

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislaufkrankungen)

**Prädiktiver Wert der Dezelerationskapazität auf die
Krankenhausverweildauer und auf die
Intensivpflichtigkeit bei internistischen Notaufnahme-
patienten**

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

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

vorgelegt von

Rothaupt, Teresa Anna

2017

Dekan:	Professor Dr. I.B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. Christine Meyer-Zürn
2. Berichterstatter:	Professor Dr. C. Grasshoff
Tag der Disputation:	07.02.2017

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	- 7 -
1. Einleitung	- 8 -
1.1 Overcrowding in den Notaufnahmen	- 8 -
1.2 Risikoprädiktion in der Notaufnahme	- 9 -
1.2.1 Manchester Triage System	- 9 -
1.2.2 Emergency Severity Index (ESI)	- 11 -
1.3. Krankenhausverweildauer	- 13 -
1.3.1 Definition	- 13 -
1.3.2 Beeinflussung der Krankenhausverweildauer	- 13 -
1.4 Intensivtherapie	- 14 -
1.5 Autonomes Nervensystem	- 15 -
1.6 Herzfrequenzvariabilität	- 17 -
1.6.1 Definition	- 17 -
1.6.2 Time Domain	- 17 -
1.6.3 Frequency Domäne	- 18 -
1.6.4 Einfluss auf die HRV und prädiktiver Wert	- 20 -
1.7. Dezelerationskapazität	- 20 -
1.7.1 Definition	- 20 -
1.7.2 Prädiktiver Wert der Dezelerationskapazität	- 21 -
1.7.3 Einflussfaktoren auf die Dezelerationskapazität	- 23 -
1.7.4 Weitere Studien zur Dezelerationskapazität	- 23 -
1.8 Fragestellung	- 24 -
2. Methoden	- 25 -
2.1 Studiendesign	- 25 -

2.2 Erfassung von Biosignalen	- 25 -
2.3 Erfassung von weiteren Parametern.....	- 25 -
2.4 Automatische Berechnung der DC aus Monitoraufnahme	- 26 -
2.4.1 R-Zacken-Detektion	- 26 -
2.4.2 PRSA und Berechnung der Dezelerationskapazität	- 29 -
2.5 Nachverfolgung	- 33 -
2.6 Studienendpunkt	- 33 -
2.7 Statistische Analyse.....	- 33 -
3. Ergebnis	- 35 -
3.1 Studienpopulation	- 35 -
3.1.2 Demographische Daten.....	- 36 -
3.2.3 Klinische Daten.....	- 36 -
3.2 Dezelerationskapazität	- 37 -
3.2.1 Klassierung der Dezelerationskapazität	- 37 -
3.2.3 Zusammenhang zwischen DC und Intensivpflichtigkeit	- 41 -
3.2.3.1 Receiver Operating Characteristic Analyse	- 43 -
3.3 Prädiktiver Wert der physiologischen Parameter	- 45 -
4. Diskussion	- 48 -
4.1 Limitationen der Studie.....	- 54 -
5. Zusammenfassung.....	- 56 -
Literaturverzeichnis	- 58 -
Abbildungsverzeichnis	- 65 -
Tabellenverzeichnis	- 67 -
Erklärung zum Eigenanteil	- 69 -

Danksagung..... - 70 -

Lebenslauf Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Autonomes Nervensystem
AR	Autoregression
AUC	Area under the curve
DC	Dezelerationskapazität
DRG	Diagnosis Related Groups
EKG	Elektrokardiographie
ESI	Emergency Severity Index
FFT	Fast-Fourier-Transformation
GCS	Glasgow Coma Scale
HF	High Frequency
HRT	Heart Rate Turbulence
HRV	Heart Rate Variability
HRT	Heart Rate Turbulence
KFPV	Verordnung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser
LF	Low Frequency
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MTS	Manchester Triage System
MEWS	Modified Early Warning Score
PRSA	Phase-Rectified Signal Averaging
RMSSD	Root mean square of successive differences
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAF	Severe Autonomic Failure
SDANN	Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5-minute segments of the entire recording
SDNN	Standard deviation of NN-Intervals
SOP	Standard Operating Procedures
ULF	Ultra Low Frequency
VES	ventrikuläre Extrasystole
VLF	Very-Low Frequency

1. Einleitung

1.1 Overcrowding in den Notaufnahmen

Die Überfüllung der Notaufnahmen, sogenanntes „Overcrowding“, ist ein stetig zunehmendes Problem, welches auch verstärkt in Deutschland zu beobachten ist. In einer internistischen Notaufnahme in München stieg die Anzahl der Patienten, die die Notaufnahme in Anspruch nahmen, über einen Zeitraum von zehn Jahren von 1990 bis 2000 um 70% an. Auch in Berlin wurde ein Anstieg um 17% zwischen 2004 und 2009 verzeichnet [1]. „Overcrowding“ bezeichnet den Zustand, in dem die Versorgung der Patienten seitens der Notaufnahme oder des Krankenhauses nicht mehr vollständig erbracht werden kann, auf Grund einer zu großen Nachfrage nach medizinischen Leistungen [2]. Verlängerte Wartezeiten, verminderte Qualität der Versorgung und erhöhtes Risiko einer Verschlechterung des Zustandes der Patienten sind Folgen des „Overcrowdings“. Guttmann et al. (2011) zeigten in einer repräsentativen Studie, dass die Mortalität um 79% stieg wenn die Wartezeit sechs Stunden oder mehr betrug [3].

Ursachen für das „Overcrowding“ sind noch nicht eindeutig identifiziert. Diskutiert wird vor allem der Zusammenhang des „Overcrowdings“ mit dem demographischen Wandel. Durch den steigenden Altersdurchschnitt der Bevölkerung kommen zunehmend ältere, häufig multimorbide, internistische Patienten in die Notaufnahme [4].

Gleichzeitig werden die versorgenden Strukturen, wie die Anzahl der Krankenhäuser oder die Zahl der vorhandenen Betten, trotz steigender Fallzahlen reduziert (Abbildung1).

Neben dem demographischen Wandel könnte auch das System der kassenärztlichen Versorgung ein Grund für die häufige Frequentierung der Notaufnahme sein.

Lange Wartezeiten für einen Termin sind bei Fachärzten keine Seltenheit und bewegen die Patienten immer häufiger dazu sich in einer Notaufnahme vorzustellen [5]. Dadurch kommt es zu einer Anhäufung von nicht akut behandlungsbedürftigen Patienten in der Notaufnahme [6].

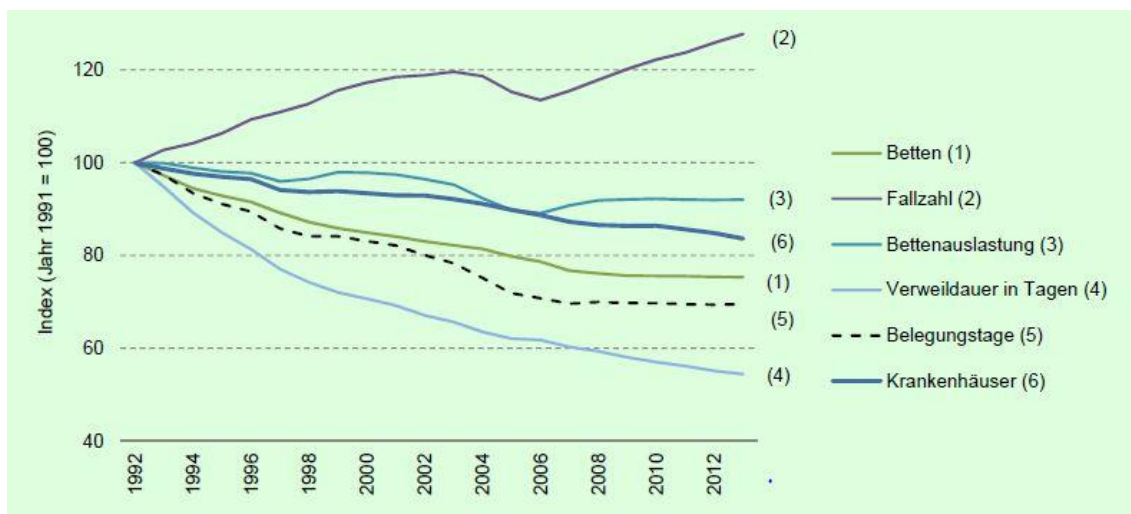


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die prozentuale Entwicklung von Krankenhauskennzahlen in den Jahren 1991 bis 2012.

Quelle: <http://www.dkgev.de/dkg.php/cat/5/title/Statistik>

1.2 Risikoprädiktion in der Notaufnahme

Die große Anzahl an Patienten, die in den unterschiedlichsten Stadien die Notaufnahme erreichen, erfordert ein gut strukturiertes System zur Risikoprädiktion um akute Fälle von nicht akuten Fällen klar unterscheiden zu können. Mit Hilfe von Triageverfahren und Behandlungsalgorithmen soll ein möglichst effektiver und standardisierter Sichtungs- und Behandlungsablauf erfolgen [7]. Dabei ist es vor allem von Bedeutung, dass die Patienten anhand der Schwere ihrer Erkrankung sicher kategorisiert werden und die Behandlungspriorität sowie der Behandlungsort festgelegt werden. Weltweit gibt es vier gängige Modelle: Australasian Triage Scale (ATS), Canadian Triage and Acuity Scale (CTAS), Manchester Triage Scale (MTS) und den Emergency Severity Index (ESI). Dabei existieren lediglich die MTI und der ESI in einer deutschsprachigen Fassung [8]. In Deutschland kommt primär das Manchester Triage System zum Einsatz [9].

1.2.1 Manchester Triage System

Das Manchester Triage System (MTS) wurde 1994/1995 in Großbritannien von Notfallmedizinerinnen und -pflegekräften entwickelt und seitdem mehrfach überarbeitet. Im Jahr 2004 startete die Verwendung im deutschsprachigen Raum [9]. Das symptom-basierte System teilt die Patienten fünf Dringlichkeitsstufen zu.

Die Erstklassifizierung erfolgt anhand von 50 Leitsymptomen, die neben klar definierten Beschwerdekomplessen wie „abdominelle Schmerzen bei Erwachsenen“, „Atemnot bei Kindern“, „Thoraxschmerz“ oder „Asthma“ auch etwas weiter gefasste Beschreibungen wie „besorgte Eltern“ oder „betrunkenen Eindruck“ einschließen [10]. Jedem Leitsymptom ist ein Präsentationsidogramm zugeordnet. Anhand dieser Diagramme werden nach absteigender Dringlichkeit weitere Indikatoren abgefragt. Der erste zutreffende Indikator beendet dann die Abfrage und stuft den Patienten entsprechend ein [11]. Somit wird garantiert, dass Patienten mit erhöhter Behandlungsdringlichkeit auch zeitnah erkannt werden. Die fünf Dringlichkeitsstufen geben die maximale Wartezeit der Patienten bis zum ersten Arztkontakt an [12]:

- Rot: sofort (0 min)
- Orange: sehr dringend (10 min)
- Gelb: dringend (30 min)
- Grün: normal (90 min)
- Blau: nicht dringend (120 min)

Während der Wartezeit sollte der Patient nach Möglichkeit von der Pflegekraft im Auge behalten werden. Bei Überschreiten der Wartezeiten, sichtlicher Verschlechterung oder nach Medikamentengabe, ist eine erneute Einstufung des Patienten notwendig [11].

Der Vorteil dieses Systems ist neben der kurzen Zeitspanne, welche für die Ersteinschätzung benötigt wird, vor allem auch die einfache und strukturierte Vorgehensweise. Somit kann die Ersteinschätzung auch von nicht allzu erfahrenem Pflegepersonal durchgeführt werden. Da der Vorgang stets dokumentiert werden sollte, wird zur Durchführung ein entsprechendes EDV-System benötigt, auf welches das Pflegepersonal angewiesen ist. Die Nutzung eines PCs während der Sichtung mag auf die Patienten möglicherweise etwas befremdend wirken [12]. Neben der in mehreren Studien ermittelten mäßigen bis guten Reliabilität ($\kappa = 0.31 - 0.62$) [13], stellt vor allem die mangelnde beziehungsweise unzureichende Erfassung von Vitalparametern einen Nachteil des Systems dar.

Um die weitere Behandlung nach der Ersteinschätzung möglichst effizient zu gestalten und zu beschleunigen, wurden zu den entsprechenden Diagramm-Indikator-Kombinationen primär durchzuführende Maßnahmen und Laborprofile festgelegt. Außerdem sind mit den jeweiligen Symptomen Hinweise auf „Standard Operating Procedures“ (SOP) und Verfahrensweisen der einzelnen Fachgebiete verknüpft. Somit sind bei ärztlichem Erstkontakt im Idealfall bereits alle Weichen zur Weiterbehandlung gestellt [10, 11].

1.2.2 Emergency Severity Index (ESI)

Ein weiteres Triage-System, welches in Deutschland Verwendung findet, ist der „Emergency Severity Index“ (ESI). Der ESI wurde 1999 in den USA entwickelt. Nach mehrfacher Überarbeitung wurde 2009 auch eine autorisierte deutschsprachige Fassung generiert, die nach dem MTS in Deutschland die zweithäufigste Anwendung findet [12]. Bei dem ESI handelt es sich um ein fünfstufiges Triage-System, welchem eine gute Reliabilität und Validität nachgewiesen wurde [13]. Neben der Triagierung der Patienten erfolgt zusätzlich bei Patienten mit niedrigerer Behandlungspriorität eine Abschätzung des Ressourcenbedarfs. Zusätzlich fließen die Vitalzeichen der Patienten in die Beurteilung mit ein [14]. Somit werden maximal vier Entscheidungspunkte durchlaufen (Abbildung 2). Verglichen mit dem MTS gibt es beim ESI keine symptom-spezifischen Triagekriterien. Das erfordert besonders erfahrene und gut geschulte Pflegekräfte [14].

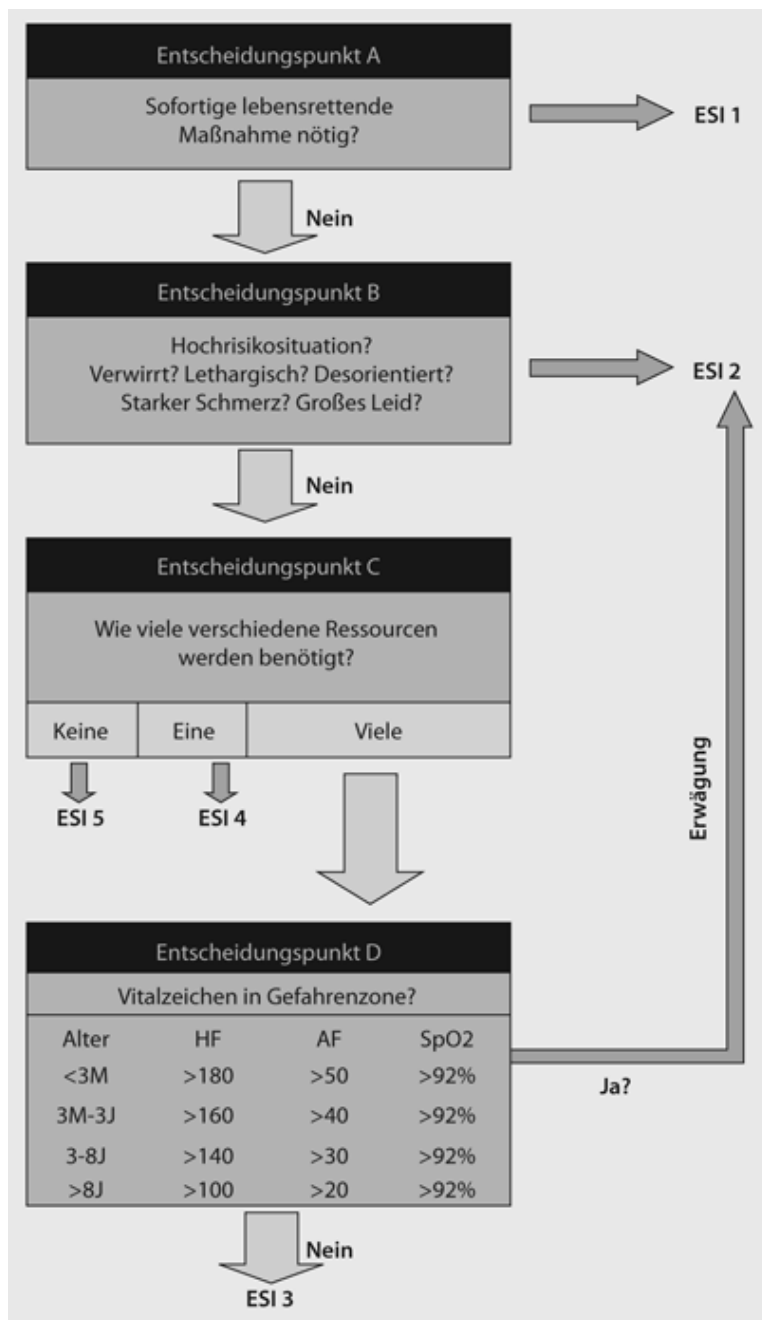


Abbildung 2: Ablauf der Triagierung mit Hilfe des ESI

Quelle: Weyrich, P., et al., *Triagesysteme in der Notaufnahme*. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2012. 107(1): p. 67-79.

