

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Verbesserung der Mortalitätsprognose für kardiologische
Intensivpatienten durch Implementation der Deceleration Capacity in
das Mortality Prediction Model**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Valentin Ostermaier

aus
Landshut

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Axel Bauer
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Konstantinos Dimitriadis
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Wolfgang Zink

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2026

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	6
Tabellenverzeichnis.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
1 Einleitung.....	12
1.1 Entwicklung kardiologischer Intensivstationen.....	12
1.2 Überwachung auf Intensivstationen.....	13
1.3 Überwachung auf kardiologischen Intensivstationen.....	14
1.4 Entwicklung der Mortalität auf kardiologischen Intensivstationen.....	15
1.5 Notwendigkeit der bedarfsgerechten Belegung.....	15
1.6 Entwicklung und Inhalt von Intensivscores.....	16
1.6.1 Mortality Probability Model.....	18
1.6.2 Mortality Probability Model II.....	18
1.6.3 Mortality Probability Model und kardiologische Patienten.....	19
1.7 Herzfrequenzvariabilitätsparameter.....	20
1.7.1 Herzfrequenzvariabilität.....	20
1.7.2 Zeitdomäne.....	21
1.7.2.1 SDNN.....	22
1.7.2.2 RMSSD.....	22
1.7.3 Frequenzdomäne.....	22
1.7.4 Deceleration Capacity.....	23
2 Zielsetzung.....	25
3 Material und Methoden.....	26
3.1 Patientenkollektiv.....	26
3.2 Datenerhebung.....	26
3.3 Mortality Probability Model.....	28
3.3.1 Physiologie.....	28

3.3.2 Chronische Erkrankungen.....	28
3.3.3 Akute Diagnosen.....	29
3.3.4 Sonstige.....	30
3.4 Berechnung des Mortality Probability Model II.....	30
3.5 Berechnung der HRV-Parameter.....	31
3.5.1 Berechnung des SDNN.....	31
3.5.2 Berechnung der RMSSD.....	32
3.5.3 Frequenzdomäne.....	32
3.5.4 Berechnung der Deceleration Capacity.....	32
3.5.5 Trennwerte.....	33
3.6 Statistische Auswertung.....	34
4 Ergebnisse.....	36
4.1 Patientenkollektiv.....	36
4.2 Mortality Probability Model.....	39
4.3 HRV-Parameter.....	41
4.4 Kombiniertes Modell.....	45
5 Diskussion.....	47
5.1 Mortalitätsprädiktion durch das MPM _{0II} auf der kardiologischen Intensivstation.....	47
5.2 Mortalitätsprädiktion durch HRV-Parameter auf der kardiologischen Intensivstation.....	48
5.3 Verknüpfung von DC und MPM.....	51
5.4 Trennwerte.....	52
5.5 Limitationen.....	53
5.5.1 Studienlimitationen des MPM _{0II}	53
5.5.2 Studienlimitationen der HRV-Parameter.....	54
5.6 Ausblick.....	55
Literaturverzeichnis.....	57
Ethikvotum.....	63
Danksagung.....	65
Affidativ.....	66

Publikationsliste.....	67
Übereinstimmungserklärung.....	68

Zusammenfassung

Die Aufnahme von Patienten auf eine kardiologische Intensivstation ist für gewöhnlich ungeplant und der Zustand der Patienten oftmals kritisch. Die Entscheidung über die Einleitung therapeutischer Maßnahmen, einer Therapieeskalation oder -deeskalation muss zügig getroffen werden. Daher müssen Scoringsysteme, die eine solche Entscheidung unterstützen sollen innerhalb kurzer Zeit verlässliche Aussagen treffen können. Hierzu müssen relevante Risikofaktoren, die möglichst zum Zeitpunkt der Aufnahme bekannt sind oder erhoben werden können, sinnvoll gewichtet werden und die relevanten Regelmechanismen der Homöostase abbilden. Die autonome kardiale Innervation stellt einen dieser Regelmechanismen dar. Eine Abbildung in den gängigen Risikoscores erfolgt aktuell aufgrund im klinischen Alltag unpraktikablen Messmethoden bisher nicht ausreichend.

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv bei 318 kardiologischen Intensivpatienten aus einer 30-minütigen EKG-Aufzeichnung die DC, die SDNN, die RMSSD, das HF, LF und VLF als Parameter der autonomen kardialen Innervation ermittelt, ohne dass hierfür in den klinischen Ablauf eingegriffen wurde. Diese wurden im Anschluss auf deren Assoziation mit dem 30-Tages-Mortalitätsrisiko sowie dem intrahospitälen Mortalitätsrisiko untersucht. Der hierfür aussagekräftigste HRV-Parameter wurde im Anschluss mit dem ebenfalls erhobenen MPM_{0II} kombiniert, um eine Verbesserung der Mortalitätsprädiktion zu erreichen.

Die DC ($1.69\text{ms} \pm 2.02\text{ms}$ vs. $4.32\text{ms} \pm 5.48\text{ms}$, $p < 0.001$) die RMSSD ($12.52\text{ms} \pm 11.35\text{ms}$ vs. $18.16\text{ms} \pm 18.20\text{ms}$, $p = 0.009$) sowie die VLF ($157.70\text{ms}^2 \pm 350.48\text{ms}^2$ vs. $339.13\text{ms}^2 \pm 1200,07\text{ms}^2$, $p = 0.011$), wiesen jeweils einen signifikant geringeren Wert in der Gruppe der Verstorbenen auf. Hiervon zeigte die DC die höchste AUC 0.716 (95% KI: 0.630-0802), die höchste OR 6.457 (95% KI: 2.771-16.887, $p < 0.001$) für die intrahospitale Mortalität, sowie für die 30-Tages-Mortalität die beste Trennung im Kaplan-Meier-Schätzer ($p = 0.001$). Die Integration der DC in das MPM_{0II} führte zu einer signifikanten

Zusammenfassung

Zunahme der AUC des Scores in der ROC-Statistik von 0.844 (95% KI: 0.781-0.907) auf 0.874 (95% KI: 0.821-0.927).

Diese Arbeit bestätigte, dass das MPM_{0II} grundsätzlich die Einschätzung des Mortalitätsrisikos kardiologischer Intensivpatienten innerhalb von einer Stunde nach der Aufnahme des Patienten ermöglicht. Zudem konnte gezeigt werden, dass von den untersuchten HRV-Parametern unter klinischen Bedingungen die DC die verlässlichste Klassifizierung des Mortalitätsrisikos ermöglicht. Die Integration der DC in das MPM_{0II} ergänzt den Risikoscore um einen Parameter der autonomen kardialen Innervation, welche bisher in diesem oder vergleichbaren Scores nicht abgebildet ist. Somit steht mit der DC ein klinisch leicht implementierbarer Parameter zur Verfügung, der die Mortalitätsprädiktion von kardiologischen Intensivpatienten verbessern kann und somit besser fundierte Therapieentscheidungen ermöglichen kann.

Abstract

The admission of patients to a cardiological intensive care unit is usually unplanned and the patient's condition is often critical. The decision to initiate therapeutic measures, escalate or de-escalate therapy must be made quickly. Scoring systems that are intended to support such a decision must be able to make reliable statements within a short period of time. Therefore, relevant risk factors, which are known or can be collected at the time of admission if possible, must be reasonably weighted and reflect the relevant regulatory mechanisms of homeostasis. Autonomic cardiac innervation represents one of these regulatory mechanisms. Due to impractical measurement methods in everyday clinical practice, it is currently not adequately incorporated in the current risk scores.

In this study, DC, SDNN, RMSSD, HF, LF and VLF were retrospectively determined as parameters of autonomic cardiac innervation from a 30-minute ECG recording in 318 cardiological intensive care patients without interfering with the clinical procedure. These were then analysed for their association with 30-day and intrahospital mortality. The most meaningful HRV parameter was then combined with the MPM_{0II}, which was also recorded, in order to achieve an improvement in mortality prediction.

DC ($1.69\text{ms} \pm 2.02\text{ms}$ vs. $4.32\text{ms} \pm 5.48\text{ms}$, $p < 0.001$), RMSSD ($12.52\text{ms} \pm 11.35\text{ms}$ vs. $18.16\text{ms} \pm 18.20\text{ms}$, $p = 0.009$) and VLF ($157.70\text{ms}^2 \pm 350.48\text{ms}^2$ vs. $339.13\text{ms}^2 \pm 1200.07\text{ms}^2$, $p = 0.011$), each showed a significantly lower value in the deceased group. Of these, DC showed the highest AUC 0.716 (95% CI: 0.630-0.802), the highest OR 6.457 (95% CI: 2.771-16.887, $p < 0.001$) for intrahospital mortality, and for 30-day mortality the best separation in the Kaplan-Meier estimator ($p = 0.001$). The integration of DC into the MPM_{0II} lead to a significant increase in the AUC of the score in the ROC statistic from 0.844 (95% CI: 0.781-0.907) to 0.874 (95% CI: 0.821-0.927).

This work confirmed that the MPM_{0II} generally enables the Assessment of the mortality risk of cardiological intensive care patients within one hour after the patient's admission. It could also be shown that, of the HRV parameters

Abstract

analysed under clinical conditions, DC enables the most reliable classification of mortality risk. The integration of the DC into the MPM₀II adds a parameter of the autonomic cardiac innervation, tot the risk score which has not previously been covered in this or comparable scores. The DC is therefore a clinically easy-to-implement parameter that can improve the mortality prediction of cardiological intensive care patients and thus enable better-informed treatment decisions.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MPM ₀ II - Physiologie.....	28
Tabelle 2: MPM ₀ II – Chronische Erkrankungen.....	29
Tabelle 3: MPM ₀ II – Akute Diagnosen.....	29
Tabelle 4: MPM ₀ II – Sonstige Faktoren.....	30
Tabelle 5: Patientencharakteristika, Aufnahmegrund und Therapien.....	38
Tabelle 6: MPM ₀ II und dessen Einzelkategorien.....	40
Tabelle 7: ROC und univariate logistische Regression der HRV-Parameter.....	44
Tabelle 8: Multivariate logistische Regression der einzelnen HRV-Parameter und MPM ₀ II-Modell.....	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Einschlusskriterien.....	36
Abbildung 2: Boxplots der einzelnen HRV-Parameter.....	42
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzer der Einzelnen HRV-Parameter.....	43
Abbildung 4: ROC MPM ₀ II Score sowie kombinierter Score.....	46

Abkürzungsverzeichnis

APACHE:	Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation
AUC:	Area-under-the-Curve
AV:	Atrioventrikular
DC:	Deceleration Capacity
DGK:	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DIVI:	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
dl:	Deciliter
ECLS:	Extracorporal Life Support
EKG:	Elektrokardiogramm
ESC:	European Society of Cardiology
GCS:	Glasgow Coma Scale
HRV:	Heart Rate Variability
HF:	High Frequency
Hz:	Hertz
IDI:	Integrated Discrimination Improvement Index
KI:	Konfidenzintervall
LF:	Low Frequency
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg:	Milligramm
MPM:	Mortality Prediction Model
ms:	Millisekunden
ms²:	Quadratmillisekunden
NRI:	Net Reclassification Index
PCI:	Percutaneous Coronary Intervention
POC:	Point-of-Care
RMSSD:	Root Mean Square of Successive Differences between Normal Heartbeats
ROC:	Receiver Operating Characteristic
SAPS:	Simplified Acute Physiology Score
SDNN:	Standard Deviation of the NN Intervals

Abkürzungsverzeichnis

ULF: Ultra Low Frequency

VLF: Very Low Frequency

z.B.: zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Entwicklung kardiologischer Intensivstationen

Die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) definiert Intensivstationen heute als „(...) personell speziell besetzte und ausgestattete Stationen, in denen die medizinische Versorgung kritisch kranker Patienten gewährleistet wird“ [1]. Hierbei ist „der kritisch kranke Patient (...) charakterisiert durch die lebensbedrohlichen Störungen eines oder mehrerer Organsysteme“ [1].

Die Entstehung solcher Intensivstationen ist untrennbar mit großen Katastrophen wie Kriegen oder Epidemien verknüpft, welche zu einem stark erhöhten Aufkommen schwer kranker Patienten führten. So wurden während des Krimkrieges um 1850 spezialisierte Stationen zur intensivierten Überwachung verwundeter britischer Soldaten eingerichtet [2]. Ähnliche Stationen wurden in den beiden Weltkriegen oder dem Koreakrieg betrieben [3]. Auf diesen Stationen wurden überwiegend verwundete Patienten behandelt, welche dementsprechend chirurgischen Fachrichtung zuzurechnen sind [2]. Die Etablierung von Intensivstationen, welche regelhaft nicht-chirurgische Patienten betreuen, wird überwiegend als Reaktion auf die Polioepidemie 1952/53 in Dänemark verordnet [4–8]. Die mit der Epidemie einhergehende überwältigende Anzahl an Patienten, die aufgrund respiratorischen Versagens aufgenommen werden mussten, überforderte die zu dieser Zeit bestehenden Strukturen und überschritt die Kapazität der damals üblichen Unterdruckbeatmungsgeräte. Um die Versorgung der Patienten dennoch sicherzustellen, begann man sie, nach erfolgter Tracheotomie, mittels eines Handbeatmungsbeutels mit Überdruck zu beatmen. Gleichzeitig konzentrierte man diese Patienten auf einer separaten Station und etablierte somit die erste Intensivstation [5].

In den darauffolgenden Jahrzehnten war die Entwicklung der Intensivstationen vor allem dadurch geprägt, dass technische Neuerungen eine intensivere Überwachung der Patienten und neue Therapiemöglichkeiten ermöglichten.

1.1 Entwicklung kardiologischer Intensivstationen

Dies führte in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts zu der Entwicklung spezialisierter Intensivstationen, wie beispielsweise den kardiologischen Intensivstationen [9]. Maßgeblich getrieben durch die neu entstandene Möglichkeit der Defibrillation [10–12], waren diese Stationen dafür gedacht, für Patienten nach einem Herzinfarkt durch intensiverte Überwachung die Zeit bis zum Beginn der kardiopulmonalen Reanimation im Falle eines Herzstillstandes zu verkürzen [13].

Nach dieser ersten, auch als Reanimationsphase bezeichneten, Entwicklung folgte in den späten 1960er Jahren eine Fokussierung auf die Vermeidung des Herzstillstandes durch die Behandlung von zuvor auftretenden Arrhythmien. Dies führte dazu, dass zu Beginn der 80er Jahre die Haupttodesursache nach einem Herzinfarkt nicht mehr Arrhythmien, sondern die infarktbedingte Herzinsuffizienz darstellte [14,15]. Im weiteren Verlauf wurde das Spektrum der kardiologischen Intensivtherapie durch den Einsatz von kardialen Unterstützungssystemen, neuen medikamentösen Therapien, der therapeutischen Hypothermie sowie elektrophysiologischen Untersuchungen erweitert. Parallel dazu erweiterte sich das zu therapierende Krankheitsspektrum bedingt durch die mannigfaltigen Komorbiditäten der Patienten, welche heutzutage auf kardiologischen Intensivstationen versorgt werden müssen [15].

1.2 Überwachung auf Intensivstationen

Eng verwoben mit der Weiterentwicklung der Intensivstationen sind die Möglichkeiten der Überwachung und Diagnostik der Patienten. Wenngleich die Studienlage zum Nutzen dieser Überwachung sehr dünn ist, existieren Empfehlungen verschiedener Gesellschaften zur adäquaten Überwachung von Intensivpatienten, vorwiegend basierend auf Expertenmeinungen [1,16,17].

Vergleicht man die aktuellen Anforderungen der DIVI von 2010 [1] mit denen von 1998 [18,19], so zeigen sich deutliche Änderungen der Empfehlungen. Anforderungen werden, wie beispielsweise die Point-of-Care (POC) Messung,

1.2 Überwachung auf Intensivstationen

erweitert und genauer spezifiziert. Andere Verfahren kommen neu hinzu, wie beispielsweise die thromboelastischen Messverfahren. Andererseits verschwinden Verfahren aus den Empfehlungen. Ein Beispiel hierfür ist die indirekte Kalorimetrie. Hierbei zeigt sich gut der stetige Wandel und die teils schwache Evidenzlage, auf der die Empfehlungen basieren: Die aktuelle Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ von 2018 spricht sich wiederum für die Durchführung der indirekten Kalorimetrie aus [20].

In Summe führten diese Veränderungen über die letzten Jahrzehnte zu einer Zunahme des geforderten Monitorings. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass dieser Zuwachs auf Monitoring beschränkt ist, welches nicht automatisiert und nur diskontinuierlich eingesetzt werden kann. Im Bereich des kontinuierlichen Monitorings stellt die Relaxometrie die einzige Neuerung dar, welche sich automatisiert betreiben lässt. Die restlichen Verfahren basieren ohne wesentliche Änderungen auf Verfahren aus den 1970er Jahren [21].

