



Technische Universität München

I. Medizinische Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie

Direktor: Prof. Dr. K. - L. Laugwitz

Deceleration Runs – eine Methode
zur Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt

Nadine Ernestine Junk

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

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. G. Schmidt
2. Prof. Dr. K. - L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 26.07.2016 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 18.10.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Patienten	3
3. Methoden.....	5
3.1. Aufzeichnung und Auswertung der Langzeit-EKGs.....	5
3.2. Berechnung der Deceleration runs (DRs)	5
3.3. Berechnung der Standard deviation of normal-to-normal RR-intervals	7
3.4. Berechnung der linksventrikulären Auswurfraction.....	7
3.5. Statistische Methoden	7
4. Ergebnisse	9
4.1. Verteilung und Häufigkeit der Deceleration Runs	9
4.2. Receiver-Operator Characteristics (ROC)	10
4.3. Uni- und multivariate Cox-Regressionsmodelle	12
4.4. Modell zur Risikostratifizierung	14
4.5. Unabhängigkeit von bekannten Risikoindikatoren	19
5. Validierung des CART-Modells aus DR2, DR4 und DR8 zur Risikostratifizierung	22
5.1. Unabhängigkeit von bekannten Risikoindikatoren	27
6. Diskussion	30
6.1. Physiologische Grundlagen.....	30
6.1.1. Entstehung der Herzfrequenz	30
6.1.2. Physiologische Korrelate der Deceleration	31
6.2. Veränderungen des autonomen Nervensystems nach Myokardinfarkt.....	32
6.3. Limitationen	32
6.4. Klinische Implikationen	32
7. Zusammenfassung	34
Literaturverzeichnis.....	35
Publikation	39

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Identifizierung von DRs verschiedener Länge in einer EKG-Sequenz	5
Abbildung 2: Deceleration Runs von 1 (oben) bis 10 (unten)	6
Abbildung 3: Deceleration Run über 4 konsekutive RR-Intervalle	7
Abbildung 4: Prozentuales Auftreten von DRs unterschiedlicher Länge im Entwicklungskollektiv	9
Abbildung 5: Receiver-Operator-Kurven aller DRn	10
Abbildung 6: AUC-Werte von SDNN und allen DRn	11
Abbildung 7: Bestimmung des optimalen cut-off Werts mittels Maximum log rank statistics exemplarisch für DR2.	13
Abbildung 8: Klassifizierungsbaum mit Knotenpunkten DR2, DR4 und DR8	15
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtmortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Entwicklungskollektiv	16
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven der kardialen Mortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Entwicklungskollektiv	17
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der sudden cardiac death Mortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Entwicklungskollektiv	18
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtmortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Validierungskollektiv	23
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven der kardialen Mortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Validierungskollektiv	25
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven des plötzlichen Herztodes in den durch das CART- Modell entwickelten Risikogruppen im Validierungskollektiv	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Patientencharakteristik von ISAR-I und ISAR-II.....	4
Tabelle 2: AUC-Werte der DR ₁₋₁₀	11
Tabelle 3: Relative Anzahl aller Deceleration Runs und die Ergebnisse der univariaten Cox- Regressionsanalyse.....	12
Tabelle 4: Cut-off-Werte und Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse der dichotomisierten DRn	14
Tabelle 5: Kaplan-Meier-Statistik des Entwicklungskollektivs nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt Gesamtmortalität	15
Tabelle 6: Kaplan-Meier-Statistik des Entwicklungskollektivs nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt kardiale Mortalität	18
Tabelle 7: Kaplan-Meier-Statistik des Entwicklungskollektivs nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt plötzlicher Herztod	19
Tabelle 8: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt Gesamtmortalität	19
Tabelle 9: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt kardiale Mortalität.....	20
Tabelle 10: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt plötzlicher Herztod.....	21
Tabelle 11: Kaplan-Meier-Statistik des Validierungskollektivs nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt Gesamtmortalität	24
Tabelle 12: Kaplan-Meier-Statistik der Validierungsgruppe nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt kardiale Mortalität	25
Tabelle 13: Kaplan-Meier-Statistik der Validierungsgruppe nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt plötzlicher Herztod	27
Tabelle 14: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt Gesamtmortalität	27
Tabelle 15: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt kardiale Mortalität.....	28
Tabelle 16: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt plötzlicher Herztod.....	29

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AR	Acceleration Run
AUC	area under the curve
CART	Classification and Regression Tree
CD	count of deceleration
DC	Deceration Capacity
DR	Deceleration Run
EKG, LZ-EKG	Elektrokardiogramm, Langzeit-Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
h	Stunde/Stunden
HRT	heart rate turbulence
HRV	heart rate variability
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
IQR	interquartile range
ISAR	Improved Stratification of Autonomic Regulation-Studie
KI	Koinfidenzintervall
LVEF, EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Ejektionsfraktion
m	männlich
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
ms	Millisekunden
MI	Myokardinfarkt
n	Grundgesamtheit, Stichprobe
p	Signifikanz
PRSA	Phase-Rectified Signal Averaging
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie.
ROC	receiver operator characteristic curve
RRI	Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden QRS-Komplexen im EKG
SDNN	Standard deviation of normal-to-normal RR-intervals
w	weiblich

1. Einleitung und Fragestellung

1. Einleitung und Fragestellung

Der plötzliche Herztod ist weltweit eine der führenden kardialen Todesursachen. Es ist bekannt, dass besonders Patienten mit einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter erhöhtem Risiko stehen, einen plötzlichen Herztod zu erleiden.

2002 zeigte die Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT II) – Studie (Moss et al., 2002), dass durch die prophylaktische Implantation eines Cardioverter - Defibrillators (ICD) bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion (LVEF) das Auftreten des plötzlichen Herztodes nach einem Myokardinfarkt (MI) vermindert und so die Überlebensrate erhöht wird. In den Richtlinien des American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) von 2006 wurde eine $LVEF \leq 30\%$ als das maßgebende Kriterium für eine Implantation festgesetzt (Zipes et al., 2006).

Allerdings hat u. a. die Improved Stratification of Autonomic Regulation (ISAR-Risk) - Studie (Bauer et al., 2009) gezeigt, dass ein wesentlicher Teil von Patienten nach MI auch mit einer $LVEF \geq 30\%$ ein hohes Risiko hat zu sterben, jedoch von der empfohlenen Therapie ausgeschlossen ist.

Daher forschen weltweit wissenschaftliche Arbeitsgruppen nach sensitiveren Parametern, die den bisherigen Goldstandard, die LVEF, ersetzen oder in ihrer Aussagekraft verbessern. Das Ziel dieser Forschungen ist, das Risiko von Patienten nach MI genauer zu prognostizieren und gegebenenfalls die Indikation für eine Implantation zu stellen (Al-Khatib et al., 2007, Barthel et al., 2011, Guzik et al., 2011).

Einige der Parameter der Risikoprädiktion basieren auf der Elektrokardiografie und viele charakterisieren den autonomen Status. Mit der Untersuchung des autonomen Nervensystems ergeben sich neue Möglichkeiten.

Ein bereits bekannter und in seiner Aussagekraft sehr starker Parameter ist die Deceleration Capacity (DC) (Bauer et al., 2006). Sie besteht aus einer integralen Messung aller sich verlangsamenden Oszillationen im Elektrokardiogramm (EKG), die über 24 Stunden beobachtet werden. Die Berechnung der DC beruht auf einem neuen Algorithmus der Signalverarbeitung von nicht-stationären biologischen Signalen (Phase Rectified Signal Averaging; PRSA) (Kantelhardt et al., 2007).

Die hohe Aussagekraft der DC zeigt, wie wichtig die Fähigkeit der kardialen autonomen Modulation ist, die Herzfrequenz von Schlag zu Schlag zu verlangsamen und diesen Verlangsamungsprozess aufrecht zu erhalten.

Analysen von physiologischen Zeitfolgen, wie die Zeitfolgen von RR-Intervallen (RRIs), zeigten in vorangegangenen Studien unterschiedliche Eigenschaften der Herzfrequenz zwischen Gesunden und Patienten (Cysarz et al., 2011). Um diese weiter zu untersuchen, wandte man die Theorie der symbolischen Dynamik an. Diese ist ein Zweig der Theorie dynamischer Systeme, in dem Methoden der Formalen Sprachen (Grammatiktheorie, Automatentheorie, Komplexitätstheorie) und der Theorie Stochastischer Prozesse zur Anwendung kommen (Piskorski et al., 2007). Mit dieser Art der Analyse konnte dargestellt werden, dass der Herzschlag bei Gesunden zahlreiche reguläre binäre Sequenzen enthält,

1. Einleitung und Fragestellung

gezeigt durch Episoden von Beschleunigung oder Verlangsamung (sog. runs of acceleration oder deceleration) (Piskorski et al., 2011).

Aus dieser Erkenntnis wurde dem Konzept der DC folgend der neue Parameter entwickelt, der in dieser Arbeit beschrieben wird.

Initial werden alle Episoden der Herzfrequenz herausgefiltert, bei denen sich die Herzfrequenz kontinuierlich verlangsamt. Je nachdem, wie viele Schläge diese Verlangsamung anhält, ergeben sich unterschiedliche Längen dieser Verlangsamungs-Episoden. Diese werden auf die Gesamtzahl aller RRIs im Sinusrhythmus bezogen, es ergibt sich für jede Länge eine relative Anzahl, die sog. Deceleration Runs (DRs).

Diese Methode wurde in einer Kohorte von 1455 Überlebenden eines MI (ISAR I) entwickelt (Barthel et al., 2003), ein Risikomodell definiert und in einer unabhängigen Kohorte von 946 Überlebenden (ISAR II) (Bauer et al., 2009) validiert.

2. Patienten

2. Patienten

Die Methode der Deceleration runs wurde an Patientendaten der ISAR Studie (Improved Stratification of Autonomic Regulation Study) entwickelt und validiert. (Barthel et al., 2011, Barthel et al., 2003, Bauer et al., 2009).

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie von Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt innerhalb der letzten vier Wochen erlitten haben und im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München oder im Deutschen Herzzentrum München behandelt wurden. 1455 Patienten, die zwischen Januar 1996 und Dezember 2000 in die Studie eingeschlossen wurden, bildeten das sogenannte „Entwicklungsgruppe“ an dem die Methode der Deceleration runs entwickelt wurde. Die Validierung der Methode erfolgte an den Daten von 946 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2001 bis März 2005 eingeschlossen wurden („Validierungsgruppe“).

Die Studien wurden von der lokalen Ethikkommission begutachtet und genehmigt.

Einschlusskriterien in die Studie waren ein akuter Myokardinfarkt innerhalb der letzten vier Wochen, Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre und Sinusrhythmus im Langzeit-EKG. Die Diagnose Myokardinfarkt wurde gestellt, wenn zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Brustschmerzen ≥ 20 Minuten,
- CK-Erhöhung über 200 U/L,
- CK-MB-Erhöhung über das Doppelte der Norm,
- ST-Segment-Erhöhung über 0,1 mV in zwei oder mehreren Extremitäten-Ableitungen oder über 0,2 mV in zwei oder mehreren Brustwand-Ableitungen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen sich aus sekundärprophylaktischen Gründen (anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder überlebte Reanimation) eine Indikation zur Implantation eines ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator) stellte.

Die Patienten wurden mindestens 24 Monate nachverfolgt. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität innerhalb von zwei Jahren, sekundäre Endpunkte waren kardiale Mortalität und plötzlicher Herztod in zwei Jahren.

Ein Überblick über die Patientencharakteristik des Entwicklungs- und des Validierungskollektivs wird in Tabelle 1 gegeben. Es zeigten sich signifikante Unterschiede beim Anteil der Frauen und der Häufigkeit von Zweitinfarkten, der LVEF und der maximalen Creatinkinase, der Interventions- und der medikamentösen Therapie, die am ehesten den unterschiedlichen Rekrutierungsperioden und der Weiterentwicklung der Behandlungsstrategien in diesem Zeitraum geschuldet sind.

2. Patienten

Tabelle 1: Übersicht über die Patientencharakteristik von ISAR-I und ISAR-II

	Entwicklungskollektiv (ISAR I)	Validierungskollektiv (ISAR-II)	p-Wert
n	1455	946	
Klinische Daten			
Alter, Jahre (IQR)	59 (51 - 67)	60 (51 - 67)	0,945
Frauen, n (%)	319 (20,7)	164 (17,3)	0,042
LVEF, % (IQR)	56 (46 – 63)	52 (44 – 60)	<0,001
CK _{max} , U/l (IQR)	1106 (564 – 2426)	1338 (640 – 2557)	0,015
Z.n.Myokardinfarkt,n (%)	211 (14,5)	85 (9,0)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	242 (16,6)	186 (19,7)	0,058
Hypertonus, n (%)	907 (62,3)	651 (68,8)	0,001
Nikotinabusus, n (%)	818 (56,2)	524 (55,4)	0,689
Therapie			
PCI, n (%)	1325 (91,1)	892 (94,3)	0,004
Thrombolyse, n (%)	57 (3,9)	5 (0,5)	<0,001
Bypass-OP, n (%)	34 (2,3)	5 (0,5)	0,001
Keine Intervention, n (%)	39 (2,7)	44 (4,7)	0,010
Medikation			
Aspirin, n (%)	1442 (99,1)	912 (96,4)	<0,001
β-Blocker-Therapie,n (%)	1359 (93,4)	902 (95,3)	0,047
ACE-Hemmer, n (%)	1306 (89,9)	878 (92,8)	0,011
Statine, n (%)	1227 (84,3)	880 (93,0)	<0,001
Diuretika, n (%)	549 (37,7)	410 (43,3)	0,006
Follow up, Jahre (IQR)	6,7 (5,3-8,0)	5,8 (3,7-6,7)	<0,001
2-Jahresmortalität, n (%)	70 (4,8)	39 (4,1)	0,372

Kontinuierliche Daten werden als Median und interquartile ranges dargestellt.

CK_{max} – Maximalwert der Creatinkinase in der Akutphase eines Myokardinfarkts, PTCA – perkutane transluminale koronare Angioplastie.

