

**Der prädiktive Wert der Dezelerationskapazität
für die 180-Tage-Mortalität bei internistischen
Notaufnahmepatienten**

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

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

vorgelegt von

Gehre, Viktor

2016

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professorin Dr. C. Meyer-Zürn

2. Berichterstatter:

Privatdozentin Dr. H. Häberle

Tag der Disputation:

21.06.2016

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Die Notaufnahme	8
1.1.1 Herausforderungen für die moderne Notaufnahme	9
1.1.2 Triage-Systeme in der Notaufnahme	9
1.1.2.1 Der Emergency Severity Index.....	10
1.1.2.2 Das Manchester Triage System	11
1.1.2.3 Ansätze gegen Überbeanspruchung der Notaufnahmen	12
1.2 Das autonome Nervensystem.....	12
1.2.1 Die Wirkungen des autonomen Nervensystems am Herzen	13
1.3 Herzfrequenzvariabilität	13
1.4 Akzelerations- und Dezelerationskapazität	15
1.5 Fragestellung	15
2. Methoden.....	17
2.1 Probanden	17
2.2 EKG-Aufzeichnung.....	17
2.3 Automatische Verarbeitung des EKG-Signals.....	17
2.4 Phase-Rectified Signal Averaging.....	20
2.4.1 Der PRSA-Algorithmus	22
2.4.2 Die Quantifizierung der Dezelerationskapazität.....	23
2.5 Messung weiterer Risikovariablen.....	23
2.6 Follow-Up.....	24
2.7 Statistische Auswertung.....	24
2.8 Berechnung der Stichprobengröße	25
3. Ergebnisse	26

3.1	EKG-Aufzeichnung.....	26
3.2	Patientendaten.....	27
3.2.1	Demographische Daten.....	27
3.2.2	Klinische Daten.....	27
3.2.3	Mortalität nach 180 Tagen.....	28
3.3	Ergebnisse zur Dezelerationskapazität (DC).....	30
3.3.1	Zusammenhang zwischen DC und Mortalität.....	30
3.3.2	Receiver Operating Characteristic-Analyse.....	32
3.3.3	Risikostratifizierung mithilfe der DC.....	33
3.3.3.1	180-Tage-Mortalität stratifiziert nach DC.....	33
3.3.3.2	Prädiktive Werte.....	35
3.3.3.3	Odds Ratio.....	36
3.4	Vergleich mit physiologischen Parametern.....	36
3.4.1	Messwerte der physiologischen Parameter.....	36
3.4.2	Einfluss des Geschlechts und Geschlechterverteilung.....	37
3.4.3	Grenzwerte und Dichotomisierung.....	38
3.4.4	Risikoauswertung der physiologischen Parameter.....	40
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse zur DC.....	41
4.	Diskussion.....	44
4.1	Probanden.....	44
4.1.1	Patientenkollektiv der Studie.....	44
4.1.2	Patienteneinschluss.....	45
4.2	Diskussion der Ergebnisse zur DC.....	45
4.2.1	Methodik.....	46
4.2.2	Heart Rate Variability.....	47
4.3	Risikostratifizierung in der Notaufnahme.....	48

4.3.1	Triage in der Notaufnahme	49
4.3.2	Risikostratifizierung mithilfe der DC	49
4.4	Vergleich mit physiologischen Parametern	51
4.5	Weitere Limitationen der Studie	53
4.6	Schlussfolgerung.....	53
5.	Zusammenfassung	55
6.	Literaturverzeichnis.....	57
7.	Abbildungsverzeichnis.....	62
8.	Tabellenverzeichnis.....	64
9.	Erklärung zum Eigenanteil.....	66
	Danksagung.....	67
	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

AC	Akzelerationskapazität
ACEP	American College of Emergency Physicians
ANS	Autonomes Nervensystem
AUC	Area under the curve
CI	Konfidenzintervall
CPU	Chest-Pain-Unit
DC	Dezelerationskapazität
DGINA	Deutsche Gesellschaft Interdisziplinäre Notaufnahme
DKI	Deutsches Krankenhausinstitut
EKG	Elektrokardiographie
ESI	Emergency Severity Index
HF	high frequency
HRT	Heart Rate Turbulence
HRV	Heart Rate Variability
LF	low frequency
MTS	Manchester Triage System
NA	Notaufnahme
OR	Odds Ratio
PRSA	Phase-Rectified Signal Averaging
ROC	Receiver Operating Characteristic
VLF	very-low frequency

1. Einleitung

1.1 Die Notaufnahme

Die Notaufnahmen der Krankenhäuser sind ein zentraler Pfeiler eines Gesundheitssystems, da sie durchgängig verfügbare Notfallversorgung sicherstellen und somit in vielen Fällen die erste Anlaufstelle bei gesundheitlichen Problemen sind. Nach einer Umfrage des Deutschen Krankenhausinstituts (DKI) und der Deutschen Gesellschaft Interdisziplinäre Notaufnahme (DGINA) wurden in Deutschland im Jahr 2009 an den etwa 1000 zentralen Notaufnahmen ungefähr 21 Millionen Patienten versorgt,¹ dies entspricht etwa jedem vierten Bürger Deutschlands. In den USA lag der Anteil der Bürger, die im Jahr 2010 in die Notaufnahme eingeliefert wurden bei knapp 43 %.²

Vor allem im englischen Sprachraum haben zunehmend mehr Kliniken „Emergency Departments“ eingerichtet, sodass nur noch eine Anlaufstelle für alle Notfallpatienten existiert. Dies reduzierte zusätzliche Verlegungen in verschiedene Fachbereiche, verkürzte die Hospitalisierungsdauer und steigerte die Patientenzufriedenheit.³ In Deutschland ist das Konzept der zentralen Notaufnahme bei 45 % der Krankenhäuser verwirklicht, 55 % der deutschen Notaufnahmen sind demnach dezentral, sprich nach medizinischen Fachrichtungen getrennt aufgebaut.⁴

Am Universitätsklinikum Tübingen besteht eine dezentrale Regelung für medizinische Notfälle. Der ärztliche Notdienst behandelt ambulante Notfälle, für stationäre Notfälle sind z. B. chirurgische bzw. unfallchirurgische, geburtsmedizinische und internistische Notaufnahmen eingerichtet.⁵ Die interdisziplinäre internistische Notaufnahme ist ein Zentralbereich des Departement Innere Medizin an der Universitätsklinik Tübingen. Teilbereiche der interdisziplinären Notaufnahme sind auch eine kardiologische Notaufnahme, die Chest-Pain-Unit (CPU) mit Kurzliegerstation, eine Aufnahmestation sowie eine internistische Intensivstation mit integrierter Intermediate-Care-Unit.⁶

1.1.1 Herausforderungen für die moderne Notaufnahme

Ein Strukturwandel in der ambulanten Versorgung, der demografische Wandel sowie die zunehmend verstandene Komplexität der Erkrankungen durch bessere Diagnostik und eine Zunahme der Prävalenz chronischer Erkrankungen haben in den vergangenen Jahren zu einem dramatischen Anstieg der Patientenzahlen in den Notaufnahmen geführt.⁷ In den USA ist die Zahl der Notaufnahmepatienten allein innerhalb der letzten zehn Jahre um etwa 50 % angestiegen.⁸

Die demographische Alterung der deutschen Gesellschaft wird sich nach Berechnungen des Statistischen Bundesamts auch in den nächsten Jahrzehnten fortsetzen. So war im Jahr 2008 laut dieser Untersuchung etwa jeder fünfte Einwohner Deutschlands mindestens 65 Jahre alt, 2060 treffe dies auf jeden dritten zu. Besonders die Zahl der Hochbetagten werde zunehmen.⁹ Assoziiert mit dem Alter ist das Auftreten von Krankheit und Verletzung. Bei den 40- bis 44-jährigen Deutschen lag im Jahre 2005 die Quote der im Zeitraum vor der Befragung Kranken bei ca. 10 %, bei den über 75-Jährigen bei über 25 %.¹⁰ Somit würde eine Alterung der Gesellschaft auch mit einem Anstieg von Krankheiten und Unfallverletzungen einhergehen.

In Zeiten hoher personeller und materieller Auslastung im Gesundheitssystem konkurrieren die Patienten mit medizinischen Bedürfnissen um die relativ knappen medizinischen Ressourcen. Bezogen auf die Notaufnahmen steigt einhergehend mit der steigenden Patientenzahl auch die jeweilige Wartezeit für die Behandlung. Im Jahr 2010 konnten in den USA nur etwa ein Viertel der Notfallpatienten innerhalb einer Viertelstunde visitiert werden.² Dies beeinflusst nicht nur die Qualität der medizinischen Behandlung, sondern auch die Mortalität.^{11,12} In einer kanadischen Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass die Mortalität der Patienten um 79 % anstieg, wenn die Wartezeit in der Notaufnahme 6 Stunden oder mehr betrug.¹³

1.1.2 Triage-Systeme in der Notaufnahme

Aufgrund der beschriebenen Herausforderungen ist es von großer Bedeutung, Notaufnahmepatienten nach Krankheitsschwere und somit Dringlichkeit der

Behandlung einstufen zu können. In Deutschland lag der Anteil der Notaufnahmebehandlungen, die zu einer Krankenhausaufnahme führten, in den letzten Jahren bei knapp 30 %, ³ in den USA bei nur ca. 13 %.² Um eine möglichst schnelle und angemessene Notfallversorgung gewährleisten zu können, wurden eine Reihe von Triage-Systemen entwickelt.

Zwei bekannte Systeme zur Triage von Notaufnahmepatienten sind das Manchester Triage System (MTS) und der Emergency Severity Index (ESI).

1.1.2.1 Der Emergency Severity Index

Eine etablierte Methode zur Unterscheidung der Notaufnahmepatienten nach Dringlichkeit der Behandlung bietet der Emergency Severity Index (ESI), der in den späten 1990er-Jahren in den USA entwickelt wurde. Bei diesem fünfstufigen Algorithmus werden Notfallpatienten vom Pflegepersonal nach Erkrankungsschwere und geschätztem Bedarf an diagnostischen Ressourcen klassifiziert, um diejenigen zu erfassen, die schnellstmöglich einem Notfallmediziner vorgestellt werden sollten.^{14, 15}

Zunächst wird bei Entscheidungspunkt A festgelegt, ob beim Patienten umgehend lebensrettende Sofortmaßnahmen durchgeführt werden müssen. Trifft dies zu, wird der Patient Kategorie 1 zugeordnet, was die Notwendigkeit zum sofortigen Behandlungsbeginn bedeutet. Bei Entscheidungspunkt B wird festgestellt, ob die Behandlung des Patienten eine gewisse Zeit aufgeschoben werden kann. Wenn beispielsweise Zustände von akuter Verwirrtheit oder starker Schmerzen dies nicht zulassen, würde dies eine Einstufung in Kategorie 2 bedeuten. Als Zeitintervall ist festgelegt, dass eine vitale Gefährdung besteht, wenn Patienten der Kategorie 2 nicht innerhalb von 10 Minuten von einem Arzt untersucht würden. Bei Patienten, die aus medizinischer Sicht keiner vitalen Gefährdung unterliegen, wird bei Entscheidungspunkt C der Bedarf an Ressourcen abgeschätzt. Hierzu zählen z. B. radiologische Diagnostik, Sonographie, Laboruntersuchungen oder eine komplexe Wundversorgung. Kein Ressourcenbedarf entspricht Kategorie 5, eine Ressource Kategorie 4 und zwei oder mehr Ressourcen Kategorie 3. Bei Patienten der Kategorie 3 werden

zusätzlich die Vitalparameter überprüft, um gegebenenfalls eine Höherstufung in Kategorie 2 vornehmen zu können.¹⁶

In einer Studie zur Triage mit dem ESI fielen nach der Untersuchung ca. 85 % in die Kategorien 1, 2 oder 3, was eine vital bedrohliche Situation bzw. einen hohen Ressourcenbedarf darstellt.¹⁷ Bei einer zweiten Studie zum ESI wurden sogar etwa 95 % der Patienten in die Kategorien mit mittlerem oder hohem Risiko eingeordnet.¹⁸

Der ESI wird in etwa 57 % der 3000 an einer repräsentativen Umfrage teilnehmenden Krankenhäusern routinemäßig eingesetzt. Insbesondere in großen Kliniken sowie universitären Lehrkrankenhäusern war der Anteil mit 70 % besonders hoch.¹⁹ In einer validierten Fassung wird der ESI auch in deutschsprachigen Ländern eingesetzt.²⁰

1.1.2.2 Das Manchester Triage System

Eine weitere Methode zur Triage in Notaufnahmen ist das Manchester Triage System (MTS), das 1996 in Großbritannien erstmals verwendet wurde. Seitdem wurde das MTS stetig kontrolliert und weiterentwickelt und kommt in seiner vierten Ausgabe aus dem Jahre 2013 weltweit zur Anwendung.²¹

Die Klassifizierung der in der Notaufnahme eintreffenden Patienten erfolgt durch das Pflegepersonal nach 52 Leitsymptomen, wie z. B. Blutverlust, Schmerzen, Lebensgefahr, oder Körpertemperatur.²² Zusammen mit deren Ausprägung werden sie als sogenannte Schlüsselprädiktoren fünf Codes mit Ziffer und Farbe zugeordnet. Zu den Codes gehört jeweils eine maximale Wartezeit bis zur Untersuchung durch einen Arzt. Code 1 (rot) bedeutet null Minuten maximale Wartezeit, Code 2 (orange) 10 min, Code 3 (gelb) 60 min, Code 4 (grün) 120 min und Code 5 (blau) 240 min bis zum Arztkontakt.²¹ Dieses validierte System ist geeignet, um die kritisch kranken Patienten von allgemeinen Notaufnahmen zu identifizieren und deren Behandlungsprozess zu beschleunigen sowie die weniger dringliche medizinische Behandlungen zurückzustellen.^{23, 24}

In einer Untersuchung zur Klassifizierung mittels MTS wurden ca. 75 % der Patienten der Notaufnahme in die drei höchsten Kategorien eingeordnet. Die

Wartezeit für eine ärztliche Untersuchung sollte also bei drei Vierteln der Patienten eine Stunde oder weniger betragen (MTS Code 3 oder höher). Zudem ist die Trennschärfe des MTS in verschiedenen medizinischen Fachbereichen nicht identisch, vergleicht man z. B. eine chirurgische mit einer internistischen Notaufnahme.²⁵

1.1.2.3 Ansätze gegen Überbeanspruchung der Notaufnahmen

Ein neuerer Ansatz gegen Überbeanspruchung der Notaufnahmen stammt vom „American College of Emergency Physicians“ (ACEP), der „vertical patient flow“. Es gelang, Patienten mit niedrigem Risiko zu identifizieren und ohne medizinische Nachteile außerhalb der Notaufnahme zu behandeln. Insbesondere durch bessere Identifizierung von Patienten mit geringerer Dringlichkeit einer Behandlung konnte einer Überbeanspruchung der Notaufnahmen entgegengewirkt werden.²⁶ Weitere Versuche einiger vom ACEP befragter Krankenhäuser waren etwa das Umlagern von wartenden Notaufnahmepatienten in andere Räumlichkeiten, elektive Operationen abzusagen, Überwachungsstationen oder zusätzliche Betten für die Notaufnahmen bereitzustellen. Dies stellten aber klinik-interne und nicht allgemein anerkannte Versuche dar, einer hohen Auslastung in den Notaufnahmen entgegenzuwirken.²⁷

1.2 Das autonome Nervensystem

Wertvolle Informationen über den Gesundheitszustand eines Menschen kann über die Beurteilung der Funktion seines autonomen Nervensystems (ANS) gewonnen werden.²⁸ Das autonome oder vegetative Nervensystem ist im Gegensatz zum somatischen Nervensystem willkürlich nicht direkt steuerbar. Indirekt kann es jedoch beispielsweise durch willkürliche körperliche Aktivität beeinflusst werden.²⁹

Das ANS besteht aus dem parasympathischen, sympathischen und enterischen Anteil. Der Sympathikus leitet leistungsfördernde Reize weiter und ist somit Antagonist des Parasympathikus, der eher erholungsfördernde Reize vermittelt.

