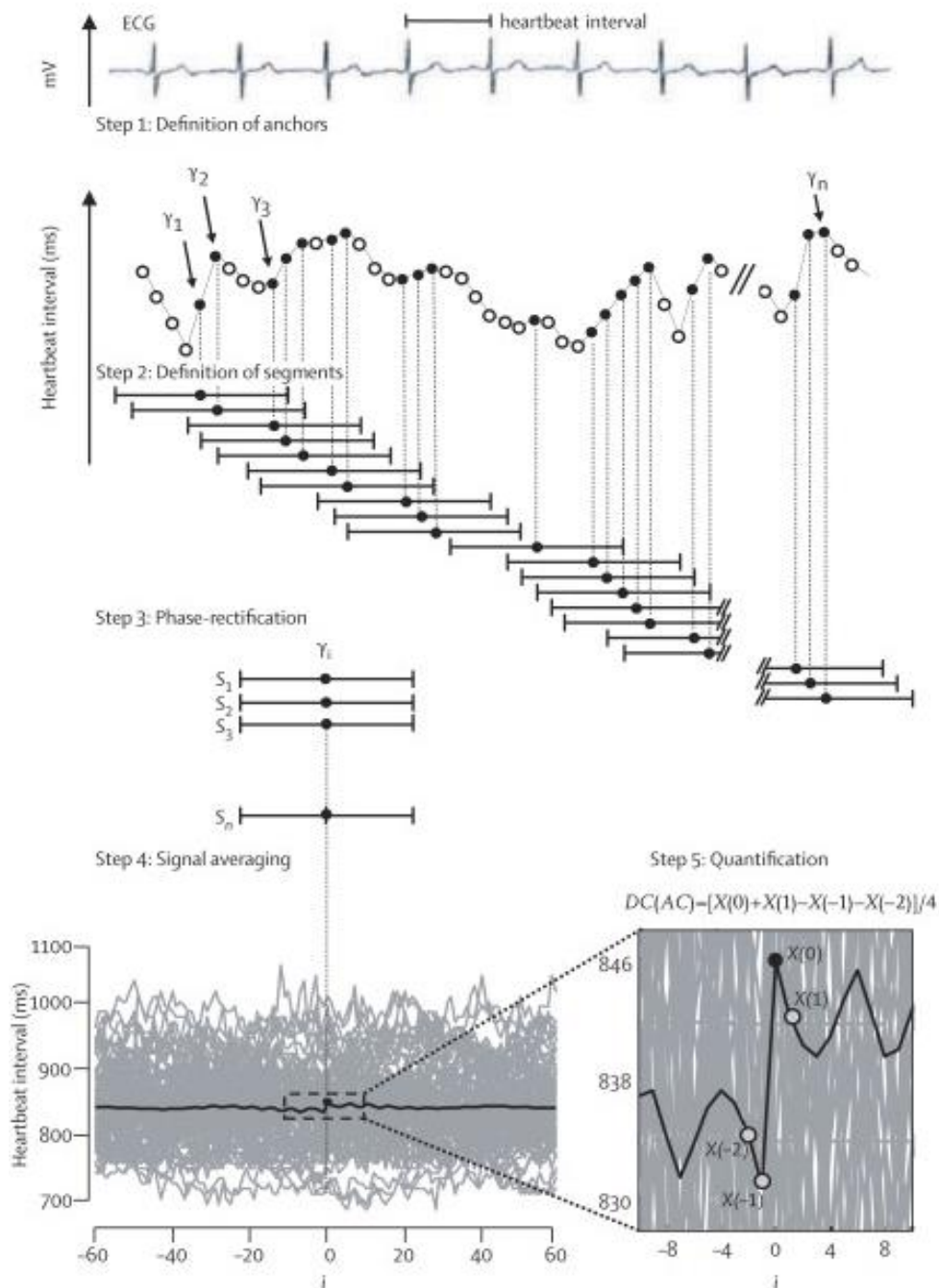
**Abbildung 5: Automatisierung der Detektion der R-Zacken im EKG-Rohsignal** <sup>34</sup>

### **II.2.3 Phase Rectified Signal Averaging und Berechnung der DC**

Nach Detektion der R-Zacken im EKG-Rohsignal wurde nun computergestützt die DC des Herzens berechnet. Die DC des Herzens ist ein Maß der Entschleunigung der Herzfrequenz und korreliert auf diese Art und Weise mit der vagalen Komponente des autonomen Systems. Regelungsprozesse des autonomen Nervensystems, wie beispielsweise der Baroreflex oder das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie in Langzeitaufzeichnungen der Herzfrequenz Periodizitäten hinterlassen.<sup>13,37,38</sup> Die Wellenlängen dieser Periodizitäten unterscheiden sich sehr stark und liegen im Bereich von Sekunden bis zu mehr als 24 Stunden und lassen sich schwer durch herkömmliche Methoden quantifizieren.<sup>13</sup> Die zwei Gründe dafür sind erstens die Periodizitäten, die im Regelfall von einem erheblichen Rauschanteil überlagert sind, (dem sog. 1/f-Rauschen) und zweitens die Periodizitäten, die nicht-stationär sind, d.h. über die Zeit variieren.<sup>13</sup> Aus diesem Grund wird zur Berechnung der DC des Herzens die Phase-Rectified Signal Averaging angewandt, welche diese Problematik umgeht<sup>13</sup> (siehe Abb. 6).

Die PRSA-Methode, welche ein mathematischer Algorithmus darstellt, stellt ein Mittelungsverfahren dar. Das Verfahren wird überwiegend im Rahmen einer Langzeit-Aufzeichnung der Herzaktion (Langzeit-EKG über 24 Stunden) angewandt. Alle RR-Intervalle der Langzeit-Aufzeichnung werden bezüglich des Abstands und des Musters untersucht (ca. 100.000 Messintervalle innerhalb von 24 Stunden) und in ein verkürztes Signal umgewandelt<sup>13,39</sup> (Abb.6). Das PRSA-Signal enthält alle Periodizitäten des Originalsignals.<sup>13</sup> Alle nicht periodischen Anteile des Langzeit-EKGs werden entfernt. Demnach wird eine spezielle Filterung von Artefakten und von Phasen mit fehlendem Sinusrhythmus erreicht. Am Ende werden nur noch die periodischen Anteile der Langzeitaufzeichnung für die Berechnung mittels PRSA berücksichtigt.

Aus der EKG-Verarbeitung und den Berechnungen ergeben sich Akzelerations- sowie Dezelerationskomponenten der Herzfrequenz, die als Akzelerations- und DC des Herzens bezeichnet werden. Als pathologisch sind sehr schwache bis nicht vorhandene Oszillationen der Herzfrequenz anzusehen. (siehe Abb 7.)



**Abbildung 6: Allgemeine Berechnung der Dezelerationskapazität mittels Phase Rectified Signal Averaging in einer 24-Stunden EKG-Aufzeichnung**

13,14

## PRSA-Transformation einer 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung eines Postinfarktpatienten <sup>13,14</sup>

### **Schritt 1: Definierung der Ankerpunkte: RR-Intervall-Verlängerung**

Für die Berechnung der DC werden die RR-Intervalle benötigt. Die Intervalle, die länger dauern als die vorstehenden, werden als Ankerpunkte identifiziert (schwarze Kreise auf der Abbildung 5;  $y_1, y_2, y_3, \dots, y_n$ ).

Ungefähr 100.000 RR-Intervalle werden innerhalb von 24 Stunden als Anker festgelegt.

### **Schritt 2: Definierung der Segmente**

Es werden Segmente ( $S_1, S_2, S_3, \dots, S_n$ ) von Intervall-Daten um die Ankerpunkte ausgewählt (Linien um die Ankerpunkte auf der Abb. 6), wobei alle Segmente die gleiche Länge haben.

### **Schritt 3: Phasen-Gleichrichtung/Korrektur**

Die Segmente werden in eine Linie gebracht und abgeglichen.

### **Schritt 4: Signalmittelung**

Das PRSA-Signal  $X(i)$  ergibt sich aus der Durchschnittberechnung aller Signale innerhalb der abgeglichenen Segmente.

$X(0)$  entspricht der Summe aller RR-Intervalle aller Ankerpunkte (graue Linien),  $X(1)$  und  $X(-1)$  stellen die Summe aller RR-Intervalle (schwarze Linien) dar, die die Ankerpunkte unmittelbar vor- und nachstehend.

