

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

**Der TIMI Risk Score, nicht jedoch die QT-Dispersion oder
die Summe der initialen ST-Strecken-Veränderungen sind
Risikoprädiktoren der Langzeitmortalität nach akutem
Myokardinfarkt**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

vorgelegt von
Björn Ulrich Nicolas Billmann
aus Freiburg im Breisgau

Lübeck 2006

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Hendrik Bonnemeier

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Torsten Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 02.03.2007

Meine Dissertation widme ich meinem Vater Dr. med. Franz-U. Billmann

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	8
I. Einleitung und Fragestellung	9
A. Einleitung	9
B. Fragestellung	12
II. Patientenkollektiv, Material und Methodik	13
A. Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	13
B. Datenerhebung	14
1. Elektrokardiografische Parameter	14
1.1 Verwendete Elektrokardiogramme	14
1.2 RR-Intervall/ Herzfrequenz	15
1.3 QT-Intervall, QTc-Intervall, QT-Dispersion und QTc-Dispersion	16
1.3.1 Allgemeines	16
1.3.2 QT-Intervall	16
1.3.3 QTc-Intervall	16
1.3.4 QT-Dispersion	16
1.3.5 QTc-Dispersion	16
1.4 Summe der ST-Strecken-Veränderungen	18
1.4.1 Definition ST-Hebungsinfarkt und Messung der ST-Strecken-Veränderungen	18
1.4.2 Bedeutung der Infarktlokalisierung für die Berechnung	18
1.4.2.1 Berechnung für Vorderwandinfarkte	18
1.4.2.2. Berechnung für Hinterwandinfarkte	20
2. Verwendete angiografische Parameter	20
3. Klinische und anamnestische Datenparameter	20
4. Parameter aus der Nachverfolgung	20
5. Berechnung des TIMI Risk Score für STEMI	21
C. Statistische Auswertung	22
1. Verwendete Software	22
2. Statistische Tests	22
2.1 Deskriptive Verfahren	22

2.2	Vergleiche der Parameter	22
2.3	Kreuztabellen	22
2.4	Überlebensanalyse	23
2.5	Korrelation der untersuchten Parameter	23
2.6	Regressionsanalyse	23
2.7	Signifikanzniveau	23
III.	Ergebnisse	24
A.	Charakteristika des Patientenkollektivs	24
B.	RR-Intervall	29
1.	RR-Intervall in Abhängigkeit des Überlebensstatus	29
2.	Untergruppenanalyse	30
2.1	RR-Intervall in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung	30
2.2	RR-Intervall in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus	31
2.3	RR-Intervall in Abhängigkeit der Betablockertherapie	33
C.	QT-Intervall, QTc-Intervall, QT-Dispersion und QTc-Dispersion	35
1.	QT- und QTc-Intervall	35
1.1	QT-Intervalle	35
1.1.1	Überlebensstatus	35
1.2	QTc-Intervalle	36
1.2.1	Überlebensstatus	36
2.	QT- und QTc-Dispersion	37
2.1	QT-Dispersion in Abhängigkeit des Überlebensstatus	37
2.2	QTc-Dispersion in Abhängigkeit des Überlebensstatus	38
2.3	Untergruppenanalyse von QT-Dispersion und QTc-Dispersion	39
2.3.1	QT-Dispersion in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung	39
2.3.2	QTc-Dispersion in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung	39
2.3.3	QT-Dispersion in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus	39
2.3.4	QTc-Dispersion in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus	40
D.	Summe der ST-Strecken-Veränderungen bei Krankenhausaufnahme	41
1.	Summe der ST-Strecken-Veränderung in Abhängigkeit des Überlebensstatus	41
2.	Untergruppenanalyse	42
2.1	Summe der ST-Strecken-Veränderung in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung	42
2.2	Summe der ST-Strecken-Veränderungen in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus	43
E.	TIMI RiskScore für Patienten mit STEMI	44
1.	TIMI Risk Score in Abhängigkeit des Überlebensstatus	44

2. Untergruppenanalyse	46
2.1 TIMI Risk Score in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung	46
2.2 TIMI Risk Score in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus	47
2.3 TIMI Risk Score in Abhängigkeit der Reperfusionstherapie	48
F. Vergleich der Risikostratifikatoren	49
1. Statistische Güte	49
2. Überlebensanalyse	51
3. Korrelationen der untersuchten Parameter	57
G. Regressionsanalyse	59
H. Zusammenhang zwischen TIMI Risk Score und linksventrikulärer Pumpfunktion	60
I. Zusammenhänge zwischen QT-Intervall, QT-Dispersion, QTc-Dispersion und RR-Intervall	61
IV. Diskussion	65
A. Wesentliche Ergebnisse und Vergleiche zu vorangegangenen Studien	65
B. Vergleiche der Ergebnisse und Messwerte	71
1. RR-Intervall	71
1.1 Mittleres RR-Intervall im Vergleich mit vorangegangenen Studien unter Berücksichtigung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Infarktlokalisierung	71
1.2 Einfluss des Infarktgefäßstatus auf das RR-Intervall	73
1.3 RR-Intervall im Verlauf des stationären Aufenthaltes unter Berücksichtigung der Betablockertherapie	74
2. QT-Dispersion und korrigierte QT-Dispersion	76
2.1 Mittlere QT-Dispersion im Vergleich mit vorangegangenen Studien	76
2.2 Mittlere QTc-Dispersion im Vergleich mit vorangegangenen Studien unter Berücksichtigung des pathophysiologischen Konzepts der QTc-Dispersion	78
2.3 QT-Dispersion und korrigierte QT-Dispersion unter Berücksichtigung von Infarktlokalisierung und Infarktgefäßstatus	79
2.4 Methodische Aspekte zur Bestimmung der QT-Dispersion	80
3. Summe der ST-Strecken-Veränderungen	84
3.1 Summe der ST-Strecken-Veränderungen im Vergleich mit vorangegangenen Studien	84
3.2 Summe der ST-Strecken-Veränderungen unter Berücksichtigung der Infarktlokalisierung	85

3.3 Summe der ST-Strecken-Veränderungen unter Berücksichtigung des Infarktgefäßstatus	85
3.4 Methodische Aspekte zur Bestimmung der Summe der ST-Strecken-Veränderungen	86
4. TIMI Risk Score	88
4.1 Ergebnisse des TIMI Risk Scores im Vergleich mit vorangegangenen Studien - Einfluss der einzelnen TIMI Risk Score-Parameter	88
4.2 TIMI Risk Score und linksventrikuläre Ejektionsfraktion	92
4.3 Einfluss der Infarktlokalisierung auf den TIMI Risk Score	93
4.4 TIMI Risk Score - Einfluss von Infarktgefäßstatus und Thrombolysetherapie	94
4.5 Methodische Aspekte des TIMI Risk Scores für STEMI	94
C. Mortalität	96
D. Limitationen dieser Studie	97
V. Zusammenfassung	98
VI. Literaturverzeichnis	100
VIII. Danksagung	113
IX. Tabellarischer Lebenslauf	114

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
AMI	Akuter Myokardinfarkt
Ck	Kreatinkinase
Dm	Diabetes mellitus
EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
HWI	Hinterwandinfarkt
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linker Ventrikel
n.s.	Nicht signifikant ($p > 0,05$)
NSTEMI	Nicht ST-Strecken-Hebungs-Infarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention
PTCA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
QTcD	QTc-Dispersion
QTD	QT-Dispersion
RV	Rechter Ventrikel
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Infarkt
SumST	Summe der ST-Strecken-Veränderungen
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TRS	TIMI Risk Score
VWI	Vorderwandinfarkt

I. Einleitung und Fragestellung

A. Einleitung

Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) haben ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Etwa 50% der Gesamtmortalität des AMI wird durch den plötzlichen Herztod repräsentiert (Julian et al., 1997; Zipes et al., 1998; Dargie 2001; Huikuri et al., 2003). Das für den plötzlichen Herztod ursächliche Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen ist mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion assoziiert (Zipes et al., 1998; Priori et al., 2001).

Klinische Studien haben belegt, dass die Mortalität von Patienten mit einer reduzierten Ventrikelfunktion und einer ischämischen Herzerkrankung durch die Anwendung eines implantierbaren Kardioverter Defibrillators (ICD) reduziert wird (Moss et al., 1996; Buxton et al., 1999; Moss et al. 2002). Allerdings eignet sich der Zeitpunkt unmittelbar nach einem AMI für die ICD-Implantation nicht (Hohnloser et al., 2004).

In den letzten Jahren wurden die Auswahlkriterien für die Anwendung eines ICD sukzessive ausgeweitet, was zu einer deutlichen Zunahme der ICD-Implantationen geführt hat (Priori et al., 2001; Huikuri et al., 2003). Jedoch erfordern sowohl das Komplikationsrisiko durch die operative Anlage als auch ökonomische Aspekte eine strenge Indikationsstellung. Deshalb wurde die Suche nach weiteren validen Risikoprädiktoren intensiviert, um die Anzahl der ICD, die nie eine Defibrillation auslösen und damit vergeblich implantiert werden, möglichst gering zu halten.

Ein Schwerpunkt in der Entwicklung von Risikostratifikatoren lag in den letzten Jahren auf dem autonomen Nervensystem und dem durch den Myokardinfarkt verursachten sympato-vagalen Ungleichgewicht. Dieses ist maßgeblich an der Entstehung des plötzlichen Herztodes beteiligt (La Rovere et al., 1998).

Durch klinische Studien haben sich in den letzten Jahren Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität als wertvolle und effektive Parameter in der Risikostratifikation nach AMI etabliert (Priori et al., 2001). Einen bereits seit längerem bestehenden prädiktiven Wert haben zudem demografische Patientendaten, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Herzfrequenz und nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (Schwab et al., 2003; Priori et al., 2001).

Für weitere Parameter wie Infarktgefäßstatus, eine elektrophysiologische Untersuchung, Herzfrequenz-Turbulenz (Heart rate turbulence), QT-Dispersion und Parameter der ventrikulären Repolarisation sind prädiktive Werte bisher weniger gut belegt worden (Priori et al., 2001).

Als problematisch in der alltäglichen Anwendung stellen sich bei einigen Parametern die aufwendigen Messverfahren dar, die teilweise nur mit großem personellen und zeitlichen Aufwand durchführbar sind. Jedoch gibt es auch Parameter, die sich einfach und schon direkt bei der Krankenhausaufnahme des Patienten erheben lassen.

Die vorliegende Studie untersucht nicht-invasiv messbare Parameter an Patienten mit AMI hinsichtlich der Langzeitmortalität und vergleicht diese untereinander und mit bereits etablierten Risikostratifikatoren.

Als Reperfusionstherapie erhielt ein Großteil der Patienten in der Akutphase des Myokardinfarktes eine Thrombolyse. Die Untersuchung wurde an Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko durchgeführt, die die Akutphase überlebten und unterscheidet sich dadurch von vorangegangenen Studien. Zudem wurde der Einfluss des im stationären Verlauf koronarangiografisch ermittelten Infarktgefäßstatus auf die verwendeten Parameter untersucht.

In dieser Studie werden retrospektiv RR-Intervall, QT-Dispersion, Summe der initialen ST-Veränderungen (SumST) und TIMI Risk Score (TRS) erhoben und mit demografischen Daten, linksventrikulärer Ejektionsfraktion, QT-Intervall und Infarktgefäßstatus verglichen.

Das RR-Intervall -die inverse Herzfrequenz- ist ein etablierter Parameter, der sich anhand eines Elektrokardiogramms (EKG) bestimmen lässt. An Postinfarktpatienten konnte bereits gezeigt werden, dass ein verkürztes RR-Intervall mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Priori et al., 2001). Das RR-Intervall wurde in vorangegangenen Infarktstudien zu verschiedenen Zeitpunkten nach AMI gemessen und als ein prädiktiver Faktor hinsichtlich der Mortalität beschrieben (Hjalmeron et al. 1990; Copie et al., 1996; Zuanetti et al., 1998; Abildstrom et al., 2003). Allerdings gibt es bisher keine Studie, die das RR-Intervall an einem Kollektiv mit Reperfusionstherapie in der Akutphase und vor Krankenhausentlassung unter Berücksichtigung von linksventrikulärer Pumpfunktion und Betablockertherapie auf den prädiktiven Wert hinsichtlich der

Langzeitmortalität untersucht hat. Zudem ist diese Studie die erste, die den Einfluss des Infarktgefäßstatus auf das RR-Intervall untersucht.

Die QT-Dispersion wird ebenfalls aus dem Standard-12-Kanal-EKG ermittelt und ist ein Surrogatparameter für die räumliche Inhomogenität der ventrikulären Repolarisation (Cowan et al., 1988; Day et al., 1990). Über die QT-Dispersion nach AMI wurde mittlerweile eine Vielzahl von Studien mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen veröffentlicht. Auch über die klinische Bedeutung der durch die Herzfrequenz korrigierten QT-Dispersion besteht bislang Unklarheit. Weder für die bei Krankenhausentlassung gemessene QT-Dispersion, noch für die korrigierte QT-Dispersion (QTc-Dispersion) wurden in der bisher einzigen prospektiven Studie prädiktive Werte hinsichtlich der Mortalität beschrieben (Zabel et al., 1998). In der vorliegenden Studie sollen QT-Dispersion und QTc-Dispersion bei Krankenhausaufnahme und bei Krankenhausentlassung hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes untersucht und der Einfluss von Infarktgefäßstatus und Infarktlokalisierung auf die Repolarisationsdispersion geprüft werden.

Die Ausprägung der initialen ST-Strecken-Veränderungen im Oberflächen-EKG bei Patienten mit AMI korreliert mit der Größe des bedrohten Myokardareals (Goldberger, 2004). Bei Patienten ohne Reperfusionstherapie sind die ST-Strecken-Veränderungen zudem mit der mittels Enzymfreisetzung gemessenen Größe des Infarktareals assoziiert (Abdullah et al., 1979). In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob die SumST auch in der Reperusionsära einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Langzeitmortalität der Patienten hat. Zudem wird untersucht, ob auch an einem Reperusionskollektiv ein Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der SumST besteht.

Der TRS ist ein von der TIMI-Studiengruppe (TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction-Trial; Morrow et al., 2000) entwickeltes Risikobewertungssystem aus einer Summe von Variablen, die sich direkt am Patientenbett erfassen lassen. Die Basisparameter wurden bereits als unabhängig identifiziert und nach ihrem Einfluss auf das 30-Tage-Mortalitätsrisiko gewichtet (Morrow et al., 2000). In dieser Studie soll der TRS auf einen möglichen prädiktiven Wert hinsichtlich der Langzeitmortalität nach AMI überprüft werden. Zudem soll der TRS erstmalig mit elektrokardiografischen Parametern (QT-Dispersion, QTc-Dispersion, SumST, QT-Intervall, QTc-Intervall) korreliert werden. Ferner ist die Assoziation von TRS und

Infarktgefäßstatus beziehungsweise linksventrikulärer Pumpfunktion, bisher unklar.

B. Fragestellung

1. Ist ein kurzes RR-Intervall bei Krankenhausaufnahme oder vor Entlassung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert?
2. Wie beeinflusst die Betablockertherapie das RR-Intervall?
3. Besteht ein Einfluss von Infarktlokalisierung und Infarktgefäßstatus auf das RR-Intervall?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen Gesamtmortalität und der Ausprägung von QT-Dispersion oder QTc-Dispersion nach akutem Myokardinfarkt?
5. Beeinflussen Infarktlokalisierung und Infarktgefäßstatus die Ausprägung von QT-Dispersion oder QTc-Dispersion?
6. Ist die Korrektur der QT-Dispersion durch das RR-Intervall sinnvoll?
7. Ist der TRS auch ein Prädiktor der Langzeitmortalität?
8. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem am Patientenbett erhobenen TRS und der im Verlauf des stationären Aufenthaltes ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion?
9. Ist die SumST im Aufnahme-EKG mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert?
10. Wie beeinflussen Infarktgefäßstatus und Infarktlokalisierung die SumST?
11. Besteht an einem Reperfusionsskolektiv ein Zusammenhang zwischen der SumST und der linksventrikulären Pumpfunktion?
12. Gibt es weitere in der vorliegenden Studie untersuchte Parameter, die einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Gesamtmortalität haben?

II. Patientenkollektiv, Material und Methodik

A. Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Die vorliegende Studie untersucht 170 Patienten, die zwischen 1992 und 1996 mit einem AMI im Lübecker Universitätsklinikum behandelt worden sind.

Einschlusskriterien für diese Studie waren sichere Infarktzeichen, wie eine Erhöhung der Kreatinkinase auf das Doppelte der Norm, eine nitroresistente Angina pectoris-Symptomatik oder eine SumST, die bei einem Hinterwandinfarkt größer als 0,2 mV oder bei einem Vorderwandinfarkt größer als 0,4 mV war.

Ausschlusskriterien waren eine Herzschrittmacherstimulation, ein kardiogener Schock, der die Gabe von Katecholaminen erforderte, ein Linksschenkelblock sowie das Bestehen von malignen Begleiterkrankungen oder von klinisch manifesten Schilddrüsenerkrankungen.

Ebenso führte ein fehlendes oder nicht auswertbares EKG, z.B. durch starkes Muskelzittern, starke Schweißneigung oder durch ausgeprägte Niedervoltage zum Ausschluss.

Die Patienten sind über die Teilnahme an dieser Studie aufgeklärt worden und haben einer Teilnahme schriftlich zugestimmt.

B. Datenerhebung

1. Elektrokardiografische Parameter

1.1 Verwendete Elektrokardiogramme

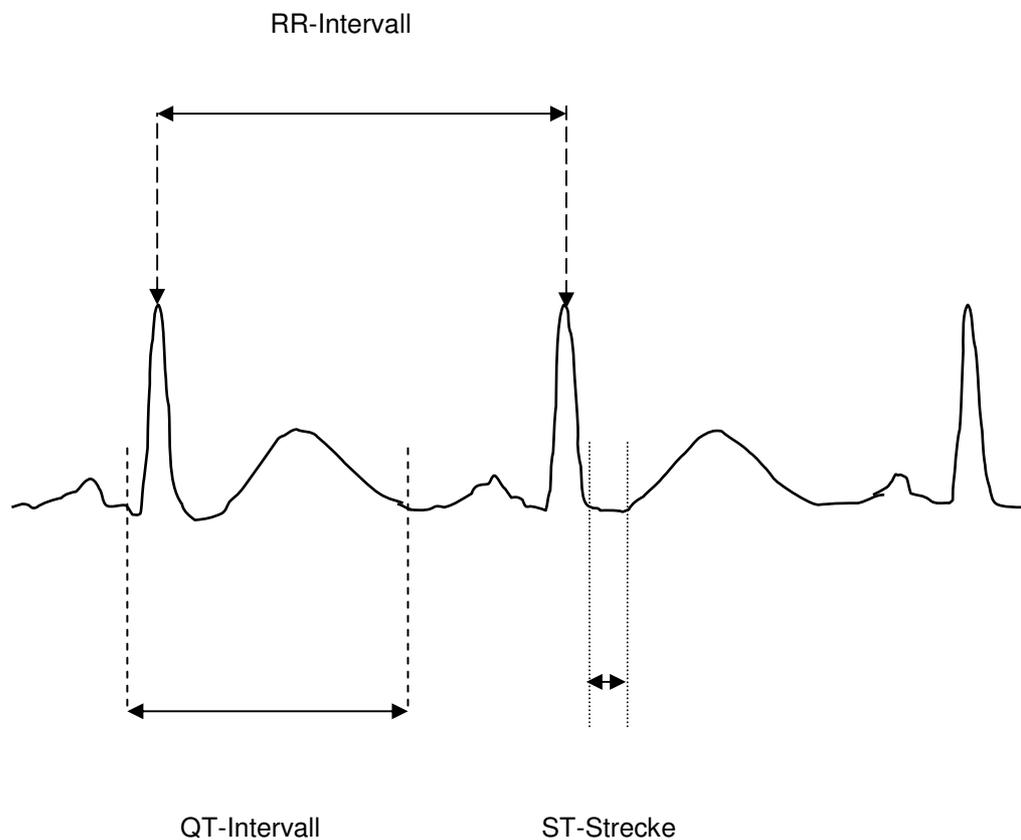
Zu jedem Patienten wurden zwei simultane Oberflächen-12-Kanal-EKGs mit einem Papiervorschub von 50mm/s manuell ausgewertet. Davon wurde ein EKG direkt bei Krankenhausaufnahme während der Akutphase des Myokardinfarkts aufgezeichnet. Das andere EKG wurde kurz vor der Krankenhausentlassung nach durchschnittlich $14(\pm 8)$ Tagen abgeleitet.

Die Auswertung der EKGs erfolgte verblindet. Der Untersucher hatte zum Zeitpunkt der Auswertung weder Kontakt zu den Patienten noch Informationen über deren Gesundheitszustand oder Überlebensstatus.

1.2 RR-Intervall/ Herzfrequenz

Das RR-Intervall ist das zeitliche Äquivalent der zwischen zwei aufeinander folgenden R-Zacken liegenden Strecke (siehe Abbildung 1). Aus diesem lässt sich die Herzfrequenz durch die Formel: $\text{Herzfrequenz} = 60 / \text{RR-Intervall}$ in Schlägen/Minute errechnen. Die RR-Intervalle wurden in zwei Ableitungen in aufeinander folgenden Herzaktionen bestimmt. Aus den gemessenen Zeiten wurde ein Mittelwert gebildet. Diese Messungen wurden anhand des Krankenhausaufnahme- und des Krankenhausentlassungs-EKGs vorgenommen.

Abbildung 1. Strecken und Intervalle im EKG.



1.3 QT-Intervall, QTc-Intervall, QT-Dispersion und QTc-Dispersion

1.3.1 Allgemeines

Zur Bestimmung von QT-Dispersion und QTc-Dispersion wurden die QT-Intervalle aller 12 Ableitungen eines EKGs vermessen.

1.3.2 QT-Intervall

Die QT-Strecken wurden durch Messung der Distanz von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Zurückkehren der T-Welle auf die isoelektrische Linie ermittelt (siehe Abbildung 1). Im Falle einer folgenden U-Welle markierte der Fußpunkt zwischen den beiden Wellen das Ende der Strecke. Die Messungen wurden an zwei verwertbaren, aufeinanderfolgenden Herzaktionen manuell vorgenommen. In Ableitungen, in denen das Ende der T-Welle nicht bestimmbar oder die T-Welle isoelektrisch war, sind die Messungen nicht durchgeführt worden. Aus den resultierenden Ergebnissen in Millisekunden wurde der Mittelwert gebildet.

1.3.3 QTc-Intervall

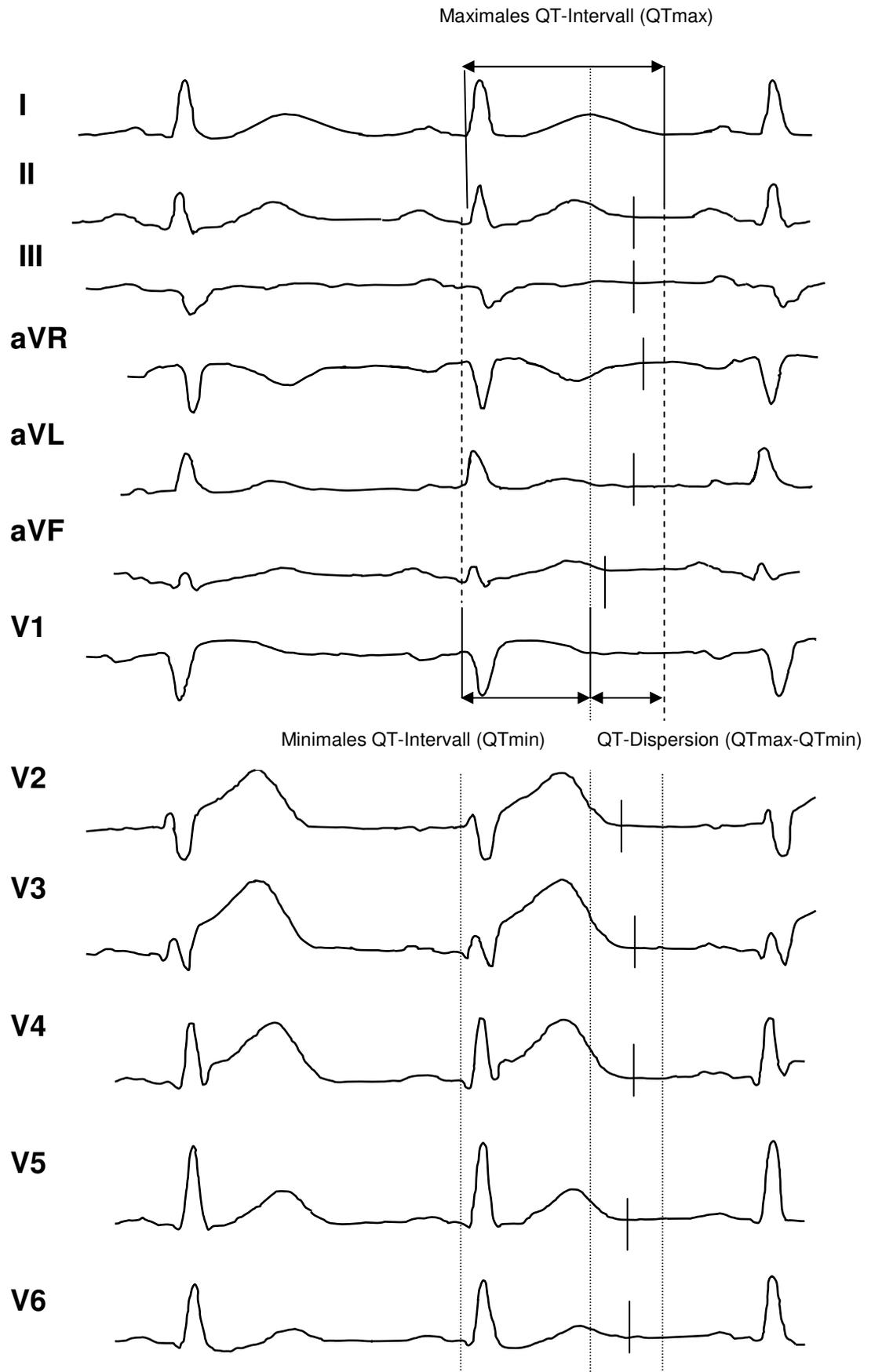
Aus den ermittelten QT-Intervallen wurden durch Anwendung der Formel nach Bazett ($QTc\text{-Intervall} = QT\text{-Intervall} / \sqrt{RR}$ (Bazett, 1920)) die herzfrequenz-korrigierten QT-Intervalle (QTc-Intervall) errechnet.

