

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I des
Klinikums der Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Steffen Massberg

Optimiertes Monitoring von Risikopatienten in der klinischen Praxis



Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi für
das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von

Dr. med. Aenne Solvejg Freifrau von Falkenhausen
aus Hamburg

Inhaltsverzeichnis

1 VERZEICHNIS DER ARBEITEN ALS HABILITATIONSLEISTUNG	3
2 EINLEITUNG.....	5
3 WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN	6
3.1 PATIENTEN MIT UNKLAREM SCHLAGANFALL.....	6
3.1.1 <i>Biomarker-basierte Risikostratifizierung zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern</i>	<i>7</i>
3.1.2 <i>Monitoring von Risikopatienten nach ESUS</i>	<i>8</i>
3.1.3 <i>Das Auftreten von Vorhofflimmern nach interventionellem PFO-Verschluss.....</i>	<i>9</i>
3.2 PATIENTEN MIT AKUTER INFektion MIT SARS-CoV2	11
3.2.1 <i>Smartwatch-basiertes Monitoring von Risikopatienten in häuslicher Quarantäne</i>	<i>11</i>
3.2.2 <i>Das Auftreten von Symptomen der Depression und Angst im Rahmen von Long-COVID trotz intensivierten telemedizinischen Monitorings.....</i>	<i>13</i>
3.3 PATIENTEN MIT AKUTER ALKOHOLINTOXIKATION	15
3.3.1 <i>Der Einfluss von Alkohol auf die kardiale autonome Regulation und Parameter der Herzfrequenzvariabilität.....</i>	<i>15</i>
3.4 EPIDEMIOLOGISCHE BEURTEILUNG DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG	16
3.4.1 <i>Die Assoziation von bekannten EKG-Parametern mit Telomerlängen.....</i>	<i>17</i>
3.4.2 <i>Parameter der Herzfrequenzvariabilität und der kardialen autonomen Regulation in der Allgemeinbevölkerung</i>	<i>17</i>
4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	20
5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	23
6 LITERATURVERZEICHNIS	24
7 DANKSAGUNG	28

1 Verzeichnis der Arbeiten als Habilitationsleistung

VON FALKENHAUSEN, A. S., FEIL, K., SINNER, M. F., SCHONECKER, S., MULLER, J., WISCHMANN, J., EIFFENER, E., CLAUSS, S., POLI, S., POLI, K., ZUERN, C. S., ZIEMANN, U., BERROUSCHOT, J., KITSIOU, A., SCHABITZ, W. R., DIETERICH, M., MASSBERG, S., KAAB, S. & KELLERT, L. 2023. Atrial Fibrillation Risk Assessment after Embolic Stroke of Undetermined Source. *Ann Neurol.* 93(3):479-488. DOI: 10.1002/ana.26545. Impact Factor: 8.1

VON FALKENHAUSEN, A. S., FREUDLING, R., WALDENBERGER, M., GIEGER, C., PETERS, A., MULLER-NURASYID, M., KAAB, S. & SINNER, M. F. 2022. Common electrocardiogram measures are not associated with telomere length. *Aging (Albany NY)*, 14(14):5620-5627. DOI: 10.18632/aging.204149 Impact Factor: 5.2

VON FALKENHAUSEN, A. S., GEIPEL, S., GAIL, A., SCHERER, C., STOCKHAUSEN, S., SAMS, L. E., BECKER, F., DOLDI, P. M., LEMMERMOHLE, E., DE VILLELE, P., SCHLEEF, M., BECKER, M., LAUTERBACH, M., MASSBERG, S., KAAB, S. & SINNER, M. F. 2024. Telemedical management of symptomatic COVID-19 outpatients. *ERJ Open Res*, 10(4):00277-2024. DOI: 10.1183/23120541.00277-2024 Impact Factor: 4.0

VON FALKENHAUSEN, A. S., KEIDEL, L. M., WISCHMANN, J., HOGLINGER, G., MASSBERG, S., KAAB, S., KELLERT, L. & SINNER, M. F. 2024. Atrial fibrillation after patent foramen ovale closure in patients with embolic stroke of undetermined source. *Europace*, 26(6):141. DOI: 10.1093/europace/euae141 Impact Factor: 7.4

VON FALKENHAUSEN, A. S., WISCHMANN, J., KEIDEL, L. M., KELLNAR, A. M., THALER, R., LACKERMAIR, K., ESTNER, H. L., HOGLINGER, G., MASSBERG, S., KAAB, S., KELLERT, L. & SINNER, M. F. 2024. Clinical practice of continuous rhythm monitoring after embolic stroke of undetermined source. PLoS One, 19(4):e0302404. DOI: 10.1371/journal.pone.0302404
Impact Factor: 2.6

BRUNNER, S., KREWITZ, C., WINTER, R., **VON FALKENHAUSEN, A. S.**, KERN, A., BRUNNER, D. & SINNER, M. F. 2024. Acute alcohol consumption and arrhythmias in young adults: the MunichBREW II study. Eur Heart J, 45(46):4938-4949. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae695.
Impact Factor: 35.6

VON FALKENHAUSEN, A. S., GAIL, A., GEIPEL, S., SCHERER, C., STOCKHAUSEN, S., SAMS, L. E., BECKER, F., MASSBERG, S., KAAB, S. & SINNER, M. F. 2025. Symptoms of Depression and Anxiety After COVID-19 Despite Systematic Telemedical Care: Results From the Prospective COVID-SMART Study. Depress Anxiety, 2025, 9989990. DOI 10.1155/da/9989990
Impact Factor: 3.3 (2024)

VON FALKENHAUSEN, A. S., WENNER, F. N., FREYER, L., SAMS, L. E., HEIER, M., PETERS, A., LINKOHR, B., MASSBERG, S., BAUER, A., KAAB, S., RIZAS, K. D. & SINNER, M. F. 2025. Traditional and advanced electrocardiographic measures of autonomic function in the population-based KORA-F3 study. Eur J Epidemiol. 40(7):815-832. DOI: 10.1007/s10654-025-01248-3.
Impact Factor: 5.9 (2024)

VON FALKENHAUSEN, A. S., KREWITZ, C., WINTER, R., KERN, A., BRUNNER, D., BRUNNER, S. & SINNER, M. F. 2025. The level of acute alcohol exposure during binge drinking associates with the extent of cardiac response. Clin Res Cardiol, DOI: 10.1007/s00392-025-02722-4
Impact Factor: 3.7 (2024)

2 Einleitung

Die Identifikation von Risikopatienten stellt eine wichtige Grundlage der zunehmend personalisierten Medizin dar.¹ Sowohl klinische als auch laborchemische Biomarker dienen der detaillierten Beschreibung eines Patienten und können Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Grunderkrankung erkennen.² Eine daraufhin individualisierte Diagnostik und Therapie dieser Risikopatienten verspricht relevante Erkrankungen früher zu erkennen, genauer zu überwachen sowie Therapieansätze individuell anzupassen.

Das Elektrokardiogramm (EKG) gehört zur Basisdiagnostik nicht nur in der Kardiologie und ermöglicht schnell, einfach und nicht-invasiv die Beurteilung der kardialen Erregung sowie über die Diagnostik von Herzrhythmusstörungen auch Rückschlüsse auf strukturelle Herzerkrankungen.³ EKG-Parameter als Biomarker der kardialen Erregung und Funktion sind schnell und umfassend erhebbar. Eine risikobasierte Medizin, die auf EKG-Parametern beruht, verspricht daher im klinischen Alltag gut einsetzbar zu sein und eine Risikoanalyse in vielen verschiedenen Bevölkerungs- und Patientenkohorten zu ermöglichen.