1.3 **Überwachung auf kardiologischen Intensivstationen**

Entsprechend den nationalen Empfehlungen für die Überwachung intensivpflichtiger Patienten aller Fachrichtungen existieren spezielle Empfehlungen für kardiologische Intensivpatienten auf internationaler [22,23] sowie nationaler Ebene [15,24]. Dabei gehen die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) nicht über die Empfehlungen der DIVI hinaus, betonen jedoch, dass „die Grundkomponente des Monitorings [...] die klinische Einschätzung durch den erfahrenen kardiovaskulären Intensivmediziner [ist]“ [24]. Die European Society of Cardiology (ESC) unterteilt die Versorgungsqualität in drei Level, wobei für das Monitoring des höchsten Levels die gleichen Anforderungen wie für eine allgemeine Intensivstation der höchsten Versorgungsstufe gestellt werden [23].

1.4 **Entwicklung der Mortalität auf kardiologischen Intensivstationen**

In letzter Konsequenz dienen diese Empfehlungen zur Überwachung dazu, die Morbidität und Mortalität möglichst gering zu halten. Es existieren jedoch wenige aussagekräftige Daten über die Entwicklung der Mortalität auf kardiologischen Intensivstationen. In einer Auswertung US-amerikanischer Daten im Zeitraum von 2003 bis 2013 nahm die Mortalität von 9.3 % auf 8.9 % ab [25]. Diese Änderung ist statistisch signifikant, die Mortalität verbleibt jedoch auf einem hohen Niveau. Zusätzlich gab es in diesem Zeitraum eine Zunahme primär nicht-kardiologischer Intensivpatienten sowie eine geringe Umsetzung der Empfehlung zur Ausstattung kardiologischer Intensivstationen [15]. Somit ist kein belastbarer Rückschluss des Einflusses von verbessertem Monitoring und Interventionsmöglichkeiten auf die Mortalität möglich. Dieser kann gleichwohl aber auch nicht negiert werden [26].

1.5 **Notwendigkeit der bedarfsgerechten Belegung**

Wenngleich eine Intensivstation für die Patienten die maximal mögliche Überwachung und damit verknüpfte schnellstmögliche Intervention bei Komplikationen innerhalb eines Krankenhauses darstellt, dürfen die negativen Aspekte nicht unberücksichtigt bleiben. Diese sind unter anderem das gehäufte Auftreten multiresistenter Keime [27], das Post-Intensive-Care-Syndrom [28] sowie die hohen Kosten im Verhältnis zu einer Normalstation [29]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, nur diejenigen Patienten auf eine Intensivstation aufzunehmen, welche ein erhöhtes Risiko für eine Komplikation haben, von deren frühzeitiger Erkennung und Therapie die Patienten nennenswert profitieren und die somit den Einsatz der Ressource Intensivstation rechtfertigt. Auch die begrenzte Anzahl an Intensivbetten macht diese Abwägung erforderlich, um keine Kapazitäten unnötig zu blockieren.

Ein steigender Bedarf an Intensivbetten zeichnete sich hier bereits in den vergangenen Jahren ab. So standen 2007 28.4 Intensivbetten pro 100'000 Einwohner zur Verfügung. 2017 waren es bereits 33.9 Betten pro 100'000 Einwohner [30]. Auch für die kommenden Jahrzehnte lassen sowohl die allgemeine Medikalisierungstheorie, nach der bei zunehmendem Alter der Bevölkerung der Bedarf an medizinischer Versorgung proportional steigt [31], als auch gezielte Prognosen für kardiologische Intensivpatienten [32] einen steigenden Bedarf sehr wahrscheinlich erscheinen. In Extremsituationen kann es dazu kommen, dass mehrere Patienten um ein Intensivbett konkurrieren, welche ohne dieses mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit versterben werden. Hierdurch wird es nötig, Entscheidungen über die Vergabe von Intensivbetten zu treffen, die im Regelbetrieb nicht getroffen werden müssen. Für all diese Situationen können Scores, welche die Schwere der Erkrankung des Patienten objektivieren oder seine Sterbewahrscheinlichkeit einschätzen, bei der Entscheidungsfindung eine wichtige Rolle spielen.

1.6 Entwicklung und Inhalt von Intensivscores

In den 1980er Jahren begann die Entwicklung einer Vielzahl solcher Risikoscores (z. B. Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) Score I – IV [33–38], Simplified Acute Physiology Score (SAPS) I – III [39–42], Mortality Prediction Model (MPM) I – III [43–46]) für Intensivpatienten, deren Erweiterung und Anpassung an die heutigen Gegebenheiten andauert. Dabei unterscheiden sich die verschiedenen Scores einerseits in ihrem Beobachtungszeitraum. Dieser variiert im Wesentlichen zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme bis zu 72 Stunden nach der Aufnahme. Zum anderen unterscheiden sie sich in der Wiederholungsfrequenz der Erhebung, welche von einer einmaligen Berechnung bei Aufnahme bis zu einer regelmäßigen Berechnung alle 24 Stunden reicht. Des Weiteren gibt es sowohl große Unterschiede bezüglich der einfließenden Parameter als auch deren

1.6 Entwicklung und Inhalt von Intensivscores

Gewichtung. Übergreifend lassen sich hier drei Gruppen definieren, welche in unterschiedlicher Ausprägung durch die Scores abgedeckt werden:

- 1) Informationen, die unabhängig von der Intensivpflichtigkeit vorliegen, wie beispielsweise Vorerkrankungen oder das Alter des Patienten.
- 2) Informationen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Intensivpflichtigkeit stehen. Hierunter fallen unter anderem direkt vorangegangene Operationen.
- 3) Informationen, die die aktuellen Störungen der Organsysteme objektiv quantifizieren, hierunter fallen im Wesentlichen die erhobenen Labor- oder Vitalparameter.

Sowohl die Gewichtung der einzelnen Blöcke als auch die Wertigkeit einer einzelnen Information innerhalb eines Blockes unterscheiden sich von Score zu Score. Hierbei ist es bisher nicht gelungen, einen praktikablen Score mit einer hohen Spezifität und Sensitivität bei niedrigem Ermittlungsaufwand zu etablieren. Die Scores, die derzeit die präziseste Einordnung ermöglichen, sind gleichzeitig auch diejenigen, die den größten Arbeitsaufwand mit sich bringen. Wenngleich über die Veränderung der Gewichtung einzelner Informationen hinaus einzelne Veränderungen in den abgefragten Informationen vorgenommen wurden, erfolgten im Wesentlichen keine Neuerungen in der Diagnostik, die maßgeblich Einfluss auf den dritten Block hatten. Ausnahmen hiervon stellen im APACHE I Score ein Hauttest auf Anergie dar, welcher heute intensivmedizinisch keinen Stellenwert mehr besitzt, sowie die Berücksichtigung einer AIDS Diagnose im SAPS III Score, was wiederum im APACHE I Score nicht möglich war, da AIDS als eigenständige Erkrankung erst im Jahr der Veröffentlichung des APACHE I Scores erstbeschrieben wurde [47– 49]. Offensichtlich waren bei den verschiedenen Erneuerungen der Scores über die Jahre keine Parameter identifizierbar, welche sich direkt am Patienten messen lassen und zu einer prognostischen Verbesserung des Scores beigetragen hätten. Problematischerweise sind darüber hinaus vor allem die Informationen der ersten beiden Blöcke bei Intensivpatienten oftmals nicht sofort verfügbar und teilweise nur mit erheblichem zeitlichen Aufwand zu eruieren. Hierdurch wird deren Ermittlung im klinischen Alltag stark eingeschränkt.

Für die initialen Entscheidungen, welche die Aufnahme auf eine Intensivstation betreffen, sind vor allem jene Scores geeignet, die Daten nutzen, welche zum Zeitpunkt der Entscheidungsnotwendigkeit verfügbar sind. Ein gutes Beispiel hierfür stellt die MPM-Familie dar, da die Anzahl der einfließenden Parameter im Vergleich zu anderen Scores gering ist und das Modell eine Variante bietet, die bereits eine Stunde nach Aufnahme abgeschlossen ist.

1.6.1 **Mortality Probability Model**

Das MPM beruht auf einem 1985 publizierten Modell [43], dessen finale Komponenten im Gegensatz zu anderen Scores zu dieser Zeit, wie dem SAPS [33] oder APACHE II [50], nicht durch Experten festgelegt wurden. Stattdessen wurden diese mittels multipler logistischer Regression aus einer größeren Auswahl an Komponenten ermittelt. Diese Methode ermöglichte die Entwicklung eines Prognosemodells unter Berücksichtigung einer möglichst kleinen Auswahl an finalen Parameter. Weiterentwicklungen des Modells machten die Einbeziehung weiterer Parameter sowie eine neue Kalibrierung an die sich im Lauf der Zeit durch medizinische Innovationen verringernde Mortalität möglich. So folgte im Jahre 1988 das MPM I [44], 1993 das MPM II [45] und zuletzt 2007 das MPM III [46].

1.6.2 **Mortality Probability Model II**

Für das MPM II wurden Daten aus 137 Intensivstationen aus zwölf Ländern in Nordamerika und Europa erhoben. Ausschlusskriterien waren Verbrennungen, kardiologische Intensivpatienten, Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, Patienten unter 18 Jahren sowie Folgeaufenthalte auf der Intensivstation während desselben Krankenhausaufenthaltes. Aus diesen Daten wurde ein Modell generiert, welches sich auf die Daten beschränkt, die bei der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation zur Verfügung standen (MPM₀II) sowie ein

Modell, welches Daten aus den ersten 24 Stunden berücksichtigt (MPM_{24II}). Im Folgenden wird nur das MPM_{0II} betrachtet.

Für die Erstellung des MPM_{0II} standen nach Ausschluss der Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, sowie der Patienten, für welche nicht alle Daten verfügbar waren, 19124 Patienten zur Verfügung. Diese Patienten zeigten eine Mortalität von 20.8 % und wurden so in zwei Gruppen randomisiert, dass ein Datenset zur Modellgenerierung und ein Set zur Modellvalidierung zur Verfügung stand. Mittels multipler logistischer Regression wurden 15 Parameter im Modellgenerierungsset ermittelt, welche die höchste Vorhersagekraft für die Krankenhausmortalität hatten. Der sich daraus für die jeweilige Merkmalsausprägung ergebende geschätzte logistische Regressionskoeffizient β wurde im Anschluss zur Berechnung der Krankenhausmortalität verwendet [45].

1.6.3 Mortality Probability Model und kardiologische Patienten

Lemeshow et al. schlossen bei der Erhebung der Daten, welche für die Entwicklung des MPM II Scores verwendet wurden, kardiovaskulär erkrankte Patienten aus [45]. Dennoch folgten danach Studien, welche kardiologische Intensivpatienten bei der Anwendung des MPM II nicht explizit ausschlossen [51– 53] beziehungsweise explizit an dieser Patientengruppe untersuchten [54]. Insbesondere Janssens et al. konnten zeigen, dass der MPM_{0II} für kardiologische Intensivpatienten durchaus geeignet ist. Die Diskriminierung zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten war gut. Lediglich die Mortalität wurde abhängig vom Risikobereich über- oder unterschätzt sowie die Kalibrierung als unzureichend befunden [54]. Diese zeigte sich jedoch auch in anderen Studien [53,55] und scheint kein explizites Problem des kardiologischen Kollektivs zu sein.

1.7 Herzfrequenzvariabilitätsparameter

Wie sich bereits bei der Betrachtung der Entwicklung der diagnostischen Anforderungen, welche an eine kardiologische Intensivstation gestellt werden, gezeigt hat, konnte in den letzten Jahren kein Parameter identifiziert werden, welcher einen Mehrwert für die intensivmedizinische Therapie kardiologischer Patienten darstellt. Folglich konnten in die Scores zur Ermittlung des Mortalitätsrisikos keine weiteren Parameter inkludiert werden, welche den aktuellen klinischen Zustand des Patienten widerspiegeln. Da die prognostische Qualität der Scores jedoch zum jetzigen Zeitpunkt für den klinischen Alltag unzureichend ist, ist die Identifizierung weiterer Parameter unabdingbar.

Eine mögliche Entität, die dies leisten könnte, stellen die Herzfrequenzvariabilitätsparameter dar. Parameter der kardialen Leistungsfähigkeit wie die Herzfrequenz oder der Blutdruck sind bereits relevanter Bestandteil der existierenden Scores. Sie bilden die Summe verschiedener Regulationsmechanismen ab und lassen dadurch nur bedingt Rückschlüsse auf die Funktionalität einzelner zugrundeliegender Regulatoren zu. HRV-Parameter stellen durch die Analyse der Innervation des Herzens eine Möglichkeit dar, autonome Dysfunktionen zu beurteilen, welche möglicherweise mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind [56], und ermöglichen somit eine genauere Beurteilung dieses Regulators, dem autonomen Nervensystem. Die Generierung und Analyse erfolgten in der Regel mittels der Auswertung eines Elektrokardiogramms.

1.7.1 Herzfrequenzvariabilität

Das Herz ist einer stetigen, jedoch keiner stetig gleichen Innervation unterlegen [57]. Diese sich stetig verändernde Innervation des Herzens führt zu einer variablen Herzfrequenz sowie zu variablen Abständen zwischen zwei Herzschlägen. Obgleich diese beiden Veränderungen sich nicht zwingend gegenseitig bedingen, werden beide als Herzfrequenzvariabilität (eng. Heart

1.7.1 Herzfrequenzvariabilität

Rate Variability; HRV) im Allgemeinen beschrieben [58]. So kann die Herzfrequenz über einen definierten Zeitraum, klassischerweise die Herzminutenfrequenz, bei stark schwankendem Abstand zwischen den einzelnen Herzschlägen trotzdem verhältnismäßig konstant bleiben.

Die HRV im engeren Sinne bezieht sich nur auf die Betrachtung der Abstände zwischen zwei Herzschlägen über einen gewissen Zeitraum, wobei diese Schlagabstände maßgeblich dem Einfluss des autonomen Nervensystems unterliegen. Durch Zunahme des sympathischen Einflusses erfolgt eine Verkürzung des Intervalls, durch Zunahme des parasympathischen Einflusses eine Zunahme der Intervalle zwischen zwei Herzschlägen [59]. Verschiedene HRV-Parameter versuchen durch unterschiedliche Analysemethoden diese Einflüsse zu quantifizieren und daraus Rückschlüsse auf die Qualität der Innervation oder im weiteren Schluss auf die Adaptationsfähigkeit des autonomen Nervensystems zu ziehen. Für gewöhnlich werden diese Parameter entweder der Zeitdomäne (Time Domain) oder der Frequenzdomäne (Frequency Domain) zugeordnet [58,60].

1.7.2 Zeitdomäne

Zur Berechnung der Zeitdomäne werden die Intervalle zwischen den einzelnen Herzaktivitäten bestimmt. Die Berechnung erfolgt direkt aus diesen Intervallen und begründet somit den Namen. Daran schließen sich in Abhängigkeit des bestimmten Parameters verschiedene weitere Prozessierungsschritte an. Grundsätzlich sind diese Parameter zwischen verschiedenen Studien gut vergleichbar, da es während der Berechnung zu keinem Informationsverlust kommt. Voraussetzung ist jedoch die gleiche Aufzeichnungslänge und vergleichbare Bedingungen [57]. Klassische Vertreter stellen die Standard Deviation of the Normal Sinus-Initiated Inter-Beat-Interval (SDNN) und die Root Mean Square of Successive Differences between Normal Heartbeats (RMSSD) dar [58,60].

1.7.2.1 **SDNN**

Die Standardabweichung der Abstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzaktionen (eng.: Standard Deviation of the Normal Sinus-Initiated Inter-Beat-Interval, SDNN) wird in Millisekunden angegeben. Abhängig von der Dauer der Aufzeichnung, auf der die Berechnung der SDNN beruht, spiegelt diese unterschiedliche Einflussfaktoren wider. Die SDNN ist altersabhängig. Eine erniedrigte SDNN geht mit einer erhöhten Mortalität einher [57,61–64].

1.7.2.2 **RMSSD**

Der Durchschnitt der Quadratwurzeln des Abstands zweier aufeinanderfolgender Herzaktionen (Root Mean Square of Successive Differences between Normal Heartbeats, RMSSD) spiegelt die Veränderung der Schlagintervalle der Herzfrequenz wider. Als Maß für den vagalen Einfluss ist eine erniedrigte RMSSD mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [57,61,65].

