

Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

# Validierung eines Risikostratifizierungsprotokolles für Postinfarktpatienten

Eva Weishappel-Ketisch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines **Doktors der Medizin**  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. G. Schmidt  
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 15.05.02 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.02 angenommen.

Meiner großen Familie  
in Dankbarkeit gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	4
2	Kurzbeschreibung der Vorgehensweise .....	5
2.1	Primärer Endpunkt .....	6
3	Patienten .....	7
4	Methoden .....	9
4.1	24-Stunden-Langzeit-EKG .....	9
4.2	Signalmittlungs-EKG .....	9
4.3	Berechnung der linksventrikulären Auswurf fraktion .....	10
4.4	Follow – up .....	10
4.5	Statistische Methoden und Auswertungsprogramme .....	11
5	Ergebnisse .....	12
5.1	Assoziation des Risikoscores mit dem Endpunkt .....	12
5.2	Prävalenz und Aussagekraft der Einzelparameter .....	14
5.3	Retrospektive Optimierung des Modells .....	17
5.4	Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert .....	18
6	Diskussion .....	19
6.1	Interpretation des Ergebnisses .....	21
7	Zusammenfassung .....	22
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	23
9	Literaturverzeichnis .....	24
10	Lebenslauf .....	29
11	Dankvermerk .....	31

## **1 Einleitung**

Die Spät mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt konnte durch neue Therapiekonzepte in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden. Vor Einführung der Lyse therapie lag die Mortalität in den ersten 2,5 Jahren nach dem Infarkt bei 15%. (25) Daten aus neueren Studien der Lyse ära zeigen Mortalitätsraten von etwa 2-5% im gleichen Zeitraum. (21;36).

Mehrere randomisierte klinische Multicenterstudien (7;9;14;28;29;33) haben gezeigt, dass die Spät mortalität nach Myokardinfarkt durch eine prophylaktische Defibrillatorimplantation weiter gesenkt werden kann. Das Ziel einer Risikostratifizierung ist es Postinfarktpatienten mit hohem Risiko für Rhythmuskomplikationen frühzeitig zu identifizieren.

In den letzten zwei Jahrzehnten konnten mehrere Befundmuster identifiziert werden, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Als solche Befunde gelten unter anderem eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurf fraktion, häufige und komplexe ventrikuläre Arrhythmien, eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität und Spät potentiale im signalgemittelten EKG. Diese Parameter weisen je nach Studienkollektiv und Methode nur mäßige Werte für Sensitivität und positiven prädiktiven Wert auf. (2;11;16;18;22-24;26;27;29;31;34;35).

In der vorliegenden Arbeit sollte die folgende Hypothese getestet werden:

Die Risikostratifizierung mittels linksventrikulärer Auswurf fraktion und verschiedenen elektrokardiographischen Parametern ist der Risikostratifizierung mittels linksventrikulärer Auswurf fraktion alleine überlegen.

## 2 Kurzbeschreibung der Vorgehensweise

Die Risikostratifizierung erfolgte in der zweiten Woche nach dem Infarkt ereignis. Hierzu wurde die linksventrikuläre Pumpfunktion mittels Herzkatheteruntersuchung gemessen, die Herzfrequenzvariabilität, sowie die Anzahl und Komplexität ventrikulärer Rhythmusstörungen wurden im 24 Stunden Langzeit-EKG berechnet und Spätpotentiale im signalgemittelten EKG bestimmt. Alle Parameter wurden anhand vordefinierter Cut-off-Werte in normale und pathologische Werte eingeteilt und in einem Scoresystem zusammengefasst.

- Die Pumpfunktion der linken Herzkammer wurde als linksventrikuläre Auswurf fraktion (LVEF) quantifiziert. Als Cut-off-Wert wurde in Übereinstimmung mit der Literatur 40% gewählt (1;15;18;19;22;30). Werte unterhalb 40% wurden als pathologisch eingestuft und mit zwei Scorepunkten bewertet.
- Die Herzfrequenzvariabilität wurde als Standardabweichung aller Sinusintervalle über 24 Stunden (SDNN) quantifiziert (13;22). Als Cut-off-Wert wurden 80ms gewählt. Werte unterhalb 80ms wurden als pathologisch eingestuft mit einem Scorepunkt bewertet.
- Die spontan auftretenden Arrhythmien wurden als Anzahl singulärer ventrikulärer Extrasystolen (VES) pro Stunde und als Anzahl salvenartiger ventrikulärer Extrasystolen ( $\geq 3$  konsekutive Schläge) in 24 Stunden quantifiziert. Für singuläre ventrikuläre Extrasystolen (VES) wurde ein Cut-off-Wert von 10 ventrikulären Extrasystolen pro Stunde und für repetitive ventrikuläre Extrasystolen ein Cut-off-Wert von 1 Salve pro 24 Stunden gewählt (1;12;18;19;22;24). Wurden mehr als 10 ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde oder mindestens eine Salve in 24 Stunden beobachtet, wurde dies mit einem Scorepunkt bewertet.

- Das signalgemittelte EKG wurde als pathologisch angesehen und mit einem Scorepunkt bewertet, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren: (1) Dauer des QRS-Komplexes >115ms, (2) RMS (=root mean square voltage) < 25 $\mu$ v, (3) LAS (= low amplitude signal) >40ms. (18;19;34;35)

**Tabelle 1: Übersicht: Risikoparameter mit Cut-off-Werten und Scorepunkten**

Risikoparameter	Cut-off-Wert	Scorepunkt
Linksventrikuläre Auswurfraction (%)	<40%	0 / 2
Ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde und/oder Salven	<10/h / $\geq$ 10/h - / +	0 / 1
Herzfrequenzvariabilität (SDNN)	$\geq$ 80 / <80	0 / 1
Spätpotential	- / +	0 / 1

SDNN = Standard deviation of normal to normal interval

Insgesamt konnten maximal 5 Punkte erreicht werden. Patienten mit  $\geq$ 3 Scorepunkten wurden als Hochrisikopatienten eingestuft.