EKG-Parameter sind zudem von gesteigertem Interesse, da sie zunehmend telemedizinisch erhoben werden.⁴ Mit dem Einsatz von telemedizinischem Home-Monitoring, Fitness-Trackern und Smartwatches sind EKGs sowohl Patienten als auch der Allgemeinbevölkerung niederschwellig zugänglich und die Parameter umso einfacher erhebbar.⁵

Diese Arbeit soll sich daher mit dem Einsatz von EKG-basierten Biomarkern sowie telemedizinischem Monitoring in verschiedenen Patienten- und Bevölkerungskollektiven beschäftigen und deren Nutzen zur Identifikation und Begleitung von Risikopatienten beleuchten. Hierzu werden:

- 1) Patienten nach unklarem Schlaganfall auf das individuelle Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern als mögliche Ursache untersucht.
- 2) akut an SARS-CoV2 erkrankte Risikopatienten telemedizinisch in der häuslichen Quarantäne begleitet und getestet, ob eine enge telemedizinische Anbindung ärztliche Kontakte und Hospitalisierungen verhindern kann.
- 3) Menschen mit akuter Alkoholintoxikation nicht-invasivem Rhythmusmonitoring unterzogen, um den Einfluss der Intoxikation auf die kardiale Erregung zu untersuchen.
- 4) EKG-basierte Risikoparameter inklusive Parameter der Herzfrequenzvariabilität und Parameter der kardialen, autonomen Funktion in einer bevölkerungsbasierten Studie untersucht.

3 Wissenschaftliche Arbeiten

3.1 Patienten mit unklarem Schlaganfall

Trotz umfangreicher Diagnostik bleibt die Ursache von etwa 20-30% aller Schlaganfälle ungeklärt.⁶ Zur genaueren Klassifizierung dieser Subentität von Schlaganfällen wurde der Begriff „Embolic stroke of undetermined source“ (ESUS) eingeführt, der diejenigen Schlaganfälle klassifiziert, die trotz eines fest definierten Katalogs an Diagnostik ungeklärt bleiben.⁶ Die interdisziplinäre Betreuung dieser Patienten ist elementar, da die primäre Behandlung durch die Kollegen der Neurologie erfolgt, die möglichen Ursachen jedoch oft kardialer Genese sind.

Bisher unerkanntes Vorhofflimmern als Ursache für eine Embolie aus dem linken Atrium stellt eine wichtige Differentialdiagnose dar.⁷⁻⁹ Dies ist insbesondere wichtig, da die Diagnose von Vorhofflimmern nach einem Schlaganfall gemäß CHA₂DS₂-VA-Score zum Wechsel der Sekundärprophylaxe von einem Thrombozytenaggregationshemmer hin zu einer oralen Antikoagulation führt und somit eine sofortige therapeutische Konsequenz hat.¹⁰ Es wird davon ausgegangen, dass etwa 20-30% der Patienten mit ESUS unerkanntes Vorhofflimmern haben.¹¹ Dennoch konnte der Beginn einer oralen Antikoagulation für alle Patienten mit ESUS unabhängig von der Dokumentation von

Vorhofflimmern keinen Benefit zeigen.¹²⁻¹⁴ Die individuelle EKG-Dokumentation bleibt daher elementar für die Therapieumstellung. Dies drängt die Fragen auf, mit welcher Intensität und über welche Dauer eine Rhythmusüberwachung nach ESUS erfolgen soll, insbesondere da die Überwachungsmöglichkeiten von einfachen 10 Sekunden Ruhe-EKGs, über Smartwatch-basierte Verfahren bis hin zur invasiven Implantation eines Eventrecorders reichen und sich in Umfang der Überwachung, aber auch an Kosten und Invasivität sehr unterscheiden. Eine individuelle Abschätzung des Risikos für Vorhofflimmern nach ESUS erscheint daher wichtig, um Patienten mit erhöhtem Risiko einem intensivierten Monitoring zu unterziehen und denjenigen mit niedrigem Risiko, ein invasives Verfahren zu ersparen und nach alternativen Schlaganfallursachen zu suchen.

3.1.1 Biomarker-basierte Risikostratifizierung zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern

In interdisziplinärer Kooperation mit der Klinik für Neurologie konnten wir ein großes, prospektives Register von Patienten mit unklarem Schlaganfall erstellen und hier systematisch nach Risikofaktoren für Vorhofflimmern als zugrundeliegende Ursache des Schlaganfalls suchen. In einer Kohorte von 297 ESUS-Patienten gelang es mit Hilfe einer multivariablen Regressionsanalyse, einen neuen, prädiktiven Parameter ‚Rhythm Irregularity Burden‘ zu beschreiben, einen EKG-Risikoparameter, welcher bereits direkt während des initialen stationären Aufenthalts auf der Stroke Unit erhoben werden kann. Dieser Parameter beschreibt anhand einer kontinuierlichen Analyse von RR-Intervallen im Rhythmusmonitoring, ob Irregularität in der EKG-Überwachung vorliegt.

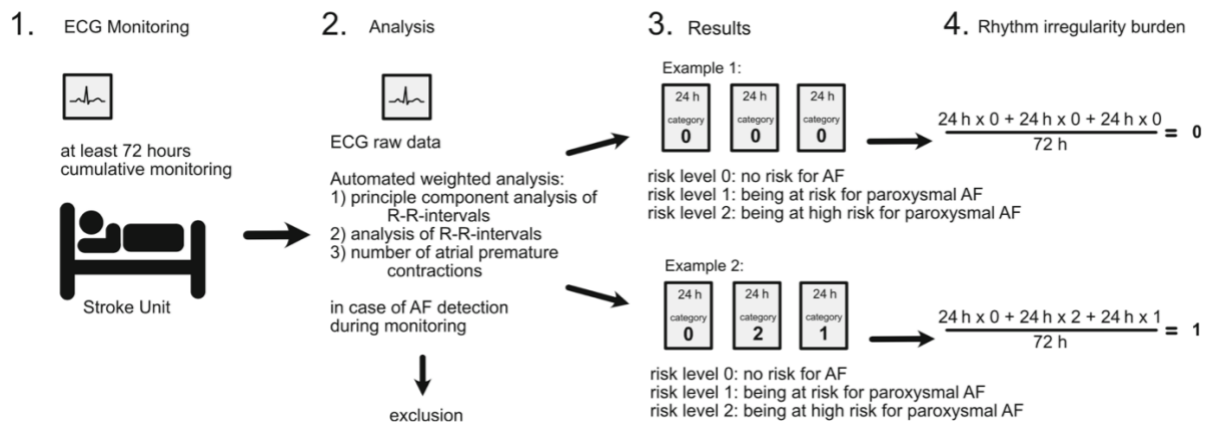


Abbildung 1: Exemplarische Darstellung der Erhebung des ‚Rhythm Irregularity Burden‘

Nach 72h kontinuierlichem Monitoring ohne Nachweis von Vorhofflimmern nach ESUS wird die EKG-Spur auf Irregularität der RR-Intervalle sowie atriale Ektopie untersucht. Wird in einer der drei untersuchten Aufzeichnungsstunden ein Risiko erkannt, zeigt der Irregularity Burden >0 dieses Risiko an. Bleiben alle drei Stunden ohne Hinweis auf Irregularität, zeigt der Irregularity Burden =0 dieses fehlende Risiko an (aus Falkenhausen et al., Annals of Neurology, 2023).¹⁵

Patienten mit erhöhtem „Rhythm Irregularity Burden“ zeigten signifikant häufiger Vorhofflimmern im Follow-up (hazard ratio 3,12, 95% confidence interval 1,62–5,80, $p < 0,001$). Die Arbeit hat bereits die hausinterne Bewertung des Vorhofflimmerrisikos nach unklarem Schlaganfall maßgeblich beeinflusst und ermöglicht eine informierte, risikobasierte Entscheidung über Art und Umfang der Rhythmusüberwachung nach ESUS. Zudem hat die Arbeit Eingang in die aktuelle Vorhofflimmer-Leitlinie der European Society of Cardiology 2024 genommen.¹⁰

3.1.2 Monitoring von Risikopatienten nach ESUS

Angesichts des technischen Fortschritts liegt es nahe, identifizierte Risikopatienten nach ESUS auch telemedizinisch anzubinden. In der Nachsorge von Patienten mit unklarem Schlaganfall findet das invasive Monitoring häufig mit implantierbaren Eventrecordern statt. Wie wichtig jedoch ein risikobasierter Ansatz für die Auswahl von Patienten nach unklarem Schlaganfall, welche von diesem invasiven Monitoring bestmöglich profitieren, ist, konnten wir in einer Arbeit darstellen, welche die klinische Anwendbarkeit sowie den Aufwand in der klinischen Routine detailliert beleuchtet. Hier zeigte sich, dass Eventrecorder in Kombination mit telemedizinischer Anbindung sehr effektiv Vorhofflimmern detektieren. In einem Überwachungszeitraum von Januar 2018 bis Dezember 2019 konnte bei 48 von 172 Patienten (27,9%) Vorhofflimmern

diagnostiziert werden. Allerdings ging dies mit der Übertragung von 29.180 Episoden einher, die jeweils ärztlich vidiert wurden. Hiervon waren 17.742 Alarme Vorhofflimmeralarme. Eine Abschätzung kam zu dem Schluss, dass im Durchschnitt ein trainierter Arzt 20,3 Stunden telemedizinische Arbeit leistet, um bei einem Patienten dieses Hochrisikokollektivs Vorhofflimmern zu diagnostizieren.