1.3.4 QT-Dispersion

Aus den gemittelten QT-Zeiten wurden das kürzeste und das längste Intervall bestimmt. Aus diesen wurde die Differenz gebildet, welche die QT-Dispersion darstellt (siehe Abbildung 2). Voraussetzung zur Bestimmung der QT-Dispersion war, dass mindestens 6 Ableitungen der QT-Intervallmessung valide Ergebnisse lieferten.

1.3.5 QTc-Dispersion

Die QTc-Dispersion ist als Differenz zwischen dem kürzesten und dem längsten QTc-Intervall definiert (Pinsky et al., 1997).

Abbildung 2. Bestimmung der QT-Dispersion nach Messung der QT-Intervalle in allen Ableitungen.

1.4 Summe der ST-Strecken-Veränderungen

1.4.1 Definition ST-Hebungsinfarkt und Messung der ST-Strecken-Veränderungen

Die SumST bei Krankenhausaufnahme und der TRS wurden bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) bestimmt.

Als STEMI ist ein Myokardinfarkt definiert, bei dem die Extremitätenableitungen mindestens zwei ST-Strecken-Hebungen von je $\geq 0,1\text{mV}$ oder zwei aufeinanderfolgende Brustwandableitungen ST-Strecken-Hebungen von mindestens $\geq 0,2\text{mV}$ aufweisen (Schröder et al., 1994). Die ST-Strecken-Veränderungen wurden manuell aus dem Krankenhausaufnahme-EKG in mV bestimmt.

Dabei wurde die Veränderung der ST-Strecke gegenüber der isoelektrischen Linie 0,08 Sekunden nach dem J-Punkt in mV bestimmt (Abbildung 3). Der J-Punkt ist als Umschlagpunkt des QRS-Komplexes zur ST-Strecke definiert. Die Messung der ST-Strecken-Veränderung erfolgte auf 0,5mm (entspricht 0,05mV) genau. Die Messungen wurden in allen Ableitungen des Aufnahme-EKGs durchgeführt. Die Gesamtsumme der ST-Strecken-Veränderungen wurde in Abhängigkeit von der Infarktlokalisierung berechnet.

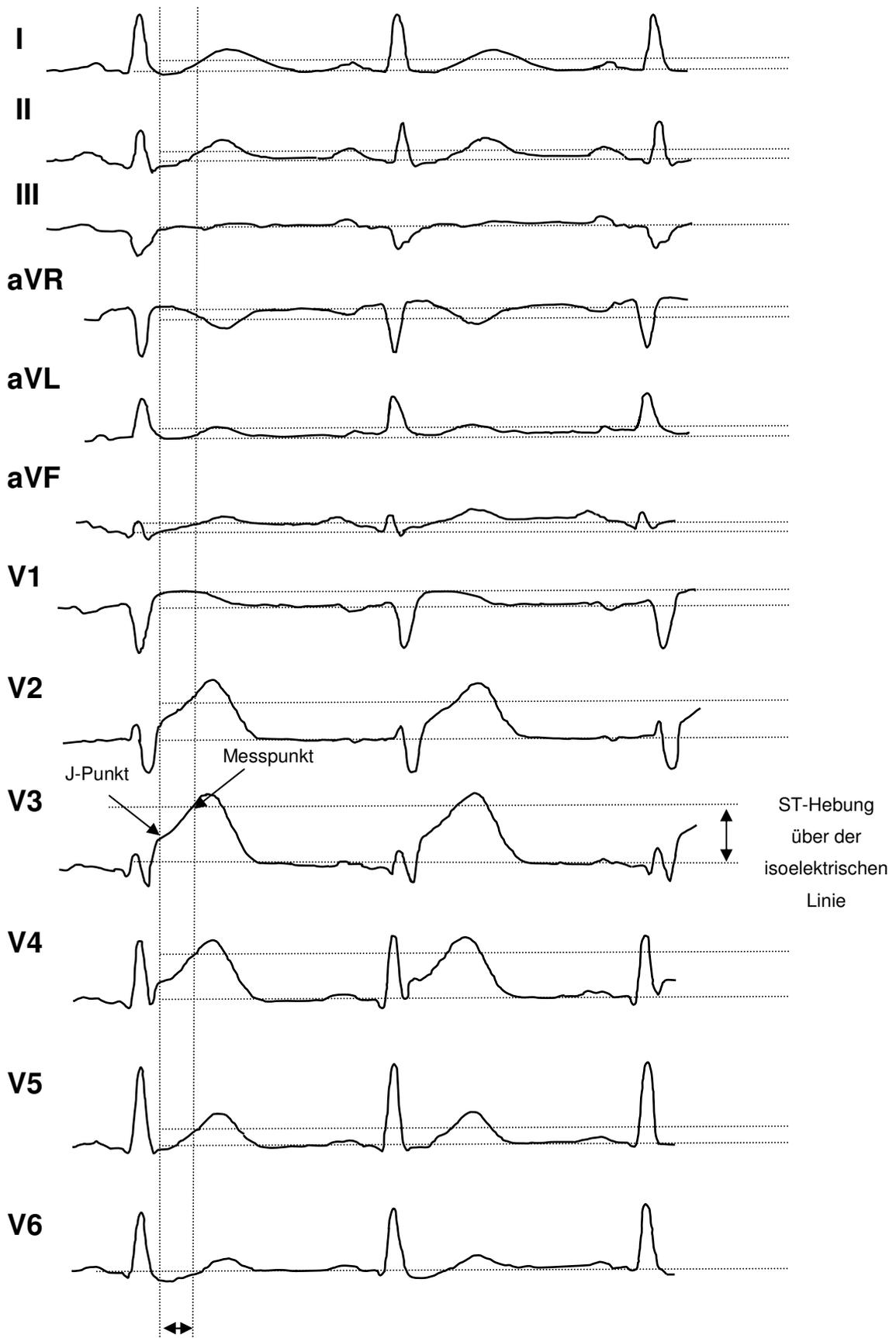
1.4.2 Bedeutung der Infarktlokalisierung für die Berechnung

Die SumST wurde nach der von Schröder beschriebenen Methode (Schröder et al., 1994) für alle Patienten mit einem STEMI berechnet. Dabei werden Vorderwand- und Hinterwandinfarkte (VWI und HWI) unterschieden. Die ST-Strecken-Veränderungen wurden lokalisationspezifisch summiert (Schröder et al., 1995).

1.4.2.1 Berechnung für Vorderwandinfarkte

Für Vorderwandinfarkte wurden die ST-Strecken-Hebungen der Ableitungen I, aVL, V1-6 addiert sowie die Beträge der Senkungen in den Ableitungen II, III und aVF, die $\geq 0,1\text{mV}$ waren.

Abbildung 3. Messung der ST-Strecken-Veränderungen.



Abstand zwischen J-Punkt und Messpunkt: 4mm (80ms) bei 50mm/s (vergrößert dargestellt)

1.4.2.2. Berechnung für Hinterwandinfarkte

Für Hinterwandinfarkte wurden die ST-Strecken-Hebungen der Ableitungen II, III, aVF, V5-6 addiert, sofern sie $\geq 0,1\text{mV}$ waren sowie die Beträge der Senkungen in den Ableitungen V1-4, die $\geq 0,1\text{mV}$ waren.

2. Verwendete angiografische Parameter

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde biplan (in den Projektionen RAO 30° (rechts anterior oblique) und LAO 60° (links anterior oblique)) angiografisch ermittelt. Des Weiteren konnte mittels Koronarangiografie der Zustand der Infarktarterie und der Koronarstatus eruiert werden. Bei zwei überlebenden Patienten wurde keine Koronarangiografie durchgeführt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion dieser Patienten wurde radionuklidszintigrafisch bestimmt.

3. Klinische und anamnestische Datenparameter

Auf Basis der Patientenakten konnten anamnestische und klinische Messwerte aufgenommen werden.

4. Parameter aus der Nachverfolgung

Die Patienten wurden bis zum 30.06.2002 beobachtet. Dieses Datum beendete als Stichtag die Nachverfolgung und bildet neben dem Tod eines Patienten den zweiten möglichen Endpunkt in dieser Studie.

Die Patienten wurden über direkten Kontakt, über die Hausärzte oder ggf. über Anschreiben an die Standesämter verfolgt.

5. Berechnung des TIMI Risk Score für STEMI

Der TRS bildet sich aus einer Summe klinischer und anamnestischer Parameter und ist für Patienten mit STEMI als Risikoprädiktor der 30 Tage-Mortalität etabliert worden (Morrow et al., 2000). Für Patienten ohne STEMI wurde kein TRS berechnet.

Die Parameter wurden anhand des folgenden Schemas summiert (Tabelle 1). Die Gesamtsumme des TRS wurde dann in die weitere Verarbeitung aufgenommen.

Tabelle 1. Berechnung des TIMI Risk Scores für STEMI.

TIMI Risk Score - Klinische Daten	
<u>Anamnestisch</u>	
Alter 65-74 Jahre	2 Punkte
≥ 75 Jahre	3 Punkte
Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus oder Angina pectoris	1 Punkt
<u>Untersuchung</u>	
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	3 Punkte
Herzfrequenz > 100/min	2 Punkte
Killip Klasse II-IV	2 Punkte
Gewicht < 67 Kg	1 Punkt
<u>Bei Aufnahme</u>	
ST-Strecken-Hebungen über der Vorderwand (EKG)	1 Punkt
Ischämiezeit > 4 Stunden	1 Punkt
Gesamtsumme TIMI Risk Score	(0-14)

C. Statistische Auswertung

1. Verwendete Software

Zur statistischen Auswertung wurden zwei Softwarepakete verwendet: Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA) und Statistical Packages for Social Sciences 9.0 (SPSS 9.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

2. Statistische Tests

2.1 Deskriptive Verfahren

Deskriptiv wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Varianzen, Mediane, Maxima und Minima sowie Anzahl und prozentuale Häufigkeiten errechnet.

2.2 Vergleiche der Parameter

Nominale Parameter wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder mit dem exakten Test nach Fischer verglichen.

Metrische Parameter wurden mit dem Test nach Kolmogorov-Smirnoff auf Normalverteilung überprüft. Die Merkmale der Gruppen wurden bei Normalverteilung der Daten durch einen Vergleich der Mittelwerte mit dem T-Test nach Student gegenübergestellt. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurde der U-Test nach Mann-Whitney angewandt. Für den Vergleich von paarweise ermittelten Werten wurde bei Normalverteilung der T-Test für Paare durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet.

2.3 Kreuztabellen

Zur Erstellung von Kreuztabellen wurde eine Aufteilung anhand von Grenzwerten (Cut-Off-Werten) vorgenommen. Da für den Großteil der untersuchten Parameter bisher noch keine etablierten Grenzwerte vorliegen, wurde das Patientenkollektiv durch Verwendung des Median in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt. Dieses Verfahren wurde auch in vorangegangenen Studien verwendet oder beschrieben (Statters et al., 1994; Surawicz 1996; Zabel et al., 1998; Lange und Bender, 2001). Die Erstellung der Kreuztabellen machen die Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert möglich.

Für den Parameter linksventrikuläre Pumpfunktion wurde zusätzlich ein bereits etablierter Grenzwert verwendet.

Zudem wurden linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit etabliertem Grenzwert und TRS kombiniert und erneut hinsichtlich der statistischen Güte überprüft.

2.4 Überlebensanalyse

Die bei der Erstellung der Kreuztabellen verwendeten Cut-Off-Werte wurden auch verwendet, um das Überleben der Patienten anhand von Kaplan-Meier-Kurven zu untersuchen.

Die Überlebenskurven wurden mittels Log Rank Test auf statistische Signifikanz überprüft. Für den Parameter linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde auch anhand eines bereits etablierten Grenzwertes eine weitere Kaplan-Meier-Kurve erstellt.

2.5 Korrelation der untersuchten Parameter

Die untersuchten Parameter wurden miteinander bivariat korreliert und der jeweils zugehörige Pearson-Korrelationskoeffizient mit dem entsprechenden Signifikanzniveau errechnet.

2.6 Regressionsanalyse

Variablen aller Patienten mit einem STEMI, die in einer univariaten, schrittweisen logistischen Regressionsanalyse als unabhängige Prädiktoren identifiziert wurden, sind anschließend in eine multivariate logistische Analyse eingeschlossen worden. Für die Parameter der Regressionsanalyse wurde das relative Risiko und die Odds Ratio berechnet.

2.7 Signifikanzniveau

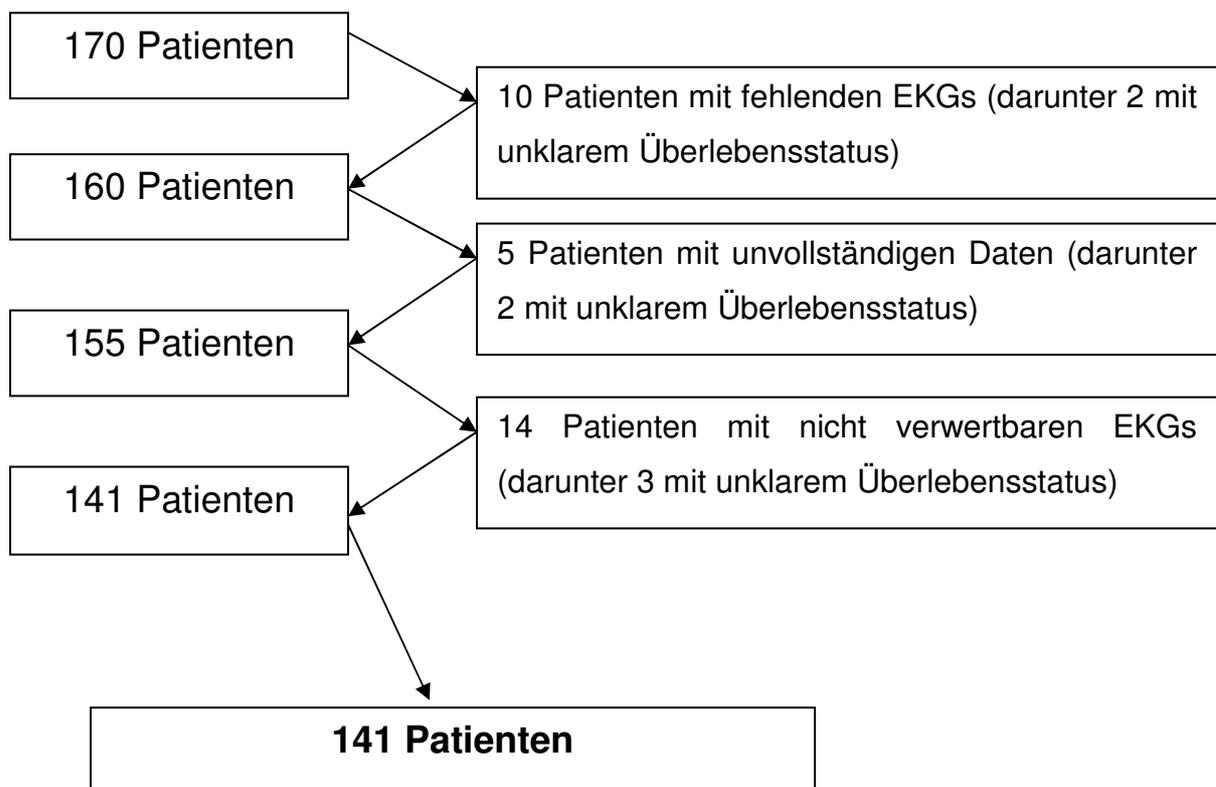
P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

III. Ergebnisse

A. Charakteristika des Patientenkollektivs

Von den 170 Patienten die in dieser Studie untersucht wurden, sind 141 für die weitere Auswertung berücksichtigt worden. Patienten wurden wegen fehlender EKG-Aufzeichnungen, unvollständiger Daten (z.B. fehlender anamnestischer Daten), nicht verwertbarer EKGs (z.B. Zitterartefakte in EKG-Ableitungen) oder unklarem Überlebensstatus von der weiteren Analyse ausgeschlossen (Abbildung 4).

Abbildung 4. Flussdiagramm der eingeschlossenen Patienten.



Die Patienten waren bei Krankenhausaufnahme 58,8 Jahre ($\pm 8,8$; 32 bis 74) alt. Einhundertvierzehn Patienten (81%) waren männlich. Einen STEMI hatten 114 (81%) der Patienten. Die Nachverfolgung erstreckte sich über 94,8 ($\pm 26,9$; minimal 2,1; maximal 125,4) Monate. In diesem Zeitraum verstarben 21 Patienten (15%). Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 42,8 ($\pm 32,5$; minimal 2,1; maximal 106,3) Monate.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die klinischen Charakteristika des Gesamtkollektives sowie der überlebenden und in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten bei Krankenhausaufnahme.

Im Nachverfolgungszeitraum verstorbene Patienten waren zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme signifikant älter. Zwischen den weiteren klinischen Parametern bei Krankenhausaufnahme gab es keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 2. Klinische Charakteristika des Gesamtkollektives sowie der überlebenden und verstorbenen Patienten bei Krankenhausaufnahme im Vergleich.

	Klinische Charakteristika bei Krankenhausaufnahme						
	Gesamt (n=141[100%])		Verstorben (n=21[14,9%])		Lebend (n=120[85,1%])		p-Wert
Männlich	114	(80,9%)	16	(76,2%)	98	(81,7%)	
BMI	26,4	($\pm 3,3$)	26,4	($\pm 3,1$)	26,4	($\pm 3,3$)	0,92
Adipositas	89	(63,1%)	14	(66,7%)	75	(62,5%)	0,72
Alter	58,8	(8,8%)	63,9	($\pm 6,1$)	57,9	($\pm 8,9$)	0,004*
Diabetes mellitus	21	(14,9%)	3	(14,3%)	18	(15,0%)	0,93
Arterieller Hypertonus	77	(54,6%)	14	(66,7%)	63	(52,5%)	0,23
Nikotinabusus	99	(70,2%)	15	(71,4%)	84	(70,0%)	0,90
Hyperlipoproteinämie	68	(48,2%)	8	(38,1%)	60	(50,0%)	0,31
Kardiovaskuläre Familienanamnese	33	(23,4%)	6	(28,6%)	27	(22,5%)	0,54

Werte angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern oder als absolute Anzahl mit prozentueller Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Untergruppe in Klammern. Adipositas: Body-Mass-Index (BMI) $>25\text{kg/m}^2$ (Flier und Maratos-Flier, 2004); $p<0,05$:*; $p<0,01$:**; $p<0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

Parameter hinsichtlich der Infarktlokalisierung, Infarktgröße und Symptomatik sind in Tabelle 3 dargestellt. Alle in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten wiesen einen STEMI auf, wohingegen dies bei den überlebenden Patienten nur bei 77,5% der Patienten der Fall war. Die Verstorbenen hatten signifikant häufiger einen vorherigen Myokardinfarkt und litten häufiger an einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz. Patienten, die in der Nachverfolgung verstarben, zeigten signifikant häufiger Zeichen der akuten Linksherzdekompensation (Killip >II) in der akuten Phase des Myokardinfarktes. Ebenso war bei den Verstorbenen die maximale Ausprägung der Kreatinkinase (Ck und Ck-MB) signifikant erhöht.

Tabelle 3. Infarktcharakteristika des Gesamtkollektives sowie der Lebenden und Verstorbenen im Vergleich.

	Infarktcharakteristika				p-Wert
	Gesamt (n=141[100%])	verstorben (n=21[14,9%])	lebend (n=120[85,1%])		
STEMI	114 (80,9%)	21 (100%)	93 (77,5%)		0,016*
Vorderwandinfarkt	58 (41,1%)	9 (42,9%)	49 (40,9%)		0,86
Rechtsventrikuläre Beteiligung	9 (6,4%)	1 (4,8%)	8 (6,7%)		0,74
Vorheriger Myokardinfarkt	21 (14,9%)	7 (33,3%)	14 (11,7%)		0,01*
Vorherige stabile Angina pectoris	47 (33,3%)	6 (28,6%)	41 (34,2%)		0,62
Vorherige Herzinsuffizienz	18 (12,8%)	6 (28,5%)	12 (10,0%)		0,019*
Postinfarkt Angina	48 (34,0%)	7 (33,3%)	41 (34,2%)		0,94
Killip-Klassifikation I	62 (44,0%)	4 (19,0%)	58 (48,3%)		0,013*
II	59 (41,8%)	11 (52,4%)	48 (40,0%)		0,289
III	19 (13,5)	6 (28,6%)	13 (10,8%)		0,040*
IV	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)		1,00
Ck-max	859 (±715)	1262 (±1019)	788 (±617)		0,04*
Ck-MB-max	82 (±72)	121 (±86)	75 (±67)		0,02*

Werte angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern oder als absolute Anzahl mit prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Untergruppe in Klammern. STEMI: ST-Strecken-Hebungs-Infarkt; Ck-max: maximale Ausprägung der Kreatinkinase; p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

Alle Patienten erhielten bei Aufnahme Acetylsalicylsäure. Intravenös wurden 140 (99,3%) der Patienten mit Heparin behandelt. Eine Thrombolysetherapie wurde bei 87 (61,7% aller Patienten) Patienten durchgeführt. Die Anzahl thrombolysierter Patienten unterschied sich in den Gruppen der überlebenden Patienten (74

(61,7% der Überlebenden)) und in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten (13 (61,9% der Verstorbenen)) nicht signifikant voneinander. Patienten mit angiografisch nachgewiesenem verschlossenen Infarktgefäß klagten genau so häufig vor dem Infarkt über pectanginöse Beschwerden unter Belastung wie Patienten mit offenem Infarktgefäß (verschlossen: 33,9%, davon verstorben: 20,0%, lebend: 36,4%; offen: 32,9%, davon verstorben: 36,4%; lebend: 32,3%). Bei der 11,7±5,1 Tage nach stationärer Aufnahme durchgeführten angiografischen Untersuchung ergaben sich die in Tabelle 4 aufgeführten Ergebnisse.

Tabelle 4. Angiografische Parameter des Gesamtkollektives und der Lebenden und Verstorbenen im Vergleich. #

Angiografische Parameter	Gesamt		Verstorben		Lebend		p-Wert
	(n=139[100%])		(n=21[15,1%])		(n=118[84,9%])		
Wandbewegungsstörungen VW	69	(49,6%)	12	(57,1%)	57	(48,3%)	0,57
Wandbewegungsstörungen HW	82	(59,0%)	15	(71,4%)	67	(56,8%)	0,30
Aneurysma	19	(13,7%)	5	(23,8%)	14	(11,9%)	0,14
Infarktgefäß offen	74	(53,2%)	11	(52,4%)	63	(53,4%)	0,93
Infarktgefäß							
RIVA	57	(41,0%)	9	(42,9%)	48	(40,7%)	0,81
RCX	33	(23,7%)	5	(23,8%)	28	(23,7%)	0,96
RCA	49	(35,3%)	7	(33,3%)	42	(35,6%)	0,88
Koronargefäßerkrankung							
1-Gefäßerkrankung	67	(48,2%)	12	(57,1%)	55	(46,6%)	0,373
Mehrfäßerkrankung	72	(56,1%)	9	(42,9%)	63	(53,4%)	0,373
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	49,3	(±14,7)	37,7	(±15,2)	51,3	(±13,6)	0,000***

bei 2 Patienten wurde keine Angiografie auf Grund einer Kontrastmittelallergie durchgeführt. Werte angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern oder als absolute Anzahl mit prozentueller Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Untergruppe in Klammern. VW- Vorderwand; HW- Hinterwand; RIVA- Ramus interventrikularis anterior; RCX- Ramus circumflexus; RCA- Rechte Koronararterie; p<0,05*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

Die verstorbenen hatten gegenüber den überlebenden Patienten eine signifikant reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Diese war bei Patienten mit VWI stärker reduziert als bei Patienten mit HWI (46,8±16% zu 51,0±13%, p=0,048). Bei in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in beiden Infarktlokalisationen signifikant reduziert gegenüber

überlebenden Patienten (VWI: $34,6(\pm 13,5)\%$ zu $48,8 (\pm 15,5)\%$, $p=0,014$; HWI: $40,0 (\pm 17,1)\%$ zu $52,9 (\pm 12,9)\%$, $p=0,026$).

Hinsichtlich des Infarktgefäßstatus wiesen Patienten mit einem offenen Infarktgefäß eine signifikant bessere linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf als die Patienten mit einem verschlossenen Infarktgefäß ($51,4\pm 13,9\%$ zu $46,7\pm 15,3\%$, $p=0,034$). Unter Berücksichtigung des Überlebensstatus ließ sich bei den überlebenden Patienten unabhängig des Infarktgefäßstatus eine jeweils bessere linksventrikuläre Pumpfunktion als bei den verstorbenen Patienten nachweisen (verschlossen: überlebend: $49,1\pm 14,2\%$ zu $33,9\pm 15,7\%$, $p=0,0074$; offen: überlebend: $53,1\pm 13,0\%$ zu verstorben $41,1\pm 15,3\%$, $p=0,0144$).