1.3. Krankenhausverweildauer

1.3.1 Definition

Die Krankenhausverweildauer ist nach §1 Abs.7 der KFPV (Verordnung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser) definiert nach der Anzahl der Belegungstage. Die Tage des Krankenhausaufenthaltes inklusive des Aufnahmetages werden als Belegungstage berechnet. Der Tag der Entlassung oder der Verlegung wird nicht dazugerechnet. [15]

Vor allem seit der Gesundheitsreform 2004 ist die Krankenhausverweildauer von Bedeutung, da nicht mehr Tagesentgelte sonder Fallpauschalen gezahlt werden. Die Fallpauschalen legen für entsprechende Diagnosen, neben einem festgesetzten Entgelt pro Patient, auch einen Zeitrahmen für die Behandlung des Patienten im Krankenhaus fest. Dabei sollen eine untere, sowie eine obere Grenzverweildauer vermeiden, dass Patienten verfrüht entlassen werden, beziehungsweise nicht länger als notwendig im Krankenhaus bleiben. Bei einer Behandlungsdauer, welche die obere Grenzverweildauer überschreitet, bekommt das Krankenhaus pro Tag weitere Entgelte. Bei Unterschreitung der unteren Grenzverweildauer, wird nicht die komplette Fallpauschale ausgezahlt [16].

Trotz einer sinkenden Anzahl an Krankenhäuser und einer damit einhergehenden Verknappung der Bettenanzahl, steigen die Fallzahlen. Dies ist durch eine kontinuierliche Verkürzung der Krankenhausverweildauer möglich. Waren es im Jahr 2000 noch durchschnittlich 9,7 Tage, die ein Patient im Krankenhaus verbracht hat, waren es im Jahr 2014 im Mittel nur noch 7,4 Tage [4, 17].

1.3.2 Beeinflussung der Krankenhausverweildauer

In der Vergangenheit wurde der Vorhersagewert unterschiedlicher Parameter auf die Verweildauer in Abhängigkeit bestimmter Erkrankungen untersucht. Neben klinischen Faktoren, spielen vor allem auch die sozialen Umstände eine bedeutende Rolle.

Physiologische Parameter wie das Alter der Patienten, deren Komorbiditätsstatus, bestimmte Laborwerte oder die Anzahl der regelmäßig eingenommenen Medikamente, korrelieren mit der Krankenhausverweildauer

unabhängig von der Art der Krankheit [18-20]. Ebenso nimmt der Sozialstatus Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthalts: Verheiratete Patienten bleiben in der Regel kürzer im Krankenhaus als unverheiratete. Genauso verhält es sich mit sich selbstversorgenden Patienten und pflegebedürftigen Patienten, beziehungsweise Patienten aus dem Altenheim [20].

Bei onkologischen Patienten wurde die Verweildauer durch eine erhöhte psychosoziale Belastung negativ beeinflusst [21].

Positiv hingegen wirkt sich im Allgemeinen eine gute Kommunikation mit dem Patienten aus: Wenn der Patient über den Ablauf seines Aufenthalts gut informiert ist und dadurch die Patientenzufriedenheit gefördert wird, kann sich dessen Aufenthalt verkürzen. Zudem ist es von Vorteil, wenn Familienangehörige bereits früh in den Entlassprozess mit einbezogen werden [22, 23].

1.4 Intensivtherapie

Die gültige Definition der Intensivtherapie spricht von einer „Behandlung, Überwachung und Pflege von Patienten, bei denen die für das Leben notwendigen [...] Funktionen von Atmung, Kreislauf, Homöostase und Stoffwechsel lebensgefährlich bedroht oder gefährdet sind [...]“ [24].

Ob ein Patient auf die Intensivstation aufgenommen wird oder nicht, wird im Einzelfall entschieden, da es keine starren Kriterien gibt, welche für eine Aufnahme erfüllt sein müssen. Die amerikanische Gesellschaft für Intensivmedizin hat Leitlinien herausgegeben, welche anhand dreier Modelle die Notwendigkeit einer Intensivtherapie erörtern. Das Diagnosemodell berücksichtigt verschiedene Funktionsstörungen der einzelnen Organsysteme. Das Modell der objektiven Parameter räumt den Vitalzeichen, dem Labor, der Bildgebung sowie akuten unphysiologischen Zuständen einen Stellenwert in der Beurteilung der Intensivpflichtigkeit ein. Das Prioritätenmodell staffelt die Patienten nach dem Nutzen, den sie aus der Intensivtherapie ziehen [25].

Lediglich ca. 4-5 % der Gesamtbetten eines Krankenhauses sind für die Intensivtherapie vorhegesehen [26]. Eine eingehende Beurteilung fraglicher intensivpflichtiger Patienten sollte daher stattfinden.

1.5 Autonomes Nervensystem

Das autonome Nervensystem (ANS) ist im zentralen und peripheren Nervensystem lokalisiert. Es handelt sich um ein dichotomes System, wobei die beiden Teile, Sympathikus und Parasympathikus, meist als Gegenspieler fungieren.

Der sympathische Teil im thorakolumbalen Bereich erzielt bei Aktivierung eine ergotrope Wirkung. Der Körper wird in erhöhte Leistungsbereitschaft versetzt. Der parasympathische Teil, welcher seine Hauptteile im kraniosakralen Bereich hat, erzielt eine trophotrope Wirkung. Der Körper wird in einen Ruhe- und Erholungszustand versetzt.

Das ANS steuert unbewusst Körperfunktionen und hat Einfluss auf nahezu jedes Organ.

Neben der oben genannten Lokalisation der beiden Anteile besteht zudem eine komplexe Verschaltung verschiedener Kerngebiete auf Hirnstammebene [27]. Die Steuerung des ANS erfolgt überwiegend durch Reflexe auf Rückenmarks- und Hirnstammebene. Kontrolliert wird alles von übergeordneten Hirnstrukturen wie dem Hypothalamus, dem limbischen sowie dem thalamokortikalen System [28].

Ein afferentes Signal wird zunächst im zentralen Bereich verschaltet um dann als Efferenz eine entsprechende vegetative Reaktion am Zielorgan auszulösen. Die Umschaltung des Signals vom peripheren zum zentralen Neuron erfolgt beim Sympathikus in den prä- oder paravertebralen Grenzstrangganglien und daher organfern. Beim parasympathischen System erfolgt die Umschaltung in organnahen Ganglien, wenn nicht sogar in der Wand des Organs selbst (z.B. Magen-Darm-Trakt, Lunge, Herz).

Die Neurotransmission erfolgt präganglionär sowohl im sympathischen als auch im parasympathischen System über nikotinerge Acetylcholinrezeptoren. Postganglionär erfolgt die Informationsweiterleitung im sympathischen System mit Hilfe des Neurotransmitters Noradrenalin. Eine Ausnahme stellen die Schweißdrüsen dar, die postganglionär ebenfalls Acetylcholinrezeptoren haben. Im postganglionären Teil des Parasympathikus ist der Transmitter ebenfalls Acetylcholin [27].

Im Hinblick auf das Ziel dieser Arbeit betrachten wir im Folgenden die Wirkung des autonomen Nervensystems auf das kardiovaskuläre System:

Einer der hier wohl wichtigsten Reflexe ist der Baroreflex: Barorezeptoren im Sinus aorticus und caroticus ermitteln den aktuellen Blutdruckwert. Die Afferenzen bewirken im Kreislaufzentrum der Medulla oblongata einen Vergleich mit dem Sollwert und eine entsprechende Gegensteuerung, sofern notwendig. Die Gegensteuerung erfolgt hauptsächlich durch die Regulation der Herzfrequenz, der Herzkontraktilität, der venösen Kapazität und des peripheren Widerstands [29]. Solche Reflexbögen macht man sich in der autonomen kardiovaskulären Funktionsdiagnostik zu Nutze. Hierbei bedient man sich meistens mehrerer verschiedener, standardisierter Tests, welche aus Gründen der Validität zu einer Testbatterie zusammengefasst sind. Dabei wird durch einen künstlichen, standardisierten Reiz der Reflexbogen aktiviert und seine Funktionalität anhand von messbaren Änderungen der Funktionsparameter des Erfolgsorgans überprüft. Als gut zu messende Funktionsparameter werden Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität, Blutdruck, Blutfluss, und Atmung zur Beurteilung herangezogen [30]. Häufig angewandte Tests in der autonomen, kardiovaskulären Funktionsdiagnostik sind das Valsalva-Manöver, das Orthostase-Manöver, die Karotissinusmassage und die Herzfrequenzvariabilität [28, 30]

Welchen Einfluss Sympathikus und Parasympathikus auf kardiovaskulärer Ebene haben, zeigt vereinfacht Tabelle 1 [31]:

	Sympathikus	Parasympathikus
Herzfrequenz	↑ (positiv chronotrop)	↓ (negativ chronotrop)
Herzkontraktilität	↑ (positiv inotrop)	↓ (negativ inotrop)
Venöse Kapazität	↑ (vasokonstriktiv)	-
Peripherer Widerstand	↑ (vasokonstriktiv)	-

Tabelle 1: Einfluss des autonomen Nervensystems auf das kardiovaskuläre System

1.6 Herzfrequenzvariabilität

1.6.1 Definition

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV, engl. heart rate variability) stellt eine Analyse der Veränderung der Herzfrequenz über einen bestimmten Zeitraum dar.

Dadurch, dass das Herz einer ständigen neuronalen Regulation unterliegt, schwankt die Herzfrequenz von Schlag zu Schlag, was sich in einer fortwährenden Abweichung vom mittleren R-R-Abstand (R-R-Zacken Abstand im EKG) äußert [32]. Diese RR-Abstände werden auch Normal-zu-Normal-Intervall (NN-Intervall) genannt. Die Abweichungen werden meist über einen längeren Zeitraum (24h-EKG) gemessen und können auf zwei verschiedene Arten bestimmt werden: Zeitbezogene Messung (time domain) und frequenzbezogene Analyse oder Spektralanalyse (frequency domain) [33, 34].

1.6.2 Time Domain

Bei der zeitbezogenen Messung werden die Herzfrequenzveränderungen in einem bestimmten Zeitabschnitt untersucht. Für gewöhnlich beträgt dieser 24 Stunden oder fünf Minuten. Diese Intervalle wurden festgelegt, da die für die HRV berechneten Werte sehr stark von der Aufnahmedauer abhängig sind. Je länger die Aufnahmedauer, desto höher der Wert der HRV.

Die Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN= standard deviation of NN-Intervals) zeigt den Einfluss der zirkadianen Rhythmik und anderer Komponenten auf die HRV während der aufgezeichneten Zeitspanne (meist 24 h). Um eine Aussage über die Variabilität in kürzeren Zeitabständen zu machen, wird der Parameter SDANN berechnet (Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle). Hierfür wird ein längerer Aufnahmezeitraum in 5-Minuten-Sequenzen unterteilt und von den einzelnen Sequenzen der Mittelwert der NN-Intervalle berechnet [35]. Errechnet man diesen Wert aus einer Langzeit-EKG-Aufzeichnung kann man ihn neben der Funktionstestung des autonomen Nervensystems auch zur Risikostratifizierung von Postinfarktpatienten heranziehen [36]. Eine Messung über einen kurzen Zeitraum kann hierfür nicht eingesetzt werden, da die HRV unter dem Einfluss zirkadianer Schwankungen sowie der körperlichen Aktivität während des Aufnahmezeitraums steht [37]. Eine Kurz-

zeitmessung kann jedoch als Screeningverfahren benutzt werden um bei bestehendem Risiko weiterführende Langzeitmessungen vorzunehmen [38, 39].

Für Kurzeitmessungen eignet sich der Parameter RMSSD (root mean square of successive differences) Er steht für die Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen von aufeinanderfolgenden NN-Intervallen. Hochfrequente, kurzzeitige Veränderungen der HRV spiegeln sich im RMSSD wieder. Der Parameter sagt etwas über die Entspannungs- und Erholungsfähigkeit des Organismus aus und ist von Tag- und Nachtveränderungen unbeeinflusst [40].

Die zeitbezogenen HRV-Parameter stehen hauptsächlich unter vagalem Einfluss [41].

1.6.3 Frequency Domaine

Bei der frequenzbezogenen Messung der HRV (frequency domain) haben sich zwei Berechnungsmodi etabliert. Die Spektralanalyse wird mittels parametrischer Autoregression (AR) oder mittels nicht-parametrischer Fast-Fourier-Transformation (FFT) durchgeführt, wobei keine der Methoden bevorzugt angewendet wird, da beide sowohl Vor- als auch Nachteile haben [37, 42]. Bei der FFT werden zeitbezogene Herzfrequenzabstände in frequenzbezogene Daten umgewandelt. Dafür werden Serien von sequentiellen NN-Intervallen aufsummiert und in ihren Mittelwert sowie in eine Summe von Sinusamplituden zerlegt. Die Amplitude der einzelnen Sinusfunktionen werden in Abhängigkeit ihrer Frequenz graphisch veranschaulicht [37, 41] (Abb.3).

Bei der Spektralanalyse werden folgende Frequenzbänder unterschieden:

High Frequency (HF, $<0,4\text{Hz}$)

Low Frequency (LF, $<0,15\text{Hz}$)

Very Low Frequency (VLF, $<0,04\text{Hz}$)

Ultra Low Frequency (ULF, $<0,003\text{Hz}$)

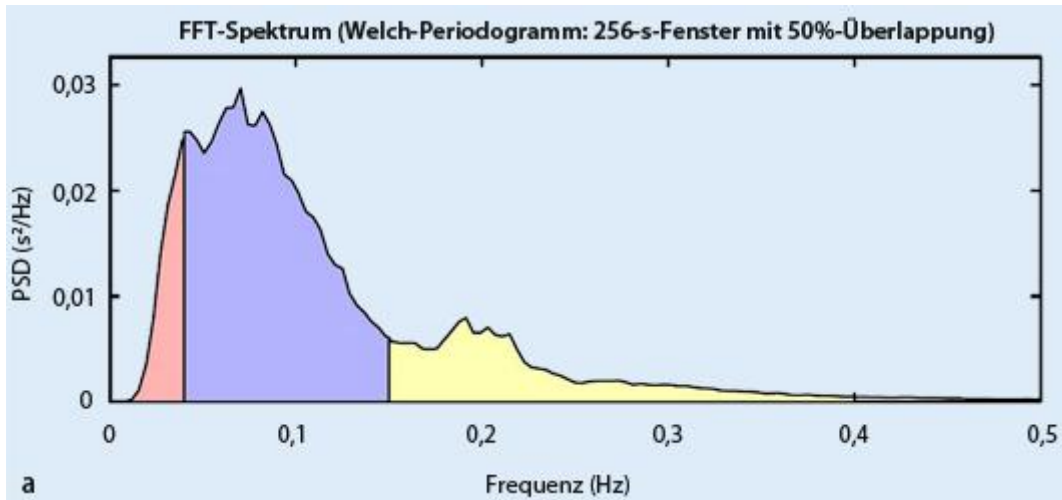


Abbildung 3: Mit „Fast-Fourier“-Transformation (FFT) erstellte Spektralanalyse eines gesunden 35-jährigen ohne kardiale Auffälligkeiten. Auf der x-Achse sind die Frequenzen und deren Bänder dargestellt, auf der y-Achse das Leistungsdichtespektrum (PSD = „power spectral density“).

Quelle: Sammito, S. und I. Böckelmann, *Analyse der Herzfrequenzvariabilität*. Herz, 2014

Die verschiedenen Frequenzbänder geben Aufschluss über die Funktionalität einzelner Teile des autonomen Nervensystems.