Modulierend wirken beispielsweise der Hypothalamus oder der Nervus Vagus als wichtiger Teil des Parasympathikus auf das ANS ein.

Das enterische Nervensystem bezeichnet die Gesamtheit der Nervenzellen des Magen-Darm-Trakts und unterliegt weniger als die beiden anderen Anteile des ANS einer Steuerung durch das zentrale Nervensystem.

Organsysteme wie Herz, Lunge oder Gefäße steuern unter Einfluss des ANS einerseits Vitalparameter wie z.B. Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und Atemzugvolumen. Andererseits unterliegen auch die Sexualfunktion, endo- und exokrine Drüsen sowie die glatte Muskulatur einer autonomen Steuerung. Die Organe stehen auf diese Weise über die Fasern des ANS in Verbindung. Die krankhafte Schädigung eines Funktionsbereichs innerhalb eines Organs führt daher zu einer globalen Veränderung des ANS.³⁰

1.2.1 Die Wirkungen des autonomen Nervensystems am Herzen

Das ANS stellt einen wichtigen Regelkreis für die Herzaktion dar. Zielstrukturen sind unter anderem Myokardzellen, die Zellen des Reizleitungssystems sowie die rhythmogenen Zellen des Sinusknotens. Somit hat das ANS unter anderem Einfluss auf die Kontraktilität, Reizleitungsgeschwindigkeit oder die elektrophysiologische Erregbarkeit des Herzens.²⁸ Von besonderer Bedeutung für diese Arbeit ist der Einfluss des ANS auf die Herzfrequenz, also die Modulation der Aktivität des Sinusknotens und des Reizleitungssystems.

Der sympathische Anteil wirkt bezogen auf die Pulsfrequenz am Herzen positiv chronotrop, stimuliert also durch seine Neurotransmitter den Sinusknoten. Der Parasympathikus hat antagonistische Wirkung, z. B. senkt er die Herzfrequenz mithilfe des inhibitorischen Transmitters Acetylcholin.^{31, 32}

1.3 Herzfrequenzvariabilität

Die Veränderungen in Intervallen zwischen jeweils aufeinanderfolgenden Herzschlägen werden durch die Herzfrequenzvariabilität (HFV) beschrieben. Die Verlangsamung bzw. Beschleunigung der Herzfrequenz unterliegt der Beeinflussung des Sinusknotens durch das ANS. Die Messung der HFV hat

große praktische Relevanz, da über ein Routine-EKG eine Aussage über den autonomen Status eines Patienten gewonnen werden kann.³³

Hon et al. erkannten schon 1965 die klinische Relevanz der Variabilität der Herzfrequenz im Falle des Fruchttodes, als vorausgehende Änderungen der Herzaktion von intrauterin verstorbenen Föten untersucht wurden.³⁴ 1973 erforschten Sayers et al. die Einflussfaktoren auf die HFV, wie etwa Atmung, Baroreflex und Thermoregulation.³⁵ 1977 erkannten Wolf et al. die Assoziation einer reduzierten HFV mit erhöhtem Risiko bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt.³⁶ Einen wichtigen Beitrag zur Quantifizierung der HFV lieferten Akselrod et al. 1981 mit Anwendung der Spektralanalyse.^{33, 37}

Die HFV kann nach automatischer Erkennung der Intervalle zwischen den QRS-Komplexen (RR-Intervalle) hauptsächlich auf zwei Arten aus einem EKG-Signal gewonnen werden.³⁸

Erstens besteht die Analysemöglichkeit nach Zeitbereichen, welche die Kurzzeit-Variabilität (short-term variability, STV) und Langzeitvariabilität (long-term variability, LTV) liefert.

Zweitens kann die HFV mittels Spektralanalyse des Frequenzbereichs berechnet werden. Sie setzt sich in diesem Fall korrespondierend zu den Haupteinflussfaktoren auf die Herzfrequenz aus drei Anteilen zusammen: Die VLF- (very-low-frequency), LF- (low-frequency) und HF- (high-frequency) Schwankungen. Die VLF-Schwankungen lassen sich mit einer Frequenz von etwa 0,05 Hz auf die Thermoregulation zurückführen. Die LF-Schwankungen werden durch den Baroreflex hervorgerufen und haben eine Frequenz von etwa 0,10 Hz. Die respiratorische Sinusarrhythmie zeigt sich in den HF-Schwankungen der HFV und tritt in Verbindung mit der Atmung auf, z. B. mit einer Frequenz von 12/min.³⁷

Studien zeigten, dass eine verminderte HFV bei verschiedenen Krankheitsbildern prognostische Relevanz hat. Beispielhaft seien hier Myokardinfarkt,³⁹ Herzinsuffizienz,⁴⁰ Sepsis,⁴¹ chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD),⁴² Schlaganfall,⁴³ hämorrhagischer Schock²³ und Nierenversagen.⁴⁴ In der klinischen Routine konnte die HFV bisher jedoch

keinen Einzug finden, da die aufwändige manuelle Bearbeitung des EKG-Signals bisher als notwendig betrachtet wurde.⁴⁵

1.4 Akzelerations- und Dezelerationskapazität

Als Teilaspekte der Herzfrequenzvariabilität spiegeln die Akzelerationskapazität (acceleration capacity, AC) und die Dezelerationskapazität (deceleration capacity, DC) die Einflüsse des ANS auf den Sinusknoten wider. Dabei entspricht die AC eher der Sympathikusaktivität und die DC der Parasympathikusaktivität. Die DC kann als globale Fähigkeit, die Herzfrequenz zu verlangsamen, betrachtet werden. Sie charakterisiert die Dynamik der elektrischen Herzaktion im Intervall um eine Dezeleration. Umgekehrtes gilt für die AC, die vor allem als Ausdruck der sympathischen Einflüsse auf die Herzaktion die Fähigkeit zur Erhöhung der Frequenz vom einen zum nächsten Schlag darstellt.⁴⁶

Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass die DC der AC in ihrem prädiktiven Wert für das Gesundheitsrisiko eines Patienten überlegen ist.⁴⁷ Die DC charakterisiert nicht nur die Wirkung des Parasympathikus am Herzen, sondern stellt einen stabilen und sensitiven Messwert des autonomen Nervensystems als Ganzes dar. Sie liefert trotz nichtstationärer Schwingungen und Artefakten im Signal belastbare Ergebnisse. Der prädiktive Wert der DC nach akutem Myokardinfarkt wurde als hoch signifikant angesehen. Eine dementsprechend reduzierte vagale Aktivität ging mit einer erhöhten Sterblichkeit nach akutem Myokardinfarkt einher.⁴⁷

Bisher konnten die autonomen Parameter nur unter manueller Bearbeitung eines EKG-Signals gewonnen werden, dafür wurde meist ein 24h-Langzeit-EKG benötigt.⁴⁸

1.5 Fragestellung

Durch die Entwicklungen im Bereich der medizinischen Versorgung in Notaufnahmen besteht der Bedarf nach einer praktikablen und belastbaren Risikoeinschätzung im individuellen Krankheitsfall. Die Zielsetzung liegt besonders darin, eine medizinisch weniger kritische Situation von einer

lebensbedrohlichen zu unterscheiden, um deren Behandlung nicht zu verzögern.

Grundlage unserer Studie ist die automatische Gewinnung der Dezelerationskapazität als Kennwert der Funktion des autonomen Nervensystems. Dazu wurde von unselektierten Patienten einer großen internistischen Notaufnahme jeweils ein Routine-Monitor-EKG verwendet.

Diese Dissertation untersucht die Frage, ob die Dezelerationskapazität einen unabhängigen und belastbaren Risikoprädiktor für die Mortalität der Patienten innerhalb von 180 Tagen nach Behandlung in der Notaufnahme darstellt.

Zusätzlich soll ein multivariates Modell mit routinemäßig gemessenen physiologischen Parametern mit dem prädiktiven Wert der Dezelerationskapazität verglichen werden.

2. Methoden

2.1 Probanden

Der Einschlusszeitraum für die Studie dauerte von März 2011 bis Dezember 2012. Patienten beiderlei Geschlechts wurden bei Vorstellung in der interdisziplinären Notaufnahme der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen registriert. Einschlusskriterium für die Studie war das Vorhandensein eines Sinusrhythmus. Diese Voraussetzung ist für die Methode zur Messung der autonomen Funktion beziehungsweise der Dezelerationskapazität notwendig.

2.2 EKG-Aufzeichnung

Die Notaufnahme war mit sechs Monitorgeräten (DASH 4000/5000 und Teleguard, General Electrics, USA, Taktung 100 Hz) ausgestattet. Das Pflegepersonal war angewiesen, bei den Patienten direkt nach Aufnahme eine Monitor-Überwachung vorzunehmen. Die Abläufe in der Notaufnahme wurden durch die Monitor-EKG-Überwachung nicht beeinflusst. Insbesondere wurde der diagnostische und therapeutische Prozess nicht verzögert.

2.3 Automatische Verarbeitung des EKG-Signals

Die automatische Verarbeitung im Sinne der Filterung und Aufbereitung des EKG-Rohsignals ist in Abbildung 1 (siehe unten) als Übersicht dargestellt.

In der Studie wurde eine Technik zur automatischen Verarbeitung des Monitor-EKG-Rohsignals verwendet, die zuvor von Eick et al. getestet und validiert wurde.⁴⁸ Der Algorithmus setzte sich aus mehreren Schritten zusammen. Zuerst mussten die R-Zacken im EKG erkannt werden. Die Vorgehensweise stammte teilweise aus der Arbeit von Manikandan et al.⁴⁹ Hierbei wurden zuerst ein Butterworth-Filter (zweite Ordnung, Schwellenwert 0,5) und ein Bandpass-Filter (vierte Ordnung nach Chebyshev Typ 1, Bandbreite gefiltert im Bereich 6-18 Hz) angewandt. Die Amplitudennormalisierung fand nach Gleichung (1) statt:

$$(1) \quad d(n) = \frac{d(n)}{\max(|d(n)|)}$$

Das Signal wurde dann mit dem Vorwärtsdifferenzial-Filter nach Gleichung (2) bearbeitet:

$$(2) \quad d(n) = f(n + 1) - f(n)$$

Danach wurde eine nichtlineare Transformation mit dem Shannon Energy Envelope (Gleichung (3)) durchgeführt:

$$(3) \quad s(n) = -d^2(n) \log [d^2(n)]$$

Am Signal wurde dann eine Hilbert-Transformation, ein Filter für gleitende Mittelwerte (Länge: 250 Samples) und ein Savitzky-Golay-Filter (Rahmen 15, Grad 0) angewendet. Die Zeitpunkte, an denen ein Nulliniendurchtritt bei gleichzeitig negativer Steigung vorlag, wurden erkannt und so die R-Zacken im Rohsignal identifiziert.

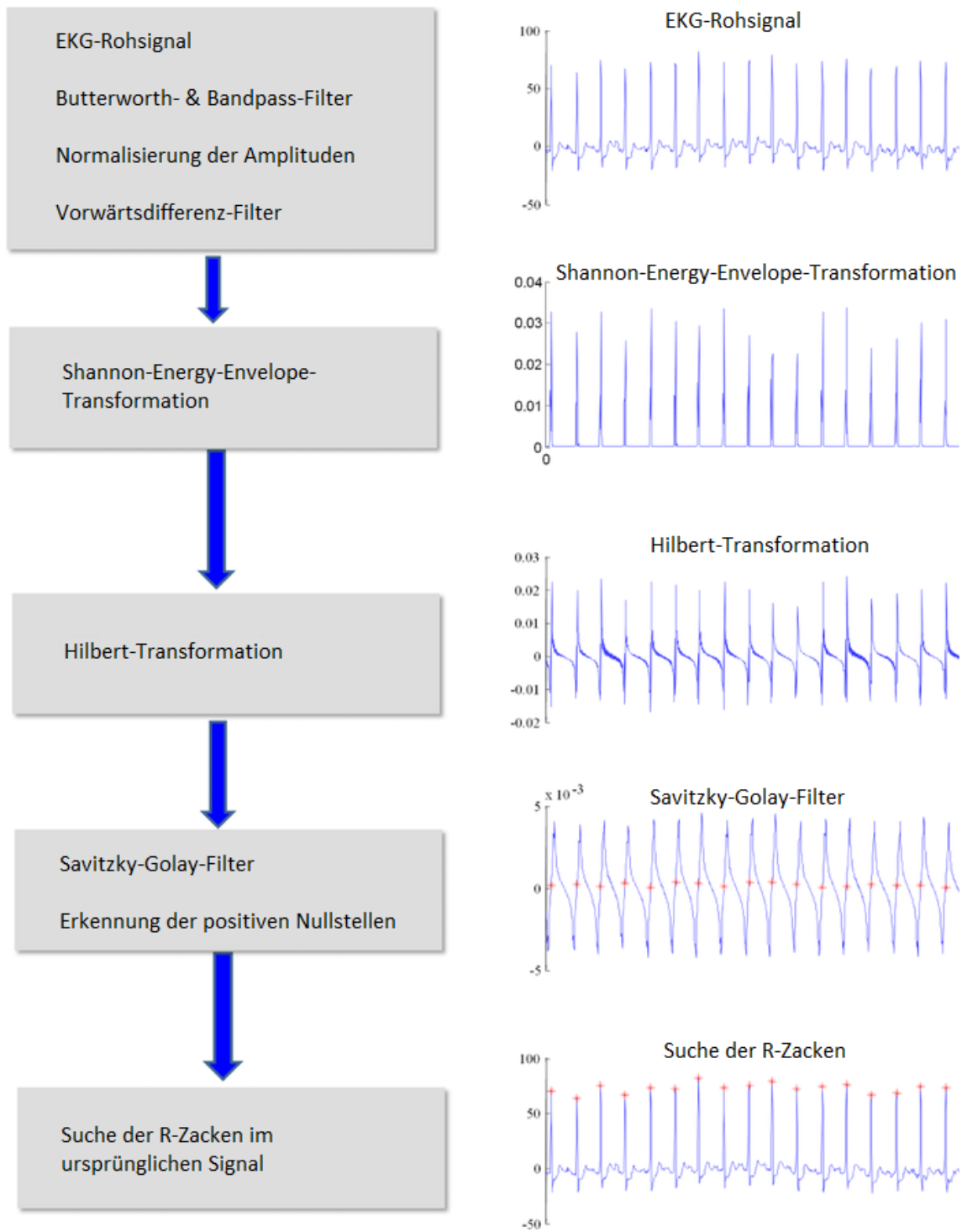


Abbildung 1: Schemazeichnung zur automatischen R-Zacken-Erkennung. (Übernommen von Eick et al.⁴⁸)

2.4 Phase-Rectified Signal Averaging

In unserer Studie wurde die von Bauer et al. entwickelte und publizierte Technik des Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA) angewendet. Um die Dezelerationskapazität (DC) quantifizieren zu können, wurden *quasi-periodischen Schwingungen*, deren Dauer als *Kohärenzzeit* bezeichnet wird, aus dem EKG-Signal extrahiert. Somit stellt die PRSA-Technik eine sensitive, valide Messung der autonomen Aktivität dar, die nur gering von Störfaktoren wie Rauschen, nichtstationären Überlagerungen oder Artefakten beeinflusst ist.⁵⁰ Die Methodik des PRSA ist in Abbildung 2 graphisch vereinfacht dargestellt.