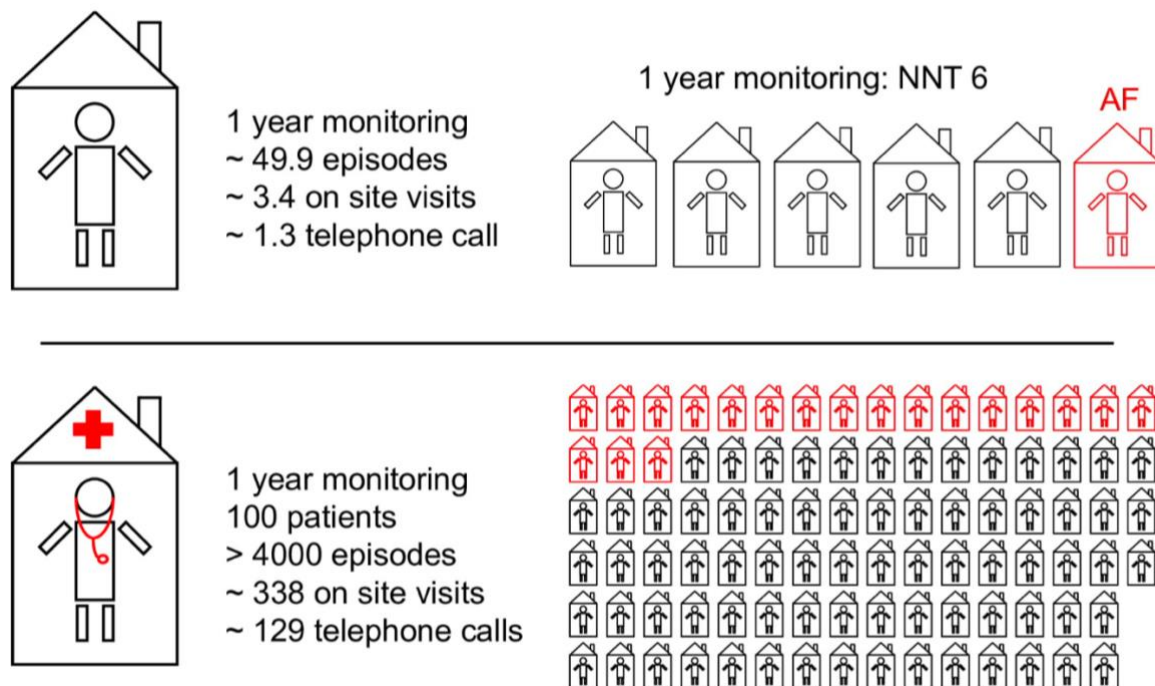


Abbildung 2: Der Aufwand des Telemonitorings in der klinischen Praxis

Dargestellt wird der Arbeitsaufwand des Monitorings von ESUS-Patienten mittels Eventrecorder zur Suche nach Vorhofflimmern – zum einen aus der Patientenperspektive (oben) sowie aus der Klinikperspektive (unten) (aus Falkenhausen et al., Plos One, 2024).¹⁶

Das individuelle Risiko für Vorhofflimmern im Vorwege dieses sehr aufwendigen, invasiven sowie kostenintensiven Monitorings abzuwägen, erscheint daher sinnvoll.

3.1.3 Das Auftreten von Vorhofflimmern nach interventionellem PFO-Verschluss

Eine weitere kardiologische Differentialdiagnose als mögliche Ursache für einen Schlaganfall ungeklärter Ursache stellt eine paradoxe Embolie durch ein offenes Foramen ovale dar.¹⁷⁻¹⁹ Insbesondere bei jüngeren Schlaganfallpatienten hat sich daher der interventionelle Verschluss dieses Foramen ovale (PFO) als Sekundärprophylaxe etabliert.²⁰ Ob und wie lange im Vorwege nach Vorhofflimmern gesucht werden sollte, bleibt aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Dies

zu klären ist insbesondere wichtig, da paradoxe Embolien durch den Beginn einer oralen Antikoagulation im Falle des Auftretens von Vorhofflimmern ebenfalls verhindert werden und ein interventioneller Verschluss dann deutlich kritischer diskutiert würde.²¹ Hinzu kommt, dass das Auftreten von Vorhofflimmern nach einem interventionellen Verschluss eines Foramen ovale eine bekannte Komplikation ist, mutmaßlich ausgelöst durch die mechanische Irritation des linken Vorhofs.²² Ob eine orale Antikoagulation in diesem besonderen Kontext von Vorteil ist bleibt unklar. Fakt ist jedoch, dass sämtliche Zulassungsstudien der Verschluss-Devices zwar ein erhöhtes Risiko von Vorhofflimmern beschreiben, jedoch in den Verlaufskontrollen nicht systematisch danach gesucht oder den Langzeitverlauf nach Detektion beschrieben haben.¹⁷⁻¹⁹ Daher haben wir mit Hilfe des oben beschriebenen Schlaganfallregisters systematisch bei Patienten, die nach unklarem Schlaganfall sowohl einen interventionellen PFO-Verschluss als auch ein kontinuierliches Rhythmusmonitoring mittels Eventrecorder erhielten, nach dem Auftreten von Vorhofflimmern nach der Intervention gesucht. Hier zeigten sich in diesem zwar kleinen, aber gut charakterisierten Kollektiv sowohl eine deutlich höhere Inzidenz als erwartet (31,4%) als auch relevante Episoden mit deutlichem Zeitabstand zur Intervention, was nicht notwendigerweise eine unmittelbare mechanische Irritation nahelegt. 11,4% der Patienten hatten Vorhofflimmerepisoden auch über 45 Tage nach dem PFO-Verschluss. Der Einsatz von Telemonitoring in dieser Patientengruppe demaskiert daher eine deutlich höhere Vorhofflimmerlast als angenommen. Darum gehört die therapeutische Konsequenz weiter untersucht.