Das Hochfrequenzband beschreibt demnach die vagale Aktivität. Es steht am stärksten unter der Wirkung des Parasympathikus und wird beeinflusst von der Atmung (respiratorische Sinusarrhythmie) [43, 44]. Dem Niederfrequenzband ist kein so eindeutiger Einfluss zuzuordnen. Man geht davon aus, dass sowohl sympathische als auch parasympathische Komponenten beteiligt sind. Außerdem spiegelt sie den Einfluss der Blutdruckschwankungen auf die HRV wieder, welcher durch den Baroreflex vermittelt wird [45]. Die LF/HF-Ratio, auch Index der sympathovagalen Balance genannt, stellt nach Malliani et al. einen Indikator für eine erhöhte, beziehungsweise erniedrigte vegetative Erregbarkeit dar [46]. Jedoch muss beachtet werden, dass Sympathikus und Parasympathikus nicht immer als Gegenspieler fungieren, sondern auch einen parallelen Einfluss auf das System haben können und der LF/HF-Quotient daher kritisch betrachtet werden muss [47].

Die VLF wird wohl verstärkt vom Sympathikus beeinflusst [37]. Zudem werden weitere Abhängigkeiten diskutiert: Fleisher et al. beschreiben den Einfluss der Thermoregulation auf die VLF [48], Ziemssen et al. vermutet eine Kontrolle

durch das Renin-Angiotensin-System [30] und Malik zeigt eine Abhängigkeit der VLF von Algorithmen der Baseline- beziehungsweise Trendbereinigung [42].

Die ULF unterliegt zu großen Teilen dem Sympathikus und wird ebenfalls wie die VLF durch die Thermoregulation sowie das Renin-Angiotensin-System beeinflusst [37]. Prognostisch wertvoll ist dieser Parameter jedoch nur bei einer längeren Aufzeichnungsdauer, idealerweise einer Langzeit-EKG-Messung, da die Aufnahmedauer für eine Frequenzanalyse immer das zehnfache der Frequenz betragen sollte [49]. Dies erfordert bei einer Beurteilung der VLF bereits eine Aufnahmedauer von mindestens fünfzig Minuten und entspricht bei einer Analyse der ULF einer Aufnahmedauer von mehreren Stunden.

1.6.4 Einfluss auf die HRV und prädiktiver Wert

Die HRV wird von ähnlichen Faktoren beeinflusst wie das autonome Nervensystem auch: Neben der zirkadianen Rhythmik unterliegt die HRV dem Einfluss der körperlichen Belastung, der Atmung, dem Trainingszustand, der Einnahme von Medikamenten, dem Gesundheitszustand, sowie dem Alter [30, 34, 42].

Der Einfluss des Geschlechts auf die HRV wurde mehrfach untersucht, konnte aber bisher nie vereinheitlicht werden [41]. Im Alter nimmt die HRV kontinuierlich ab [46].

Bei diabetischer Neuropathie, Linksherzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder nach Myokardinfarkt zeigt sich ebenfalls eine verminderte HRV [34].

In vielen Studien wurde der prognostische Wert der HRV untersucht. Nach akutem Myokardinfarkt kann sie demnach eindeutig als Prädiktor herangezogen werden. Bei erniedrigter HRV nach Myokardinfarkt besteht ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen sowie für einen plötzlichen Herztod [34, 36, 39, 50].

1.7. Dezelerationskapazität

1.7.1 Definition

Die Dezelerationskapazität (DC, engl. deceleration capacity) ist ein weiterer Parameter, welcher den Einfluss des autonomen Nervensystem auf die Dynamik der Herzfrequenz beschreibt. Hierbei wird vor allem der parasympathische Ein-

fluss auf das autonome Nervensystem untersucht. Das integrale Maß erfasst alle vagalen Regelvorgänge, die bei einer Verlangsamung (Dezeleration) der Herzfrequenz über einen Zeitraum von 24 Stunden ablaufen. Das EKG-basierte Verfahren wandelt die Daten der Aufzeichnung der Herzfrequenz mit Hilfe eines speziellen Algorithmus in ein einfacheres Signal um. Dieses Signal enthält sämtliche Informationen über die an Dezelerationen beteiligten autonomen Regulierungsvorgänge [51, 52]. Die Signaltransformation basiert auf einem phasengleichrichtendem Signalmittelungsverfahren (PRSA = phase rectified signal averaging). Hierbei werden nicht-periodische Anteile, sowie Artefakte und Phasen ohne Sinusrhythmus herausgefiltert [53].

1.7.2 Prädiktiver Wert der Dezelerationskapazität

Erstmals zeigten Bauer et al. 2006 in einer Studie, dass die Dezelerationskapazität einen äußerst hohen prädiktiven Wert auf die Mortalität bei Postinfarktpatienten hat (Abb.4). Dabei wurden die Patienten anhand ihrer DC verschiedenen Risikogruppen zugeteilt:

hohes Risiko: $DC \leq 2,5$ ms

mittleres Risiko: $DC \leq 4,5$ ms

niedriges Risiko: $DC > 4,5$ ms

Dabei gilt eine $DC \leq 4,5$ ms als abnormal.

Die DC ist in ihrer Vorhersage präziser als die gängigen Messmethoden der HRV oder der LVEF (engl. left ventricular ejection fraction).

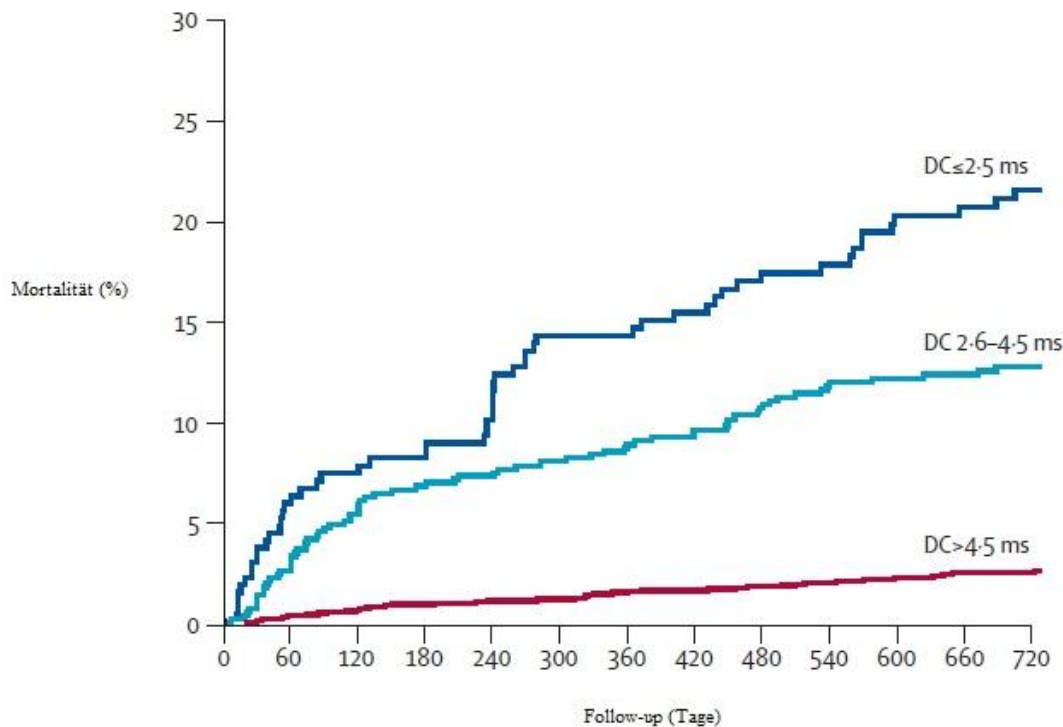


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Patientensterblichkeit sortiert nach Risikogruppen
DC = deceleration capacity

Quelle: 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

Weiterhin wurde 2009 ebenfalls von Bauer et al. der prädiktive Wert der DC in Kombination mit der HRT (heart rate turbulence) untersucht. Die Herzfrequenz-turbulenz (HRT) beschreibt das Auftreten von Schwankungen der Herzfrequenz nach einer einfallenden ventrikulären Extrasystole (VES). Dabei kommt es unmittelbar nach Einfall der VES zu einer Beschleunigung (TO = turbulence onset) und anschließend zu einer Entschleunigung (TS = turbulence slope) der Herzfrequenz [54]. Patienten, die sowohl eine abnormale DC ($\leq 4,5$ ms) als auch eine abnormale HRT (TS $\leq 2,5$ ms/R-R und TO $\geq 0\%$) aufwiesen, wurden als Hochrisikopatienten mit schwerer autonomer Dysautonomie (SAF, engl: severe autonomic failure) eingestuft [55]. In allen vier Studienpopulationen erwies sich der SAF als ein hoch signifikanter Mortalitätsprädiktor auch bei Patienten mit erhaltener LVEF. Somit konnte man aus der bisher vermeintlich risikoarmen Gruppe der Postinfarktpatienten Hochrisikopatienten identifizieren und sie entsprechenden Interventionen bzw. Screenings unterziehen.

Im Rahmen der Studie, welche Gegenstand dieser Arbeit ist, wurden auch Daten erhoben und analysiert um den prädiktiven Wert der DC auf die intrahospitale Mortalität zu untersuchen. Dabei war der Prädiktor signifikant für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, als auch für Patienten mit anderen internistischen Krankheitsbildern[56].

1.7.3 Einflussfaktoren auf die Dezelerationskapazität

Die DC wird durch ähnliche Faktoren beeinflusst wie die bereits beschriebene HRV-Parameter: Alter, Geschlecht und zirkadiane Rhythmik.

Mit dem Alter verringert sich die DC. Bis zum 50. Lebensjahr kann man zunächst nur minimale Veränderungen feststellen. Ab dem 50. Lebensjahr wird die DC jedoch signifikant geringer. Bei Männern verschlechtert sich die DC schneller als bei Frauen. Da Frauen jedoch im jüngeren und mittleren Alter eine niedrigere DC haben als Männer, gleicht sich diese im Alter beider Geschlechter an [57]. Lewek et. al konnten zudem eine negative Beeinflussung der DC durch Hypertension und erhöhter Herzfrequenz bei Patienten mit STEMI belegen [58]. Während der Schlafphase war die DC in allen Altersgruppen, unabhängig vom Geschlecht, wesentlich höher als im wachen Zustand [57].

Die Beeinflussung der DC zeigt, dass sie vor allem ein Marker für die parasympathische Aktivität ist. So nimmt man auch an, dass im Alter der Sympathikotonus überwiegt und die Aktivität des Parasympathikus langsam aber stetig abnimmt [59].

1.7.4 Weitere Studien zur Dezelerationskapazität

Dass die DC ein guter Vorhersagewert für die Sterblichkeit bei Postinfarktpatienten ist, wurde eindrücklich gezeigt. Der Wert kann nicht-invasiv und schnell ermittelt werden und eignet sich daher gut für eine schnelle Risikoeinschätzung, sowie als Monitorwert nach operativen Eingriffen beziehungsweise während pharmakologischer Behandlung. Schmidt et al. zeigten 2008, dass es nicht zwingend einer 24h-Langzeitaufnahme der Herzfrequenz bedarf. Die aus der Kurzaufnahme (30 Min.) errechnete DC sowie die aus der Langzeitaufnahme (24h) errechnete DC korrelieren signifikant miteinander ($r=0.7$, $p<0.0001$).

Der prädiktive Wert der DC wird durch die verkürzte Aufnahmedauer also nicht geschmälert [60]. Reproduzierbare Werte der DC konnten in einer Studie von Jerzey et al. erreicht werden. Bemerkenswert dabei ist das Setting der Studie: Die Aufzeichnung der Herzfrequenz wurden von den gesunden Probanden selbst zu Hause durchgeführt.

Birkhofer et al. haben 2013 den Vorhersagewert der DC bei Patienten mit Schizophrenie unter antipsychotischer Behandlung erforscht. Dabei wurde die DC einer Patientengruppe, die antipsychotische Medikamente erhielt, einer Patientengruppe ohne eine antipsychotische Medikation, sowie einer Kontrollgruppe ohne Erkrankung und Medikation untersucht. Die Gruppe, welche eine spezifische Medikation erhielt, wies eine signifikant niedrigere DC auf, während die anderen beiden Gruppen im Normbereich lagen [61]. Die DC ergänzt das kardiale Monitoring bei schizophrenen Patienten, die einer antipsychotischen Therapie unterstehen, um einen entscheidenden Faktor.

1.8 Fragestellung

Die DC ist ohne Zweifel ein Parameter, der in vielerlei Hinsicht zur Verbesserung der Diagnostik besonders auf kardialer Ebene beiträgt. Darüber hinaus lassen sich viele Rückschlüsse auf andere Erkrankungen, die sich unter anderem auch auf kardialer Ebene auswirken, ziehen. Desweiteren können Aussagen über Mortalitätsrisiken von Notfallpatienten gemacht werden, was bei der Triagierung von Patienten in der Notaufnahme sehr hilfreich sein kann.

Die einfache und nicht-invasive Diagnostik bedarf keiner komplexen Geräte und kann daher beinahe überall eingesetzt werden. Da das Verfahren sehr schnell ist, kann es sehr gut auch in den Notaufnahmen zum Einsatz kommen. Hochrisikopatienten und Niedrigrisikopatienten können so schneller identifiziert und versorgt werden. Es wäre also lohnenswert, diesen Diagnosewert als festen Bestandteil in ein Triage-System zu integrieren. Für die Verweildauer der stationär aufgenommenen Notfallpatienten existieren bereits einige Prädiktoren. Inwiefern die DC diesen Faktor ebenfalls vorherzusagen vermag, soll im Weiteren untersucht werden. Außerdem soll der prädiktive Wert der DC auf die Intensivpflichtigkeit der Notfallpatienten analysiert werden.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Das Studiendesign der Doktorarbeit basiert auf einer prospektiven Studie. Sie wurde in der Notaufnahme der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten beider Geschlechter, welche in die Notaufnahme aufgenommen wurden und einen Sinusrhythmus aufwiesen. Der Zeitraum der Studie war von November 2010 bis Dezember 2012.

Die Studie wurde vom Ethikkomitee genehmigt.

2.2 Erfassung von Biosignalen

Die Aufzeichnungen in der Notaufnahme wurde mit sechs Monitoreinheiten (DASH 4000/5000 und Teleguard, General Electrics, US, sample frequency 100 Hz) durchgeführt. Eine EKG-Aufzeichnung erfolgte direkt nach der Aufnahme der Patienten durch das Pflegepersonal. Die Aufzeichnung wurde ungeachtet der jeweiligen Symptome beziehungsweise der Notwendigkeit dieser Maßnahme durchgeführt. Die behandelnden Ärzte waren über das Studiendesign nicht informiert. Die EKG-Aufzeichnungen erfolgten im Rahmen der Routineaufnahme zur Erfassung der Vitalparameter und bedeuteten keinen zusätzlichen Aufwand. Es wurde weder der laufende Betrieb in der Notaufnahme gestört, noch kam es zu einer Verzögerung der Behandlung des einzelnen Patienten.

2.3 Erfassung von weiteren Parametern

Weitere Risikovariablen wurden ebenfalls in der Notaufnahme direkt bei Aufnahme erhoben: Puls, Blutdruck, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur sowie die Glasgow Coma Scale (GCS).

2.4 Automatische Berechnung der DC aus Monitoraufnahme

Die Berechnung der DC aus den aufgezeichneten EKGs erfolgte komplett automatisiert [62].

Die ersten 10 Minuten der EKG-Aufzeichnungen wurden zur Berechnung der DC herangezogen. Ware die Signalqualität nicht ausreichend, wurde die Aufnahmezeit auf maximal 30 Minuten verlängert. Bedingung war, dass 200 Ankerpunkte zur DC-Berechnung definiert werden konnten (siehe Kapitel 2.4.2).

Um den Einfluss von Artefakten, Rauschen und anderer Störfaktoren zu reduzieren, wurden verschiedene Filtertechniken angewendet und die EKG-Rohdaten transformiert. Bei den zwei Hauptbestandteilen der automatischen DC-Berechnung handelte es sich zum einen um einen Algorithmus zur Ermittlung von R-Zacken, sowie um das PRSA, einem Signalmittelungsverfahren.

2.4.1 R-Zacken-Detektion

Der von Manikandan et al. 2012 generierte Algorithmus zur Detektion von R-Zacken lässt sich hervorragend bei nichtstationären Zeitreihen einsetzen [63]. In etwas modifizierter Form nach Eick et al. kam er auch bei der Prozessierung der EKG-Rohdaten zum Einsatz [64].

In Abbildung 5 ist der Vorgang der R-Zacken-Detektion dargestellt.