Quelle: eigene Darstellung

3. Methoden

3. Methoden

3.1. Aufzeichnung und Auswertung der Langzeit-EKGs

In beiden Studien erhielten die Teilnehmer beider Kohorten in der zweiten Woche nach dem akuten Myokardinfarkt ein 24-Stunden-Langzeit-EKG (24h-LZ-EKG). Die Aufzeichnung erfolgte mit einer zeitlichen Auflösung von 128 Hertz und Amplitude von 8 Bit. Es erfolgte eine automatische Analyse mit den Auswertsystemen Oxford Excel (Oxford Instruments, Abingdon, United Kingdom) oder Reynolds Pathfinder 700 (Reynolds Medical, Hertford, United Kingdom). Anschließend wurde die QRS-Identifikation und Klassifizierung der Schläge nochmals visuell kontrolliert und gegebenenfalls manuell korrigiert. Es wurde zwischen normalem Sinusrhythmus, ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen unterschieden.

3.2. Berechnung der Deceleration runs (DRs)

In den Langzeit-EKG-Aufzeichnungen werden alle konsekutiven RR-Intervalle von Sinusschlägen bestimmt. Jedes RRI in der Aufzeichnung wird mit nachfolgenden verglichen. Es werden alle Episoden gezählt, bei denen es zu n konsekutiven Verlängerungen der nachfolgenden RR-Intervalle kommt:

$$RRI_{i-1} \geq RRI_i < RRI_{i+1} < \dots < RRI_{i+n-1} < RRI_{i+n} \geq RRI_{i+n+1}$$

RRI_i ist das i te RR-Intervall in der Aufzeichnung.

Es spielt keine Rolle, wie lang die zeitliche Verlängerung ist, sondern lediglich, dass eine zeitliche Differenz besteht.

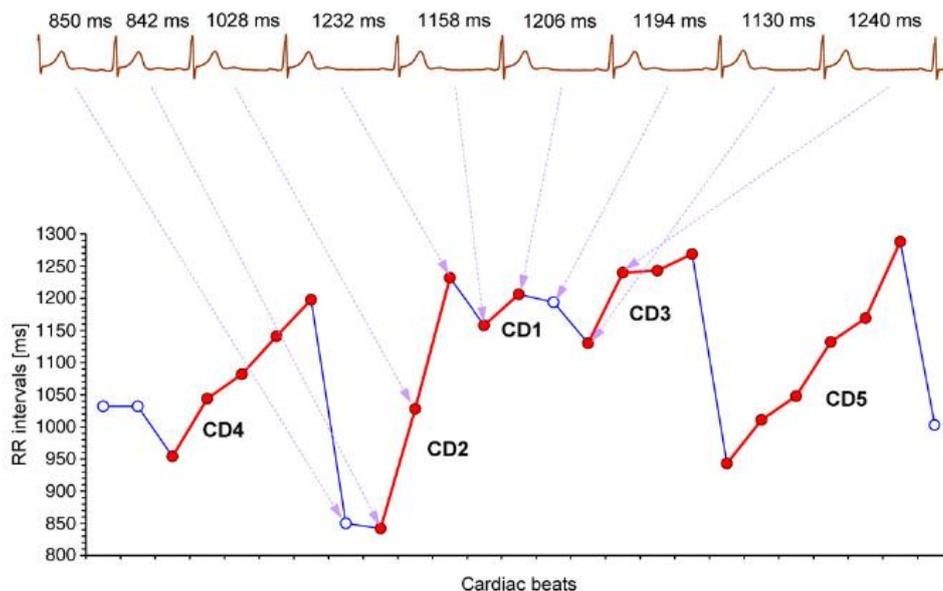


Abbildung 1: Identifizierung von DRs verschiedener Länge in einer EKG-Sequenz

Quelle: Guzik et al. 2011

3. Methoden

Diese fortlaufenden Verlängerungen eines RRI auf das Nächste werden gezählt. „n“ steht für die Anzahl kontinuierlicher Verlängerungen und kann Werte zwischen 1 und 10 annehmen (siehe Abbildung 4).

Für eine einmalige Verlängerung gilt somit folgendes:

$$RRI_{i-1} \geq RRI_i < RRI_{i+1} \geq RRI_{i+2}$$

Diese Periode kann durch ein RRI, das kürzer als ($RRI_{i+1} > RRI_{i+2}$) oder genauso lang ($RRI_{i+1} = RRI_{i+2}$) wie sein Vorgänger ist, unterbrochen werden. Andererseits kann es aber auch durch eine Extrasystole oder ein Artefakt zu einem Abbruch kommen.

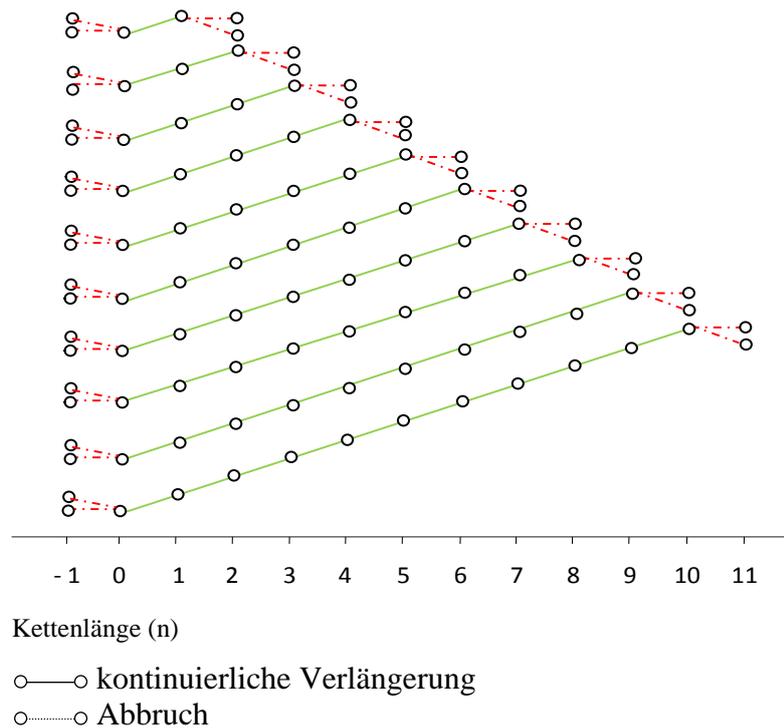


Abbildung 2: Deceleration Runs von 1 (oben) bis 10 (unten)

Quelle: eigene Darstellung

RRIs, die eine Verkürzung über 80% oder eine Verlängerung über 120% aufwiesen, wurden nicht berücksichtigt um supraventrikuläre Extrasystolen oder Schläge mit Reizleitungsstörungen auszuschließen.

Die Anzahl der Episoden der untersuchten Deceleration runs ($DR_1 - DR_{10}$) wurde in Relation zu der Gesamtzahl der RR-Intervalle im Sinusrhythmus gesetzt:

$$DR_n = CD_n / N$$

CD (count of deceleration) gibt an wie häufig die unterschiedlich n-langen DRs in einer Langzeit-EKG-Aufzeichnung vorkommen. N steht für die Gesamtzahl aller RR-Intervalle im Sinusrhythmus. Die Einheit der DR-Werte ist Prozent (%).

Abbildung 3 zeigt als Beispiel DR_4 , hier verlängern vier aufeinander folgenden RRIs. Zunächst verkürzt sich (gestrichelte Linie) das RRI (Kringel) auf das Nächste, dann folgt eine

3. Methoden

kontinuierliche Verlängerung (durchgezogene Linie) über vier RRIs. Zum Abbruch dieses Runs kommt es durch ein RRI, das kürzer ist als RR_{i+4} .

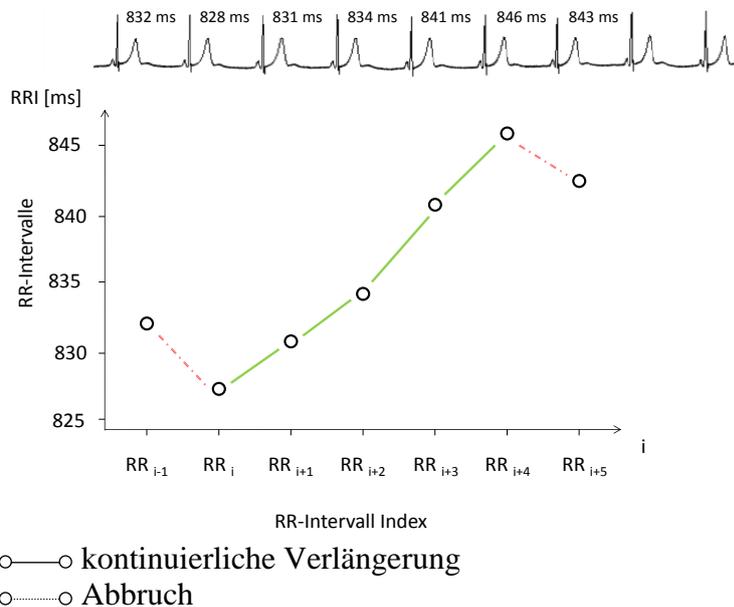


Abbildung 3: Deceleration Run über 4 konsekutive RR-Intervalle

Quelle: eigene Erstellung

3.3. Berechnung der Standard deviation of normal-to-normal RR-intervals

Standard deviation of normal-to-normal RR-intervals (SDNN), ein Standardparameter der Herzfrequenzvariabilität und ein globales Maß der autonomen Funktion, ist ein etablierter, lange bekannter Risikoprädiktor bei Patienten mit kardialen Erkrankungen (Camm et al., 1996). SDNN ist die Standardabweichung aller Sinusschläge in einem Langzeit-EKG und wurde bei allen Patienten berechnet. SDNN dient als Vergleichsparameter für die hier vorgestellte Methode der Risikostratifizierung mittels DRs, die nach unserer Hypothese ein spezifischeres Maß für die vagale Komponente der Herzfrequenzvariabilität sind. Es wurde ein vordefinierter, aus der Literatur bekannter cut-off-Wert von ≤ 70 ms verwendet.

3.4. Berechnung der linksventrikulären Auswurfraction

Der bisher einzige Risikoparameter, der als Entscheidungskriterium für eine prophylaktische ICD-Implantation herangezogen wird, ist eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF). Die LVEF wurde nach Simpson (Schulze et al., 1977) bei jedem Patienten bestimmt entweder aus der LV-Angiographie im Herzkatheter oder biplan mittels Echokardiographie. Es wurde ein vordefinierter, aus der Literatur bekannter cut-off-Wert der $LVEF \leq 35\%$ verwendet.

3.5. Statistische Methoden

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität innerhalb von 2 Jahren. Sekundäre Endpunkte waren die kardiale Moralität und der plötzliche Herztod in 2 Jahren.

Kontinuierliche Variablen wurden als Median und interquartile range (IQR), qualitative Variable in Anzahl und Prozent angegeben.

3. Methoden

Die Assoziation einer Variable mit dem Endpunkt wurde mit receiver operator characteristic curves (ROCs) und Kaplan-Meier survival curves (Kaplan et al., 1958) dargestellt. Für die ROCs werden Sensitivität gegen Spezifität aufgetragen, je größer die Fläche unterhalb der Kurve (Area under the curve; AUC) ist, desto geeigneter ist die Variabel als Risikoprädiktor. Ist die AUC $< 0,5$, liefert der Test Zufallszahlen, bei 1,0 ist der Test optimal.

Mit Hilfe der maximum log-rank statistic (Peto et al., 1977) wurden in dem Entwicklungskollektiv die optimalen cut-off-Werte ermittelt, die die Population in eine Hochrisiko- und eine Niedrigrisikogruppe trennt. Diese cut-off-Werte wurden in der Validierungskollektiv überprüft. Es wurden uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, um die Assoziation mit der 2-Jahres-Mortalität und die Unabhängigkeit bzw. additive Information von bekannten Risikoprädiktoren zu prüfen. Anhand dieser Modelle erhält man die momentane Sterberate (hazard ratio) und die Signifikanz der Variablen in einem Intervall mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit von 95% (Konfidenzintervall; KI) (Sprent, 1997). P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet.

Mit den Variablen, die in der multivariaten Cox-Analyse (stepwise forward prozedure) einen signifikanten Einfluss hatten, d. h. unabhängige Risikoprädiktoren waren, wurde ein Risikostratifikationsmodell entwickelt, das im Validierungsdatensatz auf seine Gültigkeit überprüft wurde.

Das Risikostratifikationsmodell wurde in dem Entwicklungskollektiv mittels CART-Methode (Classification and Regression Tree CART) aus den in der Cox-Regressionsanalyse signifikanten Variablen gebildet. Mit diesem lässt sich die Entscheidung über das bestehende Risiko der Patientenkohorte nach der Aufteilung durch Kaplan-Meier-Kurven in Niedrig-, Mittel- und Hochrisikogruppe vereinfachen. Andererseits kann man durch diesen die Wechselwirkung zwischen den signifikanten Variablen darstellen (Breimann et al., 1984). Abschließend wurde das Modell an der Validierungskollektiv durch Kaplan-Meier-Kurven überprüft.

Für die oben genannten Statistiken wurde SPSS package, version 16, verwendet.

4. Ergebnisse

4. Ergebnisse

Während der medianen Beobachtungszeit von 2 Jahren verstarben im Entwicklungskollektiv 70 Patienten (4,8%), davon 46 Patienten (3,2%) an kardialen Ursachen und 19 Patienten (1,3%) erlitten einen plötzlichen Herztod. Im Validierungskollektiv verstarben im gleichen Beobachtungszeitraum von im Median 2 Jahren 39 Patienten (4,15%), davon 25 (2,6%) aufgrund kardialer Ursachen und 15 Patienten (1,6%) erlitten einen plötzlichen Herztod.

4.1. Verteilung und Häufigkeit der Deceleration Runs

Die Wahrscheinlichkeit, dass in einem 24-Stunden-Langzeit EKG ein RR-Intervall länger ist als sein Vorgänger, ist höher als die Wahrscheinlichkeit, dass 10 RR Intervalle hintereinander sich stets verlängern. Diesen Zusammenhang zeigt auch die Verteilung und die Häufigkeit von DRs innerhalb der Entwicklungskohorte (siehe Abbildung 8). Mit zunehmender Kettenlänge nimmt die Häufigkeit der Episoden ab und auch nicht jeder Patient zeigt Verlängerungen über mehrere konsekutive Intervalle. In dem Entwicklungskollektiv zeigten alle Patienten DRs mit Kettenlängen zwischen 1 und 4 RR-Intervallen, hingegen DRs mit Kettenlängen von 5 RR-Intervallen und mehr, traten weniger häufig auf. Je länger ein Run wird, desto weniger kommt er innerhalb der Kohorte vor.