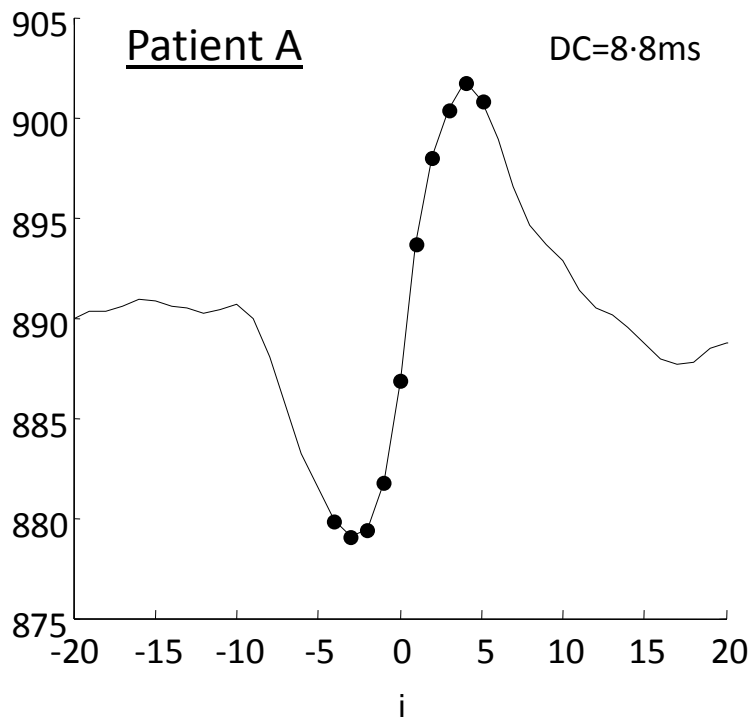
### **Schritt 5: Quantifizierung**

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

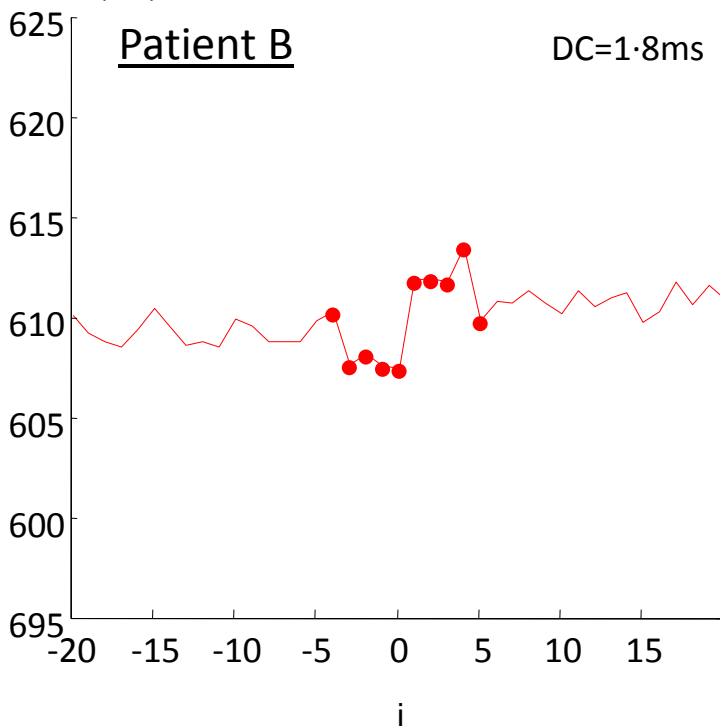
Berechnung durch eine Wavelet-Analyse (Haar-Wavelet)

Schritte 1 bis 5 nach <sup>13,14</sup>

RR-Intervall (ms)



RR-Intervall (ms)



**Abbildung 7: Phase Rectified Signal Averaging (PRSA)-Signal einer 10-minütigen EKG-Aufzeichnung bei zwei Postinfarktpatienten**

**Patient (A) Niedrigrisikopatient, war nach 10 Tagen am Leben**

**Patient (B) Hochrisikopatient, verstarb während seines  
Krankenhausaufenthaltes**

Die Amplitude des PRSA-Signals ist wesentlich höher bei Niedrigrisikopatienten im Vergleich zu Hochrisikopatienten. Hochrisikopatienten weisen niedrige bis fehlende Amplituden auf, die DC ist somit pathologisch.

$i$  = index des PRSA-Signals  $X(i)$ .

Fettgedruckte Punkte = Werte des PRSA-Signals verwendet für die Berechnung der DC



## **II.3 Erfassung von anderen Risikofaktoren**

### **II.3.1 Allgemeine Durchführung**

Im Rahmen der Notaufnahmeverstellung wurden umgehend die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Atemfrequenz, die Sauerstoffsättigung, die Körpertemperatur und der Glasgow-Koma-Score bei allen Patienten erfasst. Folgende Blutwerte wurden bestimmt: Hämoglobin (Hb), Thrombozytenzahl, die Elektrolyte (insbesondere das Kalium und das Natrium), GPT, CRP und das hochsensitive Troponin I. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mittels MDRD-Formel<sup>40</sup> berechnet. Der modifizierte APACHE II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)<sup>41</sup>, welcher der Abschätzung des Risikos bei schwerstkranken Patienten dient, wurde bestimmt (Parameter: Alter, physiologische Parameter, Temperatur, Glasgow-Koma-Score, Laborwerte sowie Patientenanamnese, pH und Oxygenierung). Für die Bestimmung der Oxygenierung wurde die Sauerstoff-Sättigung anstelle des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks verwendet. Die Sauerstoff-Sättigung wurde wie folgt klassifiziert:

>95%	→ 0 Punkt
90%-95%	→ 1 Punkt
85%-90%	→ 2 Punkte
80%-85%	→ 3 Punkte
≤80%	→ 4 Punkte

### **II.3.2 Berechnung des APACHE II Score**

Der APACHE II Score wird aus drei verschiedenen Scores berechnet:

- dem Acute Physiology Score (setzt sich aus mehreren physiologischen Parametern und der Glasgow Koma Skala zusammen, s. Tabelle 3)
- den Age Points (Punkte werden aufsteigend vergeben in Bezug auf das zunehmende Alter)
- den Chronic Health Points (setzt sich aus dem operativen Status und dem Gesundheitsstatus zusammen, Tabelle 4)

**Tabelle 3: Acute Physiology Score**

Diese Tabelle erklärt die Punktzusammensetzung für den Acute Physiology Score:

Erhobene Werte	<- Nach oben abweichend					Nach unten abweichend ->			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
<b>Temp. rektal °C</b>	≥41°	39-40,9°		38,5-38,9	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	≤29,9°
<b>Art. Mitteldruck mmHg</b>	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
<b>Herzfrequenz /min</b>	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
<b>Atemfrequenz<sup>1)</sup> /min</b>	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
<b>Oxygenierung<sup>2)</sup></b>	≥500	350-499	200-349		<200				
					>70	61-70		55-60	<55
<b>pH</b>	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
<b>Na<sup>+</sup></b>	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
<b>K<sup>+</sup></b>	≥7	6,6-6,69		5,5-5,59	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		≤2,5
<b>Kreatinin<sup>3)</sup> mg/dl</b>	≥3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
<b>Hämatokrit %</b>	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
<b>Leukozyten (x1000)</b>	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
<b>Glascow Coma Score</b>	<b>Punkte = 15 - aktueller GCS</b>								

<sup>1)</sup> Beatmung oder Spontanatmung

<sup>2)</sup> Wenn der FiO<sub>2</sub> ≥ 0,5 ist, dann wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO<sub>2</sub> berücksichtigt. Sie berechnet sich aus  $AaDO_2 (mmHg) = pAO_2 - paO_2$  (alveolärer Sauerstoffpartialdruck - arterieller Sauerstoffpartialdruck) oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt. Bei einem FiO<sub>2</sub> < 0,5 wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO<sub>2</sub> mmHg) berücksichtigt. Die obere Zeile entspricht dem AaDO<sub>2</sub>, die untere Zeile dem paO<sub>2</sub>

<sup>3)</sup> Bei Akuten Nierenversagen (ANV) die Punkte verdoppeln

## Age Points

Als nächstes addieren sich Punkte für das Alter des Patienten hinzu:

≤44 Jahre = 0 Punkt

45-54 Jahre = 2 Punkte

55-64 Jahre = 3 Punkte

65-74 Jahre = 5 Punkte

≥75 Jahre = 6 Punkte

## Tabelle 4: Chronic Health Score

Als letztes müssen noch die Chronic Health Points dazugezählt werden. Die Punkte setzen sich wie folgt zusammen:

<b>Operativer Status</b>	<b>Gesundheitsstatus</b>	<b>Punkte</b>
Nicht operiert	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche <sup>4)</sup>	+5
	keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent	+0
postoperativer Patient nach Notfall-OP	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+5
	keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent	+0
postoperativer Patient nach Wahleingriff	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+2
	keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent	+0

<sup>4)</sup> Die Organinsuffizienz oder der immunsupprimierte Status muss vor dieser Krankenhausbehandlung bekannt sein und mit folgenden Kriterien übereinstimmen:

### \* Leber:

- durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck  
oder
- obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck

oder

- vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/ hepatischem Koma

\* Kardiovaskulär:

New York Health Association Class IV

\* Atmung:

- chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Treppen zu steigen oder Haushalt zu führen)

oder

- bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg)

oder

- Abhängigkeit von Beatmung

\* Niere:

chronische Dialyse

\* Immunschwäche:

- der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide)

oder

- Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)

Nachdem der Zustand des Patienten anhand dieser Kriterien erhoben wurde, werden die Punkte der 3 Kategorien zusammengezählt und ergeben den APACHE II Score:

APACHE II = (Acute Physiology Score) + (Age Points) + (Chronic Health Points)

Minimum: 0 Punkte

Maximum: 71 Punkte

Ein erhöhter APACHE II-Score geht einher mit einem erhöhten Risiko im Krankenhaus zu versterben. Die Todesraten abhängig vom Score stellen sich dabei wie folgt dar:

0 – 4 = ca. 4% Todesrate

5 – 9 = ca. 8%

10 – 14 = ca. 15%

15 – 19 = ca. 25%

20 – 24 = ca. 40%

25 – 29 = ca. 55%

30 – 34 = ca. 75%

Über 34 = ca. 85%

Seite 41 bis 45 nach <sup>41,42</sup> sowie

<http://www.intensivcareunit.de/apache2.html?http://www.intensivcareunit.de/apache2/apache200.html>

und Chang Anaesthesia 1987

Timm IJ "Risiko Scores" und ihre Bedeutung in der Intensivmedizin

Aus dem Englischen übernommen von André Gerdes

## **II.4 Nachbeobachtung der Patienten**

Die Krankenhausmortalität sowie das 10-Tages-Follow-up bezüglich Mortalität wurden automatisiert mit Hilfe des IT-Systems des Klinikums erhoben. Bei Patienten, die weniger als 10 Tage stationär in der Klinik behandelt wurden, wurde eine telefonische Nachverfolgung mittels standardisiertem Fragebogen durchgeführt. Die Vollständigkeit der Daten für die Krankenhausmortalität sowie für die 10-Tages-Mortalität lag jeweils bei 100%.

## II.5 Statistische Analyse

Die Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurven oder Grenzwert-Optimierungs- Kurven zur Prädiktion des Endpunktes wurden anhand der Sensitivität und der Spezifität der Parameter erstellt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde ermittelt und diente als Quantifizierung der ROC-Kurven (siehe Abb. 9). Es erfolgte ein Bootstrapping.<sup>43</sup>

Die Assoziation zwischen dem primären Endpunkt und den Risikoparametern wurde mittels einer Regressionsanalyse ermittelt. Diese Analyse ist ein statistisches Analyseverfahren, welches die Beziehung zwischen einer abhängigen Variable und mehreren unabhängigen Variablen darstellt. Im Rahmen der Analyse wurden drei Modelle auf ihre prädiktive Wertigkeit getestet:

- 1) DC und physiologische Parameter (mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Oxygenierung)
- 2) DC und APACHE II Score
- 3) DC und Biomarker (hochsensitives Troponin I, CRP, GFR, Hb, GPT)

C-Statistiken und IDI Score (Integrated Discrimination Improvement) wurden angewandt, um die multivariablen Modelle zu vergleichen.<sup>44</sup> Der IDI Score fungiert als etablierte statistische Größe, um prädiktive Marker zu analysieren.<sup>44,45</sup> Der IDI Score zeigt an, ob das Hinzufügen eines neuen Risikoparameters innerhalb einer Prädiktionsanalyse die Vorhersagekraft des Modells verbessert.<sup>45</sup> Die Steigung der Vorhersagekraft wird in Prozent angegeben.<sup>44,45</sup> Die Mortalitätsrate wurde durch Kaplan-Meier Kurven<sup>46</sup> und Odds ratios (ORs) mit 95 % Konfidenzintervallen dargestellt.

Der P-Wert galt als signifikant, wenn er  $<0,05$  lag. Qualitative Daten wurden im Prozentsatz wiedergegeben und durch einen Chi-Quadrat-Test analysiert. Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Computer-Programme CRAN R 2.15.2 und SPSS 20.0. durchgeführt.

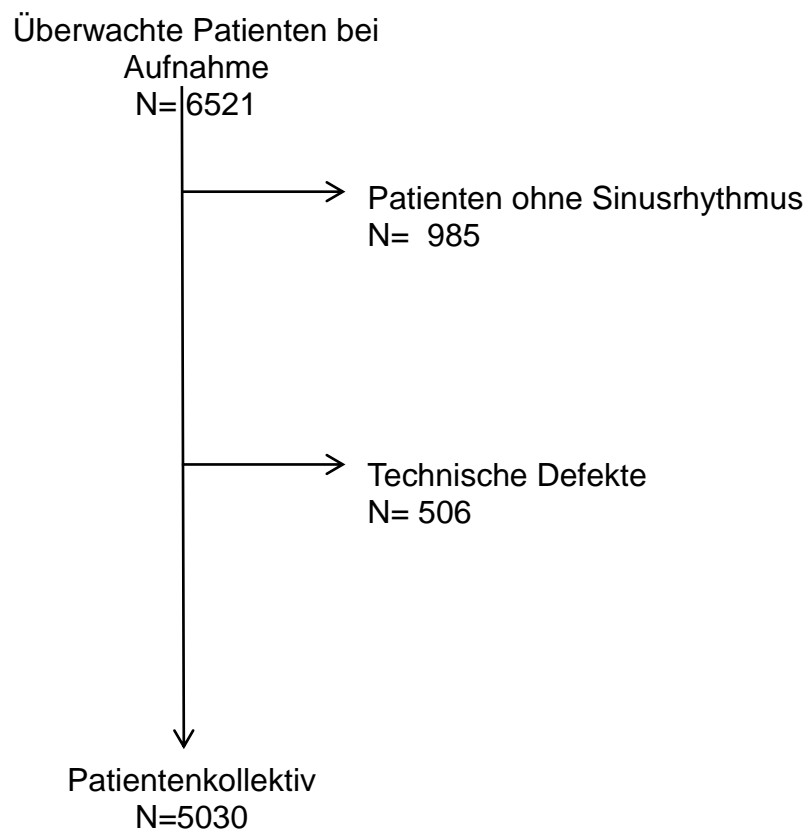
### III Ergebnisse

#### III.1 Allgemeine Ergebnisse

##### III.1.1 Patientenkollektiv

Abbildung 8 stellt schematisch den Einschluss unseres untersuchten Patientenkollektivs dar. Im Rahmen des Studienzeitraums stellten sich 6521 Patienten vor. 985 Patienten, bei denen kein Sinusrhythmus vorlag, konnten nicht eingeschlossen werden. 506 Patienten wurden aufgrund einer starken Artefaktbelastung der EKG-Aufzeichnung nicht eingeschlossen. Das Patientenkollektiv umfasste schließlich 5030 Patienten.

Die durchschnittlich verwendete EKG-Aufzeichnungszeit zur Berechnung der DC betrug 14,3 +/- 8,5 Minuten.



**Abbildung 8: Flussdiagramm: Entstehung des Patientenkollektivs**



### **III.1.2 Patientencharakteristika**

Aus dem Gesamtkollektiv von 5030 Patienten stellten sich 3014 Patienten aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen in der medizinischen Notaufnahme vor, 496 Patienten aufgrund gastrointestinaler Krankheiten, 182 Patienten wegen onkologisch-hämatologischen Erkrankungen, 354 Patienten mit pulmonalen Erkrankungen, 119 mit endokrinologischer Erkrankung, 151 Patienten mit infektiologischer Erkrankung und 41 Patienten mit renaler Krankheit. Bei 673 Patienten konnte die führende Grunderkrankung nicht genau klassifiziert werden.

Der Frauenanteil betrug 45,6 %. Das mittlere Alter der Patienten lag bei  $61,4 \pm 17,7$  Jahren. Der größte Teil der Patienten (75,1%) wurde stationär aufgenommen, 24,9% der Patienten konnten ambulant weiterbehandelt werden. Von den stationär aufgenommenen Patienten wurden 6,2% zeitweise auf der Intensivstation behandelt. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug  $6,2 \pm 8,9$  Tage. (siehe Tab. 5).

Wie bereits oben dargestellt, war der primäre Endpunkt unserer Studie als Kombination aus Krankenhaus- und Zehn-Tages-Mortalität definiert. 119 der 5030 Patienten verstarben innerhalb des Krankenhauses (2,4%). Weitere 16 Patienten verstarben innerhalb von 10 Tagen nach der Notaufnahmeverstellung (0,3%). Der primäre Endpunkt der Studie wurde somit von 2,7% (135 Patienten) erreicht (siehe Tab.5).

Die Ursachen für diese Todesfälle waren überwiegend kardiovaskulärer Genese (53 Patienten, 39,3% aller Todesfälle), gefolgt von pulmonalen (35 Patienten, 25,9%), onkologisch-hämatologischen (25 Patienten, 18,5%), gastrointestinalen (11 Patienten, 8,1%), infektiologischen (9 Patienten, 6,7%) sowie renalen Ursachen (2 Patienten, 1,5%) (siehe Tab. 5).