Zunächst werden die EKG-Rohdaten digital gefiltert. Dadurch kann der QRS-Komplex deutlicher hervorgehoben werden, Rauschen wird reduziert und der Einfluss von P- und T-Wellen gemindert. Dafür werden als erstes ein Butterworth-Filter (zweite Ordnung, Schwellenwert 0,5) und ein Bandpassfilter verwendet. Bei dem Bandpassfilter handelt es sich dabei um einen Tschebyscheff-Filter 4. Ordnung mit einer Bandbreite von 6-18Hz.

Anschließend wurden die Amplituden nach Gleichung (1) normalisiert.

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

Der Vorwärtsdifferential-Filter berechnet die Differenz zweier benachbarter Messpunkte (s. Gleichung (2)) und liefert genauere Informationen über die Nei-

gung des QRS-Komplex. Durch die Differenzierung werden zudem Interferenzen von größeren T-Wellen und P-Wellen reduziert.

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

Anschließend werden die Daten nicht-linear transformiert, um ungeachtet der Polarität der QRS-Komplexe ausschließlich positive Spitzen zu erhalten. Durch die „Shannon Energy Envelope“ Transformation (Gleichung (3)) wird niederschwelliges Rauschen reduziert. Große Ausschläge, die als R-Zacke in Frage kommen, werden hervorgehoben.

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

Abschließend wendet man eine Hilbert-Transformation, einen „moving average filter“ (Länge: 250 Samples) und das Savitzky-Golay-Filter, ein mathematischer Glättungsfilter, (Rahmen 15, Grad 0) auf die Daten an. Durch Suche nach Nullliniendurchtritten mit positiver Steigung werden R-Zacken identifiziert.

Die aufgenommenen Sequenzen wurden mit einem bereits bekannten Algorithmus automatisch auf Vorhofflimmern überprüft [65]. Konnte Vorhofflimmern festgestellt werden, wurden die Sequenzen für die weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Durch PRSA wurden die verbliebenen Sequenzen transformiert und die DC berechnet (s. Kapitel 2.4.2).

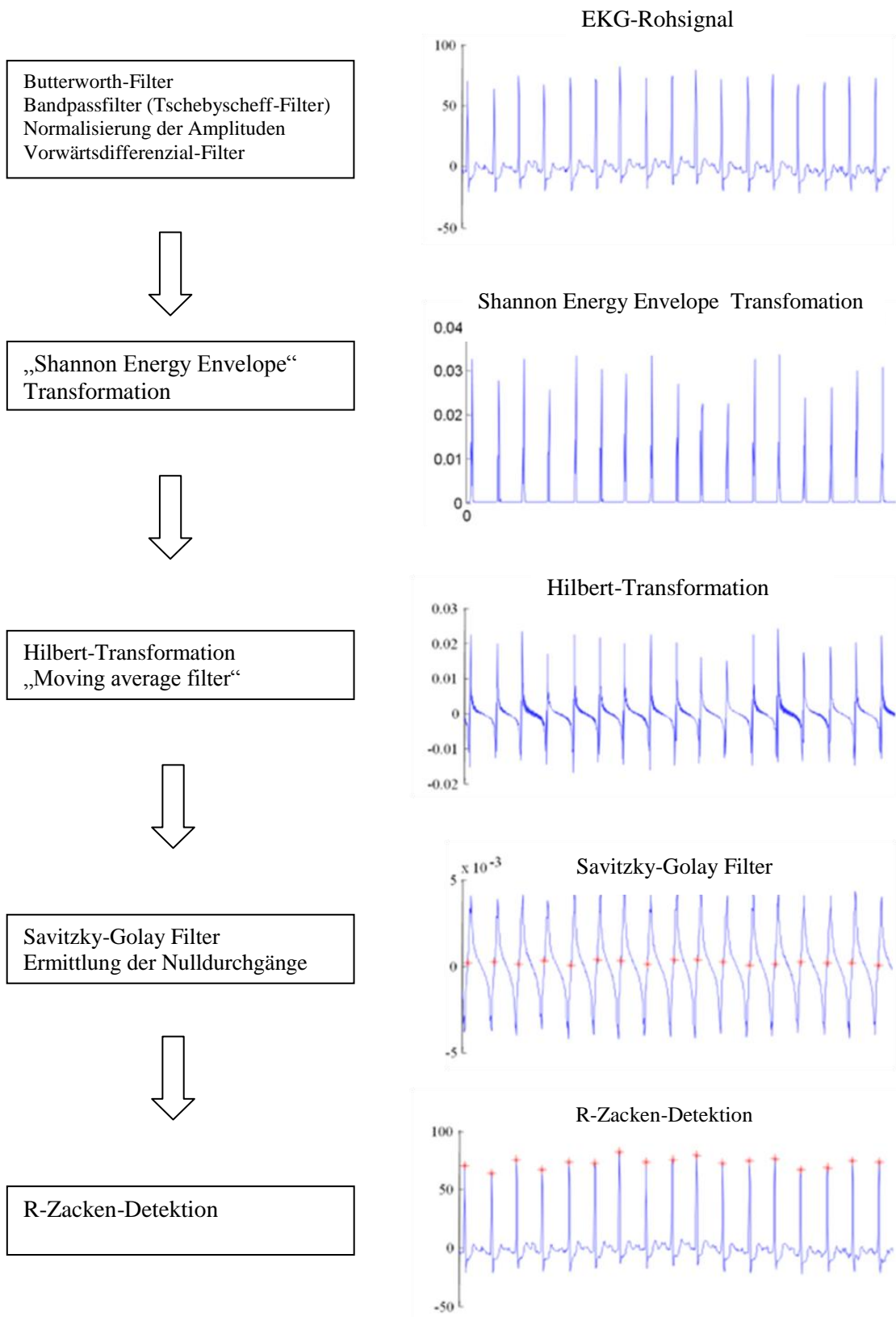


Abbildung 5: Ablauf der R-Zacken-Detektion

Quelle/Abbildungen: 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

2.4.2 PRSA und Berechnung der Dezelerationskapazität

Wie bereits erwähnt stellt das PRSA ein phasengleichgerichtetes Signalmitteilungsverfahren dar. Mit Hilfe dieser Technik kann man nicht-stationäre Zeitreihen analysieren und quasi-Periodizitäten erfassen und messen. Unerwünschtes Rauschen sowie Artefakte werden dabei eliminiert.

Durch die Anwendung von PRSA können Dezelerationsphasen und Akzelerationsphasen näher in Augenschein genommen werden und durch deren Quantifizierung und Mittelung die Dezelerationskapazität (DC) beziehungsweise Akzelerationskapazität (AC) berechnet werden.

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte dieses Verfahrens näher beschrieben, wobei ausschließlich auf die Berechnung der DC eingegangen wird:

Schritt 1: Definition der Ankerpunkte

Zunächst werden Ankerpunkte definiert. Um die DC berechnen zu können, müssen zunächst alle RR-Intervalle, welche länger als ihr vorausgehendes Intervall sind, identifiziert werden. Um Berechnungsfehler auszuschließen, werden Intervalle mit einer Verlängerung von mehr als fünf Prozent ausgenommen. Alternativ zu der eben genannten Methode können auch Summen oder Durchschnittswerte des Parameters T herangezogen werden, um Ankerpunkte zu definieren. Der Wert des Parameters T entspricht dabei der Zeitreihe vor, beziehungsweise nach einem möglichen Ankerpunkt. T kann dabei durch eine nach oben ausgerichtete Frequenzbeschränkung auch als eine Art Tiefpassfilter eingesetzt werden [66].

Schritt 2: Definition der Abschnitte

Um jeden Ankerpunkt wird ein Abschnitt der Länge $2L$ definiert, wobei L größer sein muss als die niedrigste erkennbare Frequenz. Die fest gelegten Segmente haben alle dieselbe Größe. Segmente von Ankerpunkten, die nahe beieinander liegen, können sich überlappen. Abschnitte von Ankerpunkten, welche nahe am Anfang oder Ende der Zeitreihe liegen und daher nicht vollständig sind, werden ausgeklammert.

Schritt 3: Phasengleichrichtung

Alle definierten Sequenzen werden an ihren Ankerpunkten ausgerichtet und übereinandergelegt.

Schritt 4: Signalmittelung

Anhand der Mittelung der an den Ankerpunkten ausgerichteten Sequenzen wird ein PRSA-Signal $x(i)$ erstellt. Der zentrale Punkt dieser Kurve $x(0)$ stellt den Durchschnitt der RR-Intervalle aller Ankerpunkte dar. $X(1)$ und $X(-1)$ ist jeweils der Durchschnitt der den Ankerpunkten folgenden beziehungsweise vorausgehenden RR-Intervallen.

Schritt 5: Quantifizierung der DC

Der zentrale Teil des PRSA-Signals wird mit Hilfe der Haar-Wavelet-Analyse quantifiziert (Gleichung (4)).

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

Die zentrale Abweichung der PRSA-Kurve zeigt die durchschnittliche Dezelerationskapazität des Herzens zwischen zwei Schlägen.

Die Schritte 1-5 werden in Abbildung 6 verdeutlicht.

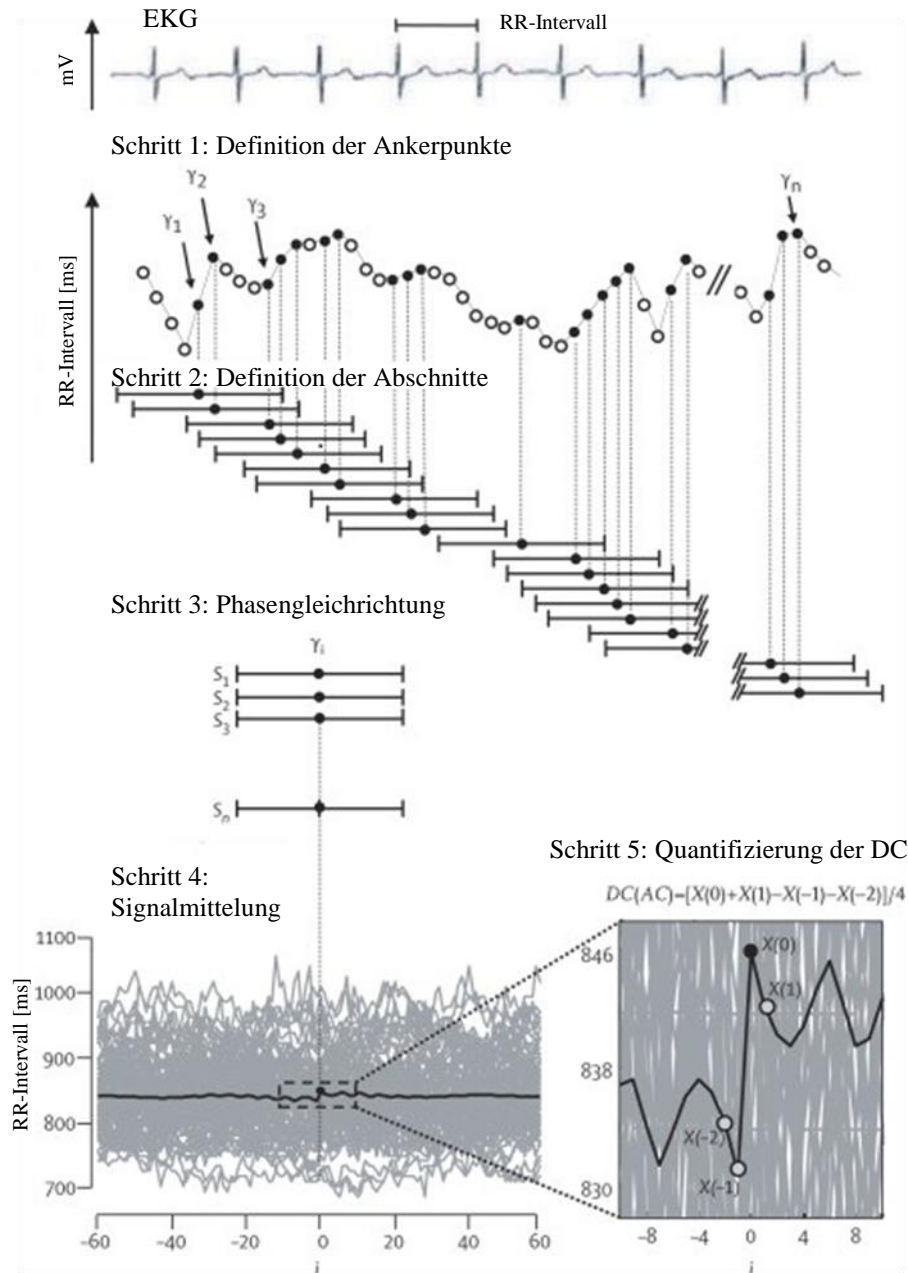


Abbildung 6: PRSA-Transformation eines 24h-EKG zur DC-Berechnung

1) Definition der Ankerpunkte (schwarze Punkte): RR-Intervalle, die länger sind als das vorausgehende Intervall 2) Definition der Abschnitte: die Abschnitte um die Ankerpunkte sind alle gleich lang 3) Phasengleichrichtung: zentrale Ausrichtung aller Abschnitte an ihren Ankerpunkten 4) Signalmittelung: durch Mittelung aller Abschnitte (graue Linien) erhält man das PRSA-Signal (schwarze Linie) 5) Quantifizierung mit Hilfe der Haar-Wavelet-Analyse, zentrale Abweichung der PRSA-Kurve zeigt DC

Quelle: 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.

Meist lässt sich schon mit bloßem Auge anhand der PRSA-Kurve erkennen, ob es sich um einen Hochrisikopatienten handelt oder um einen Patienten mit eher geringem Risiko (Abb. 8). Die zentrale Spitze der Kurve ist bei Patienten mit niedrigem Risiko wesentlich stärker ausgeprägt ist als bei Patienten mit hohem Risiko. Sie steht für eine ausgeprägte Regulation des Herzrhythmus durch das autonome Nervensystem, sowie für eine angemessene kardiovaskuläre Reaktion sowohl auf externe als auch interne Reize [66].

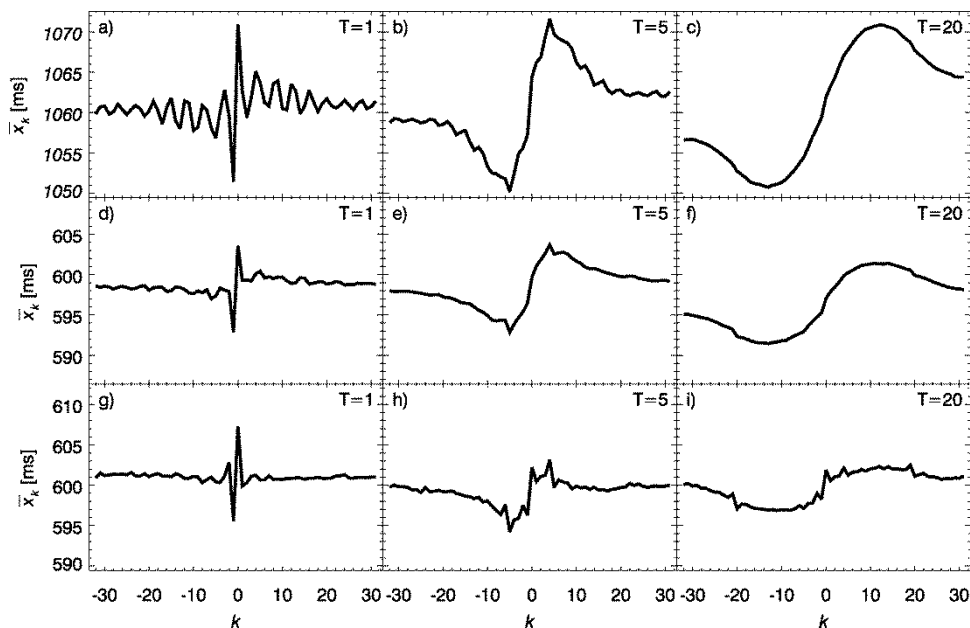


Abbildung 7: PRSA-Kurven zur Analyse der DC bei drei verschiedenen Patienten. Darstellung mit je drei verschiedenen T-Werten.

a) – c): männlich, 67 Jahre, lebt, niedriges Risiko, DC: 5,68ms

d) – f): männlich, 59 Jahre, lebt, mittleres Risiko, DC: 3,19ms

g) – i): weiblich, 72 Jahre, nach 24d verstorben, hohes Risiko, DC: 2,21ms

Quelle: Kantelhardt, J.W., et al., *Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk*. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 2007. **17**(1): p. 015112.