Eine Mehrgefäßerkrankung war häufiger bei Patienten zu finden, die angiografisch ein verschlossenes Infarktgefäß aufwiesen (verschlossenes Infarktgefäß: $64,6\%$ davon verstorben: $60,0\%$, lebend $65,4\%$; offenes Infarktgefäß: $51,3\%$, davon: verstorben: $36,4\%$, lebend: $53,8\%$).

Die weiteren angiografischen Parameter unterschieden sich hinsichtlich des Überlebensstatus nicht voneinander.

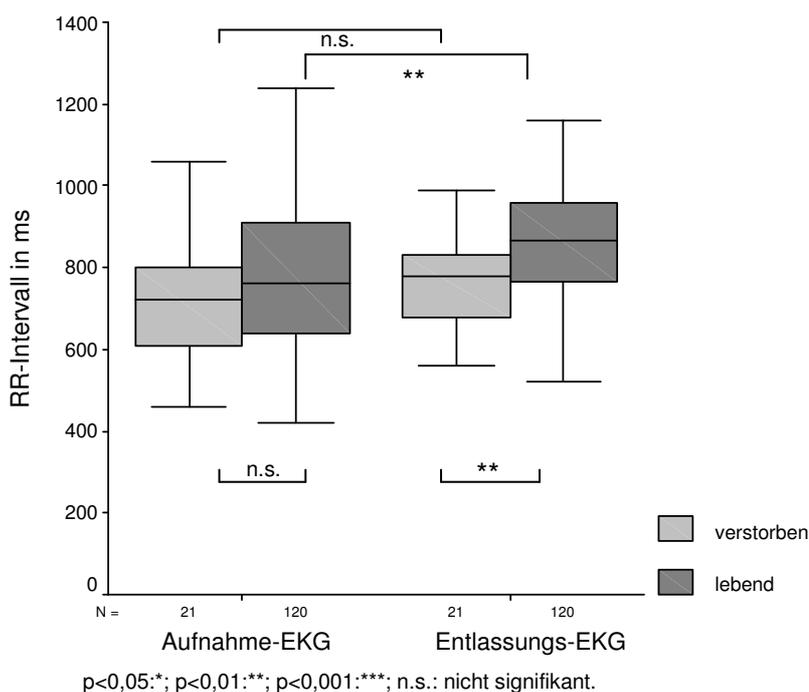
B. RR-Intervall

1. RR-Intervall in Abhängigkeit des Überlebensstatus

Das RR-Intervall lag bei Krankenhausaufnahme bei 790 ± 216 ms (76/min), bei Entlassung bei 854 ± 154 ms (70/min), was einer signifikanten Veränderung entspricht ($p=0,004$).

Eine Erhöhung des RR-Intervalls von Krankenhausaufnahme zur Krankenhausentlassung (Aufzeichnung des zweiten EKGs 14(± 8)Tage nach Krankenhausaufnahme) ließ sich bei den überlebenden Patienten nachweisen (von 801 ± 221 ms auf 869 ± 146 ms, $p=0,001$, Abbildung 5). Dahingegen gab es bei den verstorbenen Patienten nur einen Trend zur Zunahme (722 ± 166 ms auf 770 ± 119 ms, $p=n.s.$, Abbildung 5). Bei Krankenhausaufnahme unterschied sich das RR-Intervall der in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten nicht signifikant von überlebenden Patienten (722 ± 166 ms zu 801 ± 221 ms; $p=n.s.$, Abbildung 5). Dagegen war bei der Krankenhausentlassung das RR-Intervall der in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten gegenüber den überlebenden Patienten signifikant verkürzt (770 ± 119 ms zu 869 ± 146 ms, $p=0,004$, Abbildung 5).

Abbildung 5. RR-Intervall in Abhängigkeit des Überlebensstatus im Aufnahme- und Entlassungs-EKG.



2. Untergruppenanalyse

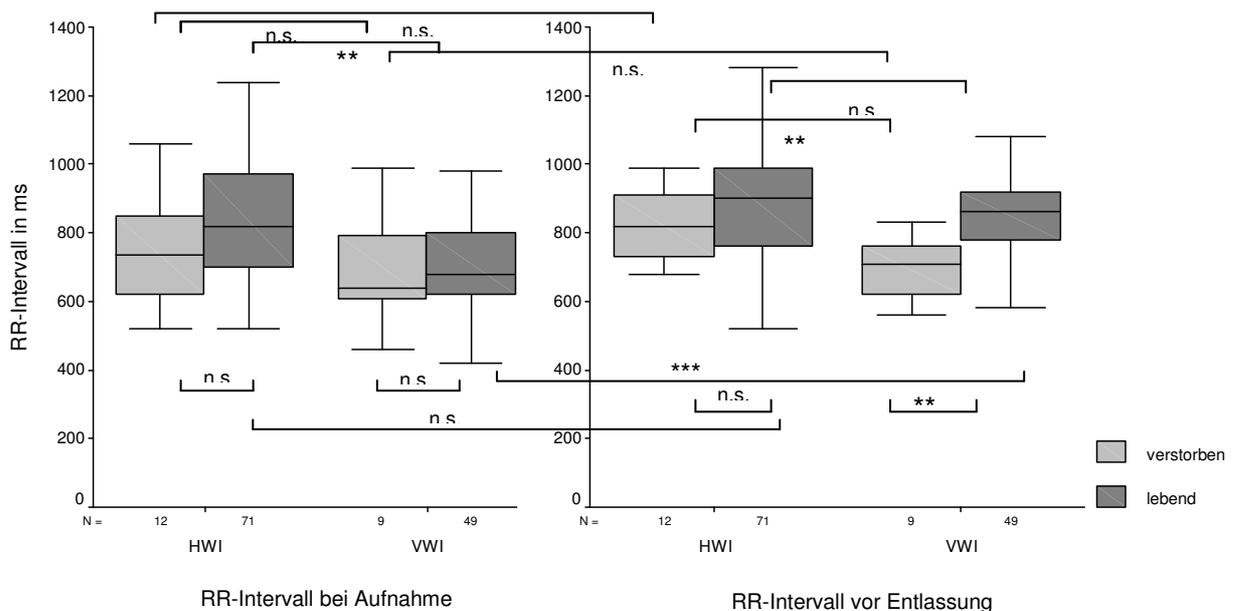
2.1 RR-Intervall in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung

Überlebende Patienten mit HWI zeigten bei Krankenhausaufnahme ein signifikant längeres RR-Intervall als Patienten mit VWI ($854 \pm 237 \text{ms}$ zu $726 \pm 175 \text{ms}$; $p=0,002$). Hinsichtlich des Überlebensstatus wiesen Patienten mit HWI oder VWI im Aufnahme-EKG keine signifikanten Unterschiede des RR-Intervalls auf (siehe Abbildung 6).

Vom Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bis zur Entlassung kam es nur bei den überlebenden Patienten mit VWI zu einer signifikanten Verlängerung des RR-Intervalls ($726 \pm 175 \text{ms}$ zu $845 \pm 118 \text{ms}$, $p=0,000$), wohingegen das RR-Intervall der später Verstorbenen stabil blieb (siehe Abbildung 6).

Bei Entlassung war das RR-Intervall der im Verlauf Verstorbenen mit VWI signifikant verkürzt gegenüber den Überlebenden mit VWI ($697 \pm 98 \text{ms}$ zu $845 \pm 118 \text{ms}$, $p=0,001$, Abbildung 6) und den Verstorbenen mit HWI ($697 \pm 98 \text{ms}$ zu $825 \pm 106 \text{ms}$, $p=0,011$, Abbildung 6).

Abbildung 6. RR-Intervall der verstorbenen und überlebenden Patienten im Aufnahme- und Entlassungs-EKG in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung.



HWI: Hinterwandinfarkt; VWI: Vorderwandinfarkt; $p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

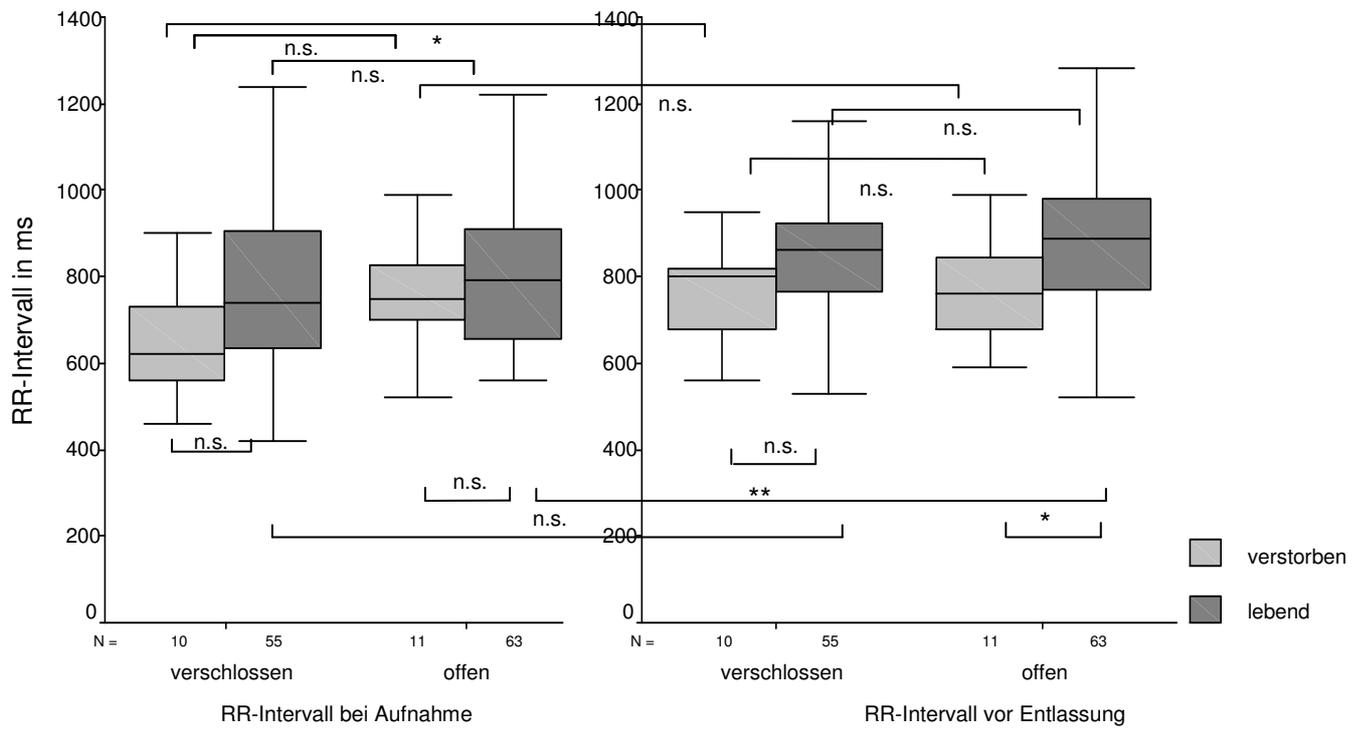
2.2 RR-Intervall in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus

Im Aufnahme-EKG konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des mittleren RR-Intervalls zwischen Patienten mit offenem und geschlossenem Infarktgefäß eruiert werden (Abbildung 7). Auch bei weiterer Aufteilung nach Überlebensstatus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings war ein Trend hinsichtlich kürzerer RR-Intervalle in der Subgruppe der Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß, welche später in der Nachverfolgung verstarben, erkennbar.

Von der Krankenhausaufnahme bis zur Entlassung verlängerte sich das RR-Intervall der Überlebenden nur bei den Patienten mit einem offenen Infarktgefäß (offen: 810 ± 182 ms zu 879 ± 151 ms, $p=0,006$; verschlossen: 799 ± 262 ms zu 854 ± 142 ms, $p=n.s.$, Abbildung 7). Bei Patienten, die in der Nachverfolgung verstarben, veränderte sich das RR-Intervall nur in der Subgruppe mit verschlossenem Infarktgefäß signifikant (666 ± 168 ms zu 771 ± 124 ms, $p=0,048$, Abbildung 7). Das RR-Intervall der Verstorbenen mit offenem Infarktgefäß blieb konstant (775 ± 145 ms zu 769 ± 121 ms, $p=n.s.$, Abbildung 7).

Bei Entlassung war das RR-Intervall der Verstorbenen mit offenem Infarktgefäß signifikant verkürzt gegenüber den überlebenden Patienten mit offenem Infarktgefäß (769 ± 121 ms zu 879 ± 151 ms, $p=0,025$, Abbildung 7). Hinsichtlich des Infarktgefäßstatus zeigten sich im Entlassungs-EKG keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 7. RR-Intervall der verstorbenen und überlebenden Patienten in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus im Aufnahme- und Entlassungs-EKG.



p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

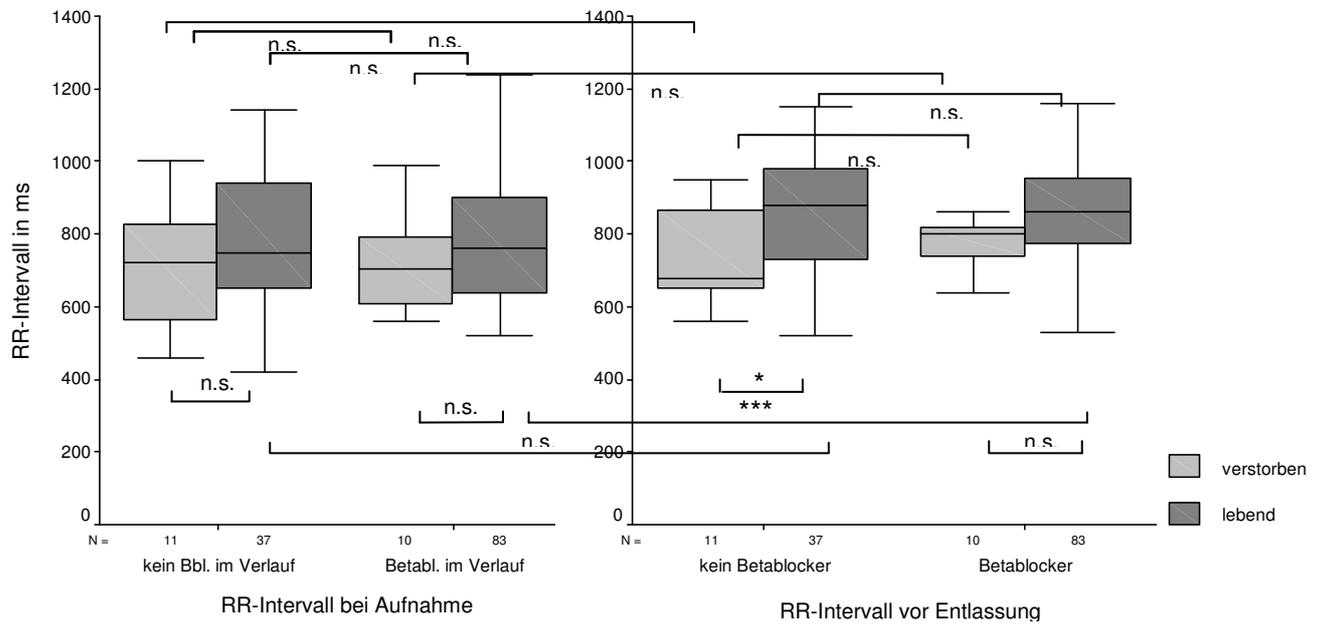
2.3 RR-Intervall in Abhängigkeit der Betablockertherapie

Mit einem Betablocker wurden während des stationären Aufenthaltes 93 (66%) der 141 Patienten eingestellt. Patienten, die in der Nachverfolgung verstarben, hatten signifikant seltener eine Betablockertherapie als überlebende Patienten (verstorben: 10 (48%) zu überlebend: 83 (69%), $p < 0,05$).

Nur bei den Überlebenden führte die während des stationären Aufenthaltes begonnene Betablockertherapie zu einer signifikanten Verlängerung des RR-Intervalls von der Krankenhausaufnahme bis zur Entlassung (794 ± 174 ms zu 868 ± 139 ms, $p < 0,001$, Abbildung 8). Bei allen anderen Patienten veränderte sich das RR-Intervall in Abhängigkeit der Betablockertherapie nicht signifikant (verstorben, keine Betablockertherapie: 706 ± 173 ms (Aufnahme) zu 748 ± 140 ms (Entlassung), $p = \text{n.s.}$, verstorben, Betablockertherapie 742 ± 166 ms (Aufnahme) zu 794 ± 94 ms (Entlassung), $p = \text{n.s.}$; lebend, keine Betablockertherapie 819 ± 302 ms (Aufnahme) zu 871 ± 163 ms (Entlassung), $p = \text{n.s.}$, Abbildung 8).

Im Entlassungs-EKG zeigte sich unabhängig vom Überlebensstatus kein signifikanter Unterschied des mittleren RR-Intervalls bei Patienten mit und ohne Betablockertherapie (Abbildung 8). Allerdings konnte bei den später in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten in der Gruppe ohne Betablockertherapie ein signifikant kürzeres RR-Intervall als bei den Überlebenden beobachtet werden (748 ± 140 ms zu 871 ± 163 ms, $p = 0,028$, Abbildung 8).

Abbildung 8. RR-Intervall der verstorbenen und überlebenden Patienten im Aufnahme- und Entlassungs-EKG in Abhängigkeit der während des stationären Aufenthaltes begonnenen Betablockertherapie.



Bbl. und Betabl.: Betablocker; $p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

C. QT-Intervall, QTc-Intervall, QT-Dispersion und QTc-Dispersion

1. QT- und QTc-Intervall

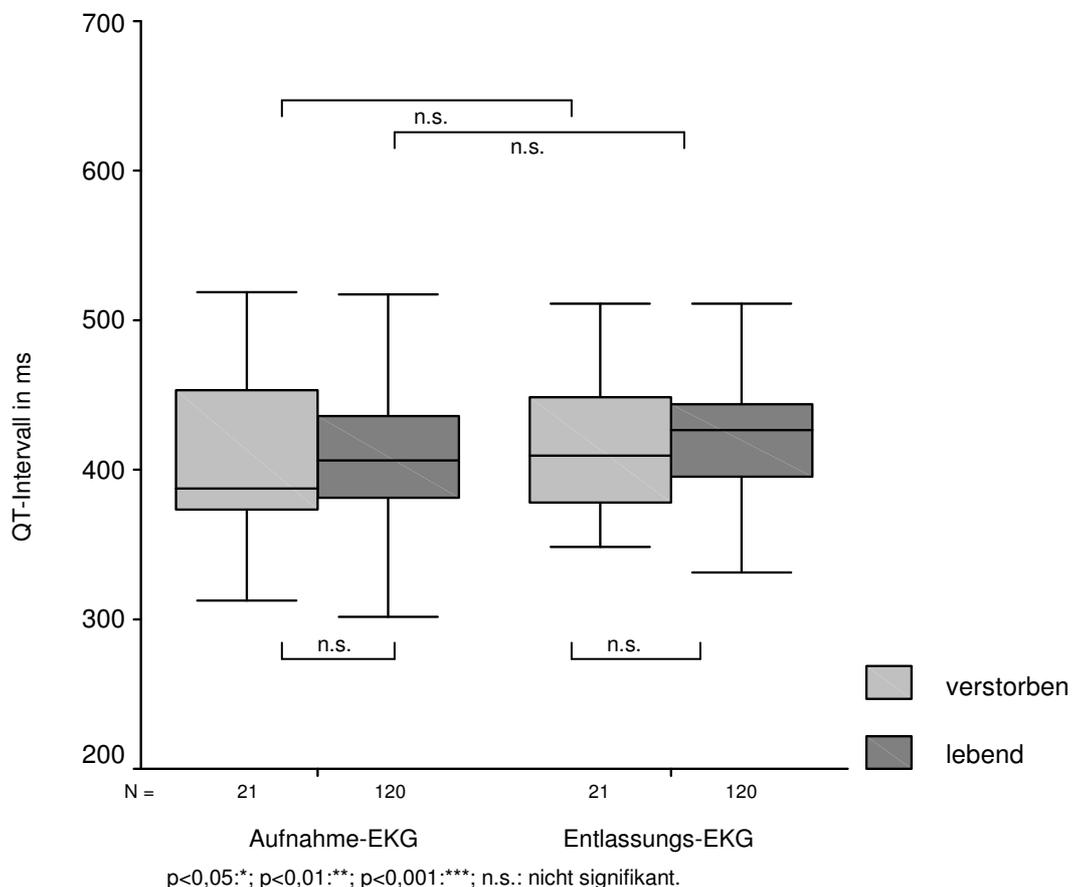
1.1 QT-Intervalle

Die Dauer der QT-Intervalle betrug im EKG bei Krankenhausaufnahme im Mittel 412 ± 23 ms, im EKG vor Krankenhausentlassung 423 ± 22 ms ($p=n.s.$).

1.1.1 Überlebensstatus

Es zeigten sich weder signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebensstatus noch unterschied sich das QT-Intervall im Aufnahme- und Entlassungs-EKG (Lebende: 413 ± 62 ms (Aufnahme-EKG) zu 425 ± 42 ms (Entlassungs-EKG), $p=n.s.$ und Verstorbene: 406 ± 58 ms zu 415 ± 50 ms, $p=n.s.$, Abbildung 9).

Abbildung 9. QT-Intervall in Abhängigkeit des Überlebensstatus im Aufnahme- und Entlassungs-EKG.



1.2 QTc-Intervalle

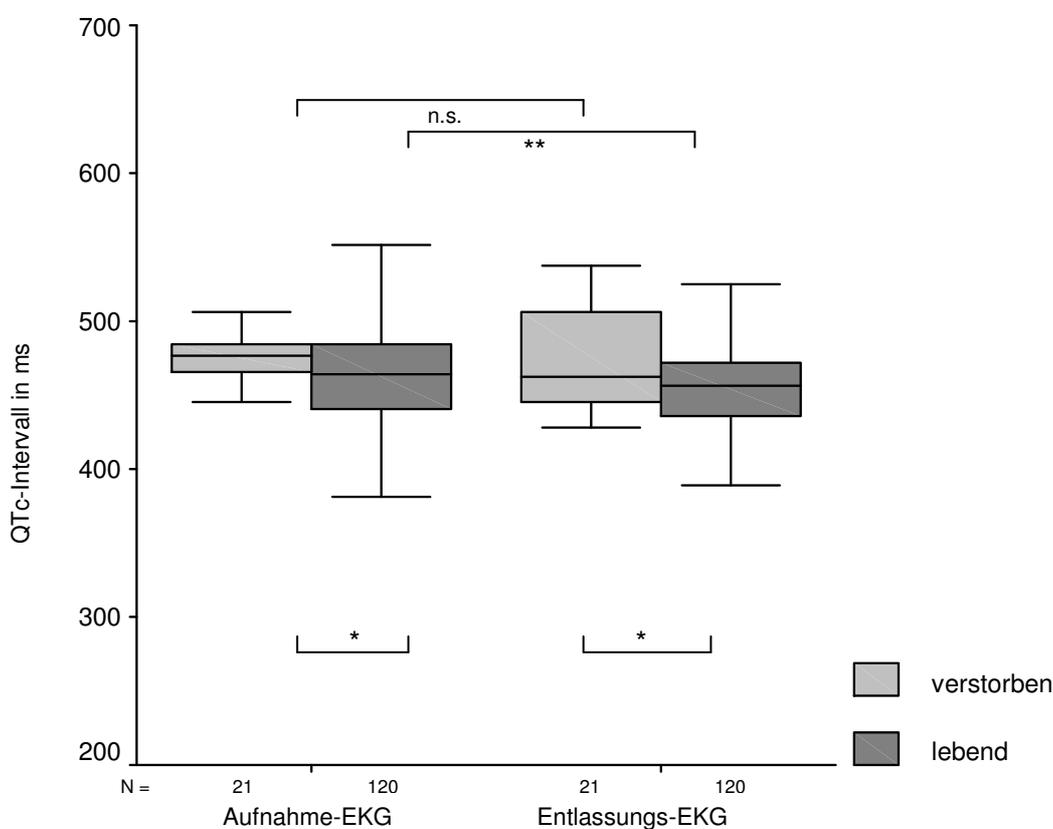
Die QTc-Zeit betrug bei stationärer Aufnahme $468\pm 28\text{ms}$ und vor Krankenhausentlassung $460\pm 24\text{ms}$ ($p=\text{n.s.}$).

1.2.1 Überlebensstatus

Hinsichtlich des Überlebensstatus war die QTc-Zeit der Verstorbenen gegenüber den Lebenden sowohl im Aufnahme- als auch im Entlassungs-EKG signifikant verlängert (Aufnahme-EKG: $480\pm 23\text{ms}$ (verstorben) zu $466\pm 38\text{ms}$ (lebend), $p<0,05$; Entlassungs-EKG: $473\pm 33\text{ms}$ zu $457\pm 29\text{ms}$, $p<0,05$, Abbildung 10).

Vom Aufnahme- bis zum Entlassungs-EKG verkürzte sich die QTc-Zeit bei den Überlebenden signifikant ($466\pm 38\text{ms}$ zu $457\pm 29\text{ms}$, $p<0,01$, Abbildung 10), wohingegen sie bei den in der Nachverfolgung Verstorbenen stabil blieb (Abbildung 10).