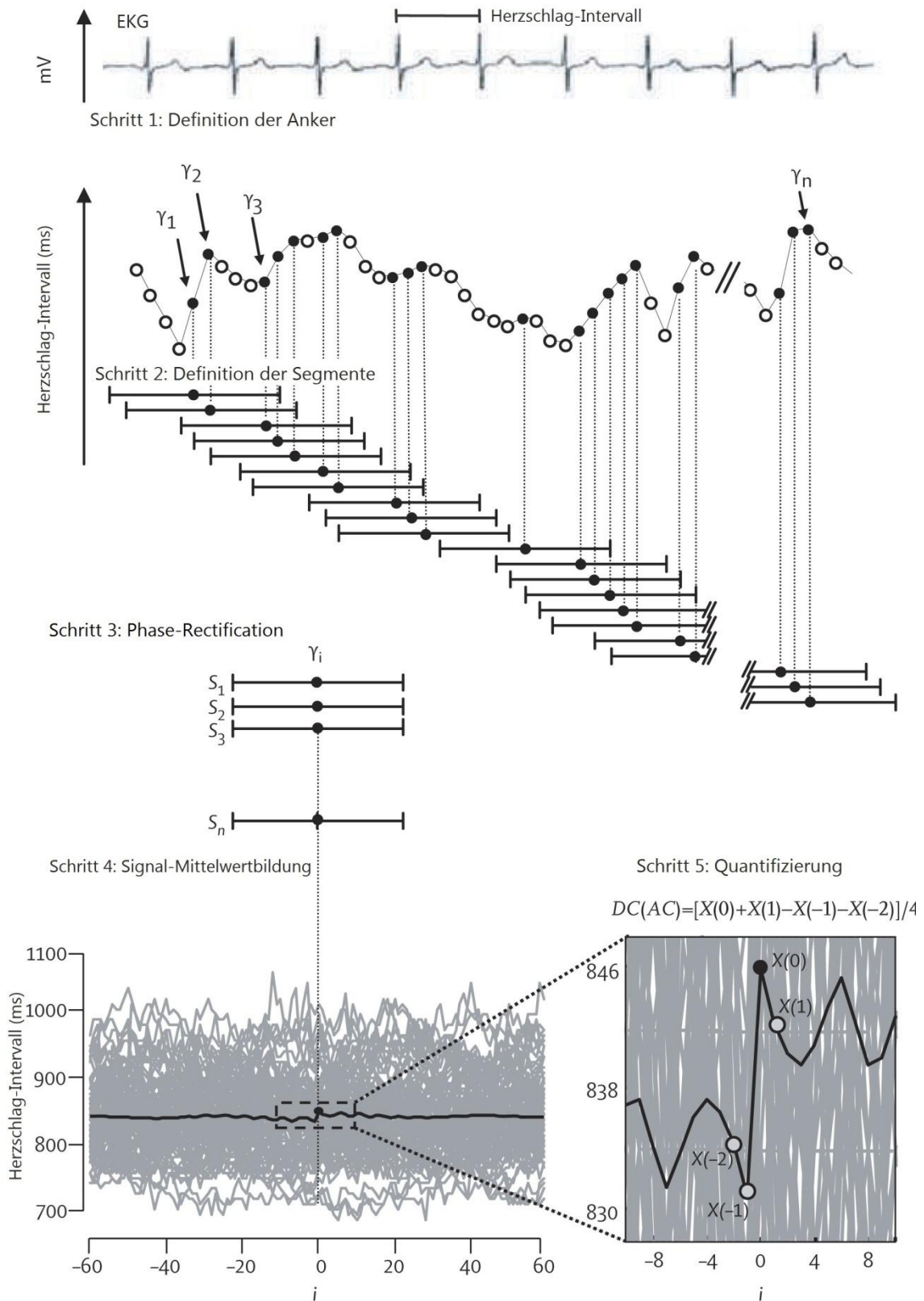


Abbildung 2: Messung der Dezelerationskapazität mittels Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA); i = Index des PRSA-Signals $X(i)$; (Übernommen von Bauer et al.⁴⁷⁾)

2.4.1 Der PRSA-Algorithmus

Grundlage ist das zuvor automatisch bearbeitete Monitor-EKG-Signal, dessen Ergebnis die R-Zacken lieferte. Der zeitliche Abstand der R-Zacken wird als Schlag-zu-Schlag- oder RR-Intervall bezeichnet und stellt den Ausgangspunkt für das PRSA dar.

Die RR-Intervalle wurden zuerst nach einem vorbeschriebenen validen Algorithmus auf Vorhofflimmern untersucht. Vereinfacht wurden hierbei RR-Intervalle gegen die Veränderung der RR-Intervalle in einer Übersicht dargestellt. Im zugrunde liegenden Gitter konnten in den gefüllten Feldern die Episoden mit Vorhofflimmern ausgezählt werden.⁵¹

Im ersten Schritt des PRSA werden Ankerpunkte definiert, an denen eine Dezeleration des Herzschlags vorliegt, sich das RR-Intervall im Vergleich zum vorausgehenden folglich verlängert, ausgedrückt in Gleichung (4):

$$(4) \quad X_i > X_{i-1}$$

Intervallsprünge von mehr als 5% wurden aus den Berechnungen ausgeschlossen.

Als Ergebnis ergaben sich die *Ankerpunkte* $\gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_n$.

Im zweiten Schritt wurden *Segmente* S_1, S_2, \dots, S_n um die Ankerpunkte festgelegt. Die Breite eines Segments wurde so gewählt, dass sie die Kohärenzzeit jeder einzelnen Quasi-Periodizität beinhaltet, also dem Betrag der langsamsten Oszillation entspricht. Die Ankerpunkte γ lagen in der Mitte der entsprechenden Segmente S . Zu beachten ist, dass sich die Segmente aufgrund der zeitlichen Nähe der Ankerpunkte zueinander in den meisten Fällen überlappten. Die Ankerpunkte zu Beginn und am Ende der Signalaufzeichnung, bei denen keine einheitlich breiten Segmente S gebildet werden konnten, wurden aus den Berechnungen ausgeschlossen.

Im dritten Schritt fand die sogenannte Phase-Rectification statt, bei der alle Segmente mit dem entsprechenden Anker als Mittelpunkt angeordnet wurden.

Der vierte Schritt bestand aus der Bildung des Mittelwerts der geordneten Segmente. Die Signalhöhe entsprach den durchschnittlichen RR-Intervallen

$\bar{X}(n)$. $\bar{X}(0)$ entsprach somit dem RR-Intervall an den Ankerpunkten, $\bar{X}(1)$ und $\bar{X}(-1)$ wurde den Beträgen der RR-Intervalle direkt nach bzw. vor den Ankerpunkten zugeordnet.

Durch die Bildung des Mittelwertes aller Segmente blieben nur periodische und quasi-periodische Oszillationen erhalten. Die Komponenten des Signals, die nicht synchron zu den Phasen der Ankerpunkte auftraten, wie zum Beispiel Rauschen, nichtstationäre Einflüsse und Artefakte, hoben sich gegenseitig auf.^{48, 50}

2.4.2 Die Quantifizierung der Dezelerationskapazität

Der fünfte Schritt der PRSA entsprach der Berechnung des Betrages der DC. Hierzu wurde eine Analyse der Schwingung nach Haar durchgeführt, welche eine Darstellung der Zeit über dem Abstand relativ zum Mittelpunkt gewährleistete.

Der quantitative Wert der DC ergab sich nach Gleichung (5):

$$(5) \quad DC = [X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)]/4$$

Das Ergebnis einer PRSA-Analyse kann trotz der zuvor nötigen Bearbeitung per Computer einfach bewertet werden. Der zentrale Ausschlag des Signals stellt die DC dar und entspricht der Kapazität des Herzens, seine Schlagfrequenz vom einen zum nächsten Schlag herabzusetzen. Das Maximum der Kurve entspricht $\bar{X}(0)$, dem durchschnittlichen RR-Intervall an den Ankerpunkten.⁵⁰

2.5 Messung weiterer Risikovariablen

Die weiteren Risikovariablen wurden in der Notaufnahme erfasst. Bei allen Patienten konnten Alter, Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur bestimmt werden.

Die oben genannten physiologischen Parameter wurden bei der klinischen Routineuntersuchung in der Notaufnahme gemessen.

2.6 Follow-Up

Die Patienten wurden bei Vorstellung in der Notaufnahme zuerst im zentralen Datenverarbeitungssystem der Universitätsklinik Tübingen registriert. Im Falle des Versterbens in der Klinik wurde dies ebenfalls in den elektronischen Patientendaten vermerkt und für die Studie verwendet.

Im Zeitraum bis Juni 2013 wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und nach der Zeit des Aufenthaltes in der Notaufnahme befragt. Die dafür nötigen Patientendaten konnten in den elektronischen Unterlagen recherchiert werden, die im Krankenhausinformationssystem gespeichert waren. Alle kontaktierten Personen wurden in diesem Rahmen mündlich über die Studie aufgeklärt.

Im Falle des Todes eines Patienten konnten von Angehörigen, behandelnden Haus- sowie Fachärzten oder nahestehenden Personen der Patienten Auskünfte erhalten werden.

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen gestattete die Studie sowie die Nachverfolgung.

2.7 Statistische Auswertung

Stetige Variablen sind durch Mittelwert und Standardabweichung dargestellt und mithilfe des Mann-Whitney U-Test verglichen worden. Qualitative Daten sind als Prozentzahlen ausgedrückt und mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen worden.

Für die Dezelerationskapazität in Bezug auf die 180-Tage-Mortalität wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve erstellt, in der die Sensitivität für verschiedene Schwellenwerte über der Falsch-Positiv-Rate ($1 - \text{Spezifität}$) aufgezeichnet wurde. Die Quantifizierung der ROC-Kurve zur Güteprüfung erfolgte mittels Area under the curve (AUC).

Die anderen Risikovariablen wurden zunächst mittels univariater binär logistischer Regressionsanalyse auf Unabhängigkeit getestet. Daraufhin wurden die Einflüsse der Risikovariablen auf die 180-Tage-Mortalität mittels multivariater binär logistischer Regressionsanalyse erhoben und verglichen. Es wurden folgendes Modell getestet: Es enthielt die Dezelerationskapazität und physiologische Parameter, also Alter, Herzfrequenz, mittleren arteriellen

Blutdruck, Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur. Die physiologischen Parameter wurden dichotomisiert, um jeweils eine Gruppe mit höherem und niedrigerem Mortalitätsrisiko zu erhalten. Die Grenzwerte wurden wie folgt festgelegt: Alter > 65 Jahre und ≤ 65 Jahre, Herzfrequenz $> 85/\text{min}$ und $\leq 85/\text{min}$, mittlerer arterieller Blutdruck > 90 mmHg und ≤ 90 mmHg, Atemfrequenz $\geq 17/\text{min}$ und $< 17/\text{min}$ sowie Sauerstoffsättigung $< 94\%$ und $\geq 94\%$.

Kumulative Mortalitätsraten wurden im Zeitverlauf über die verfolgten 180 Tage mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und dargestellt.⁵² Odds Ratios (OR) wurden mit Konfidenzintervallen (CI) von 95 % dargestellt. Unterschiede wurden als statistisch signifikant angenommen, wenn $p < 0,05$ war. Die statistischen Auswertungen und Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS 22.0 durchgeführt.⁵³

2.8 Berechnung der Stichprobengröße

Die Größe der Stichprobe wurde über die Zahl der Endpunkte definiert, nachdem höchstens 10000 Patienten per Screening voruntersucht wurden. Auf Grundlage von früheren Arbeiten wurde festgelegt, dass 10 Endpunkte pro Risikoprädiktor vorliegen müssen. Der Einschluss von Patienten in die Studie wurde nach dem Screening von 7500 Patienten beendet, da die Intrahospitalmortalität direkt erfasst wurde und somit dieser Teil der Endpunkte bekannt war.

3. Ergebnisse

3.1 EKG-Aufzeichnung

Im Einschlusszeitraum von März 2011 bis Dezember 2012 wurde in der internistischen Notaufnahme der Universitätsklinik Tübingen von 6521 Patienten ein Monitor-EKG aufgezeichnet. 985 Patienten konnten wegen fehlendem Sinusrhythmus und 506 Patienten wegen technischer Ableitungsprobleme nicht an der Studie teilnehmen. Somit konnten insgesamt 5030 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (siehe [Abbildung 3](#)).

Je nach Signalqualität wurden die ersten 10-30 Minuten der Aufzeichnung der jeweiligen routinemäßig durchgeführten EKG-Untersuchung (durchschnittlich verwendete Dauer der Aufzeichnungen: $14,3 \pm 8,5$ min) von einem automatischen Algorithmus zur weiteren Analyse ausgewählt.

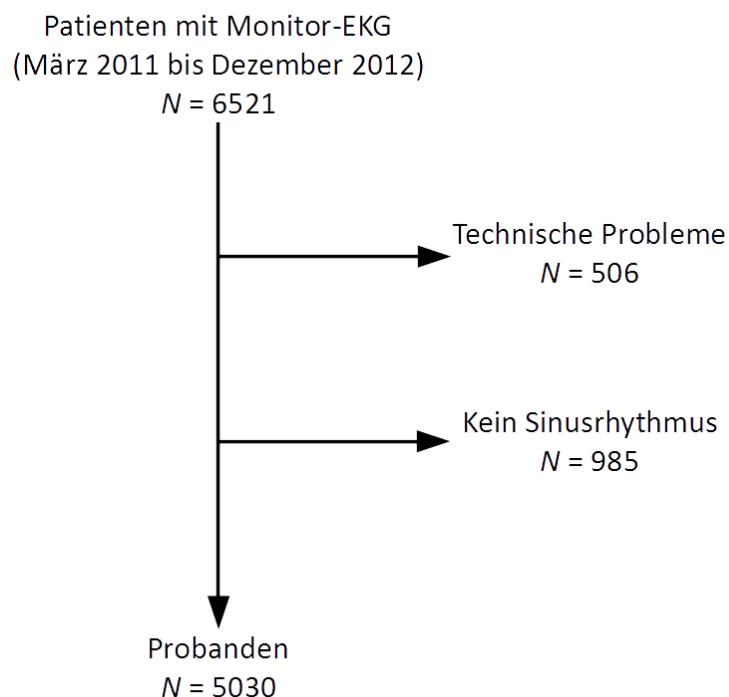


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Auswahl der Patienten und Einschluss in das Studienkollektiv.

N = Anzahl

3.2 Patientendaten

Die demographischen und klinischen Daten der Patienten, die in der Notaufnahme erhoben wurden, sind in Tabelle 1 beziehungsweise Tabelle 2 (siehe unten) dargestellt.

3.2.1 Demographische Daten

Es wurden insgesamt 5030 Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 61,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 17,7 Jahren. 2293 (45,6 %) Probanden waren weiblichen Geschlechts, dementsprechend wurden 2737 (54,4 %) Männer in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten

	Probanden
Patientenanzahl	5030
Alter (Jahre)	61,4 ± 17,7
Weibliches Geschlecht	2293 (45,6 %)
Männliches Geschlecht	2737 (54,4 %)

3.2.2 Klinische Daten

In Tabelle 2 sind die Gründe für die Vorstellung in der Notaufnahme sowie Verlegungen innerhalb der Klinik dargestellt.