## 2.1 Primärer Endpunkt

Als primären Endpunkt der Studie verwendeten wir Tod aus kardialer Ursache oder lebensbedrohliches Rhythmusereignis (anhaltende ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern oder adäquater Defibrillatorschock).

### 3 Patienten

Diese prospektive Studie wurde im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München und im Deutschen Herzzentrum im Zeitraum Januar 1995 bis einschließlich Dezember 1999 durchgeführt. Es wurden konsekutiv alle Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt überlebt hatten in die Studie aufgenommen. Der Infarkt wurde anhand Anamnese, ST-Hebungen im EKG und erhöhten Creatinkinasewerten diagnostiziert und durfte nicht länger als 28 Tage zurückliegen. Weiteres Einschlusskriterium war die Präsenz von Sinusrhythmus im Langzeit-EKG. Insgesamt erfüllten 1341 Patienten diese Kriterien.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Patienten waren im Mittel 62 ( $\pm 12$ ) Jahre alt, 24% davon waren Frauen. Die linksventrikuläre Auswurfraction betrug im Mittel 54% ( $\pm 13$ ), der Maximalwert der Creatinkinase betrug im Mittel 547 U/l.

Bei dem überwiegenden Teil der Patienten wurde im akuten Infarkt eine Katheterintervention mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) und/oder Stent-Implantation durchgeführt (90,2%). 3,9% wurden einer Lysetherapie unterzogen und 2,6% direkt einer Bypass-Operation zugeführt. 3,3% der Patienten wurden konservativ behandelt, da keine einer Katheterintervention zugänglichen Stenosen vorhanden waren.

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden bei 62% der Patienten ein Hypertonus, bei 69% eine Hypercholesterinämie, bei 16% ein Diabetes mellitus und bei 24% eine positive Familienanamnese festgestellt. 51% der Patienten waren Raucher.

Annähernd alle Patienten erhielten eine konsequente adjuvante Pharmakotherapie mit Beta-Blockern (92%), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (88%), Cholesterin-Synthese-Hemmern (81%) und Aspirin (99,5%).

**Tabelle 2: Klinische Daten der Studienpatienten**

n=1341	
Alter (Jahre)	61 ± 12
Frauen	322 (24%)
Ckmax	547 U/l (Median), 297 – 1186 IQR
LVEF (%)	54 ± 13
Follow up (Tage)	563 Tage (Median), 239 – 981 IQR
Akuttherapie	
PTCA/Stenting	1209 (90,2%)
Lyse	53 (3,9 %)
Bypass	35 (2,6%)
Konservativ	44 (3,3%)
Q-wave	993 (74%)
Reinfarkt	196 (14,6%)
Gefäßbefall	
1-Gefäß- Erkrankung	491 (36,6%)
2-Gefäß- Erkrankung	376 (28,0%)
3-Gefäß- Erkrankung	462 (34,5%)
Embolische Genese	12 (0,9 %)
Hypertonus	837 (62%)
Hypercholesterinämie	920 (69%)
Diabetes	221 (16%)
Raucher	688 (51%)
Positive Familienanamnese	316 (24%)
Adjuvante Pharmakotherapie:	
β-Blocker	1234 (92%)
ACE-Hemmer	1186 (88%)
CSE-Hemmer	1088 (81%)
Aspirin	1335 (99,5%)
Diuretika	548 (41%)

## **4 Methoden**

### **4.1 24-Stunden-Langzeit-EKG**

Das Langzeit-EKG zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität und dem Ausmaß ventrikulärer Arrhythmien wurde im Mittel am 12. Postinfarkttag ( $\pm 6$  Tage) aufgezeichnet. Es wurden 2-Kanal-Analog-Recorder der Fa. Spacelabs oder 3-Kanal-Analog-Recorder der Fa. Reynolds (Sherpa) verwendet.

Die Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm Excel 2 Software-Version 5.33a der Firma Oxford Instruments Ltd, Cardiovascular Group, sowie mit dem Pathfinder 500. Die Aufzeichnungen wurden mit 128 Hz digitalisiert bei einer Amplitudenauflösung von 8 Bit (Oxford) bzw. 12 Bit (Pathfinder). Die Klassifizierung in Sinusschläge und Extrasystolen wurde visuell kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.

### **4.2 Signalmittelungs-EKG**

Aufgezeichnet wurde mit dem Gerät PREDICTOR© der Firma Kaiser Medizintechnik GmbH, unter Verwendung einer orthogonalen bipolaren Elektroden-Konfiguration (XYZ) mit bidirektionalem Butterworth –Filter.

Die Beurteilung ob ein Spätpotential vorlag erfolgte nach den Kriterien von Simson (34;35). Drei verschiedene Parameter wurden zur Erkennung von Spätpotentialen verwendet:

- (1) Gesamtdauer des QRS-Komplexes ( $>115$ ms)
- (2) RMS (= root mean square = Signalstärke der letzten 40 ms des QRS-Komplexes)  $<25\mu V$
- (3) LAS (= low amplitude signal = Zeit bis zur Überschreitung einer Signalstärke von 40 mV im terminalen QRS-Komplex)  $>40$ ms.

Bei Schenkelblockbildern ist das Untersuchungsergebnis nicht auswertbar. Patienten mit Schenkelblock in dem untersuchten Kollektiv erhielten keinen Scorepunkt.