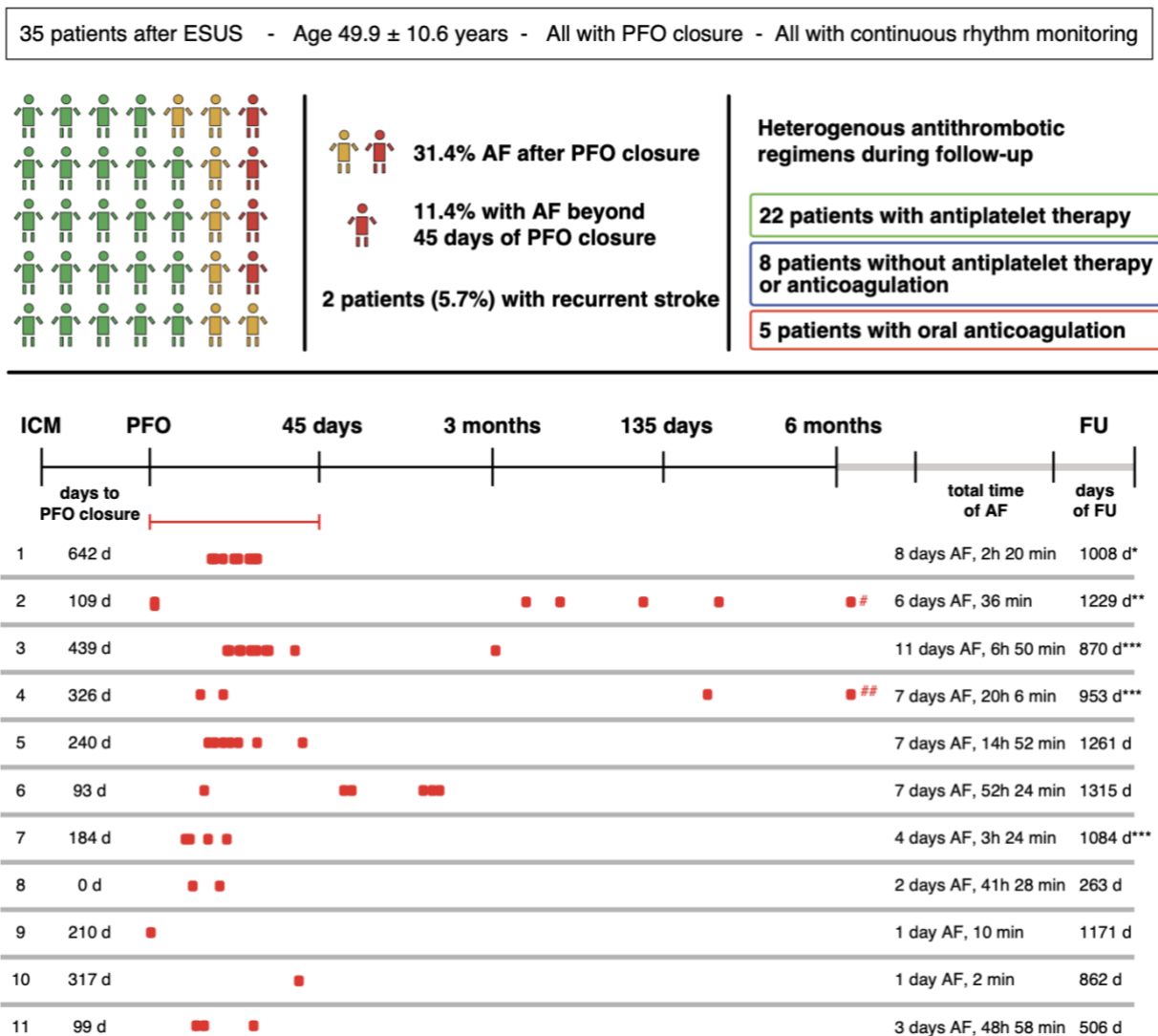


Abbildung 3: Auftreten von Vorhofflimmern nach interventionellem PFO-Verschluss

Zentrale Studienergebnisse sind im oberen Abschnitt zusammengefasst. Unten wird das zeitliche Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) bei den Patienten individuell illustriert (rote Punkte). Vorhofflimmerepisoden später als 6 Monate nach dem Verschluss sind zusammengefasst (#: VHF an Tag 261, ##: VHF an Tag 388, 455, 650 und 962). Die Gesamtzeit im VHF ist für jeden Patienten individuell in Tagen, Stunden und Minuten zusammengefasst. Die Gesamtheit des Follow-ups wird in Tagen dargestellt (* bis zur Eventrecorder (ICM) Explantation, ** bis ICM End of Service, *** bis zur empfohlenen ICM Replacement Zeit, aus Falkenhausen et al., Europace, 2024).¹⁵

3.2 Patienten mit akuter Infektion mit SARS-CoV2

3.2.1 Smartwatch-basiertes Monitoring von Risikopatienten in häuslicher Quarantäne

In der SARS-CoV2 Pandemie stellten wir unsere telemedizinische Expertise in Anbetracht knapper medizinischer Ressourcen auch Patienten mit akuter COVID-19-

Infektion in häuslicher Quarantäne und erhöhtem Risiko für einen schweren klinischen Krankheitsverlauf zur Verfügung. In der weltweit ersten prospektiv-randomisierten klinischen Studie ‚COVID-SMART‘ zur telemedizinischen Betreuung dieser Patienten nutzten wir ein Smartwatch-basiertes Monitoring kombiniert mit 24h ärztlicher Rufbereitschaft für Risikopatienten in ambulanter Betreuung. Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe dieser telemedizinischen Intervention zum einen oligosymptomatische Patienten mit normwertigen klinischen Parametern in der ambulanten Betreuung zu belassen, um Ressourcen in Notfallambulanzen sowie Krankenhäusern zu schonen, und auf der anderen Seite Risikopatienten mit relevanter klinischer Symptomatik und pathologischen Vitalparametern zeitnah und gezielt zu hospitalisieren. Unsere Interventionsstudie konnte zwar keinen Benefit in der Verhinderung des primären Endpunktes aus ungeplanten Arztkontakten und Hospitalisierungen liefern. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der Nutzung des ambulanten fachärztlichen Notdienstes der kassenärztlichen Vereinigungen.

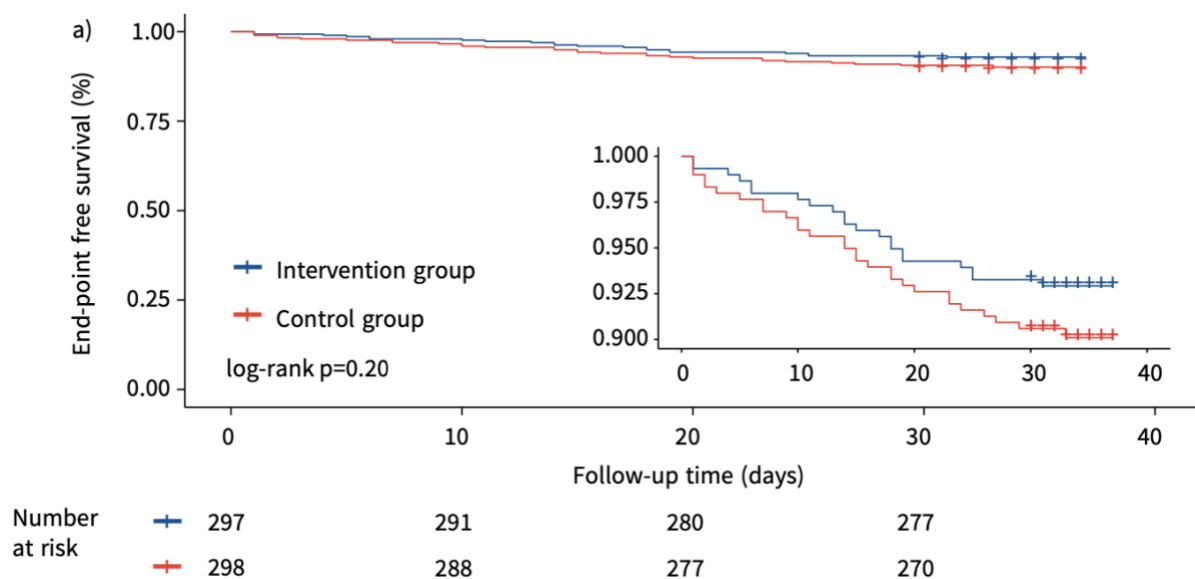


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung des primären Endpunkts

Es zeigt sich keine signifikante Reduktion für den primären Endpunkt aus der Kombination von Hospitalisierung oder ungeplanten ambulanten oder stationären Arztkontakten (aus Falkenhausen et. al., European Respiratory Journal Open, 2024).²³