In 59,0 % der Notaufnahmefälle lag ein kardiovaskuläres Krankheitsbild zugrunde. An zweiter Stelle standen gastrointestinale Krankheitsbilder bei 9,9 % der Patienten. Danach folgten pulmologische und hämato-onkologische Krankheitsbilder als Aufnahmegründe. Seltener waren endokrinologische, infektiologische und renale Notfälle

Es wurde knapp ein Viertel der Patienten in der Notaufnahme (NA) therapiert und gut drei Viertel zur Weiterbehandlung stationär in die Klinik aufgenommen.

Im Verlauf der Behandlung mussten etwa 6 % der Patienten auf die Intensivstation verlegt werden.

Die mittlere Verweildauer in der Klinik betrug 6,2 Tage mit einer Standardabweichung von ca. 9 Tagen.

Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten

	Probanden
Patientenanzahl	5030
<i>Gründe für die Vorstellung in der Notaufnahme:</i>	
- kardiovaskulär	3014 (59,0 %)
- gastrointestinal	496 (9,9 %)
- pulmonal	354 (7,0 %)
- hämato-onkologisch	182 (3,6 %)
- endokrinologisch	119 (2,4 %)
- infektiologisch	151 (3,0 %)
- renal	41 (0,8 %)
- andere	673 (13,4 %)
Ambulante Behandlung	1254 (24,9 %)
Krankenhausaufnahme	3776 (75,1 %)
Verlegung auf Intensivstation	314 (6,2 %)
Krankenhausverweildauer (Tage)	6,2 ± 8,9

3.2.3 Mortalität nach 180 Tagen

Im Falle des Versterbens eines Patienten in der Klinik wurde dies in den elektronischen Patientenunterlagen hinterlegt, diese Daten konnten zu 100 % erhoben werden.

Im telefonischen Follow-Up konnten von 97,5 % der Probanden Daten zur 180-Tage-Mortalität erhoben werden.

Bei Beendigung des Follow-Up nach 180 Tagen waren 4640 der 5030 Probanden (92,2 %) in der untersuchten Kohorte am Leben. 390 Patienten (7,8

%) waren im Laufe der Studie verstorben. Dies ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Gesamtmortalität im untersuchten Kollektiv nach 180 Tagen

	Probanden
Überlebende	4640 (92,2 %)
Verstorbene	390 (7,8 %)
Gesamt	5030 (100 %)

Das kumulierte Überleben über den Zeitverlauf nach der Kaplan-Meier-Methode⁵² zeigt Abbildung 4. Am Ende der Studie nach 180 Tagen lag es bei 92,2 %.

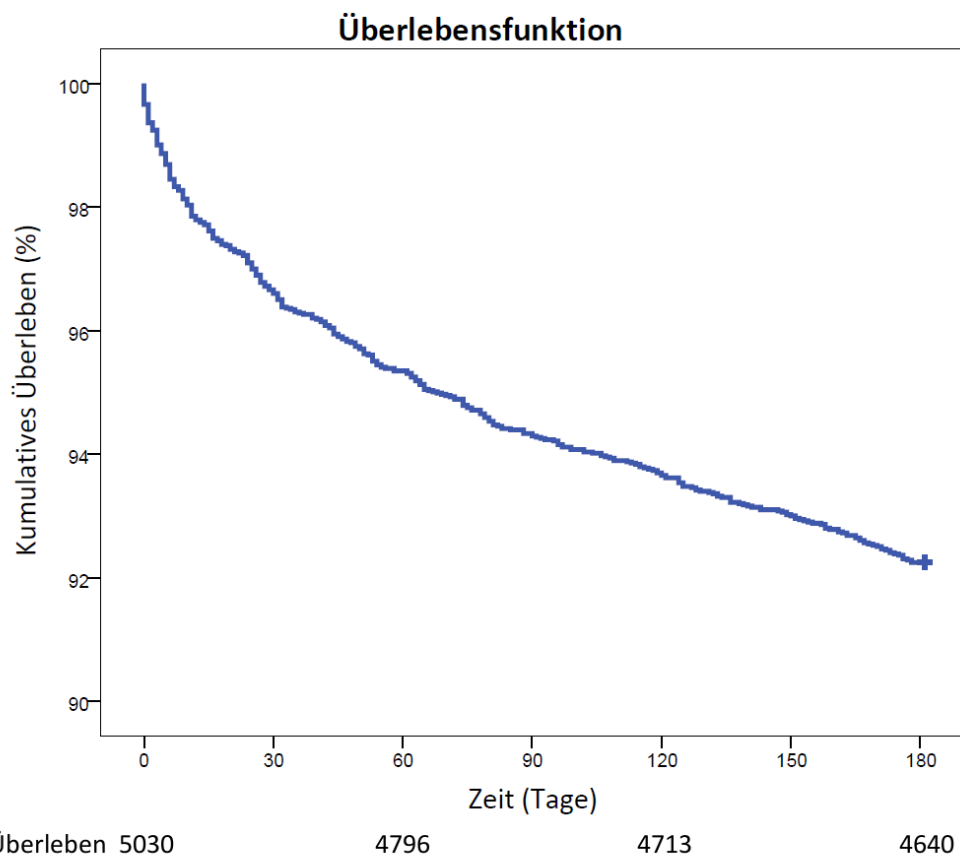


Abbildung 4: Die Überlebensfunktion zeigt das kumulative Überleben in Prozent als Funktion der Zeit nach der Kaplan-Meier-Methode⁵² und absolut zu den Zeitpunkten 0, 60, 120 und 180 Tage.

Kreuzmarkierung = 92,2 % Überleben nach 180 Tagen

3.3 Ergebnisse zur Dezelerationskapazität (DC)

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen DC und 180-Tage-Mortalität festgestellt werden, der nachfolgend genauer beschrieben werden soll.

3.3.1 Zusammenhang zwischen DC und Mortalität

Abbildung 5 (siehe Seite 30) zeigt die repräsentativen PRSA-Signale zweier Patienten aus der Studie, die sich in ihrer Amplitude deutlich unterscheiden. Bei *A* beträgt die errechnete DC 8,8 ms, bei *B* 1,8 ms.

Der Mittelwert mit Standardabweichung der DC der Patienten, die nach dem Follow-Up von 180 Tagen noch am Leben waren, unterschieden sich signifikant von dem der Verstorbenen (siehe Tabelle 4): bei den Überlebenden wurde ein Wert von $5,8 \pm 3,0$ ms errechnet, bei den Verstorbenen $3,2 \pm 2,3$ ms. Die Signifikanztestung mittels Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von $< 0,001$.

Tabelle 4: Vergleich der DC-Werte von Überlebenden und Verstorbenen.
DC-Werte angegeben als Mittelwert (\pm Standardabweichung) in ms

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Patientenanzahl	4640	390	
DC [ms]	5,8 (\pm 3,0)	3,2 (\pm 2,3)	$< 0,001$

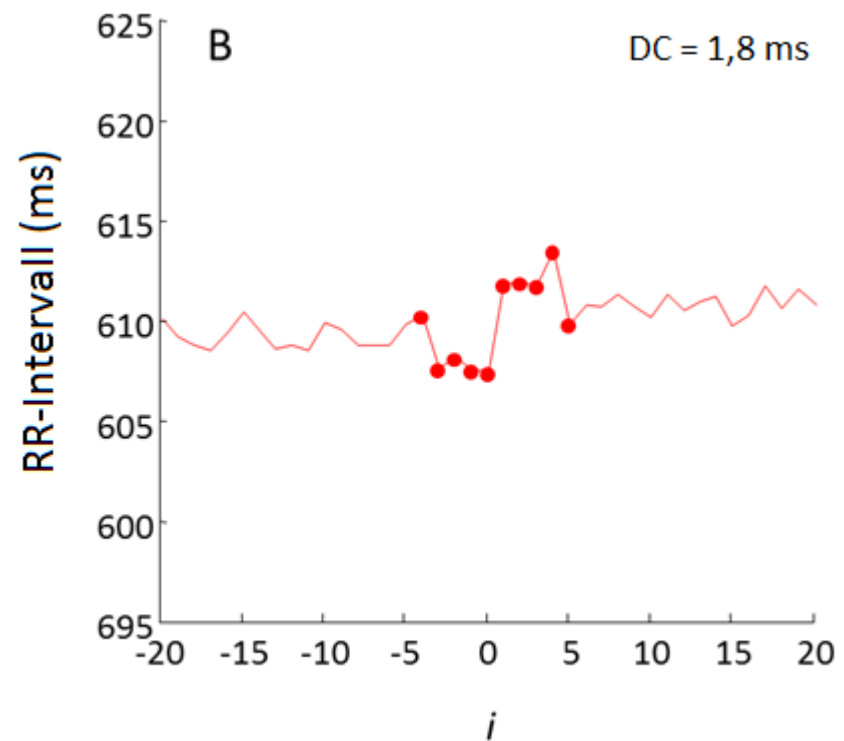
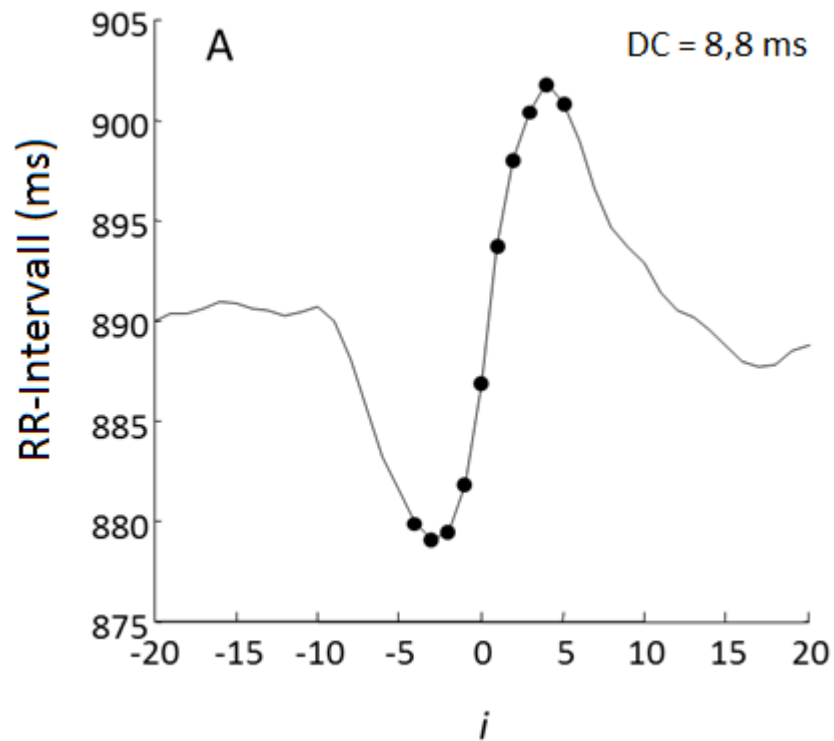


Abbildung 5: Repräsentative PRSA-Signale aus einer Aufzeichnung von 10 min Dauer eines Patienten, der am Ende des Untersuchungszeitraums am Leben war (A) sowie eines Patienten, der während des Follow-Up verstarb (B). Beim überlebenden Patienten hat das PRSA-Signal im Vergleich zum verstorbenen eine deutlich größere Amplitude.

i = Index des PRSA-Signals $X(i)$; markierte Punkte = PRSA-Werte, die zur Berechnung der DC verwendet werden.

3.3.2 Receiver Operating Characteristic-Analyse

Bei der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve ist auf der y-Achse die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) für verschiedene DC-Schwellenwerte aufgetragen. Die x-Achse zeigt die Falsch-Positiv-Rate, ausgedrückt als $1 - \text{Spezifität}$.

Zur Beurteilung der Güte des Prädiktionsparameters DC wurde als Anwendung der Integralberechnung die Area under the curve (AUC) mit einem Wert von 0,765 errechnet.

Die Darstellung der ROC-Kurve mit AUC zeigt Abbildung 6.

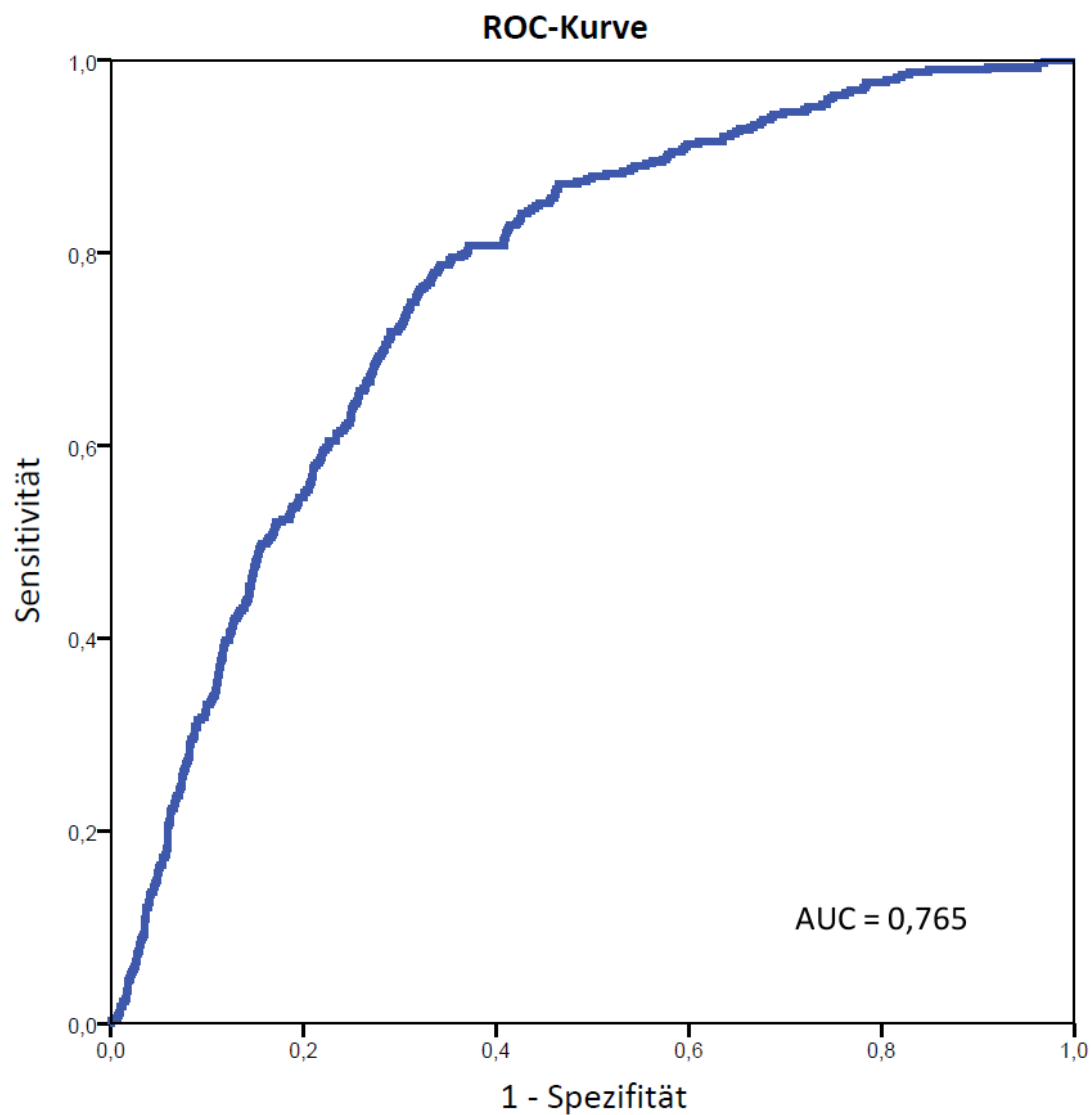


Abbildung 6: ROC-Kurve der Dezelerationskapazität für die Vorhersage der 180-Tage-Mortalität

1 – Spezifität = Falsch-Positiv-Rate; ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Area under the curve

3.3.3 Risikostratifizierung mithilfe der DC

Zur Risikostratifizierung mithilfe der DC wurde ein Grenzwert bei einer DC = 7 ms dichotomisiert. So ergab sich eine Patientengruppe mit DC-Werten ≥ 7 ms und eine andere mit DC < 7 ms.