**Tabelle 5: Patientencharakteristika**

	<b>Patientenkollektiv</b>	
<b>Anzahl</b>	<b>5030</b>	
Alter (Jahre)	61,4±17,7	
Weibliche Teilnehmer	2293	(45,6%)
Hauptursachen für die Aufnahme in der NA		
- kardiovaskulär	3014	(59,0%)
- gastrointestinal	496	(9,9%)
- onkologisch & hämatologisch	182	(3,6%)
- pulmonal	354	(7,0%)
- endokrinologisch	119	(2,4%)
- infektiologisch	151	(3,0%)
- renal	41	(0,8%)
- andere	673	(13,4%)
Ambulante Behandlung	1254	(24,9%)
Aufnahme ins Krankenhaus	3776	(75,1%)
Aufnahme auf die Intensivstation	314	(6,2%)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Tage)	6,2±8,9	
<b>Intrahospitalmortalität</b>	<b>119</b>	<b>(2,4 %)</b>
<b>Todesfälle nach Entlassung innerhalb von 10 Tagen</b>	<b>16</b>	<b>(0,3 %)</b>

<b>Krankenhaus- und 10-Tages-Mortalität (Primärer Endpunkt)</b>	<b>135</b>	<b>(2,7 %)</b>
- kardiovaskulär	53	(39,3%)
- pulmonal	35	(25,9%)
- onkologisch & hämatoologisch	25	(18,5%)
- infektiologisch	9	(6,7%)
- gastrointestinal	11	(8,1%)
- renal	2	(1,5%)

NA=Notaufnahme

### **III.1.3 Assoziation der Risikoparameter mit dem Endpunkt der Studie**

Tabelle 6 stellt die Charakteristika der überlebenden (n=4895) und verstorbenen Patienten (n=135) gegenüber.

Nicht-überlebende Patienten waren im Mittel signifikant älter als die Überlebenden (72,10±12,1 Jahre im Vergleich zu 61,1±17,8 Jahren, p<0.001). Bezüglich des Geschlechtes und der Körpertemperatur bei Aufnahme gab es keine signifikanten Unterschiede. Überlebende Patienten wiesen eine signifikant höhere DC bei Aufnahme auf (5,6±3,0ms) im Vergleich zu den Nicht-Überlebenden (2,8±2,0ms, p<0,001). Die Nicht-Überlebenden wiesen bei Aufnahme eine höhere Herzfrequenz auf (96,3±24,0/Minute im Vergleich zu 83,3±23,9/Minute, p<0.001), der mittlere arterielle Blutdruck war signifikant niedriger (84,6±19,5 mmHg im Vergleich zu 95,6±17,6 mmHg, p<0.001), die Atemfrequenz höher (17,7±1,9/Minute im Vergleich zu 16,5±1,8/Minute, p<0.001) sowie eine signifikant niedrigere Sauerstoffsättigung (92,2±7,9% im Vergleich zu 96,3±3,4%, p<0.001).

Auch bezüglich der Laborparameter bei Vorstellung in der Notaufnahme gab es signifikante Unterschiede zwischen den Patienten, die überlebten und den Patienten, die innerhalb des Krankenhausaufenthaltes oder 10 Tage nach Entlassung aus der Notaufnahme verstarben. Nicht-Überlebende wiesen hierbei einen niedrigeren Hämoglobinwert auf (11,1±2,6 g/dl im Vergleich zu 13,1±2,1 g/dl, p<0.001, eine höhere Thrombozytenzahl (15865±20062/µl im Vergleich zu 8978±4723/µl, p<0.001, ein höheres Serumkalium (4,3/µl±1,0 mmol/l im Vergleich zu 4,0±0,5 mmol/l, p<0.001), ein niedrigeres Serumnatrium (137±5,8 mmol/l im Vergleich zu 140±4,3 mmol/l, p<0.001, ein höheres C-reaktives Protein (8,9±10,4 mg/dl im Vergleich zu 2,2±4,9 mg/dl, p<0.001), ein höheres sensitives Troponin (3,7±10,2µg/l im Vergleich zu 0,6±9.9µg/l, p<0.001), ein erhöhtes BNP (1523±141 ng/l im Vergleich zu 391±598 ng/l, p<0.001) bzw. NTproBNP (15019±13883 ng/l im Vergleich zu 6608±15598 ng/l, p<0.001) sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR 56,9±45,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup> im Vergleich zu 78,8±31,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, p<0.001). Bezüglich der GPT (Glutamat-

Pyruvat-Transaminase) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Nicht-überlebende Patienten wiesen zudem signifikant häufiger bekannte Lebererkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Immunschwäche in der Vorgeschichte auf im Vergleich zu den überlebenden Patienten (s. Tabelle 6).

**Tabelle 6: Statistische Assoziation der Risikoparameter mit der Kombination aus Krankenhausmortalität und 10-Tages-Mortalität**

	Anzahl	Überlebende	Anzahl	Nicht-Überlebende	p-Wert
<b>Demografie</b>					
Alter (Jahre)	4895	61,1±17,8	135	72,10±12,1	<0,001
Weibliche Teilnehmer	4895	45,60%	135	43,70%	0,656
<b>Physiologische Parameter</b>					
DC (ms)	4895	5,6±3,0	135	2,8±2,0	<0,001
Herzfrequenz (bpm)	4895	83,3±23,9	135	96,3±24,0	<0,001
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	4895	95,6±17,6	135	84,6±19,5	<0,001
Atemfrequenz (Atemzüge/min)	4895	16,5±1,8	135	17,7±1,9	<0,001
Körpertemperatur (°C)	4895	36,2±0,7	135	36,2±0,7	0,851
Sauerstoffsättigung (%)	4895	96,3±3,4	135	92,2±7,9	<0,001
<b>Laborergebnisse &amp; Biomarker</b>					
Hämoglobin (g/dl)	4609	13,1±2,1	116	11,1±2,6	<0,001

Thrombozyten (1/uL)	4607	8978±4723	117	15865±20062	<0,001
Kalium (mmol/L)	4599	4,0±0,5	117	4,3±1,0	<0,001
Natrium (mmol/L)	4624	140±4,3	135	137±5,8	<0,001
GPT (U/L)	4612	39,7±225,1	112	55,5±165,5	0,353
C-reaktives Protein (mg/dL)	4467	2,2±4,9	114	8,9±10,4	<0,001
Sensitives Troponin I (ug/L)	3927	0,6±9,9	81	3,7±10,2	<0,001
BNP (ng/L)	276	391±598	12	1523±1414	<0,001
NTproBNP (ng/L)	372	6608±15598	16	15019±13883	<0,001
GFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	4626	78,8±31,4	116	56,9±45,6	<0,001

### Patientenanamnese

Lebererkrankung*	3084	105 (3,4%)	91	11,01 (12,1%)	<0,001
Kardiovaskuläre Erkrankung*	3084	27 (0,9%)	91	9 (9,9%)	<0,001
Respiratorische Erkrankung*	3084	185 (6,0%)	91	8 (8,8%)	0,272
Chronische Dialyse	3084	9 (0,3%)	91	0 (0,0%)	0,606
Immunschwäche*	3084	527 (17,1%)	91	62 (68,1%)	<0,001
<b>APACHE II Score**</b>	3084	7,8±4,3	91	13,6±5,4	<0,001

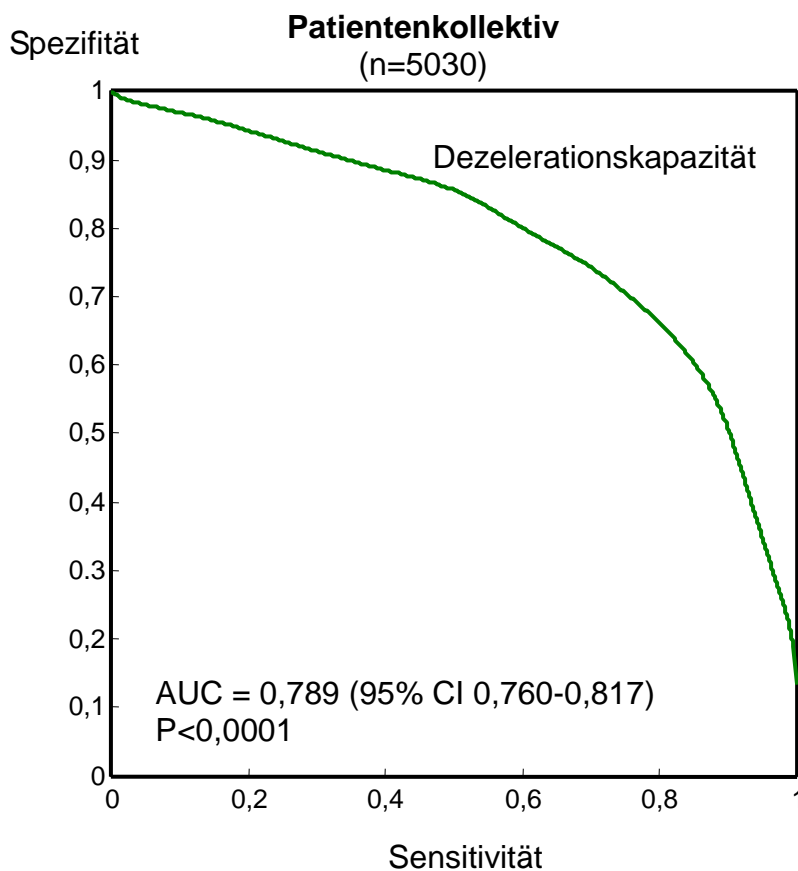
\* Definition im Zusammenhang mit dem APACHE II Score