1.7.3 **Frequenzdomäne**

Die Frequenzdomäne der HRV-Parameter untersucht die Leistungsdichte über vier Frequenzspektren. Hierzu werden die Intervalle zwischen den einzelnen Herzschlägen ermittelt und im Anschluss aus dem Zeitspektrum in das Frequenzspektrum transformiert. Diese Transformation kann mittels verschiedener Verfahren erfolgen [66]. Das so erhaltene Spektrum lässt sich in verschiedene Bereiche unterteilen, welche als Banden bezeichnet werden. Durch unterschiedliche Grenzziehungen zwischen den Banden werden unterschiedliche Einflussfaktoren in einer Bande zusammengefasst. Dementsprechend sind Parameter der Frequenzdomäne nur vergleichbar, wenn ihnen dieselbe Einteilung zugrunde liegt.

1.7.3 Frequenzdomäne

Die aktuell verbreitetste Aufteilung erfolgt in die Banden der Ultra Low Frequency (ULF, <0.003 Hz), Very Low Frequency (VLF, $0.0033 - 0.04$ Hz), Low Frequency (LF, $0.04 - 0.15$ Hz) und High Frequency (HF, $0.15 - 0.4$ Hz) [58]. Durch welche Faktoren diese Bereiche beeinflusst werden, ist nicht abschließend geklärt [57]. Die Angabe kann in Quadratmillisekunden (ms^2) oder als sogenannte „normalized units“ (n.u.) angegeben werden. Zweiteres bietet den Vorteil, dass Veränderungen, die die Stärke des gesamten Spektrums betreffen, keinen Einfluss auf die einzelne Bande haben [67]. Die Ermittlung der ULF erfolgt in der Regel aus einem 24-Stunden-EKG, da die Periode des ULF-Bands über fünf Minuten liegt. Die VLF, LF und HF können aus Segmenten mit einer Länge von fünf Minuten erhoben werden. Für die Prädiktion von Mortalität scheint das VLF-Band prognostisch aussagekräftiger zu sein als das LV-Band oder HF-Band [57,61].

1.7.4 Deceleration Capacity

Von den verschiedenen existierenden HRV-Parameter stellt die Deceleration Capacity (DC) einen der neuesten Parameter dar. Die Erhebung erfolgt, wie für HRV-Parameter üblich, basierend auf der Analyse der Abstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzaktionen. Im Anschluss werden hieraus Ankerpunkte ermittelt, an denen der Abstand zwischen zwei Herzaktionen zunimmt, also die Herzfrequenz abgebremst wird. Durch das Übereinanderlegen an den so definierten Ankerpunkten können Störsignale herausgefiltert werden und gleichzeitig das Signal, welches eine einzelne Messung nur schwach darstellt, verstärkt werden [68]. Somit unterscheidet sich die DC durch ihre Art der Signalverarbeitung wesentlich von den klassischen Parametern der Zeitbeziehungswise Frequenzdomäne. Sie ist robuster gegenüber Störsignalen und ist nicht beschränkt auf ein spezifisches Frequenzspektrum, sondern gibt alle frequenzreduzierenden Einflüsse wieder [69]. Damit eignet sich die DC möglicherweise besonders für die automatisierte Analyse von Signalen mit einer hohen Störanfälligkeit. Automatisierte Auswertungen können zudem eine hohe Korrelation mit manuellen Auswertungen erreichen [70].

1.7.4 Deceleration Capacity

Für verschiedene Patientenkollektive konnte bereits gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen DC-Wert und Mortalität besteht [68,69,71]. Erstmals untersucht wurde dies 2006 bei Patienten nach einem Herzinfarkt, welche unter 75 Jahren waren und elektrokardiographisch einen Sinusrhythmus aufwiesen. Hier zeigte sich eine Überlegenheit der DC gegenüber der SDNN sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Hierbei wurde die DC aus einem 24-Stunden-Langzeit-EKG ermittelt. Der Beobachtungszeitraum betrug zwischen 24 und 38 Monaten [68]. In einer weiteren Studie zwischen 2010 und 2012 konnte bei Patienten, welche sich in einer Notaufnahme vorstellten, gezeigt werden, dass eine niedrigere DC mit einer höheren 30- sowie 180-Tage-Mortalität einhergeht. Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren sowie Patienten, welche sich nicht im Sinusrhythmus befanden [69,72].

2 Zielsetzung

Intensivkapazitäten, insbesondere für den Bereich der kardiologischen Krankheitsbilder, stellen eine Hochwertressource dar, welche sowohl aufgrund der negativen Aspekte, die ein Aufenthalt mit sich bringen kann, als auch der personell und finanziell bedingten beschränkten Verfügbarkeit möglichst indiziert und effizient genutzt werden sollte. Zudem sollten Entscheidungen über die Therapieeskalation oder Limitation möglichst objektiv und fundiert getroffen werden. Die bisher zur Verfügung stehenden Instrumente sind hierfür jedoch unzureichend [15], wenngleich klinische Risikoscores eine Entscheidungshilfe bieten können. Zur weiteren Verbesserung der Vorhersagekraft der Scores sowie zur Erhöhung der Praktikabilität im klinischen Alltag ist es nötig, weitere Parameter zu identifizieren, welche eine unabhängige Vorhersagekraft zu den bereits vorhandenen Parametern besitzen und sich ohne großen Aufwand in das System Intensivstation implementieren lassen.

Durch die Möglichkeit der automatisierten computergestützten Analyse großer Datenmengen lassen sich mittlerweile etablierte diagnostische Verfahren wie das Elektrokardiogramm detaillierter auswerten und dadurch neue Informationen gewinnen. Dies ermöglicht beispielsweise die Einbeziehung der oben beschriebenen HRV-Parameter. Sie stellen eine Möglichkeit zur indirekten Messung der Einflüsse des autonomen Nervensystems auf das Herz dar und bilden somit eine diagnostische Qualität, die in den bisher etablierten Risikoscores nicht abgebildet wird. Ziel dieser Arbeit ist es erstens, zu ermitteln, ob die DC bei kardiologischen Intensivpatienten einen Prädiktor für deren Mortalität darstellt, und ihren prognostischen Wert mit anderen HRV-Parametern zu vergleichen. Zweitens soll untersucht werden, ob sie einen vom MPM₀II Score unabhängigen Prädiktor darstellt und ob sich die Vorhersagekraft des Scores durch die Implementierung der DC verbessern lässt.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zur Überprüfung dieser Fragestellungen wurden nach Einholung eines entsprechenden Ethikvotums (Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München, Nummer 18-724) Daten von Patienten der Kardiologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern im Zeitraum vom 01.02.2018 bis zum 31.11.2018 retrospektiv erfasst und ausgewertet. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem aufgezeichneten EKG aus der Monitorüberwachung zwischen 2:00 Uhr und 2:30 Uhr in der ersten Nacht des Intensivaufenthaltes, bei denen in diesem EKG ein Sinusrhythmus vorlag. Die kardiologische Intensivstation verfügte zum Zeitpunkt der Datenerhebung über zehn Intensivbetten der höchsten Versorgungsstufe.

3.2 Datenerhebung

Während des Intensivstationsaufenthaltes waren die Patienten an ein digitales Monitoringsystem (Philips IntelliVue MX800) zur Überwachung der Vitalparameter angeschlossen. Alle hierbei erhobenen Werte, wie beispielsweise das EKG oder ein (nicht)invasiver Blutdruck, wurden mittels des „Philips Data-Warehouse Connect, Release B“ in eine „Microsoft SQL Server“ Datenbank übermittelt, ohne die Daten weiter zu prozessieren oder zu filtern [73], und standen somit zur Auswertung zur Verfügung. Parameter, die nicht vom digitalen Monitoringsystem erfasst wurden, wurden aus der manuellen Patientendokumentation entnommen, soweit sie dort vorhanden waren. Laborparameter waren über das Dokumentationssystem des Labors zugänglich.

Die für die Berechnung der Scores notwendigen, aus dem Monitoringsystem entnommenen Daten wurden automatisiert auf Plausibilität überprüft. Hierbei wurden eine Herzfrequenz unter 20 Schlägen pro Minute sowie über 300

3.2 Datenerhebung

Schlägen pro Minute als Messfehler angesehen und flossen nicht in die Berechnung mit ein. Ebenso wurde mit systolischen, mittleren arteriellen und diastolischen Blutdrücken unter 20 mmHg sowie systolischen über 250 mmHg, mittleren arteriellen über 200 mmHg und diastolischen über 180 mmHg verfahren. Falls ein invasiv gemessener Blutdruck verfügbar war, wurde dieser verwendet, falls nicht, wurde der nicht-invasiv gemessene Blutdruck berücksichtigt, wenn dieser vorhanden war. Die benötigten Laborparameter wurden sowohl aus den Point-of-Care Blutgasanalysen als auch den im Labor ermittelten Werten entnommen. Da eine sichere Identifizierung arterieller Blutgasanalysen über die Datenbank nicht möglich war, wurde ein Sauerstoffpartialdruck unter 45 mmHg als venös klassifiziert und somit konsekutiv in der Analyse nicht berücksichtigt. Falls ein Wert nicht dokumentiert war, wurde im Einklang mit anderen Untersuchungen [54,74] ein physiologischer Wert angenommen.

Die Berechnung der HRV-Parameter erfolgte für jeden Patienten aus den EKG-Aufzeichnungen des Monitoringsystems (Aufzeichnungsrate 250 Hz) von 2:00 Uhr bis 2:30 Uhr der ersten Nacht des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Die Aufzeichnung wurde in der Nacht durchgeführt, da hier für gewöhnlich die wenigsten Artefakte durch Bewegung der Patienten entstehen. Eine gezielte Positionierung des Patienten oder eine Unterbrechung von diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erfolgte hingegen nicht. Der Zeitraum von 30 Minuten sollte eine ausreichende Zahl an verwertbaren Signalen garantieren. Bei hoher Signalqualität wäre grundsätzlich ein kürzerer Zeitraum ausreichend. Da diese jedoch erst im Nachgang beurteilt werden konnte, wurde eine Zeitspanne gewählt, die bei anderen Patientenkollektiven zu ausreichend hoher Datenqualität führte [69]. Für die Berechnung der HRV-Parameter wurden die EKG-Aufzeichnungen in das MIT-Format (Physionet) konvertiert und automatisiert annotiert [75,76]. Die Berechnung der HRV-Parameter erfolgte mittels SMARTlab (v. 1.5.4.) [77]. Schlagintervalle von unter 300 ms oder über 2000 ms wurden nicht berücksichtigt. Die Klassifizierung der Schläge als Sinusschläge oder andere erfolgte durch die Software des zur Aufzeichnung verwendeten Philipps Monitoring-Systems.

3.3 Mortality Probability Model

Die Berechnung des MPM_{0II} benötigt Informationen über den Zustand des Patienten zum Zeitpunkt seiner Aufnahme sowie Informationen über dessen medizinische Vorgeschichte.

3.3.1 Physiologie

Unter dem Block Physiologie (Tabelle 1) subsumierten die Autoren des MPM_{0II} den Bewusstseinsstatus, die Herzfrequenz, sowie den systolischen Blutdruck.

Tabelle 1: MPM_{0II} - Physiologie

MPM_{0II} – Physiologie	
Koma / tiefer Stupor	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Aufnahme, nicht bedingt durch Medikamentenüberdosierung - Bei Patienten unter Muskelrelaxantien, starke Sedierung, Aufwachen aus der Narkose: bestmögliche Schätzung des Bewusstseinsstatus vor der Sedierung - Koma: Keine Antwort auf einen Stimulus, kein Zucken, keine Extremitätenbewegung, keine Reaktion auf Schmerz oder auf Aufforderung, entspricht einem Wert von 3 Punkten auf der Glasgow Coma Scale (GCS) - Tiefer Stupor: Reize Beuge- oder Strecksynergismen spontan oder auf Schmerzreiz, jedoch nicht auf akustische Reize. Entspricht in der Rege einem GCS-Wert von 4-5.
Herzfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Aufnahme - ≥ 150 pro Minute eine Stunde vor bis eine Stunde nach Aufnahme
Systolischer Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Aufnahme - ≤ 90 mmHg eine Stunde vor bis eine Stunde nach Aufnahme

3.3.2 Chronische Erkrankungen

Zur Ermittlung der Punkte für chronische Erkrankungen (Tabelle 2) werden das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz, eine Leberzirrhose sowie metastasierte maligne Neoplasien eruiert.

3.3.2 Chronische Erkrankungen

Tabelle 2: MPM₀II – Chronische Erkrankungen

MPM₀II – Chronische Erkrankungen	
Chronische Niereninsuffizienz	- Serumkreatinin über 2,0 mg/dl
Leberzirrhose	- chronische Niereninsuffizienz vordokumentiert
	- Bestätigt durch Biopsie
	- Übermäßiger Alkoholkonsum mit portalem Hypertonus und Varizen
	- Andere Ursachen für Leberzirrhose mit portalem Hypertonus und Varizen
Metastasierte maligne Neoplasie	- Metastasen, offensichtlich in klinischer Untersuchung
	- Bestätigung in pathologischer Untersuchung
	- Akute maligne hämatologische Erkrankung
	- chronische Leukämie unter aktiver Behandlung
	- chronische Leukämie mit Sepsis, Anämie, Tumorlysesyndrom, erhöhtem Harnsäurespiegel unter Chemotherapie, Lungenödem, lymphangietic form of ARDS, Schlaganfall durch Leukostase

3.3.3 Akute Diagnosen

Zu den relevanten akuten Diagnosen (Tabelle 3) zählen das akute Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, zerebrovaskuläre Vorfälle, gastrointestinale Blutungen und intrakranielle Raumforderungen.

Tabelle 3: MPM₀II – Akute Diagnosen

MPM₀II – Akute Diagnosen	
Akutes Nierenversagen	- Akute Tubulusnekrose
	- Akut auf chronisches Nierenversagen
	- Kein prärenales Nierenversagen
Herzrhythmusstörungen	- Paroxysmales Vorhofflimmern
	- Flimmern mit schneller ventrikulärer Antwort
	- AV-Block II° oder III°
	- Keine chronischen oder stabilen Herzrhythmusstörungen
Zerebrovaskuläre Vorfälle	- Zerebrale Verschlüsse
	- Zerebrale Embolien
	- Schlaganfälle
	- Hirnstamminfarkte
	- Akute Verschlüsse oder Blutungen durch arteriovenöse Malformationen
Gastrointestinale Blutungen	- Hämatemesis
	- Hämatochezie
	- Perforiertes Ulcus mit aktiven Blutungszeichen
Intrakranielle Raumforderungen	- Nachweis mittels Bildgebungsverfahren
	- Mittellinienverschiebung
	- Verzerrung eines Ventrikels
	- Große Blutung in den zerebralen Ventrikeln
	- Große Blutung im Subarachnoidalraum
	- Über 4 cm große, Kontrastmittel aufnehmende Masse

3.3.4 Sonstige

Als sonstige Faktoren (Tabelle 4) im Rahmen des MPM_{0II} werden das Alter, eine vorausgehende kardiopulmonale Reanimation, eine mechanische Beatmung sowie eine internistische oder ungeplante chirurgische Aufnahme gewertet.

Tabelle 4: MPM_{0II} – Sonstige Faktoren

MPM_{0II} – Sonstige Faktoren	
Alter	- Abgerundet auf ganze Jahre
Kardiopulmonale Reanimation	- Innerhalb von 24 Stunden vor Aufnahme - Defibrillation - Thoraxkompression - Herzmassage
Mechanische Beatmung	- Mechanische Beatmung bei Aufnahme oder unmittelbar danach
Aufnahme	- Internistischer Patient - Ungeplanter chirurgischer Patient, wenn operative Maßnahme weniger als 24 Stunden zuvor geplant wurde - Präoperative Aufnahme zur Anlage eines Swan-Ganz-Katheters

3.4 Berechnung des Mortality Probability Model II

Zur Berechnung der Mortalität wird zuerst der für den jeweiligen Patienten zutreffende Logit $g_{MPM_{0II}}(x)$ berechnet: Dieser setzt sich aus einer Konstante β_0 , die für jeden Patienten gleich ist, sowie dem Produkt $\beta_i x_i$ zusammen. Hierbei entspricht der Koeffizient β_i dem Regressionskoeffizienten der jeweiligen Merkmalsausprägung und x_i der Anzahl Merkmalsausprägungen, wobei k die Anzahl der jeweiligen Merkmale ist und i die Werte 1 bis k annimmt [45].

$$g_{MPM_{0II}}(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k$$

3.4 Berechnung des Mortality Probability Model II

Im Anschluss wird der Logit $g(x)$ in folgende Formel eingesetzt, um die Krankenhaussterblichkeit zu erhalten [45].

$$(\text{Krankenhaussterblichkeit } MPM_{0II}) = \left[\frac{e^{g_{MPM_{0II}}(x)}}{1 + e^{g_{MPM_{0II}}(x)}} \right]$$

3.5 Berechnung der HRV-Parameter

Voraussetzung zur Ermittlung der HRV-Parameter ist die Bestimmung der Intervalle zwischen zwei Herzschlägen. Dies erfolgt durch die Bestimmung des Zeitabstandes zwischen den R-Zacken zweier aufeinanderfolgender Herzaktionen, dem RR-Intervall in Millisekunden. Als Rhythmus wird ein Sinusrhythmus vorausgesetzt. Andere Rhythmen entziehen sich oftmals der autonomen Innervation, sodass hier keine sinnvolle Interpretation möglich scheint.