### **4.3 Berechnung der linksventrikulären Auswurffraktion**

In 89 % der Fälle wurde die linksventrikuläre Auswurffraktion aus einer Ventrikulographie im Rahmen einer Kontrollkoronarangiographie in der zweiten Woche nach der akuten Infarkttherapie bestimmt. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe des Programmes Quantcor der Fa. Siemens, Erlangen in einer monoplanen 300° RAO (Right anterior oblique) Projektionstechnik. Die linksventrikuläre Auswurffraktion wurde nach der "area length" Methode bestimmt. War keine 14-Tages-Ventrikulographie durchgeführt worden, wurde die Auswurffraktion echokardiographisch bestimmt. Es wurde eine biplane Echokardiographie mittels "phased array" System (Sonos 5500, Hewlett Packard, Andover, Ma, U.S.A.) durchgeführt. Die enddiastolische und endsystolische Fläche des linken Ventrikels wurden im apikalen 4-Kammerblick planimetrisch vermessen. Die linksventrikuläre Längsachse wurde automatisch aus der Messung errechnet. Die Berechnung des enddiastolischen und endsystolischen Volumens basiert ebenfalls auf der "area length" Methode ( $V=0,85A^2/L$ ,  $V$  = linksventrikuläres Volumen,  $A$  = Fläche der linksventrikulären Kavität und  $L$  = Länge der linksventrikulären Kavität). Die Auswurffraktion errechnet sich aus:  $\text{Enddiastolisches Volumen} - \text{endsystolisches Volumen} / \text{enddiastolisches Volumen}$ .

### **4.4 Follow – up**

Bei einem großen Teil der Patienten mit Katheterintervention erfolgte nach einem halben Jahr eine Kontrollangiographie. Darüber hinaus wurde mit allen Patienten in regelmäßigen Abständen direkt oder über ihre Hausärzte schriftlich und telephonisch Kontakt aufgenommen. Die Todesursachen der verstorbenen

Patienten wurden mit Hilfe der Hausärzte, der zuletzt behandelnden Kliniken oder Verwandten genau eruiert. Patienten mit implantierten Defibrillatoren wurden vierteljährlich Kontrolluntersuchungen unterzogen, adäquat beantwortete Rhythmusereignisse wurden dokumentiert und von unabhängigen Kardiologen ausgewertet.

#### **4.5 Statistische Methoden und Auswertungsprogramme**

Quantitative Merkmale wurden mit dem Mann-Whitney-Test untersucht, qualitative Merkmale mit dem Chi-Quadrat-Test. Assoziationen zwischen dem Risikoscore oder Einzelparametern mit dem Endpunkt wurden mit Kaplan-Meier Überlebensfunktionen, sowie uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalysen getestet. Bei letzteren wurde eine "stepwise forward" Analyse verwendet. Kontinuierliche Variablen sind mit dem Durchschnitt und der Standardabweichung, beziehungsweise durch den Median mit der 25 und 75% Perzentile angegeben. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gefordert.

## **5 Ergebnisse**

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 563 Tage (median), IQR 239 – 981. Während dieser Zeit erreichten 54 (4,0%) Patienten den primären Endpunkt der Studie. Es wurden 45 kardiale Todesfälle verzeichnet (22 Patienten erlitten einen plötzlichen Herztod, 12 Patienten verstarben an einem Re-Infarkt, 9 Patienten verstarben aufgrund einer Herzinsuffizienz, 2 Patienten verstarben unmittelbar nach einer Herzoperation). Schwerwiegende Rhythmusereignisse überlebten 9 Patienten (3 Patienten erlitten anhaltende Kammer tachykardien, bei 6 Patienten war mindestens eine adäquate ICD- Interventionen aufgezeichnet worden).

Weitere 28 Patienten verstarben aufgrund nicht-kardialer Erkrankungen (16 Patienten an einem Karzinom, 3 Patienten an einer inneren Blutung, 2 Patienten an einer Pneumonie, 2 Patienten begingen Suizid, jeweils ein Patient verstarb an einem Apoplex, einer Lungenembolie, einer Sepsis oder im Rahmen einer nicht-kardialen Operation. In einem Fall war die exakte Todesursache nicht zu ermitteln).

### **5.1 Assoziation des Risikoscores mit dem Endpunkt**

1188 Patienten (88%) hatten zwischen 0 und 2 Scorepunkte. 153 Patienten (11,4%) erreichten eine Scorepunktzahl von  $\geq 3$  Punkten und wurden definitionsgemäß als Hochrisikopatienten betrachtet. Die Verteilung der Patienten in die einzelnen Scoregruppen sowie die aufgezeichneten Endpunkte sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

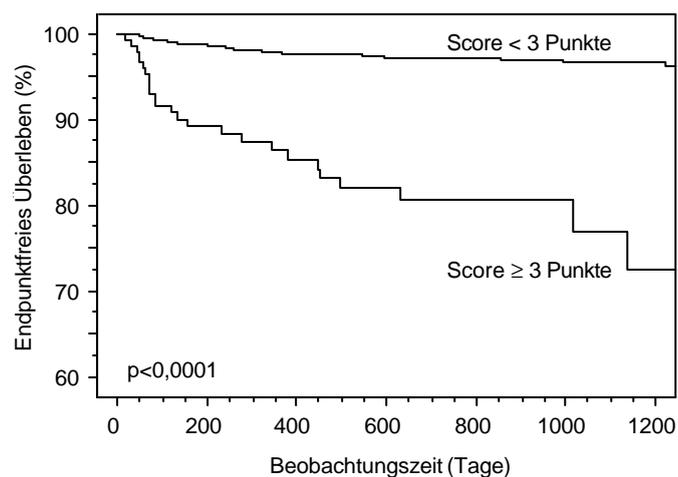
**Tabelle 3: Verteilung der Patienten in die Scoregruppen mit Anzahl und Anteil in % der erreichten Endpunkte**

Scorepunkte	Patienten	Endpunkte	n% mit Endpunkt
0	673	10	1,5%
1	403	15	3,7%
2	112	4	3,6%
3	97	9	9,3%
4	48	14	29,2%
5	8	2	25,0%
$\Sigma$	1341	54	4,03%

Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, hatten signifikant ( $p < 0,0001$ ) höhere Scorepunktzahlen (Tabelle 3).