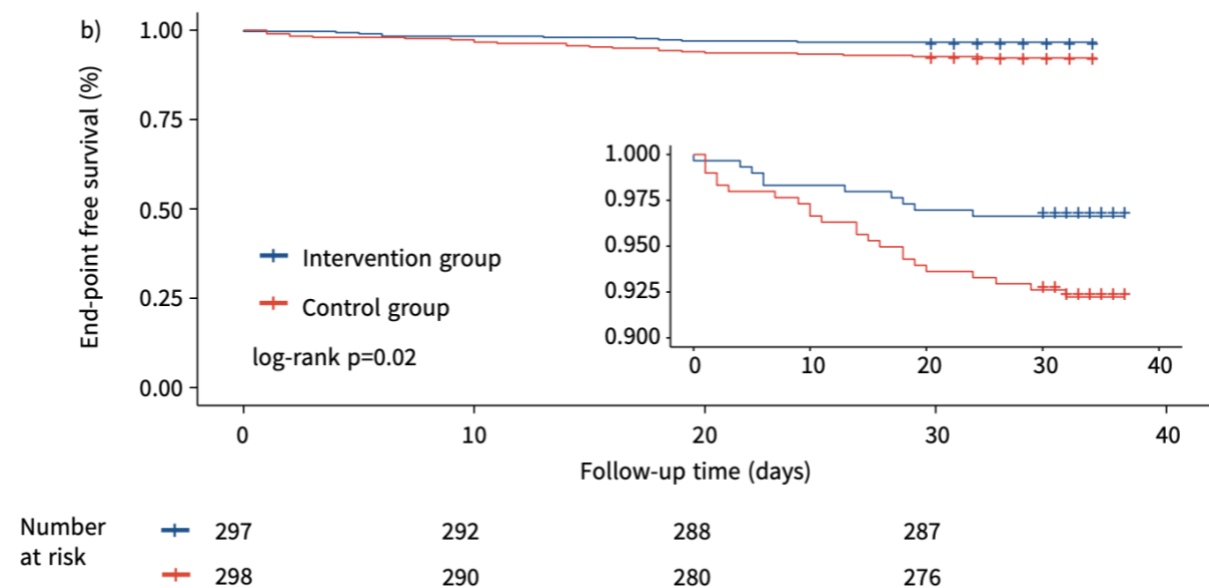


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung des sekundären Endpunkts

Es zeigt sich eine signifikante Reduktion der Nutzung des ambulanten medizinischen Notdienstes durch die telemedizinische Intervention (aus Falkenhausen et. al., European Respiratory Journal Open, 2024).²³

Dies legt nahe, dass im Rahmen der Pandemie und insbesondere mit immer weiter sinkender Symptom- und Krankheitslast, steigender Impfquote und weniger pathogenen Virus-Varianten vor allem die weniger symptomatischen Patienten von der telemedizinischen Intervention profitieren und dies zu einer Entlastung der ambulanten Notdienste führt. Trotz des neutralen Ergebnisses in Hinblick auf den primären Endpunkt und somit rein Hypothesen-generierendem Ergebnis in Bezug auf den sekundären Endpunkt bleiben diese Studie und ihre Ergebnisse hochrelevant für den weiteren Einsatz von Telemonitoring in diesem Risikokollektiv.

3.2.2 Das Auftreten von Symptomen der Depression und Angst im Rahmen von Long-COVID trotz intensivierten telemedizinischen Monitorings

Bereits während des Fortschreitens der Pandemie zeigte sich, dass neben der akuten respiratorischen Erkrankung insbesondere psychiatrische Symptome, als Teil eines Long-COVID Syndroms, eine klinisch hochrelevante Komplikation der COVID-19 Erkrankung sind.²⁴ Auch wenn die Pathophysiologie dieses Symptomkomplexes weiterhin nicht geklärt ist, ist Long-COVID als Symptompersistenz sowohl physischer als auch psychischer Beeinträchtigungen über die akute Erkrankung hinaus

beschrieben.²⁵ Häufig treten Symptome von Angst und Depression sowie Fatigue und Schlafstörungen auf.^{24,26}

In Anbetracht des hohen klinischen Bedarfs für wissenschaftliche Evidenz in Bezug auf Long-COVID entschlossen wir uns, die gut charakterisierte, prospektive COVID-SMART Studie zu nutzen, um zum einen die Prävalenz der Symptome Angst und Depression zu beschreiben und zum anderen zu untersuchen, ob die enge telemedizinische Anbindung einen Einfluss auf die Entstehung von Long-COVID Symptomen hatte.

Wir führten daher ein zusätzliches telefonisches Follow-Up ein Jahr nach der COVID-Erkrankung, die zum Studieneinschluss führte, durch. Hier erhoben wir systematisch Daten zum Auftreten von Symptomen der Angst und Depression gemäß der S1 Leitlinie für die Diagnose von Long-COVID.²⁷

Insgesamt konnten 573 Patienten (94,4%) auch ein Jahr nach Studieneinschluss erreicht werden. Ein großer Anteil der Patienten (n=234, 40,8%) berichtete von persistierenden Symptomen nach der COVID-Erkrankung. Der S1 Leitlinie folgend wurden 209 Studienteilnehmer (36,5%) positiv für ein erhöhtes Depressionsrisiko gescreent. Risikofaktoren hierfür war ein weibliches Geschlecht (n=121 (57,9%) vs. n=139 (38,2%), $p<0,001$), aktiver Nikotinkonsum (n=72 (34,4%) vs. n=92 (25,3%), $p=0,020$), das Vorliegen von Asthma bronchiale (n=39 (18,7%) vs. n=43 (11,8%), $p=0,025$) sowie das Nicht-Vorliegen von arterieller Hypertonie (n=87 (41,6%) vs. n=186 (51,1%), $p=0,027$).

Auch Symptome von Angst waren evident (n=232 Studienteilnehmer, 40,5%). Auch diese Patienten waren eher weibliche (n=130 (56,0%) vs. n=130 (38,1%), $p=0,001$) Raucher (n=80 (34,5%) vs. 84 (24,6%), $p=0,011$) mit häufigem Auftreten von Asthma (n=47 (20,3%) vs. n=35 (10,3%), $p<0,001$), einer Autoimmunerkrankung (n=40 (17,2%) vs. n=30 (8,8%), $p=0,003$) oder einer Lebererkrankung (n=23 (9,9%) vs. n=18 (5,3%), $p=0,038$) und seltenerem Auftreten von Diabetes (n=17 (7,3%) vs. n=49 (14,4%), $p=0,011$) oder Vorhofflimmern (n=5 (2,2%) vs. n=24 (7,0%).

Interessanterweise zeigte die telemedizinische Intervention keinen Effekt auf das Auftreten der Symptome von Depression (35,4% vs. 37,5%, $p=0,60$) oder Angst (40,3% vs. 40,7%, $p=0,93$).

Als stärkster Prädiktor für das Auftreten von Symptomen der Angst oder Depression zeigte sich in einer multivariablen Analyse das weibliche Geschlecht (Odds Ratio für

Symptome der Depression (2,18 (1,54-3,12), $p < 0,001$) und für Symptome der Angst (2,01 (1,42-2,84), $p < 0,001$)).

Übereinstimmend mit der Literatur konnten wir somit eine sehr hohe Symptominzidenz nachweisen. Auch wenn wir keinen Effekt der engen telemedizinischen Anbindung auf das Auftreten von Symptomen der Angst und Depression finden konnten, so ist die COVID SMART Studie die bisher einzige prospektiv randomisierte Studie, welche den Einsatz von Telemedizin in diesem Kontext untersucht. Die Ergebnisse legen aber nahe, dass der personal- und kostenintensive Einsatz der Telemedizin auf die akute Krankheitsphase beschränkt werden sollte. Zudem konnten wir als Risikofaktoren insbesondere das weibliche Geschlecht identifizieren, ein Faktor, der auch in vorherigen Publikationen bereits mit dem häufigeren Auftreten von psychiatrischen Symptomen aus dem Long-COVID Komplex assoziiert wurde.²⁸ Zudem zeigte sich das Vorhandensein von Asthma und der aktive Nikotinkonsum als relevanter Risikofaktor. Weitere Studien sind jedoch nötig, um diese Korrelation auch pathophysiologisch zu klären. Unsere Ergebnisse legen aber nahe, diese Risikopatienten einer engmaschigeren Überwachung zu unterziehen, um Symptome der Angst und Depression im Rahmen von Long-COVID frühzeitig zu erkennen und zeitnah zu therapieren.