3.5.1 Berechnung des SDNN

Zur Berechnung der SDNN wurde von jedem RR-Abstand RR_i der Mittelwert aller RR-Abstände RR_{mean} des untersuchten Abschnittes mit n Schlägen abgezogen und das Ergebnis quadriert, um positive Werte zu erhalten. Die Summe aus all diesen Einzelberechnungen wird im Anschluss durch die Anzahl der Intervalle $n-1$ geteilt und aus dem Ergebnis wird die Quadratwurzel gezogen [78].

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (RR_i - RR_{mean})^2}$$

3.5.2 Berechnung der RMSSD

Für die Berechnung der RMSSD wird für $n-1$ aufgezeichnete Schläge von jedem RR-Abstand RR_{i+1} der vorhergehende RR-Abstand RR_i abgezogen und äquivalent zur SDNN das Ergebnis quadriert. Die Summe dieser Quadrate wird nun wieder durch die Anzahl der Intervalle $n-1$ geteilt und aus dem Ergebnis wird die Quadratwurzel gezogen [78].

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}$$

3.5.3 Frequenzdomäne

Um die HRV-Parameter der Frequenzdomäne zu ermitteln, müssen zuerst die ermittelten RR-Intervalle aus dem Zeitspektrum in das Frequenzspektrum überführt werden. Für dieses Kollektiv erfolgte dies mittels der schnellen Fourier Transformation [58].

3.5.4 Berechnung der Deceleration Capacity

Die DC setzt ebenfalls die Berechnung von Intervallen zwischen zwei konsekutiven Herzschlägen voraus. Im Anschluss werden von diesen Intervallen jene als Ankerpunkt definiert, die eine längere Zeitspanne umfassen als das Intervall, welches vier Intervalle vor dem Vergleichsintervall liegt. Intervallsprünge von mehr als 5% Unterschied werden als Artefakt angesehen und nicht berücksichtigt. Um diese Ankerpunkte herum wird jeweils die Größe von mindestens den fünf vorhergehenden RR-Intervallen und mindestens den vier nachfolgenden RR-Intervalle bestimmt. Die so erhaltene Intervallfolge wird als Segment bezeichnet. Segmente haben stets dieselbe Anzahl an Intervallen, einzelne Intervalle können jedoch in mehreren Segmenten an unterschiedlichen Positionen enthalten sein. Im Anschluss werden die Segmente am Ankerpunkt

3.5.4 Berechnung der Deceleration Capacity

überlagert (Phase Rectification). Danach werden die jeweiligen RR-Intervalle, die denselben Abstand $X(i)$ zum Ankerpunkt haben, gemittelt, wobei $X(0)$ dem Ankerpunkt entspricht (Signal Averaging). Aus dem Mittelwert der Ankerpunkte, den beiden vorhergehenden Intervallen sowie dem nachfolgenden wird der DC-Wert generiert [68]:

$$DC = [X(0) + X(1) + X(2) + X(3) + X(4) - X(-1) - X(-2) - X(-3) - X(-4) - X(-5)] / 10$$

3.5.5 Trennwerte

Der Großteil der Parameter scheint keinen allgemeingültigen Trennwert aufzuweisen, der für verschiedene Patientenkollektive anwendbar ist, um das Mortalitätsrisiko einzuschätzen. Deshalb wurden oftmals in den jeweiligen Untersuchungen für das untersuchte Kollektiv sowie den Beobachtungszeitraum spezifische Grenzwerte definiert, die sich zwischen den Untersuchungen teilweise stark unterscheiden.

So wurden beispielsweise für die SDNN zur Prognose des Mortalitätsrisikos von COVID-19 Patienten ein Trennwert von 8 ms [79], bei septischen Patienten von 17 ms [63] und in der Allgemeinbevölkerung ein unterer Trennwert bei 20 ms und ein oberer bei 40 ms [62] festgelegt. Exemplarische weitere Studien weisen einen Trennwert von 7.5 ms – 100 ms [80–85] aus. Für die anderen HRV-Parameter zeigt sich ein ähnlich heterogenes Bild. Eine signifikant höhere Mortalität konnte beispielsweise für die RMSSD bei Trennwerten zwischen 8 – 20 ms [79,82,83,85], für die VLF zwischen 5.3 ms² – 180 ms² [80,84,86–88], für die LF zwischen 3.85 ms² – 1500 ms² [80,83,84,87] und für die HF zwischen 20 ms² – 700 ms² [83,84,87] für jeweils unterschiedliche Patientenkollektive gezeigt werden. Die zur Mortalitätsprädiktion mittels DC genutzten Trennwerte zeigen sich diesbezüglich homogener. Hier wurde vorzugsweise ein Trennwert von 2.5 ms, teilweise in Kombination mit einem zusätzlichen oberen Trennwert von 4.5 ms, verwendet [68,69,89,90].

Ebenso unterschiedlich, wie sich die ermittelten Trennwerte zeigen, erfolgte die Bestimmung selbiger. Sie entsprechen teilweise dem Median [79,88,91] des untersuchten Kollektives, wurden auf den Wert festgelegt, durch welchen sich die höchste kombinierte Sensitivität und Spezifität [63,92,93] ergab, oder wurden aufgrund anderer Überlegungen gewählt [62,80,84–87]. Teilweise erfolgte die Festlegung willkürlich [81]. Somit lassen sich hieraus, mit Ausnahme für die DC, keine auf das hier untersuchte Kollektiv übertragbare Trennwerte definieren.

3.6 Statistische Auswertung

Für die deskriptive Statistik wurden nominal skalierte Daten als absolute Zahl sowie als prozentualer Anteil ihrer Gruppe wiedergegeben. Für ordinal oder höher skalierte Daten wurden der Median, sowie der Interquartilsabstand zwischen dem ersten und dem dritten Quartil angegeben. Zur Testung auf Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen wurde der exakte Test nach Fisher für nominal skalierte Daten, beziehungsweise der Mann-Whitney-U-Test für ordinal oder höher skalierte Daten verwendet, wenn diese nicht normal verteilt waren. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte durch den Shapiro-Wilk-Test.

Für die DC wurde der etablierte Trennwert von ≤ 2.5 ms verwendet. Für die anderen HRV-Parameter wurde ein für dieses Kollektiv optimierter Trennwert mittels ROC-Statistik definiert. Hierzu wurde für jeden Punkt auf der ROC-Kurve die Summe aus der Sensitivität und Spezifität für den jeweiligen Wert gebildet. Der Wert, für welchen sich hierbei die höchste Summe ergab, wurde als Trennwert für den jeweiligen HRV-Parameter verwendet. Boxplots wurden für die HRV-Parameter erstellt, umfassen den Bereich zwischen dem unteren und dem oberen Quartil und beinhalten den Median sowie den Mittelwert. Zur Beschreibung der 30-Tages-Mortalität wurden für die untersuchten HRV-Parameter Kaplan-Meier-Schätzer erstellt. Die Assoziation mit dem Endpunkt Tod während des Krankenhausaufenthaltes der einzelnen HRV-Parameter wurde im univariaten und im multivariaten logistischen Modell in Kombination

3.6 Statistische Auswertung

mit dem MPM_{0II} sowie zwischen den einzelnen HRV-Parametern getestet. Für denjenigen HRV-Parameter, welcher hier den höchsten prognostischen Mehrwert zum MPM_{0II} darstellte, wurde mittels des logistischen Modells ein kombinierter Score aus diesem Parameter und dem MPM_{0II} erstellt. Für den MPM_{0II} und das kombinierte Modell wurden jeweils ROC-Kurven generiert und deren AUC berechnet. Der prognostische Mehrwert des kombinierten Scores wurde mittels des Integrated Discrimination Improvement Index (IDI) und des Continuous Net Reclassification Index (NRI) getestet. Als Signifikanzniveau wurde ein α -Level von 0.05 festgelegt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels CRAN R [94] 4.3.2 unter Verwendung der Pakete ggplot2 [95], pROC [96], ggpubr [95], survival [97], survminer [98], visR [99] und survIDINRI [100].

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Es konnten initial 665 Patienten identifiziert werden, welche im Krankenhausmanagementsystem der kardiologischen Intensivstation zugeordnet waren.

Abbildung 1: Flowchart Einschlusskriterien

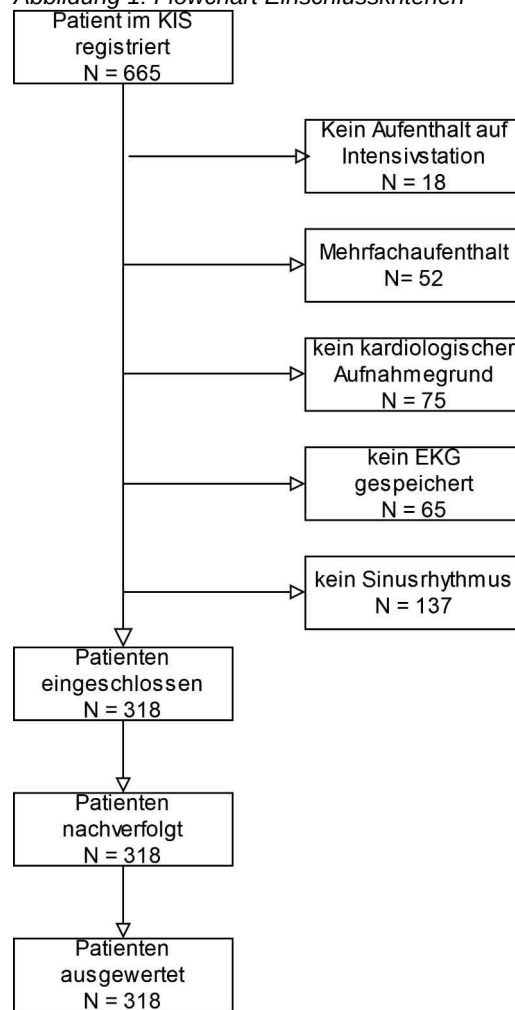


Abbildung 1: Dargestellt sind die Anzahl und Reihenfolge der Ein- und Ausgeschlossenen Patienten sowie der Grund des Ausschlusses, N = Anzahl der Patienten

Ausgeschlossen von der Untersuchung wurden diejenigen Patienten, welche nur im Krankenhausmanagementsystem verbucht waren, sich aber nicht

4.1 Patientenkollektiv

physisch auf der Station befanden (N = 18). Bei Patienten mit wiederholtem Aufenthalt wurde jeder Folgeaufenthalt während desselben stationären Aufenthaltes ausgeschlossen (N = 52) und nur der erste Aufenthalt berücksichtigt. Zudem wurden die Patienten ausgeschlossen, welche keine kardiologische Aufnahmediagnose aufwiesen (N = 75). Anschließend wurden alle Patienten ausgeschlossen, von denen zum Aufzeichnungszeitpunkt kein EKG zur Verfügung stand (N = 65) und in deren EKG im Aufzeichnungsintervall weniger als 500 Sinusschläge automatisiert detektiert wurden und somit der Herzrhythmus nicht als Sinusrhythmus klassifiziert wurde [73] (N = 137). Abschließend standen zur Auswertung 318 Patienten zur Verfügung, von denen 28 Patienten verstarben.

Das untersuchte Kollektiv war im Median 67 Jahre alt und bestand zu 65.7 % aus Männern. Der Großteil wies einen arteriellen Hypertonus (69.7 %) als kardiovaskulären Risikofaktor auf. Zudem bestand bei knapp der Hälfte (46.8 %) der Patienten ein persistierender Nikotinabusus und 24.7 % waren an einem Diabetes mellitus erkrankt. Bei über drei Vierteln (75.8 %) der Patienten hatte sich zum Zeitpunkt der Aufnahme eine koronare Herzkrankheit manifestiert und bei über einem Fünftel (21.7 %) bestanden strukturelle Erkrankungen der Herzklappen. Von den betrachteten Patientencharakteristika zeigte sich das Vorhandensein eines insulinpflichtigen Diabetes Mellitus (20.8 % vs. 7.3 %, $p = 0.038$) oder einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (12.0 % vs. 2.1 %, $p = 0.028$) statistisch signifikant häufiger in der Gruppe der Verstorbenen. Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Der häufigste führende Aufnahmegrund in dem untersuchten Kollektiv war der Myokardinfarkt (55.7 %), gefolgt von akuten Pathologien der Herzklappen (15.1 %). Weitere relevante Aufnahmegründe stellten Herzrhythmusstörungen (9.1 %), Karditiden (4.1 %) und die Lungenarterienembolie (4.7 %) dar. Weitere 7.1 % der Patienten wurden aufgrund sonstiger kardiologischer Erkrankungen

4.1 Patientenkollektiv

Tabelle 5: Patientencharakteristika, Aufnahmegrund und Therapien

Gruppe	Gesamt			p-Wert
	Verstorbene (N=318)	Überlebende (N=28)	Überlebende (N=290)	
Patientencharakteristika				
Alter, Jahre (IQR)	67 (25)	68 (25)	67 (25)	0.930
Body Mass Index, kg/m ² (IQR)	26.1 (6.0)	24.8 (3.9)	26.2 (6.4)	0.046
Männlich (%)	209 (65.7 %)	19 (67.9 %)	190 (65.5 %)	1.000
Koronare Herzkrankheit (%)	241 (75.8 %)	18 (64.3 %)	223 (76.9 %)	0.165
Struktureller Herzklappenfehler (%)	69 (21.7 %)	7 (25.0 %)	62 (21.4 %)	0.635
Diabetes mellitus (%)	77 (24.7 %)	8 (33.3 %)	69 (24.0 %)	0.327
Insulinpflichtiger Diabetes Mellitus (%)	26 (8.3 %)	5 (20.8 %)	21 (7.3 %)	0.038
Arterielle Hypertonie (%)	216 (69.7 %)	14 (60.9 %)	202 (70.4 %)	0.351
Chronisch-obstruktive				
Lungenerkrankung (%)	31 (9.9 %)	1 (4.2 %)	30 (10.4 %)	0.489
Nikotinabusus (%)	141 (46.8 %)	8 (36.4 %)	133 (47.7 %)	0.377
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz (%)	9 (2.9 %)	3 (12.0 %)	6 (2.1 %)	0.028
Aufnahmegrund				
Myokardinfarkt (%)	177 (55.7 %)	9 (32.1 %)	168 (57.9 %)	0.010
Klappenpathologie (%)	48 (15.1 %)	2 (7.1 %)	46 (15.9 %)	0.279
Herzrhythmusstörung (%)	29 (9.1 %)	4 (14.3 %)	25 (8.6 %)	0.304
Karditis (%)	13 (4.1 %)	4 (14.3 %)	9 (3.1 %)	0.020
Herzinsuffizienz (%)	11 (3.5 %)	5 (17.9 %)	6 (2.1 %)	0.001
Lungenarterienembolie (%)	15 (4.7 %)	4 (14.3 %)	11 (3.8 %)	0.033
Sonstige (%)	23 (7.2 %)	0 (0.0 %)	23 (7.9 %)	0.242
Therapie				
Perkutane Koronarintervention (%)	166 (52.2 %)	11 (39.3 %)	155 (53.4 %)	0.169
Extrakorporaler Life Support (%)	22 (6.9 %)	5 (17.9 %)	17 (5.9 %)	0.033
Intubation (%)	72 (22.6 %)	16 (57.1 %)	56 (19.3 %)	<0.001
Kühlung (%)	25 (7.9 %)	7 (25.0 %)	18 (6.2 %)	<0.001
Katecholamine (%)	107 (33.9 %)	24 (85.7 %)	83 (28.8 %)	0.003
Reanimation (%)	52 (16.4 %)	14 (50.0 %)	38 (13.1 %)	<0.001

Tabelle 5 zeigt die grundlegenden Patientencharakteristika, den führenden Aufnahmegrund sowie relevante Therapien des gesamte untersuchte Kollektiv jeweils für die verstorbenen und überlebenden Patienten. Dargestellt als Median (Interquartilsabstand) beziehungsweise absolute Anzahl (prozentualer Anteil). Zudem ist der p-Wert für die Unterscheidung dieser beiden Gruppen für den jeweiligen Parameter angegeben.