Abbildung 10. QTc-Intervall in Abhängigkeit des Überlebensstatus im Aufnahme- und Entlassungs-EKG.



$p<0,05$:*; $p<0,01$:**; $p<0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

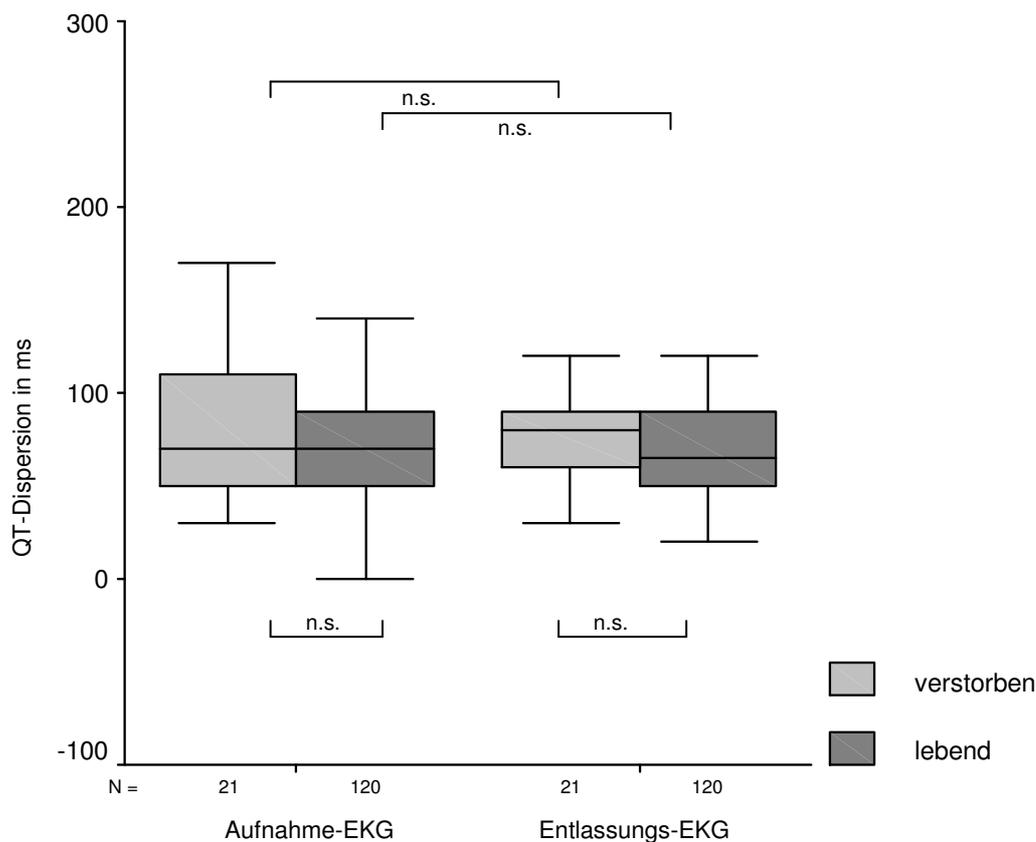
2. QT- und QTc-Dispersion

2.1 QT-Dispersion in Abhängigkeit des Überlebensstatus

Die QT-Dispersion aller Patienten betrug bei Krankenhausaufnahme 76 ± 39 ms und bei Krankenhausentlassung 72 ± 34 ms ($p = \text{n.s.}$).

Weder bei Krankenhausaufnahme noch bei der Entlassung aus dem Krankenhaus unterschied sich die QT-Dispersion in Abhängigkeit des Überlebensstatus (Aufnahme-EKG: 84 ± 42 ms (verstorben) zu 75 ± 38 ms (lebend), $p = \text{n.s.}$; Entlassungs-EKG: 80 ± 37 ms (verstorben) zu 71 ± 33 ms (lebend), $p = \text{n.s.}$, Abbildung 11). Von der stationären Aufnahme bis zur Krankenhausentlassung kam es zu keiner signifikanten Veränderung der QT-Dispersion (Abbildung 11).

Abbildung 11. QT-Dispersion in Abhängigkeit des Überlebensstatus im Aufnahme- und Entlassungs-EKG.



$p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

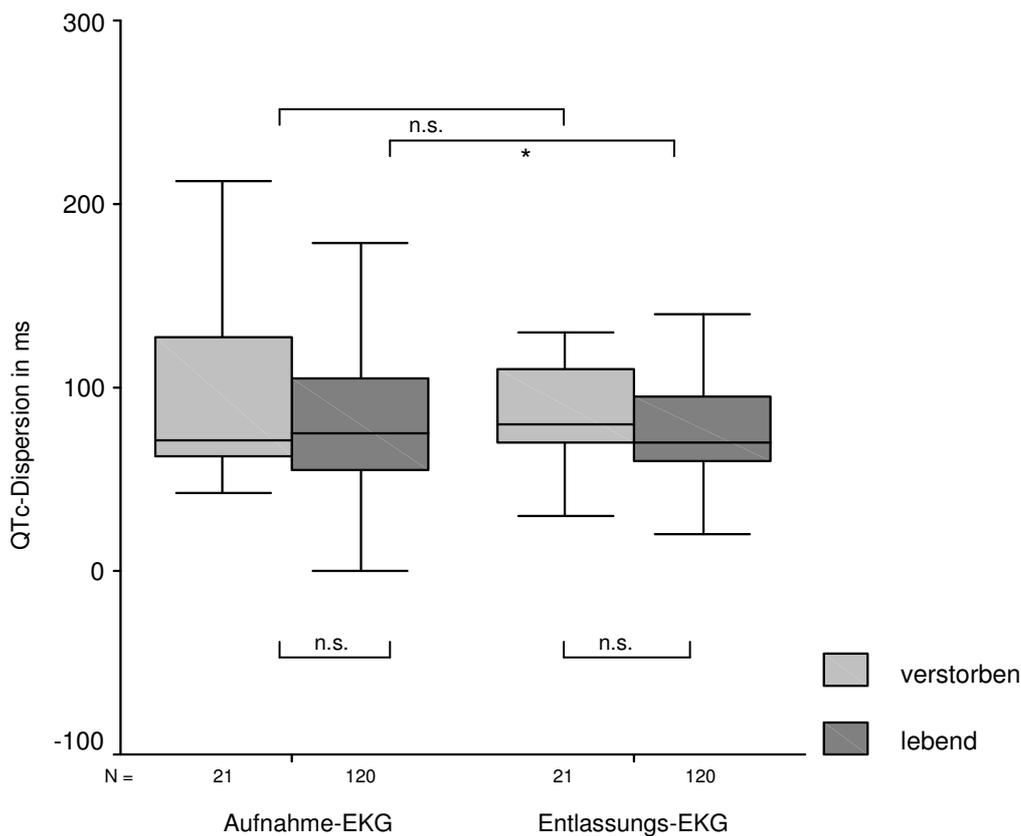
2.2 QTc-Dispersion in Abhängigkeit des Überlebensstatus

Bei Krankenhausaufnahme betrug die mittlere korrigierte QT-Dispersion aller Patienten 87 ± 44 ms, bei Entlassung 79 ± 37 ms ($p=n.s.$).

Den zeitlichen Verlauf der QTc-Dispersion zeigt Abbildung 12. Nur bei den überlebenden Patienten konnte eine signifikante Reduktion der korrigierten QT-Dispersion von Krankenhausaufnahme bis zur Entlassung beobachtet werden (85 ± 43 zu 77 ± 35 ms, $p < 0,05$).

Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede der QTc-Dispersion im Aufnahme- und Entlassungs-EKG hinsichtlich des Überlebensstatus (Abbildung 12).

Abbildung 12. QTc-Dispersion in Abhängigkeit des Überlebensstatus im Aufnahme- und Entlassungs-EKG.



$p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

2.3 Untergruppenanalyse von QT-Dispersion und QTc-Dispersion

2.3.1 QT-Dispersion in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung

Es zeigten sich weder im Aufnahme-EKG noch im Entlassungs-EKG signifikante Unterschiede der QT-Dispersion hinsichtlich der Infarktlokalisierung (keine Abbildung). Vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zur Entlassung veränderte sich die QT-Dispersion nicht signifikant (Aufnahme-EKG: 86 ± 44 ms (VWI verstorben) zu 69 ± 37 ms (VWI lebend), $p=n.s.$ und 83 ± 41 ms (HWI verstorben) zu 79 ± 38 ms (HWI lebend), $p=n.s.$; Entlassungs-EKG: 82 ± 40 ms (VWI verstorben) zu 70 ± 25 ms (VWI lebend), $p=n.s.$ und 78 ± 36 ms (HWI verstorben) zu 72 ± 38 ms (HWI lebend), $p=n.s.$; keine Abbildung).

2.3.2 QTc-Dispersion in Abhängigkeit der Infarktlokalisierung

Für die korrigierte QT-Dispersion zeigten sich hinsichtlich der Infarktlokalisierung unabhängig vom Überlebensstatus weder im Aufnahme- noch im Entlassungs-EKG signifikante Unterschiede (Aufnahme-EKG: 104 ± 54 ms (VWI verstorben) zu 83 ± 45 ms (VWI lebend), $p=n.s.$ und 94 ± 40 ms (HWI verstorben) zu 86 ± 41 ms (HWI lebend) $p=n.s.$; Entlassungs-EKG: 98 ± 43 ms (VWI verstorben) zu 76 ± 28 ms (VWI lebend), $p=n.s.$; 87 ± 40 ms (HWI verstorben) zu 77 ± 39 ms (HWI lebend), $p=n.s.$; keine Abbildung).

Von der stationären Aufnahme bis zur Entlassung änderte sich die QTc-Dispersion hinsichtlich der Infarktlokalisierung nicht (keine Abbildung).

2.3.3 QT-Dispersion in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus

Bei Aufteilung der Patienten in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus (offen/verschlossen) wurden weder bei Krankenhausaufnahme noch bei Krankenhauserlassung signifikante Unterschiede der QT-Dispersion hinsichtlich des Überlebensstatus beobachtet (Aufnahme-EKG: 89 ± 52 ms (Verstorbene mit verschlossenem Infarktgefäß) zu 76 ± 40 ms (Lebende mit verschlossenem Infarktgefäß), $p=n.s.$ und 79 ± 37 ms (Verstorbene mit offenem Infarktgefäß) zu 75 ± 36 ms (Lebende mit offenem Infarktgefäß), $p=n.s.$; Entlassungs-EKG: 85 ± 51 ms (Verstorbene mit verschlossenem Infarktgefäß) zu 69 ± 32 ms (Lebende mit verschlossenem Infarktgefäß), $p=n.s.$ und 76 ± 23 ms (Verstorbene mit offenem Infarktgefäß) zu 73 ± 35 ms (Lebende mit offenem Infarktgefäß), $p=n.s.$; keine

Abbildung). Die QT-Dispersion veränderte sich hinsichtlich des Infarktgefäßstatus von Krankenhausaufnahme bis zur Krankenhausentlassung nicht (keine Abbildung).

2.3.4 QTc-Dispersion in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus

Für die QTc-Dispersion zeigten sich weder im Aufnahme- noch im Entlassungs-EKG signifikante Unterschiede für die Mittelwertvergleiche (keine Abbildung). Es konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen vom Aufnahme- zum Entlassungs-EKG beobachtet werden (Aufnahme-EKG: 107 ± 57 ms (Verstorbene mit verschlossenem Infarktgefäß) zu 86 ± 44 ms (Lebende mit verschlossenem Infarktgefäß), $p=n.s.$ und 89 ± 38 ms (Verstorbene mit offenem Infarktgefäß) zu 84 ± 43 ms (Lebende mit offenem Infarktgefäß), $p=n.s.$; Entlassungs-EKG: 97 ± 57 ms (Verstorbene mit verschlossenem Infarktgefäß) zu 75 ± 36 ms (Lebende mit verschlossenem Infarktgefäß), $p=n.s.$ und 86 ± 26 ms (Verstorbene mit offenem Infarktgefäß) zu 78 ± 35 ms (Lebende mit offenem Infarktgefäß), $p=n.s.$; keine Abbildung).

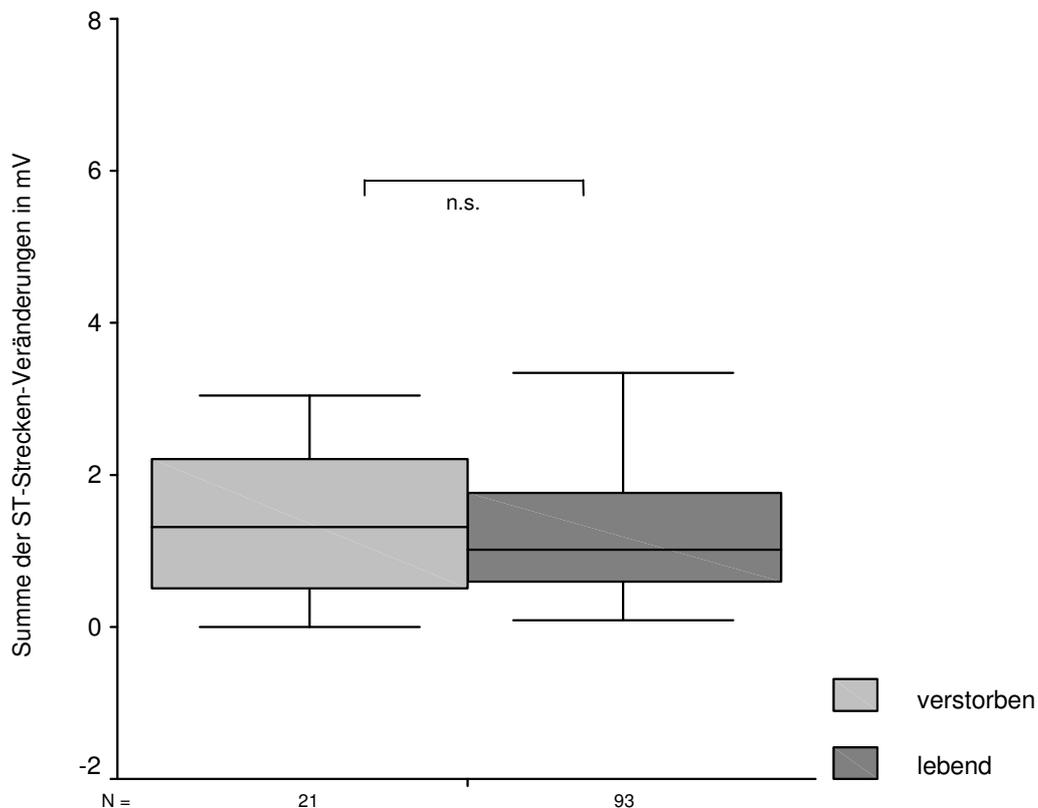
D. Summe der ST-Strecken-Veränderungen bei Krankenhausaufnahme

1. Summe der ST-Strecken-Veränderung in Abhängigkeit des Überlebensstatus

Einhundertvierzehn von 141 Patienten (80,9%) hatten einen STEMI. Die mittlere SumST aller Patienten mit einem STEMI betrug $1,39 \pm 1,17 \text{ mV}$.

Abbildung 13 zeigt die SumST aus dem Aufnahme-EKG. Hinsichtlich des Überlebensstatus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($1,54 \pm 1,21 \text{ mV}$ zu $1,36 \pm 1,17 \text{ mV}$, $p = \text{n.s.}$, Abbildung 13).

Abbildung 13. Summe der ST-Strecken-Veränderungen in Abhängigkeit des Überlebensstatus im Aufnahme-EKG.



$p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

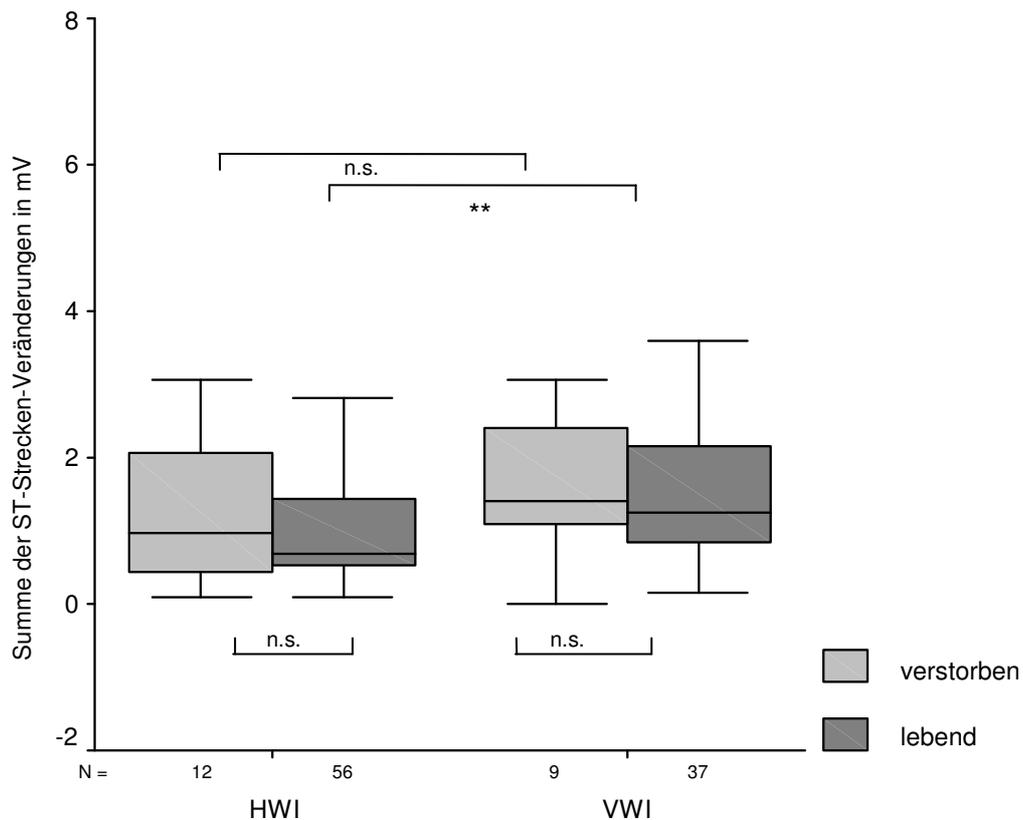
2. Untergruppenanalyse

2.1 Summe der ST-Strecken-Veränderung in Abhängigkeit der Infarktlokalisation

Hinsichtlich der Infarktlokalisation hatten nur die überlebenden Patienten mit einem VWI eine signifikant erhöhte SumST gegenüber den überlebenden Patienten mit HWI ($1,73 \pm 1,41 \text{ mV}$ zu $1,11 \pm 0,91 \text{ mV}$, $p < 0,01$, Abbildung 14). In der Untergruppe der verstorbenen Patienten ließ sich dieser Unterschied nicht nachweisen.

Hinsichtlich des Überlebensstatus konnten bei Patienten mit VWI und bei Patienten mit HWI keine signifikanten Unterschiede der SumST nachgewiesen werden (Abbildung 14).

Abbildung 14. Summe der ST-Strecken-Veränderungen der überlebenden und verstorbenen Patienten im Aufnahme-EKG in Abhängigkeit der Infarktlokalisation.

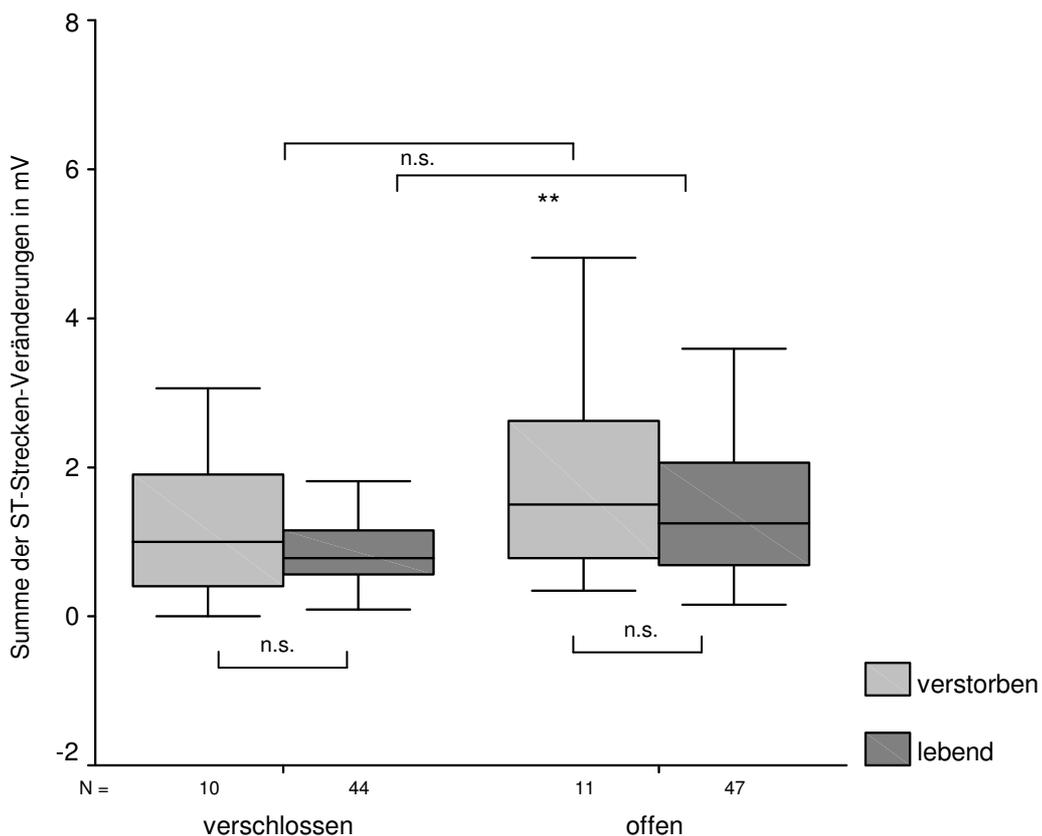


HWI: Hinterwandinfarkt; VWI: Vorderwandinfarkt; $p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

2.2 Summe der ST-Strecken-Veränderungen in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus

Überlebende Patienten mit zum Zeitpunkt der Angiografie (12 ± 5 Tage nach Infarkt) verschlossenem Infarktgefäß wiesen eine signifikant niedrigere SumST als überlebende Patienten mit einem offenen Infarktgefäß auf ($1,00 \pm 0,78$ mV zu $1,67 \pm 1,38$ mV, $p < 0,01$, Abbildung 15). Bei den verstorbenen Patienten war lediglich eine Tendenz zu einer höheren SumST bei offenem Infarktgefäß festzustellen ($1,86 \pm 1,36$ mV (offen) zu $1,18 \pm 0,97$ mV (verschlossen), $p = \text{n.s.}$). Hinsichtlich des Überlebensstatus bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 15. Summe der ST-Strecken-Veränderungen der überlebenden und verstorbenen Patienten im Aufnahme-EKG in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus.



$p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

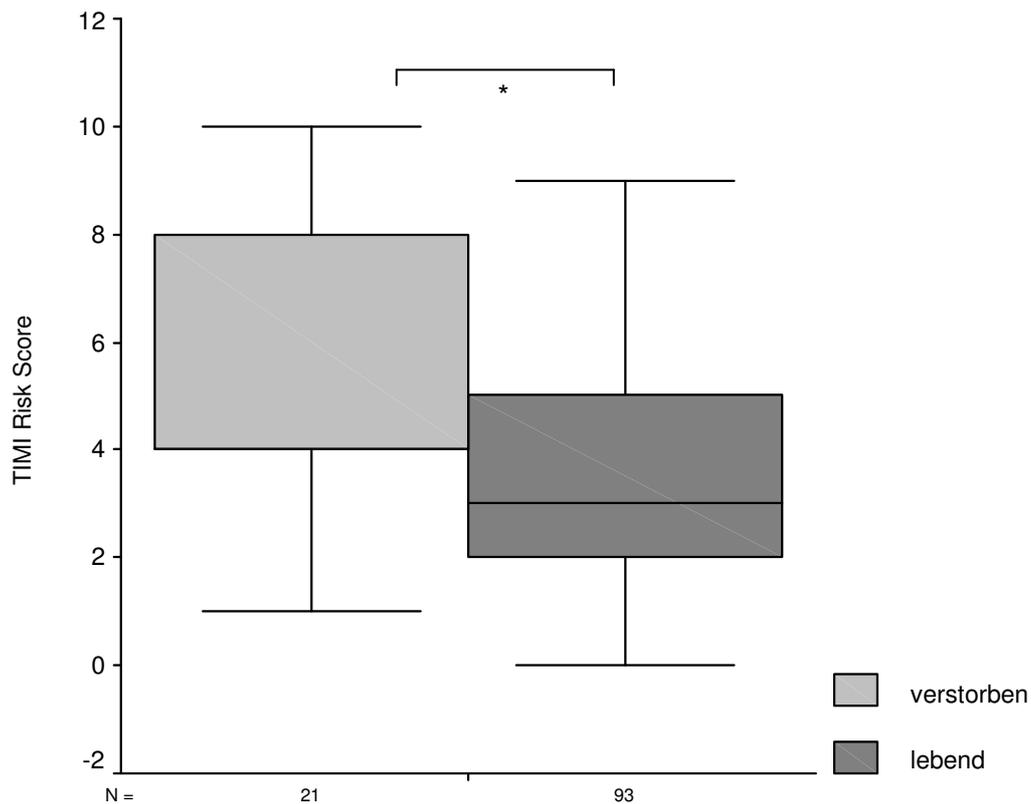
E. TIMI RiskScore für Patienten mit STEMI

1. TIMI Risk Score in Abhängigkeit des Überlebensstatus

Der Median des TRS aller Patienten mit STEMI betrug 4 (erste Quartile 2, dritte Quartile 5, Minimum 0, Maximum 10). Der mittlere TRS aller Patienten betrug $3,87 \pm 2,34$.