3.3 Patienten mit akuter Alkoholintoxikation

3.3.1 Der Einfluss von Alkohol auf die kardiale autonome Regulation und Parameter der Herzfrequenzvariabilität

Zur Beschreibung von EKG-Parametern gehört auch die Analyse der Variabilität dieser Parameter im Kontext von externen Faktoren. In einem weiteren Projekt beschäftigten wir uns daher mit dem Einfluss von akuter Alkoholintoxikation auf EKG-Parameter der kardialen autonomen Regulation und Herzfrequenzvariabilität (HRV).

Wir führten deshalb die MunichBREW II Studie durch.²⁹ Hier wurden 202 Freiwillige eingeschlossen, die einem Alkoholkonsum mit einer Ziel-Alkoholkonzentrationen von $\geq 1,2$ g/kg unter 48-stündigem Langzeit-EKG-Monitoring zustimmten. Die Auswertung erfolgte in vordefinierten Phasen des Alkoholkonsums, des Alkoholabbaus (Erholung) und zwei Kontrollphasen jeweils 24 Stunden nach der Konsum- bzw. Erholungsphase. Der akute Alkoholkonsum während der Trinkphase wurde protokolliert. Die Langzeit-

EKGs wurden hinsichtlich Herzfrequenz, atrialen Tachykardien, atrialer und ventrikulärer Ektopie sowie verschiedenen Parametern der Herzfrequenzvariabilität analysiert.

In dieser systematischen Analyse fanden wir mit steigendem Alkoholpegel eine signifikante und Situations-inadäquate Zunahme der Herzfrequenz sowie einen Anstieg atrialer Tachykardien. Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität bestätigte auch hier eine alkoholinduzierte Modulation des autonomen Tonus mit sympathischer Aktivierung während des Alkoholkonsums sowie einer fortdauernden parasympathischen Suppression auch in der nachfolgenden Erholungsphase. Insbesondere in dieser Erholungsphase traten bei 5,2% der Teilnehmer unerwartet häufig klinisch relevante Episoden von Herzrhythmusstörungen auf, darunter Vorhofflimmern, nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien und AV-Blockierungen.²⁹

Interessanterweise konnten wir zudem einen Dosis-abhängigen Einfluss des Alkohols auf die kardiale Erregung zeigen mit signifikantem Anstieg der Herzfrequenz und Unterdrückung des kardialen autonomen Tonus.³⁰ Exzessiver Alkoholkonsum hat somit einen unmittelbaren Einfluss auf die kardiale Erregung. Weitere Studien sind nötig, um zu untersuchen, wann dieser Einfluss auch zum Auftreten von klinisch relevanten Arrhythmien wie z.B. Vorhofflimmern führt.

3.4 Epidemiologische Beurteilung der Allgemeinbevölkerung

Neben der Betrachtung von Biomarkern in unterschiedlichen Patientenkollektiven und im Kontext unterschiedlicher Erkrankungen ist die Beschreibung dieser Parameter in der Allgemeinbevölkerung wichtig. Nur so können Normwerte etabliert und somit physiologische von pathologischen Werten unterschieden werden.

Die epidemiologische KORA-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) wird seit 1984 durchgeführt und untersucht eine zufällig ausgewählte Population in der Region Augsburg auf Komorbiditäten und das Auftreten von Komplikationen wie kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität.³¹⁻³⁴ Auch EKG-Parameter werden hier systematisch erhoben.

3.4.1 Die Assoziation von bekannten EKG-Parametern mit Telomerlängen

Es ist bekannt, dass EKG-Parameter sich mit dem Alter verändern. So sind Verlängerungen des PR-Intervalls und der QRS-Breite mit dem Alter beschrieben.³⁵

Neben dem kalendarischen Alter rückt jedoch das biologische Alter zunehmend in den wissenschaftlichen Fokus, insbesondere da deutliche interindividuelle Unterschiede beim Altern auftreten. Die Länge der Telomere und insbesondere deren vorzeitige Verkürzung wird als Marker für das biologische Alter und als Hinweis auf eine vorzeitige Alterung angesehen.³⁶⁻³⁸ Korrelationen zwischen dieser Verkürzung von Telomeren und der Veränderung von EKG-Parametern sind bisher nicht untersucht.

Wir nutzten daher die große bevölkerungsbasierte KORA-Studie um bei 2.575 Teilnehmern, welche zwischen 2006 und 2007 eingeschlossen wurden und für die umfassende demographische Daten sowie EKG-Parameter und Details zu Telomerlängen verfügbar waren, nach einer Korrelation zu suchen. In der Tat konnten wir mit zunehmendem Alter verkürzte Telomerlängen darstellen. In unadjustierten Analysen zeigte sich zudem eine signifikante Assoziation der Herzfrequenz ($p=0,023$), des PR-Intervalls ($p<0,01$) und der QTc-Zeit ($p<0,01$) mit verkürzten Telomeren. Allerdings blieb diese Assoziation nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und andere Kovariablen nicht bestehen. Die bekannten EKG-Parameter und ihre Veränderungen sind somit zwar altersabhängig. Eine Assoziation mit verkürzten Telomeren konnte jedoch nicht gezeigt werden. Weitere Untersuchungen sind nötig, um das Auftreten von kurzen Telomeren im Kontext von Erkrankungen, die mit dem Alter assoziiert sind, zu untersuchen.

3.4.2 Parameter der Herzfrequenzvariabilität und der kardialen autonomen Regulation in der Allgemeinbevölkerung

Parameter der Herzfrequenzvariabilität als Surrogat der kardialen autonomen Funktion können im regulären Langzeit-EKG erhoben werden und sind meist in automatischen Auswertungen in der klinischen Praxis enthalten. Zudem gibt es weitere Parameter der kardialen autonomen Funktion, namentlich die Dezelerationskapazität (DC) und die Periodic Repolarisation Dynamics (PRD), welche den Einfluss des parasympathischen (DC) bzw. sympathischen (PRD) Nervensystems quantifizieren und sich als Marker für ein erhöhtes Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität nach Myokardinfarkt etabliert haben.³⁹⁻⁴²

Um diese EKG-Parameter der autonomen kardialen Funktion im Alltag besser einzusetzen und auch für Patienten ohne Myokardinfarkt interpretieren zu können, nutzten wir erneut die bevölkerungsbasierte KORA-Studie, um bei 505 Studienteilnehmern mit guter klinischer Charakterisierung und 24 Stunden Langzeit-EKG Werte der Herzfrequenzvariabilität und autonomen Funktion zu beschreiben. Diese Beschreibung ist die erste in einer solch großen bevölkerungsbasierten Kohorte und ermöglicht die bessere Interpretation von im klinischen Alltag erhobenen HRV-Parametern.

Wir konnten für die Parameter SDNN (Standardabweichung der Normal-zu-Normal-Intervalle), PRD und DC zeigen, dass 5-11% der Allgemeinbevölkerung als pathologisch angenommene Werte aufwiesen (Abbildung 6). Der Anteil an diesen pathologischen Werten nahm mit Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, der Einnahme von Betablockern oder einer positiven Vorgeschichte von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Diabetes zu. Diese detailliertere Beschreibung der Parameter ermöglicht also eine deutlich bessere Interpretierbarkeit der Werte im Langzeit-EKG und verbessert damit die Grundlage für eine informierte Aufklärung von Patienten.