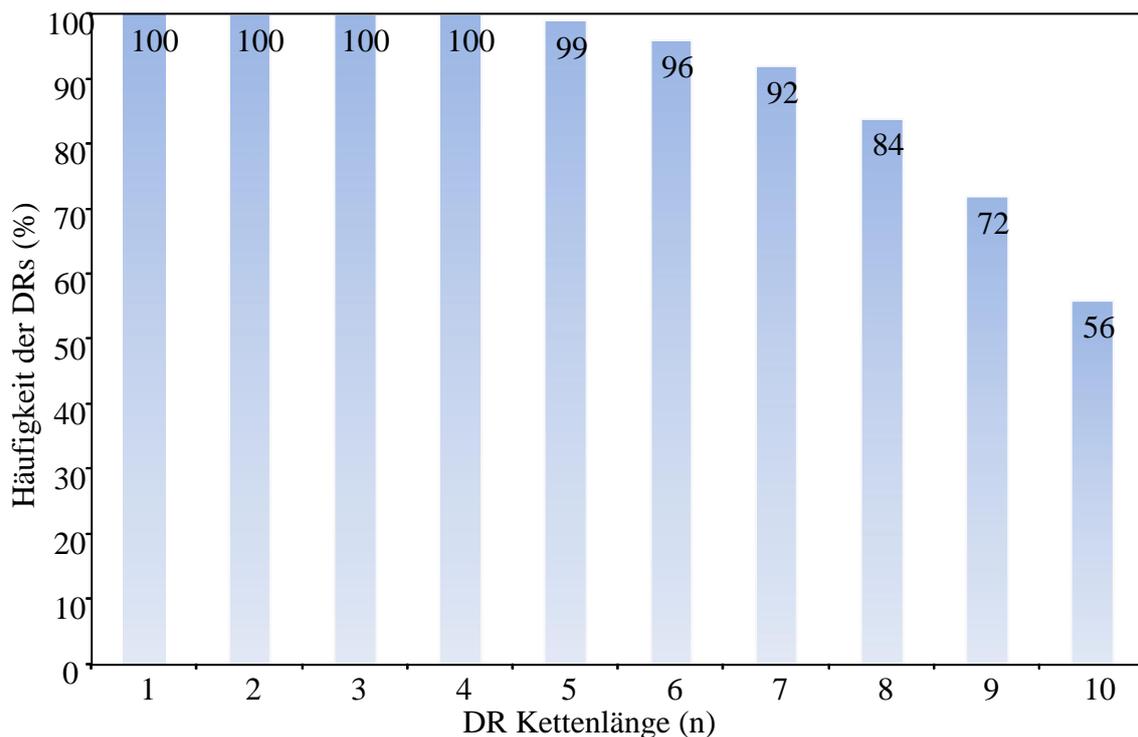


Abbildung 4: Prozentuales Auftreten von DRs unterschiedlicher Länge im Entwicklungskollektiv

Quelle: eigene Darstellung

Jeder Patient besitzt individuell seine Anzahl eines bestimmten Runs. Die relative Anzahl (bezogen auf alle RR-Intervalle) der DRs mit zunehmenden n-Verlängerungen zeigte eine exponentielle Abnahme der Häufigkeit. DR₁ kommt mit einem relativen Anteil von 19% vor, DR₁₀ hingegen nur noch zu 0,002% (siehe auch Tabelle 3).

4. Ergebnisse

4.2. Receiver-Operator Characteristics (ROC)

Die Receiver-Operator Characteristics beschreibt die Assoziation eines Parameters mit einem Ereignis basierend auf der Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität unter Berücksichtigung aller möglichen cut-off-Werte, die der Parameter annehmen kann. Die ROC-Kurve ist die graphische Darstellung der Beziehung von Sensitivität und Spezifität aller möglichen cut-off-Werte, die „area under the curve“ (AUC) ist die Maßzahl für die Güte des Diagnoseverfahrens bzw. das Ausmaß der Assoziation mit dem Endpunkt. Die AUC-Werte können 0 bis 1 betragen. Liegen die Werte auf der Diagonalen (AUC 0,5) ist das Testergebnis zufällig, d.h. je weiter die Kurve von der Diagonalen entfernt ist, desto signifikanter ist die Trennschärfe des Parameters.

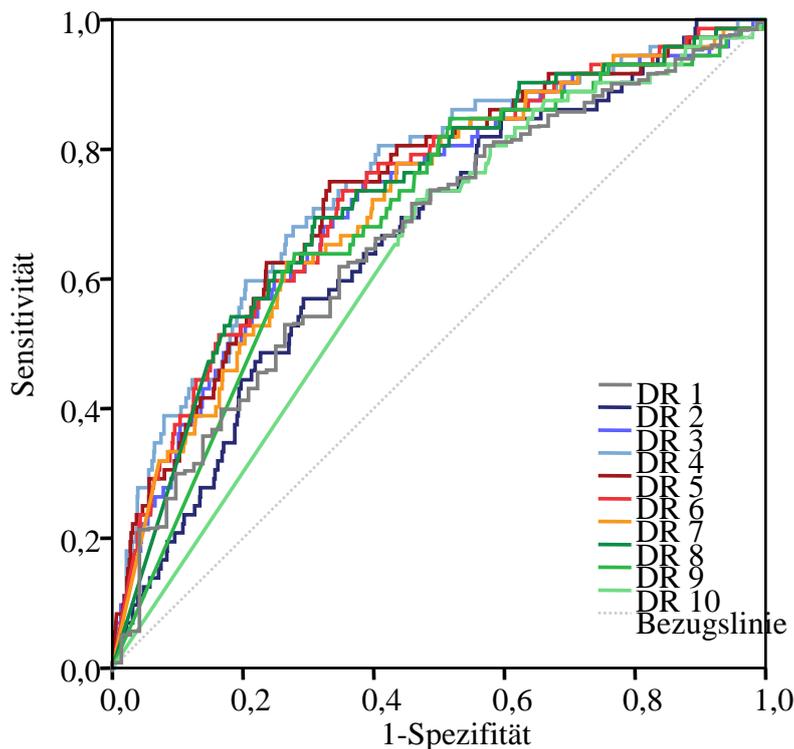


Abbildung 5: Receiver-Operator-Kurven aller DR_n

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 5 zeigt die ROC-Kurven der DR₁ bis DR₁₀, Während die relative Anzahl von DR₂ - DR₁₀ invers mit der Gesamtmortalität assoziiert sind, d. h. kleinere Werte zeigen ein höheres Risiko an, zeigt eine höhere relative Anzahl von DR₁, also Verlängerungen von Schlag-zu-Schlag, ein höheres Mortalitätsrisiko an.

In der Abbildung 6 wurde die entsprechende AUC-Kurve an der Winkelhalbierenden gespiegelt. In der Tabelle 2 wurden die dazugehörigen AUC-Werte aufgeführt und diese in der Abbildung 6 nochmal graphisch dargestellt. Alle AUC-Werte aller DR_n sind > 0,5 und zeigen, dass alle DR_n signifikant mit der Mortalität assoziiert sind und als Risikoparameter genutzt werden können.

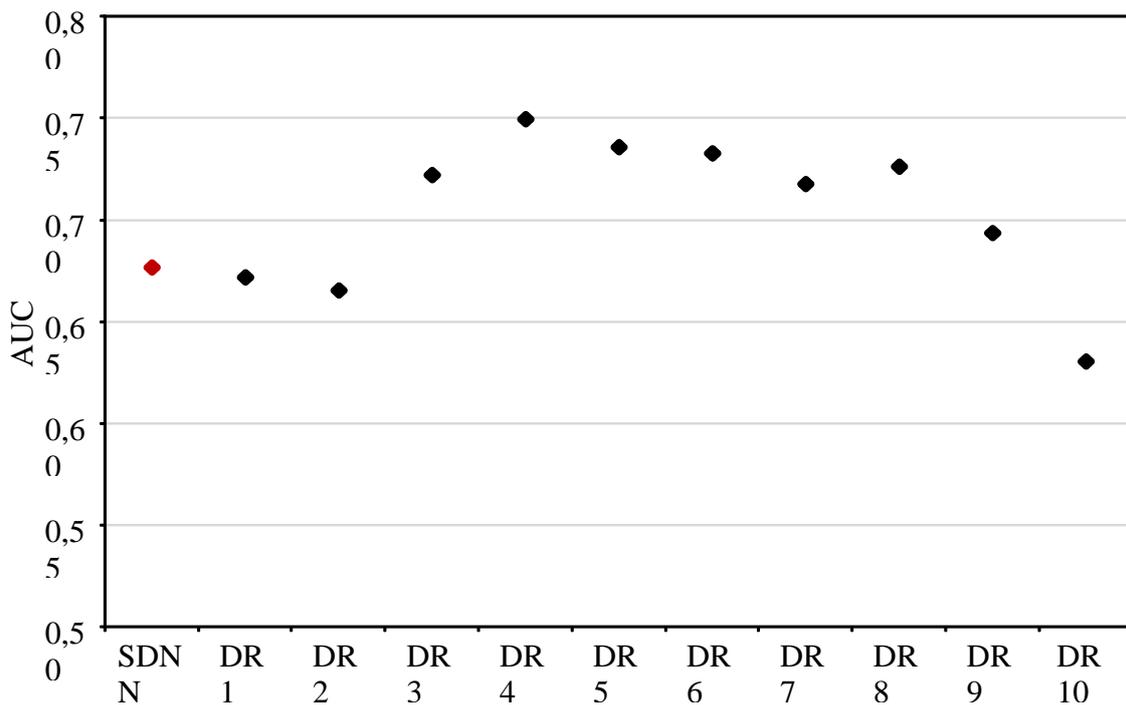
4. Ergebnisse

Tabelle 2: AUC-Werte der DR₁₋₁₀

Variable	AUC
SDNN	0,674
DR ₁	0,672
DR ₂	0,666
DR ₃	0,721
DR ₄	0,744
DR ₅	0,728
DR ₆	0,726
DR ₇	0,713
DR ₈	0,723
DR ₉	0,688
DR ₁₀	0,627

Quelle: eigene Berechnung

DR₄ hat mit 0,744 insgesamt den höchsten AUC-Wert, gefolgt von DR₅ mit 0,728 und DR₆ mit 0,726. Somit eignen sich diese Runs besonders gut als Risikoparameter. Den schwächsten Wert besitzt DR₁₀ mit 0,627.



Darstellung aller AUC-Werte von SDNN, DR₁₋₁₀ bezogen auf ihre Eignung der Vorhersage der Gesamtmortalität

Abbildung 6: AUC-Werte von SDNN und allen DRn

Quelle: eigene Darstellung

4. Ergebnisse

4.3. Uni- und multivariate Cox-Regressionsmodelle

Die Assoziation mit der Gesamtmortalität wird unter Berücksichtigung der Beobachtungszeit mittels univariater Cox-Regressionsanalyse getestet. Tabelle 3 zeigt sowohl die Inzidenz der DRn als auch die Ergebnisse für die univariate Cox-Regressionsanalyse aller DRn als kontinuierliche Variablen. Alle DRn wiesen eine signifikante Assoziation mit der 2-Jahres-Mortalität auf, wobei DR₃ und DR₄ die stärkste Assoziation zeigten, ersichtlich an dem Wald-Test von 33,5 bzw. 35,1.

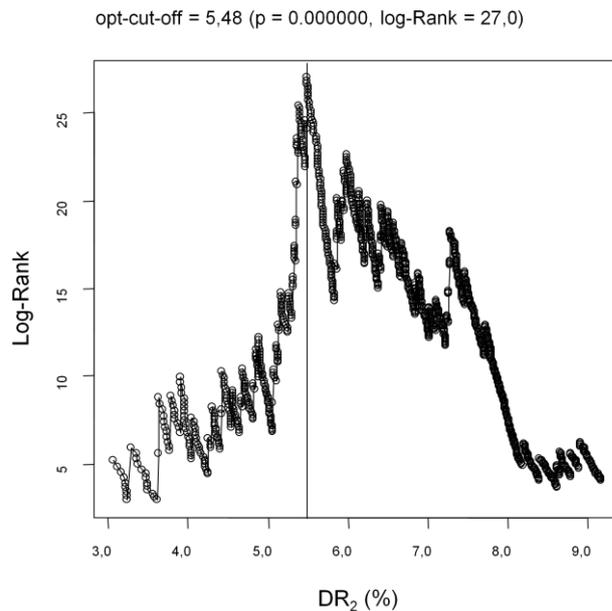
Tabelle 3: Relative Anzahl aller Deceleration Runs und die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse

	DR- Anzahl (% der RR-Intervalle)	Wald	p
DR ₁	19,0 ± 4,4	24,9	< 0,0001
DR ₂	7,0 ± 2,0	22,1	< 0,0001
DR ₃	1,5 ± 0,74	33,5	< 0,0001
DR ₄	0,4 ± 0,27	35,1	< 0,0001
DR ₅	0,16 ± 0,13	24,6	< 0,0001
DR ₆	0,07 ± 0,06	21,4	< 0,0001
DR ₇	0,03 ± 0,03	17,9	< 0,0001
DR ₈	0,01 ± 0,01	17,8	< 0,0001
DR ₉	0,005 ± 0,007	11,2	< 0,0001
DR ₁₀	0,002 ± 0,004	6,9	0,002

Quelle: eigene Berechnung

Um zwischen Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko und Patienten mit niedrigem Risiko zu unterscheiden, wurden für jeden DRn der optimale cut-off Wert mit maximum log-rank statistic ermittelt, d. h. der Wert, der am besten zwischen Überlebenden und Verstorbenen unterscheidet. Jeder Patient wird je nachdem, ob sein DRn Wert oberhalb oder unterhalb des cut-off-Wertes liegt, in die Hoch- oder Niedrigrisikogruppe eingeteilt. Mit den so dichotomisierten DRn-Variablen wurden erneute univariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse der linken Seite der Tabelle 4 zu entnehmen sind.

4. Ergebnisse



Auf der x-Achse sind die relativen Werte des DR₂, auf der y-Achse die Werte des log rank Tests

Abbildung 7: Bestimmung des optimalen cut-off Werts mittels Maximum log rank statistics exemplarisch für DR₂

Quelle: eigene Darstellung

Univariat zeigen sich alle dichotomisierten DR_n signifikant mit der Mortalität assoziiert (p-Werte < 0,001), das relative Risiko zu versterben, wenn man in der jeweiligen von der Variable angezeigten Hochrisikogruppe ist, beträgt zwischen 2,5 für DR₁₀ bis 7,2 für DR₄ (siehe Tabelle 4).