\*\* berechnet mit Berücksichtigung des Alters, der physiologischen Parameter, der Temperatur, des Glasgow-Koma-Scores, der Laborwerte und der Patientenanamnese

### III.1.4 Prognostische Wertigkeit der DC

Die DC des Herzens war signifikant mit dem primären Endpunkt der Studie assoziiert (Abbildung 9). Die AUC lag bei 0,789 (95% Konfidenzintervall 0,760-0,817,  $p < 0.0001$ ).

Der negative prädiktive Wert der DC für den primären Endpunkt lag bei 99,6%, die Sensitivität bei 94,8%.



**Abbildung 9: Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurve der DC**

Abbildung 9 zeigt die prognostische Wertigkeit der Dezelerationskapazität. Die DC war hochsignifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert. Die prognostische Wertigkeit der DC lag bei 0,789 (AUC).

## **III.2 Multivariate Modelle**

In einem nächsten Schritt wurden drei multivariate Analysen durchgeführt, um die Stärke und die Unabhängigkeit der DC als Risikoprädiktor der Krankenhaus- und 10-Tagesmortalität in der medizinischen Notaufnahme zu untersuchen.

Es wurden drei Modelle angewandt, die physiologische, laborchemische und klinische Parameter beinhalteten und nachfolgend dargestellt sind.

### **III.2.1 Modell 1: DC und physiologische Parameter**

Das erste Modell beinhaltete physiologische Parameter bei Vorstellung in der Notaufnahme (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz und Körpertemperatur). Es wurde überprüft, ob die Hinzunahme der DC den prädiktiven Wert dieser physiologischen Faktoren hinsichtlich des primären Endpunktes der Studie verbessert. Außerdem wurde untersucht, ob die DC im Vergleich zu diesen Faktoren einen unabhängigen Prädiktor darstellte.

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des multivariaten Modells. Die DC zeigte sich hier als unabhängiger Prädiktor für den primären Studienendpunkt (relatives Risiko (Odds Ratio) 1,98, 95% Konfidenzintervall 1,64 bis 2,39,  $p < 0,001$ ). Auch der mittlere arterielle Blutdruck sowie die Sauerstoffsättigung stellten unabhängige Prädiktoren dar. Die Hinzunahme der DC in dieses Modell führte zu einer signifikanten Zunahme der C-Statistik von 0,794 (95% Konfidenzintervall 0,755-0,830,  $p < 0,001$ ) auf 0,839 (95% Konfidenzintervall 0,804-0,869,  $p < 0,001$ ) und verbesserte den relativen IDI Score um 14%.



**Tabelle 7: Modell 1: DC und physiologische Parameter**

Modell 1: DC und physiologische Parameter (n= 5030)		
	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
DC (ms)	1,98 (1,64-2,39)	<0,001
Herzfrequenz (bpm)	1,21 (1,07-1,36)	0,003
Mittl. art. Blutdruck (mmHg)	1,99 (1,64-2,40)	<0,001
Atemfrequenz (Atemzüge/min)	1,13 (0,94-1,36)	0,197
Körpertemperatur (°C)	1,21 (1,03-1,42)	0,024
Oxygenierung (%)	1,43 (1,30-1,58)	<0,001
C-Statistik ohne DC	0,794 (0,755-0,830)	<0,001
C-Statistik mit DC	0,839 (0,804-0,869)	<0,001
p-Wert für die Differenz		<0,001
Relative IDI	14%	
Absolute IDI	0,0110	0,011

Zusammenfassend stellt die DC einen starken und unabhängigen Risikoprädiktor für die Kombination aus Krankenhausmortalität und 10-Tages-Mortalität bei Notaufnahmepatienten dar und verbessert den prognostischen Wert von physiologischen Parametern.

### **III.2.2 Modell 2: DC und APACHE II Score**

Das zweite Modell beinhaltete den APACHE II Score, der in der Risikostratifizierung von schwerstkranken Patienten eine Rolle spielt. Hier wurde überprüft, ob die DC die Risikostratifizierung des APACHE II Score verbesserte und die DC auch hier unabhängig mit dem primären Studienendpunkt assoziiert war. Tabelle 8 zeigt das multivariate Modell. Sowohl die DC als auch der APACHE II Score stellten unabhängige Prädiktoren dar (Odds ratio 2,03 (1,63-2,63),  $p < 0.001$  und 2,37 (2,00-2,82),  $p < 0.001$ ).

Die Hinzunahme der DC zum APACHE II Score führte zu einer signifikanten Verbesserung der C-Statistik von 0,807 (0,763-0,845) auf 0,846 (0,807-0,879) und zu einer Verbesserung des relativen IDI Score um 21%.

**Tabelle 8: Modell 2: DC und APACHE II Score**

Modell 2: DC und APACHE II Score (n= 3175)		
	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
DC (ms)	2,03 (1,63-2,63)	<0,001
APACHE II Score	2,37 (2,00-2,82)	<0,001
C-Statistik ohne DC	0,807 (0,763-0,845)	<0,001
C-Statistik mit DC	0,846 (0,807-0,879)	<0,001
p-Wert für die Differenz		0,003
Relative IDI	21%	
Absolute IDI	0,0131	<0,001

Zusammenfassend verbessert die DC den prognostischen Wert des APACHE II Score hinsichtlich der Kombination aus Krankenhausmortalität und 10-Tages-Mortalität bei Notaufnahmepatienten.

### **III.2.3 Modell 3: DC und Biomarker**

Das dritte Modell befasste sich mit folgenden Biomarkern: C-reaktives Protein, GFR, hochsensitives Troponin I, GPT und Hämoglobin. Tabelle 9 stellt dar, dass sowohl die DC (Odds Ratio 1,90 (1,51-2,40),  $p < 0.001$ ), als auch das Troponin (Odds Ratio 1,74 (1,42-2,12),  $p < 0.001$ ), das C-reaktive Protein (Odds Ratio 1,48 (1,29-1,70),  $p < 0.001$ ) als auch das Hämoglobin (Odds Ratio 1,52 (1,22-1,90),  $p < 0.001$ ) unabhängige Prädiktoren für den primären Studienendpunkt darstellten.

Die Hinzunahme der DC zu diesen Parametern konnte die C-Statistik allerdings nicht signifikant verbessern (Zunahme der C-Statistik von 0,836 (0,782-0,884) auf 0,856 (0,811-0,896),  $p = 0.080$ ), führte aber zu einem Anstieg des relativen IDI Score um 17%.

**Tabelle 9: Modell 3: DC und Biomarker**

Modell 3: DC und Biomarker (n= 3861)		
	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
DC (ms)	1,90 (1,51-2,40)	<0,001
Sensitives Troponin I (ug/L)	1,74 (1,42-2,12)	<0,001
C-Reaktives Protein (mg/dL)	1,48 (1,29-1,70)	<0,001
GFR (mL/min)	1,55 (1,16-2,06)	0,003
Hämoglobin (g/dL)	1,52 (1,22-1,90)	<0,001
GPT (U/L)	0,97 (0,70-1,34)	0,863
C-Statistik ohne DC	0,836 (0,782-0,884)	<0,001
C-Statistik mit DC	0,856 (0,811-0,896)	<0,001
p-Wert für die Differenz		0,080
Relative IDI	17%	
Absolute IDI	0,0140	0,003

## IV Diskussion

In den letzten Jahren stieg die Zahl von Patienten, die die Notaufnahmen aufsuchten, in den Industrienationen stark an.<sup>1,2</sup> Aufgrund der Entwicklung des Patientenaufkommens und zunehmender Personalknappheit wird es immer wichtiger, Triage-Systeme zu etablieren, um den Schweregrad der Erkrankung des individuellen Patienten schnell abzuschätzen sowie eine Behandlungspriorisierung vornehmen zu können. Die Risikostratifizierung durch die Triage-Systeme soll die Arbeit innerhalb der Notaufnahme verbessern sowie das Personal entlasten. Risikostratifizierung in der Notaufnahme ist somit von großer Wichtigkeit zur Identifizierung von Hochrisikopatienten, die umgehend medizinisch betreut werden müssen und zur Identifizierung von Niedrigrisikopatienten, die weniger engmaschiger Betreuung bedürfen.