In der Hochrisikogruppe mit  $\geq 3$  Punkten erreichten 25 Patienten den Endpunkt der Studie (20 kardiale Todesfälle, 5 adäquate Interventionen des Defibrillators). Dies entspricht 46,3% der insgesamt verzeichneten Endpunkte.

Die Abbildung 1 zeigt die Kaplan-Meier Kurven der Patienten mit einem Risikoscore  $< 3$  Punkten versus Patienten mit einem Risikoscore  $\geq 3$  Punkten.



**Abbildung 1: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeiten der Hochrisikogruppe (Score  $\geq 3$  Punkte) und der Niedrigrisikogruppe (Score  $< 3$  Punkte)**

Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte eine hochsignifikante Assoziation ( $p < 0,0001$ ) des Risikoscores mit dem primären Endpunkt. Das relative Risiko für kardiale Ereignisse in der Hochrisikogruppe war 7,89 (4,6-13,5; 95% Konfidenzintervall), d. h. etwa 8fach höher als das Risiko der Niedrigrisikogruppe.

## 5.2 Prävalenz und Aussagekraft der Einzelparameter

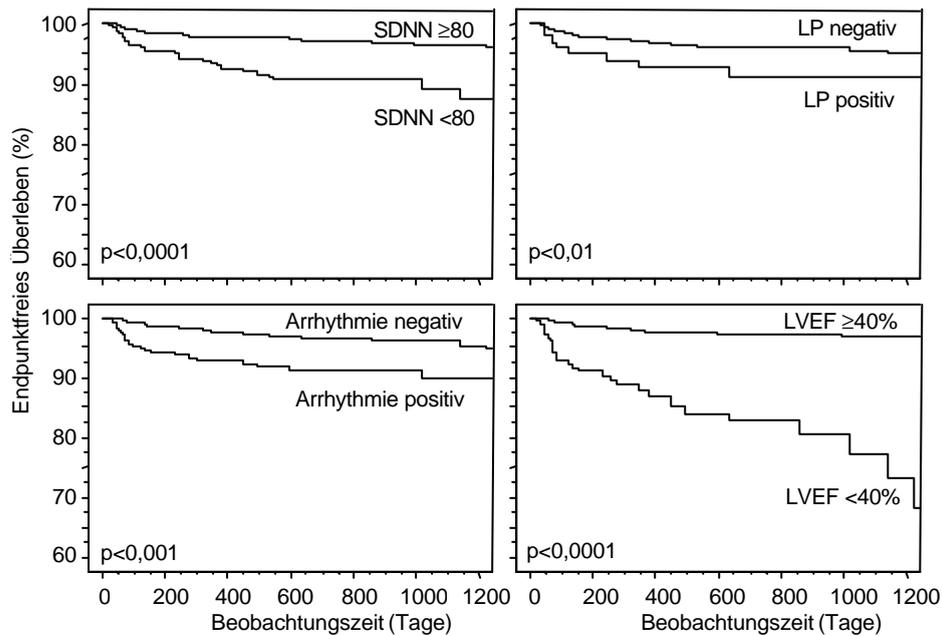
Um die Ausprägung der Einzelparameter in diesem optimal revascularisierten Patientenkollektiv zu prüfen und ihren Beitrag zu dem gebildeten Risikoscore darzustellen, wurde zunächst die Häufigkeit pathologischer Befunde der Einzelparametern untersucht. Arrhythmien, i.e. ventrikuläre Extrasystolen  $\geq 10/h$  und/oder Salven fanden sich bei 22% der Patienten. Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität ( $SDNN < 80$  ms) hatten 28% der Patienten, positive Spätpotentiale wurden bei 8% der Patienten aufgezeichnet und eine linksventrikuläre Auswurfraction  $< 40\%$  hatten 14% der Patienten. Patienten, die den Endpunkt erreichten, hatten signifikant häufiger pathologische Befunde (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Prävalenz der Einzelparameter und erreichte Endpunkte in Absolut- und Prozentzahlen mit Signifikanzniveau**

Einzelparameter	n ohne Endpunkt	n mit Endpunkt	n% mit Endpunkt	p Wert
LVEF $\geq 40\%$	1125	26	2,3%	$< 0,0001$
LVEF $< 40\%$	162	28	17,3%	
SDNN $\geq 80$ ms	939	25	2,7%	$< 0,0001$
SDNN $< 80$ ms	347	29	8,4%	
Arrhythmie neg.	1021	31	3,0%	$< 0,001$
Arrhythmie pos.	266	23	8,6%	
Spätpotential neg. *	915	31	3,4%	$< 0,05$
Spätpotential pos. *	97	8	8,2%	

\*Das Signalmittelungs-EKG konnte aus technischen Gründen nur bei 1051 Patienten beurteilt werden.  
LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction, SDNN = standard deviation of normal to normal intervall

Die Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Patientensubgruppen aufgeteilt nach normalen und pathologischen Befunden der Einzelparameter (Herzfrequenzvariabilität, Spätpotentiale, Arrhythmien, linksventrikuläre Auswurffraktion)



**Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Patientensubgruppen oberhalb und unterhalb der Cut-off-Werte**

In der univariaten Cox Regressionsanalyse zeigten alle Einzelparameter eine signifikante Assoziation mit dem primären Endpunkt (Tabelle 5). Die stärkste Assoziation fand sich für die eingeschränkte linksventrikuläre Auswurffraktion  $< 40\%$ .