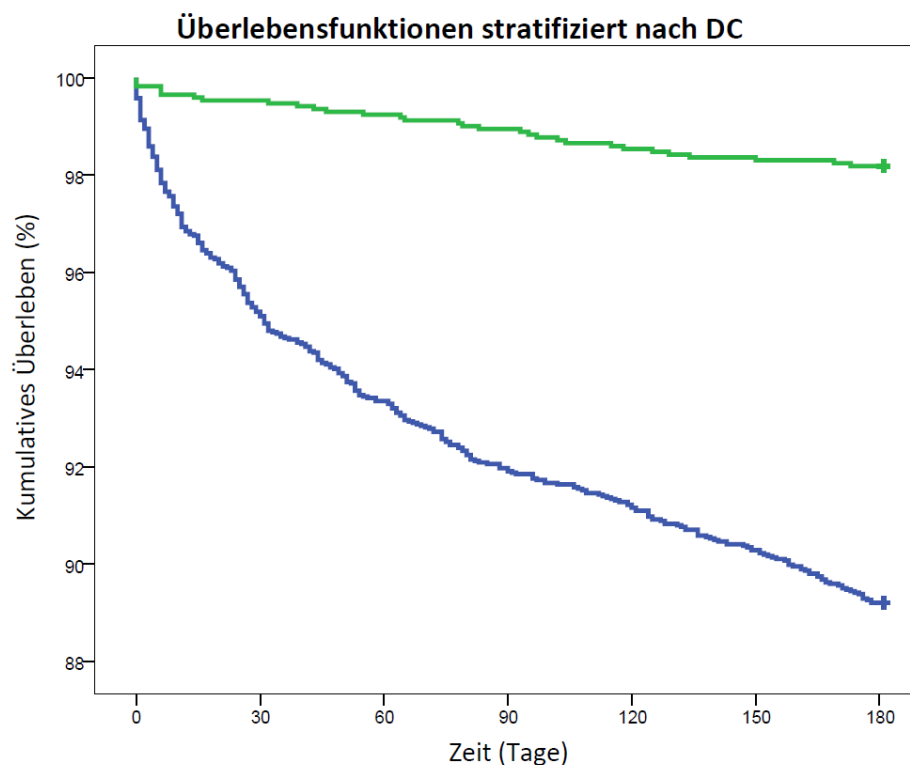
Getestet wurde einerseits auf das kumulative Überleben der beiden Gruppen nach der Kaplan-Meier-Methode⁵² sowie ein binär logistisches Regressionsmodell zur Ermittlung der prädiktiven Werte.

3.3.3.1 180-Tage-Mortalität stratifiziert nach DC

Wählt man einen DC-Schwellenwert von ≥ 7 ms als Grenze, wird ein Kollektiv von 1706 Patienten (33,9 % aller Probanden) erfasst. Von diesen Patienten waren nach 180 Tagen 31 verstorben, das entspricht einer Mortalitätsrate von 1,8 %. So wird ein gutes Drittel der Patienten identifiziert, die ein geringes Risiko haben, 180 Tage nach der Behandlung in der Notaufnahme zu versterben.

Bei den 3324 Patienten mit einer DC < 7 ms lag die Mortalitätsrate nach 180 Tagen mit 10,8 % deutlich höher.

Berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode⁵² ergibt sich in der Gruppe mit einer DC ≥ 7 ms eine Überlebensrate von 98,2 % beziehungsweise 89,2 % in der Gruppe mit reduzierter DC, was in Abbildung 7 graphisch dargestellt ist. Die absoluten und relativen Überlebensdaten zeigt Tabelle 5.



Kumulatives Überleben	1706	1693	1681	1675
	3324	3103	3032	2965

Abbildung 7: Überlebensfunktionen stratifiziert nach Dezelerationskapazität $DC \geq 7$ ms (grüne Kurve) und $DC < 7$ ms (blaue Kurve). In der Patientengruppe mit reduzierter DC zeigt sich nach 180 Tagen eine deutlich schlechtere Überlebensrate von 89,2 %. Kumulatives Überleben in Prozent und absolut nach 0, 60, 120 und 180 Tagen.

DC = Dezelerationskapazität; grüne Kreuzmarkierung = 98,2 % Überleben nach 180 Tagen; blaue Kreuzmarkierung = 89,2 % Überleben nach 180 Tagen.

Tabelle 5: Absolute und relative Überlebensdaten der nach DC in zwei Gruppen geteilten Probanden.

DC = Dezelerationskapazität

Patientengruppe	Patientenanzahl	Überlebende	Verstorbene
$DC \geq 7$ ms	1706 (100 %)	1675 (98,2 %)	31 (1,8 %)
$DC < 7$ ms	3324 (100 %)	2965 (89,2 %)	359 (10,8 %)

3.3.3.2 Prädiktive Werte

Die bei 7 ms dichotomisierte DC erfasste 1706 Patienten mit einer DC ≥ 7 ms und 3324 Patienten mit einer DC < 7 ms. Aus der Überlebensstatistik ergab sich, dass 31 bzw. 359 Patienten aus der jeweiligen Gruppe verstorben waren (Tabelle 5, siehe oben).

In der Patientengruppe mit DC ≥ 7 ms ergibt sich daraus für die Vorhersage des Überlebens ein negativer prädiktiver Wert von 98,2 %. In diesem Fall entspricht dies dem Anteil der Überlebenden („richtig negativ Getestete“) an den Patienten mit erhaltener DC („negativ getestet“, bezogen auf ein erhöhtes 180-Tage-Mortalitätsrisiko). Die Sensitivität von 92,0 % ergibt sich aus der Anzahl der Verstorbenen („richtig positiv Getestete“) geteilt durch alle Verstorbenen („tatsächlich positiv“, bezogen auf die 180-Tage-Mortalität).

In der Patientengruppe mit reduzierter DC ergibt sich demnach ein positiver prädiktiver Wert von 89,2 % bezogen auf die Vorhersage des Versterbens nach 180 Tagen. Der Wert berechnet sich aus dem Anteil der Verstorbenen der Patientengruppe mit einer DC < 7 ms an allen Patienten mit einer DC < 7 ms (positiv getestet, bezogen auf ein erhöhtes 180-Tage-Mortalitätsrisiko) entspricht. Die Sensitivität von 92,1 % wurde entsprechend der Patientengruppe mit erhaltener DC berechnet.

Eine Übersicht über die prädiktiven Werte der DC für die 180-Tage-Mortalität zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Übersicht über die prädiktiven Werte der DC für die 180-Tage-Mortalität.

DC = Dezelerationskapazität

Patientengruppe	Patientenanzahl	Prädiktiver Wert	
DC ≥ 7 ms	1706	Negativer prädiktiver Wert	98,2 %
		Sensitivität	92,0 %
DC < 7 ms	3324	Positiver prädiktiver Wert	89,2 %
		Sensitivität	92,1 %

3.3.3.3 Odds Ratio

Zusätzlich wurde die dichotomisierte Dezelerationskapazität bezüglich ihrer Risikoprädiktion an ein binär logistisches Regressionsmodell angepasst. Es ergab sich ein Odds Ratio von 6,5 (95 %-Konfidenzintervall (CI) 4,5 - 9,5; $p < 0,001$).

Das bedeutet, dass die Patienten mit einer DC ≥ 7 ms ein 6,5-fach geringeres Risiko hatten, innerhalb der 180 Tage nach Vorstellung in der Notaufnahme zu versterben, verglichen mit Patienten mit einer DC < 7 ms.

3.4 Vergleich mit physiologischen Parametern

Bei der Untersuchung in der Notaufnahme wurden bei allen Patienten routinemäßig deren Alter sowie physiologische Parameter erhoben oder gemessen. Dazu gehörten zusätzlich zur DC Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Atemfrequenz, Körpertemperatur und periphere Sauerstoffsättigung.

3.4.1 Messwerte der physiologischen Parameter

Die Messwerte als Mittelwert mit Standardabweichung der sechs erfassten physiologischen Parameter und des Alters sind in Tabelle 7 gruppiert für die nach 180 Tagen lebenden bzw. verstorbenen Patienten zusammengestellt.

Die Mittelwerte mit Standardabweichung wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf zweiseitige Signifikanz getestet. Hier ergab als einziger Messwert die Körpertemperatur einen p-Wert von $> 0,05$, die anderen sechs gemessenen Parameter der Verstorbenen unterschieden sich signifikant von denen der Überlebenden ($p < 0,001$). Die Körpertemperatur wurde daher aus den folgenden statistischen Untersuchungen als Variable ausgeschlossen. Die Verstorbenen waren demnach signifikant älter, hatten eine signifikant niedrigere Dezelerationskapazität, eine höhere Herzfrequenz, einen niedrigeren mittleren arteriellen Blutdruck, eine höhere Atemfrequenz bzw. eine niedrigere periphere Sauerstoffsättigung.

Tabelle 7: Absolutwerte der gemessenen physiologischen Parameter als Mittelwert (\pm eine Standardabweichung) in der Patientengruppe der Überlebenden bzw. Verstorbenen. Der p-Wert zeigt die zweiseitige Signifikanz des Unterschieds zwischen den Mittelwerten berechnet mittels Mann-Whitney-U-Test.

DC = Dezelerationskapazität; RR = arterieller Blutdruck; O₂-Sättigung = periphere Sauerstoffsättigung

	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Patientenanzahl	4640	390	
Alter [Jahre]	60,6 (\pm 17,9)	71,4 (\pm 12,4)	< 0,001
DC [ms]	5,8 (\pm 2,9)	3,2 (\pm 2,3)	< 0,001
Herzfrequenz [1/min]	82,9 (\pm 24,0)	92,5 (\pm 22,9)	< 0,001
Mittlerer RR [mmHg]	95,9 (\pm 17,4)	88,6 (\pm 19,6)	< 0,001
Atemfrequenz [1/min]	16,5 (\pm 1,8)	17,4 (\pm 2,0)	< 0,001
O ₂ -Sättigung [%]	96,4 (\pm 3,3)	93,7 (\pm 6,0)	< 0,001
Temperatur [°C]	36,2 (\pm 0,7)	36,3 (\pm 0,8)	0,464

3.4.2 Einfluss des Geschlechts und Geschlechterverteilung

Um zusätzlich eine signifikante Änderung der Ergebnisse durch den Einfluss des Geschlechts der Patienten zu testen, wurde zudem die Geschlechterverteilung berücksichtigt. Die zweiseitige Signifikanz wurde mittels Chi-Quadrat-Test überprüft ($p = 0,144$). Demnach ist das Geschlecht kein stochastisch unabhängiger Parameter mit Einfluss auf die 180-Tage-Mortalität.

Die zusammengefassten Auswertungen zur Geschlechterverteilung zeigt Tabelle 8. Insgesamt wurden 2293 Frauen und 2737 Männer in die Studie eingeschlossen. Das Follow-Up ergab, dass 92,8 % der Frauen und 91,7 % der Männer nach 180 Tagen am Leben waren. Die Frauen machten 45,9 % der Verstorbenen aus, die Männer 54,1 %.

Tabelle 8: Kreuztabelle zur Anzahl und prozentualen Anteilen von Frauen und Männern in den Patientengruppen der nach 180 Tagen Lebenden und Verstorbenen.

Mortalität = 180-Tage-Mortalität

Geschlecht		Überlebende	Verstorbene	gesamt
weiblich	Anzahl	2129	164	2293
	Anteil am Geschlecht	92,8 %	7,2 %	100 %
	Anteil an Mortalität	45,9 %	42,1 %	45,6 %
männlich	Anzahl	2511	226	2737
	Anteil am Geschlecht	91,7 %	8,3 %	100 %
	Anteil an Mortalität	54,1 %	57,9 %	54,4 %

3.4.3 Grenzwerte und Dichotomisierung

Um die Aussagekraft im Vergleich der prädiktiven Werte zu erhöhen, wurden die physiologischen Parameter dichotomisiert. Die Grenzwerte wurden wie folgt festgelegt: die Patientengruppen mit einem

- Alter > 65 Jahre,
- DC < 7 ms,
- Herzfrequenz > 85/min,
- mittlerem arteriellen Blutdruck < 90 mmHg,
- einer Atemfrequenz \geq 17/min
- oder einer peripheren Sauerstoffsättigung < 94 %

stellten verglichen mit den Ergebnissen der Mittelwerte und Standardabweichungen die Patientengruppen mit *erhöhtem Risiko* dar. Dementsprechend wurde hypothetisch bei den Patienten

- \leq 65 Jahre,
- einer DC \geq 7 ms,
- einer Herzfrequenz \leq 85/min,
- einem mittleren arteriellen Blutdruck \geq 90 mmHg,
- einer Atemfrequenz < 17/min
- oder einer peripheren Sauerstoffsättigung \geq 94 %

eine *geringeres Risiko* für die 180-Tage-Mortalität vorhergesagt.

Durch die Grenzwerte der physiologischen Parameter wurden in den jeweiligen Gruppen mehr Patienten mit *niedrigerem* Mortalitätsrisiko identifiziert. Eine Ausnahme bildet die dichotomisierte Dezelerationskapazität, deren bewusst hoch gewählter Grenzwert eine kleinere Patientengruppe mit *besonders niedrigem* Risiko bezogen auf die 180-Tage-Mortalität herausfand. Alle untersuchten physiologischen Parameter wurden mittels Mann-Whitney-U-Test signifikant auf stochastische Unabhängigkeit getestet ($p < 0,05$).

Die Körpertemperatur wurde wegen schon zuvor nachgewiesener fehlender stochastischer Unabhängigkeit aus der weiteren Testung zu den physiologischen Parametern ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der Unabhängigkeitstestung sowie die Anzahl der Patienten in den Untergruppen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Patienten in den Untergruppen und Ergebnisse der Testung auf stochastische Unabhängigkeit bei den dichotomisierten physiologischen Parametern.

DC = Dezelerationskapazität; RR = arterieller Blutdruck; O₂-Sättigung = periphere Sauerstoffsättigung

Parameter	Gruppierung	Patientenanzahl	p-Wert
Alter	≤ 65 Jahre	2651	< 0,001
	> 65 Jahre	2379	
DC	< 7 ms	3324	< 0,001
	≥ 7 ms	1706	
Herzfrequenz	≤ 85/min	3253	< 0,001
	> 85/min	1777	
Mittlerer RR	≥ 90 mmHg	3127	< 0,001
	< 90 mmHg	1903	
Atemfrequenz	< 17/min	3255	0,006
	≥ 17/min	1775	
O ₂ -Sättigung	≥ 94 %	4360	< 0,001
	< 94 %	670	

3.4.4 Risikoauswertung der physiologischen Parameter

Zur Beurteilung der prädiktiven Werte der physiologischen Parameter wurde ein multivariates Modell mittels binär logistischer Regression getestet. Es wurden die mit den oben genannten Grenzwerten dichotomisierten Parameter verwendet. In Tabelle 10 sind die entsprechenden Odds Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (CI) aufgelistet.

Die Testung auf Unabhängigkeit in einem multivariaten Modell (sechs Freiheitsgrade) ergab einen p-Wert < 0,001.