Um zu prüfen, ob DRs unterschiedlicher Länge auch unterschiedliche, voneinander unabhängige Risikoprädiktoren sind, d. h. additive Information tragen, wurde mit den dichotomisierten Variablen eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Das Ergebnis ist der rechten Seite der Tabelle 4 zu entnehmen. Von den 10 DRs sind nur DR₂, DR₄ und DR₈ (siehe Tabelle 4) unabhängig voneinander mit der 2-Jahres-Mortalität assoziiert. DR₄ weist mit 3,2 das höchste relative Risiko auf, gefolgt von DR₈ mit einem relativen Risiko von 2,5 und DR₂ mit einem relativen Risiko von 1,8.

4. Ergebnisse

Tabelle 4: Cut-off-Werte und Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse der dichotomisierten DRn

Cut-off Wert		univariate		multivariate	
		Hazard ratio (95% KI)	p	Hazard ratio (95% KI)	p
DR ₁	≥ 23,0	3,0 (1,8 - 4,8)	<0,0001		
DR ₂	≤ 5,4	3,2 (2,0 - 5,2)	<0,0001	1,8 (1,1 - 3,2)	0,0025
DR ₃	≤ 0,66	4,3 (2,6 - 7,0)	<0,0001		
DR ₄	≤ 0,05	7,2 (4,2 - 12,4)	<0,0001	3,2 (1,7 - 6,0)	< 0,0001
DR ₅	≤ 0,01	5,3 (3,1 - 9,0)	<0,0001		
DR ₆	≤ 0,01	4,4 (2,7 - 7,0)	<0,0001		
DR ₇	≤ 0,01	3,6 (2,2 - 5,9)	<0,0001		
DR ₈	≤ 0,005	3,8 (2,3 - 6,1)	<0,0001	2,5 (1,4 - 4,5)	0,001
DR ₉	≤ 0,001	3,8 (2,4 - 6,1)	<0,0001		
DR ₁₀	≤ 0,001	2,5 (1,5 - 4,1)	<0,0001		

Überblick über cut-offs und hazard ratios der dichotomisierten DRn, errechnet im uni- und multivariaten Cox-Regressions-Modell, mit zugehöriger Signifikanz ($p < 0,001$) für DR1-10

Quelle: eigene Berechnung

4.4. Modell zur Risikostratifizierung

Um die unterschiedliche Information der drei unabhängigen Variablen DR₂, DR₄ und DR₈ aus dem multivariaten Cox-Regressions-Modell bestmöglich für die Risikoprädiktion zu nutzen und daraus ein Modell zur Risikostratifizierung zu bilden, wurde eine Classification and Regression Tree CART Analyse erstellt.

Der „Stamm“ dieses Baumes wird aus den 1455 Patienten der Entwicklungsgruppe gebildet. Anhand DR₂, DR₄ und DR₈ als Knotenpunkte teilt der Stamm sich dann in seine „Äste“ oder Pfade auf. Der erste Knotenpunkt wird durch DR₄ gebildet, da dieser in der Cox Regressionsanalyse die stärkste Assoziation mit der 2-Jahres-Gesamtmortalität aufweist (siehe Tabelle 4). Durch diesen Parameter werden 75 Patienten, von denen 24% versterben, als Hochrisikogruppe klassifiziert (siehe Abbildung 8). Die restlichen 1380 Patienten mit einem DR₄-Wert $> 0,05\%$ werden dann durch DR₂ am nächsten Knotenpunktes auf zwei weitere Äste aufgeteilt. Patienten mit einem DR₂-Wert $\leq 5,4\%$ weisen ein mittleres Risiko auf innerhalb der nächsten 2 Jahre zu versterben (250 Patienten, von denen 8,4% versterben).

Es verbleiben 1130 Patienten, die sowohl bei der Variable D₄ als auch bei der Variable D₂ in der Niedrigrisikogruppe waren, diese werden durch DR₈ am dritten Knotenpunkt unterteilt. 390 Patienten mit DR₈ $\leq 0,005\%$ weisen eine 4,6%ige 2-Jahresmortalität auf.

Die verbleibenden 740 der 1455 Patienten, deren Werte für alle drei Variablen DR₂, DR₄ und DR₈ oberhalb des jeweiligen cut-off liegen, werden als Niedrigrisikogruppe identifiziert (2-Jahres-Mortalität 1,8%).

4. Ergebnisse

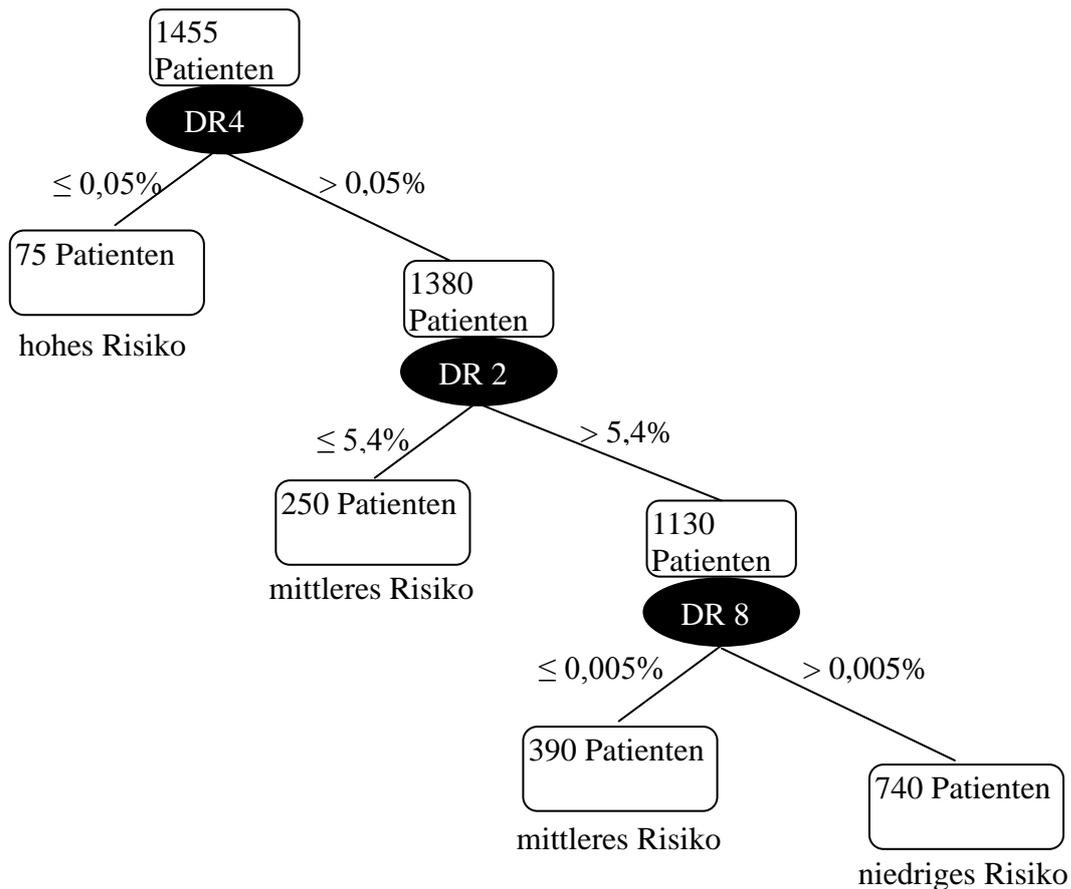


Abbildung 8: Klassifizierungsbaum mit Knotenpunkten DR₂, DR₄ und DR₈

Quelle: eigene Erstellung

So lassen sich die 1455 Patienten mit diesem Risikostratifizierungsmodell in drei Gruppen unterschiedlichen Mortalitätsrisikos einteilen:

- Niedrigrisikogruppe: alle drei Parameter (DR₂, DR₄ und DR₈) sind normal
- Mittelrisikogruppe: zwei der drei Parameter sind abnormal (DR₂ oder DR₈)
- Hochrisikogruppe: nur DR₄ ist abnormal (DR₂ und DR₈ normal)

Die Verteilung der 1455 Patienten des Entwicklungskollektivs in die drei Risikogruppen des CART-Modells und ihre Überlebensraten sind in Tabelle 5 dargestellt.

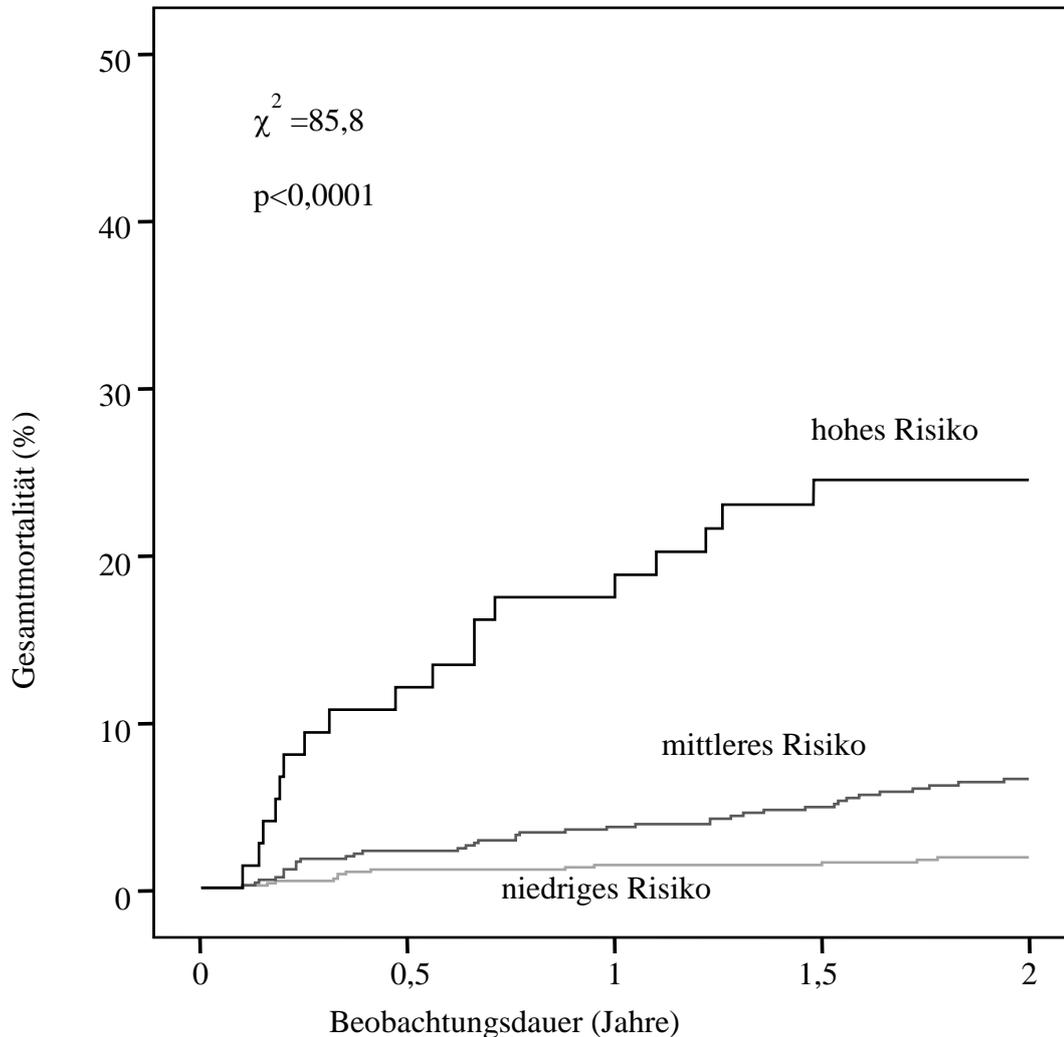
Tabelle 5: Kaplan-Meier-Statistik des Entwicklungskollektivs nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt Gesamtmortalität

Modell CART-Tree	Gesamtzahl	Gesamtmortalität	Zensiert	
			N	Prozent
niedriges Risiko	740	13	727	98,2%
mittleres Risiko	640	39	601	93,9%
hohes Risiko	75	18	57	76,0%
Gesamt	1455	70	1385	95,2%

Quelle: eigene Berechnung

4. Ergebnisse

In der Abbildung 9 wird dieses Ergebnis durch die Kaplan-Meier-Sterbe-Kurven für die Gesamtmortalität in den drei Risikogruppen dargestellt. Der Unterschied zwischen den drei Risikogruppen ist mit einem p-Wert < 0,001 hochsignifikant, der Chi-Quadrat-Wert ist 85,8. Das 2-Jahres-Mortalitätsrisiko der Hochrisikogruppe beträgt 24%, das der Gruppe mit mittlerem Risiko 6,1% und das der Niedrigrisikogruppe nur 1,8%.



at risk:	0	0,5	1	1,5	2
hohes Risiko	75	65	60	50	46
mittleres Risiko	640	615	601	526	458
niedriges Risiko	740	721	712	662	578

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtmortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Entwicklungskollektiv

Quelle: eigene Berechnung

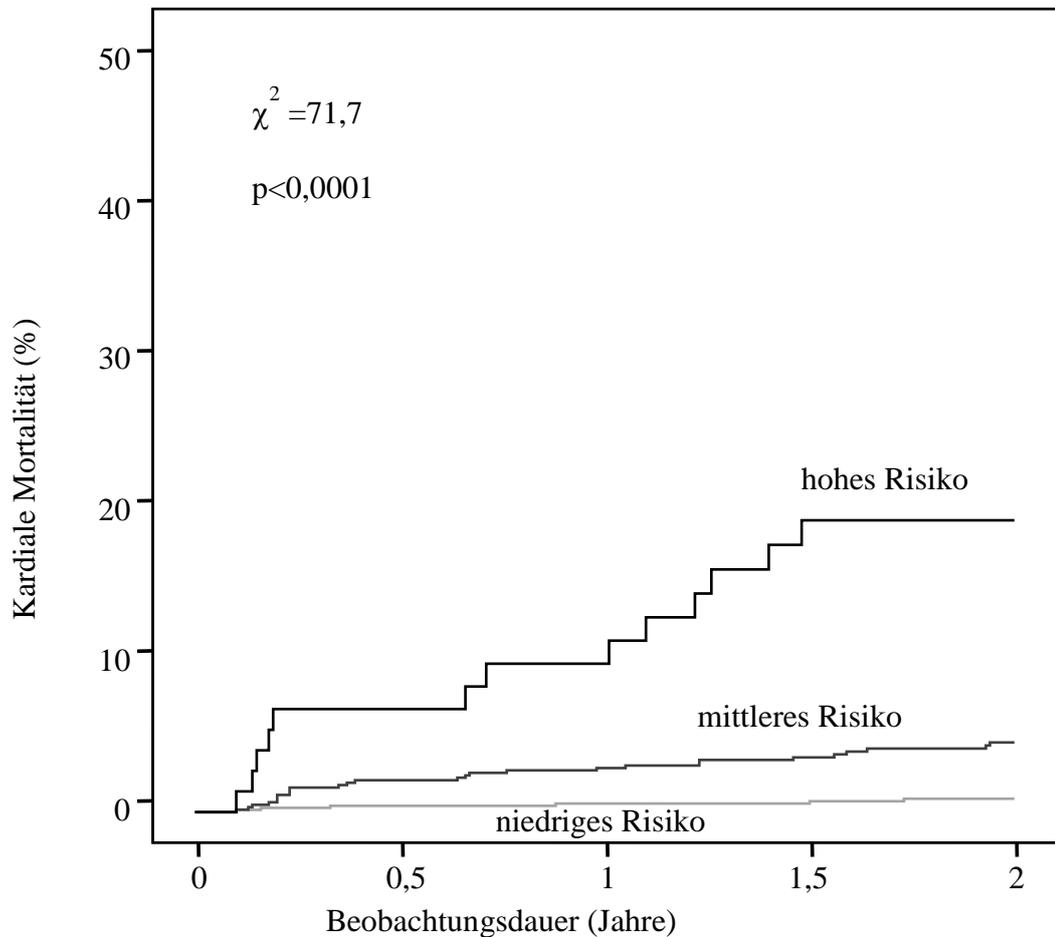
Auch für die sekundären Endpunkte „kardiale Mortalität“ und „plötzlicher Herztod“ kann durch die entwickelte Risikostratifizierung eine Hochrisikogruppe von Gruppen mit mittlerem oder niedrigem Risiko unterschieden werden.