**Tabelle 5: Relatives Risiko der Einzelparameter in der univariaten Cox Regressionsanalyse mit Signifikanzniveau (= p-Wert)**

Risikoparameter	Relatives Risiko (95% CI)	p-Wert
SDNN $< 80$ ms	3,3 (1,9-5,6)	$< 0,0001$
Spätpotential positiv	2,3 (1,0-5,0)	0,039
Arrhythmie	2,6 (1,5-4,5)	$< 0,0001$
LVEF $< 40\%$	7,6 (4,5-13,4)	$< 0,0001$

LVEF = linksventrikuläre Auswurffraktion, SDNN = standard deviation of normal to normal intervall

Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der multivariaten Cox-Regressionsanalyse. Es blieben von den vier Einzelparametern drei als unabhängige Parameter im Modell. Dies sind die linksventrikuläre Auswurfraction ( $p < 0,0001$ ), die Herzfrequenzvariabilität ( $p = 0,012$ ) und die ventrikulären Arrhythmien ( $p = 0,021$ ). Dagegen enthielten positive Spätpotentiale keine additive Information und setzten sich in der multivariaten Analyse nicht durch.

Die linksventrikuläre Auswurfraction war sowohl als Einzelparameter als auch in der multivariaten Analyse am stärksten mit dem Endpunkt assoziiert.

**Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Cox Regressionsanalyse mit  $\beta$ -Koeffizient, relativem Risiko und Signifikanzniveau**

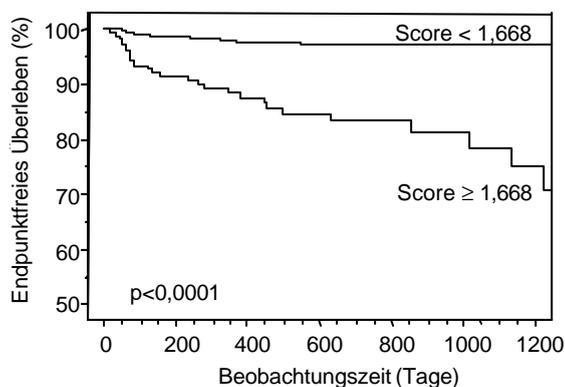
Risikoparameter	$\beta$ -Koeffizient	Relatives Risiko (95% CI)	p-Wert
Arrhythmie	0,650	1,9 (1,1 – 3,3)	0,021
SDNN <80ms	0,724	2,0 (1,2 – 3,6)	0,012
LVEF <40%	1,668	5,3 (3,0 – 9,4)	<0,0001

LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction, SDNN = standard deviation of normal to normal intervall

### 5.3 Retrospektive Optimierung des Modells

Der  $\beta$ -Koeffizient der linksventrikulären Auswurfraction (und damit die Assoziation mit dem primären Endpunkt der Studie) war mehr als doppelt so hoch, wie die  $\beta$ -Koeffizienten der anderen Parameter (siehe Tabelle 6).

Verwendet man anstelle der vordefinierten Scorepunkte 0, 1 und 2 die jeweiligen  $\beta$ -Koeffizienten, kann man den Risikoscore optimieren. In diesem optimierten Modell wird eine linksventrikuläre Auswurfraction  $<40\%$  mit 1,668 Punkten bewertet, eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität mit 0,724 Punkten und der Nachweis von Arrhythmien mit 0,65 Punkten. Aus den möglichen Kombinationen ergeben sich daraus acht Risikogruppen mit Risikoscores von 0 bis 3,042. Der optimale Cut-off-Wert des optimierten Modells lag bei 1,668 (maximale log-rank Statistik). Die Abbildung 3 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientensubgruppen aufgeteilt nach dem optimierten Modell (Score  $< 1,668$  versus Score  $\geq 1,668$ )



**Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patientensubgruppen aufgeteilt nach dem optimierten Score (Score  $< 1,668$  versus Score  $\geq 1,668$ )**

In der Hochrisikogruppe mit einem Score  $\geq 1,668$  Punkten befinden sich 190 Patienten, von denen 28 Patienten den Endpunkt erreichten. Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigt ein 7,6fach erhöhtes Risiko (4,5-13,0; 95% Konfidenz-

intervall), für die Patientengruppe mit einem Score  $\geq 1,668$  Punkten gegenüber der Patientengruppe mit einem Score  $< 1,668$  Punkten ( $p < 0,0001$ ).

#### 5.4 Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert

Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Voraussagekraft und Sensitivität, sowie Spezifität und negativen prädiktiven Wert der Einzelparameter, des prospektiv getesteten Modells sowie des mittels Cox-Regression optimierten Modells.

Die Sensitivität des prospektiv getesteten Modells betrug 46,3% bei einem positiven prädiktiven Wert von 16,3%. Die Sensitivität des optimierten Modells betrug 51,9% bei einem positiven prädiktiven Wert von 14,7%. Die Sensitivität und der positive prädiktive Wert der linksventrikulären Auswurfraction als einzigem Risikoprädiktor war identisch mit den Zahlen des optimierten Modells. Die anderen Einzelparameter (Herzfrequenzvariabilität, Arrhythmiehäufigkeit und Spätpotentiale) lieferten positive prädiktive Werte um 8% bei Sensitivitäten zwischen 20% und 42%.

**Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität positiver und negativer prädiktiver Wert des prospektiv getesteten Modells, der Einzelparameter sowie des optimierten Modells**

	n	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
Prospektives Modell <3 Punkte vs. $\geq 3$ Punkte	153/1188	46,3	90,0	16,3	97,6
Einzelparameter					
LVEF $\geq 40$ vs <40%	190/1151	51,9	87,4	14,7	97,7
Arrhythmie + vs -	289/1052	42,6	79,3	8,0	97,1
SDNN <80 vs $\geq 80$	376/976	28,1	73,0	7,7	97,4
Spätpotential +vs-	105/946	20,5	79,5	7,6	96,7
Optimiertes Modell <1,668 vs. $\geq 1,668$	190/1151	51,9	87,4	14,7	97,7

PpW = positiver prädiktiver Wert, npW = negativer prädiktiver Wert, LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction, SDNN = Standard deviation of normal to normal intervall,

## 6 Diskussion

Die Entwicklung implantierbarer Defibrillatoren veränderte die Therapieoptionen von Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien. Mehrere Multicenterstudien haben gezeigt, dass die Mortalität in ausgewählten Risikogruppen durch diese Therapie signifikant gesenkt werden konnte. Das Hauptproblem ist jedoch die rechtzeitige und sichere Erkennung der gefährdeten Patienten, die von einer prophylaktischen ICD-Implantation profitieren können.

Mehrere Befundmuster sind mit einem höheren Risiko zu versterben verbunden (eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfraction, eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, häufige und komplexe ventrikuläre Arrhythmien, Spätspotentiale im signalgemittelten EKG). Als Risikoindikatoren sind sie jedoch wegen ihrer niedrigen Sensitivität und ihrer geringen positiven prädiktiven Werte nur bedingt geeignet.

In den letzten Jahren hat sich die Prognose von Postinfarktpatienten durch Einführung der thrombolytischen Therapie (3), der Katheterintervention im akuten Infarkt (20) und der adjuvanten medikamentösen Therapie mit  $\beta$ -Blockern(10;17;37), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern(5;8), Cholesterin-Synthese-Hemmern(6;32) und Aspirin (4) entscheidend verbessert. Durch die niedrigere Mortalität dieser Patienten wird die Erkennung der Risikopatienten und die Entwicklung von Parametern mit hohem prädiktivem Wert erschwert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die prospektive Validierung einer Kombination von vier Risikoparametern in einem Risikoscore. Bei den Patienten des untersuchten Kollektivs wurde in über 90% das Infarktgefäß mittels Katheterintervention wiedereröffnet und fast alle Patienten erhielten eine konsequente medikamentöse Begleittherapie mit  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern, CSE-Hemmern und Aspirin.

Bei den in dieser Studie verwendeten Parametern zur Risikostratifizierung handelte es sich um die linksventrikuläre Auswurfraction, die Herzfrequenzvariabilität, Anzahl und Komplexität spontaner Arrhythmien im 24-Stunden Langzeit-EKG und Spätpotentiale. Alle Parameter wurden anhand vordefinierter Cut-off-Punkte dichotomisiert. Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, häufige spontane Arrhythmien und positive Spätpotentiale gingen mit jeweils einem Scorepunkt in die Bewertung ein. Eine linksventrikuläre Auswurfraction unter 40% wurde mit zwei Scorepunkten bewertet. Maximal konnten also fünf Scorepunkte erreicht werden. Der cut-off Wert für den Risikoscore wurde prospektiv festgelegt. Patienten mit einer Scorepunktzahl von  $\geq 3$  Punkten wurden der Hochrisikogruppe zugeordnet. Der primäre Endpunkt war die Summe aus kardialen Todesfällen und schweren Rhythmusereignissen.

Insgesamt erreichten im mittleren Beobachtungszeitraum von 563 Tagen 54 Patienten den primären Endpunkt (4,0%). Diese geringe Mortalitäts- und Rhythmuskomplikationsrate ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass annähernd alle Patienten optimal revaskularisiert und medikamentös therapiert wurden. Trotz dieser geringen Rate an Endpunkten war es mit dem prospektiv getesteten Risikoscore möglich, eine kleine Untergruppe (11,4%) mit einer Ereignisrate von 16,3% von einer großen Gruppe von Patienten (88,4%) mit einer Ereignisrate von nur 2,4% abzugrenzen. Das relative Risiko der Hochrisikogruppe war 7,8.

Um den Beitrag der einzelnen Risikoparameter zu dem Risikoscore zu analysieren, wurden uni- und multivariate Cox Regressionsanalysen durchgeführt. Alle am Risikoscore beteiligten Einzelparameter waren univariat signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. In der multivariaten Analyse blieben nur drei Parameter mit additiver, unabhängiger Information bestehen: die Arrhythmien, die eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität und die linksventrikuläre Auswurfraction. Eine mit  $<40\%$  eingeschränkte Auswurfraction war am stärksten mit dem Endpunkt assoziiert, so

hatten Patienten mit einer Auswurffraktion <40% ein achtfach erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zu Patienten mit einer Auswurffraktion  $\geq$ 40%. Die annähernd gleichen relativen Risiken des Risikoscores und der linksventrikulären Auswurffraktion als Einzelparameter lassen darauf schließen, dass der Risikoscore hauptsächlich durch die linksventrikuläre Auswurffraktion bestimmt wurde. Die multivariate Analyse zeigte zwar einen statistisch signifikanten zusätzlichen Einfluss der Arrhythmiehäufigkeit und der eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität, der jedoch klinisch kaum ins Gewicht fiel. Mit der Kombination der Einzelparameter erzielte man einen geringen Zugewinn an positivem prädiktiven Wert (Risikoscore 16,3% vs. linksventrikuläre Auswurffraktion 14,7%) bei geringem Verlust an Sensitivität (Risikoscore 46,3% vs. LVEF 51,9%). Auch nach Optimierung des Risikoscores mittels  $\beta$ -Koeffizienten der Cox-Regressionsanalyse konnten keine besseren Werte erzielt werden, da die Gewichtung der Einzelparameter in dem vordefinierten Protokoll den beobachteten  $\beta$ -Werten nahe kam.