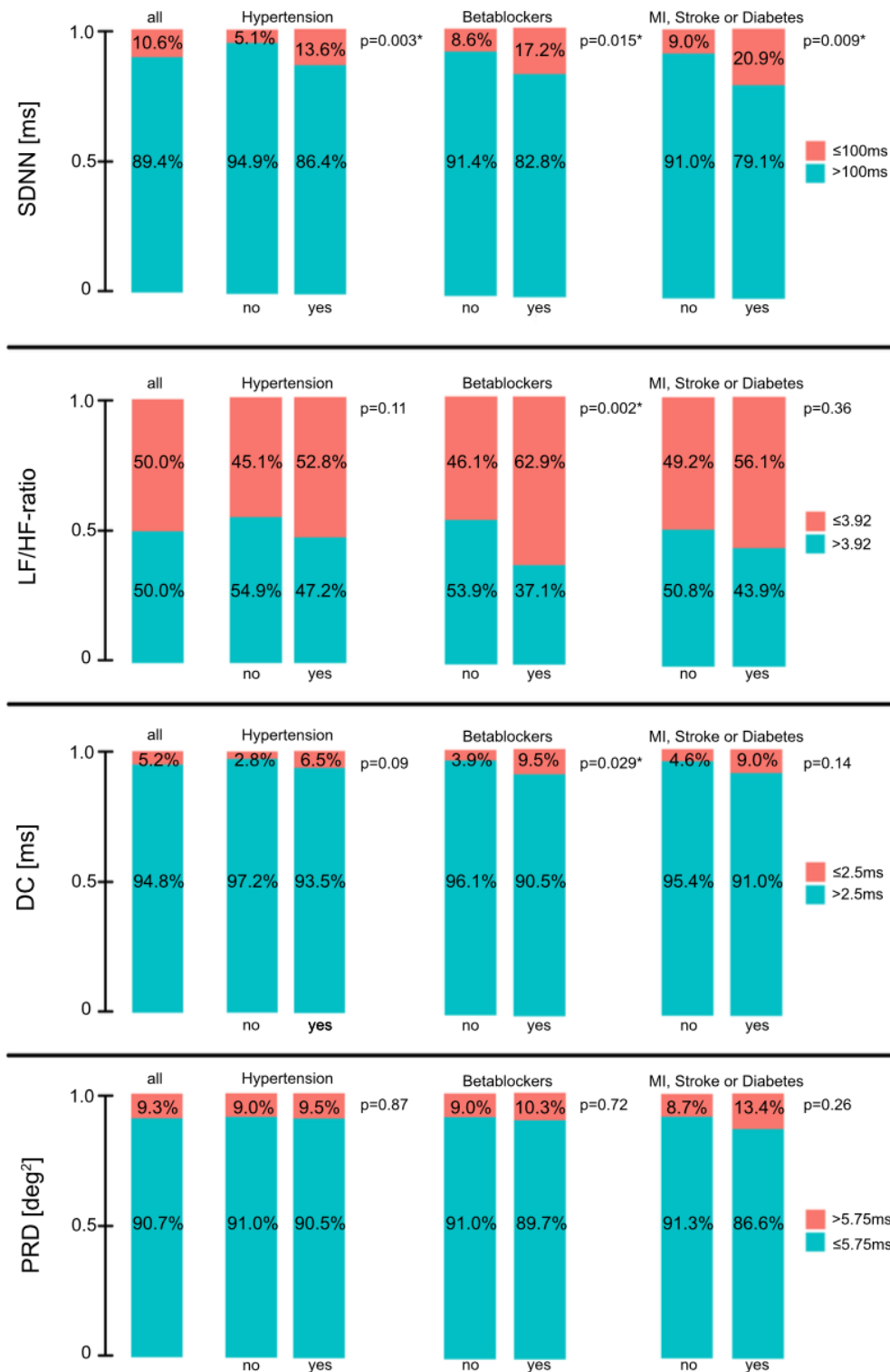


Abbildung 6: Das Auftreten von klinisch pathologischen Grenzwerten in der Allgemeinbevölkerung

Für SDNN, DC und PRD existieren klinisch akzeptierte Grenzwerte. Für das LF/HF-Verhältnis wurde mangels klinisch etablierter Grenzwerte der Median in der Studie verwendet. Wir zeigen das Auftreten von pathologischen Werten gemäß diesen klinischen Grenzwerten (rot) für alle Parameter in unserer Gesamtkohorte (linke Panels). Darüber hinaus vergleichen wir die Tendenz in Teilgruppen der Kohorte (drei rechte Panels) bei Vorliegen von arterieller Hypertonie, Betablockereinnahme oder Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Diabetes mellitus (aus Falkenhausen et. al., European Journal of Epidemiology, 2025).⁴³

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Potenzial von EKG-basierten Biomarkern zur Identifikation und Begleitung von Risikopatienten im klinischen und telemedizinischen Kontext. In Anbetracht einer zunehmenden personalisierten Medizin versprechen diese im klinischen Alltag breit und kostengünstig verfügbaren Parameter eine individualisierte Risikobewertung in ganz unterschiedlichen klinischen Szenarien.

1. Schlaganfall unklarer Ursache (ESUS)

Mit dem „Rhythm Irregularity Burden“ konnten wir einen neuen EKG-Biomarker zur individuellen Risikoabschätzung für das Vorliegen von Vorhofflimmern nach einem Schlaganfall unklarer Ursache entwickeln. Patienten mit erhöhtem „Rhythm Irregularity Burden“ hatten ein deutlich höheres Risiko für später auftretendes Vorhofflimmern, welches in diesem Kontext mit Beginn einer oralen Antikoagulation als Sekundärprophylaxe eine unmittelbare therapeutische Konsequenz hat. Zudem zeigte sich, dass das Monitoring mittels Eventrecordern zwar effektiv, aber sehr zeit- und ressourcenintensiv ist. Die Nutzung des „Rhythm Irregularity Burden“ könnte diejenige Risikogruppe, die von dem aufwendigen Einsatz eines Eventrecorders profitiert, weiter eingrenzen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass nach PFO-Verschluss Vorhofflimmern häufiger auftritt als erwartet – auch deutlich zeitversetzt –, was eine engmaschige Nachsorge rechtfertigt.

2. SARS-CoV-2-Infektion

Telemedizinisches Monitoring wurde anlässlich der COVID-19 Pandemie auch außerhalb unseres primären Forschungsfokus eingesetzt. Im Rahmen der ersten prospektiv-randomisierten telemedizinischen COVID-SMART Studie konnten wir zwar nicht zeigen, dass unsere telemedizinische Anbindung ungeplante Arztkontakte und Hospitalisierungen vermeiden konnte. Allerdings zeigte die Intervention eine signifikante Entlastung der rein ambulanten Notfallversorgung. Zudem berichteten ca. 40 % der Teilnehmer auch ein Jahr nach der Studie über persistierende Symptome von Angst und Depression im Rahmen eines Long-COVID Syndroms.

3. Akute Alkoholintoxikation

Im Rahmen der MunichBREW II-Studie konnten wir untersuchen, wie der externe Einfluss eines schweren Alkoholkonsums EKG-Parameter der kardialen autonomen

Regulation beeinflusst. Es zeigte sich eine dosisabhängige Erhöhung der Herzfrequenz und eine Suppression der parasympathischen Aktivität mit teilweisem Auftreten klinisch relevanter Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern in der Erholungsphase nach dem Alkoholkonsum. EKG-Biomarker unterliegen daher unmittelbar externen Einflüssen. Veränderungen in diesen Markern können mit dem Auftreten von Arrhythmien vergesellschaftet sein.

4. Allgemeinbevölkerung (KORA-Studie)

Zur detaillierteren Beschreibung von EKG-Parametern der autonomen Funktion analysierten wir diese auch außerhalb des klinischen Kontextes. In der bevölkerungsbasierten KORA-Studie konnten wir diese Parameter in der Allgemeinbevölkerung umfangreich charakterisieren, um Referenzwerte zu etablieren und die klinische Interpretationsmöglichkeit zu verbessern.

Zusammenfassend erweist sich das Elektrokardiogramm (EKG) als eine vielseitig einsetzbare und zukunftsweisende Methode, die weit über die klassische Diagnostik der kardialen Erregung hinausgeht. In verschiedensten klinischen Kontexten ermöglicht es nicht nur die Erkennung struktureller Herzerkrankungen, sondern auch eine individualisierte Risikostratifizierung. Insbesondere durch seine zunehmende telemedizinische Verfügbarkeit bietet das EKG ein großes Potenzial für die personalisierte Medizin der Zukunft.