4. Ergebnisse

Das Risiko innerhalb von zwei Jahren an einer kardialen Ursache zu versterben, beträgt in der Hochrisikogruppe 17,3%, das der Gruppe mit mittlerem Risiko 4,2% und das der Niedrigrisikogruppe nur 0,8% (Abbildung 10).

Das Risiko für einen plötzlichen Herztod beträgt in der Hochrisikogruppe 6,7%, das der Gruppe mit mittlerem Risiko 1,9% und das der Niedrigrisikogruppe 0,3% (Abbildung 11).

Die Verteilung der Patienten in die einzelnen Risikogruppen und die prozentualen Überlebensraten sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefasst.



at risk:					
hohes Risiko	75	65	60	50	46
mittleres Risiko	640	615	601	526	458
niedriges Risiko	740	721	712	662	578

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven der kardialen Mortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Entwicklungskollektiv

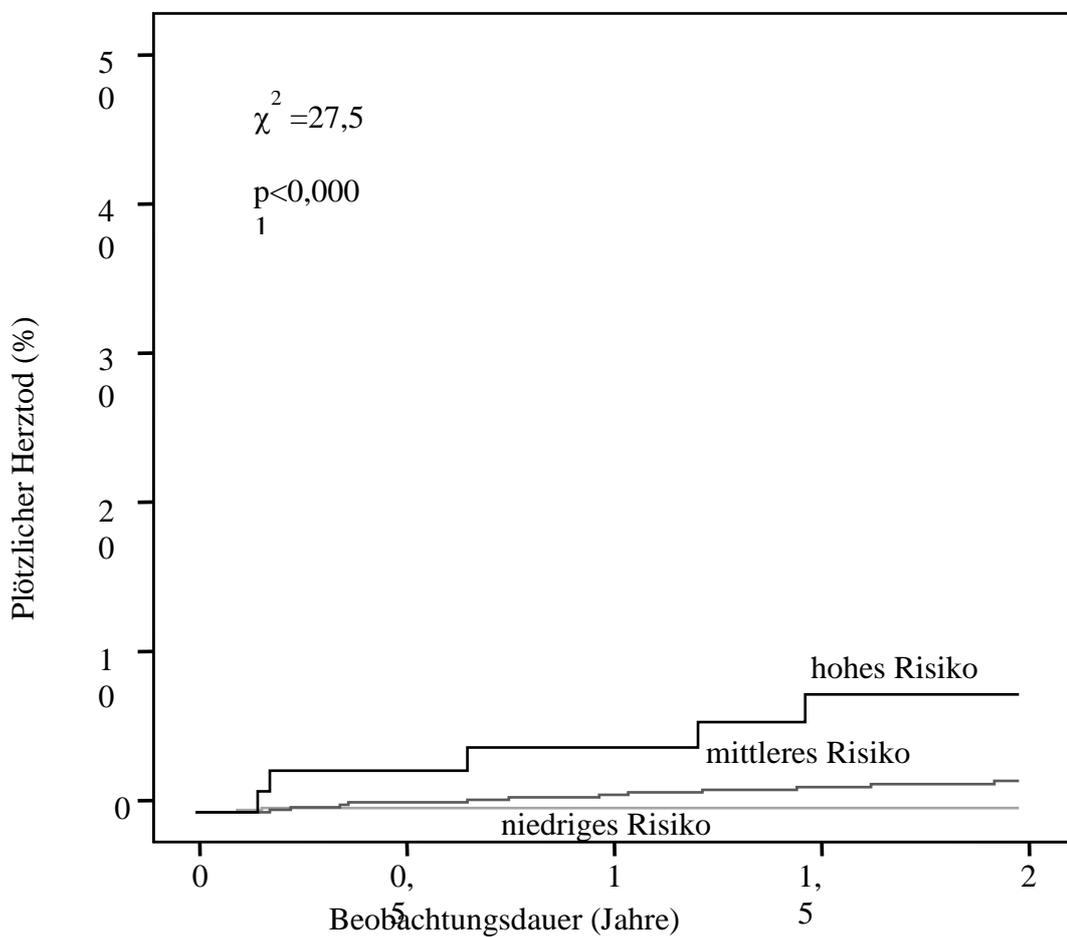
Quelle: eigene Berechnung

4. Ergebnisse

Tabelle 6: Kaplan-Meier-Statistik des Entwicklungskollektivs nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt kardiale Mortalität

Modell CART-Tree	Gesamtzahl	Kardiale Mortalität	Zensiert	
			N	Prozent
niedriges Risiko	740	6	734	99,2%
mittleres Risiko	640	27	613	95,8%
hohes Risiko	75	13	62	82,7%
Gesamt	1455	46	1409	96,8%

Quelle: eigene Berechnung



at risk:	0	0,5	1	1,5	2
hohes Risiko	75	65	60	50	46
mittleres Risiko	640	615	601	526	458
niedriges Risiko	740	721	712	662	578

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der sudden cardiac death Mortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Entwicklungskollektiv

Quelle: eigene Berechnung

4. Ergebnisse

Tabelle 7: Kaplan-Meier-Statistik des Entwicklungskollektivs nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt plötzlicher Herztod

Modell CART-Tree	Gesamtzahl	SCD Mortalität	Zensiert	
			N	Prozent
niedriges Risiko	740	2	738	99,7%
mittleres Risiko	640	12	628	98,1%
hohes Risiko	75	5	70	93,3%
Gesamt	1455	19	1436	98,7%

Quelle: eigene Berechnung

4.5. Unabhängigkeit von bekannten Risikoindikatoren

Ein neuer Risikoparameter ist nur dann hilfreich, wenn er unabhängig von bisher bekannten Parametern ist und zusätzliche Information trägt. Um das zu testen, wurden uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

Die univariaten Analysen zeigen, ob überhaupt eine Assoziation des Parameters in diesem Patientenkollektiv mit dem jeweiligen Endpunkt besteht. Die multivariate Analyse identifiziert die Parameter, die unabhängige, additive Information über das Mortalitätsrisiko tragen. Als etablierte Risikoparameter wurden das Alter ≥ 65 Jahre, die LVEF $\leq 35\%$, SDNN ≤ 70 ms, die Anamnese eines früheren Herzinfarktes und die Erkrankung an einem Diabetes mellitus gewählt.

Tabelle 8: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt Gesamtmortalität

Variable	univariate		multivariate	
	Hazard ratio (95% KI)	p	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter ≥ 65 Jahre	2,8 (1,8 - 4,5)	<0,0001	1,9 (1,0 - 3,8)	0,051
LVEF $\leq 35\%$	5,8 (3,6 - 9,4)	<0,0001	3,9 (1,9 - 7,8)	<0,0001
Z. n. MI	2,3 (1,4 - 3,9)	0,002	2,8 (1,3 - 5,7)	0,006
Diabetes mellitus	3,2 (2,1 - 5,3)	<0,0001		
SDNN ≤ 70 ms	2,8 (1,8 - 4,5)	<0,0001		
CART Modell				
mittleres Risiko	3,6 (1,9 - 6,8)	<0,0001	1,7 (0,7 - 3,9)	0,232
hohes Risiko	17,7 (8,8 - 35,7)	<0,0001	6,4 (2,6 - 16,2)	<0,0001

Quelle: eigene Berechnung

Die Tabelle 8 zeigt in der univariaten Analyse (linke Seite), dass alle Risikoparameter inklusive des neuen auf DR₂, DR₄ und DR₈ basierenden Risikomodells hochsignifikant mit der Mortalität assoziiert sind. Das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 17,7 zeigten Patienten der Hochrisikogruppe, die durch das CART-Modell identifiziert wurden,

4. Ergebnisse

gefolgt von Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$, dem Standardparameter, mit einer Hazard ratio von 5,8.

In der multivariaten Analyse (Tabelle 8, rechte Seite) blieben nur vier der sieben Parameter als unabhängige Risikoprädiktoren signifikant mit der Mortalität assoziiert. Auch hier zeigte die Hochrisikogruppe des DR-Modells das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 6,4.

Auch für den sekundären Endpunkt „kardiale Mortalität“ zeigten alle Parameter univariat eine signifikante Assoziation (Tabelle 9, links). Das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 24,7 zeigten für diesen Endpunkt ebenfalls Patienten der Hochrisikogruppe, die durch das CART-Modell identifiziert wurden, gefolgt von Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ mit einer Hazard ratio von 8,0.

In der multivariaten Analyse (Tabelle 9, rechts) blieben drei der sieben Parameter als unabhängige Risikoprädiktoren signifikant mit der Mortalität assoziiert. Auch hier zeigte die Hochrisikogruppe des DR-Modells das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 10,7.

Tabelle 9: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt kardiale Mortalität

Variable	univariate		multivariate	
	Hazard ratio (95% KI)	p	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter ≥ 65 Jahre	2,8 (1,5 - 4,9)	0,001	2,0 (1,1 - 3,6)	0,025
LVEF $\leq 35\%$	8,0 (4,5 - 14,4)	<0,0001	4,6 (2,5 - 8,7)	<0,0001
Z. n. MI	2,7 (1,4 - 5,0)	0,002		
Diabetes mellitus	3,1 (1,7 - 5,6)	<0,0001		
SDNN ≤ 70 ms	2,4 (1,3 - 4,3)	0,001		
CART Modell mittleres Risiko	5,3 (2,2 - 12,8)	<0,0001	3,2 (1,3 - 8,2)	0,011
hohes Risiko	24,7 (9,4 - 65,0)	<0,0001	10,7 (3,8 - 30,5)	<0,0001

Quelle: eigene Berechnung

Ähnlich sind auch die Ergebnisse für den sekundären Endpunkt „plötzlicher Herztod“. Bis auf SDNN waren alle Parameter univariat signifikant mit dem Endpunkt assoziiert (Tabelle 10 links). Das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 28,7 zeigten für diesen Endpunkt auch Patienten der Hochrisikogruppe, die durch das CART-Modell identifiziert wurden, gefolgt von Patienten, die älter sind als 65 Jahre (Hazard ratio 5,0), die LVEF $\leq 35\%$ ist hier an dritter Stelle mit einer Hazard ratio von 4,9.

In der multivariaten Analyse (Tabelle 10, rechts) blieben nur drei der sieben Parameter als unabhängige Risikoprädiktoren signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Auch hier zeigte die Hochrisikogruppe des DR-Modells das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 13,2.

4. Ergebnisse

Tabelle 10: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt plötzlicher Herztod

Variable	univariate		multivariate	
	Hazard ratio (95% KI)	p	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter \geq 65 Jahre	5,0 (1,9 - 13,2)	0,001	3,4 (1,3 - 9,2)	0,015
LVEF \leq 35 %	4,9 (1,8 - 12,8)	0,001	2,8 (1,0 - 7,7)	0,043
Z. n. MI	2,8 (1,1 - 7,4)	0,036		
Diabetes mellitus	3,8 (1,5 - 9,6)	0,004		
SDNN \leq 70 ms	1,9 (0,7 - 4,9)	0,207		
CART Modell mittleres Risiko	7,1 (1,6 - 31,6)	0,010	4,3 (0,9 - 20,2)	0,061
hohes Risiko	28,7 (5,6 - 148,0)	<0,0001	13,2 (2,3 - 74,6)	0,003

Quelle: eigene Berechnung

Das für alle drei Endpunkte das neue Risikostratifikationsmodell basierend auf den DRs, die die höchsten relativen Risiken aufweisen, ist möglicherweise dem Umstand geschuldet, dass dieses Modell an den Daten des Entwicklungskollektivs entwickelt und optimiert wurde, während die LVEF und SDNN mit vordefinierten cut-off Werten in die Cox-Analysen eingingen. Deshalb wurde das entwickelte Risikostratifikationsmodell in einem unabhängigen Patientenkollektiv erneut getestet.