Abbildung 15 zeigt den TRS hinsichtlich des Überlebensstatus. In der Nachverfolgung hatten verstorbene Patienten einen signifikant höheren TRS als überlebende Patienten ($5,14 \pm 2,65$ zu $3,58 \pm 2,17$, $p=0,014$).

Abbildung 16. TIMI Risk Score in Abhängigkeit des Überlebensstatus.



$p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

Die Tabelle 5 gibt wieder, wie häufig die Patienten absolut und prozentual die Kriterien der einzelnen Parameter des TRS erfüllten. Die verstorbenen Patienten waren häufiger zwischen 65 und 74 Jahre alt. Zudem wiesen die verstorbenen Patienten grenzwertig signifikant häufiger eine Killip-Klassifikation II bis IV auf ($p=0,051$). Bei den weiteren Bestandteilen des TRS wurde hinsichtlich der Häufigkeit der Punkteverteilung kein Signifikanzniveau erreicht (Tabelle 5).

Tabelle 5. Häufigkeit der einzelnen Parameter des TIMI Risk Scores in Abhängigkeit des Überlebensstatus.

Parameter des TRS [Punkte]#			Gesamt (n=114[100%])		Verstorben (n=21[18,4%])		Überlebend (n=93[81,6%])		p-Wert
Alter	≥75 Jahre	[3]	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0,047*
	65-74 Jahre	[2]	25	(21,9%)	8	(38,1%)	17	(18,3%)	
	<65 Jahre	[0]	89	(78,1%)	13	(61,9%)	76	(81,7%)	
Diabetes mellitus/ arterielle Hypertonie/ Angina pectoris	vorhanden	[1]	76	(66,6%)	14	(66,6%)	62	(66,6%)	1,0
	nicht vorhanden	[0]	38	(33,3%)	7	(33,3%)	31	(33,3%)	
Systol. Blutdruck	<100mmHg	[3]	19	(16,6%)	6	(28,6%)	13	(14,0%)	0,105
	>100mmHg	[0]	95	(83,3%)	15	(71,4%)	80	(86,0%)	
Herzfrequenz	>100/min	[2]	17	(14,9%)	4	(19,0%)	13	(14,0%)	0,556
	<100/min	[0]	97	(85,1%)	17	(81,0%)	80	(86,0%)	
Killip-Klasse	II-IV	[2]	71	(62,3%)	17	(81,0%)	54	(58,1%)	0,051
	I	[0]	43	(37,7%)	4	(19,0%)	39	(41,9%)	
Gewicht	<67kg	[1]	20	(17,5%)	5	(23,8%)	15	(16,1%)	0,403
	>67kg	[0]	94	(82,5%)	16	(76,2%)	78	(73,9%)	
ST-Strecken- Hebungen über der Vorderwand	vorhanden	[1]	28	(24,6%)	5	(23,8%)	23	(24,7%)	0,929
	nicht vorhanden	[0]	86	(75,4%)	16	(76,2%)	70	(75,3%)	
Ischämiezeit	>4 Stunden	[1]	34	(29,8%)	8	(38,1%)	26	(28,0%)	0,359
	<4 Stunden	[0]	80	(70,2%)	13	(61,9%)	67	(72,0%)	

Parameter des TIMI Risk Scores mit jeweiligem Aufteilungskriterium und der dazugehörigen Punktezahl in []. Angegeben sind absolute Anzahlen mit den prozentualen Häufigkeiten bezogen auf die jeweilige Untergruppe in Klammern. $p<0,05$:*; $p<0,01$:**;
 $p<0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

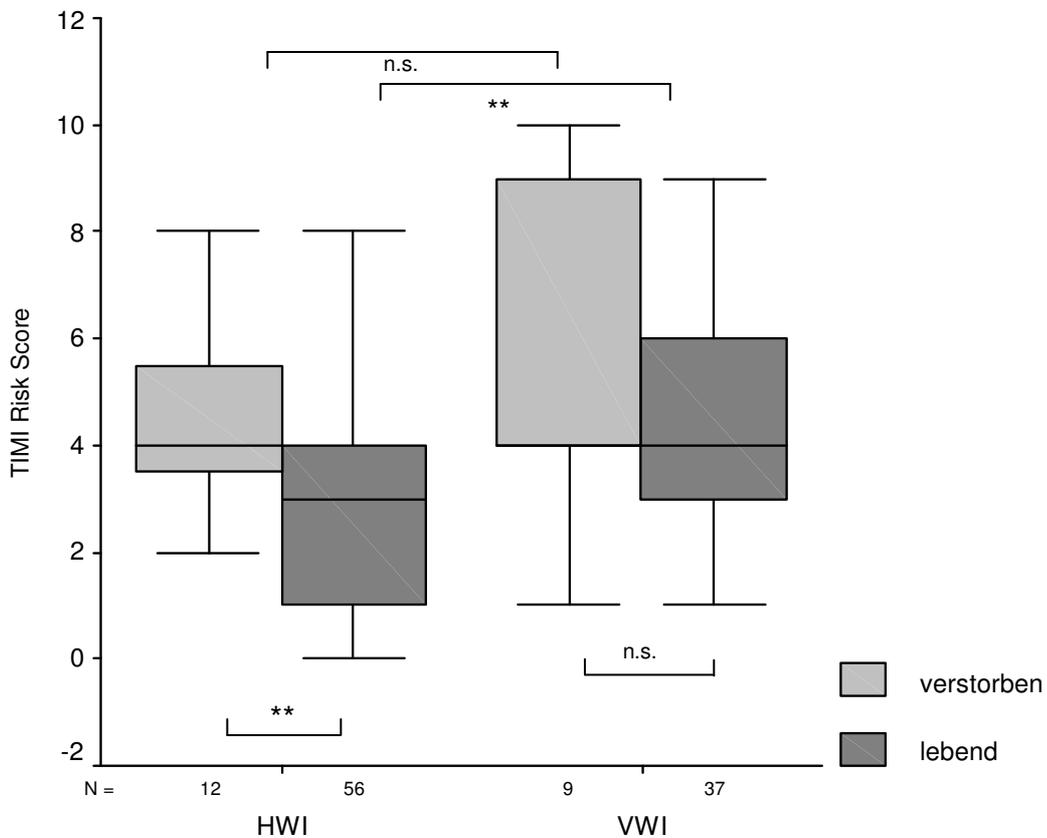
2. Untergruppenanalyse

2.1 TIMI Risk Score in Abhängigkeit der Infarktlokalisation

Hinsichtlich der Infarktlokalisation gab es lediglich bei den überlebenden Patienten einen signifikanten Unterschied des TRS. Dagegen unterschieden sich verstorbene Patienten mit HWI nicht signifikant von den Verstorbenen mit VWI (verstorben: $4,67 \pm 1,87$ (HWI) zu $5,78 \pm 3,46$ (VWI), $p=n.s.$; lebend: $2,95 \pm 2,02$ (HWI) zu $4,54 \pm 2,06$ (VWI), $p=0,001$, Abbildung 17).

Der TRS war bei verstorbenen Patienten mit HWI signifikant höher als bei überlebenden Patienten mit HWI ($p=0,007$, Abbildung 17). Bei Patienten mit VWI unterschied sich der TRS nicht signifikant ($p=n.s.$, Abbildung 17).

Abbildung 17. TIMI Risk Score bei Aufnahme für überlebende und verstorbene Patienten in Abhängigkeit der Infarktlokalisation.



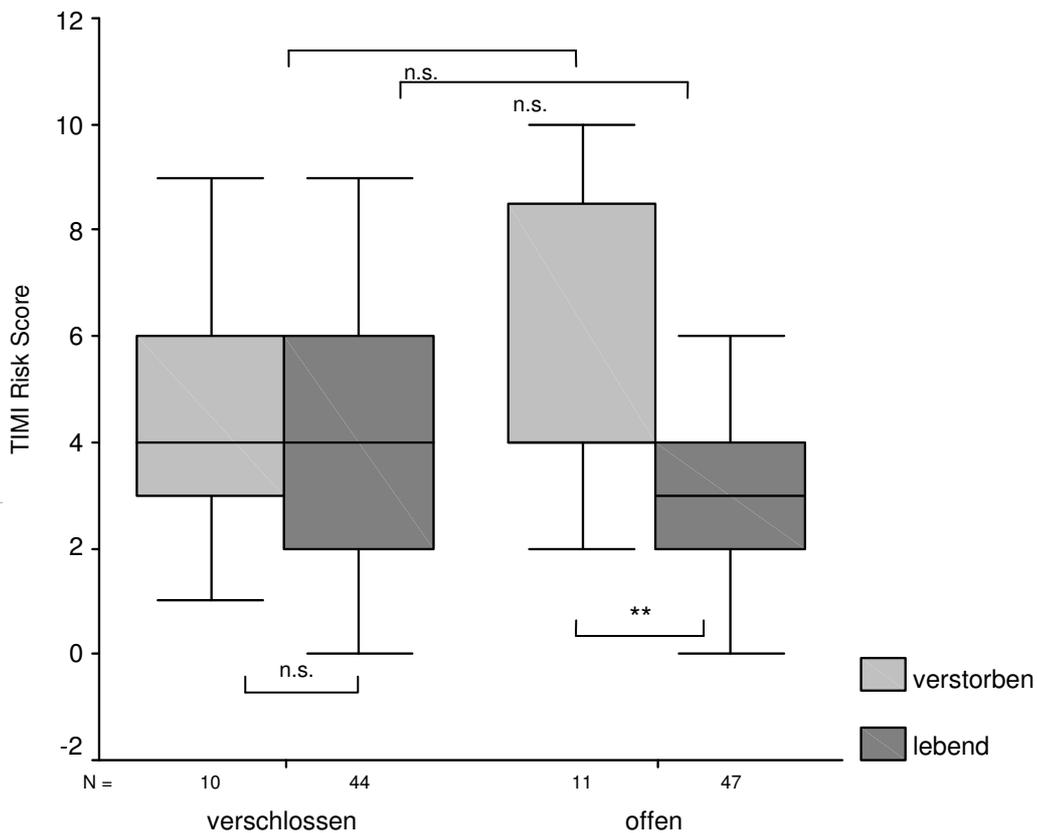
HWI: Hinterwandinfarkt; VWI: Vorderwandinfarkt; $p<0,05:*$; $p<0,01:**$; $p<0,001:***$; n.s.: nicht signifikant.

2.2 TIMI Risk Score in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus

Hinsichtlich des Überlebensstatus war der TRS der überlebenden Patienten mit offenem Infarktgefäß signifikant niedriger als der TRS der Verstorbenen mit offenem Infarktgefäß ($3,19 \pm 1,94$ zu $5,64 \pm 2,80$, $p=0,006$, Abbildung 18). Bei Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß fand sich kein Unterschied hinsichtlich des Überlebensstatus (Abbildung 18).

Bezüglich des Infarktgefäßstatus unterschied sich der TRS bei überlebenden oder in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten nicht (Abbildung 18).

Abbildung 18. TIMI Risk Score bei Aufnahme für überlebende und verstorbene Patienten in Abhängigkeit des Infarktgefäßstatus.



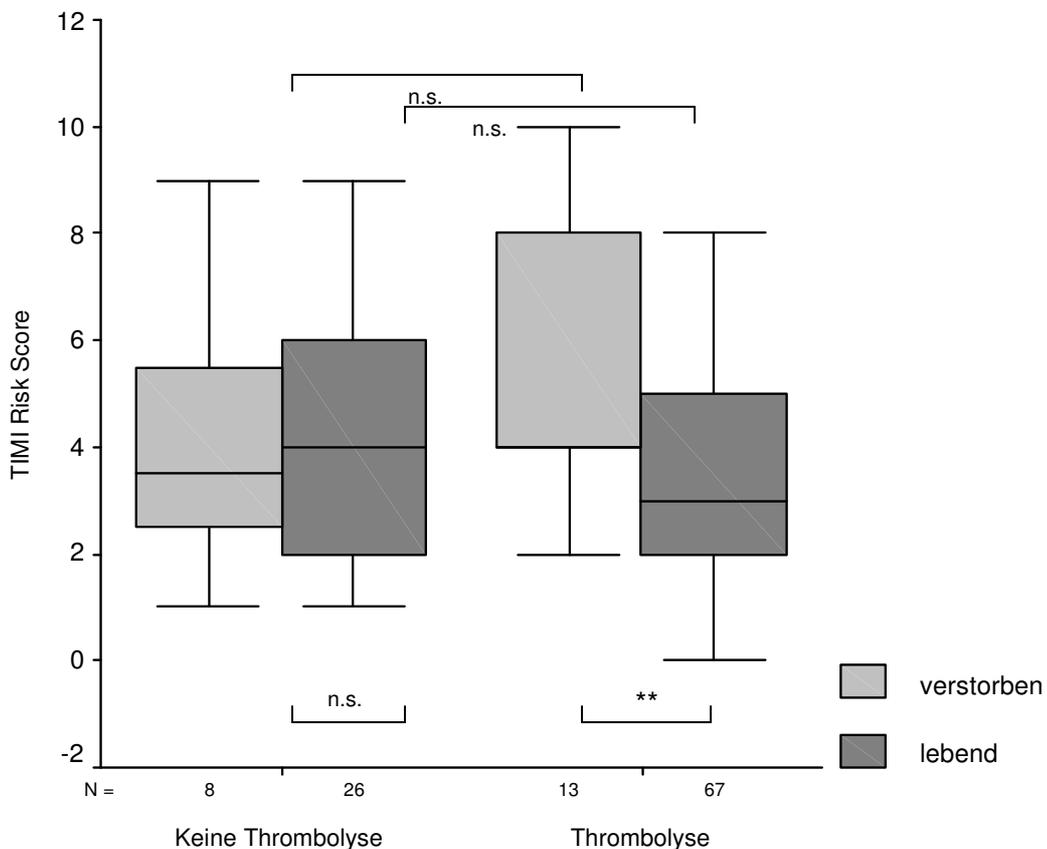
$p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

2.3 TIMI Risk Score in Abhängigkeit der Reperfusionstherapie

Hinsichtlich der Reperfusionstherapie unterschied sich der TRS nicht in Abhängigkeit des Überlebensstatus (verstorbene Patienten: $4,13 \pm 2,13$ (keine Thrombolysetherapie) zu $5,77 \pm 2,62$ (Thrombolysetherapie), $p=n.s.$; überlebende Patienten: $4,15 \pm 2,39$ (keine Thrombolysetherapie) zu $3,36 \pm 2,06$ (Thrombolysetherapie), $p=n.s.$, Abbildung 19).

Bei Patienten ohne Thrombolysetherapie unterschied sich der TRS nicht hinsichtlich des Überlebensstatus (Abbildung 19). Der TRS der Patienten, die eine Thrombolysetherapie erhalten hatten, war bei in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten signifikant erhöht gegenüber überlebenden Patienten ($p < 0,01$; Abbildung 19).

Abbildung 19. TIMI Risk Score bei Aufnahme für überlebende und verstorbene Patienten in Abhängigkeit der Reperfusionstherapie.



$p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

F. Vergleich der Risikostratifikatoren

1. Statistische Güte

Der Parameter mit der höchsten Sensitivität (Sensitivität: Anteil der Testpositiven an den in der Nachverfolgung Verstorbenen) sowie der Parameter mit der besten negativen Prädiktion (negative Prädiktion: Anteil der Überlebenden unter den Testnegativen) war eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Tabelle 6). Der Einzelparameter mit der besten positiven Prädiktion (positive Prädiktion: Anteil der Verstorbenen unter den Testpositiven) war ein TRS ≥ 4 . Die höchste Spezifität (Spezifität: Anteil der Testnegativen an den Überlebenden) erreichte als Einzelparameter eine fehlende Betablockertherapie bei Entlassung (Tabelle 6). Die Verwendung des bereits in vorangegangenen Studien etablierten Grenzwertes von 35% für die linksventrikuläre Pumpfunktion führte zu einer deutlichen Verbesserung von Spezifität und positiver Prädiktion (Tabelle 6; Moss et al., 1996; Hohnloser et al., 2004). Allerdings kam es gleichzeitig zu einer Verschlechterung von Sensitivität und negativer Prädiktion (Tabelle 6).

Ähnlich veränderte sich die statistische Güte nach Kombination der Parameter TRS und linksventrikuläre Pumpfunktion mit Verwendung des Grenzwertes von 35%. Auch hier kam es zu einer deutlichen Verbesserung von Spezifität und positiver Prädiktion bei gleichzeitiger Verschlechterung von Sensitivität und negativer Prädiktion.

Tabelle 6. Vergleich der statistischen Güte der untersuchten Parameter.

Parameter	Grenzwert	Spezifität	Sensitivität	Positive Prädiktion	Negative Prädiktion
RR 1	≤750ms	51,7%	66,7%	19,4%	89,9%
RR 2	≤860ms	50,0%	81,0%	22,1%	93,8%
QTD 1	≥70ms	47,5%	52,4%	14,9%	85,1%
QTD 2	≥70ms	50,0%	61,9%	17,8%	88,2%
QTcD 1	≥75ms	47,5%	47,6%	13,7%	83,8%
QTcD 2	≥75ms	50,0%	61,9%	17,8%	88,2%
SumST	≥1,05mV	51,6%	61,9%	22,4%	85,7%
TRS	≥4	54,8%	76,2%	27,6%	91,1%
EF	≤52%	53,8%	85,7%	24,7%	95,5%
EF	≤35%	84,9%	47,6%	41,7%	87,8%
TRS und EF	≥4 und ≤35%	89,2%	38,1%	44,4%	86,5%
Infarktgefäßstatus	verschlossen*	52,5%	47,6%	14,9%	85,1%
Thrombolyse	Keine**	61,7%	38,1%	14,8%	85,1%
Betablockertherapie	Keine**	69,2%	52,4%	22,9%	89,2%
QT Int I	≥403ms	48,3%	38,1%	11,4%	81,7%
QT Int II	≥426ms	49,2%	33,3%	10,3%	80,8%
QTcInt I	≥466ms	54,2%	71,4%	21,4%	91,5%
QTcInt II	≥457ms	51,7%	57,1%	17,1%	87,3%

* Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß wurden als testpositiv gewertet.

** Patienten ohne Betablockertherapie bei Entlassung, bzw. ohne Thrombolysetherapie bei stationärer Aufnahme wurden als testpositiv gewertet.

RR 1: RR-Intervall bei Aufnahme; RR 2: RR-Intervall bei Entlassung; QTD 1: QT-Dispersion bei Aufnahme; QTD 2: QT-Dispersion bei Entlassung; QTcD 1: QTc-Dispersion bei Aufnahme; QTcD 2: QTc-Dispersion bei Entlassung; SumST: Summe der ST-Strecken-Veränderung bei Aufnahme; TRS: TIMI Risk Score; Infarktgefäßstatus: Infarktgefäßstatus (offen/verschlossen); Thrombolyse: Thrombolysetherapie erhalten/nicht erhalten; Betablockertherapie: Betablockertherapie bei Entlassung; EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; QT Int I: QT-Intervall I; QT Int II: QT-Intervall II; QTcInt I: QTcIntervall I; QTcInt II: QTcIntervall II.

2. Überlebensanalyse

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Überlebensanalyse bezüglich der Signifikanzprüfung in einer Übersicht.

Für den TRS ließ sich eine signifikante Aufteilung der Überlebenskurven hinsichtlich des gewählten Cut-Off-Wertes von 4 feststellen ($p < 0,01$; Tabelle 7; Abbildung 27). Ebenso führte die Aufteilung der Patienten anhand der linksventrikulären Pumpfunktion zu einem signifikanten Ergebnis ($p < 0,001$, Tabelle 7; Abbildung 28).

Zudem unterschieden sich die Patienten mit einem bei Krankenhausentlassung gemessenen RR-Intervall ≤ 860 ms signifikant von denjenigen mit einem RR-Intervall > 860 ms ($p < 0,05$; Tabelle 7; Abbildung 21). Die übrigen Überlebensanalysen ergaben keine signifikanten Aufteilungen.

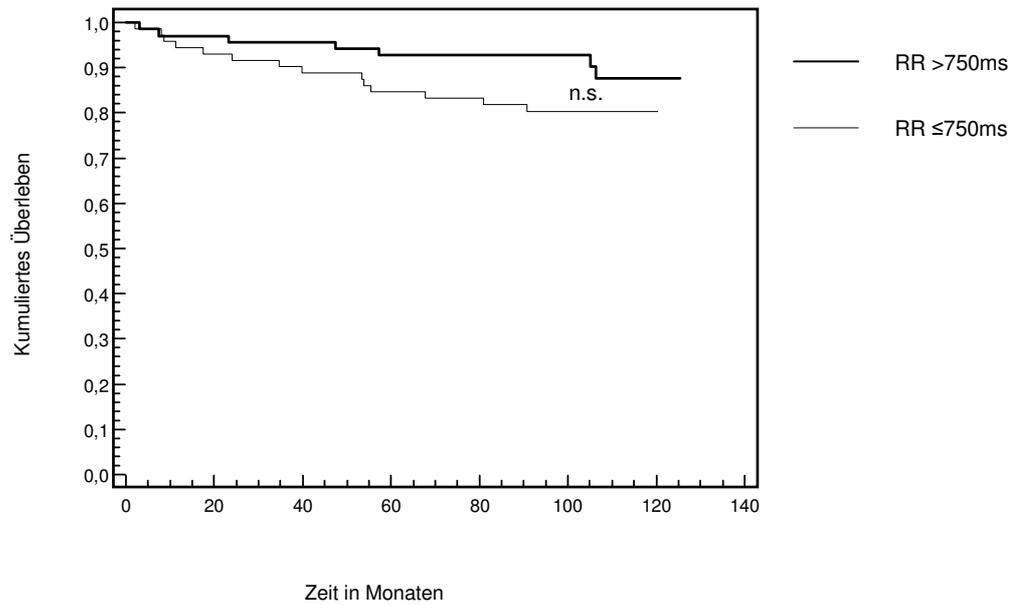
Da für die linksventrikuläre Pumpfunktion bereits etablierte Grenzwerte bestehen, wurde für diesen Parameter auch eine Kaplan-Meier-Kurve mit einem Grenzwert von 35% erstellt (Abbildung 30).

Tabelle 7. Ergebnisse der Überlebensanalyse in der Übersicht.

	RR1	RR2	QTD1	QTD2	QTcD1	QTcD2	SumST	TRS		EF
Cut-off	≤ 750 ms	≤ 860 ms	≥ 70 ms	≥ 70 ms	≥ 75 ms	≥ 75 ms	$\geq 1,05$ mV	≥ 4	$\leq 52\%$	$\leq 35\%$
P	0,1075	0,0096	0,9628	0,3086	0,8520	0,0880	0,2432	0,0086	$< 0,0005$	$< 0,0005$
Chi ²	2,6257	6,7257	0,0024	1,0425	0,0521	2,9792	1,3967	6,9779	12,3359	12,4605

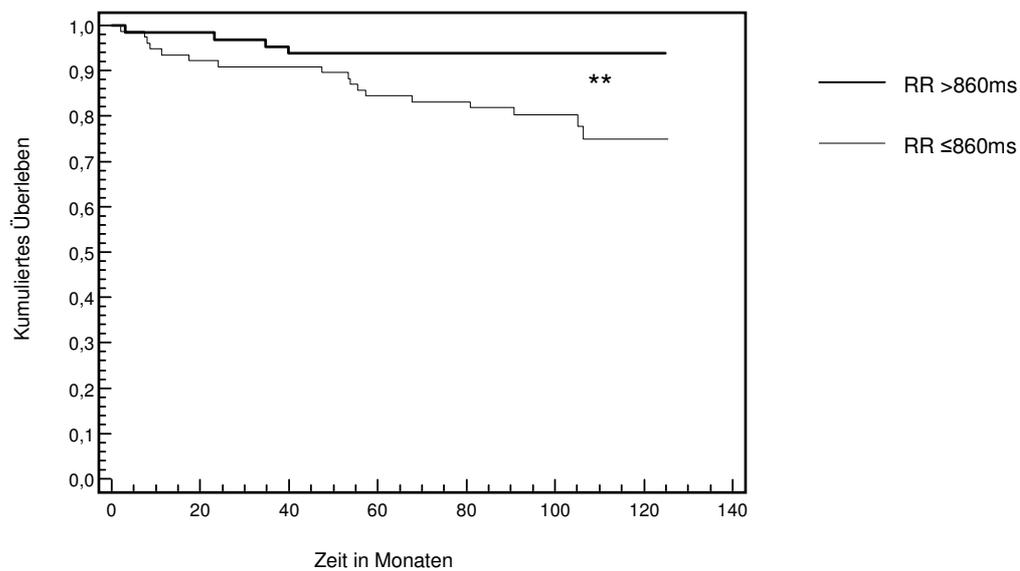
RR1: RR-Intervall bei Aufnahme; RR2: RR-Intervall bei Entlassung; QTD1: QT-Dispersion bei Aufnahme; QTD2: QT-Dispersion bei Entlassung; QTcD1: QTc-Dispersion bei Aufnahme; QTcD2: QTc-Dispersion bei Entlassung; SumST: Summe der ST-Strecken-Veränderung bei Aufnahme; TRS: TIMI Risk Score; EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Abbildung 20. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Parameter RR-Intervall im Aufnahme-EKG.