Gerade die Tatsache, dass PRSA mit verschiedenen Einstellungen angewendet werden kann, macht diese Methode so stabil gegenüber Artefakten und Störgeräuschen und verbessert ebenfalls die Übereinstimmung von manueller und automatischer Berechnung der Dezelerationskapazität.

2.5 Nachverfolgung

Die Nachverfolgung der Patienten erfolgte über das Patientenverwaltungssystem SAP der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen. Erfolgte eine stationäre Aufnahme nach Vorstellung in der Notaufnahme, so wurde dies entsprechend in der elektronischen Patientenakte vermerkt. Ebenso waren darüber Verlegungen auf die Intensivstation ersichtlich.

2.6 Studienendpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war die intrahospitale Verweildauer des Patienten, definiert als die Zeit von der Aufnahme bis zur Entlassung. Der sekundäre Endpunkt der Studie war die Verlegung auf die Intensivstation.

2.7 Statistische Analyse

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 Wahrscheinlichkeit der Intensivpflichtigkeit, wurde eine Receiver Operating Characteristic Analyse (ROC-Kurve) erstellt, in der die Sensitivität für verschiedene Schwellenwerte über der Falsch-Positiv-Rate ($1 - \text{Spezifität}$) aufgezeichnet wurde. Die Güteprüfung des Prädiktionsmodells der DC erfolgte mittels Area under the curve (AUC).

Die anderen physiologischen Parameter wurden zunächst mittels binär logistischer Regression in einem univariablen Modell auf ihre Signifikanz und Unabhängigkeit überprüft. Die Einflüsse der unabhängigen Variablen auf die Intensivpflichtigkeit der Patienten wurden in einem multivariablen Modell mittels binär logistischer Regressionsanalyse erhoben. Das Modell enthielt die DC, sowie die physiologischen Parameter Alter, Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, mittlerer arterieller Blutdruck und Atemfrequenz.

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.

3. Ergebnis

3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum zwischen März 2011 und Dezember 2013 wurde in der Notaufnahme der Universitätsklinik Tübingen bei 6521 Patienten ein Monitor-EKG erstellt. Davon konnten 506 Patienten auf Grund technischer Probleme nicht in die Studie eingeschlossen werden. Weitere 985 Patienten wiesen keinen Sinusrhythmus auf und wurden deshalb für die Studie nicht berücksichtigt. So konnten die EKG-Daten von 5030 Patienten zur Berechnung der DC herangezogen werden.

Da 24,9% des oben genannten Patientenkollektivs ambulant behandelt wurden, blieb letzten Endes eine Gruppe von 3776 Probanden (Abbildung 8).

Durchschnittlich betrug die Aufnahmezeit des EKGs dieser Patienten 10 ± 4 Minuten.

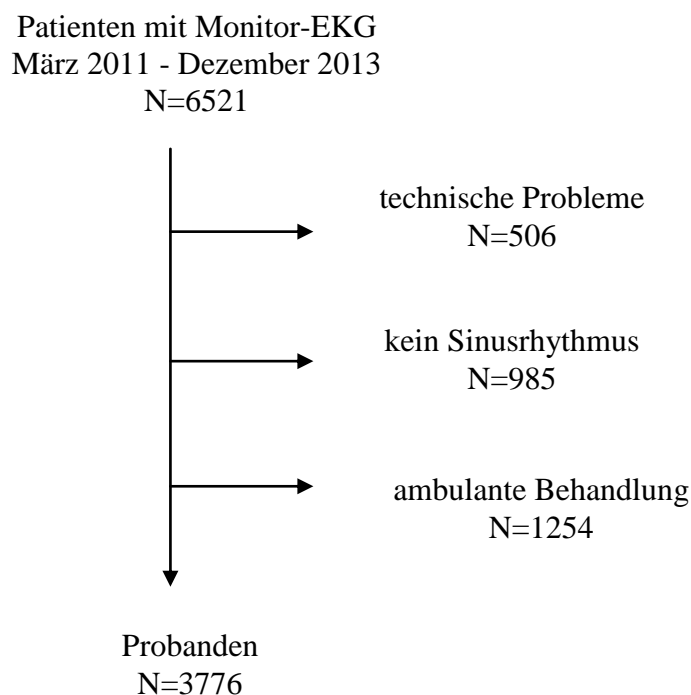


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Auswahl des Studienkollektivs

3.1.2 Demographische Daten

Insgesamt wurden 3776 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 64,57 Jahren mit einer Standardabweichung von 16,34 Jahren. 2069 der Patienten waren männlichen Geschlechts (54,8%) und 1707 (45,2%) waren weiblich (Tabelle 2).

Geschlecht	Patientenanzahl	Prozent
Männlich	2069	54,8
Weiblich	1707	45,2

Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Studienpopulation

3.2.3 Klinische Daten

Bei 2137 Patienten (56,6%) war der Anlass für eine Vorstellung in der Notaufnahme eine kardiovaskuläre Hauptdiagnose. Desweiteren waren gastrointestinale Diagnosen bei 448 Patienten (11,9%) und pulmonale Diagnosen bei 301 Patienten (8,0%) ein häufiger Anlass für eine Behandlung in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Tübingen.

Seltener waren hämato-onkologische, endokrinologische, infektiologische oder renale Krankheitsbilder (Tabelle 3).

Hauptdiagnose	Patientenanzahl	Prozent
Kardiovaskulär	2137	56,6
Gastrointestinal	448	11,9
Pulmonal	301	8,0
hämato-onkologisch	165	4,4
endokrinologisch	99	2,6
Infektiologisch	128	3,4
Renal	37	1,0
Sonstiges	461	12,2

Tabelle 3: Hauptdiagnosen bei stationärer Aufnahme in der Notaufnahme

Alle 3776 internistischen Notfallpatienten wurden stationär aufgenommen. Bei der Aufnahme beziehungsweise im Laufe des stationären Aufenthalts waren 8,3% (314) intensivpflichtig und wurden auf der Intensivstation behandelt. Die anderen 3462 Patienten wurden normal stationär aufgenommen (Tabelle 4).

Weiterbehandlung	Patientenanzahl	Prozent
Behandlung ausschließlich auf Station	3462	91,7
Behandlung auf Intensiv	314	8,3

Tabelle 4: Weiterbehandlung der internistischen Notfallpatienten

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer der Patienten betrug 6,71 Tage mit einer Standardabweichung von 8,85.

3.2 Dezelerationskapazität

3.2.1 Klassierung der Dezelerationskapazität

Um den prädiktiven Wert der DC im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer noch besser untersuchen zu können, wurde der Wert in vier Klassen unterteilt. Die Klassengrenzen wurden wie folgt festgesetzt (Tabelle 5):

Klasse	Dezelerationskapazität	Patienten
1	$\leq 3,3$	1128 (29,9%)
2	3,3-5,7	1020 (27,1%)
3	5,7-7,7	835 (22,1%)
4	$\geq 7,7$	792 (20,9%)

Tabelle 5: Klassierung der Dezelerationskapazität

Je niedriger der gemessene Wert der DC in der Notaufnahme war, desto länger war die Dauer des stationären Aufenthalts. Dies zeigt die Probandenverteilung auf die einzelnen Klassen:

In Klasse eins finden sich 29,9% des Patientenkollektivs, gefolgt von Klasse zwei mit 1020 Patienten (27,1%). Klasse vier bildet mit 20,9% der Probanden die kleinste Gruppe.

In Tabelle 6 (s. S. 37) sind noch einmal die demographischen Daten der Probanden, die weitere stationäre Behandlung, das Durchschnittsalter, sowie die mittlere Verweildauer dargestellt. Dies sind nach den vier genannten Klassen sortiert.

Die Geschlechterverteilung in den einzelnen Klassen entspricht nahezu der Verteilung in der gesamten Studienpopulation. Lediglich Klasse vier sticht mit 61,6 % männlichen und nur 38,4% weiblichen Probanden heraus. Bei der Weiterbehandlung der Patienten fällt eine negative Korrelation zwischen dem Wert der DC und der Anzahl der Patienten, welche im Laufe ihres Krankenhausaufenthalts auf der Intensivstation behandelt wurden, auf. Während bei den Patienten mit einer $DC \leq 3,3$ ein Anteil von 15% intensivpflichtig sind, sind es bei Patienten mit einer $DC \geq 7,5$ nur noch 3,5%.

Ebenso korreliert der Wert der DC negativ mit dem durchschnittlichen Alter der einzelnen Klassen. Mit 69,3 Jahren (SD 13,6) liegt es in Klasse eins am höchsten und fällt mit zunehmendem Wert der DC ab. In Klasse vier liegt das Durchschnittsalter mit 57,15 Jahren gut 12 Jahre niedriger als in Klasse eins. Genauso verhält es sich mit der Krankenhausverweildauer. Je niedriger der Wert der DC war, desto länger blieben die Patienten im Krankenhaus.

		Klasse DC			
		Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4
Geschlecht	Männlich	619 (54,9%)	520 (51,0%)	442 (52,9%)	488 (61,6%)
	Weiblich	509 (45,1%)	500 (49,0%)	394 (47,1%)	304 (38,4%)
	gesamt	1128 (100,0%)	1020 (100,0 %)	835 (100,0%)	792 (100,0%)
Behandlung	Stationär	959 (85,0%)	946 (92,7%)	793 (94,9%)	764 (96,5%)
	Intensiv	169 (15,0%)	74 (7,3%)	43 (5,1%)	82 (3,5%)
Alter (in Jahren)	Mittelwert	69,33 (\pm 13,6)	67,36 (\pm 15,46)	61,76 (\pm 16,89)	57,15 (\pm 17,19)
Verweildauer (in Tagen)	Mittelwert	9,0 (\pm 12,5)	6,3 (\pm 7,6)	4,6 (\pm 5,7)	3,7 (\pm 4,4)

Tabelle 6: Geschlechterverteilung, Weiterbehandlung, Durchschnittsalter, sowie mittlere Verweildauer der verschiedenen Klassierungen der DC (=Dezelerationskapazität)

3.2.2 Zusammenhang zwischen DC und Krankenhausverweildauer

Es konnte eine 2-seitige signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten $r = -0,214$ auf dem Niveau 0,01 zwischen der DC und der Krankenhausverweildauer gezeigt werden.

Dieser Zusammenhang wird im Weiteren genauer betrachtet:

Wie bereits erwähnt beträgt die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Probanden 6,71 Tage mit einer Standardabweichung von 8,85.

Abbildung 9 zeigt die durchschnittliche Krankenhausverweildauer der Patienten geordnet nach den vier Klassen der DC.

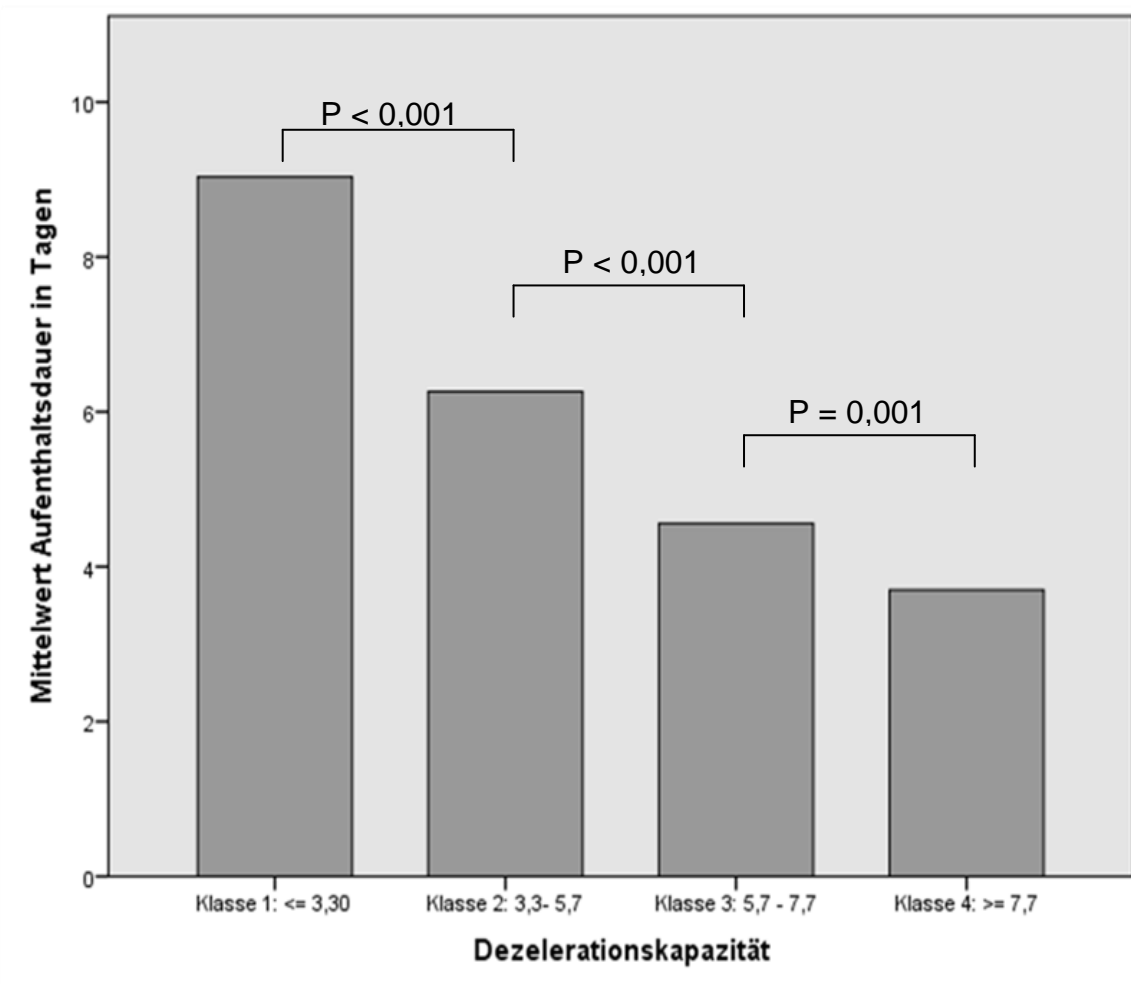


Abbildung 9: Mittlere Krankenhausverweildauer der einzelnen DC-Klassen

Die Abbildung zeigt deutlich, dass eine niedrigere DC mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt einhergeht. So blieben Patienten mit einer $DC \leq 3,3$ im Schnitt 9,0 Tage (Standardabweichung 12,5) im Krankenhaus. Patienten der Klasse 2 wurden durchschnittlich 6,3 Tage (Standardabweichung 7,6), die der Klasse 3 durchschnittlich 5,7 Tage (Standardabweichung 5,7) behandelt. Nach im Mittel nur 3,7 Tagen konnten die Patienten mit einer $DC \geq 7,7$ das Krankenhaus am schnellsten wieder verlassen. Ihre Verweildauer entsprach also zwei Fünftel des Aufenthalts der Patienten aus Klasse eins.

Mit Hilfe des Mann-Whitney U Test konnte zudem gezeigt werden, dass sich die mittlere Krankenhausverweildauer der vier verschiedenen Klassen der DC signifikant unterscheidet. Die entsprechenden p-Werte sind in Abbildung 9 dargestellt.

3.2.3 Zusammenhang zwischen DC und Intensivpflichtigkeit

Neben dem prädiktiven Wert der DC auf die Krankenhausverweildauer, wird auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der DC und der Intensivpflichtigkeit der Patienten vermutet. Unter Intensivpflichtigkeit wird hier die Verlegung auf eine Intensivstation verstanden. Die Intensivtherapie bezeichnet die Überwachung und Behandlung von Personen, deren kardiovaskuläres, pulmonales und/oder metabolisches System in lebensbedrohlichem Ausmaß eingeschränkt ist. [24].

Um den Zusammenhang zwischen DC und Intensivpflichtigkeit zu testen, wurden die einzelnen Klassierungen der DC berücksichtigt und mittels Chi-Quadrat-Test ($p < 0,001$) die zweiseitige Signifikanz überprüft. Demnach ist die Dezelerationskapazität ein stochastisch unabhängiger Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit einer Intensivverlegung. Die zusammengefasste Auswertung zur Verteilung der intensivpflichtigen und nicht intensivpflichtigen Patienten auf die einzelnen DC-Klassen zeigt Tabelle 7.