5. Validierung des CART-Modells aus DR₂, DR₄ und DR₈ zur Risikostratifizierung

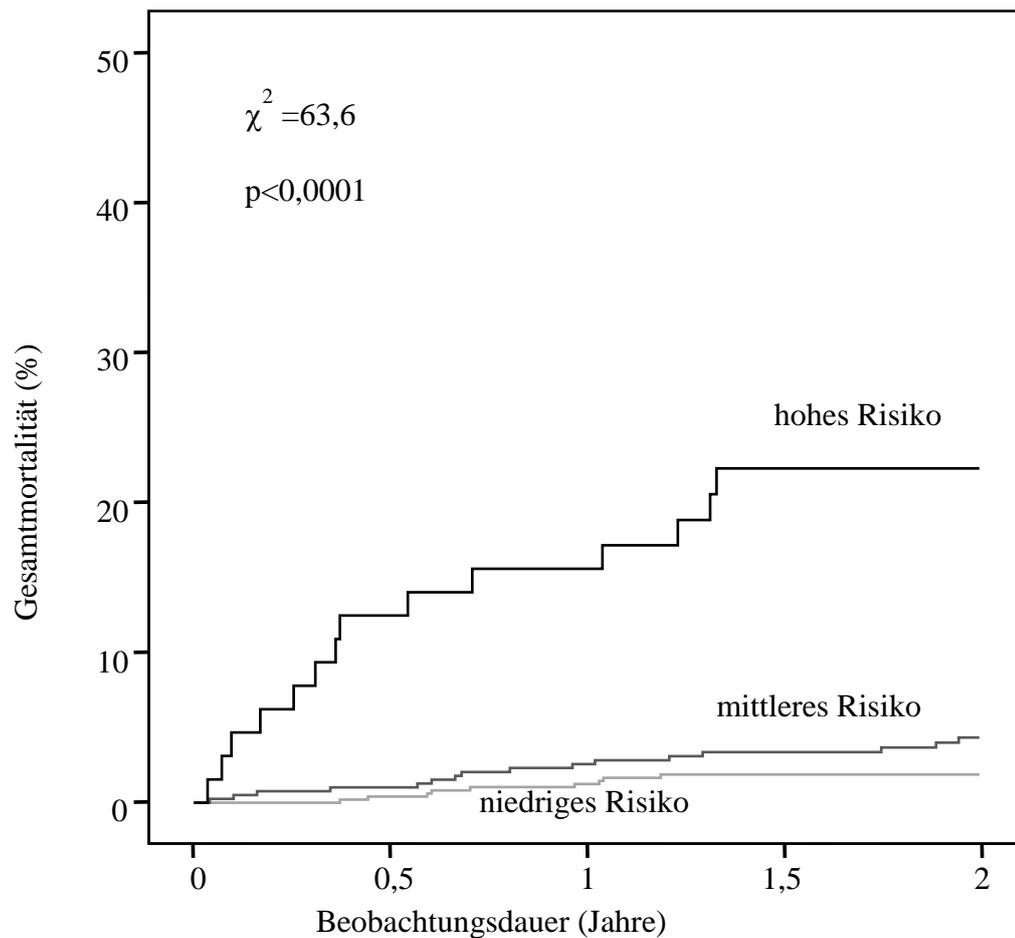
5. Validierung des CART-Modells aus DR₂, DR₄ und DR₈ zur Risikostratifizierung

Da sowohl die Cut-off-Werte für die Deceleration runs (DR₁-DR₁₀) als auch das CART-Modell in dem Entwicklungskollektiv optimiert wurden, haben wir die Qualität und Gültigkeit des entwickelten Risikostratifizierungsmodells mit den Variablen DR₂, DR₄ und DR₈ an einem zweiten unabhängigen Kollektiv von Postinfarktpatienten überprüft. Die klinischen Daten des Validierungskollektivs (ISAR-II) sind in Tabelle 1 beschrieben.

Die 946 Patienten des Validierungskollektivs wurden mit den vordefinierten cut-off-Werten für DR₂, DR₄ und DR₈ in vorgeschriebener Weise in drei Risikogruppen eingeteilt. Die Verteilung ist in Tabelle 11 dargestellt. Es wurden Kaplan-Meier-Mortalitätskurven für die Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und den plötzlichen Herztod mit den entsprechenden Statistiken angefertigt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 11-13 und Abbildungen 12-14 dargestellt.

Das entwickelte Risikostratifikationsmodell identifiziert auch in dem Validierungskollektiv Patientengruppen mit signifikant unterschiedlichen Mortalitätsraten, d. h. mit unterschiedlichem Risiko. Das gilt sowohl für Gesamtmortalität als auch für kardiale und den plötzlichen Herztod. Der p-Wert ist jeweils <0,001 und die Chi-Quadrat-Wert betragen 63,6; 64,5 und 30,8 (Abbildung 12 – 14).

5. Validierung des CART-Modells aus DR2, DR4 und DR8 zur Risikostratifizierung



at risk:	0	0,5	1	1,5	2
hohes Risiko	64	56	54	44	38
mittleres Risiko	392	385	376	338	271
niedriges Risiko	490	483	477	424	364

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtmortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Validierungskollektiv

Quelle: eigene Berechnung

Die Abbildung 12 zeigt die Kaplan-Meier-Sterbe Kurven für die Gesamtmortalität in den drei Risikogruppen. Das 2-Jahres-Mortalitätsrisiko der Hochrisikogruppe beträgt 21,9%, das der Gruppe mit mittlerem Risiko 4,1% und das der Niedrigrisikogruppe nur 1,8%. Die Kurven und Mortalitätsraten sind fast identisch mit denen des Entwicklungskollektivs.

Die Gruppengrößen und die Zahl der Endpunkte in den einzelnen Gruppen zeigt die Tabelle 11.

5. Validierung des CART-Modells aus DR2, DR4 und DR8 zur Risikostratifizierung

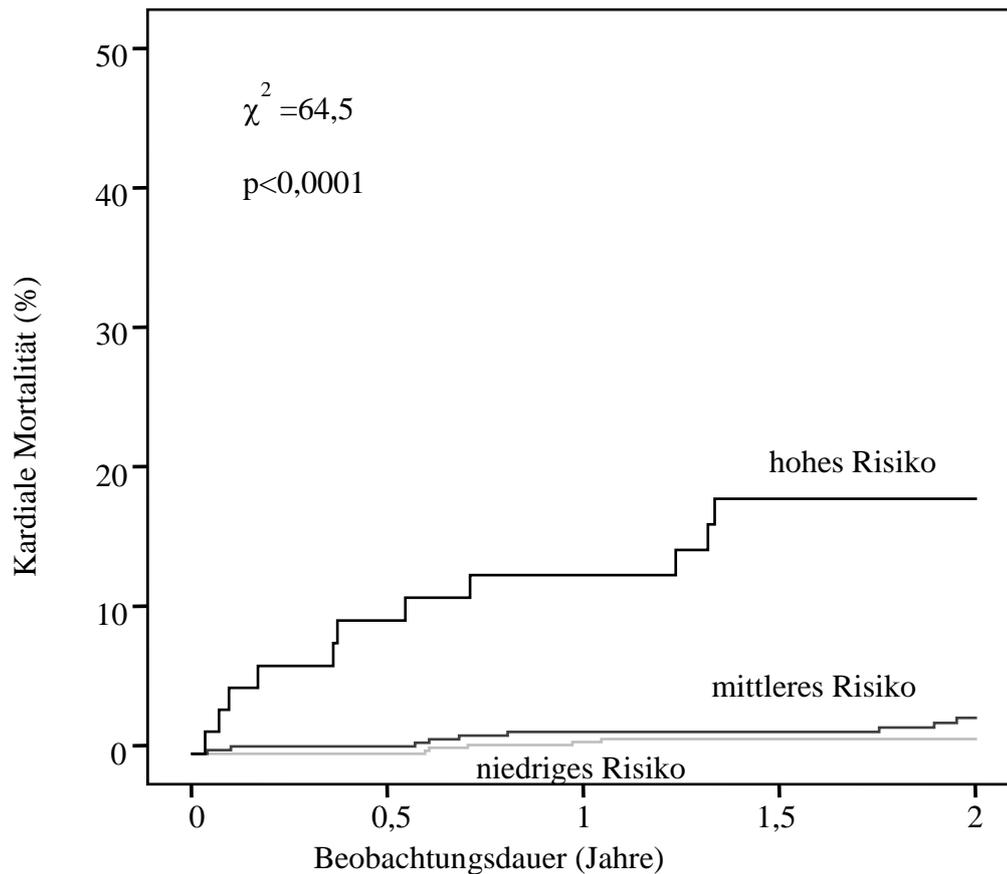
Tabelle 11: Kaplan-Meier-Statistik des Validierungskollektivs nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt Gesamtmortalität

Modell CART-Tree	Gesamtzahl	Gesamtmortalität	Zensiert	
			N	Prozent
niedriges Risiko	490	9	480	98,2%
mittleres Risiko	392	16	377	95,9%
hohes Risiko	64	14	50	78,1%
Gesamt	946	39	907	95,9%

Quelle: eigene Berechnung

Die Abbildung 13 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für den sekundären Endpunkt „kardiale Mortalität“. Auch hier lassen sich durch die entwickelte Risikostratifizierung eindeutig eine Hochrisiko- und eine Niedrigrisikogruppe identifizieren. Eine Gruppe mit mittlerem Risiko kann nicht definiert werden. Das Risiko innerhalb von zwei Jahren an einer kardialen Ursache zu versterben, beträgt in der Hochrisikogruppe 17,2% und ist identisch dem der Hochrisikogruppe des Entwicklungskollektivs. Die Mortalitätsraten der Gruppe mit mittlerem und niedrigem Risiko betragen 2,3% und 1,0% und unterscheiden sich nicht signifikant. Die Gruppengrößen und die Zahl der Endpunkte in den einzelnen Gruppen zeigt die Tabelle 12.

5. Validierung des CART-Modells aus DR2, DR4 und DR8 zur Risikostratifizierung



at risk:					
hohes Risiko	64	56	54	44	38
mittleres Risiko	392	385	376	338	271
niedriges Risiko	490	483	477	424	364

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven der kardialen Mortalität in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Validierungskollektiv

Quelle: eigene Berechnung

Tabelle 12: Kaplan-Meier-Statistik der Validierungsgruppe nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt kardiale Mortalität

Modell CART-Tree	Gesamtzahl	Kardiale Mortalität	Zensiert	
			N	Prozent
niedriges Risiko	490	5	485	99,0%
mittleres Risiko	392	9	383	97,7%
hohes Risiko	64	11	53	82,8%
Gesamt	946	25	921	97,4%

Quelle: eigene Berechnung

Obwohl die Zahl der plötzlichen Todesfälle insgesamt gering war, gelingt es mit dem Risikomodell eine Hochrisikogruppe zu charakterisieren. Das Risiko für einen plötzlichen Herztod in den drei Risikogruppen ist in Abbildung 14 dargestellt. Die Mortalitätsrate beträgt

5. Validierung des CART-Modells aus DR2, DR4 und DR8 zur Risikostratifizierung

in der Hochrisikogruppe 9,4%, das der Gruppe mit mittlerem Risiko 1,3% und das der Niedrigrisikogruppe 0,8% (Tabelle 13). Wie bei der kardialen Mortalität lässt sich keine Gruppe mit mittlerem Risiko identifizieren.

Die Gruppengrößen und die Zahl der Endpunkte in den drei Gruppen lassen sich der Tabelle 13 entnehmen.

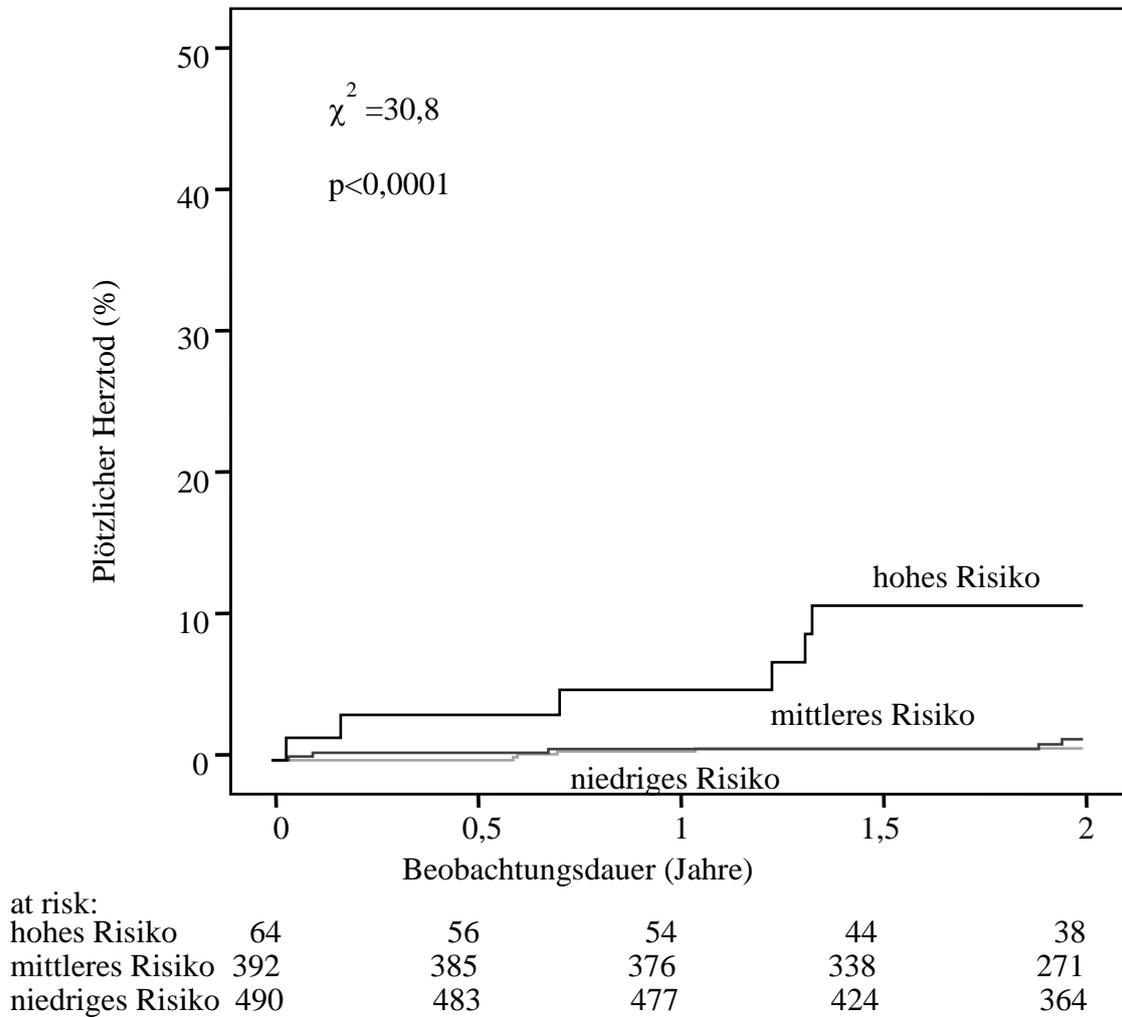


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven des plötzlichen Herztodes in den durch das CART-Modell entwickelten Risikogruppen im Validierungskollektiv

Quelle: eigene Berechnung

5. Validierung des CART-Modells aus DR2, DR4 und DR8 zur Risikostratifizierung

Tabelle 13: Kaplan-Meier-Statistik der Validierungsgruppe nach Anwendung des Risikomodells; Endpunkt plötzlicher Herztod

Modell CART-Tree	Gesamtzahl	SCD Mortalität	Zensiert	
			N	Prozent
niedriges Risiko	490	4	486	99,2%
mittleres Risiko	392	5	387	98,7%
hohes Risiko	64	6	58	90,6%
Gesamt	946	15	931	98,4%

Quelle: eigene Berechnung

5.1. Unabhängigkeit von bekannten Risikoindikatoren

Auch in dem Validierungskollektiv wurde die Unabhängigkeit des neu entwickelten Risikostratifizierungsmodells aus der Kombination von DR₂, DR₄ und DR₈ geprüft.