4.1 Patientenkollektiv

aufgenommen. Verstorbene Patienten wurden signifikant häufiger aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz (17.9 % vs. 2.1 %, $p = 0.001$), einer Karditis (14.3 % vs. 3.1 %, $p=0.020$) oder einer Lungenarterienembolie (14.3 % vs. 3.8 %, $p = 0.033$) aufgenommen. Patienten mit einem Myokardinfarkt fanden sich hingegen signifikant häufiger in der Gruppe der Überlebenden (32.1 % vs. 57.9 %, $p = 0.010$).

Mehr als die Hälfte der Patienten (52.2 %) wurde initial einer perkutanen Koronarintervention zugeführt. Zusätzlich bedurften 33.9 % einer kreislaufunterstützenden Therapie mittels Katecholaminen und 6.9 % zusätzlich eines extrakorporalen Unterstützungssystems. Ein knappes Viertel der Patienten (22.6 %) wurde intubiert und 16.4 % der Patienten wurden im zeitlichen Zusammenhang mit der Aufnahme reanimiert. 7.9 % bedurften darüber hinaus der Initiierung einer Hypothermie in der Postreanimationsphase. Zwischen den beiden Gruppen unterschied sich die Notwendigkeit der perkutanen Koronarintervention nicht signifikant (39.3 % vs. 53.4 %, $p = 0.169$). Der Einsatz eines extrakorporalen Unterstützungssystems (17.9 % vs. 5.9 %, $p = 0.033$), die Notwendigkeit einer Intubation (57.1 % vs. 19.3 %, $p < 0.001$), die Kühlung des Patienten (25.0 % vs. 6.2 %, $p = 0.003$), eine Katecholamintherapie (85.7 % vs. 28.8 %, $p < 0.001$) oder eine kardiopulmonale Reanimation (50.0 % vs. 13.1 %, $p < 0.001$) zeigte sich in der Gruppe der Verstorbenen häufiger. Der Mediane Beobachtungszeitraum der verstorbenen Patienten betrug 5 ± 17 Tage, der der Überlebenden 8 ± 9 Tage ($p = 0.076$). Der längste eingeschlossene Beobachtungszeitraum der verstorbenen Patienten betrug 152 Tage, der der überlebenden Patienten 274 Tage.

4.2 Mortality Probability Model

Das MPM_{0II} (-0.04 ± 1.27 vs. -1.91 ± 1.48 , $p < 0.001$) wies im Kollektiv der Verstorbenen einen signifikant höheren Wert auf. Dieser Unterschied traf

4.2 Mortality Probability Model

zugleich jedoch nicht für alle einzelnen Parameter der Scores zu. Die für die Berechnung des MPM₀II erhobenen Daten werden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: MPM₀II und dessen Einzelkategorien

	Gesamt			p-Wert
	Verstorbene (N = 318)	Überlebende (N = 28)	Überlebende (N = 290)	
Scores				
MPM ₀ II (IQR)	-1.80 (1.75)	-0.04 (1.27)	-1.91 (1.48)	<0.001
Einzelbereiche				
Alter, Jahre (IQR)	67 (25)	68 (25)	67 (25)	0.930
Herzfrequenz (≥ 150/min) (%)	32 (10.1 %)	3 (10.7 %)	29 (10 %)	0.752
Koma oder tiefer Stupor (%)	60 (18.9 %)	14 (50.0 %)	46 (15.9 %)	<0.001
Blutdruck (%)	94 (29.6 %)	17 (60.7 %)	77 (26.6 %)	<0.001
chronische Niereninsuffizienz (%)	47 (14.8 %)	5 (17.9 %)	42 (14.5 %)	0.583
metastasierte Krebserkrankung (%)	4 (1.3 %)	1 (3.6 %)	3 (1.0 %)	0.310
akutes Nierenversagen (%)	24 (7.5 %)	7 (25 %)	17 (5.9 %)	0.002
Arrhythmie (%)	67 (21.1 %)	13 (46.4 %)	54 (18.6 %)	0.002
zerebrovaskuläres Event (%)	9 (2.8 %)	1 (3.6 %)	8 (2.8 %)	0.569
Gastrointestinale Blutung (%)	2 (0.6 %)	0 (0.0 %)	2 (0.7 %)	1.000
intrakranielle Raumforderung (%)	6 (1.9 %)	4 (14.3 %)	2 (0.7 %)	0.001
Mechanische Beatmung (%)	55 (17.3 %)	14 (50.0 %)	41 (14.1 %)	<0.001
Aufnahmeart (%)	252 (79.2 %)	27 (96.4 %)	225 (77.6 %)	0.014

Tabelle 6 gibt das Vorhandensein beziehungsweise die Ausprägung des MPM₀II respektive seiner Einzelbereiche an. Dargestellt als Median (Interquartilsabstand) beziehungsweise absolute Anzahl (prozentualer Anteil). Zudem ist der p-Wert für die Unterscheidung zwischen der Gruppe der Verstorbenen und der Überlebenden für den MPM₀II und jeden seiner Einzelbereiche angegeben. Zur genaueren Erläuterung der Kategorien sowie deren Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle bis Tabelle .

Während Patienten die verstarben in den Einzelbereichen „Koma oder tiefer Stupor“ (50.0 % vs. 15.9 %, p < 0.001), „Blutdruck“ (60.7 % vs. 26.6 %, p < 0.001), „akutes Nierenversagen“ (25.0 % vs. 5.9 %, p = 0.002), „Arrhythmie“ (46.4 % vs. 18.6 %, p = 0.002), „intrakranielle Raumforderungen“ (14.3 % vs. 0.7 %, p = 0.001), „mechanische Beatmung“ (50.0 % vs. 14.1 %, p < 0.001) und „Aufnahme“ (96.4 % vs. 77.6 %, p = 0.014) signifikant häufiger die Bedingungen des MPM₀II erfüllten, waren diese Unterschiede für die Einzelbereiche „Alter“ (65 ± 18 vs. 67 ± 16, p = 0.930), „Herzfrequenz“ (10.7 % vs. 10 %, p = 0.752), „chronische Niereninsuffizienz“ (17.9 % vs. 14.5 %, p = 0.583), „metastasierte

Krebserkrankung“ (3.6 % vs. 1.0 %, $p = 0.310$), „zerebrovaskuläres Event (3.6 % vs. 2.8 %, $p = 0.569$) und „gastrointestinale Blutung“ (0.7 % vs. 0.0 %, $p = 1.000$) nicht signifikant. Der absolute Wert der AUC des MPM_{0II} beträgt 0.844 (95 % KI: 0.781 - 0.907).

4.3 HRV-Parameter

Der Median der Herzfrequenzparameter lag für alle untersuchten Parameter in der Gruppe der Verstorbenen niedriger, als in der Gruppe der Überlebenden (Abbildung 2).

Das geforderte Signifikanzniveau unterschritten hierbei die DC ($1.69 \text{ ms} \pm 2.02 \text{ ms}$ vs. $4.32 \text{ ms} \pm 5.48 \text{ ms}$, $p < 0.001$), die RMSSD ($12.52 \text{ ms} \pm 11.35 \text{ ms}$ vs. $18.16 \text{ ms} \pm 18.20 \text{ ms}$, $p = 0.009$) sowie die VLF ($157.70 \text{ ms}^2 \pm 350.48 \text{ ms}^2$ vs. $339.13 \text{ ms}^2 \pm 1200,07 \text{ ms}^2$, $p = 0.011$). Insbesondere die VLF, LF und HF wiesen Ausreißer auf, die ein Vielfaches des Medians betragen.

Die Einteilung der Patienten anhand des für den jeweiligen Herzfrequenzvariabilitätsparameter bestimmten Trennwerts ordnet für die DC (Trennwert 2.5 ms, 35.5 %), die RMSSD (Trennwert 13.6 ms, 37.8 %), die VLF (Trennwert 172.4 ms², 36.3 %), die LF (Trennwert 82.9 ms², 37.3 %) und HF (Trennwert 15.3 ms², 21.2 %) weniger als die Hälfte der Patienten einem erhöhten Risiko zu. Für die SDNN (Trennwert 54.2 ms, 72.0 %) werden mehr als die Hälfte der Patientin einem erhöhten Risiko zugeordnet.

4.3 HRV-Parameter

Abbildung 2: Boxplots der einzelnen HRV-Parameter

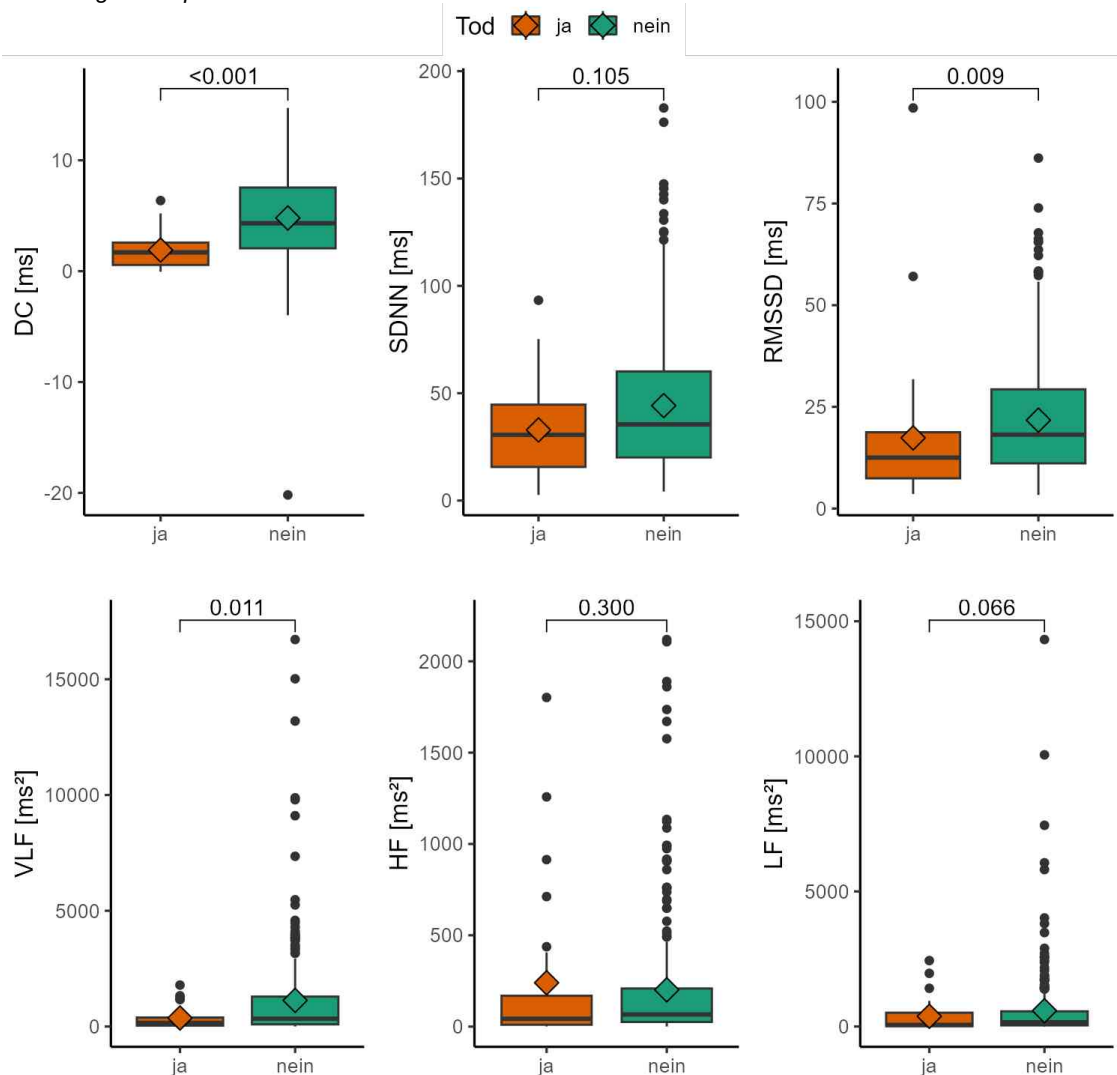


Abbildung 2: Dargestellt sind die einzelnen HRV-Parameter für die Überlebenden und Verstorbenen Patienten als Boxplot. Die Box wird durch das obere und untere Quartil begrenzt und umfasst den Interquartilsabstand. Die in ihr enthaltene horizontale Linie markiert den Median. Der Mittelwert wird durch eine Raute markiert. Die Whisker reichen jeweils bis zum letzten Wert innerhalb des 1.5-fachen des Interquartilsabstandes ausgehend vom oberen beziehungsweise unteren Quartil. Weiter hiervon abweichende Daten werden als Punkte dargestellt.

Vergleicht man die tatsächlich eingetretenen Todesfälle in den beiden Gruppen der jeweiligen Herzfrequenzvariabilitätsparameter über die ersten 30 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation mittels Kaplan-Meier-Schätzer (Abbildung 3), erfolgt eine signifikante Unterscheidung durch die DC ($p = 0.005$) sowie die RMSSD ($p = 0.037$). In Summe verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Aufnahme auf die Intensivstation 24 Personen. 18 Personen befanden sich nach 30 Tagen noch im stationären Aufenthalt. Durch die DC wurden 70.8 %

4.3 HRV-Parameter

der Verstorbenen als Risikopatienten klassifiziert. Die Sterblichkeit in der Risikogruppe betrug 15.0 %, in der Nicht-Risikogruppe 3.4 %. Die SDNN klassifizierte mehr Verstorbene als Risikopatienten (87.5 %), die anderen HRV-Parameter weniger (RMSSD: 62.5 %, VLF: 54.2 %, LF 54.2 %, HF 37.5 %). Die Sterblichkeit in der Risikogruppe war bei allen anderen HRV-Parametern geringer (SDNN: 9.2 %, RMSSD: 12.4 %, VLF: 11.5 %, LF: 11.2 %, HF 13.6 %), die Sterblichkeit in der Nicht-Risikogruppe für die SDNN gleich (3.4 %), für die restlichen HRV-Parameter höher (RMSSD: 4.5 %, VLF: 5.1 %, LF: 5.1 %, HF 5.7 %)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzer der Einzelnen HRV-Parameter

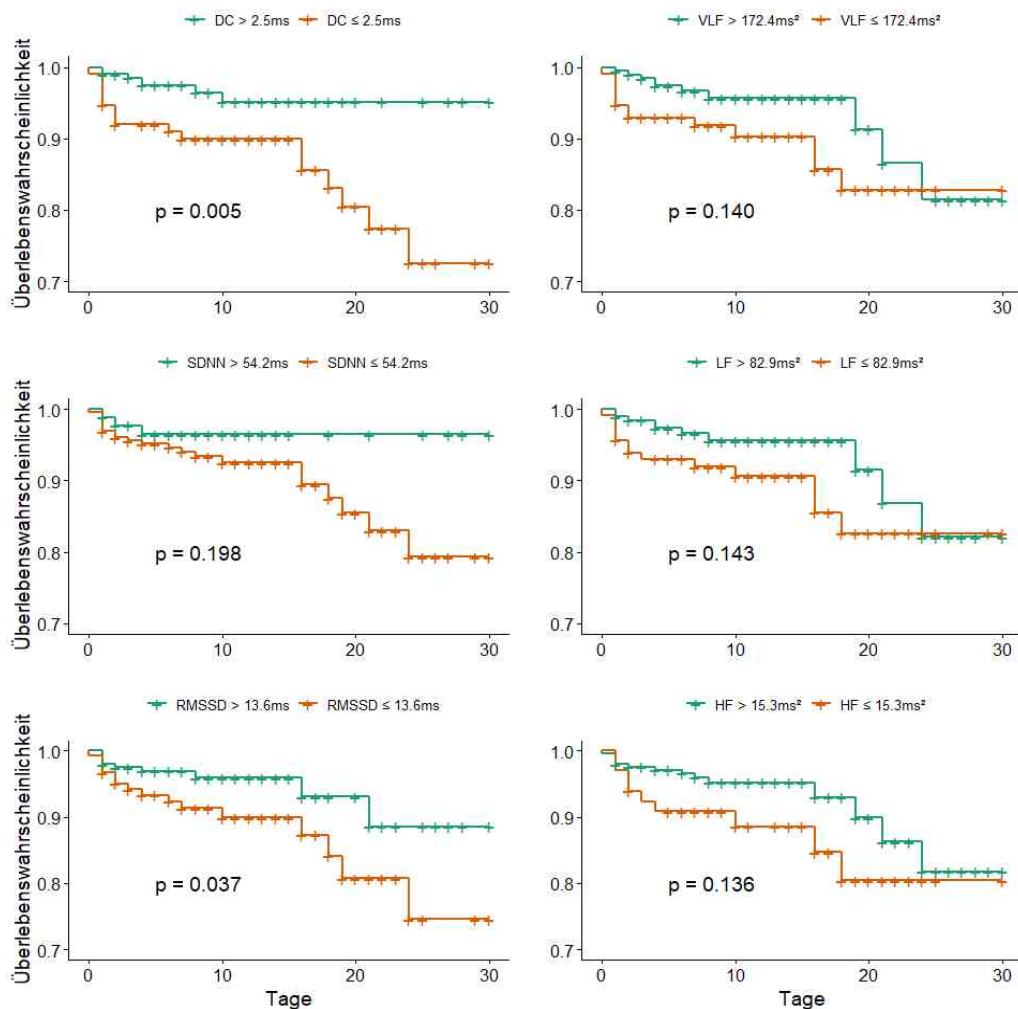


Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier-Schätzer für die einzelnen HRV-Parameter bei dem jeweiligen Trennwert für die ersten 30 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation. Zensurierungen sind als vertikale Striche dargestellt.