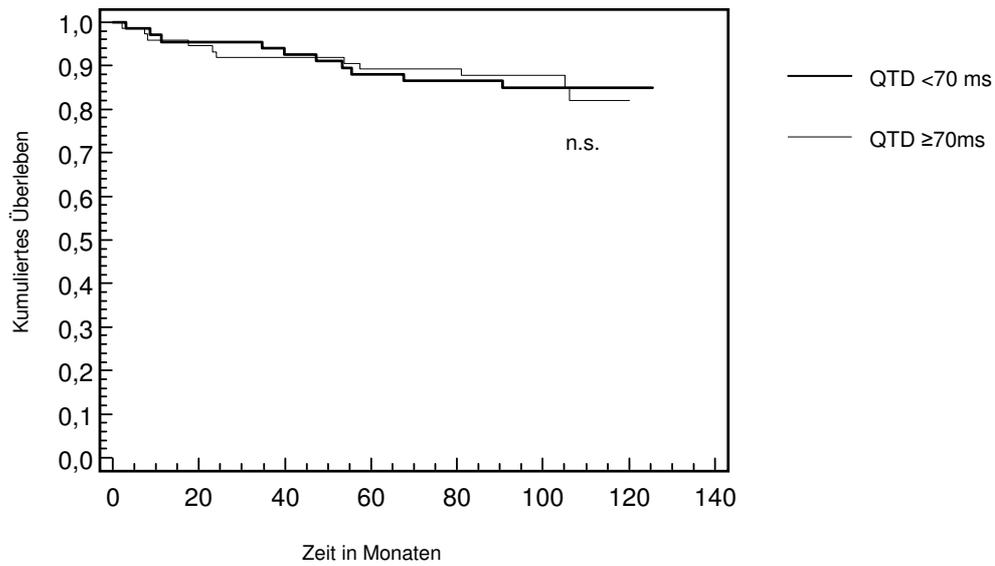
RR: RR-Intervall; p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

Abbildung 21. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Parameter RR-Intervall im Entlassungs-EKG.



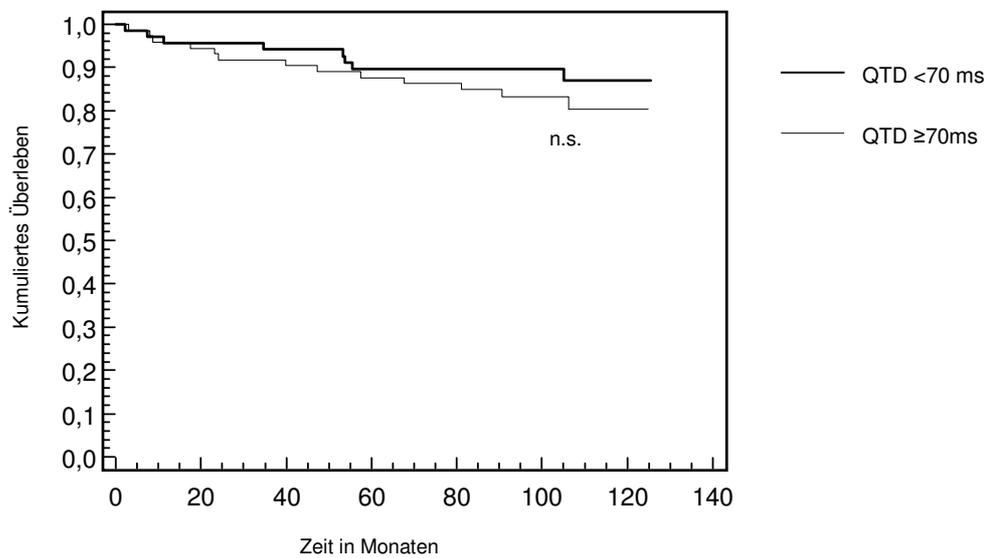
RR: RR-Intervall; p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

Abbildung 22. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Parameter QT-Dispersion im Aufnahme-EKG.

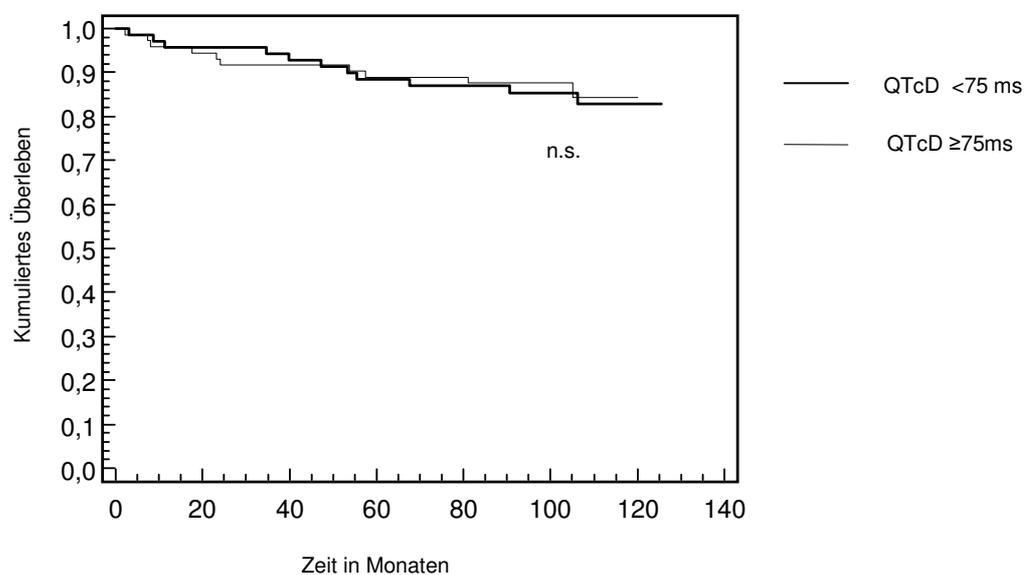


QTD: QT-Dispersion; p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

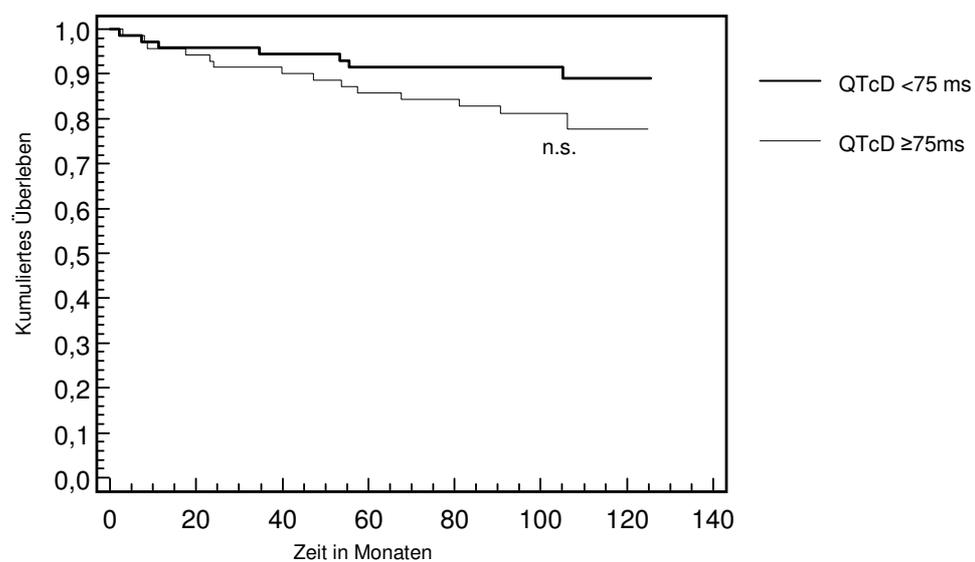
Abbildung 23. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Parameter QT-Dispersion im Entlassungs-EKG.



QTD: QT-Dispersion; p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

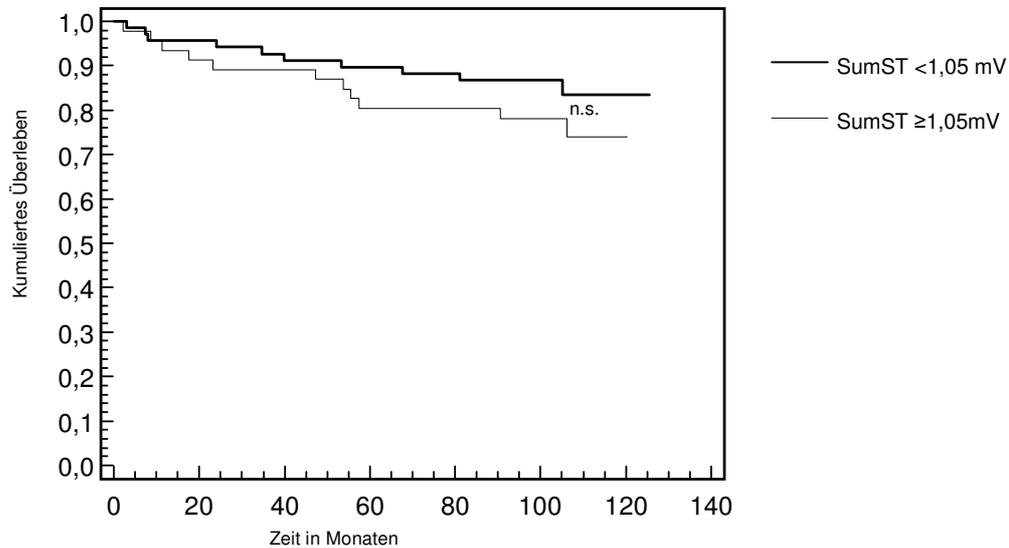
Abbildung 24. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Parameter QTc-Dispersion im Aufnahme-EKG.

QTcD: korrigierte QT-Dispersion; p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

Abbildung 25. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Parameter QTc-Dispersion im Entlassungs-EKG.

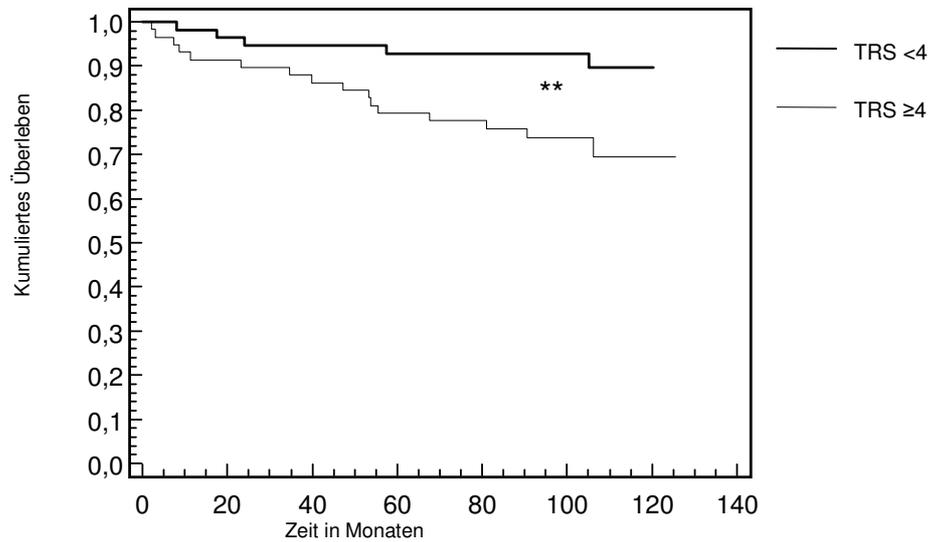
QTcD: korrigierte QT-Dispersion; p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

Abbildung 26. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Parameter Summe der ST-Strecken-Veränderungen im Aufnahme-EKG.



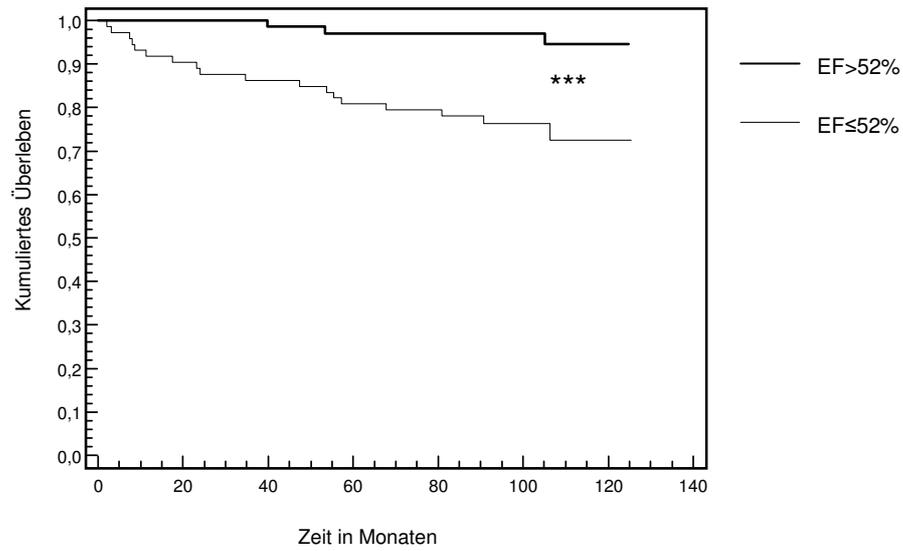
SumST: Summe der ST-Strecken-Veränderungen; p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

Abbildung 27. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Parameter TIMI Risk Score bei stationärer Aufnahme.



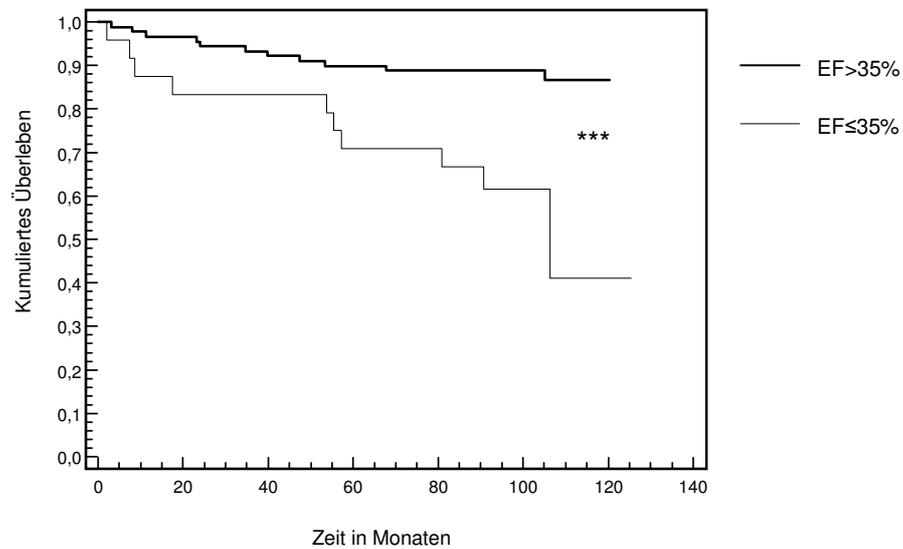
TRS: TIMI Risk Score; p<0,05:*; p<0,01:**; p<0,001:***; n.s.: nicht signifikant.

Abbildung 28. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für den Parameter linksventrikuläre Ejektionsfraktion.



EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; $p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

Abbildung 29. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 35\%$.



EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; $p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

3. Korrelationen der untersuchten Parameter

Die Korrelationen der einzelnen Parameter untereinander gibt Tabelle 8 wieder. Angegeben werden jeweils der Pearson-Korrelationskoeffizient und der dazugehörige p-Wert beziehungsweise das entsprechende Signifikanzniveau.

Sowohl das bei Krankenhausaufnahme als auch das bei Krankenhausentlassung gemessene RR-Intervall korrelieren positiv mit der linksventrikulären Pumpfunktion ($p < 0,05$, bzw. $p < 0,001$, Tabelle 8) und negativ mit dem TRS ($p < 0,01$, bzw. $p < 0,01$, Tabelle 8).

Die bei Krankenhausaufnahme gemessene SumST und der TRS korrelieren positiv mit der enzymatisch gemessenen Infarktgröße (maximale Kreatinkinase-Ck max) beziehungsweise negativ mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Tabelle 8).

Nicht der Tabelle zu entnehmen ist eine signifikant negative Korrelation zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der initialen SumST bei Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß unabhängig vom Überlebensstatus (Pearson-Korrelationskoeffizient: $-0,266$, $p = 0,026$). Patienten mit wiedereröffnetem Infarktgefäß wiesen diese Korrelation nicht auf (Pearson-Korrelationskoeffizient: $0,191$, $p = \text{n.s.}$).

Der TRS ist zudem hoch signifikant negativ mit der linksventrikulären Pumpfunktion korreliert ($p < 0,001$, Tabelle 8). Das heisst, eine schlechte linksventrikuläre Funktion ist mit einem hohen TRS assoziiert (siehe auch Abschnitt H).

Die Ck max korrelierte positiv mit dem TRS ($p < 0,001$, Tabelle 8) und negativ mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem RR-Intervall bei stationärer Entlassung und dem QT-Intervall bei Krankenhausaufnahme ($p < 0,001$, Tabelle 8). Der Body Mass Index (BMI) korreliert invers mit dem QT-Intervall bei Krankenhausaufnahme und dem RR-Intervall bei Krankenhausentlassung (Tabelle 8) sowie positiv mit der Ck max (Tabelle 8).

Alle weiteren signifikanten Korrelationen sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8. Korrelationskoeffizienten nach Pearson mit Signifikanzniveaus der untersuchten Parameter. #§

	RR1	RR2	QTD1	QTcD1	QTD2	QTcD2	SumST	TRS	EF	QTInt1	QTcInt1	QTInt2	QTcInt2	BMI	Alter	Ck max
RR1	1	0,385 0,000	0,149 n.s.	-0,071 n.s.	0,040 n.s.	-0,020 n.s.	-0,161 n.s.	-0,305 0,001	0,241 0,010	0,758 0,000	-0,273 0,003	0,144 n.s.	-0,262 0,005	-0,163 n.s.	0,018 n.s.	-0,088 n.s.
RR2	0,385 0,000	1	-0,074 n.s.	-0,162 n.s.	0,170 n.s.	-0,033 n.s.	-0,158 n.s.	-0,258 0,006	0,422 0,000	0,222 0,017	-0,208 0,026	0,772 0,000	-0,115 n.s.	-0,257 0,006	-0,011 n.s.	-0,340 0,000
QT D1	0,149 n.s.	-0,074 n.s.	1	0,971 0,000	0,314 0,001	0,328 0,000	-0,074 n.s.	-0,122 n.s.	-0,120 n.s.	0,434 0,000	0,455 0,000	0,107 n.s.	0,279 0,003	-0,178 n.s.	0,162 n.s.	-0,052 n.s.
QTc D1	-0,071 n.s.	-0,162 n.s.	0,971 0,000	1	0,302 0,001	0,331 0,000	-0,036 n.s.	-0,061 n.s.	-0,183 n.s.	0,254 0,006	0,502 0,000	0,066 n.s.	0,329 0,000	-0,154 n.s.	0,147 n.s.	-0,030 n.s.
QT D2	0,040 n.s.	0,170 n.s.	0,314 0,001	0,302 0,001	1	0,975 0,000	-0,026 n.s.	-0,210 0,025	-0,062 n.s.	0,291 0,002	0,349 0,000	0,360 0,000	-0,338 0,000	-0,150 n.s.	0,155 n.s.	-0,130 n.s.
QTc D2	-0,020 n.s.	-0,033 n.s.	0,328 0,000	0,331 0,000	0,975 0,000	1	0,008 n.s.	-0,165 n.s.	-0,150 n.s.	0,262 0,005	0,393 0,000	0,199 0,034	0,357 0,000	-0,099 n.s.	0,158 n.s.	-0,072 n.s.
Sum ST	-0,161 n.s.	-0,158 n.s.	-0,074 n.s.	-0,036 n.s.	-0,026 n.s.	0,008 n.s.	1	0,199 0,034	-0,155 n.s.	-0,126 n.s.	0,039 n.s.	-0,125 n.s.	0,005 n.s.	-0,117 n.s.	-0,050 n.s.	0,420 0,000
TRS	-0,305 0,001	-0,258 0,006	-0,122 n.s.	-0,061 n.s.	-0,210 0,025	-0,165 n.s.	0,199 0,034	1	-0,431 0,000	-0,275 0,003	0,057 n.s.	-0,139 n.s.	0,139 n.s.	0,022 n.s.	0,120 n.s.	0,350 0,000
EF	0,241 0,010	0,422 0,000	-0,120 n.s.	-0,183 n.s.	-0,062 n.s.	-0,150 n.s.	-0,155 n.s.	-0,431 0,000	1	0,113 n.s.	-0,191 0,043	0,201 0,033	-0,246 0,009	0,064 n.s.	-0,011 n.s.	-0,373 0,000
QT Int1	0,758 0,000	0,222 0,017	0,434 0,000	0,254 0,006	0,291 0,002	0,262 0,005	-0,126 n.s.	-0,275 0,003	0,113 n.s.	1	0,409 0,000	0,235 0,012	0,086 n.s.	-0,189 0,046	0,194 0,039	-0,079 n.s.
QTc Int1	-0,273 0,003	-0,208 0,026	0,455 0,000	0,502 0,000	0,349 0,000	0,393 0,000	0,039 n.s.	0,057 n.s.	-0,191 0,043	0,409 0,000	1	0,150 n.s.	0,502 0,000	-0,065 n.s.	0,236 0,012	0,002 n.s.
QT Int2	0,144 n.s.	0,772 0,000	0,107 n.s.	0,066 n.s.	0,360 0,000	0,199 0,034	-0,125 n.s.	-0,139 n.s.	0,201 0,033	0,235 0,012	0,150 n.s.	1	0,539 0,000	-0,201 0,034	0,076 n.s.	-0,335 0,000
QTc Int2	-0,262 0,005	-0,115 n.s.	0,279 0,003	0,329 0,000	-0,338 0,000	0,357 0,000	0,005 n.s.	0,139 n.s.	-0,246 0,009	0,086 n.s.	0,502 0,000	0,539 0,000	1	0,010 n.s.	0,131 n.s.	-0,075 n.s.
BMI	-0,163 n.s.	-0,257 0,006	-0,178 n.s.	-0,154 n.s.	-0,150 n.s.	-0,099 n.s.	-0,117 n.s.	0,022 n.s.	0,064 n.s.	-0,189 0,046	-0,065 n.s.	-0,201 0,034	0,010 n.s.	1	0,020 n.s.	0,192 0,042
Alter	0,018 n.s.	-0,011 n.s.	0,162 n.s.	0,147 n.s.	0,155 n.s.	0,158 n.s.	-0,050 n.s.	0,120 n.s.	-0,011 n.s.	0,194 0,039	0,236 0,012	0,076 n.s.	0,131 n.s.	0,020 n.s.	1	-0,106 n.s.
Ck max	-0,088 n.s.	-0,340 0,000	-0,052 n.s.	-0,030 n.s.	-0,130 n.s.	-0,072 n.s.	0,420 0,000	0,350 0,000	-0,373 0,000	-0,079 n.s.	0,002 n.s.	-0,335 0,000	-0,075 n.s.	0,192 0,042	-0,106 n.s.	1

Angabe des Pearson-Korrelationskoeffizienten oben, darunter der p-Wert; § in die Untersuchung der Korrelationen der untersuchten Parameter wurden die Messwerte aller STEMI-Patienten (114/141) einbezogen.

1 entspricht Krankenhausaufnahme; 2 entspricht Krankenhausentlassung; RR1: RR-Intervall 1; RR2: RR-Intervall 2; QTD1: QT-Dispersion 1; QTcD1: QTc-Dispersion 1; QTD2: QT-Dispersion 2; QTcD2: QTc-Dispersion 2; SumST: Summe der ST-Strecken-Veränderungen; TRS: TIMI Risk Score; EF: linksventrikuläre Pumpfunktion; QTInt1: QT-Intervall 1; QTcInt1: QTc-Intervall 1; QTInt2: QT-Intervall 2; QTcInt2: QTc-Intervall 2; BMI: Body Mass Index; Ck max: Kreatinkinase-Maximum; n.s.: nicht signifikant.

G. Regressionsanalyse

In einer univariaten logistischen Regressionsanalyse wurden aus den Parametern RR-Intervall bei Krankenhausaufnahme und -entlassung, QT-Dispersion bei Krankenhausaufnahme und -entlassung, korrigierte QT-Dispersion bei stationärer Aufnahme und Entlassung, SumST, TRS, vorheriger Myokardinfarkt, linksventrikuläre Pumpfunktion, Betablockertherapie bei Entlassung, Diabetes mellitus, Alter, Ck max, Vorderwandinfarkt, Thrombolysetherapie und offenes Infarktgefäß diejenigen Variablen identifiziert, die einen Einfluss auf die Gesamtmortalität haben.

Diese wurden in die multivariate Regressionsanalyse (Tabelle 9) eingeschlossen. Als unabhängige Prädiktoren ließen sich nur das Alter ($p < 0,001$) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($p < 0,001$) identifizieren (Tabelle 9).

Patienten mit einem TRS ≥ 4 haben ein relatives Risiko von 1,27, d.h. ein 27% höheres Risiko zu versterben als Patienten mit einem TRS < 4 (Tabelle 9). Die Odds Ratio (OR) von 4,1 für das RR-Intervall bei Entlassung bedeutet, dass Patienten mit einem RR-Intervall ≤ 860 ms eine 4,1fache Wahrscheinlichkeit haben, zu versterben.

Tabelle 9. Multivariate logistische Regression für die Gesamtmortalität mit relativem Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und jeweiligen Konfidenzintervallen (CI).