Weltweit werden hierzu verschiedene Triage-Systeme in den Notaufnahmen eingesetzt. Vor allem 5-Stufen-Triage-Systeme gelten als etablierte Methode.<sup>5</sup> Die Validität und Reliabilität dieser Systeme (z.B. ATS, MTS, CTAS und ESI) reicht von mittelmäßig bis sehr gut.<sup>5</sup> Im deutschsprachigen Raum findet heutzutage häufig die ESI Anwendung. Leider zeigen aber auch die etablierten und standardisierten Triage-Systeme ihre Grenzen. In erster Linie sind alle etablierten Triage-Systeme zeitaufwändig und setzen erfahrenes Personal voraus. In Zeiten des massiven Patientenaufkommens in der Notaufnahme, in denen das pflegerische und ärztliche Team knapp besetzt ist, ist es daher oftmals schwierig, die standardisierten Triage-Systeme anzuwenden.

Zudem basieren die Triage-Systeme teilweise auf der subjektiven Symptomwahrnehmung des Patienten. Auch die Durchführung der Triage durch das Personal ist teilweise von subjektiver Einschätzung des Patienten überlagert. Die meisten Triage-Systeme verwenden eine „Schmerzskala“ und eine Diagnosenliste bzw. eine Liste von Leitsymptomen.<sup>5</sup> Beispielsweise wird im Rahmen des Manchester-Triage-Systems eine Liste von 52 Leitsymptomen verwendet.<sup>47</sup> Bei Patienten mit eingeschränkter Schmerzwahrnehmung, zum

Beispiel aufgrund einer diabetischen Polyneuropathie oder kognitiven Einschränkungen, wie bei der Altersdemenz, werden die Ergebnisse sicherlich verfälscht. Des Weiteren wurden die gängigen Triage-Systeme mit dem Ziel entwickelt, Patienten, die eine dringliche medizinische Versorgung benötigen, zu identifizieren. Hochrisikopatienten bzw. akutgefährdete Patienten sollten möglichst rasch identifiziert und behandelt werden. Auf Patienten mit niedrigem Risiko wird der Fokus dieser Triage-Systeme weniger gelegt. Es wäre jedoch von Vorteil, wenn dieses Patientenkollektiv auch miteingefasst würde, damit die Kräfte gezielt und sinnvoll eingesetzt werden können. Je nachdem, welches Patientenkollektiv untersucht und welches Triage-Instrument genutzt wird, werden 83% bis 94% der Patienten in Kategorien mit mittelschweren bis hohen Risiken eingeordnet. Die Systeme sind also durch eine hohe Sensitivität, jedoch auch durch eine niedrige Spezifität gekennzeichnet.<sup>47-50</sup>

Die Bestimmung der kardialen autonomen Funktion des Herzens ist ein vielversprechender Ansatz, die Risikobeurteilung in der Notaufnahme signifikant zu verbessern, da sie den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten gut widerspiegelt.

Das Ziel unserer Studie war es, die prognostische Wertigkeit der DC des Herzens, einem kardialen autonomen Funktionsparameter, welcher insbesondere die Vagusaktivität quantifiziert<sup>13,14</sup>, in einem großen Notaufnahmekollektiv zu testen. Diese Größe kann schnell und vollautomatisiert anhand einer einfachen EKG-Monitoraufzeichnung unter normalen klinischen Bedingungen berechnet werden. Es sind keine sonstigen zusätzlichen Gerätschaften hierfür erforderlich, auch kein zusätzlicher Personalaufwand. Die Behandlung der Patienten in der Notaufnahme wird durch die Messung der DC weder beeinflusst noch zeitlich verändert.

Wir konnten in unserer PREDICT-ER Studie darlegen, dass die DC des Herzens einen starken Prädiktor für die Kurzzeitmortalität (hier: Kombination aus Krankenhausmortalität und Zehn-Tages-Mortalität) von Patienten, die in der

allgemeinen internistischen Notaufnahme vorstellig werden, darstellt. Die prognostische Wertigkeit der DC war statistisch unabhängig von bereits etablierten Risikoparametern wie der mittleren Herzfrequenz. Die prognostische Aussagekraft der DC galt für das Gesamtkollektiv von internistischen Notaufnahmepatienten, nicht nur für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die allerdings den Großteil der Notaufnahmepatienten darstellen. Nicht-überlebende Patienten waren in unserer Studie generell kränker bei Vorstellung in der Notaufnahme. Sie waren signifikant älter, wiesen eine schlechtere Sauerstoffsättigung, eine höhere Atemfrequenz, einen niedrigeren Blutdruck, eine höhere Herzfrequenz auf. Laborchemisch lag bei dieser Patientengruppe ein niedrigerer Hämoglobinwert vor, höhere Thrombozytenzahlen, höheres Serumkalium, niedrigeres Serumnatrium, ein höheres CRP, Troponin und BNP bzw. Nt-Pro-BNP sowie eine niedrigere GFR.

Wir haben zudem die Hinzunahme der DC des Herzens zu drei Risikostratifizierungsmodellen in der Notaufnahme geprüft, um herauszufinden, ob die prognostische Wertigkeit dieser etablierten Modelle durch die DC signifikant verbessert werden kann. Die DC verbesserte hierbei signifikant die Aussagekraft des APACHE II Scores, welcher einen als Goldstandard etablierten und vielfach eingesetzten Risikoscore für die frühe Risikostratifizierung von Notaufnahmepatienten sowie für die Einschätzung der Prognose bei schwerstkranken Intensivpatienten darstellt. Zudem verbesserte die Hinzunahme der DC ein Modell aus physiologischen Risikoprädiktoren signifikant. Die Hinzunahme der DC zu Biomarkern konnte das Modell allerdings nicht signifikant verbessern, was durch die hohe prognostische Wertigkeit der selektierten Biomarker mitbedingt sein kann.

Mit unserer Studie wurde eine Risikostratifizierung entwickelt, welche wichtige Informationen über den Status des autonomen Nervensystems liefert und ohne jegliche Patientenbefragung durchführbar ist. Im Gegensatz zu den etablierten Triage-Instrumenten werden ausschließlich Biosignale analysiert (hier das EKG) und keine subjektive Symptomatik berücksichtigt. Außerdem erfolgen die

Datenerhebung und die Auswertung vollautomatisiert, sodass kein zusätzliches Personal benötigt wird. Das Notaufnahmepersonal ist mit den Gerätschaften bereits vertraut, weil die üblichen Überwachungsmonitore bzw. Telemetrieinheiten verwendet werden.

Vorgängerstudien haben gezeigt, dass die DC des Herzens einen starken Prädiktor für die Mortalität insbesondere von Postinfarktpatienten darstellt<sup>11,14</sup>. Zu Notaufnahmepatienten gab es hinsichtlich der DC des Herzens bislang keine Daten. Auch die Standard-HRV-Parameter sind etablierte Risikomarker in diversen Patientenkollektiven. Wir entschlossen uns jedoch, in unserer Studie die prädiktive Wertigkeit der DC zu untersuchen, da sich die DC von den Standard-HRV-Parametern hinsichtlich mehrerer Aspekte positiv unterscheidet: Erstens ist die DC aufgrund ihres Signalverarbeitungsalgorithmus robuster gegenüber Artefakten und Störeinflüssen<sup>13,14,35,39</sup>. Dies ist insbesondere wichtig, wenn Biosignale unter unkontrollierten unruhigen Bedingungen in einem Notaufnahmesetting analysiert werden. Zweitens ist die DC ein integrales Maß aller an Dezelerationen beteiligten Komponenten der HRV, unabhängig von ihrer Frequenz. Daher ist die DC nicht durch einen spezifischen physiologischen Mechanismus bedingt, sondern beeinflusst durch eine Reihe vagaler, sympathischer und humoraler Mechanismen<sup>13,14</sup>.

Im Gegensatz zu früheren Studien an Postinfarktpatienten wurde die DC aus Kurzzeit-EKG-Aufzeichnungen anstelle von 24-Stunden-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen berechnet. Somit ist die Anzahl der Segmente, welche in die PRSA-Analyse<sup>35,39</sup> eingehen, viel geringer als bei vollen 24-Stunden-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen. Dadurch könnte die Fähigkeit, Artefakte und Störeinflüsse zu eliminieren, eingeschränkt sein. Trotzdem genügte im Mittel eine Aufzeichnung der Herzfrequenz am Monitor bzw. an der Telemetrie von ca. 14 Minuten, um die DC des Herzens automatisiert und valide zu berechnen. Die meisten Patienten sind in der Notaufnahme deutlich länger überwacht, daher ist die DC-Berechnung im klinischen Alltag in der Notaufnahme gut machbar. Eine DC, die aus kurzen Aufzeichnungen berechnet wurde,

berücksichtigt zudem jedoch nicht die „ultra-„ und „very-low frequency“ Oszillationen der Herzfrequenz. Daher könnte die DC, wie in dieser Studie berechnet, eher als Maß der kurzzeitigen kardiovaskulären Kontrolle interpretiert werden.