4.3 HRV-Parameter

Betrachtet man die ROC (Tabelle 7) der untersuchten HRV-Parameter nach der Risikoeinteilung in Hinsicht auf die Mortalitätsprädiktion, so zeigte sich für alle untersuchten Herzfrequenzparameter eine AUC, deren 95%-Konfidenzintervall über 0.5 liegt. Die größte AUC wies hierbei die DC (0.716, 95% KI: 0.630 - 0.802) auf. Im Modell der univariaten logistischen Regression war das 95%-Konfidenzintervall der Odds-Ratio ebenso für alle untersuchten HRV-Parameter größer eins und der p-Wert kleiner dem geforderten Signifikanzniveau. Die größte Odds-Ratio zeigte hierbei ebenfalls die DC (6.46, 95% KI: 2.77 - 16.89, $p < 0.001$) auf (Tabelle 7).

Tabelle 7: ROC und univariate logistische Regression der HRV-Parameter

	AUC (95% KI)	OR (95% KI)	z-Wert	p-Wert
DC	0.716 (0.630-0.802)	6.46 (2.77-16.89)	4.11	<0.001
SDNN	0.595 (0.531-0.659)	3.51 (1.19-15.03)	2.01	0.044
RMSSD	0.646 (0.551-0.740)	3.32 (1.50-7.73)	2.90	0.004
VLF	0.646 (0.549-0.743)	3.33 (1.49-7.81)	2.88	0.004
LF	0.620 (0.522-0.719)	2.68 (1.21-6.14)	2.40	0.017
HF	0.627 (0.529-0.725)	3.41 (1.49-7.69)	2.95	0.003

Tabelle 7 gibt Area-Under-the-Curve sowie die Odds-Ration inklusive des jeweiligen 95% Konfidenzintervall und den entsprechenden z- und p-Wert der untersuchten Herzfrequenzparameter in Bezug auf deren Mortalitätsprädiktion wieder

Im bivariaten logistischen Modell aus Herzfrequenzparameter und MPM_{0II} zeigten die SDNN (OR: 2.23, 95% KI: 0.71 - 9.91, $p = 0.22$), die VLF (OR: 2.13, 95% KI: 0.88 - 5.33, $p = 0.96$) und die LF (OR: 1.97, 95% KI: 0.82 - 4.84, $p = 0.13$) keine unabhängige prognostische Wertigkeit in Bezug auf die Mortalität. Die DC (OR: 3.76, 95% KI: 1.50 - 10.30, $p = 0.006$), die RMSSD (OR: 3.11, 95% KI: 1.31 - 7.82, $p = 0.012$) und die HF (OR: 3.62, 95% KI: 1.44 - 9.15, $p = 0.006$) erwiesen sich hingegen unabhängig vom MPM_{0II} als prädiktiv. Vergleicht man diese drei HRV-Parameter im multivariaten Modell, zeigte sich nur noch die DC als signifikanter Prädiktor (OR: 9.71, 95% KI: 2.61 - 63.13, $p = 0.003$) (Tabelle 8).

4.3 HRV-Parameter

Tabelle 8: Multivariate logistische Regression der einzelnen HRV-Parameter und MPM_{0II}-Modell

MPM _{0II}			
	OR (95% KI)	z-Wert	p-Wert
DC	3.76 (1.50 - 10.30)	2.74	0.006
SDNN	2.23 (0.710 - 9.91)	1.23	0.220
RMSSD	3.11 (1.309 - 7.82)	2.52	0.012
VLF	2.13 (0.882 - 5.33)	1.67	0.096
LF	1.97 (0.822 - 4.84)	1.51	0.130
HF	3.62 (1.439 - 9.15)	2.75	0.006
DC, RMSSD und HF			
DC	9.71 (2.61-63.13)	2.94	0.003
RMSSD	1.49 (0.46 – 4.52)	0.70	0.484
HF	1.38 (0.49 - 4.30)	0.59	0.557

Tabelle 8 zeigt die Odds-Ratio, den z- und p-Wert der bivariaten logistischen Regression der einzelnen HRV-Parameter in Kombination mit dem MPM_{0II} sowie die für die Kombination aus DC, RMSSD und HF.

4.4 Kombiniertes Modell

Da die DC in den multivariaten Modellen den größten Mehrwert zum MPM_{0II} für die Vorhersage der Mortalität darstellte, wurde mittels dieses generalisierten logistischen Modells ein neuer Score generiert. Die Kombination des MPM_{0II} mit der DC (AUC: 0.874, 95% KI: 0.821 - 0.927), wies eine höhere AUC auf, als das MPM_{0II} allein (AUC: 0.844, 95% KI: 0.781 - 0.907). Die Hinzunahme der DC führt hierbei zu einer signifikanten Zunahme des IDI um 0.023 (95% KI: 0.010 - 0.051, $p < 0.001$) und des NRI um 0.647 (95% KI: 0.515 - 0.694, $p < 0.001$).

4.4 Kombiniertes Modell

Abbildung 4: ROC MPM_{0II} Score sowie kombinierter Score

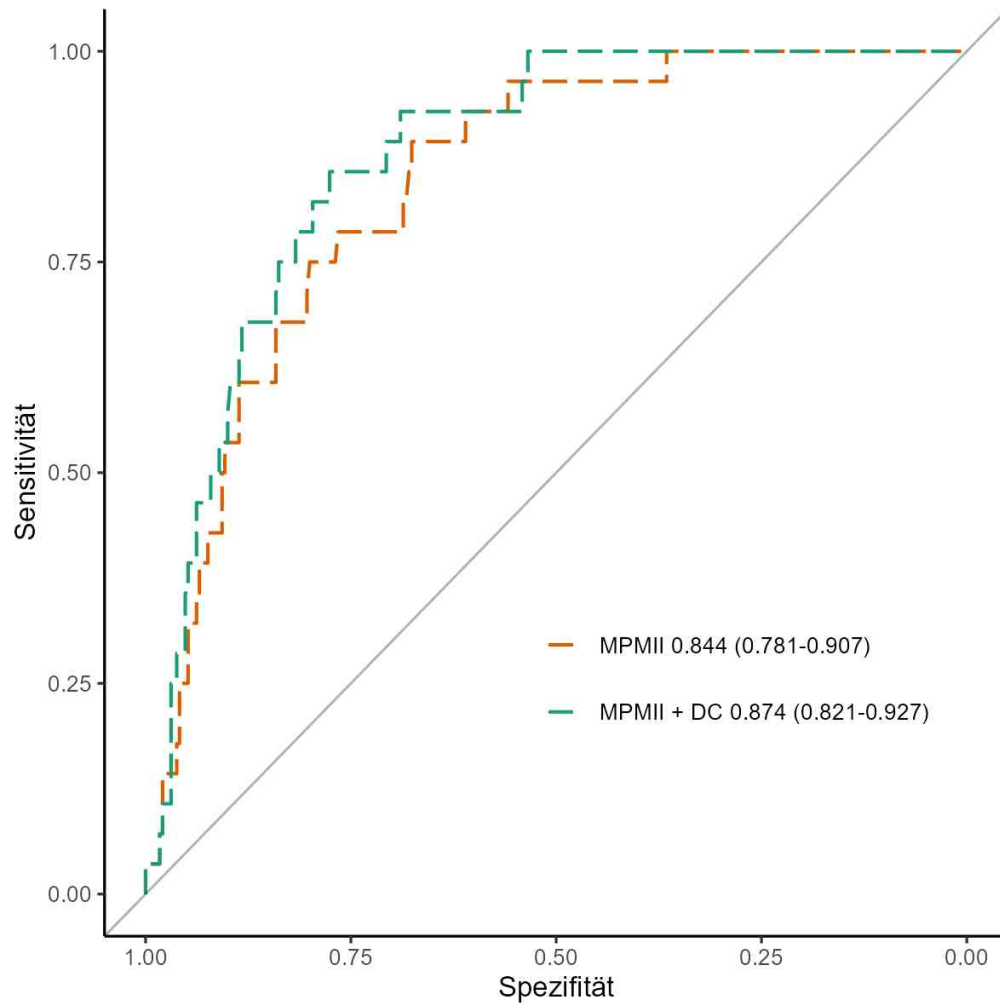


Abbildung 4: Dargestellt sind die ROC-Kurve für den MPM_{0II} Score sowie den kombinierten Score aus dem MPM_{0II} und der DC

5 Diskussion

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass die DC ein starker unabhängiger Prädiktor der Krankenhausmortalität kardiologischer Intensivpatienten ist. Unter allen untersuchten HRV-Parametern war die DC der stärkste Prädiktor der Mortalität und ihre Hinzunahme führte zu einer signifikanten Verbesserung der AUC des MPM_{0II} Scores.

5.1 Mortalitätsprädiktion durch das MPM_{0II} auf der kardiologischen Intensivstation

Das MPM_{0II} zeigte sich im untersuchten Kollektiv als starker Prädiktor der Mortalität. Die erzielte AUC von 0.844 (95% KI: 0.781 - 0.907) für das MPM_{0II} liegt hierbei im Bereich vorheriger Studien, wenngleich diese von Untersuchung zu Untersuchung eine große Streubreite aufweisen [51–54]. Somit eignet sich das MPM_{0II} sehr gut zur Mortalitätsprädiktion für kardiologische Patienten, obgleich diese bei der Modellgenerierung nicht berücksichtigt wurden [45].

Beachtenswert ist hierbei, dass vier relevante Kategorien des MPM_{0II}, metastasierte Krebserkrankung (1.3 %), zerebrovaskuläres Event (2.8 %), gastrointestinale Blutung (0.6 %) und intrakranielle Raumforderung (1.9 %), aufgrund des untersuchten Patientenkollektives kaum repräsentiert waren. Da das durch das MPM_{0II} ermittelte Risiko sich additiv aus den einzelnen Kategorien zusammensetzt, trugen diese vier Kategorien nur geringfügig zur Erhöhung des ermittelten Mortalitätsrisiko in diesem Kollektiv bei, dass mit 8.8 % ein hohe Mortalitätsrate aufwies. Dass die Mortalitätsprädiktion durch das MPM_{0II} hier dennoch in ähnlicher Qualität wie in anderen Kollektiven möglich war, kann darin begründet sein, dass die restlichen einfließenden Parameter bereits sehr gut die Störungen grundsätzlicher Regelmechanismen abbilden und somit Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko unabhängig der Krankheitsgenese identifizieren. Folgerichtig fordert aufgrund der prognostischen wie auch therapeutischen Relevanz der Kenntnis dieser Parameter des MPM_{0II} [45] die aktuelle Empfehlung der DIVI die strukturelle sowie apparative Ausstattung

einer Intensivstation so zu gestalten, dass diese Parameter erhoben werden können [1].

5.2 Mortalitätsprädiktion durch HRV-Parameter auf der kardiologischen Intensivstation

HRV-Parameter bilden einen weiteren, im klinischen Alltag sowie in der Mortalitätsprädiktion bisher wenig berücksichtigten, grundlegenden Regelmechanismus ab: die autonome kardiale Innervation.

Erniedrigte HRV-Parameter und somit eine verminderte autonome kardiale Innervation wurden bereits unter anderem für septische Intensivpatienten [101] und Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung [56] mit einem höheren Mortalitätsrisiko in Verbindung gebracht. Diese Korrelation zeigte sich ebenso in dem untersuchten Kollektiv kardiologischer Intensivpatienten.

Wenngleich der Median sich nur für die DC ($1.69 \text{ ms} \pm 2.02 \text{ ms}$ vs. $4.32 \text{ ms} \pm 5.48 \text{ ms}$, $p < 0.001$), die RMSSD ($12.52 \text{ ms} \pm 11.35 \text{ ms}$ vs. $18.16 \text{ ms} \pm 18.20 \text{ ms}$, $p = 0.009$) sowie die VLF ($157.70 \text{ ms}^2 \pm 350.48 \text{ ms}^2$ vs. $339.13 \text{ ms}^2 \pm 1200.07 \text{ ms}^2$, $p = 0.011$) signifikant unterschied, war nach Aufteilung des untersuchten Kollektives am optimalen Trennwert für alle untersuchten HRV-Parameter eine signifikante Unterscheidung des Krankenhausmortalitätsrisiko (DC: OR 6.46 (2.77 - 16.89), $p < 0.001$; SDNN: OR 3.51 (1.19 - 15.03), $p = 0.044$, RMSSD: OR 3.32 (1.50 - 7.73), $p = 0.004$; VLF: OR 3.33 (1.49 - 7.81), $p = 0.004$; LF: OR 2.68 (1.21 - 6.14), $p = 0.017$; HF: OR 3.41 (1.49 - 7.69), $p = 0.003$) zu identifizieren. Darüber hinaus zeigten sich vor allem die DC und die RMSSD für die Krankenhausmortalität sowohl kontinuierlich als auch nach Risikostratifikation durch den Trennwert für die 30-Tages-Mortalität (KMS: DC: $p = 0.005$, RMSSD: $p = 0.037$) am kongruentesten für die Mortalitätsprädiktion geeignet.

Da die genauen Einflussfaktoren für die untersuchten HRV-Parameter bisher nicht abschließend geklärt werden konnten, bleiben Erklärungen für diesen Vorteil grundsätzlich spekulativ. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass

durch die DC und RMSSD vorzugsweise die parasympathische Innervation abgebildet wird [57,60,102]. Im Vergleich hierzu wird die SDNN zusätzlich durch sympathische Einflussfaktoren mit beeinflusst ^[64] und ist in einer wie hier untersuchten kurzen Beobachtungsdauer zudem auch maßgeblich der atemabhängigen Sinusarrhythmie unterlegen [60]. Auch für die LF und VLF werden wie für die SDNN Einflüsse des sympathischen sowie des parasympathischen Nervensystems angenommen [60]. Die HF hingegen scheint vor allem durch parasympathische Aktivität sowie durch die Atmung beeinflusst zu werden, ohne jedoch den vagalen Tonus widerzuspiegeln [60].

Wenngleich die genauen pathophysiologischen Grundlagen für die Beziehung zwischen der Veränderung von HRV-Parametern und der Mortalität unklar bleiben [56], scheint eine Dysbalance des autonomen Nervensystems sowie insbesondere eine verminderte parasympathische Aktivität eine entscheidende Rolle zu spielen [103]. Die intrinsische Herzfrequenz liegt unter der individuellen Ruheherzfrequenz, sodass für die bedarfsgerechte Innervation vor allem eine adäquate parasympathische Innervation notwendig ist [104]. Intensivpatienten befinden sich zudem für gewöhnlich an der Grenze ihrer physiologischen Kompensationsmechanismen und sind in besonderem Maße auf eine adäquate Regulation angewiesen. Demzufolge ist anzunehmen, dass diejenigen Patienten, welche über ein intaktes autonomes Nervensystem, insbesondere der parasympathischen Innervation verfügen, auf notwendige Anpassungen der kardialen Innervation besser reagieren können als Patienten mit einem geschädigten autonomen Nervensystem und somit ein geringeres Mortalitätsrisiko aufweisen [57].