	R	Wald	P	RR (95% CI)	OR (95% CI)
vorheriger MI	0,0975		n.s.	1,40 (0,96-2,04)	3,7 (1,2-11,2)
RR2	0,0134		n.s.	1,27 (1,06-1,52)	4,1 (1,4-12,0)
EF	0,3181	12,98	0,0000	1,27 (1,06-1,52)	4,1 (1,4-12,0)
TRS	0,0000		n.s.	1,26 (1,05-1,50)	3,9 (1,3-11,5)
Alter	-0,2747	10,19	0,0002	1,21 (1,02-1,45)	3,0 (1,1-8,5)
Ck max	0,0000		n.s.	1,07 (0,90-1,27)	1,4 (0,6-3,7)
BetaBlocker	0,0000		n.s.	0,80 (0,63-1,00)	0,3 (0,1-0,9)

Cut-Off Werte siehe Tabelle 6; eingeschlossen wurden Parameter, die in der univariaten logistischen Regression als mögliche unabhängige Prädiktoren der Mortalität identifiziert wurden.

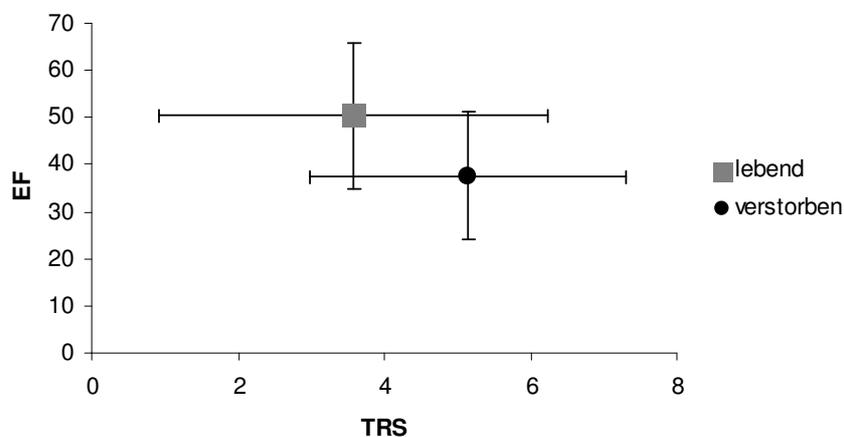
R: Korrelationskoeffizient der logistischen Regressionsanalyse; Wald: Waldstatistik; RR: relatives Risiko; OR: Odds ratio.

vorheriger MI: vorheriger Myokardinfarkt; RR2: RR-Intervall bei Entlassung; EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Ck max: Kreatinkinase-Maximum; Betablocker: Betablockertherapie bei Entlassung; n.s.: nicht signifikant.

H. Zusammenhang zwischen TIMI Risk Score und linksventrikulärer Pumpfunktion

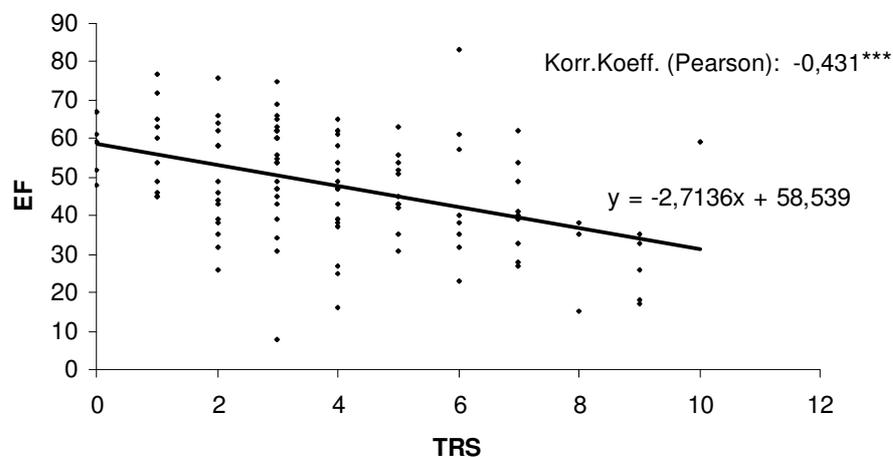
Verstorbene Patienten wiesen neben einem durchschnittlich hohen TRS gleichzeitig eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf. Dahingegen hatten die überlebenden Patienten sowohl einen niedrigeren TRS als auch eine bessere linksventrikuläre Pumpfunktion (Abbildung 30a). Die hoch signifikante Korrelation zwischen TRS und linksventrikulärer Ejektionsfraktion veranschaulicht Abbildung 30b.

Abbildung 30a. Zusammenhang zwischen EF und TRS hinsichtlich des Überlebensstatus.



TRS: TIMI Risk Score; EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Dargestellt sind Mittelwerte mit den jeweiligen Standardabweichungen.

Abbildung 30b. Korrelation zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion und TIMI Risk Score.

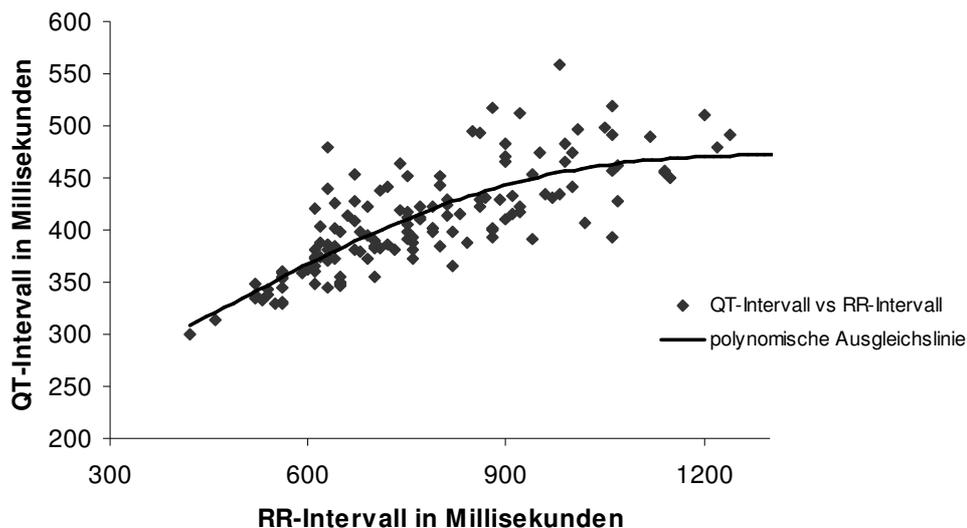


TRS: TIMI Risk Score; EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Dargestellt sind linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Y) über dem TIMI Risk Score (x) mit Angabe der Ausgleichsgeraden, sowie dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson; $p < 0,05$:*; $p < 0,01$:**; $p < 0,001$:***; n.s.: nicht signifikant.

I. Zusammenhänge zwischen QT-Intervall, QT-Dispersion, QTc-Dispersion und RR-Intervall

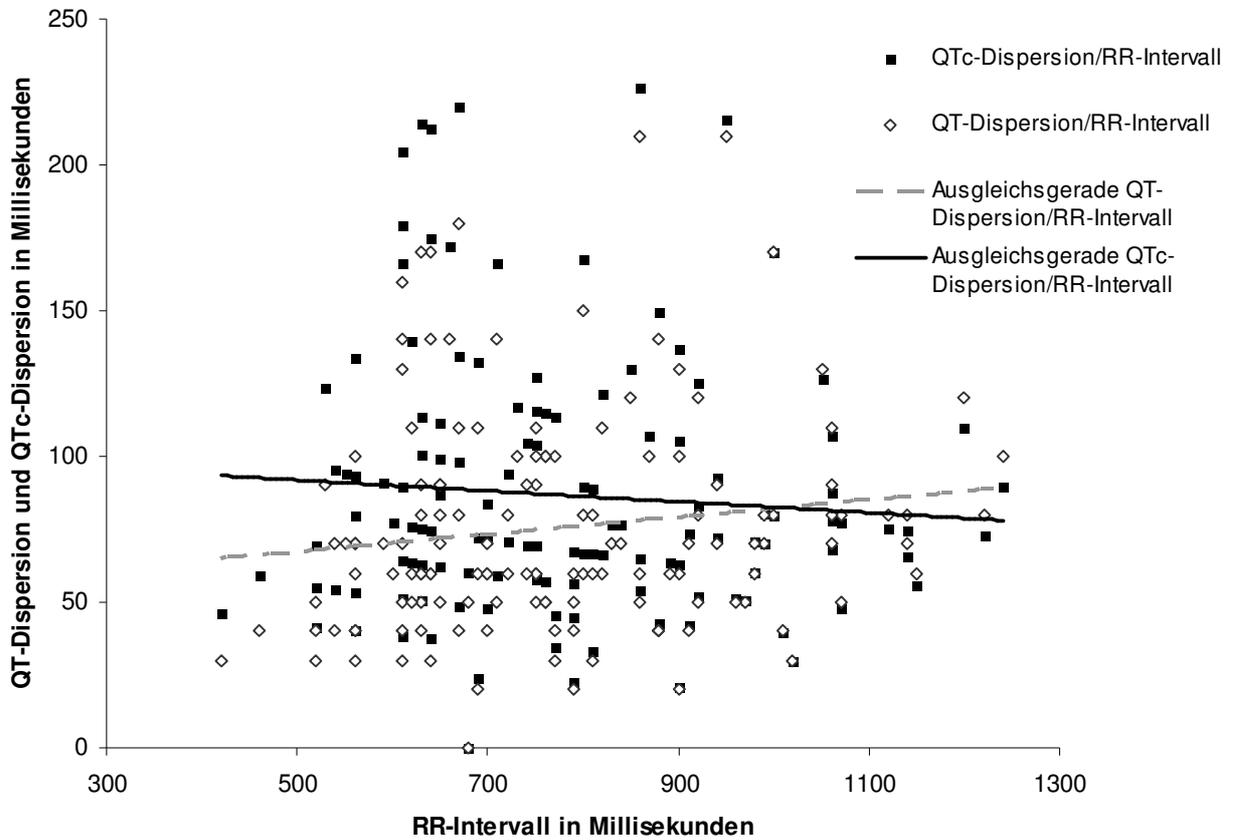
Abbildung 31 belegt die Abhängigkeit des QT-Intervalls vom RR-Intervall.

Abbildung 31. Bei Krankenhausaufnahme gemessenes QT-Intervall in Abhängigkeit des RR-Intervalls.



Der Einfluss des RR-Intervalls auf die QT-Dispersion bei der Anwendung der Bazett-Formel ($QTc\text{-Dispersion} = QT\text{-Dispersion} / \sqrt{RR\text{-Intervall}}$) wird in Abbildung 32 anhand der in dieser Arbeit gemessenen Daten veranschaulicht. Bei Patienten mit einem $RR\text{-Intervall} \leq 1$ Sekunde kommt es zu einer Verlängerung der resultierenden korrigierten QT-Dispersion, so dass die zugehörigen korrigierten QT-Dispersionsergebnisse (schwarzes Quadrat) über den Ausgangswerten der QT-Dispersion (transparente Raute) zur Abbildung kommen. Dagegen führt ein $RR\text{-Intervall} \geq 1$ Sekunde zu einer Verkürzung der korrigierten QT-Dispersion gegenüber der zu Grunde liegenden QT-Dispersion. Dies wird insbesondere durch die beiden Ausgleichsgeraden deutlich, die ihren Schnittpunkt bei einem RR-Intervall von 1 Sekunde aufweisen (Abbildung 32).

Abbildung 32. Veränderung der bei Krankenhausaufnahme gemessenen QT-Dispersion durch Korrektur um das RR-Intervall (Formel nach Bazett: $QTc\text{-Dispersion} = QT\text{-Dispersion} / \sqrt{RR\text{-Intervall}}$).



Eine lange QT-Dispersion ist mit einer verlängerten, in Form des QT-Intervalls gemessenen Repolarisationsdauer assoziiert (Abbildung 33).

Abbildung 33. Bei Krankenhausaufnahme gemessene QT-Dispersion in Abhängigkeit des QT-Intervalls.

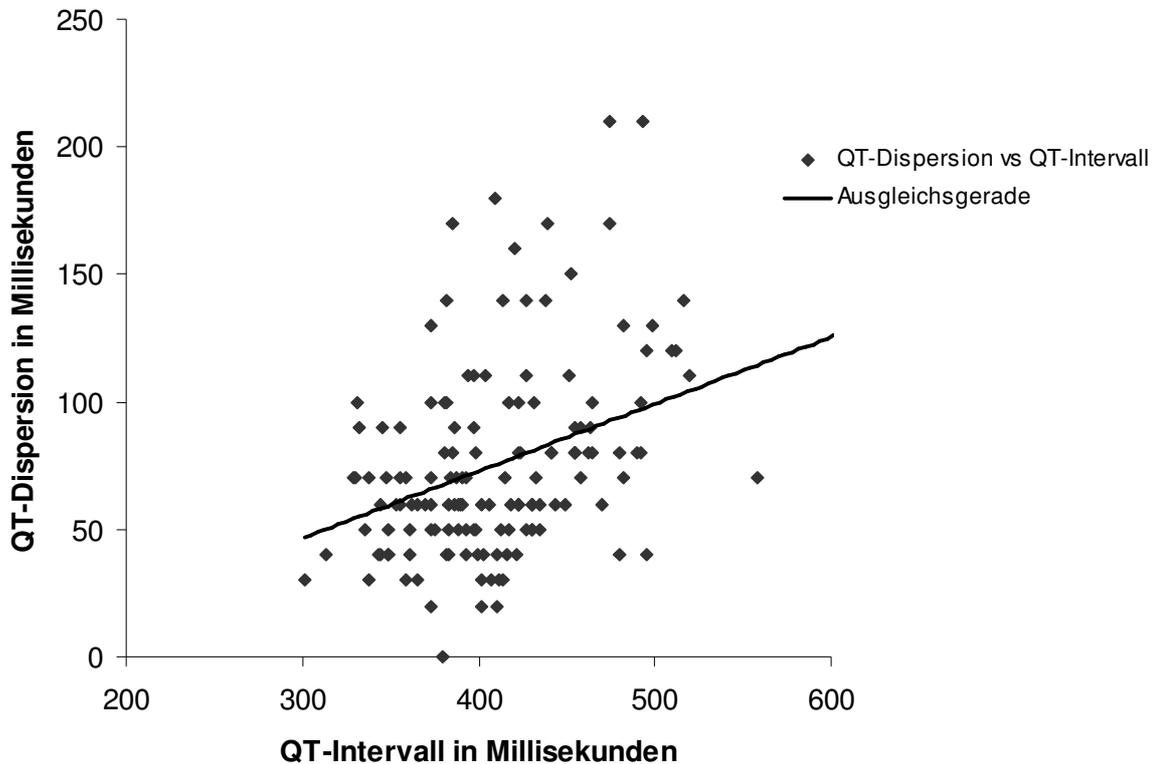


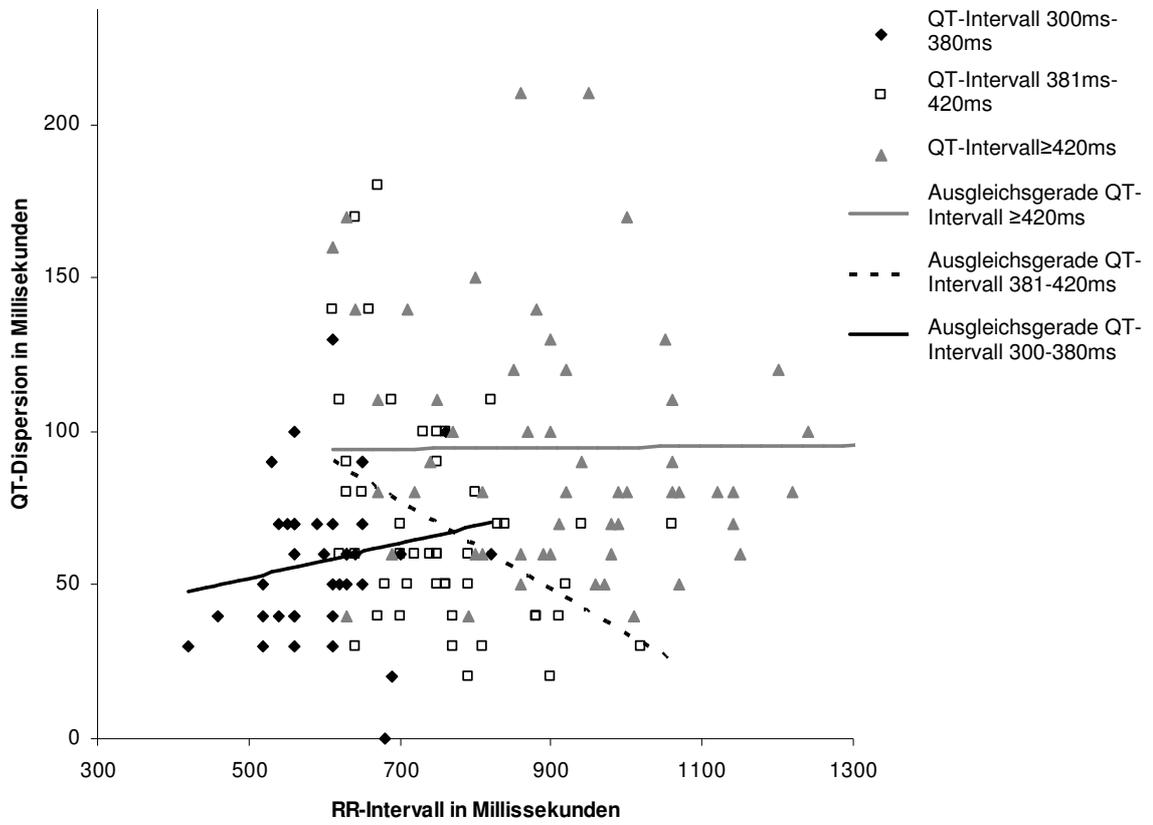
Abbildung 34 zeigt die Kategorisierung der QT-Dispersion durch die zu Grunde liegenden QT-Intervalle in etwa drei gleich große Gruppen. Die Entwicklung der QT-Dispersion in Abhängigkeit des RR-Intervalls ist unterschiedlich.

Bei zu Grunde liegenden QT-Intervallen von 300 bis 380ms lässt sich eine Zunahme der QT-Dispersion linear zum RR-Intervall beobachten.

Zwischen 381 und 420ms weist die QT-Dispersion für QT-Intervalle eine andere Entwicklung auf. In diesem Bereich kommt es zu einer RR-Intervall abhängigen Verkürzung der QT-Dispersion.

Bei Patienten mit einem QT-Intervall ≥ 421 ms verändert sich die durchschnittliche QT-Dispersion in Abhängigkeit des RR-Intervalls dagegen nicht.

Abbildung 34. QT-Dispersion bei Krankenhausaufnahme in Abhängigkeit zum RR-Intervall nach Kategorisierung des QT-Intervalls.



IV. Diskussion

A. Wesentliche Ergebnisse und Vergleiche zu vorangegangenen Studien

Der TRS für Patienten mit STEMI ist nicht nur ein Prädiktor der 30-Tage-Mortalität (Morrow et al., 2000), sondern eignet sich auch an einem Patientenkollektiv mit niedrigem Mortalitätsrisiko (d.h. Patienten, welche die ersten 10 Tage nach Myokardinfarkt überlebten) für die Vorhersage der Langzeitmortalität. Der am Patientenbett erhobene, im Wesentlichen aus anamnestischen Daten bestehende TRS, korreliert hoch signifikant mit der im Verlauf des stationären Aufenthaltes bestimmten linksventrikulären Pumpfunktion. Dieses könnte auf die Integration der Killip-Klassifikation in den TRS zurückgeführt werden, da diejenigen Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion im akuten Myokardinfarkt eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Linksherzdekompensation aufweisen (Neskovic et al., 1999; Boersma et al., 2003). Eine Kombination beider Parameter führt jedoch nicht zu einer Verbesserung der statistischen Güte.

Diese Studie weist zudem nach, dass das bei Krankenhausaufnahme aus dem EKG gemessene RR-Intervall keinen prädiktiven Wert hinsichtlich der Langzeitgesamtmortalität hat. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen vorangegangener Studien (Tabelle 10).

Dagegen lässt sich für das aus dem Entlassungs-EKG gemessene RR-Intervall in der vorliegenden Studie ein prädiktiver Wert feststellen, auch wenn das RR-Intervall nach Durchführung einer Regressionsanalyse keinen von der linksventrikulären Ejektionsfraktion unabhängigen Parameter darstellte (Tabelle 9). Im Verlauf des stationären Aufenthaltes ging eine fehlende Erholung des RR-Intervalls mit einer erhöhten Langzeitmortalität einher.

Für die QT-Dispersion und die korrigierte QT-Dispersion besteht an einem Niedrigrisikopatientenkollektiv nach Myokardinfarkt weder bei Krankenhausaufnahme noch bei Entlassung ein prädiktiver Wert. Die Berechnung der korrigierten QT-Dispersion ist auf Grund einer fehlenden Herzfrequenzabhängigkeit der QT-Dispersion nicht sinnvoll.

Die statische Berechnung der SumST hat im Gegensatz zur dynamischen Messung der Rückbildung der ST-Strecken-Veränderungen (ST-Resolution,

Schröder et al., 1994) keinen prädiktiven Wert hinsichtlich der Gesamtmortalität bei einem Patientenkollektiv, welches mittels Thrombolysetherapie behandelt wurde.

Im Gegensatz zu früheren Studien wurden in dieser Studie RR-Intervall, QT-Dispersion und korrigierte QT-Dispersion sowohl bei Krankenhausaufnahme als auch bei Krankenhausentlassung gemessen. Dabei wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Betablockertherapie der Patienten berücksichtigt. Außerdem wurde bei über 98% (139/141) der Patienten der Koronarstatus erfasst und der Infarktgefäßstatus erhoben. Mit 61% der Patienten wurde im Vergleich mit vorangegangenen Studien ein hoher Anteil der Patienten mit einer Thrombolysetherapie behandelt (Tabelle 10). Der Nachbeobachtungszeitraum dieser Studie von ca. 8 Jahren wurde von keiner der mit der vorliegenden Studie verglichenen Arbeiten erreicht (Tabelle 10).

Tabelle 10. Studien an Postinfarkt-kollektiven im Vergleich zur vorliegenden Studie.

Studie	n	Alter (Jahre)	Nachverfolgung	Parameter	Messwert	Zeitpunkt der Messung	EF (%)	Lyse/PCI (%)	Beta-block. (%)	Mortalität	Multi-/Unizent.	Ergebnisse
Abildstrom (2003)	366	66 (44-85)	44 Mon.	RR	837 (616-1085)ms	Zwischen Tag 1-6 (LZ-EKG)	- (WMI: 1,6 (0,9-2,0))	38,6%	64%	12,5% (1 Jahr) 22,6 (3 Jahre)	M	Prognostische Funktion der HRV ist in HF enthalten
Bonnemeier (2001)	97	59,4	12 Mon.	QT Int QTcInt RR	379ms 420ms 807ms	LZ-EKG von Tag 1 bis 2	55%	100% (PTCA)	90,8%	4,1% (1 Jahr)	U	QT-Intervall verkürzt sich nach erfolgreicher Reperfusion
Copie (1996)	579	53,8	24 Mon.	RR HRV	837ms	Tag 7 (LZ-EKG)	49%	54,3%	39,8%	9,3% (2 Jahre)	U	HF aus LZ-EKG vor Entlassung ist ein guter Prädiktor der Mortalität
de Lemos (2000)	444	57,5±10,4	30 T.	ST Res	n.a.	Aufnahme	n.a.	100,0%	n.a.	3,2% (30 Tage)	M	Vollständige ST Res ist mit hoher Wahrscheinlichkeit eines guten TIMI Flusses des Infarktgefäßes assoziiert
Disegni (1995)	1044	64,1	12 Mon.	RR	759ms	Aufnahme	n.a.	0,0%	19%	9,9% (Kr.haus) 17,4% (1 Jahr)	M	HF ist unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres -Mortalität
EMIAT (1997)	1486	60,8 (±9,3)	21 Mon.	RR	814ms	Tag 1	29,9 (±9,3)%	59,6%	44,30%	13,8% (21 Monate)	M	Amiodarongabe nach AMI bei Patienten mit niedriger EF beeinflusst Gesamtmortalität nicht
Enar (2001)	96	54,9	kein	QTD QTcD	Aufn.: 73/85ms; 24h: 78/90ms; 10 Tage: 55/64ms	Aufnahme, nach 24h und 10 Tagen	n.a.	100,0%	n.a.	n.a.	U	Auftreten von NSVT ist assoziiert mit höherer QTD und QTcD

QTD: QT-Dispersion; QTcD: korrigierte QT-Dispersion; QT Int: QT-Intervall; QTc Int: korrigiertes QT-Intervall; ST Res: ST-Resolution; SumST: Summe der ST-Strecken-Veränderungen; TRS: TIMI Risk Score; EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RR: RR-Intervall; HF: Herzfrequenz; PCI: Perkutane Koronarintervention; NSVT: Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie; M: Multizentrisch; U: Unizentrisch.

Disegni et al., 1995; Copie et al., 1996; Julian et al., 1997; de Lemos et al., 2000; Bonnemeier et al., 2001; Enar et al., 2001; Abildstrom et al., 2003.

Tabelle 10. Studien an Postinfarktkollektiven im Vergleich zur vorliegenden Studie (Fortsetzung).