Tabelle 14: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt Gesamtmortalität

Variable	univariate		multivariate	
	Hazard ratio (95% KI)	p	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter \geq 65 Jahre	2,9 (1,6 - 5,3)	0,001	1,9 (1,0 - 3,8)	0,051
LVEF \leq 35 %	7,1 (3,7 - 13,5)	<0,0001	3,9 (1,9 - 7,8)	<0,0001
Z. n. MI	4,2 (2,1 - 8,4)	<0,0001	2,8 (1,3 - 5,7)	0,006
Diabetes mellitus	1,9 (0,9 - 3,7)	0,073		
SDNN \leq 70 ms	3,5 (1,9 - 6,6)	<0,0001		
CART Modell mittleres Risiko	2,2 (1,0 - 5,1)	0,054	1,7 (0,7 - 3,9)	0,232
hohes Risiko	13,4 (5,8 - 31,0)	<0,0001	6,4 (2,6 - 16,2)	<0,0001

Quelle: eigene Berechnung

Analog zum Entwicklungskollektiv wurde das CART Modell gegen die Standardparameter Alter \geq 65 Jahre, LVEF \leq 35%, SDNN \leq 70 ms, früherer Herzinfarkt und Diabetes mellitus getestet. Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen sind in der Tabelle 14 dargestellt. Bis auf den Diabetes waren alle Risikoparameter univariat signifikant mit der Gesamtmortalität assoziiert. Das höchste relative Risiko zeigten, auch in dem Validierungskollektiv, Patienten der Hochrisikogruppe des CART-Modells mit einer Hazard ratio von 13,4, gefolgt von Patienten mit einer LVEF \leq 35% mit einer Hazard ratio von 7,1.

In der multivariaten Analyse blieben, wie im Entwicklungskollektiv, die gleichen vier der sieben Parameter als unabhängige Risikoprädiktoren signifikant mit der Mortalität assoziiert. Auch hier zeigte die Hochrisikogruppe des DR-Modells das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 6,4.

5. Validierung des CART-Modells aus DR2, DR4 und DR8 zur Risikostratifizierung

Auch für den sekundären Endpunkt „kardiale Mortalität“ zeigten, mit Ausnahme des Diabetes, alle Parameter univariat eine signifikante Assoziation (Tabelle 15, links). Das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 19,0 zeigten für diesen Endpunkt ebenfalls Patienten der Hochrisikogruppe, die durch das CART-Modell identifiziert wurden, gefolgt von Patienten mit einer LVEF \leq 35% mit einer Hazard ratio von 7,6.

In der multivariaten Analyse (Tabelle 15, rechts) blieben nur die LVEF \leq 35% mit einer Hazard ratio von 4,1 und die Hochrisikogruppe des DR-Modells mit einer Hazard ratio von 12,2 als unabhängige Risikoprädiktoren signifikant mit der kardialen Mortalität assoziiert.

Tabelle 15: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt kardiale Mortalität

Variable	univariate		multivariate	
	Hazard ratio (95% KI)	p	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter \geq 65 Jahre	2,1 (1,0 - 4,6)	0,064	4,1 (1,7 - 9,6)	0,001
LVEF \leq 35 %	7,6 (3,4 - 16,8)	<0,0001		
Z. n. MI	3,4 (1,3 - 8,4)	0,009		
Diabetes mellitus	1,9 (0,9 - 4,6)	0,112		
SDNN \leq 70 ms	3,4 (1,6 - 7,5)	0,002		
CART Modell				
mittleres Risiko	2,3 (0,8 - 6,7)	0,144	1,9 (0,6 - 5,8)	0,237
hohes Risiko	19,0 (6,6 - 54,6)	<0,0001	12,2 (4,0 - 37,2)	<0,0001

Quelle: eigene Berechnung

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse für den sekundären Endpunkt „plötzlicher Herztod“. Bis auf SDNN und Diabetes mellitus waren alle Parameter univariat signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 21,8 zeigten für diesen Endpunkt die Patienten der Hochrisikogruppe des CART Modells, gefolgt von Patienten, die älter sind als 65 Jahre (Hazard ratio 6,4), die Hazard ratio der LVEF \leq 35% betrug 4,4.

In der multivariaten Analyse blieben nur das Alter \geq 65 Jahre und die Hochrisikogruppe des CART-Modells als unabhängige Risikoprädiktoren signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Auch hier zeigte die Hochrisikogruppe des DR-Modells das höchste relative Risiko mit einer Hazard ratio von 13,5.

5. Validierung des CART-Modells aus DR2, DR4 und DR8 zur Risikostratifizierung

Tabelle 16: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse mit etablierten Risikoprädiktoren und dem erarbeiteten DR CART Modell; Endpunkt plötzlicher Herztod

Variable	univariate		multivariate	
	Hazard ratio (95% KI)	p	Hazard ratio (95% KI)	p
Alter \geq 65 Jahre	6,4 (1,6 - 23,0)	0,008	4,2 (1,0 - 15,8)	0,048
LVEF \leq 35 %	4,4 (1,2 - 16,4)	0,030		
Z. n. MI	4,0 (1,1 - 15,2)	0,039		
Diabetes mellitus	2,4 (0,7 - 8,3)	0,159		
SDNN \leq 70 ms	3,1 (0,9 - 10,1)	0,063		
CART Modell				
mittleres Risiko	2,5 (0,5 - 13,7)	0,287	1,8 (0,3 - 10,2)	0,502
hohes Risiko	21,8 (4,2 - 112,6)	<0,0001	13,5 (2,5 - 74,0)	0,003

Quelle: eigene Berechnung

Zusammenfassend zeigt sich, dass das entwickelte Modell aus der Kombination der DR₂, DR₄ und DR₈ eine Identifizierung von Patienten mit unterschiedlichem Risiko für alle drei Endpunkte ermöglicht. Die Patienten der Hochrisikogruppe haben sowohl im Entwicklungs- als auch im Validierungskollektiv ein ca. 20% höheres Risiko als Patienten, die als Niedrigrisikopatienten erkannt werden. Das Risikostratifizierungsmodell konnte an dem unabhängigen Patientenkollektiv bestätigt werden.

6. Diskussion

Die Auswahl von Patienten, die von der prophylaktischen Implantation eines Defibrillators profitieren, ist unbefriedigend. Der Goldstandard-Parameter ist eine eingeschränkte, systolische, linksventrikuläre Auswurffraktion $\leq 35\%$. Ein großer Teil der plötzlichen Herztode ereignet sich aber bei Patienten mit einer nicht so hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion, die derzeit für eine prophylaktische Implantation eines ICDs nicht ausgewählt werden können, da man sie nicht erkennt. Frühere Studien haben gezeigt, dass Patienten, deren autonome Herzkreislaufsteuerung eingeschränkt funktioniert, ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko haben plötzlich zu versterben (Kleiger et al., 1987). Die Deceleration Capacity beschreibt nicht nur die Fähigkeit des Herzens von einem Schlag zum nächsten langsamer zu werden, sondern auch das Ausmaß der Verlangsamung und ist ein Maß für den Vagotonus. In mehreren Studien (Bauer et al., 2006, Bauer et al., 2009) konnte gezeigt werden, dass die Deceleration Capacity ein von der linksventrikulären Auswurffraktion unabhängiger signifikanter Risikoprädiktor ist.

In dieser Studie sollte untersucht und evaluiert werden, ob die Fähigkeit des Herzens, die Herzfrequenz über mehrere konsekutive Schläge kontinuierlich zu verlangsamen, mit einer besseren Prognose in Patienten nach MI einhergeht. Die Methode wurde in einem Kollektiv mit 1455 Postinfarkt-Patienten entwickelt und optimiert und in einem zweiten Kollektiv mit 941 Postinfarkt-Patienten validiert, d. h. mit den zuvor definierten cut-off Werten angewandt. Alle untersuchten Kettenlängen DR_{1-10} (Schlag-zu-Schlag bis 10 konsekutive Schläge) zeigten univariat eine signifikante Assoziation mit den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und plötzlicher Herztod. Besonders ein gehäuftes Auftreten bei den DR_{2-10} war mit einer guten Prognose verbunden, nur bei DR_1 zeigte ein prozentual gehäuftes Auftreten eine schlechte Prognose an.

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse zeigten sich von den Variablen DR_{1-10} nur drei Variablen, nämlich DR_2 , DR_4 und DR_8 , als signifikant und unabhängig voneinander. Diese drei Variablen wurden mittels CART-Analyse zur Risikostratifizierung verwendet. Mit dem Modell aus diesen drei Variablen gelang es Hochrisikogruppen von Patienten zu identifizieren, deren Risiko bis 28fach erhöht war im Vergleich zur identifizierten Niedrigrisikogruppe. Das galt sowohl für den primären Endpunkt, als auch für die zweiten sekundären Endpunkte, kardiale Mortalität und plötzlicher Herztod. Patienten der Hochrisikogruppe werden allein durch eine geringe Anzahl von DR_4 charakterisiert. Mit den zwei anderen Variablen DR_2 und DR_8 gelingt es zumindest im Entwicklungskollektiv Patienten mit einem mittleren Risiko noch von einer Gruppe mit extrem niedrigen Risiko zu identifizieren. Das ließ sich im Validierungskollektiv bestätigen.

Im Folgenden wird auf die physiologische Grundlage der Herzfrequenz eingegangen, um die Regulationsmechanismen zu verstehen, die an den DRs beteiligt sind.

6.1. Physiologische Grundlagen

6.1.1. Entstehung der Herzfrequenz

Die physiologische Grundlage der Entstehung der Herzfrequenz und ihrer kontinuierlichen Verlangsamung beruhen auf komplexen Mechanismen. Ausgangspunkt bildet der Sinusknoten (Higgins et al., 1973, Robinson et al., 1966), seine Schrittmacherzellen sind

6. Diskussion

autonom, d. h. sie sind verantwortlich für den individuellen Grundrhythmus der Herzfrequenz, und bilden das intrinsische kardiale Nervensystem. Sie erregen das Vorhofmyokard, danach wird die elektrische Erregung weiter auf den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) über His-Bündel, Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern auf das Kammermyokard übertragen. Dieser, durch die Schrittmacherzellen vorgegebene Grundrhythmus, unterliegt jedoch größtenteils unter der Kontrolle des autonomen Nervensystems, bestehend aus Parasympathikus und Sympathikus.

Der parasympathische Einfluss auf das Herz wird über die Ausschüttung von Acetylcholin durch den Nervus vagus vermittelt. Am Sinusknoten kommt es über muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz (negative Chronotropie) am AV-Knoten, an der Erregungsleitung zu einer verminderten Erregbarkeit (negative Bathmotropie) und zusätzlich zu einer Verlangsamung der Erregungsleitung (negative Dromotropie). Der Sympathikus hingegen erhöht über Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin an β -adrenerge Rezeptoren die Kontraktionsfähigkeit, Herzfrequenz und die Überleitungsgeschwindigkeit (positive Inotropie, Chronotropie, Dromotropie) (Camm et al., 1996).

Unter Ruhebedingungen überwiegt der Vagotonus (Forsman, 2003) und Veränderungen der Herzfrequenz sind hauptsächlich von vagaler Modulation abhängig. Die parasympathischen und sympathischen Aktivitäten interagieren fortwährend. Da der Sinusknoten viel Acetylcholinesterase besitzt, ist der Effekt eines vagalen Impulses kurz, weil Acetylcholin rasch hydrolysiert wird. Bei Gesunden übertreffen parasympathische Einflüsse sympathische Effekte wahrscheinlich über zwei unabhängige Mechanismen. Einerseits kommt es zu einer cholinerg erzeugten Verminderung der Noradrenalin-Ausschüttung, ausgelöst als Antwort auf sympathische Aktivität. Andererseits folgt eine cholinerge Dämpfung auf einen adrenergen Stimulus (Robinson et al., 1966).

6.1.2. Physiologische Korrelate der Deceleration

Die DRs spiegeln am ehesten, ähnlich wie bei der Deceleration Capacity, die Aktivität der vagalen Efferenzen am Herzen wider. Diese Efferenzen zeigen am Sinusknoten charakteristisch hauptsächlich synchrone Entladungen mit jedem kardialen Zyklus. Durch zentrale (z.B. vasomotorische und respiratorische Zentren) und periphere (z.B. Schwankungen im arteriellen Blutdruck und respiratorische Bewegungen) Schwankungen werden diese Ausschüttungen von Neurotransmittern moduliert (Camm et al., 1996) und manifestieren sich als Kurz- und Langzeit-Veränderungen der Herzfrequenz.

Somit erlauben Analysen dieser Rhythmen durch HRT, HRV und DC Folgerungen auf den Status und die Funktion der zentralen und peripheren Oszillatoren, der sympathischen und vagalen Aktivität, humoraler Faktoren und des Sinusknotens (Robinson et al., 1966).

Bei Gesunden weist das 24h-EKG ein zirkadianes Muster mit wechselseitigen Schwankungen auf, mit höheren Herzfrequenzen am Tag und niedrigeren in der Nacht (Guzik et al., 2006, Wichterle et al., 2004).

Perioden von Verlangsamungen der Herzfrequenz, die mehr als eine Schlag-zu-Schlag-Veränderung haben, sind in respiratorischen Arrhythmien sowie in Erholungen von verschiedenen provozierenden Situationen, einschließlich physikalische und mentale Reaktionen, gefunden worden (Higgins et al., 1973, Nissinen et al., 2003).