Im Rahmen unserer Studie wurde gezeigt, dass sehr kleine Abweichungen der DC bereits hoch sensitiv sind für die Prädiktion der Mortalität: Hierbei wiesen Überlebende eine mittlere DC von  $5,6 \pm 3,0$  ms auf, verstorbene Patienten eine DC von  $2,8 \pm 2,0$  ms. Aufgrund der günstigen Prognose von Patienten mit normaler DC könnte sich die Risikostratifizierung durch die DC insbesondere auch für eine bessere Identifizierung von Niedrig-Risikopatienten eignen, welche mit geringerer Priorität behandelt werden können. So betrug der negative prädiktive Wert im Rahmen unserer Studie 99,6% und die Sensitivität 94,8%. Dieses Patientenkollektiv braucht weniger medizinische Versorgung und könnte gegebenenfalls außerhalb der Notaufnahme ambulant behandelt werden. Dieses Vorgehen würde Kapazitäten für die Behandlung schwerer erkrankter Patienten schaffen und könnte somit die Behandlungsqualität insgesamt erhöhen. Trotz ihrer hohen prognostischen Aussagekraft kann die DC aber sicherlich nicht die klinische Untersuchung und Beurteilung durch die Ärzte und das Pflegepersonals der Notaufnahme ersetzen, kann aber die Arbeit sinnvoll ergänzen. Bei massivem Patientenaufkommen in der Notaufnahme mit Überschreitung der Behandlungskapazitäten, bietet die DC eine gute Möglichkeit, den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten zu überprüfen, da eine autonome Dysfunktion bei allen schwerwiegenden Erkrankungen regelmäßig zu beobachten ist. Patienten mit pathologischem DC sollten engmaschiger medizinisch angebunden werden, sowohl bei vorzeitiger Entlassung aus der Notaufnahme als auch nach stationärer Entlassung.

Gewisse Einschränkungen des Parameters DC für die Risikostratifizierung in der Notaufnahme bestehen und müssen erwähnt werden. Erstens kann die autonome Funktion im Sinne von HRV-Parametern wie der DC nur bei Patienten im Sinusrhythmus bestimmt werden, da der Sinusknoten quasi als



„Schreiber“ der autonomen Funktion dient. Alle Patienten mit abweichendem Grundrhythmus (z.B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Ersatzrhythmen) scheidet aus, da eine valide Beurteilung kardialer autonomer Parameter aus dem Herzfrequenzverlauf nur beim Vorliegen eines Sinusrhythmus möglich ist. In unserer Studie lag bei 985 von 6521 Patienten (15.1%) kein Sinusrhythmus vor. Dies stellt somit die klare Minderheit der internistischen Notaufnahmepatienten dar.

Zweitens wurde unsere Studie an Patienten der allgemeinen internistischen Notaufnahme durchgeführt. Aus diesem Grund können die Ergebnisse unserer Studie nicht unmittelbar auf chirurgische Patienten oder Patienten anderer Fachdisziplinen übertragen werden. Es sind weitere Untersuchungen an anderen Notaufnahmekollektiven nötig, um die prognostische Wertigkeit der DC in solchen klinischen Situationen zu validieren.

Des Weiteren ist unsere Studie rein beobachtend und wir können bislang keine Aussage dazu treffen, ob eine klinische Entscheidung in der Notaufnahme anhand der DC zu einem besseren klinischen Ergebnis für die Patienten führt. Allerdings lag das mittlere Alter der Notaufnahmepatienten in unserer Studie bei nur 61 Jahren, so dass Triagemassnahmen anhand der DC in dieser Population sicherlich prognoserelevant sein können. Dies muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

Zudem konnte kein Vergleich der DC mit anderen standardisierten Triagesystemen durchgeführt werden (außer mit dem APACHE II Score), da eine Triage in der medizinischen Notaufnahme der Universitätsklinik Tübingen nicht standardmäßig erfolgt. Im Rahmen unserer Studie wurde der APACHE II Score in einer modifizierten Version verwendet, da es sich nicht um Intensivpatienten handelte.

Zuletzt konnte das medizinische Personal aus Kapazitätsgründen nicht alle Patienten, die vorstellig wurden, an die EKG-Überwachung anschließen, somit ging ein geringer Anteil an Patienten für unsere Studie verloren.

In Zusammenschau der Ergebnisse unserer Studie liefert die Bestimmung der Aktivität des autonomen Nervensystems anhand der DC des Herzen starke und unabhängige prognostische Informationen für die Kurzzeitmortalität von Patienten, die in der allgemeinen internistischen Notaufnahme vorstellig werden. Die DC bietet den Vorteil, dass sie voll automatisiert innerhalb von Minuten beim Erstkontakt mit dem Patienten in der Notaufnahme, der an einen Monitor oder an eine Telemetrie angeschlossen ist, berechnet werden kann. Die Bestimmung der DC wird nicht durch subjektive Parameter (Patienten, Pflegepersonal oder ärztliches Personal) verfälscht. Die DC verbessert signifikant etablierte Modelle der Risikostratifizierung von Notfallpatienten. Die Technologie ist kostengünstig, bereits kommerziell verfügbar und kann nachträglich in bereits existierende Monitoringsysteme implementiert werden. Zukünftige technische Entwicklungen könnten die Integration der Technologie in kostengünstigere mobile Überwachungseinheiten realisieren, die bereits im Wartebereich oder in ambulanten Situationen eingesetzt werden können.

## **V Zusammenfassung**

Die Notaufnahme ist die entscheidende Schnittstelle in der Behandlung von akuten Notfällen. In den letzten Jahren wurden die Notaufnahmen weltweit mit einer drastischen Zunahme an Patientenaufkommen konfrontiert. Es ist von großer Wichtigkeit, dass Ärzte und Pflegepersonal in kurzer Zeit und auf sichere Weise Hochrisikopatienten erkennen sowie Patienten mit niedrigem Risiko identifizieren können. Bislang kommen klinische Scores zum Einsatz, die aber zeitlich und personell aufwändig sind, viele subjektive Parameter einbeziehen und sich v.a. zur Identifizierung von Hochrisikopatienten eignen.

Im Rahmen dieser Arbeit haben wir eine Risikostratifizierung in der Notaufnahme vorgenommen, basierend auf der Analyse des autonomen Nervensystems. Wir haben hierbei einen EKG-basierten Parameter (hier: die DC des Herzens), welcher ein Maß für die vornehmlich vagale Aktivität ist, prospektiv hinsichtlich einer Kombination aus Krankenhausmortalität und 10-Tages-Mortalität getestet. Dieser Parameter lässt sich vollautomatisiert über einen Computeralgorithmus aus den EKG-Rohsignalen von Monitor-/Telemetrie-Aufzeichnungen berechnen. Die Patienten wurden wie üblich in der Notaufnahme aufgenommen und an das Überwachungsmonitoring angeschlossen. Die EKG-Aufzeichnungen beeinflussten im Rahmen unserer Studie keinesfalls die Behandlung der Patienten, waren ohne Aufwand praktikierbar und ohne zusätzliches Personal durchführbar. Diese Technologie ist kostengünstig, bereits verfügbar und sehr einfach in der Durchführung. Wir konnten darlegen, dass die DC einen starken Prädiktor der Krankenhaus- und der Zehn-Tages-Mortalität (hier Kurzzeitmortalität) bei Patienten aus der internistischen Notaufnahme darstellt. Durch Hinzunahme der DC zu standardisierten Risikomodellen konnte die prognostische Aussagekraft der meisten Modelle gesteigert werden. Im Gegensatz zu den etablierten klinischen Triagesystemen konnten Niedrigrisikopatienten durch die DC sicher identifiziert werden. Unsere Studie war auf eine rein internistische Notaufnahme beschränkt. Somit sollte als nächster Schritt eine Validierung dieses EKG-basierten Risikoparameters in anderen Notaufnahmekollektiven, z.B.

chirurgische Notaufnahmen, erfolgen. Studien, welche eine Verbesserung der Prognose durch unsere Risikostratifizierung testen, sollten in der Zukunft geplant werden.