In dem getesteten Modell erreichte die Dezelerationskapazität $\geq / < 7$ ms die mit 3,3 höchste OR (95 %-CI 2,2 – 4,9). Beim Alter $\leq / > 65$ Jahre war die OR 2,6 (95 %-CI 2,1 – 3,4), beim mittleren arteriellen Blutdruck $\geq / < 90$ mmHg ergab die Auswertung eine OR von 2,0 (95 %-CI 1,6 – 2,5). Bei den Parametern Herzfrequenz $\leq / > 85$ /min, und periphere O₂-Sättigung $\geq / < 94$ % waren die ORs 1,9 (95 %-CI jeweils 1,5 – 2,4). Die Atemfrequenz $< / \geq 17$ /min ergab bei der Auswertung ein OR von 1,4 (95 %-CI 1,1 – 1,7).

Die Signifikanztestung ergab bei allen Parametern einen p-Wert < 0,01.

Tabelle 10: Risikobewertung der physiologischen Parameter nach binär logistischer Regressionsanalyse. Für die dichotomisierten physiologischen Parameter sind jeweils Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; DC = Dezelerationskapazität; RR = arterieller Blutdruck; O₂-Sättigung = periphere Sauerstoffsättigung

Parameter	OR	95 %-CI	p-Wert
Alter ($\leq / > 65$ Jahre)	2,6	2,1 – 3,4	< 0,001
DC ($\geq / < 7$ ms)	3,3	2,2 – 4,9	< 0,001
Herzfrequenz ($\leq / > 85$ /min)	1,9	1,5 – 2,4	< 0,001
Mittlerer RR ($\geq / < 90$ mmHg)	2,0	1,6 – 2,5	< 0,001
Atemfrequenz ($< / \geq 17$ /min)	1,4	1,1 – 1,7	0,008
O ₂ -Sättigung ($\geq / < 94$ %)	1,9	1,5 – 2,4	< 0,001

Zusammenfassend ergibt sich daraus, dass Patienten nach diesem Modell ein 3,3-fach erhöhtes Risiko für die 180-Tage-Mortalität hatten, wenn ihre DC < 7 ms war, verglichen mit Patienten mit hoher DC.

Die Risikoprädiktion mit den weiteren physiologischen Parametern ergab unter anderem, dass Patienten über 65 Jahre ein um Faktor 2,6 höheres Risiko hatten, innerhalb von 180 Tagen nach Vorstellung in der Notaufnahme zu versterben, als Patienten \leq 65 Jahre. Lag der mittlere arterielle Blutdruck bei der Routinemessung bei \geq 90 mmHg, war das Risiko für die 180-Tage-Mortalität halb so hoch wie bei einem Blutdruck < 90 mmHg.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zur DC

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum prädiktiven Wert der Dezelerationskapazität für die 180-Tage-Mortalität in der internistischen Notaufnahme ist in Abbildung 8 dargestellt.

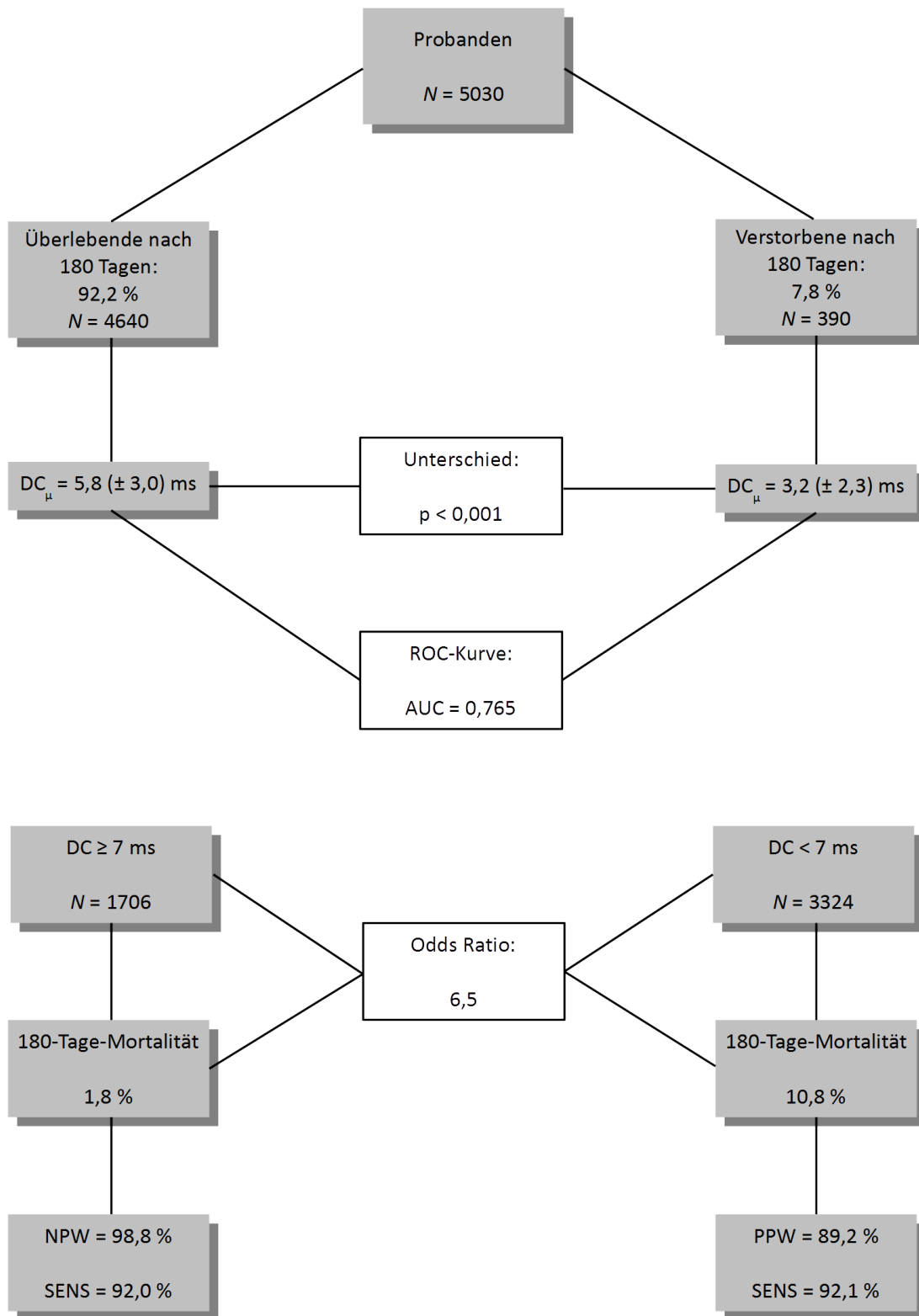


Abbildung 8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Dezelerationskapazität zum prädiktiven Wert der 180-Tage-Mortalität in der internistischen Notaufnahme.

DC = Dezelerationskapazität; DC_{μ} = durchschnittliche Dezelerationskapazität;

ROC = Receiver Operating Characteristic; NPW = negativer prädiktiver Wert;

PPW = positiver prädiktiver Wert; SENS = Sensitivität

4. Diskussion

In der durchgeführten Studie wurde eine neue Technik der Signalanalyse getestet, die es erlaubte, den Status des autonomen Nervensystems eines Patienten aus einem Monitor-EKG-Signal zu gewinnen. Diese Technik konnte somit unter klinischen Routinebedingungen angewendet werden. Die so gemessene Dezelerationskapazität erwies sich als starker Prädiktor der 180-Tage-Mortalität bei einem nicht selektierten Patientengut der internistischen Notaufnahme der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen.

4.1 Probanden

Die Patienten wurden bei Vorstellung in der Notaufnahme registriert und bei Erfüllung der Kriterien in die Studie eingeschlossen.

4.1.1 Patientenkollektiv der Studie

Die Probanden der Studie wurden aus den Patienten der internistischen Notaufnahme der Universitätsklinik Tübingen ausgewählt. Die Notaufnahme gehört somit zu einem Krankenhaus der Maximalversorgung, das zugleich die Funktion eines Kreiskrankenhauses inne hat.⁵⁴ Im Kern des Einzugsgebiets der Klinik, dem Landkreis Tübingen, lag das durchschnittliche Alter der Bevölkerung im Jahre 2012 bei 40,7 Jahren.⁵⁵ Verglichen mit dem größeren und repräsentativeren Kollektiv der Bevölkerung Deutschlands lag das Durchschnittsalter demnach um 3,2 Jahre niedriger.⁵⁶ Beleuchtet man dies exemplarisch, stellt sich die Frage, wie repräsentativ das Patientenkollektiv der Notaufnahme war. Setzt man voraus, dass ältere Menschen häufiger die Versorgungsdienste der Notaufnahmen in Anspruch nehmen, wäre die Patientenzahl in der internistischen Notaufnahme in Tübingen relativ gesehen geringer. Geht man davon aus, dass prozentual gleich viele Menschen in die Notaufnahme kamen, müsste das Patientengut jünger und somit weniger morbid gewesen sein.¹⁰ Die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse wäre daher aus demographischer Sicht nicht ohne Weiteres möglich.

Zudem sei darauf hingewiesen, dass an der Tübinger Universitätsklinik keine zentrale Notaufnahme im Sinne eines „Emergency Departments“ existiert. Somit waren die Gründe für eine Vorstellung in der untersuchten Notaufnahme überwiegend internistisch und dazu in über der Hälfte der Fälle auf kardiovaskuläre Krankheiten zurückzuführen. Es stellt sich die Frage, ob die Patienten in der Studie bezüglich der Funktion ihres autonomen Nervensystems signifikante Unterschiede zu Patienten aus Notaufnahmen anderer medizinischer Fachdisziplinen aufweisen.

Somit wären weitere Untersuchungen in anderen Abteilungen oder in zentralen Notaufnahmen mit Krankheitsbildern aller medizinischen Bereiche nötig, um auch dort den prädiktiven Wert der Dezelerationskapazität zu prüfen.

4.1.2 Patienteneinschluss

Die Patienten wurden nach der Untersuchung in der Notaufnahme in die Studie eingeschlossen, wenn ein EKG im Sinusrhythmus aufgenommen werden konnte. Dieses Kriterium ist zur Berechnung der Dezelerationskapazität notwendig, stellt jedoch folglich eine wichtige Einschränkung für die Interpretation der Ergebnisse dar. Ausschlusskriterium war demnach beispielsweise Vorhofflimmern, was laut repräsentativer Daten je nach Alter der Patienten in der Bevölkerung eine Prävalenz von bis zu 10,6 % hat.⁵⁷ Zusätzlich machten vor allem Ableitungs- und Bewegungsartefakte sowie andere Herzrhythmusstörungen eine automatische Verarbeitung des EKG-Signals unmöglich, weswegen 15,1 % der im betreffenden Zeitraum am Monitor-EKG untersuchten Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Diese Zahl der Ausfälle trotz potentiell gut geeigneter Messungen sollte in Zukunft gesenkt werden. Hierzu wäre eine Weiterentwicklung der technischen Methoden günstig. Diese müssten dann erneut im Hinblick auf ihre Störanfälligkeit sowie auf deren Vorhersagewert getestet werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse zur DC

Die Auswertungen zur DC lassen auf einen hohen Vorhersagewert für die 180-Tage-Mortalität schließen. Der hoch signifikante Unterschied ($p < 0,001$)

zwischen den DC-Mittelwerten von überlebenden und verstorbenen Patienten ($DC_{\mu} = 5,8$ bzw. $3,2$ ms) sowie die große Area under the curve der Receiver Operating Characteristic-Kurve ($AUC = 0,765$) stellen zwei wichtige Teilaspekte des diagnostisch-prädiktiven Wertes der Dezelerationskapazität dar.

4.2.1 Methodik

Der vergleichsweise neue Algorithmus zur automatischen Verarbeitung und Speicherung von Monitor-EKG-Signalen trug maßgeblich dazu bei, die DC als Messwert des autonomen Nervensystems ohne manuelle Bearbeitung des Rohsignals gewinnen zu können.⁴⁸ Auf diese Art konnte der Wert ohne zusätzlichen Personal- und Zeitaufwand in die klinische Routine eingebaut werden. Die DC könnte in Zukunft personelle und technische Ressourcen eröffnen, die für andere Patienten sinnvoll eingesetzt werden könnten.

Auf der anderen Seite existieren bisher relativ wenige Vergleichsdaten zu dieser Methodik. Studien mit ähnlicher Methodik – Einsatz des Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA) – untersuchen die DC in Bezug auf den Trainingszustand der Probanden,⁵⁸ oder die Veränderungen der autonomen Funktionen im Alter.⁵⁹ Die meisten Studien zur DC legen nach wie vor ein 24h-Langzeit-EKG zugrunde, welches manuell nachbearbeitet wurde. So wurden zum Beispiel physiologische Einflussfaktoren auf die DC ermittelt, wie etwa Alter, Geschlecht und Schlaf-Wach-Phasen.⁶⁰ Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt ist die Prognose nach akutem Myokardinfarkt, wobei wiederum Langzeit-EKG-Aufzeichnungen bearbeitet wurden.⁶¹ Die Ergebnisse zu Projekten mit vergleichbarer Methodik im Sinne einer automatischen Verarbeitung des EKG-Signals bleiben abzuwarten.

Nach obigen Überlegungen müssen auch die Voraussetzungen zur Erhebung der DC als Risikoprädiktor in der Notaufnahme bedacht werden. Dazu wäre von jedem Patienten eine Monitor-EKG-Aufzeichnung von mindestens 10 Minuten nötig. Dies ist ein logistischer und finanzieller Aufwand für die durchführende Notaufnahme. Obwohl dies besonders in Zeiten hohen Patientenaufkommens viele Untersuchungsplätze und Kapazitäten voraussetzt, kann dies durch die

medizinische Infrastruktur in den Notaufnahmen sowie präklinisch bereits größtenteils gewährleistet werden.

Die Messung der DC könnte in Ergänzung zu bereits routinemäßig eingesetzten Methoden in den diagnostischen Prozess eingebunden werden, um die Fehlerquote zu senken und die Risikoprädiktion der Patienten zu verbessern. Die bisherige Diagnostik auf Grundlage einer schnellen subjektiven Einschätzung durch fachkundiges Personal könnte durch die Erhebung des Status des autonomen Nervensystems sinnvoll erweitert werden.

4.2.2 Heart Rate Variability

Ältere Verfahren zur Messung der Funktion des autonomen Nervensystems stellt die Messung der Heart Rate Variability (HRV) dar. Einige der ersten Studien hierzu stammen aus dem Jahr 1973.³⁵ Über 40 Jahre lang wurden die Techniken eingesetzt sowie deren Ergebnisse vielfach erforscht, zuletzt beispielsweise zur Vorhersage der Prognose bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt⁶¹ oder zuvor bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz.⁶² Daraus wird deutlich, dass die HRV ein erprobteres Verfahren darstellt, als die – insbesondere automatisch gemessene – Dezelerationskapazität. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist somit größer, was den wissenschaftlichen und klinischen Nutzen erhöht.

Dagegen haben die erprobten HRV-Parameter und deren Methodik besonders im Bezug auf unsere Studie einige Nachteile. So ist die Messung im Vergleich zu der der automatischen DC deutlich störanfälliger. Hierzu zählen eine Reihe verschiedener Artefakte, wie beispielsweise Grundrauschen, Bewegungsartefakte, Nulllinienverschiebungen oder atemabhängige Veränderungen des EKG-Signals.³⁸ Demnach müssen die Aufnahmen zur Gewinnung anderer HRV-Parameter manuell nachbearbeitet werden.³³ Dies benötigt fachkundiges Personal und vor allem Zeit. Im untersuchten Setting einer großen Notaufnahme würde dies zu einem großen Aufwand führen, der eine Triage anhand der HRV-Parameter unmöglich machen würde. Daher würde sich die HRV-Messung in der angesprochenen Form nicht für eine

Risikoprädiktion in der Notaufnahme eignen, da hier die zügige Diagnostik eines der obersten Ziele ist.