6. Diskussion

6.2. Veränderungen des autonomen Nervensystems nach Myokardinfarkt

Aus zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Studien ist bekannt, dass es nach einem MI zu einer Schädigung des autonomen Nervensystems am Herzen kommt (Barthel et al., 2003, Kleiger et al., 1987, Moss et al., 1996). Die dadurch resultierende verminderte autonome Regulation geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher.

Allerdings gibt es bisher nur Hypothesen über den zugrunde liegenden Pathomechanismus dieser Schädigung und auf welcher Ebene (afferenter oder efferenter Teil) dieser stattfindet. Am wahrscheinlichsten ist eine multifaktorielle Störung der neuronalen Aktivität am Herzen (Camm et al., 1996). Die meisten Studien kommen zu dem Ergebnis, dass nach MI die sympathischen Mechanismen überwiegen und/oder der Vagotonus abwesend ist, bedingt durch die geringere ventrikuläre Leistung. Andererseits ist die verminderte parasympathische Aktivität mit der Pathogenese von ventrikulären Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod assoziiert (Al-Khatib et al., 2007, Moss et al., 1996). Auch die Erholungszeit des Vagotonus korreliert mit dem Risiko nach MI, selbst nach einem Jahr ist dieser noch nicht vollständig regeneriert (Wichterle et al., 2004).

In Rückblick auf die physiologischen Grundlagen ist davon auszugehen, dass die DRs und die DC wahrscheinlich durch die gleichen physiologischen Prozesse reguliert sind. Während die DC am ehesten den durchschnittlichen Vagotonus quantifiziert, charakterisieren die DRs die Fähigkeit des Sinusknoten die Verlangsamung der Herzfrequenz über fortlaufende Zyklen zu erhalten. Es ist daher wahrscheinlich, dass die DC und DRs zwei verschiedene Facetten sind, die Herzfrequenz verlangsamen und sich möglicherweise ergänzen.

6.3. Limitationen

Die Ergebnisse der Untersuchungen unterliegen folgenden Einschränkungen.

Die Berechnung der DRs erfolgte aus 24h-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen, es ist fraglich, ob sich auf das Modell an Kurzzeit-EKGs von 30 Minuten anwenden lässt.

Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen bei den sekundären Endpunkten können die Ergebnisse nur als Trends gewertet werden.

Ob die Patienten der Hochrisikogruppe von einer prophylaktischen ICD-Implantation profitieren, kann nur durch eine Interventionsstudie, bei der diese Patienten einen ICD erhalten, untersucht werden.

Ob Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ durch dieses Risikomodell weiter stratifiziert werden können, wurde nicht untersucht.

6.4. Klinische Implikationen

Abgesehen von den Limitationen zeigt die Arbeit, dass die Berechnung von DRs eine andere bedeutungsvolle Facette der Risikoprädiktion nach einem überlebten Herzinfarkt ist, die auf Langzeit-Dynamiken der Herzfrequenz basiert. Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt, dass die Fähigkeit, die Herzfrequenz über fortlaufende Zyklen zu verlangsamen, einen starken prognostischen Wert bei Überlebenden nach MI hat.

In weiteren Studien sollte untersucht werden, inwieweit das Modell zur Risikostratifizierung oder die DRs an sich bei anderen Pathologien wie Herzinsuffizienz oder kardiale autonome Neuropathie durch Diabetes prognostisches Potential haben. Zudem ist noch unklar, ob und

6. Diskussion

inwieweit sich die pharmakologische und interventionelle Therapie der Patienten auf die prognostische Aussagekraft des neuen Parameter auswirken.

7. Zusammenfassung

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neue Methode zur Risikostratifizierung nach MI basierend auf der Dynamik der Herzfrequenz beschrieben. Dem Konzept der DC folgend wurde das relative Auftreten von sich kontinuierlich verlängernden Episoden zweier RRIs gezählt und untersucht, ob sich dieses zur Identifizierung von gefährdeten Patienten eignet. Aus den signifikanten DRs wurde ein Modell zur Risikostratifizierung entwickelt.

Hierfür wurden 1455 Daten von 24h-LZ-EKGs von Patienten nach MI verwendet und weitere 946, um das Modell zu validieren.

Univariat zeigten sich eine geringe Anzahl an DR₂₋₁₀ bei Verstorbenen.

Mit dem Modell zur Risikostratifizierung, basierend auf den multivariat signifikanten Variablen DR₄, DR₈ und DR₂, ließen sich Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko identifizieren.

Auffällig war, dass Patienten mit hohem Risiko allein durch eine verminderte Anzahl an DR₄ charakterisiert sind.

Die 2-Jahres-Sterberate in diesen Gruppen war 1,8%, 6,1% und 24% in der Entwicklungsgruppe und 1,8%, 4,1% und 21,9% in der Validierungsgruppe. Es zeigte sich somit eine klare Trennung zwischen Hoch-, Mittel- und Niedrigisiko, sowohl in der Entwicklungs-, als auch in der Validierungsgruppe.

Im Hinblick auf die sekundäre Endpunkte, kardiale Mortalität und plötzlicher Herztod, konnte mit Hilfe des CART-Modells in der Validierungsgruppe nur eine signifikante Trennung zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten (17,2%, 1,0% bei kardialer Mortalität, 9,4%, 0,8% beim plötzlichen Herztod) errechnet werden, jedoch ähnlich den Sterberaten dieser im Entwicklungskollektiv (17,3%, 0,8% bei kardialer Mortalität, 6,7%, 0,3% beim plötzlichen Herztod).

Sowohl in der Entwicklungs- als auch in der Validierungsgruppe war das CART-Modell in seiner Aussage auf die Gesamtmortalität signifikant unabhängig gegenüber den etablierten Standardparameter Alter ≥ 65 Jahre, LVEF $\leq 35\%$, SDNN ≤ 70 ms, früherer Herzinfarkt und Diabetes mellitus. Zudem zeigte die Hochrisikogruppe des CART-Modells im Vergleich zu den Standardparametern das höchste relative Risiko sowohl für die 2-Jahres-Gesamtmortalität als auch für die sekundären Endpunkte kardiale Mortalität und plötzlicher Herztod.

Literaturverzeichnis

- [1] Al-Khatib S.M., Sanders G.D., Bigger J.T., Buxton A.E., Califf R.M., Carlson M., Curtis A., Curtis J., Fain E., Gersh B.J., Gold M.R., Haghighi-Mood A., Hammill S.C., Healey J., Hlatky M., Hohnloser S., Kim R.J., Lee K., Mark D., Mianulli M., Mitchell B., Prystowsky E. N., Smith J., Steinhaus D., Zareba W. Expert panel participating in a Duke's Center for the Prevention of Sudden Cardiac Death conference. Preventing tomorrow's sudden cardiac death today: part I: Current data on risk stratification for sudden cardiac death. *Am. Heart J.* 153 (2007) 941–950
- [2] Barthel P., Bauer A., Müller A., Junk N., Huster K. M., Ulm K., Malik M., Schmidt G. Reflex and Tonic Autonomic Markers for Risk Stratification in Patients With Type 2 Diabetes Surviving Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 34 (2011) 1833–1837
- [3] Barthel P., Schneider R., Bauer A., Ulm K., Schmitt C., Schömig A., Schmidt G. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 108 (2003) 1221–1226
- [4] Bauer A., Barthel P., Müller A., Ulm K., Huikuri H., Malik M., Schmidt G. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. *J. Electrocardiol.* 42 (2009) 597–601
- [5] Bauer A., Barthel P., Schneider R., Ulm K., Müller A., Joeinig A., Stich R., Kiviniemi A., Hnatkova K., Huikuri H., Schömig A., Malik M., Schmidt G. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur. Heart J.* 30 (2009) 576–583
- [6] Bauer A., Kantelhardt J.W., Barthel P., Schneider R., Mäkikallio T., Ulm K., Hnatkova K., Schömig A., Huikuri H., Bunde A., Malik M., Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 367 (2006) 1674–1681
- [7] Bigger J.T. 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
- [8] Breimann L., Friedman J.H., Olshen R. A., Stone C.J. “Classification and Regression Trees (CART)” Wadsworth International Group, Belmont, 1984
- [9] Camm A.J., Malik M., Bigger J.T., Breithardt G., Cerruti S., Cohen J.R., Coumel P., Fallen E.L., Kleiger R.E., Lombardi F., Malliani A., Moss A.J., Rottmann J.N., Schmidt G., Schwartz P.J., Singer D.H. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.* 17 (1996) 354–381
- [10] Cysarz D, Edelhäuser F, Van Leeuwen P. Multiscale analysis of acceleration and deceleration of the instantaneous heart rate using symbolic dynamics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* (2011) 1965–1968

- [11] Forsman L., Lindblad L.E. Effect of Mental Stress on Baroreceptor-Mediated Changes in Blood Pressure and Heart Rate and on Plasma Catecholamines and Subjective Responses in Healthy Men and Women. *Psychosom. Med.* 45 (2003) 435–445
- [12] Guzik P., Piskorski J., Barthel P., Bauer A., Müller A., Junk N., Ulm K., Malik M., Schmidt G. Heart rate deceleration runs for postinfarction risk prediction. *J. Electrocardiol.* 45 (2011) 1011–1023
- [13] Guzik P., Piskorski J., Krauze T., Wykretowicz A., Wysocki H. Heart rate asymmetry by Poincaré plots of RR intervals. *Biomech. Tech.* 51 (2006) 272–275
- [14] Higgins C.B., Vatner S.F., Braunwald E. Parasympathetic control of the heart. *Pharmacol. Rev.* 25 (1973) 119–155
- [15] Huikuri H.V., Tapanainen J.M., Lindgren K., Raatikainen P., Mäkikallio T. H., Juhani Airaksinen K. E., Myerburg R. J. Prediction of Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction in the Beta-Blocking Era. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42 (2003) 652–658
- [16] Junttila M.J., Barthel P., Myerburg R.J., Mäkikallio T. H., Bauer A., Ulm K., Kiviniemi A., Tulppo M., Perkiömäki J. S., Schmidt G., Huikuri H. V. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm*; 7 (2010) 1396–1403
- [17] Kantelhardt J.W., Bauer A., Schumann A.Y., Barthel P., Schneider R., Malik M., Schmidt G. Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos* 17 (2007) 015112
- [18] Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 59 (1987) 256–262
- [19] La Rovere M.T., Bigger J.T.Jr., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351 (1998) 478–484
- [20] Malik M., Farrell T., Cripps T., Camm A.J. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: Selection of optimal processing techniques. *Eur. Heart J.* 10 (1989) 1060–1074
- [21] 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. M. D., Albert L., Waldo M. D., David Wilber M. D., Mary W., Brown M. S., Moonseong Heo Ph D. for The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators: Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N. Engl. J. Med.* 335 (1996) 1933–1940
- [22] 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. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators [II] Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 346 (2002) 877–883

Literaturverzeichnis

- [23] Nissinen S.I., Mäkikallio T.H., Seppänen T., Tapanainen J. M., Salo M., Tulppo M. P., Huikuri H.V. Heart rate recovery after exercise as a predictor of mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 91 (2003) 711–714
- [24] O'Keefe J.H.Jr., Rutherford B.D., McConahay D.R., Ligon R.W., R. W., Johnson W. L. Jr., Giorgi L.V., Crockett J. E., McCallister B. D., Conn R. D., Gura G. M. Jr. Early and late results of coronary angioplasty without antecedent thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 64 (1989) 1221–1230
- [25] Peto R., Peto J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J. R. Stat. Soc.* (1972) A135:185–198
- [26] Piskorski J., Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol. Meas.* 28 (2007) 287–300
- [27] Piskorski J., Guzik P. The structure of heart rate asymmetry: deceleration and acceleration runs. *Physiol. Meas.* 32 (2011) 1011–1023
- [28] Robinson B.F., Epstein S.E., Beiser G.D., Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ. Res.* 19 (1966) 400–411
- [29] Schmidt G., Malik M., Barthel P., Schneider R., Ulm K., Rolnitzky L., Camm A. J., Bigger J. T. Jr., Schömig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 353 (1999) 1390–1396
- [30] Schulze R.A.Jr., Strauss H.W., Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction. Relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am. J. Med.* 62 (1977) 192–199
- [31] Solomon S.D., Zelenkofske S., McMurray J.J., Finn P. V., Velazquez E., Ertl G., Harsanyi A., Rouleau J. L., Maggioni A., Kober L., White H., Werf F., Pieper K., Califf R. M., Pfeffer M. A. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden Death in Patients with Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both. *N. Engl. J. Med.* 352 (2005) 2581–2588
- [32] Sprent P. “Data Driven Statistical Methods. Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science” Chapman & Hall/CRC, London, 1997, 1. Auflage
- [33] Wichterle D., Simek J., Rovere M.T., Schwartz P.J., Camm A.J., Malik M. Prevalent low-frequency oscillation of heart rate: novel predictor of mortality after myocardial infarction. *Circulation* 110 (2004) 1183–1190

[34] Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., M., Buxton A. E., Chaitman B., Fromer M., Gregoratos G., Klein G., Moss A. J., Myerburg R. J., Priori S. G., Quinones M. A., Roden D. M., Silka M. J., Tracy C., Smith S. C. Jr., Jacobs A. K., Adams C. D., Antman E. M., Anderson J. L., Hunt S. A., Halperin J. L., Nishimura R., Ornato J. P., Page R. L., Riegel B., Blanc J. J., Budaj A., Dean V., Deckers J. W., Despres C., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Tamargo J. L., Zamorano J. L. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48 (2006) e24–e346

Publikation

Guzik P, Piskorski J, Barthel P, Bauer A, Müller A, **Junk N**, Ulm K, Malik M, Schmidt G.
Heart rate deceleration runs for postinfarction risk prediction.
J. Electrocardiol. 45 (2012) 70-76

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt für die Überlassung der Arbeit, die konkreten Anregungen und den interessanten Einblick in die Forschungstätigkeit der Arbeitsgruppe.

Herzlich danken möchte ich Frau Prof. Dr. med. Petra Barthel für ihre vielfache Unterstützung und Anleitung und ihre freundliche Ermutigung.

Für die Einführung in die technischen Grundlagen und für zahlreiche Erklärungen bedanke ich mich bei Herrn Dipl. Ing. Alexander Müller.