## **6.1 Interpretation des Ergebnisses**

Der in dieser Arbeit getestete Risikoscore hatte eine Sensitivität von 46% und einen positiven prädiktiven Wert von 16%. Dieser positive prädiktive Wert reicht nicht aus, um eine unmittelbare therapeutische Konsequenz im Sinne einer Implantation eines Defibrillators zu ziehen, aber als Vorselektion zu einer invasiven Rhythmusdiagnostik ist das getestete Verfahren bei einer Sensitivität von 46% gut geeignet.

Die Analyse der Einzelparameter zeigte, dass die linksventrikuläre Auswurffraktion (bei einem Cut-off-Wert von 40%) ähnlich sensitiv und prädiktiv war wie das untersuchte Scoremodell. Die additive Information der anderen Parameter erwies sich als marginal und rechtfertigte nicht den mit ihrer Erhebung verbundenen klinischen Aufwand.

## **7 Zusammenfassung**

Nach einem zuvor festgelegten Protokoll wurde in dieser Studie erstmals für 1341 Postinfarktpatienten eine prospektive Risikostratifizierung mit einer Kombination aus nichtinvasiv erhobenen Befunden erstellt. Nach der Bewertung von EKG-Parametern und der Quantifizierung der linksventrikulären Auswurffraktion wurden mittels eines zuvor festgelegten Risikoscores 11,4% der Patienten einer Hochrisikogruppe zugeordnet. Als primärer Endpunkt waren kardialer Tod oder lebensbedrohliches Rhythmusereignis festgelegt worden. Die Beobachtungsdauer aller Patienten lag im Mittel bei 539 Tagen.

Es bestand eine signifikante Assoziation zwischen dem Risikoscore und dem primären Endpunkt der Studie. Die Stratifizierung ermöglichte die Identifizierung einer großen Gruppe von Postinfarktpatienten mit einem relativ geringen Risiko sowie eines kleinen besonders gefährdeten Kollektivs.

Bei genauerer Analyse des Beitrags der einzelnen Risikoindikatoren zeigte sich, dass sich ein fast identisches Ergebnis bei alleiniger Analyse der linksventrikulären Auswurffraktion erreichen lässt. Die additive Information der anderen Parameter erwies sich als marginal und rechtfertigte nicht den mit ihrer Erhebung verbundenen klinischen Aufwand.

## 8 **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1: Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeiten der Hochrisikogruppe (Score $\geq$ 3 Punkte) und der Niedrigrisikogruppe (Score $<$ 3 Punkte) .....	13
Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Patientensubgruppen oberhalb und unterhalb der Cut-off-Werte .....	15
Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patientensubgruppen auf geteilt nach dem optimierten Score (Score $<$ 1,668 versus Score $\geq$ 1,668) .....	17
Tabelle 1: Übersicht: Risikoparameter mit Cut-off-Werten und Scorepunkten .....	6
Tabelle 2: Klinische Daten der Studienpatienten.....	8
Tabelle 3: Verteilung der Patienten in die Scoregruppen mit Anzahl und Anteil in % der erreichten Endpunkte.....	13
Tabelle 4: Prävalenz der Einzelparameter und erreichte Endpunkte in Absolut- und Prozentzahlen mit Signifikanzniveau.....	14
Tabelle 5: Relatives Risiko der Einzelparameter in der univariaten Cox Regressionsanalyse mit Signifikanzniveau (= p-Wert) .....	15
Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Cox Regressionsanalyse mit $\beta$ -Koeffizient, relativem Risiko und Signifikanzniveau .....	16
Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität positiver und negativer prädiktiver Wert des prospektiv getesteten Modells, der Einzelparameter sowie des optimierten Modells .....	18

## 9 Literaturverzeichnis

1. Multicenter Postinfarctions Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 309 (1983) 331-336.
2. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 309 (1983) 331-336.
3. Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 2 (1987) 871-874.
4. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group [see comments]. *Lancet.* 2 (1988) 349-360.
5. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico [see comments]. *Lancet.* 343 (1994) 1115-1122.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 344 (1994) 1383-1389.
7. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID)--rationale, design, and methods. *Am-J-Cardiol.* 75 (1995) 470-475.
8. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group [see comments]. *Lancet.* 345 (1995) 669-685.
9. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators [see comments]. *N-Engl-J-Med.* 337 (1997) 1576-1583.
10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial [see comments]. *Lancet.* 353 (1999) 9-13.