Eine weitere mögliche Erklärung, wieso sich diese beiden Parameter im untersuchten Kollektiv gut für die Mortalitätsprädiktion eignen, kann im Untersuchungszeitpunkt begründet liegen. Da das autonome Nervensystem grundsätzlich einer zirkadianen Rhythmik mit Prädominanz der parasympathischen Einflüsse in der Nacht unterliegt [103], sind möglicherweise diejenigen HRV-Parameter, welche vorzugsweise den parasympathischen Einfluss messen, zu dem verwendeten nächtlichen Messzeitpunkt sensitiver für die Detektion einer autonomen Dysbalance als andere. Jedoch kann anhand der

erhobenen Daten nicht unterschieden werden, ob lediglich die gewöhnliche Zunahme des parasympathischen Einflusses in der Nacht bei der Gruppe der Verstorbenen reduziert ist oder ob ebenso eine parasympathische Dysregulation auch außerhalb des nächtlichen Messzeitpunktes vorliegt, da keine HRV-Parameter über den Tagesverlauf erhoben wurden. Hierdurch lässt sich auch die Diskrepanz zu anderen Studienergebnissen wie einer Untersuchung zur Mortalitätsprädiktion von septischen Intensivpatienten erklären, bei der die Messungen größtenteils tagsüber durchgeführt wurden. Hier zeigte sich beispielsweise eine signifikant niedrigere SDNN, VLF und LF unter den Verstorbenen im 20-minütigen Intervall, jedoch keine erniedrigte RMSSD [63].

Wenngleich sowohl für die RMSSD als auch die DC eine Assoziation zum Mortalitätsrisiko im untersuchten Kollektiv bestand, scheint dieser Zusammenhang zwischen Mortalität und DC ausgeprägter zu sein. So zeigte sich in der Betrachtung der 30-Tages-Mortalität durch den Kaplan-Meier-Schätzer eine höhere Differenz der Mortalität zwischen den beiden Risikogruppen zugunsten der DC (DC 11.6 %, RMSSD 7.9 %). Ebenso lag die Odds Ratio der DC (6.46, 95% KI: 2.77 - 16.89) für das Krankenhausmortalitätsrisiko höher als die der RMSSD (3.32, 95% KI: 1.50 - 7.73). Im bivariaten Modell scheint die Mortalität darüber hinaus durch die DC ($p = 0.003$) erklärbar ohne Verbesserung durch die Mitbetrachtung der RMSSD ($p = 0.484$). Dies stützt zusätzlich die obige Annahme, dass die RMSSD und die DC im Wesentlichen den gleichen Mortalitätsrisikofaktor widerspiegeln, in diesem Fall die suspektierte Beeinträchtigung der parasympathischen kardialen Innervationsfähigkeit.

Diese Überlegenheit kann nun einerseits darin begründet liegen, dass die DC grundsätzlich Störungen des autonomen Nervensystems besser erfasst als die RMSSD. Insbesondere, wenn dem parasympathischen Nervensystem die unterstellte Relevanz zukommt, ist es denkbar, dass die alleinige Betrachtung sämtlicher dezelerierender Veränderung wie bei der Erhebung der DC [68] besser geeignet ist, als wenn wie bei der RMSSD auch akzelerierende Veränderungen mitbetrachtet werden [57]. Andererseits ist zu berücksichtigen,

dass in dieser Untersuchung explizit keine optimalen Messbedingungen geschaffen wurden, sondern die Daten parallel zur realen Patientenversorgung erhoben wurden. Die hierunter anzunehmende Artefaktlast kann zu einer deutlichen Verfälschung der HRV-Parameter führen, sodass über 24 Stunden parallel zur Patientenversorgung erhobene HRV-Parameter im Vergleich zu über einen kurzen Zeitraum unter kontrollierten Bedingungen erhobenen HRV-Parameter im selben Patientenkollektiv nicht mehr signifikant mit dem Mortalitätsrisiko korreliert sind [63]. Dem gegenüber kann die DC, die durch das PRSA-Verfahren bedingt robuster gegenüber artefaktbedingten Störsignalen [68] ist als andere HRV-Parameter auch außerhalb standardisierter Situationen verlässliche und reproduzierbare Ergebnisse liefern.

5.3 Verknüpfung von DC und MPM

Bislang wird in intensivmedizinischen Scores zur Erfassung der Krankheitsschwere und Mortalitätsprädiktion die Funktion des autonomen Nervensystems unzureichend wiedergegeben. Das MPM₀II berücksichtigt mit der Herzfrequenz, dem Blutdruck und den Arrhythmien im Verhältnis zu allen berücksichtigten Faktoren nur wenige Parameter, die dem Einfluss des autonomen Nervensystems unterliegen. Zudem sind diese Parameter nicht nur durch das autonome Nervensystem moduliert sondern in großem Maße durch eine Reihe anderer Einflussfaktoren, wie beispielsweise akuten Blutungen, medikamentöser Therapie oder Elektrolytverschiebungen beeinflusst. Diese Parameter sind somit insgesamt ein schlechtes Maß der kardialen autonomen Funktion [57,68]. Diese lässt sich durch HRV-Parameter wesentlich besser abbilden. So zeigt sich trotz der hohen Prävalenz der MPM₀II Einzelkategorien Blutdruck (29.6%), Arrhythmien (21.1%) und Herzfrequenz (10.1%) im untersuchten Kollektiv, welche zumindest indirekt durch das autonome Nervensystem beeinflusst werden, die DC als starker, unabhängiger Prädiktor (OR: 3.761, 95% KI: 1.502 – 10.301, p = 0.006) vom MPM₀II.

Um nun eine sinnvolle Verbesserung eines bestehenden Scores durch einen solchen Parameter zu erzielen, muss die abgebildete kardiale autonome Funktion nicht nur ein vom Score unabhängiger Prädiktor sein, sondern deren Bestimmung muss auch im klinischen Alltag möglich sein. Dies konnte für die DC und den MPM_{0II} in dieser Arbeit gezeigt werden. Die Ermittlung der DC erfolgte parallel zum klinischen Alltag über das standardmäßig angebrachte und geforderte Monitoring [1] und erfordert somit keinen zusätzlichen personellen Mehraufwand. Hierdurch kann die klinische Implementation der DC maßgeblich erleichtert werden [21].

Dies führt für das untersuchte kardiologische Kollektiv zu einer signifikanten Zunahme der AUC des Scores in der ROC-Statistik auf 0.874 (95% KI: 0.821 - 0.927). Somit scheint die DC durch die Messung der autonomen kardialen Innervation einen Risikofaktor der Mortalität abzubilden, der bisher im MPM_{0II} keine ausreichende Berücksichtigung fand, und ermöglicht somit eine verbesserte Mortalitätsprädiktion.

5.4 Trennwerte

Die Dichotomisierung der einzelnen erhobenen HRV-Parameter in zwei Risikogruppen folgt dem Prinzip der Ermittlung des MPM_{0II}. Hier erfolgt ebenfalls die Trennung der Einzelkategorien in zwei Gruppen unterschiedlichen Risikos. Ein einheitlicher Trennwert in Bezug auf das Mortalitätsrisiko scheint für die klassischen HRV-Parameter jedoch schwer definierbar zu sein. Dadurch werden für gewöhnlich für jedes Patientenkollektiv eigene Trennwerte definiert [62,63,79,91]. Für die Anwendung in der Praxis wirft diese Fragen über die Wahl des richtigen Trennwertes auf und erschwert die Implementation in den klinischen Alltag. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass für die DC auch in diesem Kollektiv eine aussagekräftige Unterteilung der Patienten anhand des etablierten Trennwertes möglich ist und trotzdem eine Überlegenheit zu den anderen HRV-Parametern besteht, für die jeweils der für dieses Kollektiv optimale Trennwert verwendet wurde. Dies unterstreicht

zusätzlich die Wertigkeit der DC und weist auf eine höhere Stabilität des Trennwertes zur Mortalitätsprädiktion der DC über mehrere verschiedene Patientenkollektive hinweg hin, als dies für andere HRV-Parameter der Fall ist.

5.5 Limitationen

Da alle Patienten, die keine kardiologische Aufnahmediagnose aufwiesen von der Untersuchung ausgeschlossen wurden, konnte über nicht-kardiologische Intensivpatienten in Bezug auf das MPM_{0II} sowie HRV-Parameter und insbesondere die DC keine Aussage getroffen werden. Um eine Vergleichbarkeit mit dem MPM_{0II} zu gewährleisten, wurde für Patienten, die sich während eines Krankenhausaufenthaltes mehrfach auf der Intensivstation befanden, nur der erste Aufenthalt berücksichtigt. Dieser fand jedoch oftmals unter anderen Bedingungen als der Intensivaufenthalt, der zeitlich dem Todeszeitpunkt oder Entlasszeitpunkt näherstand, statt. Für die HRV-Parameter ist nicht abschließend geklärt, wie sie sich über einen längeren Zeitraum verhalten und welchen Einfluss kurzfristige Ereignisse haben. Somit besteht die Möglichkeit, dass die berücksichtigte HRV-Parameter aus dem erstem Intensivaufenthalt durch das zum Tode führende Ereignis noch nicht beeinflusst wurden und somit das Mortalitätsrisiko unterschätzen. Das MPM_{0II} hingegen berücksichtigt einige Patienteneigenschaften, wie das Alter oder eine chronische Niereninsuffizienz, welche sich innerhalb eines Krankenhausaufenthaltes nicht wesentlich ändern. Dies stabilisiert die Prognose des MPM_{0II} über einen längeren Beobachtungszeitraum.

5.5.1 Studienlimitationen des MPM_{0II}

Die retrospektive Datenerhebung führte dazu, dass die benötigten Daten zur Berechnung der MPM_{0II} teilweise nicht vollständig waren. Der hierfür übliche Ersatz fehlender Daten durch Normwerte [54,74] führt zwangsweise zu einer Verzerrung. Zudem war die Beurteilung von Artefakten bei nur in der

Datenbank gespeicherten Messwerten ohne klinischen Bezug erschwert, was ebenfalls zu einer Verzerrung des Modells führte.

5.5.2 Studienlimitationen der HRV-Parameter

Die Aussagekraft der untersuchten HRV-Parameter wurde durch einige Faktoren limitiert. Zuerst konnte ein relevanter Teil der Patienten (N = 65), die sich physisch auf der Intensivstation befanden und alle weiteren Einschlusskriterien erfüllten, nicht in die Analyse eingeschlossen werden, da zu dem vorher definierten Aufzeichnungszeitpunkt kein EKG gespeichert wurde. Dies war einerseits technischen Problemen geschuldet, andererseits der willkürlichen Wahl des Analysezeitraums von 2:00 bis 2:30 Uhr. Dieser führte dazu, dass Patienten ausgeschlossen wurden, welche vor dem gewählten Analysezeitraum bereits verstarben oder wieder entlassen wurden. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein anderer Zeitraum zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt hätte. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Wahl des Analysezeitraums zu einem Selektionsbias von Patienten geführt hat. Eine weitere Limitation, die die Wahl dieses Zeitraums mit sich brachte, bestand darin, dass die HRV-Parameter in der Regel zu einem anderen Zeitpunkt generiert wurden als die für das MPM_{0II} benötigten Parameter (\pm eine Stunde) und dadurch möglicherweise vom Wert zum Aufnahmezeitpunkt abwichen oder bereits durch etwaige Therapie beeinflusst wurden.

Die automatisierte Erfassung und Klassifizierung der EKG-Aufzeichnungen sowie die anschließende Berechnung der HRV-Parameter wurde keiner manuellen Kontrolle unterzogen. Damit kann eine hohe Artefaktlast der Signale ebenso wenig ausgeschlossen werden, wie eine möglicherweise daraus folgende fehlerhafte Klassifizierung der EKG-Aufzeichnungen oder Berechnung der HRV-Parameter. In Zusammenschau dieser Limitationen muss jedoch betont werden, dass diese Arbeit insbesondere den Nutzen der HRV-Parameter

unter realen Bedingungen untersuchen wollte, ohne disruptiv in die Versorgung einzugreifen.

5.6 Ausblick

Die Entwicklung und Weiterentwicklung verschiedener Mortalitätsprädiktionsmodelle ermöglicht uns eine zunehmend bessere Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Intensivpatienten. Dies kann die klinische Erfahrung des behandelnden Teams ergänzen, um zielgerichtete Therapieentscheidungen zu treffen. Die Implementierung in den klinischen Alltag erfolgte aufgrund verschiedener Hemmnisse bisher nicht regelhaft. Die fortschreitende Digitalisierung der Krankenhauslandschaft kann den Aufwand zur Berechnung dieser Modelle jedoch enorm reduzieren und damit deren Verfügbarkeit erhöhen sowie eine Darstellung in Echtzeit ermöglichen. Damit diese dann einen sinnvollen Mehrwert zur Therapiesteuerung und Therapieentscheidung darstellen, müssen deren Vorhersagen möglichst verlässlich sein. Dies erfordert weitere Untersuchungen an größeren und weniger selektierten Kollektiven.

Da für die Berechnung der DC das Schlag-zu-Schlag Intervall ausreichend ist, ist die Berechnung auch ohne EKG beispielsweise aus der Pulsoxymetrie denkbar. Hierdurch ist eine mobile Anwendung außerhalb eines stationären Settings möglich. Dies könnte in Zukunft eine zuverlässigere Identifikation von Risikopatienten im ambulanten Bereich erlauben. Dadurch kann die DC allein oder eingebunden in einen der bestehenden Scores in Zukunft eine Option zur besseren Objektivierung des Zustandes und der Prognose der Patienten bieten. Abgesehen von der Verwendung der DC zur Verbesserung der Risikostratifizierung ist bisher jedoch ungeklärt, über welchen Zeitraum die DC stabil ist und wie schnell sie Veränderungen der autonomen kardialen Innervation sichtbar machen kann. Untersuchungen hierzu sind einerseits notwendig, um den richtigen Zeitpunkt der Messung zu definieren, ab dem eine Risikoeinschätzung möglich ist. Andererseits muss die Beeinflussung der DC durch etwaige Therapien geklärt werden. Möglicherweise lässt sich durch

5.6 Ausblick

wiederholte Bestimmung das Anschlagen oder Versagen einer Therapie frühzeitig detektieren und wertvolle Zeit, insbesondere bei kritisch kranken Patienten, einsparen. Diese Fragen stellen sich insbesondere, da mit der Messung des autonomen Nervensystem Rückschlüsse auf einen grundlegenden Regelmechanismus möglich sind, welcher im bisherigen Monitoring nicht ausreichend abgebildet wird und somit in der klinischen Entscheidungsfindung nicht berücksichtigt werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Jorch G, Kluge S, König F, Markewitz A, Notz K, Parvu V, u. a. Empfehlungen zur Struktur und Ausstattung von Intensivstationen - Hintergrundtexte. 2010;40.
2. Weil MH, Tang W. From Intensive Care to Critical Care Medicine A Historical Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(11):1451–3.
3. Henning JD, Roberts MJ, Sharma D, Hoffman A, Mahoney PF. Military Intensive Care Part 1. A Historical Review. *J R Army Med Corps* 2007;153(4):283–5.
4. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med* 2014;14(4):376–9.
5. Reisner-Sénélar L. The birth of intensive care medicine: Björn Ibsen's records. *Intensive Care Med* 2011;37(7):1084–6.
6. Vincent JL, Thijs L, Cerny V. CRITICAL CARE IN EUROPE. *Crit Care Clin* 1997;13(2):245–54.
7. Berthelsen PG, Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(10):1190–5.
8. Prien T, Meyer J, Lawin P. Development of intensive care medicine in Germany. *J Clin Anesth* 1991;(3):253–8.
9. Stein EM, Wray JA, Berry WC, Borhani NO. Coronary care units. The status in California. *Calif Med* 1968;109(3):198–201.
10. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR. Termination of Ventricular Fibrillation in Man by Externally Applied Electric Countershock. *N Engl J Med* 1956;254(16):727–32.
11. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *J Am Med Assoc* 1947;135(15):985–6.
12. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;182(5):548–55.
13. Desmond, G. Julian. TREATMENT OF CARDIAC ARREST IN ACUTE MYOCARDIAL ISCHAEMIA AND INFARCTION. *The Lancet* 1961;278(7207):840–4.
14. Julian DG. The history of coronary care units. *Br Heart J* 1987;57(6):497–502.
15. Morrow DA, Fang JC, Fintel DJ, Granger CB, Katz JN, Kushner FG, u. a. Evolution of Critical Care Cardiology: Transformation of the Cardiovascular Intensive Care Unit and the Emerging Need for New Medical Staffing and Training Models. *Circulation* 2012;126(11):1408–28.
16. Thompson DR, Hamilton DK, Cadenhead CD, Swoboda SM, Schwindel SM, Anderson DC, u. a. Guidelines for intensive care unit design. *Crit Care Med* 2012;40(5):1586–600.
17. Valentin A, Ferdinande P. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Med* 2011;37(10):1575–87.
18. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI). Bau, Einrichtung und Organisation von Intensivbehandlungseinheiten. *Intensivmed Notfallmedizin* 1999;36(3):314–25.
19. Burchardi H. Empfehlungen zur patientenorientierten apparativen Ausstattung von Intensivbehandlungseinheiten. *Intensivmed Notfallmedizin* 1998;35(6):436–9.
20. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, Adolph M, Felbinger TW, Graf T, u. a. DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2018;43(05):341–408.
21. Auschra C, Tscholl D, van Mourik M, Görges M, Bhutkar G, Poncette AS, u. a. Clinical Requirements of Future Patient Monitoring in the Intensive Care Unit: Qualitative Study. *JMIR Med Inform* 2019;7(2).

22. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, u. a. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26(16):1676–82.
23. Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, Maria E, Fitzsimons D, Halvorsen S, u. a. Editor's Choice - Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7(1):80–95.
24. Janssens U, Jung C, Hennersdorf M, Ferrari M, Fuhrmann J, Buerke M, u. a. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Kardiologie* 2016;10(3):149–69.
25. Sinha SS, Sjoding MW, Sukul D, Prescott HC, Iwashyna TJ, Gurm HS, u. a. Changes in Primary Noncardiac Diagnoses Over Time Among Elderly Cardiac Intensive Care Unit Patients in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(8).
26. Morrow DA. Trends in Cardiac Critical Care: Reshaping the Cardiac Intensive Care Unit. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(8).
27. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7(79).
28. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, u. a. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg* 2019;6(3):233–46.
29. Martin J, Neurohr C, Bauer M, Weiß M, Schleppers A. Kosten der intensivmedizinischen Versorgung in einem deutschen Krankenhaus. *Anaesthesist* 2008;57(5):505–12.
30. Brandt M. Anzahl der Betten zur intensivmedizinischen Versorgung in Deutschland [Internet]. 2020 [zitiert 2022 Okt 8]; Available from: <https://de.statista.com/infografik/21122/anzahl-der-betten-zur-intensivmedizinischen-versorgung-in-deutschland/>
31. Hackmann T, Moog S. Älter gleich kränker? Auswirkungen des Zugewinns an Lebenserwartung auf die Pflegewahrscheinlichkeit. 2008;
32. Radtke JS, Götz J, Gielen S, Fischer F. Bettenkapazitätsanalyse für eine internistische Intensivstation : Retrospektive Analyse und Projektion des Intensivbettenbedarfs bei über 65-Jährigen mit ausgewählten kardiovaskulären Erkrankungen. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin* 2021;116(4):322–31.
33. Gall J. SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGICAL SCORE FOR INTENSIVE CARE PATIENTS. *The Lancet* 1983;322(8352):741.
34. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. APACHE - letter to the editor. *Crit Care Med* 1983;11:316.
35. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE, Birnbaum ML, Cullen DJ, u. a. Evaluating outcome from intensive care:: A preliminary multihospital comparison. *Crit Care Med* 1982;10(8):491–6.
36. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II. *Crit Care Med* 1985;13(10):818–29.
37. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmermann JE, Bergner M, Bastos PG, u. a. The APACHE III Prognostic System. *Chest* 1991;100(6):1619–36.
38. Zimmermann JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM, Zimmerman JE. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34(5):1297–310.
39. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, u. a. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984;12(11):975–7.
40. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA J Am Med Assoc* 1993;270(24):2957–63.

41. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, u. a. SAPS 3— From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005;31(10):1336–44.
42. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, u. a. SAPS 3— From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005;31(10):1345–55.
43. Lemeshow S, Teres D, Pastides H, Avrunin JS, Steingrub JS. A method fo predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 1985;13(7):520–5.
44. Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS, Gage RW. Refining intensive care unit outcome prediction by using changing probabilities of mortality. 1988;16(5):470–7.
45. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II): Based on an International Cohort of Intensive Care Unit Patients. *JAMA J Am Med Assoc* 1993;270(20):2478–86.
46. Higgins TL, Teres D, Copes WS, Nathanson BH, Stark M, Kramer AA. Assessing contemporary intensive care unit outcome: an updated Mortality Probability Admission Model (MPM0-III). *Crit Care Med* 2007;35(3):827–35.
47. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol* 1981;5(4):468–71.
48. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, u. a. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;305(24):1425–31.
49. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, u. a. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981;305(24):1439–44.
50. WA KNAUS, EA DRAPER, DP WAGNER, JE ZIMMERMAN. APACHE II: final form and national validation results of a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1984;12(3).
51. Markgraf R, Deuschinoff G, Pientka L, Scholten T. Vergleich der Scoresysteme APACHE II und III, SAPS II und MPM II bei Patienten einer interdisziplinären Intensivstation. *Intensivmed Notfallmedizin* 1998;35(8):691–8.
52. Noura S, Belghith M, Elatrous S, Jaafoura M, Ellouzi M, Boujdaria R. Predictive value of severity scoring systems: comparison of four models in Tunisian adult intensive care units. 1998;26(5):852–9.
53. Rowan KM, Kerr JH, Major E, McPherson K, Short A, Vessey MP. Intensive Care Society's Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) study in Britain and Ireland: a prospective, multicenter, cohort study comparing two methods for predicting outcome for adult intensive care patients. 1994;22(9):1392–401.
54. Janssens U, Graf C, Graf J, Hanrath P. Mortality Probability Model (MPM II 0-72) bei Patienten einer kardiologischen Intensivstation. *Intensivmed Notfallmedizin* 2002;39(1):26–37.
55. Livingston BM, MacKirdy FN, Howie JC, Jones R, Norrie JD. Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Crit Care Med* 2000;28(6):1820–7.
56. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol Res Nurs* 2020;22(1):45–56.
57. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014;5(1040).

58. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, u. a. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93(5):1043–65.
59. Berrisch-Rahmel S, Rost C, Stumpf C. Sportherz und Herzsport: Empfehlungen für die sportkardiologische Praxis [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020 [zitiert 2022 Nov 10]. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/b-004-132237>
60. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 2017;5:258.
61. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, u. a. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90(2):878–83.
62. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart Rate Variability from Short Electrocardiographic Recordings Predicts Mortality from All Causes in Middle-aged and Elderly Men: The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(10):899–908.
63. de Castilho FM, Ribeiro ALP, da Silva JLP, Nobre V, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLOS ONE* 2017;12(6):e0180060.
64. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(3):593–601.
65. Drawz PE, Babineau DC, Brecklin C, He J, Kallem RR, Soliman EZ, u. a. Heart Rate Variability Is a Predictor of Mortality in Chronic Kidney Disease: A Report from the CRIC Study. *Am J Nephrol* 2013;38(6):517–28.
66. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis—A modern perspective. *Proc IEEE* 1981;69(11):1380–419.
67. Reyes del Paso G, Langewitz W, Mulder L, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: A review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* 2013;50(5):477–87.
68. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, u. a. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *The Lancet* 2006;367(9523):1674–81.
69. Eick C, Rizas KD, Meyer-Zürn CS, Gropa-Bada P, Hamm W, Kreth F, u. a. Autonomic Nervous System Activity as Risk Predictor in the Medical Emergency Department. *Crit Care Med* 2015;43(5):1079–86.
70. Eick C, Rizas KD, Zuern CS, Bauer A. Automated Assessment of Cardiac Autonomic Function by Means of Deceleration Capacity from Noisy, Nonstationary ECG Signals: Validation Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc* 2013;19(2):122–8.
71. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Müller A, Joeinig A, u. a. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009;30(5):576–83.
72. Bauer A, Klemm M, Rizas KD, Hamm W, Stülpnagel L, Dommasch M, u. a. Prediction of mortality benefit based on periodic repolarisation dynamics in patients undergoing prophylactic implantation of a defibrillator: a prospective, controlled, multicentre cohort study. *The Lancet* 2019;394(10206):1344–51.
73. von Stülpnagel L. Automatisierte Biosignalanalyse zur Risikostratifizierung in der Intensivmedizin. 2020;
74. Lukoko LN, Kussin PS, Adam RD, Orwa J, Waweru-Siika W. Investigating SOFA, delta-SOFA and MPM-III for mortality prediction among critically ill patients at a private tertiary hospital ICU in Kenya: A retrospective cohort study. *PLOS ONE* 2020;15(7):e0235809.

75. Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng* 1985;32(3):230–6.
76. Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, u. a. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 2000;101(23).
77. Bauer A, Sappeler N, Von Stülpnagel L, Klemm M, Schreinlechner M, Wenner F, u. a. Telemedical cardiac risk assessment by implantable cardiac monitors in patients after myocardial infarction with autonomic dysfunction (SMART-MI-DZHK9): a prospective investigator-initiated, randomised, multicentre, open-label, diagnostic trial. *Lancet Digit Health* 2022;4(2):e105–16.
78. Vollmer M. A robust, simple and reliable measure of heart rate variability using relative RR intervals. In: 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC). Nice, France: IEEE; 2015. Seite 609–12.
79. Mol MBA, Strous MTA, van Osch FHM, Vogelaar FJ, Barten DG, Farchi M, u. a. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. *PLOS ONE* 2021;16(10):e0258841.
80. Tapanainen JM, Thomsen PEB, Køber L, Torp-Pedersen C, Mäkikallio TH, Still AM, u. a. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90(4):347–52.
81. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59(4):256262.
82. Anh Hoang T, Tran NL, Nguyen NT, Huyen Hoang LT, Vo NTM, Nguyen VX. Prognosis value of heart rate variability measured by Camera HRV application in patients after acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2024;76(4):306–8.
83. Balanescu S, Corlan AD, Dorobantu M, Gherasim L. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2004;10(7):CR307-315.
84. Whang W, Bigger JT. Comparison of the prognostic value of RR-interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2003;92(3):247–51.
85. Lin B, Jin L, Li L, Ke J, Lin J. Relationship between ultra-short heart rate variability and short-term mortality in hospitalized COVID-19 patients. *J Electrocardiol* 2024;84:32–7.
86. Tang SY, Lin C, Ma HP, Chen TY, Lo MT, Kuo PH, u. a. Implication of heart rhythm complexity in predicting long-term outcomes in pulmonary hypertension. *J Formos Med Assoc [Internet]* 2024 [zitiert 2025 Jan 6]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929664624005163>
87. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85(1):164–71.
88. Osataphan N, Wongcharoen W, Phrommintikul A, Puchagarn P, Noppakun K. Predictive value of heart rate variability on long-term mortality in end-stage kidney disease on hemodialysis. *PLOS ONE* 2023;18(2):e0282344.
89. Steger A, Barthel P, Müller A, Rückert-Eheberg IM, Linkohr B, Allescher J, u. a. Deceleration capacity derived from a five-minute electrocardiogram predicts mortality in the general population. *Sci Rep* 2024;14(1):30566.
90. Mizera L, Rath D, Schreieck J, Seizer P, Gawaz MP, Duckheim M, u. a. Deceleration capacity of heart rate predicts 1-year mortality in patients undergoing transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *Clin Cardiol* 2023;46(5):529–34.
91. Pei J, Tang W, Li LX, Su CY, Wang T. Heart rate variability predicts mortality in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2015;37(7):1132–7.

92. Farah BQ, Christofaro DGD, Cavalcante BR, Andrade-Lima A, Germano-Soares AH, Vanderlei LCM, u. a. Cutoffs of Short-Term Heart Rate Variability Parameters in Brazilian Adolescents Male. *Pediatr Cardiol* 2018;39(7):1397–403.
93. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, u. a. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups: *Crit Care Med* 2005;33(9):1994–2002.
94. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. 2022; Available from: <https://www.R-project.org/>
95. Kassambara A. ggpubr: „ggplot2“ Based Publication Ready Plots [Internet]. 2023. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=ggpubr>
96. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, u. a. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011;12:77.
97. Therneau TM. A Package for Survival Analysis in R [Internet]. 2023; Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
98. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. survminer: Drawing Survival Curves using „ggplot2“ [Internet]. 2021; Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>
99. Baillie M, Saldana D, Fruechtenicht C, Vandemeulebroecke M, Siadimas T, Kawski P, u. a. visR: Clinical Graphs and Tables Adhering to Graphical Principles [Internet]. 2023. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=visR>
100. Uno H, Cai T. survIDINRI: IDI and NRI for Comparing Competing Risk Prediction Models with Censored Survival Data [Internet]. 2022; Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survIDINRI>
101. de Castilho FM, Ribeiro ALP, Nobre V, Barros G, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A systematic review. *PLOS ONE* 2018;13(9):e0203487.
102. Klemm P, Bauer A. Risikostratifizierung für plötzlichen Herztod nach Myokardinfarkt jenseits der LV-Funktion. *Aktuelle Kardiologie* 2018;7(06):464469.
103. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol* 2007;74(2):224–42.
104. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 1970;4(2):160–7.

Ethikvotum



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Prof. Dr. Axel Bauer
Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik I
Klinikum Großhadern
81377 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

28.11.2018 Hb/lh

Projekt Nr: **18-724** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Retrospektive Biosignalanalyse bei Intensivpatienten
Antragsteller: Prof. Dr. Axel Bauer, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik I,
Klinikum Großhadern, 81377 München

Untersucher lokal: Prof. Dr. Axel Bauer, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik
I, Klinikum Großhadern, 81377 München
Stülpnagel Lukas von, Klinikum der LMU München, Medizinische Klinik und
Poliklinik I, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrter Herr Prof. Bauer,

besten Dank für Ihr Schreiben mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen
und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen.

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit
zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens
durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes
uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Allgemeine Hinweise:


- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete studienabhängige Ereignisse sind der EK mitzuteilen (trifft nur für interventionelle Projekte zu).
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Heid (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angelwurm, Prof. Dr. S. Böck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. H. U. Gallwey, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczány, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Hemker, Prof. Dr. S. Heumann, Prof. Dr. A. Holzleg, Prof. Dr. Huber, Prof. Dr. V. Klaus, Dr. F. Konrady, Prof. Dr. J. Lindner, Prof. Dr. S. Lorenzi, Prof. Dr. G. Martens, Dr. V. Misch, PD Dr. Dr. H. Mückler, Dr. A. Nassari, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. I. Saake, Prof. Dr. H. Schildrey, Prof. Dr. M. Schmautz, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stöben, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandt, Prof. Dr. G. Wendtner, Dr. A. Yassawalla, Dr. C. Zach

- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern. Bitte berücksichtigen Sie, dass diese Bewertung die ggf. erforderliche Konsultation des behördlichen Datenschutzbeauftragten nach Art. 26 BayDSG nicht ersetzt.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Danksagung

Zu erst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. Axel Bauer, aktuell Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin III Innsbruck für die Überlassung des Themas zur Promotion an der Medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München bedanken. Für die Umsetzung und Begleitung der Promotion möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Konstantinos Rizas und ganz besonders für die intensive Betreuung sowie seinen stetigen Rat bei Dr. med. Mathias Klemm bedanken. Für die technische Umsetzung und viele spannende Einblicke in die Biosignalverarbeitung und deren Möglichkeiten möchte ich mich bei Dr. Lukas von Stülpnagel bedanken. Für den Rückhalt und die stets bedingungslose Unterstützung in sämtlichen Bereichen während des Studiums, der Promotion und in sämtlichen anderen Lebenslagen möchte ich mich abschließend bei meiner Familie bedanken.

Affidativ



Eidesstattliche Versicherung

Ostermaier, Valentin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Verbesserung der Mortalitätsprognose für kardiologische Intensivpatienten durch
Implementation der Deceleration Capacity in das Mortality Prediction Model**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Deggendorf, 04.03.2026

Ort, Datum

Valentin Ostermaier

Unterschrift Valentin Ostermaier

Eidesstattliche Versicherung

Stand: 03.03.2026

Publikationsliste

1. Ostermaier V, Schwarz J, Kulla M, Mahler O, Jost C. Chirurgische Atemwegssicherung – Empfehlungen und Stolpersteine. Notfall Rettungsmed 27, 113–118 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10049-024-01286-6>
2. Klemm M, von Stülpnagel L, Ostermaier V, Theurer C, Villegas Sierra LE, Wenner F, Eiffener E, Krasniqi A, Mourouzis K, Sams LE, Freyer L, Massberg S, Bauer A, Rizas KD. Cardiac autonomic function score: a novel risk stratification tool in the cardiac intensive care unit based on periodic repolarization dynamics and deceleration capacity of heart rate (LMU-eICU study), European Heart Journal - Digital Health, 2025;,. ztaf038, <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztaf038>

Übereinstimmungserklärung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Ostermaier, Valentin

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Verbesserung der Mortalitätsprognose für kardiologische Intensivpatienten durch
Implementation der Deceleration Capacity in das Mortality Prediction Model**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Deggendorf, 04.03.2026

Ort, Datum

Valentin Ostermaier

Unterschrift Valentin Ostermaier