Die verwendete automatische Messung der DC bedient sich einiger Filtertechniken und Bearbeitungsmethoden, die die QRS-Komplexe des EKG-Signals harmonisieren und dadurch von Artefakten nicht gestört werden. Zur Erkennung der RR-Intervalle ist hier die nichtlineare Transformation des Signals mittels Shannon Energy Envelope wichtig. Die Vorteile dieser Vorbearbeitung bei ungleichmäßiger Konfiguration der QRS-Komplexe sind bereits von Manikandan et al. beschrieben worden.⁴⁹ Um durch die im Rohsignal enthaltenen Artefakte keine Störung der Messung hervorzurufen, wurde das Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA) verwendet. Hierbei werden vereinfacht gesprochen Periodizitäten im Signal erkannt und als Ankerpunkte festgelegt. Diese sind somit zum Rohsignal synchron, unabhängig von unsteten und unregelmäßigen Signalabschnitten. Dadurch kann der Einfluss von Artefakten auf die Messung der DC minimiert werden.^{48, 50}

Aufgrund der beschriebenen Vorteile gegenüber anderen Funktionsmarkern des autonomen Nervensystems wurde die DC als stärkerer und für die Notaufnahme praktikabelster Risikoprädiktor für die Mortalität der Notfallpatienten angenommen und für die Studie als Grundlage der Betrachtungen ausgewählt.

4.3 Risikostratifizierung in der Notaufnahme

Der Prozess der Risikostratifizierung von Patienten in Notaufnahmen ist von essentieller Bedeutung für eine schnelle, wirksame und medizinisch wie ökonomisch sinnvolle Behandlung. Bisherige Algorithmen zielen darauf ab, kritisch kranke Patienten aus dem gesamten Kollektiv herauszufinden, um deren Diagnostik und Therapie zu beschleunigen. Zwei bekannte Systeme zur Triage von Notaufnahmepatienten sind das Manchester Triage System (MTS) und der Emergency Severity Index (ESI). Hier werden die Patienten anhand anamnestischer Angaben und klinischer Parameter in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt. Demgegenüber wurde in der vorliegenden Studie der

diagnostische Nutzen der Dezelerationskapazität für eine Risikoeinschätzung bei Patienten in einer internistischen Notaufnahme untersucht.

4.3.1 Triage in der Notaufnahme

In der Notaufnahme der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen kam im Zeitraum der Studie kein Triage-System wie zum Beispiel der ESI oder das MTS routinemäßig zur Anwendung. Aus diesem Grund kann an dieser Stelle kein Vergleich zwischen herkömmlichen Triage-Algorithmen und der automatisch gemessenen Dezelerationskapazität gezogen werden. Die Aussagekraft hinsichtlich Mortalität und Morbidität der Notaufnahmepatienten müsste in weiteren Studien verglichen werden.

Bei theoretischer Betrachtung zur Einteilung der Notfallpatienten in Dringlichkeitsstufen lässt sich eine Tendenz zur Übertriage erkennen.^{17, 18, 25} Zudem spielen subjektive Einschätzungen in den Triage-Systemen eine große Rolle.^{15, 22} Der autonome Parameter der DC ist hingegen als objektiver Messwert einzustufen.

4.3.2 Risikostratifizierung mithilfe der DC

Im Gegensatz zu oben dargestellten bereits etablierten Triage-Algorithmen kann der Status des autonomen Nervensystems eines Patienten anhand der DC völlig automatisch und ohne Befragung erhoben werden. Dafür wird kein zusätzliches Personal benötigt und der diagnostische sowie therapeutische Prozess wird nicht verzögert. Damit wird vorab keine Selektion der Patienten nach Validität ihrer Symptomschilderung nötig und die Glaubhaftigkeit der Anamnese muss nicht geprüft werden.

Die Messung der DC erfolgte in unserer Studie während der ersten 10 min bis maximal 30 min (Mittelwert und Standardabweichung $14,3 \pm 8,5$ min) einer routinemäßigen Monitor-EKG-Aufzeichnung. Somit könnte auch unter klinischen Normalbedingungen eine Stratifizierung der Patienten in verschiedene Risikogruppen innerhalb einer Viertelstunde gewährleistet werden.

Schon geringfügige Veränderungen in der Funktion des autonomen Nervensystems haben sich als hoch sensitiv herausgestellt, eine ungünstige Prognose anzuzeigen. Obwohl die Dezelerationskapazität im engeren Sinne die parasympathischen Einflüsse auf den Sinusknoten quantifiziert, stellt sie doch einen Messwert der Funktion des autonomen Nervensystems als Ganzes dar.⁴⁷ In unserer Studie war die Dezelerationskapazität ein starker Prädiktor für nicht selektierte Patienten einer großen internistischen Notaufnahme und prognostizierte die Gesamtmortalität in den 180 Tagen nach der Vorstellung in der Notaufnahme.

Die Messung der Dezelerationskapazität kann die Untersuchung durch Ärzte und Pflegepersonal der Notaufnahme nicht ersetzen. Jedoch liefert sie in Zeiten hoher Inanspruchnahme bei gleichzeitig knapper personeller und materieller Ressourcen die beste automatische Messung zum Gesundheitszustand eines Patienten. Wird als Grenzwert für ein hohes bzw. niedriges Risiko ein DC-Wert von ≤ 7 ms bzw. > 7 ms festgelegt, wird etwa ein Drittel der unselektierten internistischen Patienten erfasst, die ein sehr niedriges Risiko haben, innerhalb des nächsten halben Jahres zu versterben. Diese Patienten könnten ohne medizinischen Nachteil sicher außerhalb der Notaufnahme diagnostiziert und versorgt werden, was Ressourcen für andere Patienten eröffnet. Dies ist nicht zuletzt in Zeiten von hoher Auslastung der Notaufnahmen von großem Interesse. Aus medizinischer Sicht könnte den kritischer kranken Notaufnahmepatienten auf diese Weise schneller und somit effektiver geholfen werden. Aber auch aus ökonomischer Sicht ergäbe sich in einem Gesundheitssystem bzw. einem Krankenhaus ein enormes Einsparungspotential, wenn ein Drittel der Kosten einer Notaufnahme reduziert werden könnten.

Auf der anderen Seite birgt gerade die Festsetzung des Grenzwertes Schwierigkeiten. In dem Patientengut der internistischen Notaufnahme erwies sich der DC-Wert von 7 ms als trennscharf. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein Grenzwert je nach Kohorte verschieden gewählt werden sollte. Eine Einteilung in drei Risikokategorien lieferte bei Patienten nach Myokardinfarkt signifikante Ergebnisse im Bezug auf deren Mortalitätsrisiko.

Diese wurden bei DC-Werten $\leq 2,5$ ms, $2,5 - 4,5$ ms und $> 4,5$ ms festgelegt.⁴⁷ Diese, verglichen mit dem Grenzwert von $>$ oder ≤ 7 ms, relativ niedrigen Intervallgrenzen können sich auf eine bei Myokardinfarkt per se verringerten Funktion des autonomen Nervensystems zurückführen lassen. Ebenso können nach einem solchen kardialen Ereignis auch autonome Fasern am Herzen direkt geschädigt sein, was die Reaktion des Herzens auf Sympathikus- bzw. Parasympathikusaktivität vermindern würde. Somit müssten für andere Settings andere Grenzen der DC-Werte für die jeweiligen Risikogruppen gewählt werden.

Die Festlegung eines Grenzwertes beinhaltet auch eine gewisse Überschneidung der gruppierten Kollektive. Bei der dichotomisierten DC wurden 31 Patienten fälschlicherweise der Gruppe mit niedrigem Risiko zugeordnet. In diesen Fällen hätte die Anwendung der DC zur Risikostratifizierung schlimme Folgen haben können. Eine Verzögerung der Behandlung wäre die Folge einer Einstufung in eine niedrige Risikogruppe gewesen.

Insbesondere die Festlegung von Grenzwerten zur Trennung der Notaufnahmepatienten in verschiedene Risikogruppen bedürfte weiterer Untersuchungen. Dies gilt einerseits für größere Patientengruppen verschiedener medizinischer Fachrichtungen, aber auch für definierte Kollektive wie beispielsweise Kinder, Alte oder Patienten mit Zustand nach ischämischem Schlaganfall. So könnte im Einzelfall mithilfe der DC eine genaue Aussage zum Mortalitätsrisiko der Patienten getroffen werden.

4.4 Vergleich mit physiologischen Parametern

Die bei den Notaufnahmepatienten routinemäßig gemessenen physiologischen Parametern Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur sowie das Alter unterschieden sich größtenteils signifikant zwischen der Gruppe der nach 180 Tagen Überlebenden und den nach 180 Tagen verstorbenen Patienten. Die Testung auf stochastische Unabhängigkeit bei den dichotomisierten Parametern ergab lediglich bei der Körpertemperatur ein nicht signifikantes

Ergebnis. Der Vergleich der Dezelerationskapazität mit den gemessenen physiologischen Parametern und dem Alter wurde mit den bei bestimmten Grenzwerten dichotom geteilten Messwerten vorgenommen.

Es ergibt sich wiederum die Schwierigkeit der Grenzwertsetzung, die bereits bei der Dezelerationskapazität aufgezeigt wurde. Die Werte zur Unterscheidung der Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppe wurden passend zu den gemessenen Werten in der internistischen Notaufnahme vorgenommen. In einem anderen Setting hätten andere Grenzwerte gewählt werden müssen, da in einem weniger oder mehr selektierten Patientengut andere demographische sowie krankheitsbezogene Umgebungsbedingungen herrschen würden. Besonders bei den physiologischen Parametern existieren größere Überschneidungen der Risikogruppen, da zum Beispiel die Atemfrequenz einen vergleichsweise geringen Vorhersagewert hat. Somit unterscheidet sich dieser Parameter geringer zwischen den Gruppen und würde sich für eine Risikovorhersage nur bedingt eignen.

Die gemessenen Parameter zählen zu den im Klinikalltag gängigen Werten. Somit können sie routinemäßig erfasst und auch wissenschaftlich gut verglichen werden, da eine Standardisierung vorausgesetzt werden kann. Diese Werte fließen auch in Triage-Systeme mit ein, etwa beim Emergency Severity Index zur Unterscheidung von Stufe 2 und 3.⁶³ Die DC hat wie bereits besprochen in der untersuchten Methodik noch keinen Einzug in die klinische Routine gehalten. Daher ist ein Vergleich mit anderen Parametern und in Bezug auf andere Endpunkte als die 180-Tage-Mortalität erst nach weiteren Studien möglich.

Bei den vorliegenden Risikoanalysen der dichotomisierten physiologischen Parametern zeigte sich beim Alter > 65 Jahre mit 2,6 die höchste Odds Ratio (OR). Bei einem mittleren Blutdruck < 90 mmHg war das Risiko für die Patienten, innerhalb von 180 Tagen nach Vorstellung in der Notaufnahme zu versterben doppelt so hoch wie für die Patienten mit einem mittleren Blutdruck von ≥ 90 mmHg. Bei den anderen Parametern war die OR < 2. Die dichotomisierte DC < bzw. ≥ 7 ms hatte im multivariaten Ansatz eine OR von 3,3. Somit ist sie jedem der physiologischen Parameter in seinem prädiktiven

Wert deutlich überlegen. Sie zeigt für die Patienten mit guter DC eine mehr als dreifach höhere Chance an, 180 Tage nach dem Besuch der Notaufnahme am Leben zu sein als bei Patienten mit reduzierter DC.

4.5 Weitere Limitationen der Studie

Zusätzlich zu den oben angesprochenen Diskussionspunkten zur Methodik und den Ergebnissen der alleinigen Untersuchungen zur Dezelerationskapazität sowie im Vergleich mit den physiologischen Parametern weist die Studie weitere Limitationen auf.

Es muss beachtet werden, dass die DC nur einmal gemessen wurde, nämlich bei Vorstellung in der Notaufnahme. Sei ein Patient relativ spät im Follow-Up-Zeitraum verstorben, könnte sein DC-Messwert bei der Aufzeichnung am Monitor-EKG noch normal gewesen sein. Aufgrund dessen wäre eine erneute Messung von wissenschaftlichem Interesse gewesen, jedoch aus verschiedenen Gründen nicht praktikabel.

Desweiteren konnte bei den Verstorbenen im Follow-Up von 180 Tagen keine Todesursachenstatistik erstellt werden. Es wäre durchaus denkbar, dass bei einer kardialen Todesursache die autonome Funktion anders beeinträchtigt ist als beispielsweise bei einem ischämischen Schlaganfall oder etwa bei einem Unfalltod. Hierfür wäre allerdings eine weitaus aufwändigere Nachverfolgung notwendig gewesen, was auch die Zahl der Drop-Outs erhöht hätte.

4.6 Schlussfolgerung

Die Funktion des autonomen Nervensystems im Sinne der Messung der Dezelerationskapazität (DC) hat einen hohen und von anderen Risikovariablen unabhängigen prognostischen Wert für die 180-Tage-Mortalität bei nicht selektierten Patienten von internistischen Notaufnahmen.

Die Messung der DC erfolgt voll automatisch unter klinischen Routinebedingungen innerhalb von Minuten. Dadurch wird der diagnostische und therapeutische Prozess nicht verzögert. Die Technik ist kostengünstig, fertig erhältlich und kann in Monitor-EKG-Geräte einfach integriert werden.

Die DC liefert insbesondere einen wichtigen Beitrag zur Identifizierung von Patienten mit niedrigem krankheitsassoziierten Risiko.

5. Zusammenfassung

In den Notaufnahmen von Krankenhäusern ist es in Zeiten großer Patientenzahlen und hoher Auslastung medizinischer Ressourcen bedeutsam, Patienten mit einem hohen krankheitsassoziierten Risiko von weniger kritisch Kranken zu unterscheiden.

Die vorliegende Studie untersucht die Dezelerationskapazität (DC) als Messwert der Funktion des autonomen Nervensystems eines Menschen. Im Mittelpunkt steht die Frage, ob die DC ein unabhängiger und belastbarer Risikoprädiktor für die Mortalität der Patienten in den ersten 180 Tagen nach Behandlung in der Notaufnahme ist. Somit wird die Hypothese geprüft, ob bei Patienten mit erhaltener autonomer Funktion im Sinne einer hohen DC die 180-Tage-Mortalität signifikant niedriger ist als bei Patienten mit verminderter DC.

Aus der Notaufnahme der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen konnten zwischen März 2011 und Dezember 2012 5030 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die DC konnte nach Erkennung der Schlag-zu-Schlag-Intervalle durch Filterung des Rohsignals mittels Phase-Rectified Signal Averaging automatisch aus einem Monitor-EKG-Signal gewonnen werden.