## VI Literaturverzeichnis

1. Bureau UC. National and state population estimates: avalere health analysis of american hospital association annual survey data. 2009.
2. Barish RA, McGaully PL, Arnold TC. Emergency room crowding: a marker of hospital health. Transactions of the American Clinical and Climatological Association 2012;123:304-10; discussion 10-1.
3. Guttman A, Schull MJ, Vermeulen MJ, Stukel TA. Association between waiting times and short term mortality and hospital admission after departure from emergency department: population based cohort study from Ontario, Canada. Bmj 2011;342:d2983.
4. Mohsin M, Forero R, Ieraci S, Bauman AE, Young L, Santiano N. A population follow-up study of patients who left an emergency department without being seen by a medical officer. Emergency medicine journal : EMJ 2007;24:175-9.
5. Christ M, Grossmann F, Winter D, Bingisser R, Platz E. Modern triage in the emergency department. Deutsches Arzteblatt international 2010;107:892-8.
6. Subbe CP, Slater A, Menon D, Gemmell L. Validation of physiological scoring systems in the accident and emergency department. Emergency medicine journal : EMJ 2006;23:841-5.
7. Weyrich P CM, Celebi N, Riessen R. Triagesysteme in der Notaufnahme. Med Klin Intensivmed Notfmed 2012;107:67-79.
8. Schellein O, Ludwig-Pistor F, Bremerich DH. [Manchester triage system. Process optimization in the interdisciplinary emergency department]. Der Anaesthetist 2009;58:163-70.
9. Rutschmann OT SR, Hugli OW. Empfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin (SGNOR) zur Triage in Schweizer Notfallstationen. Schweizer Aerztezeitung 2009;90:1-2.
10. Fernandes CM, Tanabe P, Gilboy N, et al. Five-level triage: a report from the ACEP/ENA Five-level Triage Task Force. Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association 2005;31:39-50; quiz 118.
11. Bauer A, Barthel P, Muller A, et al. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. Journal of electrocardiology 2009;42:597-601.
12. Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). European heart journal 2009;30:576-83.
13. Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence und Dezelerationskapazitaet des Herzens- zwei neue Verfahren zur Risikobeurteilung nach Myokardinfarkt. Kardiologie up2date 2009.
14. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. Lancet 2006;367:1674-81.

15. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *The New England journal of medicine* 1971;285:877-83.
16. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circulation research* 1973;32:215-20.
17. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85:177-91.
18. Loellgen H. Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik: Herzfrequenzvariabilität. *Dtsch Arztebl* 1999;96: A-2029-32 (Heft 31-32).
19. 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.
20. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Frontiers in physiology* 2011;2:86.
21. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. The CAPS and ESVEM investigators. *The American journal of cardiology* 1992;69:718-23.
22. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-32.
23. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiology clinics* 1992;10:487-98.
24. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiology clinics* 1992;10:499-537.
25. Hon EH, Lee ST. Electronic Evaluation of the Fetal Heart Rate. VIII. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations. *American journal of obstetrics and gynecology* 1963;87:814-26.
26. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *The Medical journal of Australia* 1978;2:52-3.
27. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV. Heart rate dynamics predict poststroke mortality. *Neurology* 2004;62:1822-6.
28. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994;106:1432-7.
29. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, et al. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Critical care medicine* 2001;29:1380-5.
30. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., 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.
31. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2008;5:1095-102.

32. Steinberg AA, Mars RL, Goldman DS, Percy RF. Effect of end-stage renal disease on decreased heart rate variability. *The American journal of cardiology* 1998;82:1156-8, A10.
33. Cooke WH, Convertino VA. Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences: implications for autonomic monitoring during hemorrhage. *The Journal of trauma* 2005;58:798-805.
34. Eick C, Rizas KD, Zuern CS, Bauer A. Automated assessment of cardiac autonomic function by means of deceleration capacity from noisy, nonstationary ECG signals: validation study. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2014;19:122-8.
35. Campana LM, Owens RL, Clifford GD, Pittman SD, Malhotra A. Phase-rectified signal averaging as a sensitive index of autonomic changes with aging. *Journal of applied physiology* 2010;108:1668-73.
36. Manikandan MS, Soman KP. A novel method for detecting R-peaks in electrocardiogram (ECG) signal. *Biomed Signal Process Control* 2012;7:118-28.
37. Tyson JJ, Fall C, Marland E, Wagner J. An introductory text on computer modelling in molecular and cell biology. New york: Springer 2002.
38. Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature* 2001;410:277-84.
39. Bauer AK, J. W.; Bunde, A. et al. Phase-rectified Signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A* 2006;364:423-34.
40. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine* 1999;130:461-70.
41. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 1985;13:818-29.
42. Chiavone PA, Sens YA. Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 2003;121:53-7.
43. Efron B, Tibshirani R. An introduction to the bootstrap: monographs on statistics and applied probability. London: Chapman and Hall 1993.
44. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in medicine* 2008;27:157-72; discussion 207-12.
45. Wolf P, Schmidt G, Ulm K. The use of ROC for defining the validity of the prognostic index in censored data. *Statistics & Probability Letters* 2011;81: 783-91.
46. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958;53:457-81.
47. Santos AP, Freitas P, Martins HM. Manchester Triage System version II and resource utilisation in the emergency department. *Emergency medicine journal : EMJ* 2014;31:148-52.
48. Martins HM, Cuna LM, Freitas P. Is Manchester (MTS) more than a triage system? A study of its association with mortality and admission to a large

Portuguese hospital. Emergency medicine journal : EMJ 2009;26:183-6.

49. Chi CH, Huang CM. Comparison of the Emergency Severity Index (ESI) and the Taiwan Triage System in predicting resource utilization. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2006;105:617-25.

50. Platts-Mills TF, Travers D, Biese K, et al. Accuracy of the Emergency Severity Index triage instrument for identifying elder emergency department patients receiving an immediate life-saving intervention. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine 2010;17:238-43.



## **VII Veröffentlichung**

Teile der vorliegenden Dissertation wurden zu einem früheren Zeitpunkt in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Christian Eick; Konstantinos D. Rizas; Christine S. Zürn; Patrick Grogga-Bada; Wolfgang Hamm; Florian Kreth; Dietrich Overkamp; Peter Weyrich; Meinrad Gawaz; Axel Bauer. Autonomic Nervous System Activity as Risk Predictor in the Medical Emergency Department: A Prospective Cohort Study Crit Care Med. 2015 Mar 3.

## **VIII Erklärung zum Eigenanteil**

Seit August 2013 bin ich in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Axel Bauer und PD Dr. Christine Meyer-Zürn tätig. Die Konzeption der PREDICT-ER-Studie erfolgte durch Herrn Prof Dr. Axel Bauer. Meine gesamte Arbeit wurde von ihm, von Frau PD Dr. Meyer-Zürn und Herrn Dr. Christian Eick betreut. Nach Weggang von Herrn Prof. Bauer vom UKT übernahm Frau PD Dr. Meyer-Zürn die Betreuung meiner Arbeit.

Während meiner Zeit als Doktorand war ich mit Datenerhebungen, Biosignalanalyse, statistischen Auswertungen und Patientennachverfolgung im Rahmen der PREDICT-ER-Studie beschäftigt. Der Patienteneinschluss erfolgte in der medizinischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Tübingen im Rahmen der normalen Vorstellungen.

Die statische Auswertung im Rahmen der Dissertation erfolgte durch Herrn Dr. Christian Eick und durch mich. Herr Dr. Christian Eick leitete mich in der Handhabung der Computerprogramme CRAN R 2.15.2 und SPSS 20.0., die für unsere statistische Analyse verwendet wurden. Ich durfte mit seiner Hilfe und unter seiner Leitung mehrere Tabellen anhand der erhobenen Daten verfassen. So sind zum Beispiel die drei Tabellen, die der multivariaten Analyse dienen, entstanden. Ich durfte ebenfalls unter seiner Leitung die Patientencharakteristika in einer Tabelle zusammenfassen.

Ich führte zusätzlich die telefonische Nachbeobachtung der Patienten durch und konnte somit nahezu 700 Patienten von August bis Oktober 2013 telefonisch erreichen. Im Rahmen der Patientennachbeobachtung hatte ich ebenfalls viele Daten aus dem IT-System des Klinikums sowie mittels mehrerer schriftlichen Informationsaustausche mit vielen Arztpraxen ermitteln können.

Ich versichere das Manuskript selbständig nach Anleitung von Frau PD Dr. Meyer-Zürn und von Herrn Dr. Eick verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 08.06.2015

Patrick Grog-Bada

## **IX Danksagung**

Ich möchte mich in erster Linie ganz herzlich beim Ärztlichen Direktor der Inneren Medizin III, Herrn Prof. Dr. Gawaz, bei Herrn Prof. Dr. Bauer sowie bei Frau PD Dr. Meyer-Zürn meiner Doktormutter bedanken.

Außerdem möchte ich Dr. Eick ganz besonders für die Unterstützung und die ausgezeichnete Betreuung danken. Spezielle Danksagung an Dr. Eick für die Datenverarbeitung, die Koordination sowie die Supervision der gesamten Arbeit. Herrn Dr. Rizas, den Studienassistenten bin ich ebenfalls sehr dankbar.