11. Bigger, Jt, Jr., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Kleiger, R. E., Rottman, J. N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 85 (1992) 164-171.
12. Bigger, Jt Jr, Fleiss, J. L., Kleiger, R., Miller, J. P., Rolnitzky, L. M. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 69 (1984) 250-258.
13. Bigger, J. T., Jr., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Kleiger, R. E., Rottman, J. N. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 69 (1992) 891-898.
14. Buxton, A. E., Lee, K. L., Fisher, J. D., Josephson, M. E., Prystowsky, E. N., Hafley, G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 341 (1999) 1882-1890.
15. Camm, A. J., Julian, D., Janse, G., Munoz, A., Schwartz, P., Simon, P., Frangin, G. The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). EMIAT Investigators. *Am-J-Cardiol*. 72 (1993) 95f-98f.
16. Copie, X., Hnatkova, K., Staunton, A., Fei, L., Camm, A. J., Malik, M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 27 (1996) 270-276.
17. Dargie, H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 357 (2001) 1385-1390.
18. Farrell, T. G., Bashir, Y., Cripps, T., Malik, M., Poloniecki, J., Bennett, E. D., Ward, D. E., Camm, A. J. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 18 (1991) 687-697.
19. Gomes, J. A., Winters, S. L., Stewart, D., Horowitz, S., Milner, M., Barreca, P. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction: based on signal-averaged electrocardiogram, radio nuclide ejection fraction and Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 10 (1987) 349-357.

20. Hohnloser, S. H., Franck, P., Klingenheben, T., Zabel, M., Just, H. Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. A prospective trial. *Circulation*. 90 (1994) 1747-1756.
21. Hohnloser, S. H., Klingenheben, T., Zabel, M., Schopperl, M., Mauss, O. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol*. 33 (1999) 1895-1902.
22. Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, Jt Jr, Moss, A. J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 59 (1987) 256-262.
23. La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Jr., Marcus, F. I., Mortara, A., Schwartz, P. J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators [see comments]. *Lancet*. 351 (1998) 478-484.
24. Maggioni, A. P., Zuanetti, G., Franzosi, M. G., Rovelli, F., Santoro, E., Staszewsky, L., Tavazzi, L., Tognoni, G. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results [see comments]. *Circulation*. 87 (1993) 312-322.
25. Marcus, F. I., Cobb, L. A., Edwards, J. E., Kuller, L., Moss, A. J., Bigger, J. T., Jr., Fleiss, J. L., Rolnitzky, L., Serokman, R. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 61 (1988) 8-15.
26. McClements, B. M., Adgey, A. A. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol*. 21 (1993) 1419-1427.
27. Moss, A. J., Davis, H. T., DeCamilla, J., Bayer, L. W. Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation*. 60 (1979) 998-1003.

28. Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S., Daubert, J. P., Higgins, S. L., Klein, H., Levine, J. H., Saksena, S., Waldo, A. L., Wilber, D., Brown, M. W., Heo, M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators [see comments]. *N-Engl-J-Med.* 335 (1996) 1933-1940.
29. Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J., Klein, H., Wilber, D. J., Cannom, D. S., Daubert, J. P., Higgins, S. L., Brown, M. W., Andrews, M. L. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 346 (2002) 877-883.
30. Pedretti, R., Etro, M. D., Laporta, A., Braga, S. S., Caru, B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 71 (1993) 1131-1141.
31. Ruberman, W., Weinblatt, E., Goldberg, J. D., Frank, C. W., Chaudhary, B. S., Shapiro, S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation.* 64 (1981) 297-305.
32. Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., Brown, L., Warnica, J. W., Arnold, J. M., Wun, C. C., Davis, B. R., Braunwald, E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N-Engl-J-Med.* 335 (1996) 1001-1009.
33. Siebels, J., Kuck, K. H. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J.* 127 (1994) 1139-1144.
34. Simson, M. B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation.* 64 (1981) 235-242.
35. Simson, M. B. Noninvasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Signal-averaged electrocardiography. *Circulation.* 85 (1992) 1145-151.
36. Statters, D. J., Malik, M., Redwood, S., Hnatkova, K., Staunton, A., Camm, A. J. Use of ventricular premature complexes for risk stratification after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am-J-Cardiol.* 77 (1996) 133-138.

37. Yusuf, S.,Peto, R.,Lewis, J.,Collins, R.,Sleight, P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 27 (1985) 335-371.

## 10 Lebenslauf

### Eva Weishappel-Ketisch

18. September 1957 geboren in München als Tochter des Schauspielers Gustl Weishappel und der Sekretärin Lydia Weishappel, geb. Schwarz
- 1963 – 1967 Grundschule in Gräfelfing bei München
- 1967 – 1976 Kurt-Huber-Gymnasium in Gräfelfing, Abitur Mai 1976
- 1977 – 1979 Kaufmännische Lehre als Buchhändlerin bei Bücher Kaiser, München, Abschluss mit Kaufmannsgehilfenbrief
- 1979 – 1982 Tätigkeit als Buchhändlerin bei Bücherstube Pollner (Planegg), zuletzt als Filialleitung
- 1983 Eheschließung
- 1983 – 1993 keine berufliche Tätigkeit, Geburt von sieben Kindern
- 1993 – 1999 Medizinstudium, zunächst an der LMU (Vorklinik), anschließend an der TU für den klinischen Studienabschnitt
- 1995 – 1999 Famulaturen in Gynäkologie, Chirurgie, Anästhesie und Allgemeinmedizin
- Sept.- Dez. 1999 Beginn der AiP-Zeit in der Psychiatrischen Klinik der Technischen Universität München, Mitarbeit in einem Forschungsprojekt im Rahmen der Demenzforschung

Febr. 2000 – April 2001	Fortsetzung und Beendigung der AiP-Zeit im Bezirkskrankenhaus Haar, Abteilung Gerontopsychiatrie I
Ab April 2001	Übernahme in die Assistenzarztzeit

## **11 Dankvermerk**

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Georg Schmidt für die Überlassung der Themas und die konstruktive Betreuung. Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Zentrum für nichtlineare Dynamik in der Kardiologie, Frau Dr. Petra Barthel und Herrn Raphael Schneider bedanken, ohne deren geduldige Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.