		Klassen DC				Gesamt
		1	2	3	4	
nicht intensivpflichtig	Anzahl	959	946	793	764	3462
	Anteil an nicht intensivpflichtigen	27,7%	27,3%	22,9%	22,1%	100,0%
	Anteil an der DC-Klasse	85,0%	92,7%	94,9%	96,5%	91,7%
	Anteil an Gesamtzahl	25,4%	25,1%	21,0%	20,2%	91,7%
Intensivpflichtig	Anzahl	169	74	43	28	314
	Anteil an intensivpflichtigen	53,8%	23,6%	13,7%	8,9%	100,0%
	Anteil an der DC-Klasse	15,0%	7,3%	5,1%	3,5%	8,3%
	Anteil an Gesamtzahl	4,5%	2,0%	1,1%	0,7%	8,3%

Tabelle 7: Kreuztabelle zur Anzahl und prozentualen Verteilung von intensivpflichtigen und nicht intensivpflichtigen Patienten in den einzelnen Klassen der Dezelerationskapazität.

Insgesamt wurden 3462 nicht intensivpflichtige Patienten registriert und 314 Patienten, welche im Laufe ihres Krankenhausaufenthalts intensivpflichtig waren. Die intensivpflichtigen Patienten machen 8,3% der gesamten Studienpopulation aus. Dabei hatte die DC-Klasse 1 mit 53,8% (169 Patienten) den größten prozentualen Anteil an der Summe der intensivpflichtigen Patienten. Lediglich 8,9% der intensivpflichtigen Patienten stammen aus der DC-Klasse 4.

3.2.3.1 Receiver Operating Characteristic Analyse

Mit der Receiver Operating Characteristic Analyse lässt sich das Modell der DC als prädiktiver Wert für die Intensivpflichtigkeit der internistischen Notfallpatienten genauer untersuchen. Dabei zeigt die x-Achse die Falsch-Positiv-Rate, ausgedrückt als 1-Spezifität. Auf der y-Achse ist die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) aufgetragen. Durch Integration lässt sich die Area under the curve (AUC) berechnen. Sie bewertet die Güte der DC als Prädiktionswert. Die AUC beträgt 0,661.

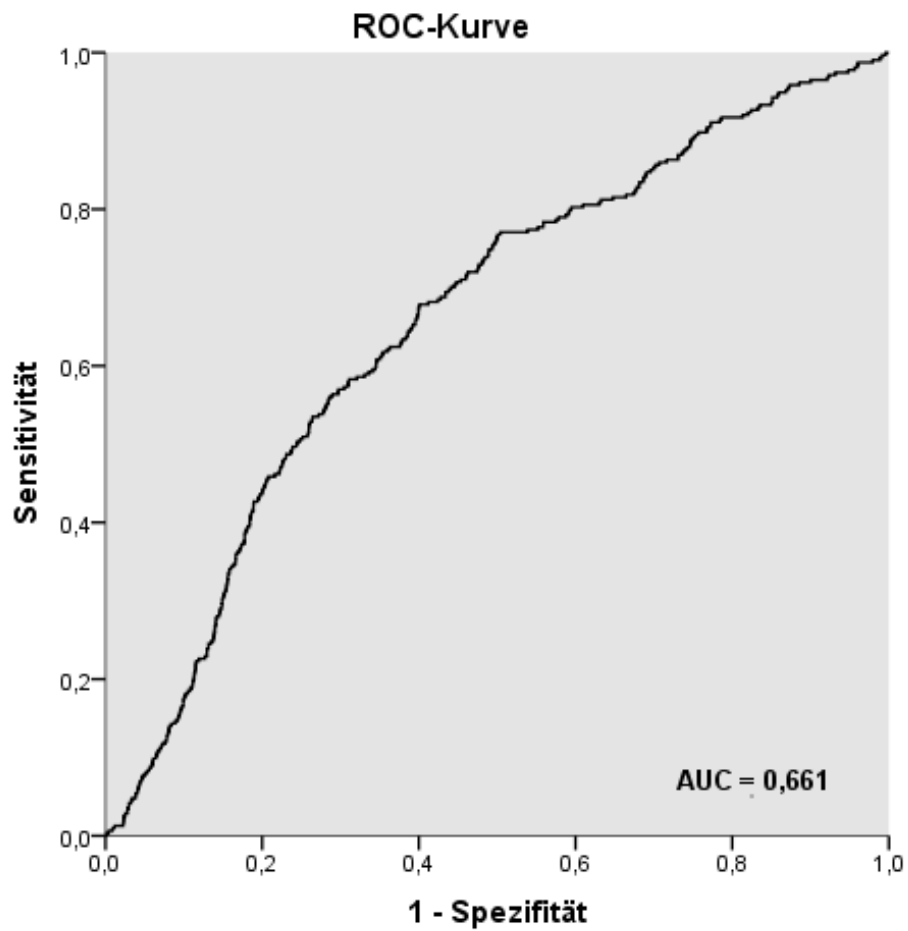


Abbildung 10: ROC-Kurve der Dezelerationskapazität für die Vorhersage der Intensivpflichtigkeit

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

3.3 Prädiktiver Wert der physiologischen Parameter

Bei Vorstellung der Patienten in der Notaufnahme wurden neben der DC und dem Alter noch weitere physiologische Parameter erhoben. Dazu zählten die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung, die Körpertemperatur, der mittlere arterielle Blutdruck, sowie die Atemfrequenz.

Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte der erfassten physiologischen Parameter jeweils für das intensivpflichtige Patientenkollektiv und für das nicht intensivpflichtige Patientenkollektiv. Mit dem Mann-Whitney U Test konnte gezeigt werden, dass sich die Parameter Herzfrequenz, O₂-Sättigung, mittlerer arterieller Blutdruck und Atemfrequenz bei den beiden Patientenkollektiven signifikant unterscheiden ($p < 0,001$). Lediglich bei der Körpertemperatur konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,456$).

Parameter	Nicht Intensivpflichtig	Intensivpflichtig	p-Wert
Herzfrequenz (1/min)	84,14 (\pm 25,14)	90,59 (\pm 25,81)	<0,001
O ₂ -Sättigung (%)	95,96 (\pm 3,61)	94,43 (\pm 5,84)	<0,001
Temperatur (°C)	36,24 (\pm 0,72)	36,28 (\pm 0,79)	0,456
Mittlerer RR (mmHg)	96,16 (\pm 18,24)	88,13 (\pm 18,79)	<0,001
Atemfrequenz (1/min)	16,59 (\pm 1,91)	17,33 (\pm 1,96)	<0,001

Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung der einzelnen physiologischen Parameter für intensivpflichtige und nicht intensivpflichtige Patienten

RR = arterieller Blutdruck; O₂-Sättigung = periphere Sauerstoffsättigung

Um den prädiktiven Wert der physiologischen Parameter im Hinblick auf die Intensivpflichtigkeit zu untersuchen, wurde mittels binär logistischer Regression ein multivariablen Modell getestet. Zunächst jedoch musste festgelegt werden, welche Parameter in das multivariable Modell aufgenommen werden können. Hierfür wurden die einzelnen Parameter in einem univariablen Modell mittels binär logistischer Regression auf Signifikanz getestet. Die Ergebnisse dieser Testung zeigt Tabelle 9.

Parameter	OR	95 % - CI	p-Wert
Alter	1,00	0,99-1,00	0,562
DC	0,84	0,80-0,87	<0,001
Herzfrequenz	1,00	1,00-1,01	<0,001
O ₂ -Sättigung	0,93	0,91-0,95	<0,001
Temperatur	1,09	0,93-1,27	0,276
Mittlerer RR	0,97	0,97-0,98	<0,001
Atemfrequenz	1,20	1,14-1,27	<0,001

Tabelle 9: Testung eines univariablen Modells auf Signifikanz der physiologischen Parameter. Für die Parameter sind jeweils Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

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

Mit Ausnahme des Alters und der Körpertemperatur, sind alle weiteren Parameter signifikant ($p < 0,001$) und können in das multivariable Modell übernommen werden. Das Alter sowie die Körpertemperatur werden als unabhängige Variablen für weitere statistische Testungen ausgeschlossen.

Die Parameter DC, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, mittlerer RR und Atemfrequenz werden in das multivariable System (6 Freiheitsgrade) übernommen und auf Signifikanz getestet. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse.

Parameter	OR	CI	p-Wert
DC	0,88	0,838-0,919	<0,001
Herzfrequenz	1,00	0,996-1,006	0,765
mittlerer RR	0,98	0,972-0,985	<0,001
Atemfrequenz	1,07	0,998-1,147	0,056
O ₂ -Sättigung	0,96	0,935-0,979	<0,001

Tabelle 10: Testung eines multivariablen Modells auf Signifikanz der physiologischen Parameter. Für die Parameter sind jeweils Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

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

Die unabhängigen Variablen DC, mittlerer RR und periphere O₂-Sättigung, weisen p-Werte < 0,05 auf. Somit haben diese unabhängigen Variablen bei internistischen Notfallpatienten einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit intensivpflichtig zu werden.

Im obigen Modell erreicht die DC eine Odds Ratio von 0,88. Das bedeutet, dass ein Patient mit einer um eine Einheit größere DC als die eines Referenzpatienten eine um 12% geringere relative Wahrscheinlichkeit besitzt, intensivpflichtig zu werden.

4. Diskussion

In der durchgeführten Studie wurde mittels Signalanalyse die Dezelerationskapazität ermittelt, welche Aufschluss über den Status des autonomen Nervensystems eines Patienten gibt. Die neue Technik der Signalanalyse macht es möglich, die DC unter klinischen Routinebedingungen aus einem Monitor-EKG-Signal mittels PRSA zu berechnen. Die Dezelerationskapazität erwies sich als starker Prädiktor sowohl für die Krankenhausverweildauer, als auch für die Intensivpflichtigkeit bei einem Kollektiv von internistischen Notaufnahmepatienten, welche in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen vorgestellt wurden.

Die Krankenhausverweildauer nimmt seit der Gesundheitsreform 2004 einen wichtigen Stellenwert, vor allem in der Gesundheitspolitik, ein. Ihrer Evaluation kommt im Hinblick auf die Diskussion um Kosten und Strukturen im Gesundheitswesen eine beachtliche Bedeutung zu. Sie beeinflusst vor allem die Weiterentwicklung pauschalisierender Vergütungssysteme.

Seit der Einführung des DRG/Fallpauschalen-Systems(engl. Diagnosis Related Groups) ist der Kostendruck immens gestiegen und die Verweildauer stark gesunken. Zwischen den Jahren 1999 und 2013 ist die Verweildauer im Durchschnitt um 30% gesunken. Speziell in der internistischen Fachdisziplin ist die Verweildauer sogar um 40% gesunken [67].

Neben dem medizinischen Fortschritt trägt vor allem auch der Kostendruck, welcher auf den Kliniken lastet, zur Reduktion der Verweildauer bei. Krankenhäuser versuchen Patienten schnell aus der stationären Versorgung zurück in die ambulante Versorgung zu entlassen [68].

Unter ökonomischer Sicht ist eine Prädiktion der Verweildauer vor allem für die Leistungs- und Belegungsplanung vollstationärer Einrichtungen von Vorteil. Durch eine entsprechende Charakterisierung des Patientenstamms unter Heranziehung der entsprechenden Prädiktoren, lässt sich eine bessere Planung vor allem hinsichtlich der elektiven Patienten erstellen [69].

Hat man zu Beginn einer Behandlung einen groben Anhaltspunkt über die Verweildauer des Patienten im Krankenhaus, kann man dieses Wissen auch zur

Entlassplanung heranziehen. Den Ärzten obliegt es, den richtigen Zeitpunkt für die Entlassung eines Patienten zu bestimmen. Bei verfrühter Entlassung steigt die Zahl der Wiederaufnahmen und damit steigen auch die Kosten an. Bei zu später Entlassung fallen oft unnötig Kosten an. Eine gute Entlassplanung kann daher sowohl Wiederaufnahmen als auch unnötig lange Aufenthalte vermeiden und Kosten einsparen [70, 71].

Neben dem betriebswirtschaftlichen Aspekt, wirkt sich eine Verweildauerprädiktion auch in medizinischer und sozialer Hinsicht positiv auf den Patienten und dessen Angehörige aus.

Ein zunächst klar definierter Entlasszeitpunkt gegenüber dem Patienten, trägt zusammen mit einer guten Aufklärung und Schulung des Patienten zu einer besseren Compliance und einer größeren Patientenzufriedenheit bei [23].

Eventuelle Schwierigkeiten, die eine Entlassung zurück in das häusliche Umfeld mit sich bringt, können bereits frühzeitig unter Einbeziehung der Angehörigen besprochen und angegangen werden.

Die Krankenhausverweildauer lässt sich zwar nicht exakt vorhersagen, kann jedoch mit Hilfe verschiedener Prädiktoren ungefähr kalkuliert werden. Leider ist die Studienlage zur Prädiktion der Krankenhausverweildauer bisher eher mäßig. Häufig wurde die Verweildauer in chirurgischen Fachbereichen untersucht [20, 23, 72, 73]. Ebenso gab es einige Studien im Fachbereich der Psychiatrie und der Psychosomatik [74, 75]. Kelly et al. beschreibt einen signifikanten Unterschied der Verweildauer zwischen elektiven Patienten (mittlere Verweildauer 14 Tage) und Notfallpatienten (mittlere Verweildauer 21 Tage) bei Patienten mit kolorektalem Karzinom nach Kolektomie [20]. Zur Verweildauer speziell von internistischen Notfallpatienten wurden bisher noch keine expliziten Daten erfasst.

Die meisten Studien kommen auf denselben Nenner bezüglich der unabhängigen Prädiktoren der Krankenhausverweildauer. Die am häufigsten genannten Prädiktoren sind das Alter, der Komorbiditätsstatus und der soziale Status eines Patienten. Demnach bleiben ältere Patienten ohne Partner durchschnittlich länger im Krankenhaus [18-20, 73]. Als weitere Prädiktoren wurden Geschlecht, schwere der Operation (bei operativ behandelten Patienten), klinisch relevante

Depressivität sowie Anzahl der regelmäßig eingenommenen Medikamente genannt.

Ein festes Schema zur Prädiktion der Krankenhausverweildauer existiert jedoch nicht.

Festzuhalten ist, dass die genannten Faktoren allesamt leicht zu erfassen sind und daher eine ungefähre Einschätzung der Verweildauer, besonders bei elektiven Patienten, gut durchführbar ist. Bei internistischen Notaufnahmepatienten kann über eventuelle Eingriffe zunächst noch keine Aussage gemacht werden, sodass lediglich Prädiktoren mit Hilfe der Anamnese erhoben werden können.

Mit der DC steht nun ein weiterer Prädiktor der Verweildauer zur Verfügung. Im Vergleich zu den bisher genannten ist die DC der einzige Wert, welcher eine Momentaufnahme des körperlichen, klinischen Zustands des Patienten wieder spiegelt. Alle anderen Prädiktoren beschreiben lediglich einen länger andauernden Zustand. Der Nachteil dieses Prädiktors ist, dass er den Schwankungen des autonomen Nervensystems unterliegt und im Vergleich mit den anderen genannten Prädiktoren weniger konstant ist. Eine Kombination der Prädiktoren würde jedoch eine breite Basis darstellen und damit vermutlich eine genauere Prädiktion der Verweildauer ermöglichen.

Die Evaluation der Intensivpflichtigkeit von Patienten hat aus ökonomischer Sicht keinen so hohen Stellenwert, wie die der Krankenhausverweildauer. Dennoch ist sie ein nicht zu unterschätzender Faktor für einen reibungslosen Ablauf im Krankenhausalltag, sowie für ein optimales Belegungsmanagement.

Die Intensivtherapie erfordert durch die engmaschige Betreuung und Überwachung von Patienten einen größeren Personalaufwand, als die normale stationäre Behandlung. 3-5% der stationären Patienten werden im Laufe ihres Aufenthalts intensivpflichtig und verbrauchen dabei je nach Literatur 11-25% der Ressourcen des Krankenhauses [76]. Daher sollte eine unnötige Verlegung vermieden werden. Für eine gut strukturierte Belegung der Intensivstation ist neben einer guten Organisation auch ein entsprechend geschultes Personal notwendig. Gerade in der Notaufnahme ist neben Faktoren wie der Anwendung eines ausgeklügelten Triage-Systems, standardisierten Behandlungsabläufen

und optimierter Ausstattung, vor allem die Intensivkompetenz der Mitarbeiter von Vorteil [77]. Durch konsequente Durchführung von Behandlungskonzepten, ist es möglich die Inanspruchnahme von Intensivbetten, bei initial als 'intensivpflichtig' eingestuften Patienten, um 40% zu senken [78].