Derzeit sind mehrere weiterführende Studien in Planung, um den klinischen Nutzen EKG-basierter Biomarker noch gezielter zu erfassen und in den Versorgungsalltag zu überführen. Im Fokus stehen dabei Verlaufsanalysen des ESUS-Registers, in denen der „Rhythm Irregularity Burden“ und zugrunde liegende EKG-Veränderungen – insbesondere atriale Ektopien – noch detaillierter charakterisiert werden sollen. In der bevölkerungsbasierten KORA-Studie soll die prognostische Relevanz pathologischer HRV-Parameter mit Blick auf die Gesamtmortalität analysiert werden. Zudem zielt die geplante, prospektiv-randomisierte MunichBREW III Studie darauf ab, zu untersuchen, ob autonome Dysfunktionen bei Alkoholkonsum einer älteren Risikopopulation (über 50 Jahre) vermehrt zur Manifestation klinisch relevanter Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, führen könnten.

Diese Vorhaben unterstreichen das große Potenzial EKG-basierter Marker als Wegweiser einer präzisen, risikoorientierten und präventiven Medizin. Ziel bleibt es, durch evidenzbasierte Erkenntnisse die Versorgung vulnerabler Patientengruppen weiter zu verbessern und einen entscheidenden Beitrag zur Weiterentwicklung individualisierter Diagnostik- und Therapiekonzepte zu leisten.

5 Abkürzungsverzeichnis

DC	Dezelerationskapazität
EKG	Elektrokardiogramm
ESUS	Embolic stroke of undetermined source
LF	Niedrige Frequenz (Low Frequency)
HF	Hohe Frequenz (High Frequency)
HRV	Heart Rate Variability
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MI	Myokardinfarkt
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PRD	Periodic Repolarisation Dynamics
SDNN	Standardabweichung der Normal-zu-Normal-Intervalle

6 Literaturverzeichnis

1. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health 1951;41:279-81.
2. Plant D, Barton A. Adding value to real-world data: the role of biomarkers. Rheumatology (Oxford) 2020;59:31-8.
3. Fye WB. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. Am J Cardiol 1994;73:937-49.
4. Hilbert S, Hindricks G. [Telemedicine and ECG monitoring : Technical prerequisites and clinical workflow]. Herzschr. 2020;31:260-4.
5. von Falkenhausen AS, Fichtner S, Kaab S, Sinner MF. [Cardiac rhythm monitoring : New tools on the horizon]. Herzschr. 2020;31:241-5.
6. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. Stroke 2017;48:867-72.
7. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med 2014;370:2478-86.
8. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. Circulation 2019;140:1834-50.
9. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983-8.
10. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European heart journal 2024;45:3314-414.
11. Poli S, Diedler J, Hartig F, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke--a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. Eur J Neurol 2016;23:375-81.
12. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med 2019;380:1906-17.

13. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-201.
14. Geisler T, Keller T, Martus P, et al. Apixaban versus Aspirin for Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM Evid* 2024;3:EVIDoa2300235.
15. von Falkenhausen AS, Feil K, Sinner MF, et al. Atrial Fibrillation Risk Assessment after Embolic Stroke of Undetermined Source. *Ann Neurol* 2023;93:479-88.
16. von Falkenhausen AS, Wischmann J, Keidel LM, et al. Clinical practice of continuous rhythm monitoring after embolic stroke of undetermined source. *PloS one* 2024;19:e0302404.
17. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033-42.
18. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21.
19. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022-32.
20. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364-e467.
21. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *European heart journal* 2019;40:3182-95.
22. Apostolos A, Tsiachris D, Drakopoulou M, et al. Atrial Fibrillation After Patent Foramen Ovale Closure: Incidence, Pathophysiology, and Management. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e034249.
23. von Falkenhausen AS, Geipel S, Gail A, et al. Telemedical management of symptomatic COVID-19 outpatients. *ERJ Open Res* 2024;10.
24. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine* 2021;27:601-15.
25. Raman B, Bluemke DA, Luscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European heart journal* 2022;43:1157-72.

26. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ* 2020;370:m3489.
27. Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U, et al. [German S1 Guideline Long-/Post-COVID]. *Pneumologie* 2022;76:855-907.
28. Fernandez-de-Las-Penas C, Martin-Guerrero JD, Pellicer-Valero OJ, et al. Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *J Clin Med* 2022;11.
29. Brunner S, Krewitz C, Winter R, et al. Acute Alcohol Consumption and Arrhythmias in Young Adults: The MunichBREW II Study. *European heart journal* 2024.
30. von Falkenhausen AS, Krewitz C, Winter R, et al. The level of acute alcohol exposure during binge drinking associates with the extent of cardiac response. *Clin Res Cardiol* 2025;in press.
31. Holle R, Happich M, Lowel H, Wichmann HE, Group MKS. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen* 2005;67 Suppl 1:S19-25.
32. Keil U, Liese AD, Hense HW, et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. European heart journal* 1998;19:1197-207.
33. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-14.
34. Lowel H, Doring A, Schneider A, et al. The MONICA Augsburg surveys--basis for prospective cohort studies. *Gesundheitswesen* 2005;67 Suppl 1:S13-8.
35. Vicent L, Martinez-Selles M. Electrocardiogeriatrics: ECG in advanced age. *J Electrocardiol* 2017;50:698-700.
36. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci* 2014;7:161-7.
37. Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol* 1973;41:181-90.

38. Makarov VL, Hirose Y, Langmore JP. Long G tails at both ends of human chromosomes suggest a C strand degradation mechanism for telomere shortening. *Cell* 1997;88:657-66.
39. Rizas KD, Eick C, Doller AJ, et al. Bedside autonomic risk stratification after myocardial infarction by means of short-term deceleration capacity of heart rate. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2018;20:f129-f36.
40. Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *European heart journal* 2009;30:576-83.
41. Rizas KD, Doller AJ, Hamm W, et al. Periodic repolarization dynamics as a risk predictor after myocardial infarction: Prospective validation study. *Heart rhythm* 2019;16:1223-31.
42. Rizas KD, McNitt S, Hamm W, et al. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *European heart journal* 2017;38:2110-8.
43. von Falkenhausen AS, Wenner FN, Freyer L, et al. Traditional and advanced electrocardiographic measures of autonomic function in the population-based KORA-F3 study. *Eur J Epidemiol* 2025.

7 Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne Unterstützung nicht denkbar gewesen. Mein erster Dank gilt meinem Fachmentorat. Herrn Professor Massberg danke ich für die stete Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung und dafür, dass er für seine Assistenten den universitären Rahmen für eine individuelle klinische und akademische Entwicklung schafft. Herrn Professor Lars Kellert danke ich für die langjährige interdisziplinäre Zusammenarbeit auf dem Feld der unklaren Schlaganfälle und somit der Möglichkeit, meiner Begeisterung für das Fach Neurologie auch als Kardiologin nachgehen zu können.

Herrn Privatdozent Moritz Sinner möchte ich ausdrücklich für die Förderung nicht nur auf dem Gebiet der interventionellen Elektrophysiologie, sondern auch für die Ausbildung zu einer wissenschaftlichen Kardiologin danken. Mit Deinem unbeirrbaren Drang zur Perfektion und Deiner stetigen Suche nach dem nächsten wissenschaftlichen Fortschritt bist Du mir ein großes Vorbild und ein enger Freund geworden. Herrn Professor Kääb danke ich zudem für seine stete Unterstützung sowohl in klinisch-wissenschaftlichen Fragen, aber vor allem auch für den unermüdlichen Einsatz fortschrittliche Wissenschaft, gute Ausbildung und die klinische Arbeit zu verbinden. Sie sind ebenfalls ein großes Vorbild für mich und verteidigen als Arzt gegen alle Widerstände stets das Interesse des Patienten.

Auch meiner Familie gebührt ein großer Dank. Mama, Papa und mein Bruder Lennert, Ihr habt mir Geborgenheit geschenkt und damit die Grundlage gelegt, anstehende Aufgaben in dem Wissen zu bewältigen, dass ich jederzeit einen Notanker habe. Diese Arbeit wäre ohne dieses Grundvertrauen nicht denkbar gewesen. Meinem Ehemann Christian danke ich für die nun schon langjährige Begleitung auf meinem Weg, der bedingungslosen Liebe und Unterstützung und den Aufbau unserer kleinen Familie. Nur dank Euch kann ich sowohl eine liebende Mutter als auch eine klinisch und wissenschaftlich arbeitende Ärztin sein.