Das kumulierte Überleben im untersuchten Kollektiv lag bei 92,2 %. Die Messwerte der DC in der Patientengruppe der nach 180 Tagen Überlebenden ($DC = 5,8 \pm 3,0$ ms) unterschieden sich signifikant ($p < 0,001$) von denen der Verstorbenen ($DC = 3,2 \pm 2,3$ ms). Die Area under the curve der Receiver Operating Characteristic-Kurve ergab einen Wert von 0,765. In 33,9 % der Fälle lag die DC bei ≥ 7 ms, wobei die kumulative Mortalität in dieser Patientengruppe 1,8 % betrug. Somit identifizierte die DC mehr als ein Drittel der Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko. Der negative prädiktive Wert für das Überleben lag bei 98,8 % bei einer Sensitivität von 92,0 %. Im univariaten binär logistischen Regressionsmodell ergab sich für die 180-Tage-Mortalität eine Odds Ratio (OR) von 6,5 zugunsten der Patienten mit hoher DC. Im multivariaten Modell mit dem Alter der Patienten, der Herzfrequenz, dem mittleren arteriellen Blutdruck, der Atemfrequenz und der peripheren Sauerstoffsättigung ergab die DC eine OR von 3,3. Die ORs der anderen Parameter lagen bei 2,6 oder niedriger.

Die DC ist somit ein unabhängiger und starker Prädiktor der 180-Tage-Mortalität bei internistischen Notaufnahmepatienten. Nach ergänzender wissenschaftlicher Untersuchung kann die DC in der klinischen Routine eine zuverlässige Risikoeinschätzung für Notaufnahmepatienten liefern.

6. Literaturverzeichnis

1. Schöpke T and Plappert T. Kennzahlen von Notaufnahmen in Deutschland. *Notfall Rettungsmed.* 2011;14:371-378.
2. The Ambulatory and Hospital Care Statistics Branch. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2010 Emergency Department Summary Tables. 2010.
3. Fleischmann T and Walter B. Interdisziplinäre Notaufnahmen in Deutschland: Eine Anlaufstelle für alle Notfälle. *Dtsch Arztebl International.* 2007;104:A-3164.
4. statista and Deutsches Krankenhausinstitut. Organisation der Notaufnahmen in deutschen Krankenhäusern im Jahr 2010. 2014.
5. Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen. Notfall und Erste Hilfe. 2014.
6. Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen. Zentralbereich des Departments für Innere Medizin. 2012.
7. Kellermann AL and Martinez R. The ER, 50 Years On. *New England Journal of Medicine.* 2011;364:2278-2279.
8. Avalere. Avalere HealthAnalysis of American Hospital Association, Annual Survey Data. 2009.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 2009.
10. Statistisches Bundesamt, Deutsches Zentrum für Altersfragen and Robert-Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit und Krankheit im Alter. 2008.
11. Richardson LD, Asplin BR and Lowe RA. Emergency department crowding as a health policy issue: Past development, future directions. *Annals of Emergency Medicine.* 2002;40:388-393.
12. Richardson DB. Increase in patient mortality at 10 days associated with emergency department overcrowding. *The Medical Journal of Australia.* 2006;184 (5):213-216.
13. Guttmann A, Michael JS, Marian JV and Therese AS. 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.
14. Shelton RR, BSN, MSN. The Emergency Severity Index 5-Level Triage System. *Dimensions of Critical Care Nursing.* 2009;28(1):9-12.
15. Gilboy N, Tanabe P and Travers DA. The Emergency Severity Index Version 4: changes to ESI level 1 and pediatric fever criteria. *Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association.* 2005;31:357-62.
16. Wuerz RC, Milne LW, Eitel DR, Travers D and Gilboy N. Reliability and validity of a new five-level triage instrument. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.* 2000;7:236-42.
17. Platts-Mills TF, Travers D, Biese K, McCall B, Kizer S, LaMantia M, Busby-Whitehead J and Cairns CB. 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.

18. Chi CH and 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.

19. McHugh M, Tanabe P, McClelland M and Khare RK. More patients are triaged using the Emergency Severity Index than any other triage acuity system in the United States. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2012;19:106-9.

20. Grossmann FF, Nickel CH, Christ M, Schneider K, Spirig R and Bingisser R. Transporting Clinical Tools to New Settings: Cultural Adaptation and Validation of the Emergency Severity Index in German. *Annals of Emergency Medicine*. 2011;57:257-264.

21. Manchester Triage Group. The Triage Method. In: J. M. Kevin Mackway-Jones, Jill Windle, ed. *Emergency Triage*: John Wiley & Sons Ltd; 2013: 11-24.

22. Santos AP, Freitas P and Martins HM. Manchester Triage System version II and resource utilisation in the emergency department. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2014;31:148-52.

23. Cooke WHPC, Victor A. PhD. Heart Rate Variability and Spontaneous Baroreflex Sequences: Implications for Autonomic Monitoring During Hemorrhage. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2005;58(4):798-805.

24. Gräff I, Goldschmidt B, Glien P, Bogdanow M, Fimmers R, Hoeft A, Kim S-C and Grigutsch D. The German Version of the Manchester Triage System and Its Quality Criteria – First Assessment of Validity and Reliability. *PLoS ONE*. 2014;9:e88995.

25. Martins HMG, De Castro Dominguez Cuña LM and 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*. 2009;26:183-186.

26. Liu SW, Hamedani AG, Brown DFM, Asplin B and Camargo JCA. Established and Novel Initiatives to Reduce Crowding in Emergency Departments. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2013;14.

27. Handel DA, Ginde AA, Raja AS, Rogers J, Sullivan AF, Espinola JA and Camargo CA. Implementation of crowding solutions from the American College of Emergency Physicians Task Force Report on Boarding. *International journal of emergency medicine*. 2010;3:279-86.

28. Schmidt H, Hoffmann T and Werdan K. Die autonome Dysfunktion des Herzkranken. *Internist*. 2002;43:S76-S83.

29. Appell H-J and Stang-Voss C. Funktionelle Anatomie der Organsysteme *Funktionelle Anatomie*: Springer Berlin Heidelberg; 2008: 123-165.

30. Haensch C-A. *Das autonome Nervensystem : Grundlagen, Organsysteme und Krankheitsbilder*. 1. Aufl. ed. Stuttgart: Kohlhammer; 2009.

31. Haverkamp W and Breithardt G. *Moderne Herzrhythmustherapie*. 2003.

32. Vaseghi M and Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Progress in cardiovascular diseases*. 2008;50:404-19.
33. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. 1996;93:1043-1065.
34. Hon EH and 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.
35. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973;16:17-32.
36. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D and Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*. 1978;2:52-3.
37. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC and Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *The American journal of physiology*. 1985;249:H867-75.
38. van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA and van Geijn HP. Heart Rate Variability. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118:436-447.
39. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr. and Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1987;59:256-62.
40. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Vallverdu M, Gonzalez-Juanatey JR, Valdes M, Almendral J, Cinca J, Caminal P and de Luna AB. 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;5:1095-1102.
41. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphael JC, Gajdos P and Annane D. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Critical care medicine*. 2001;29:1380-5.
42. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL and Levi G. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994;106:1432-7.
43. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV and Myllyla VV. Heart rate dynamics predict poststroke mortality. *Neurology*. 2004;62:1822-6.
44. Steinberg AA, Mars RL, Goldman DS and Percy RF. Effect of end-stage renal disease on decreased heart rate variability. *The American journal of cardiology*. 1998;82:1156-8, a10.
45. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ and Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2001;22:1374-450.
46. Lewek J, Wranicz JK, Guzik P, Chudzik M, Ruta J and Cygankiewicz I. Clinical and electrocardiographic covariates of deceleration capacity in patients

with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiology journal*. 2009;16:528-34.

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

48. Eick C, Rizas KD, Zuern CS and Bauer A. Automated assessment of cardiac autonomic function by means of deceleration capacity from noisy, nonstationary ECG signals: validation study. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2014;19:122-8.

49. Manikandan MS and Soman KP. A novel method for detecting R-peaks in electrocardiogram (ECG) signal. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2012;7:118-128.

50. Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M and Schmidt G. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 2006;364:423-434.

51. Lian J, Wang L and Muessig D. A simple method to detect atrial fibrillation using RR intervals. *The American journal of cardiology*. 2011;107:1494-7.

52. Kaplan EL and Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53:457-81.

53. IBM SPSS Statistics for Windows [computer program]. Version Version 22.0: Armonk, NY: IBM Corp.; Released 2013.

54. Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Tübingen. Klinikum und Fakultät: Zahlen, Daten, Fakten. 2014.

55. Statistisches Landesamt Baden-Württemberg. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Jahren seit 1995 nach Geschlecht. 2014.

56. Statistisches Bundesamt. Durchschnittsalter in den Bundesländern 2011. 2014.

57. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T and Blankenberg S. Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung. *Dtsch Arztebl International*. 2012;109:293-299.

58. Nasario-Junior O, Benchimol-Barbosa PR and Nadal J. Refining the deceleration capacity index in phase-rectified signal averaging to assess physical conditioning level. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47:306-310.

59. Campana LM, Owens RL, Clifford GD, Pittman SD and Malhotra A. Phase-rectified signal averaging as a sensitive index of autonomic changes with aging. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2010;108:1668-73.

60. Zhao R, Li D, Zuo P, Bai R, Zhou Q, Fan J, Li C, Wang L and Yang X. Influences of Age, Gender, and Circadian Rhythm on Deceleration Capacity in Subjects without Evident Heart Diseases. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2014:n/a-n/a.

61. Song T, Qu X, Zhang Y, Cao W, Han B, Li Y, Piao J, Yin L and Da Cheng H. Usefulness of the heart-rate variability complex for predicting cardiac mortality after acute myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:59.

62. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Bayes-Genis A, Pascual D, Macaya C, Almendral J, Fiol M, Bardaji A, Gonzalez-Juanatey JR, Nieto V, Valdes M, Cinca J and de Luna AB. Risk stratification of mortality in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >35%. *The American journal of cardiology*. 2009;103:1003-10.
63. Weyrich P, Christ M, Celebi N and Riessen R. Triagesysteme in der Notaufnahme. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2012;107:67-79.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schemazeichnung zur automatischen R-Zacken-Erkennung. Übernommen aus:⁴⁸ Eick, C., et al., *Automated assessment of cardiac autonomic function by means of deceleration capacity from noisy, nonstationary ECG signals: validation study*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2014. **19**(2): p. 122-8.

Abbildung 2: Messung der Dezelerationskapazität mittels Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA); i = Index des PRSA-Signals $X(i)$
Übernommen aus:⁴⁷ Bauer, A., et al., *Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study*. Lancet, 2006. **367**(9523): p. 1674-81.

Abbildung 3: Flussdiagramm zur Auswahl der Patienten und Einschluss in das Studienkollektiv. (N = Anzahl)

Abbildung 4: Die Überlebensfunktion zeigt das kumulative Überleben in Prozent als Funktion der Zeit nach der Kaplan-Meier-Methode⁵² und absolut zu den Zeitpunkten 0, 60, 120 und 180 Tage.

Kreuzmarkierung = 92,2 % Überleben nach 180 Tagen

Abbildung 5: Repräsentative PRSA-Signale aus einer Aufzeichnung von 10 min Dauer eines Patienten, der am Ende des Untersuchungszeitraums am Leben war (A) sowie eines Patienten, der während des Follow-Up verstarb (B). Beim überlebenden Patienten hat das PRSA-Signal im Vergleich zum verstorbenen eine deutlich größere Amplitude.

i = Index des PRSA-Signals $X(i)$; markierte Punkte = PRSA-Werte, die zur Berechnung der DC verwendet werden.

Abbildung 6: ROC-Kurve der Dezelerationskapazität für die Vorhersage der 180-Tage-Mortalität

1 – Spezifität = Falsch-Positiv-Rate; ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Area under the curve

Abbildung 7: Überlebensfunktionen stratifiziert nach Dezelerationskapazität $DC \geq 7$ ms (grüne Kurve) und $DC < 7$ ms (blaue Kurve). In der Patientengruppe mit reduzierter DC zeigt sich nach 180 Tagen eine deutlich schlechtere Überlebensrate von 89,2 %. Kumulatives Überleben in Prozent und absolut nach 0, 60, 120 und 180 Tagen.

DC = Dezelerationskapazität; grüne Kreuzmarkierung = 98,2 % Überleben nach 180 Tagen; blaue Kreuzmarkierung = 89,2 % Überleben nach 180 Tagen.

Abbildung 8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Dezelerationskapazität zum prädiktiven Wert der 180-Tage-Mortalität in der internistischen Notaufnahme.

DC = Dezelerationskapazität; DC_{μ} = durchschnittliche Dezelerationskapazität; ROC = Receiver Operating Characteristic; NPW = negativer prädiktiver Wert; PPW = positiver prädiktiver Wert; SENS = Sensitivität

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten

Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten

Tabelle 3: Gesamtmortalität im untersuchten Kollektiv nach 180 Tagen

Tabelle 4: Vergleich der DC-Werte von Überlebenden und Verstorbenen.

DC-Werte angegeben als Mittelwert (\pm Standardabweichung) in ms

Tabelle 5: Absolute und relative Überlebensdaten der nach DC in zwei Gruppen geteilten Probanden.

DC = Dezelerationskapazität

Tabelle 6: Übersicht über die prädiktiven Werte der DC für die 180-Tage-Mortalität.

DC = Dezelerationskapazität

Tabelle 7: Absolutwerte der gemessenen physiologischen Parameter als Mittelwert (\pm eine Standardabweichung) in der Patientengruppe der Überlebenden bzw. Verstorbenen. Der p-Wert zeigt die zweiseitige Signifikanz des Unterschieds zwischen den Mittelwerten berechnet mittels Mann-Whitney-U-Test.

DC = Dezelerationskapazität; RR = arterieller Blutdruck; O₂-Sättigung = periphere Sauerstoffsättigung

Tabelle 8: Kreuztabelle zur Anzahl und prozentualen Anteilen von Frauen und Männern in den Patientengruppen der nach 180 Tagen Lebenden und Verstorbenen.

Mortalität = 180-Tage-Mortalität

Tabelle 9: Patienten in den Untergruppen und Ergebnisse der Testung auf stochastische Unabhängigkeit bei den dichotomisierten physiologischen Parametern.

DC = Dezelerationskapazität; RR = arterieller Blutdruck; O₂-Sättigung = periphere Sauerstoffsättigung

Tabelle 10: Risikobewertung der physiologischen Parameter nach binär logistischer Regressionsanalyse. Für die dichotomisierten physiologischen Parameter sind jeweils Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; DC = Dezelerationskapazität; RR = arterieller Blutdruck; O₂-Sättigung = periphere Sauerstoffsättigung

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Studie zur Risikoprädiktion in Notaufnahmen mithilfe der Dezelerationskapazität wurde von Dr. C. Eick und Prof. A. Bauer konzipiert und betreut.

Ich war vor allem an der Erhebung der Daten beteiligt. Dies beinhaltet das Follow-Up der Patienten, um die Mortalität 180 Tage nach Vorstellung in der Notaufnahme erheben zu können.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Dr. C. Eick durch mich.

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

Danksagung

Dank gilt meiner Doktormutter, Privatdozentin Dr. med. Christine Meyer-Zürn, für die Möglichkeit zur Mitarbeit in der von ihr geleiteten Arbeitsgruppe und die angenehm reibungslosen Abläufe.

Desweiteren danke ich dem ehemaligen Leiter der Arbeitsgruppe, Professor Dr. med. Axel Bauer für die Überlassung des Themas und die Mitarbeit in der Arbeitsgruppe unter seiner Leitung.

Besonderer Dank gilt dem Betreuer meiner Arbeit, Dr. med. Christian Eick, der bei der statistischen Auswertung, Überprüfung der Daten, Korrekturen und Verbesserungsvorschlägen und Beantwortung von Fragen stets eine enorm große Hilfe war. Eine derartige Betreuung ist nicht selbstverständlich und deswegen umso wertvoller.

Vielen Dank an die Mitglieder der AG Bauer für den freundlichen Umgang und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben, und ebenso wie meine Freunde und meine Familie für zahlreiche Korrekturvorschläge, dauerhafte Unterstützung und stetige Inspiration gesorgt haben.