Dieses Vorgehen ist nicht nur der Wirtschaftlichkeit einer Klinik zuträglich, sondern beinhaltet auch viele Vorteile für die Patienten.

Aus medizinischer Sicht hat eine suboptimale Priorisierung bei der Belegung von Intensivplätzen eine erhöhte Mortalität zur Folge [79]. Durch eine gute Triagierung, in die auch der Aspekt der Intensivpflichtigkeit mit einfließt, kann das Risiko einzelner Patienten besser abgeschätzt werden. Hochrisikopatienten können auf diese Weise schneller ausfindig gemacht werden und mit entsprechender Priorität behandelt werden.

Für die Intensivpflichtigkeit gibt es mehrere unabhängige Prädiktoren. Es handelt sich dabei neben dem Faktor Alter vor allem um physiologische Faktoren wie der Sauerstoffsättigung und dem mittleren arteriellen Blutdruck. Dies wurde auch in der vorliegenden Studie bestätigt. Talmor et al. beschreibt zusätzliche Prädiktoren wie die Veränderung des mentalen Status, den Schock-Index (Quotient aus Puls und systolischem Blutdruck), sowie der Atemfrequenz [80].

Die aufgezählten Prädiktoren finden sich auch in der Struktur des Emergency Severity Index wieder. Parameter wie das Alter, der mittlere arterielle Blutdruck, die Atemfrequenz, sowie die periphere Sauerstoffsättigung fließen dort in die primäre Beurteilung der Patienten mit ein. Der ESI korreliert signifikant mit der Aufnahmezeit von intensivpflichtigen Notaufnahmepatienten [12].

Ein weiteres System zur Prädiktion der Intensivpflichtigkeit, das in vielen Ländern Anwendung findet, ist der 'modified early warning score' (MEWS). Hierbei handelt es sich um ein Frühwarnsystem, welches vor allem bei stationären Patienten mit erhöhtem Überwachungsbedarf angewendet wird. Dabei werden in einem Abstand von zwölf Stunden physiologische Parameter wie die Atemfrequenz, der mittlere arterielle Blutdruck, die periphere Sauerstoffsättigung, die Pulsfrequenz, die Temperatur sowie der AVPU-Score (ein Score zur groben Erfassung der Bewusstseinslage des Patienten) erfasst. Bei entsprechender

Punktzahl wird ein Arzt oder ein Ärzteteam verständigt, um das weitere Vorgehen zu besprechen [81].

In der aktuellen Studie konnte mit der DC ein weiterer unabhängiger Prädiktor sowohl für die Intensivpflichtigkeit als auch für die Krankenhausverweildauer ermittelt werden.

Verglichen mit den bereits beschriebenen Triage-Systemen (MTS, ESI, MEWS) stellt die DC mit einer AUC von 0,66 den schlechtesten Prädiktor für die Intensivpflichtigkeit von Notaufnahmepatienten dar. Studien mit ähnlichen Studienpopulationen zeigten einen guten prädiktiven Wert des MTS (AUC 0,76; 95%CI 0,73-0,8) [82] und des MEWS (AUC 0,74; 95% CI 0,73-0,75) [83] für die Aufnahme der Notfallpatienten auf die Intensivstation. Die Vorhersagegenauigkeit des ESI wurde in einer Studie von Grossmann et al. mit einer AUC von 0,75 (95% CI 0,73-0,77) dargestellt, jedoch war das Durchschnittsalter dieser Studienpopulation um ca. 15 Jahre höher als in der hier vorliegenden [84]. Bei diesem Vergleich muss jedoch beachtet werden, dass der Vorhersagewert der genannten Triage-Systeme auf mehreren Parametern beruht, während die DC eine einzelne Komponente darstellt. Interessant wäre daher, in einer weiterführenden Studie die Kombination der DC mit einem bereits etablierten Triage-System zu erproben. Steiner et al. konnten in oben zitierter Studie eine Verbesserung des Vorhersagewerts der Intensivpflichtigkeit des MTS durch die Kombination mit dem Biomarker Proadrenomedullin um 5,26% erzielen [82].

Für die Integration der DC in ein Triage-System ist eine schnelle Erfassung notwendig. Für die Erfassung der DC wurde eine neue Technik der Signalermittlung angewendet, die es ermöglicht, den momentanen Status des autonomen Nervensystems mit Hilfe eines Elektrokardiogramms darzustellen. Die Methodik, die EKG-Rohdaten durch ein Signalmittelungsverfahren automatisch umzuwandeln und mit Hilfe eines speziellen Algorithmus einen relativ einfach und schnell zu interpretierenden Wert zu erhalten, wurde bereits in früheren Studien eingehend untersucht. Bisher wurde die DC überwiegend aus Langzeit-EKGs errechnet. In der vorliegenden Studie betrug die mittlere Aufnahmezeit lediglich 10 Minuten. Schmidt et al. konnten 2008 jedoch zeigen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den DC-Werten besteht, welche aus einem Langzeit-

EKG, beziehungsweise aus einem 30-minütigen EKG berechnet wurden [60]. Die Erfassung der Dezelerationskapazität kann demnach also verhältnismäßig schnell und voll automatisch erfolgen. Es werden daher keine weiteren Ressourcen verbraucht und der Ablauf im Krankenhaus wird nicht gestört. Das unterscheidet die DC von anderen Herzfrequenzvariabilitätsparametern. Andere HRV-Parameter sind ebenfalls gute Risikoprädiktoren und korrelieren mit der Krankenhausverweildauer [85]. Mit einer schnellen und effizienten Triagierung ist dieser Parameter jedoch nicht zu vereinbaren, da die Aufnahmedauer des EKGs in den meisten Studien 24 Stunden betrug. Zudem sind die Aufnahmen sehr störanfällig und es bedarf einer manuellen Nachbearbeitung, was zusätzliche Zeit und Arbeitskraft in Anspruch nimmt [44].

Die Erfassung der DC ist kostengünstig, da die bereits vorhandene Technologie in bereits vorhandene Monitorgeräte integriert werden könnte. Eine Integration der DC in ein entsprechendes Triage-System stellt demnach keinen großen Mehraufwand dar, liefert aber gleichzeitig mehrfach zu verwendende Informationen.

Ein weiterer Vorteil ist die objektive Methode, mit welcher der klinische Zustand eines Patienten erfasst wird, da keine aktive Beteiligung von Patienten oder Angestellten notwendig ist. Die Angestellten müssen zudem nicht speziell geschult sein.

Bei der Prädiktion der Verweildauer, wäre die DC ein erster, vom Patientenzustand unabhängiger, Faktor, der ohne Anamnese erhoben werden kann. Sicherlich hat die Prädiktion der Verweildauer bei der Vorstellung der Patienten in der Notaufnahme keine allzu große Priorität, dennoch wäre der Wert im System erfasst und stünde jederzeit zur Verfügung.

Die Prädiktion der Intensivpflichtigkeit hat bei Notaufnahmepatienten schon eine wesentlich höhere Priorität. Sie kann nicht nur zur besseren Belegungsplanung der Intensivstation herangezogen werden, sondern stellt vor allem eine Komponente des Risikoprofils des Patienten dar.

Eine gute Risikostratifizierung erlangt in den oft überfüllten Notaufnahmen eine immer größere Bedeutung. Die beschriebenen Triage-Systeme (MTS und ESI) eignen sich besonders gut um Hochrisikopatienten zu identifizieren. Niedrigrisikopatienten hingegen, können mit dieser Vorgehensweise nicht identifiziert

werden. Eine Einbindung der DC in die vorhandenen Triage-Systeme wäre also eine gute Ergänzung um auch Niedrigrisikopatienten sicher zu erkennen. Niedrigrisikopatienten können meistens ambulant behandelt werden. Eine direkte stationäre Aufnahme nach Vorstellung in der Notaufnahme könnte man demnach vermeiden. Ist eine stationäre Behandlung auf Grund von geplanten Interventionen bei diesen Patienten notwendig, kann diese elektiv erfolgen. Genaue Diagnosen, notwendige Untersuchungen und Abklärungen, können im ambulanten Setting ablaufen. Der stationäre Aufenthalt würde damit auf das wesentliche reduziert. Die Krankenhausverweildauer von einbestellten Patienten ist nachweislich kürzer, als die Verweildauer von Notfallpatienten. Studien aus Australien und Irland zeigen, dass auch die Kosten der Krankenhausaufenthalte von einbestellten Patienten niedriger sind, als die der Notfallpatienten [20]. Zu beachten ist, dass die Erhebung der DC nur einen momentanen Zustand des autonomen Nervensystems darstellt. Um Verschlechterungen oder Verbesserungen eines Patienten zu registrieren müssen die Messungen wiederholt werden.

4.1 Limitationen der Studie

Für den Einschluss in das Studienkollektiv war ein Sinusrhythmus unabdingbar. Patienten, welche keinen Sinus-Rhythmus aufwiesen, konnten nicht in die Studie mit eingeschlossen werden, da hier die DC nicht anwendbar ist. Das bedeutet, dass Patienten mit Vorhofflimmern kollektiv aus der Studie ausgeschlossen wurden. Da Vorhofflimmern jedoch eine Prävalenz von 1-2% in der Gesamtbevölkerung hat, betrifft dies einen nicht unerheblichen Teil. Zudem haben 30% der Patienten mit Vorhofflimmern eine symptomatische Herzinsuffizienz und daher auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [86].

Zudem wurde nicht jeder der eingeschlossenen Probanden am Monitor überwacht.

Eine weitere Limitation betrifft den Aufbau der Notaufnahme der medizinischen Universitätsklinik Tübingen. Es handelt sich hierbei um eine rein internistische Notaufnahme. Damit lässt sich auch erklären, warum bei über der Hälfte der Probanden ein kardiales Geschehen der Grund für die Vorstellung in der Notaufnahme war. Eine Studie derselben Art in einer zentralen Notaufnahme, be-

ziehungsweise in anderen medizinischen Abteilungen, wäre notwendig um die prädiktive Aussagekraft der Dezelerationskapazität auf andere medizinische Bereiche überprüfen zu können.

Die angesprochenen Triage-Systeme wie der ESI oder das Manchester Triage System, finden in Tübingen in der Notaufnahme bisher noch keine Anwendung. Eine Einbindung der Dezelerationskapazität ist dennoch durchaus denkbar und scheint eine sinnvolle Ergänzung zu sein. Die Auswirkung der Dezelerationskapazität auf das Ergebnis der Triage-Systeme müsste jedoch ebenso in weiteren Studien erarbeitet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie beziehen sich auf Zahlen des Universitätsklinikums Tübingen. Die Krankenhausverweildauer differiert je nach Land jedoch sehr stark. In Japan beispielsweise ist die Verweildauer sehr hoch, auf Grund eines großen Bettenangebots und finanziellen Anreizen durch die Struktur der Krankenhauszahlungen. In Finnland hingegen ist sie sehr niedrig, was unter anderem an den in Gesundheitszentren verfügbaren Betten liegt [87]. Eine internationale Verallgemeinerung der Studienergebnisse ist daher nicht ohne weiteres möglich.

5. Zusammenfassung

Die Bevölkerung in Deutschland wird zunehmend älter und benötigt mehr und mehr Ressourcen der Gesundheitsversorgung. Die immer stärker frequentierten Notaufnahmen sind häufig mit der großen Anzahl an Patienten überlastet. Um eine schnelle und effiziente Versorgung der Patienten zu gewährleisten, bedarf es einem ausgeklügelten Triage-System, welches die Patienten in Risikogruppen einteilt und so eine priorisierte Behandlung ermöglicht. Die Kosten, welche pro Patient anfallen, sollten so gering wie möglich gehalten werden, ohne dass dabei die Qualität der Behandlung leidet. Dabei stellt sich stets die grundlegende Frage, ob ein Patient stationär oder ambulant behandelt werden soll. Sollte eine stationäre Behandlung erforderlich sein, ist eine effiziente Planung des Krankenhausaufenthalts notwendig, um in angemessener Zeit notwendige Behandlungen durchführen und die Entlassung frühzeitig planen zu können.

Die vorliegende Studie untersucht die Dezelerationskapazität als Maß für die Funktionalität des autonomen Nervensystems. Dabei steht die Frage im Mittelpunkt, inwiefern sich dieser gemessene Wert als Prädiktor für die Länge der Krankenhausverweildauer sowie für die Wahrscheinlichkeit einer Intensivbehandlung der stationär aufgenommenen Notfallpatienten eignet. Dabei wird die Hypothese geprüft, ob die Verweildauer von Patienten mit einer guten Funktion des autonomen Nervensystems und einem damit verbundenen hohen Wert für die Dezelerationskapazität signifikant kürzer ist, als bei Patienten mit einem niedrigen Wert der Dezelerationskapazität. Ebenso wurde überprüft ob die DC ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit einer Intensivtherapie ist.

3776 Patienten wurden im Zeitraum von März 2011 bis Dezember 2012 in der Notaufnahme der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen in die Studie eingeschlossen. Die Dezelerationskapazität wurde anhand der von einem Monitor aufgezeichneten EKG-Daten errechnet. Mit Hilfe verschiedener Filterungstechniken, sowie von PRSA, einem phasengleichrichtenden Signalmittelungsverfahren, konnte der Wert der Dezelerationskapazität automatisch aus den EKG-Rohdaten gewonnen werden.

Die mittlere Verweildauer betrug 6,71 Tage (SD 8,85). Es konnte eine signifikante Korrelation ($r = -0,214$, $p < 0,001$) zwischen der DC und der Krankenhausverweildauer gezeigt werden. So waren Patienten mit einer $DC \leq 3,3$ ms im Schnitt 9,0 Tage im Krankenhaus während Patienten mit einer $DC > 7,7$ ms durchschnittlich nur 3,7 Tage im Krankenhaus verbrachten ($p < 0,001$).

Durch Testung eines multivariablen Modells mittels binär logistischer Regression konnte gezeigt werden, dass die DC ein unabhängiger Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit einer Intensivtherapie bei internistischen Notaufnahmepatienten darstellt (Odds ratio 0,84, 95% Konfidenzintervall 0,80-0,87, $p < 0,001$).

Die DC ist nicht nur für die Risikoprädiktion hilfreich, sondern ermöglicht den behandelnden Ärzten eine effektive Entlass- und Belegungsplanung und dadurch kosteneffizientes Arbeiten.

Perspektivisch könnte die DC etablierte Triagesysteme in der Notaufnahme sinnvoll ergänzen.

Literaturverzeichnis

1. Berliner-Krankenhausgesellschaft e. V, *Erste-Hilfe-Leistungen der Berliner Krankenhäuser 1998–2010*. 2011: Berlin.
2. Physicians ACoE. *Crowding (policy statement)*. . 2006 [cited 2014 August]; verfügbar von: <http://www.acep.org/practres.aspx?id=29156>.
3. Guttman, A., et al., *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**: S. d2983.
4. STATISTISCHE ÄMTER DES BUNDES UND DER LÄNDER, *Demografischer Wandel in Deutschland: Auswirkungen auf die Krankenhausbehandlungen und Pflegebedürftige im Bund und in den Ländern*, S.Ä.D.B.U.D. LÄNDER, Editor. 2008: Wiesbaden.
5. Slagmann, A., *Outcome und Charakteristika von internistischen Notfallpatienten mit dem Schwerpunkt der Identifikation und Bewertung von Prädiktoren für die intrahospitale Mortalität*, in *Berlin School of Public Health*. 2013, Charité Universitätsmedizin Berlin.
6. Pines, J.M., et al., *The Association Between Emergency Department Crowding and Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Chest Pain*. *Academic Emergency Medicine*, 2009. **16**(7): S. 617-625.
7. FitzGerald, G., et al., *Republished paper: Emergency department triage revisited*. *Postgraduate Medical Journal*, 2010. **86**(1018): S. 502-508.
8. Christ, M., et al., *Triage in der Notaufnahme*. *Dtsch Arztebl International*, 2010. **107**(50): S. 892-8.
9. Krey, J. *Manchester Triage in Deutschland*. 2013 [cited 2014 Dezember 2014]; verfügbar von: <http://www.ersteinschaetzung.de/content/verbreitung-des-manchester-triage-systems>.
10. Schellein, O., F. Ludwig-Pistor, and D.H. Bremerich, „*Manchester Triage System*“. *Der Anaesthesist*, 2009. **58**(2): S. 163-170.
11. Krey, J., *Manchester Triage System*. *intensiv*, 2013. **21**(03): S. 142-147.
12. Weyrich, P., et al., *Triagesysteme in der Notaufnahme*. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2012. **107**(1): S. 67-79.
13. Christ, M., et al., *Modern triage in the emergency department*. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(50): S. 892-8.

14. Grossmann, F.F., K. Delpont, and D.I. Keller, *Emergency Severity Index*. Notfall + Rettungsmedizin, 2009. **12**(4): S. 290-292.
15. *Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2015*. 2015.
16. 2012, K.V. AOK-Bundesverband Lexikon. verfügbar von: http://www.aok-bv.de/lexikon/v/index_00087.html.
17. Statistisches Amt des Bundes und der Länder, *Fachserie 12, Reihe 6.1.1 Grunddaten der Krankenhäuser 2013 2014*.
18. Suter-Widmer, I., et al., *Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired Pneumonia: Results from a Swiss Multicenter study*. BMC Pulmonary Medicine, 2012. **12**(1): S. 21.
19. Robertson, I.K. and L. Segal, *Costs of emergency admission for colorectal cancer*. The Lancet, 1997. **349**(9058): S. 1105-1106.
20. Kelly, M., et al., *Factors predicting hospital length-of-stay and readmission after colorectal resection: a population-based study of elective and emergency admissions*. BMC Health Services Research, 2012. **12**(1): S. 77.
21. M. Berend, T.K., *Psychosoziale Belastung als Prädiktor der Verweildauer in der Chirurgie bei Patienten mit einer gastrointestinalen Tumorerkrankung - ein wichtiger ökonomischer Faktor?*, in 126. *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie*. 2009, German Medical Science GMS Publishing House: München.
22. Bauer, M., et al., *Hospital discharge planning for frail older people and their family. Are we delivering best practice? A review of the evidence*. J Clin Nurs, 2009. **18**(18): S. 2539-46.
23. Henrik, H., H. Gitte, and J. Steffen, *Predictors of length of stay and patient satisfaction after hip and knee replacement surgery: Fast-track experience in 712 patients*. Acta Orthopaedica, 2008. **79**(2): S. 168-173.
24. Benzer, H., et al., *Intensivmedizin*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
25. *Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage*. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med, 1999. **27**(3): S. 633-8.
26. Benzer, H., et al., *Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie*. 2013: Springer-Verlag.
27. Berlit, P., *Klinische Neurologie*. 2012: Springer.

28. Speierer, A.K.S., *Kardiale Funktionsdiagnostik bei Patienten mit somatoformer Schmerzstörung und gesunden Kontrollen*, in *Abteilung Innere Medizin IV*, 2008, Eberhard-Karls-Universität Tübingen: Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik.
29. Hilz, M.J., B. Stemper, and B. Neundörfer, *Physiologie und Untersuchungsmethoden des Baroreflexes*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2000. **68**(01): S. 37-47.
30. Ziemssen, T., H. Reichmann, and M. Süss, *Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems-eine Einführung*. *Neuropsychologie Labor*, 2002. **24/2**: S. 57-78.
31. Smit, A.A., W. Wieling, and J.M. Karemaker, *Clinical approach to cardiovascular reflex testing*. *Clin Sci*, 1996. **91**: S. 108-112.
32. Martinez-Lavin, M., et al., *Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(11): S. 1966-71.
33. Franken, U., *Die Dezelerationskapazität - ein prognostischer Parameter zur Bestimmung der Rezidivgefahr von Vorhofflimmern*, in *Medizinischen Fakultät*. 2009, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität: Bonn.
34. Löllgen, H., *Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik – Herzfrequenzvariabilität*. *Dtsch Arztebl International*, 1999. **96**(31-32): S. 2029-.
35. Kenneth C. Bilchick, M., Ronald D. Berger, MD, PhD, *Heart Rate Variability*. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2006. **17**: S. 691-694.
36. Klingenheben, T., M. Zabel, and S.H. Hohnloser, *Kurzzeitanalyse der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich zur Prognosebeurteilung nach Myokardinfarkt: methodologisch sinnvolle Alternative zum Langzeit-EKG?* *Zeitschrift für Kardiologie*, 1998. **87**(2): S. 128-133.
37. Sammito, S. and I. Böckelmann, *Analyse der Herzfrequenzvariabilität*. *Herz*, 2014: S. 1-9.
38. Faber, T.S., et al., *Step wise Strategy of Using Short- and Long-Term Heart Rate Variability for Risk Stratification After Myocardial Infarction*. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 1996. **19**(11): S. 1845-1851.
39. Fei, L., et al., *Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction*. *American Journal of Cardiology*, 1996. **77**(9): S. 681-684.
40. Curic, A., et al., *Untersuchung zur Herzratenvariabilität unter Stress-und Entspannungs-Bedingung*.

41. Kluttig, A., *Zusammenhang von gesundheitsrelevantem Verhalten und autonomer Funktion des Herzens: Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Querschnittsstudie*, in *Medizinische Fakultät*. 2007, Martin-Luther-Universität: Halle-Wittenberg.
42. Malik, M. and A.J. Camm, *Dynamic Electrocardiography*. 2008: Wiley.
43. Frederiks, J., et al., *The importance of high-frequency paced breathing in spectral baroreflex sensitivity assessment*. *Journal of Hypertension*, 2000. **18**(11): S. 1635-1644.
44. *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. *Circulation*, 1996. **93**(5): S. 1043-65.
45. Billman, G.E., *The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance*. *Frontiers in Physiology*, 2013. **4**: S. 26.
46. Malliani, A., et al., *Individual Recognition by Heart Rate Variability of Two Different Autonomic Profiles Related to Posture*. *Circulation*, 1997. **96**(12): S. 4143-4145.
47. Eckberg, D.L., *Sympathovagal balance: a critical appraisal*. *Circulation*, 1997. **96**(9): S. 3224-32.
48. Fleisher, L.A., et al., *Thermoregulation and heart rate variability*. *Clin Sci (Lond)*, 1996. **90**(2): S. 97-103.
49. Berntson, G.G., et al., *Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats*. *Psychophysiology*, 1997. **34**(6): S. 623-648.
50. Villareal, R., B. Liu, and A. Massumi, *Heart rate variability and cardiovascular mortality*. *Current Atherosclerosis Reports*, 2002. **4**(2): S. 120-127.
51. Bauer, A., et al., *Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study*. *Lancet*, 2006. **367**(9523): S. 1674-81.
52. Bauer, A. *EKG-basiertes Verfahren zur Erkennung von Patienten mit hohem Risiko für den plötzlichen Herztod*. 2009; verfügbar von: <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kardiologie/aktuelle/frmaktue.htm>.
53. Bauer, A., et al., *Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data*. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 2006. **364**: S. 423-434.

54. Schmidt, G., et al., *Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction*. Lancet, 1999. **353**(9162): S. 1390-6.
55. Bauer, A., et al., *Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials*. Journal of Electrocardiology, 2009. **42**(6): S. 597-601.
56. Eick, C., et al., *Autonomic Nervous System Activity as Risk Predictor in the Medical Emergency Department: A Prospective Cohort Study*. Crit Care Med, 2015.
57. Zhao, R., et al., *Influences of Age, Gender, and Circadian Rhythm on Deceleration Capacity in Subjects without Evident Heart Diseases*. Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2014: S. n/a-n/a.
58. Lewek, J., et al., *Clinical and electrocardiographic covariates of deceleration capacity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. Cardiol J, 2009. **16**(6): S. 528-34.
59. Abhishekh, H.A., et al., *Influence of age and gender on autonomic regulation of heart*. J Clin Monit Comput, 2013. **27**(3): S. 259-64.
60. Schmidt, G., et al., *Predictive value of short-term deceleration capacity*. Circulation, 2008. **118**(18 Supplement): S. S_671.
61. Birkhofer, A., et al., *The deceleration capacity - a new measure of heart rate variability evaluated in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment*. Eur Psychiatry, 2013. **28**(2): S. 81-6.
62. 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): S. 122-8.
63. Manikandan, M.S. and K.P. Soman, *A novel method for detecting R-peaks in electrocardiogram (ECG) signal*. Biomedical Signal Processing and Control, 2012. **7**(2): S. 118-128.
64. Eick, C., et al., *Automated Assessment of Cardiac Autonomic Function by Means of Deceleration Capacity from Noisy, Nonstationary ECG Signals: Validation Study*. Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2014. **19**(2): S. 122-128.
65. Lian, J., L. Wang, and D. Muessig, *A Simple Method to Detect Atrial Fibrillation Using RR Intervals*. The American Journal of Cardiology, 2011. **107**(10): S. 1494-1497.
66. Kantelhardt, J.W., et al., *Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk*.

- Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 2007. **17**(1): S. 015112.
67. Statistisches Bundesamt. *Veränderung der Verweildauer in deutschen Krankenhäuser nach Fachabteilung im Zeitraum der Jahre von 1999 - 2013*. 2015 [cited 2015 09.11.]; verfügbar von: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/318691/umfrage/krankenhaeuser-veraenderung-der-verweildauer-nach-fachabteilung/>.
 68. Schöder, D., *Einführung eines neuen Vergütungssystems im deutschen Gesundheitswesen*. 2002, Göttingen. 82.
 69. Dzierwas, R., *Auf dem Weg zur Verweildaueroptimierung: proaktives Aufnahmemanagement und ärztliche Versorgung nach dem Consultant concept*. Vol. 2. 2011: BoD–Books on Demand.
 70. Sala, E., et al., *Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD*. Eur Respir J, 2001. **17**(6): S. 1138-42.
 71. Southern, W.N., et al., *Hospitalist care and length of stay in patients requiring complex discharge planning and close clinical monitoring*. Arch Intern Med, 2007. **167**(17): S. 1869-74.
 72. Peters, A.G.C. *Analyse der prae- und postoperativen Verweildauern in der Chirurgie benigner Schilddrüsenerkrankungen*. 2002.
 73. Buspavanich, P.J. *Depressivität operativer Patienten in der Anästhesieambulanz als Prädiktor für die Krankenhausverweildauer*. 2015.
 74. Huttner, D.M., *Vorhersage der Verweildauer und der Wiederaufnahme stationär psychiatrischer Patienten: Analyse über einen Zeitraum von 9 Jahren*. 2006.
 75. Schmieder, K.A. *Zusammenhänge zwischen Verweildauer und Behandlungserfolg in stationärer und teilstationärer Psychotherapie*. 2010.
 76. Weiss, M., et al., *Notwendigkeit und Probleme einer fallbezogenen Kostenträgerrechnung bei intensivtherapiepflichtigen Patienten*. Der Anaesthetist, 2005. **54**(3): S. 254-262.
 77. Kirsch, M., et al., *Interdisziplinäre Notaufnahme – Schlüssel zum Erfolg?* Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2014. **109**(6): S. 422-428.
 78. Behringer, W., et al., *Die ersten Stunden entscheiden*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2009. **46**(4): S. 235-238.

79. McQuillan, P., et al., *Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care*. BMJ, 1998. **316**(7148): S. 1853-1858.
80. Talmor, D., et al., *Simple triage scoring system predicting death and the need for critical care resources for use during epidemics*. Critical Care Medicine, 2007. **35**(5): S. 1251-1256.
81. Subbe, C.P., et al., *Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions*. QJM, 2001. **94**(10): S. 521-526.
82. Steiner, D., et al., *Performance of the Manchester Triage System in Adult Medical Emergency Patients: A Prospective Cohort Study*. J Emerg Med, 2016. **50**(4): S. 678-89.
83. Churpek, M.M., T.C. Yuen, and D.P. Edelson, *Risk Stratification of Hospitalized Patients on the Wards*. Chest, 2013. **143**(6): S. 1758-1765.
84. Grossmann, F.F., et al., *At Risk of Undertriage? Testing the Performance and Accuracy of the Emergency Severity Index in Older Emergency Department Patients*. Annals of Emergency Medicine, 2012. **60**(3): S. 317-325.e3.
85. Stein, P.K., et al., *Association between heart rate variability recorded on postoperative day 1 and length of stay in abdominal aortic surgery patients*. Critical Care Medicine, 2001. **29**(9): S. 1738-1743.
86. Camm, A.J., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation*. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), 2010. **31**(19): S. 2369-2429.
87. OECD, *Durchschnittliche Krankenhausverweildauer*. OECD Publishing.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die prozentuale Entwicklung von Krankenhauskennzahlen in den Jahren 1991 bis 2012.

Quelle: <http://www.dkgev.de/dkg.php/cat/5/title/Statistik>

Abbildung 2: Ablauf der Triagierung mit Hilfe des ESI

Quelle: Weyrich, P., et al., *Triagesysteme in der Notaufnahme. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2012. **107**(1): p. 67-79.

Abbildung 3: Mit „Fast-Fourier“-Transformation (FFT) erstellte Spektralanalyse eines gesunden 35-jährigen ohne kardiale Auffälligkeiten. Auf der x-Achse sind die Frequenzen und deren Bänder dargestellt, auf der y-Achse das Leistungsdichtespektrum (PSD = „power spectral density“).

Quelle: Sammito, S. and I. Böckelmann, *Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Herz*, 2014

Abbildung 4: Kaplan-Meyer-Kurve der Patientensterblichkeit sortiert nach Risikogruppen; DC = deceleration capacity

Quelle: 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 5: Ablauf der R-Zacken-Detektion

Quelle/Abbildungen: 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 6: PRSA-Transformation eines 24h-EKG zur DC-Berechnung

1) Definition der Ankerpunkte (schwarze Punkte): RR-Intervalle, die länger sind als das vorausgehende Intervall 2) Definition der Abschnitte: die Abschnitte um die Ankerpunkte sind alle gleich lang 3) Phasengleichrichtung: zentrale Ausrichtung aller Abschnitte an ihren Ankerpunkten 4) Signalmittelung: durch Mittelung aller Abschnitte (graue Linien) erhält man das PRSA-Signal (schwarze Linie) 5) Quantifizierung mit Hilfe der Haar-Wavelet-Analyse, zentrale Abweichung der PRSA-Kurve zeigt DC

Quelle: 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 7: PRSA-Kurven zur Analyse der DC bei drei verschiedenen Patienten. Darstellung mit je drei verschiedenen T-Werten.

a) – c): männlich, 67 Jahre, lebt, niedriges Risiko, DC: 5,68ms

d) – f): männlich, 59 Jahre, lebt, mittleres Risiko, DC: 3,19ms

g) – i): weiblich, 72 Jahre, nach 24d verstorben, hohes Risiko, DC: 2,21ms

Quelle: Kantelhardt, J.W., et al., Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 2007. 17(1): p. 015112.

Abbildung 8: Flussdiagramm zur Auswahl des Studienkollektivs

Abbildung 9: Mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer der einzelnen DC-Klassen

Abbildung 10: ROC-Kurve der Dezelerationskapazität für die Vorhersage der Intensivpflichtigkeit

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

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einfluss des autonomen Nervensystems auf das kardiovaskuläre System

Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Studienpopulation

Tabelle 3: Hauptdiagnosen bei stationärer Aufnahme in der Notaufnahme

Tabelle 4: Weiterbehandlung der internistischen Notfallpatienten

Tabelle 5: Klassierung der Dezelerationskapazität

Tabelle 6: Geschlechterverteilung, Weiterbehandlung, Durchschnittsalter, sowie mittlere Verweildauer der verschiedenen Klassierungen der DC (=Dezelerationskapazität)

Tabelle 7: Kreuztabelle zur Anzahl und prozentualen Verteilung von intensivpflichtigen und nicht intensivpflichtigen Patienten in den einzelnen Klassen der Dezelerationskapazität.

Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung der einzelnen physiologischen Parameter für intensivpflichtige und nicht intensivpflichtige Patienten

RR = arterieller Blutdruck; O₂-Sättigung = periphere Sauerstoffsättigung

Tabelle 9: Testung auf univariate Signifikanz der physiologischen Parameter. Für die Parameter sind jeweils Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

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

Tabelle 10: Testung eines multivariablen Modells auf Signifikanz der physiologischen Parameter. Für die Parameter sind jeweils Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

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

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Dr. C. Eick, Prof. A. Baur sowie PD Dr. Christine Meyer-Zürn konzipiert und betreut.

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

Die Endpunktanalyse sowie weitere statistische Analysen erfolgten unter Anleitung von Dr. C. Eick durch mich.

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

Tübingen, den 01.06.2016

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.

Ein 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 so ausführliche Betreuung ist nicht selbstverständlich und hat den Weg zur fertigen Arbeit erleichtert und vor allem beschleunigt.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die mir das Studium ermöglicht haben, und ebenso wie meine Freunde in weniger konstruktiven Phasen für Unterstützung und Motivation gesorgt haben.