Studie	n	Alter (Jahre)	Nachverfolgung	Parameter	Messwert	Zeitpkt. der Messung	EF (%)	Lyse/PCI (%)	Beta-block. (%)	Mortalität	Multi/Unizent.	Ergebnisse
Endoh (1999)	100	60±11	29±8 Mon.	QTD QTcD RR	65ms 68ms 921ms	15±9 Tage	49%	45,0%	9,0%	9% (29 Monate)	U	In Erholungsphase gemessene QTcD ist zur Vorhersage von Arrhythmien ungeeignet
Extramanía (1999)	53	61,6	kein	QT Int QTc Int RR	n.a. 461ms 911ms	LZ-EKG in Spätphase (>3 Monate) nach Infarkt	41,40%	n.a.	n.a.	n.a.	U	QT Intervall ist RR-Intervall abhängig und ein Risikoparameter für das Auftreten von VTs
Glancy (1995)	326	67,4	49 Mon.	QTD QTcD QT Int QTcInt	94ms 111ms 412ms 477ms	2 bis 3 (bei 41,4% zusätzlich nach 113 Tagen spätes EKG)	n.a.	47,2%	n.a.	50% Verstorbene, 50% Lebende (matched)	U	QTD ist kein geeigneter Mortalitätsprädiktor nach AMI; im zweiten EKG könnte ein prädiktiver Wert bestehen
Hjalmeron (1990)	1807	63±12	12 Mon.	RR	n.a.	1 und Entlassung	48 (±1)%; n=846 (46,8%)	0,0%	38±2	15-48% (1Jahr)	M	Mortalität ist mit erhöhter Aufnahme-HF (> 90/min) assoziiert
Huikuri (2003)	675	61,8	43±15 Mon.	QTD	75 ms	5 bis 12	45,3	46,8%	97,0%	8,74% (43 Monate)	U	In Betabl.kollektiv sind nur noch EF, Signal verstärktes EKG und NSVT als Risikopräd. geeignet
Inoue (1979)	27	66	keine	SumST	2,32mV	EKG mit maximaler Ausprägung	n.a.	0,0%	n.a.	n.a.	U	Maximale SumST korreliert mit enzymatischer Infarktgröße
Kurusu (2004)	320	61	15±5 T.	SumST	1,44mV	Aufnahme	59% (15±5 Tage)	5,3% 93,1% (PCI)	n.a.	3,1% (15 Tage)	U	Höhe von SumST ist bei Patienten ohne spontane Reperfusion mit reduzierter EF assoziiert
La Rovere (ATRAMI) (1998)	1284	57(±10)	21 (±8) Mon.	BRS	n.a.	n.a.	49 (±1)%	63,0%	20% (bei 5,1 % Messung)	21 g (21 Monate)	M	BRS ist von EF unabhängiger Prädiktor der Mortalität nach AMI

QTD: QT-Dispersion; QTcD: korrigierte QT-Dispersion; QT Int: QT-Intervall; QTc Int: korrigiertes QT-Intervall; SumST: Summe der ST-Strecken-Veränderungen; TRS: TIMI Risk Score; EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RR: RR-Intervall; HF: Herzfrequenz; PCI: Perkutane Koronarintervention; BRS: Baroreflexsensitivität; NSVT: Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie; M: Multizentrisch; U: Unizentrisch. Inoue et al., 1979; Hjalmeron et al., 1990; Glancy et al., 1995; La Rovere et al., 1998; Endoh et al. 1999; Extramanía et al. 1999; Huikuri et al., 2003; Kurusu et al., 2004.

Tabelle 10. Studien an Postinfarkt-kollektiven im Vergleich zur vorliegenden Studie (Fortsetzung).

Studie	n	Alter (Jahre)	Nach- ver- Para- folgung- meter	Mess- wert	Zeitpkt. der Messung	EF (%)	Lyse/ PCI (%)	Beta- block. (%)	Morta- lität	Multi- /Uni- zent.	Ergebnisse	
Lee (1995)	41021	62(52-70)	30 T.	RR	811ms	1	n.a.	100%	n.a.	7% (30 Tage)	M	HF bei Aufnahme zeigt einen U-förmigen Zusammenhang mit der Mortalität
Moreno (1994)	244	57±10	kein	QTD QTcD	64ms 72ms	9±5 Tage	n.a.	100%	n.a.	n.a.	M	Ausprägung von QTD und QTcD sind abhängig vom Reperfusionserfolg
Morrow (2000)	14114	62	30 T.	RR TRS	811ms 3 (Median)	Aufnahme	n.a.	100%	n.a.	6,7% (Kr.haus)	M	TRS ist ein einfach zu erhebender Prädiktor der 30-Tage- und 1-Jahresmortalität.
Morrow (2001)	84029	69	Krankenhausmortalität	RR TRS	698ms 4 (Median)	Aufnahme	n.a.	28,5% 18,3% (PCA)	n.a.	12,6% (Kr.haus)	M	Bestätigungsstudie für den TRS an einem nicht ausschließlich lysierten Pat.kollektiv
MPIP (1983)	866	57,2 (±8,7)	22 Mon.	RR	855ms	1	46%	0,0%	33%	9% (1 Jahr)	M	Herzfrequenz bei Aufnahme ist kein unabhängiger Prädiktor d. Mortalität
Paventi (1999)	600	kein Durchschnittsalter	kein	QTD QTcD	Tag 1: 71±43/87± 46ms; Tag 3: 67±38/77± 44ms Tag 10: 69±43/77± 43ms	Aufnahme, Tag 3 und Tag 10	n.a.	n.a.	n.a.	ca. 50% Infarktpatienten; ca. 50% Gesunde (matched)	M	QTD ist in Akutphase erhöht und fällt dann ab. Bei Patienten mit Arrhythmie sind QTD und QTcD erhöht
Schröder (1994)	1516	58,1	60 Mon.	SumST ST Res	1,39mV	Aufnahme	56%	50% (Placebo gegen Streptokinase)	n.a.	12,1% (2 Jahre)	M	Patienten mit ST Res >70% haben niedrigeres Mortalitätsrisiko.
Schröder (1995)	1398	61,5	35 T.	SumST ST Res	1,61mV	Aufnahme	n.a.	100%	n.a.	7% (35 Tage)	M	Patienten mit vollständiger ST-Strecken-Resolution haben bessere Überlebensprognose

QTD: QT-Dispersion; QTcD: korrigierte QT-Dispersion; QT Int: QT-Intervall; QTc Int: korrigiertes QT-Intervall; SumST: Summe der ST-Strecken-Veränderungen; TRS: TIMI Risk Score; EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RR: RR-Intervall; HF: Herzfrequenz; PCI: Perkutane Koronarintervention; M: Multizentrisch; U: Unizentrisch; NSVT: Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie.
Moss et al., 1983; Moreno et al., 1994; Schröder et al., 1994; Lee et al., 1995; Schröder et al., 1995; Paventi et al., 1999; Morrow et al., 2000; Morrow et al., 2001.

Tabelle 10. Studien an Postinfarktkollektiven im Vergleich zur vorliegenden Studie (Fortsetzung).

Studie	n	Alter (Jahre)	Nachverfolgung	Parameter	Messwert	Zeitpunkt der Messung	EF (%)	Lyse/PCI (%)	Beta-block. (%)	Mortalität	Multi-/Unizent.	Ergebnisse
Schwartz (1978)	110	54±12	7 Jahre	QTc Int	436±25ms	Mittel aus regelmäßigen (2 Monatigen) EKG-Kontrollen	n.a.	n.a.	n.a.	50,9 (7 Jahre)	M	Studie aus 55 Postinfarktpatienten und 55 Kontrollpatienten ("matched"); bei den Verstorbenen hohe SCD-Rate und verlängertes QTc-Intervall
Singh (2002)	562	67±15	6,3±4,7 Jahre	TRS	5 (Median)	Aufnahme	n.a.	n.a.	n.a.	54% (6,3 Jahre)	U	Vergleich von PREDICT und TRS, Verbesserung des PREDICT Scores unter Einbeziehung der EF
Vorliegende Studie (2005)	141	59 (±9)	94,8 Mon.	RR QT Int QTcInt QTD QTcD SumST TRS	Aufnahme: 790±22ms; 412±23ms; 468±28ms; 76±39ms; 87±44ms; 1,4±1,2mV 3,87±2,34 (4 Median)	Aufnahme und Tag 14	49 (±15)%	61,7% 66%	4,3% (1 Jahr) 5,7% (2 Jahre) 15% (8 Jahre)	U	RR-Intervall bei Entlassung ist von der EF abhängiger Risikostratifikator TRS ist Risikoprädiktor des Langzeitmortalitätsrisikos und korreliert mit EF	
Willems (1990)	721	21-71	keine	SumST	1,99mV	Aufnahme	50,1%	49,2%	n.a.	n.a.	M	Ausmaß der SumST korreliert mit Infarktgröße
Zabel (1998)	280	58±11	32±10 Mon.	QTD QTcD QT Int QTcInt RR	61ms 68ms 407ms 431ms 904ms	Entlassung	47±11	41,0%/12,0%	83,0%	7,5% (32 Mon.)	U	QTD identifiziert nicht die Risikopatienten nach AMI
Zuanetti (1998)	8915	=<70:78,1% >70:19,8%	6 Mon.	RR	Aufnahme: >1000ms: 15,4% <600ms: 9,0%	> 1 und Entlassung	n.a.	100%	25,7%	9,4% (6 Mon.)	M	HF sowohl bei Aufnahme, als auch bei Entlassung als Prädiktor der Mortalität

QTD: QT-Dispersion; QTcD: korrigierte QT-Dispersion; QT Int: QT-Intervall; QTc Int: korrigiertes QT-Intervall; SumST: Summe der ST-Strecken-Veränderungen; TRS: TIMI Risk Score; EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RR: RR-Intervall; HF: Herzfrequenz; PCI: Perkutane Koronarintervention; M: Multizentrisch; U: Unizentrisch; SCD: sudden cardiac death.

Schwartz et al., 1978; Willems et al., 1990; Zabel et al., 1998; Zuanetti et al., 1998; Singh et al., 2002.

B. Vergleiche der Ergebnisse und Messwerte

1. RR-Intervall

1.1 Mittleres RR-Intervall im Vergleich mit vorangegangenen Studien unter Berücksichtigung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Infarktlokalisierung

In dieser retrospektiv durchgeführten Studie ließ sich nur für das vor Entlassung gemessene RR-Intervall ein von der linksventrikulären Ejektionsfraktion nicht unabhängiger prädiktiver Wert hinsichtlich der Gesamtmortalität nachweisen.

In den Studien von Lee et al. (GUSTO-I) und Zuanetti et al. (GISSI-2) wurde dagegen sowohl für das bei Krankenhausaufnahme (Lee und Zuanetti) als auch das bei Krankenhauserlassung (Zuanetti) gemessene RR-Intervall ein prädiktiver Wert hinsichtlich des Mortalitätsrisikos beschrieben (Lee et al., 1995; Zuanetti et al., 1998). Allerdings wurde bei Lee et al. die Pumpfunktion nicht und bei Zuanetti et al. nur in Form einer dichotomisierten Variablen (Ventrikelfunktionsstörungen) berücksichtigt (Lee et al., 1995; Zuanetti et al., 1998). In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Herzfrequenz und einer verschlechterten linksventrikulären Ejektionsfraktion nachgewiesen (Crimm et al., 1984; Perski et al., 1992). Die vorliegende Studie bestimmte bei allen Patienten die linksventrikuläre Pumpfunktion und damit den maßgeblich das RR-Intervall beeinflussenden Faktor.

Abildstrom et al. verwendeten mit dem Wall Motion Index (WMI) einen kategorisierten, vereinfachten Parameter der Pumpfunktion (Abildstrom et al., 2003). Nach Durchführung einer Regressionsanalyse wurden von Abildstrom et al. sowohl WMI als auch RR-Intervall und Alter als unabhängige Prädiktoren der Mortalität identifiziert (Abildstrom et al., 2003).

Hjalmeron et al. bestimmten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lediglich bei 46,8% der Patienten (Hjalmeron et al., 1990). Hjalmeron et al. schlossen ebenso wie Copie et al. die Herzfrequenz oder das RR-Intervall im Gegensatz zur vorliegenden Studie nicht in eine Regressionsanalyse mit ein, um eine Unabhängigkeit des analysierten Parameters Herzfrequenz von der Ejektionsfraktion zu belegen (Hjalmeron et al., 1990; Copie et al., 1996).

In der vorliegenden Arbeit wird sowohl durch die Korrelations- und Regressionsanalyse als auch durch Untergruppenanalysen die Abhängigkeit des RR-Intervalls von der linksventrikulären Ejektionsfraktion gezeigt. Die in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten hatten unabhängig von der Infarktlokalisierung eine gegenüber den Überlebenden signifikant schlechtere linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Wobei dieser Aspekt besonders bei Patienten mit Vorderwandinfarkt, die in der Nachverfolgung verstarben, auffiel.

Pathophysiologisch wird vermutet, dass eine verschlechterte Pumpfunktion über einen direkten mechanischen Effekt kompensatorisch zu einer Akzeleration der Herzfrequenz, also zu einer Verkürzung des RR-Intervalls führt (Crimm et al., 1984). Außerdem bewirkt bei Patienten mit schlechter Pumpfunktion eine erhöhte Katecholaminausschüttung auf humoralem Wege einen Herzfrequenzanstieg und damit eine RR-Intervall-Verkürzung (Antmann und Braunwald, 2004).

Insgesamt ist ein bei Krankenhausentlassung verkürztes RR-Intervall mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei Patienten mit AMI assoziiert. Jedoch ist das RR-Intervall nicht unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion. Damit lassen sich die Aussagen der Studien von Copie et al., Zuanetti et al. und Abildstrom et al. einschränken. Diese beschrieben das vor Krankenhausentlassung gemessene RR-Intervall als unabhängigen oder der linksventrikulären Ejektionsfraktion gleichgestellten Prädiktor, ohne die Unabhängigkeit des Parameters von der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch eine Regressionsanalyse zu belegen (Copie et al., 1995; Zuanetti et al., 1998; Abildstrom et al., 2003).

Das bei Krankenhausaufnahme gemessene RR-Intervall hat bei Patienten, die die subakute Phase des AMI überlebt haben, keinen prädiktiven Wert hinsichtlich der Langzeitgesamtmortalität. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Resultaten der Multicenter Postinfarction Study Group. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte die bei stationärer Aufnahme bei nicht thrombolysierten Patienten gemessene und dann dichotomisierte Herzfrequenz nicht in das untersuchte Überlebensmodell integriert werden (Moss et al., 1983).

Für die Kurzzeitmortalität (30 Tage bis 1 Jahr) wurde in vorangegangenen Studien ein Einfluss auf das Mortalitätsrisiko nachgewiesen, auch wenn dieser Parameter nicht eindeutig als unabhängig identifiziert wurde (Hjalmeron et al., 1990; Zuanetti et al., 1998). Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv überlebte vollständig die Akutphase des Myokardinfarktes, die

mit einer hohen Mortalität verbunden ist (Priori et al., 2001; van de Werf et al., 2003). Dies ist ein entscheidender Aspekt, der erklären könnte, warum in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hjalmeron et al. und Zuanetti et al. das Aufnahme-RR-Intervall keinen Mortalitätsprädiktor darstellt.

1.2 Einfluss des Infarktgefäßstatus auf das RR-Intervall

Therapeutisches Ziel in der Behandlung eines akuten Myokardinfarktes ist die rasche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, um den ischämieinduzierten myokardialen Schaden so gering wie möglich zu halten (Braunwald 1993; Boersma et al., 2003; van de Werf et al., 2003).

In der vorliegenden Studie konnte bei den überlebenden Patienten mit offenem Infarktgefäß eine signifikante Zunahme des mittleren RR-Intervalls im Entlassungs-EKG gegenüber dem Aufnahme-EKG beobachtet werden. Die während der Nachverfolgung verstorbenen Patienten mit offenem Infarktgefäß zeigten im Vergleich zu den überlebenden Patienten eine fehlende Erholung des RR-Intervalls bei Krankenhausentlassung sowie ein signifikant kürzeres RR-Intervall gegenüber den Überlebenden mit offenem Infarktgefäß.

Gleichzeitig wiesen diese Patienten gegenüber den Überlebenden eine signifikant schlechtere linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf. Außerdem wurden die verstorbenen Patienten seltener auf einen Betablocker eingestellt. Für die Therapie mit Betablockern nach Myokardinfarkt wurde zum einen eine Gesamtmortalität senkende Wirkung nachgewiesen (van de Werf et al., 2003). Zum anderen ist bekannt, dass Betablocker die Herzfrequenz vermindern, also das RR-Intervall verlängern (Gundersen et al., 1986). Folglich ist anzunehmen, dass sich die unterschiedlichen Ergebnisse für die Messung des RR-Intervalls vor allem durch die ventrikuläre Pumpfunktion und die medikamentöse Betablockertherapie erklären lassen und nicht durch den Infarktgefäßstatus.

Zwar ist das Ziel der Akutbehandlung die rasche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, jedoch lässt der in dieser Studie ermittelte Infarktgefäßstatus keinen direkten Rückschluss auf eine erfolgreiche Akuttherapie und damit eine verbesserte Prognose zu.

1.3 RR-Intervall im Verlauf des stationären Aufenthaltes unter Berücksichtigung der Betablockertherapie

In der Akutphase des Myokardinfarktes kommt es durch die ischämieinduzierten Schmerzen und Angstgefühle zu einer Aktivierung des Sympatikonotus, was einen Herzfrequenzanstieg und damit eine RR-Intervall-Verkürzung verursacht (Kent et al., 1973; van de Werf et al., 2003). In der vorliegenden Studie boten bei stationärer Aufnahme alle Patienten ein tendenziell kürzeres RR-Intervall im Vergleich zur Krankenhausentlassung. Dieses wird durch vorhergehende Studienergebnisse bestätigt (Zuanetti et al., 1998; Boersma et al., 2003; van de Werf et al., 2003). Allerdings kam es während des stationären Aufenthaltes nur bei den überlebenden Patienten zu einer signifikanten Erholung des RR-Intervalls. Bei den Verstorbenen erholte sich das RR-Intervall nicht. Die signifikante Verlängerung des RR-Intervalls bei den Überlebenden kann durch eine Verminderung der sympato-adrenergen Aktivierung bedingt sein, welche vor allem durch den Einsatz von Betablockern zu erklären ist.

Für die Initiierung einer Betablockertherapie in der Akutphase des Myokardinfarktes konnte gezeigt werden, dass sie die Infarktgröße eingrenzen und das Auftreten von Rhythmusstörungen verhindern kann (Roberts et al., 1991; Yusuf et al., 1993; Freemantle et al., 1999; Hamm et al., 2004; Antmann und Braunwald, 2004). Zudem wurde bereits nachgewiesen, dass die Gesamtmortalität nach Myokardinfarkt durch eine Betablockertherapie deutlich gesenkt wird (Gottlieb et al., 1998; Hjalmeron et al., 1999; Dargie, 2001; Priori et al., 2001; van de Werf et al., 2003). Dabei wurde sowohl eine Reduktion des plötzlichen Herztodes als auch eine Verminderung des kardialen Pumpversagens bei Herzinsuffizienz beobachtet (Hjalmeron et al., 1999; Priori et al., 2001).

In der vorliegenden Studie wurden 66% der Patienten mit einem Betablocker behandelt. In dem Zeitraum, in dem sich die Myokardinfarkte der untersuchten Patienten ereigneten (1992-1996, Thrombolyseära), war die Betablockertherapie noch kein medikamentöser Standard, so dass der Anteil der mit einem Betablocker behandelten Patienten vergleichsweise hoch lag (Tabelle 10). Die Studien, die einen größeren Anteil von Patienten auf einen Betablocker einstellten, wurden entsprechend später durchgeführt und verfügen über einen bedeutend kürzeren Nachbeobachtungszeitraum (Tabelle 10).

Die Wirksamkeit einer Betablockertherapie auf die Verlängerung des RR-Intervalls wurde bereits 1986 von Gundersen et al. belegt (Gundersen et al., 1986). In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls eine Verlängerung des RR-Intervalls nachgewiesen. Jedoch fand sich diese Verlängerung in der vorliegenden Studie nur bei den überlebenden Patienten mit Betablockertherapie. Die in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten wiesen keine Erholung des RR-Intervalls auf. Dies lässt sich durch die signifikant schlechtere kardiale Pumpfunktion der verstorbenen gegenüber den überlebenden Patienten erklären. Zudem wurden die in der Nachbeobachtung verstorbenen Patienten während des stationären Aufenthaltes seltener auf einen Betablocker eingestellt als die überlebenden Patienten. Dieser Aspekt könnte zu einem auch im Verlauf der Nachbeobachtung erhöhten Sympatikotonus geführt haben und so die fehlende Erholung des RR-Intervalls der verstorbenen Patienten erklären (Priori et al., 2001).

2. QT-Dispersion und korrigierte QT-Dispersion

2.1 Mittlere QT-Dispersion im Vergleich mit vorangegangenen Studien

Für die QT-Dispersion wurde in dieser Studie bei Krankenhausentlassung kein prädiktiver Wert hinsichtlich der Gesamtmortalität beobachtet. Zudem weist die vorliegende Studie erstmals nach, dass auch die unmittelbar bei stationärer Aufnahme bestimmte QT-Dispersion bei Patienten mit Myokardinfarkt keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität hat.

Pathophysiologisch besteht die Vorstellung, dass sich eine räumliche Inhomogenität der ventrikulären Repolarisation in der im Oberflächen-EKG gemessenen QT-Dispersion widerspiegelt (Cowan et al., 1988; Day et al., 1990). Tierexperimentell zeigten Zabel et al., dass ein Zusammenhang zwischen einer inhomogenen Kammerrepolarisation und der im oberflächlichen EKG gemessenen QT-Dispersion besteht (Zabel et al., 1995). Am menschlichen Herzen zeigten Sporton et al. in einer experimentellen Studie an Patienten mit koronarer Herzerkrankung, dass sich durch eine induzierte Ischämie eine signifikante Verlängerung der QT-Dispersion auslösen lässt (Sporton et al., 1997). Mit Hilfe von elektrophysiologischen Untersuchungen beschrieben Lee et al. einen Zusammenhang zwischen der QT-Dispersion und dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien (Lee et al., 1997).

Jedoch ließ sich die QT-Dispersion nach Durchführung einiger klinischer Studien mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen nicht als Risikoprädiktor bei Patienten mit Myokardinfarkt etablieren. Glancy fand in einer retrospektiven Studie keinen prädiktiven Wert für die 3 Tage nach Myokardinfarkt bestimmte QT-Dispersion. Dagegen zeigte ein fehlender Rückgang der QT-Dispersion im Verlaufs-EKG ein erhöhtes Mortalitätsrisiko an (Glancy et al., 1995). Allerdings wurde von Glancy et al. die QT-Dispersion nur bei einem Teil der Patienten vier Wochen nach Myokardinfarkt erhoben. Zabel et al. wiesen in der bisher einzigen prospektiven klinischen Postinfarktstudie anhand des Entlassungs-EKG für die QT-Dispersion keine Beeinflussung der Gesamtmortalität nach (Zabel et al., 1998). Spargias et al. dagegen beschrieben einen prädiktiven Wert für die QT-Dispersion anhand eines Postinfarktkollektives mit Herzinsuffizienz (Spargias et al., 1999).

Hinsichtlich der bei stationärer Aufnahme gemessenen QT-Dispersion beschrieben Paventi et al. und Enar et al. (Tabelle 10, Paventi et al., 1999; Enar et al., 2001) einen Zusammenhang zwischen einer verlängerten QT-Dispersion und dem Arrhythmierisiko. Auf Grund des etwa 50%igen Anteils des plötzlichen Herztodes an der Gesamtmortalität nach Myokardinfarkt lässt sich hypothetisieren, dass auch ein Zusammenhang zwischen der Gesamtmortalität und der QT-Dispersion besteht (Zipes et al., 1998; Priori et al., 2001). Da in der vorliegenden Studie kein Einfluss der bei stationärer Aufnahme bestimmten QT-Dispersion auf die Gesamtmortalität nachgewiesen werden konnte, stehen die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Widerspruch zu den Arbeiten von Paventi et al. und Enar et al. (Paventi et al., 1999; Enar et al., 2001). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die retrospektive Untersuchung an einem Postinfarkt Kollektiv von Glancy et al., die 2-3 Tage nach Myokardinfarkt die QT-Dispersion bestimmten und keinen prädiktiven Wert nachwiesen (Glancy et al., 1995). Die Unterschiede zwischen den Studien könnten sich durch das Studiendesign der Studien von Paventi et al. und Enar et al. erklären. Beide beobachteten nur in der Klinik aufgetretene und dokumentierte Rhythmusstörungen. Diese lassen sich besonders häufig unmittelbar nach dem Infarkt ereignis beobachten. Da unter stationären Bedingungen eine rasche und suffiziente Behandlung wahrscheinlich ist, muss den in beiden Studien dokumentierten Rhythmusstörungen jedoch keine prognostische Bedeutung hinsichtlich der Gesamtmortalität zukommen (van de Werf et al., 2003).

Die vorliegende Studie bestätigt die Ergebnisse der prospektiven Studie von Zabel et al. sowie der retrospektiven Studie von Endoh et al., dass die bei Krankenhausentlassung gemessene QT-Dispersion kein Prädiktor für die Mortalität darstellt (Zabel et al., 1998; Endoh et al., 1999). Allerdings ließ sich der von Glancy et al. beschriebene fehlende Rückgang der QT-Dispersion als möglicher Risikoprädiktor in der vorliegenden Arbeit nicht reproduzieren. Die QT-Dispersion veränderte sich von der Krankenhausaufnahme bis zur Krankenhausentlassung weder für Überlebende noch für in der Nachverfolgung verstorbene Patienten signifikant. Ursächlich könnte der sehr viel spätere Zeitpunkt der Messung (durchschnittlich 113 Tage nach Infarkt) bei Glancy et al. sein. Der geringe Anteil (41,6% aller Patienten) der erfassten späten EKGs in der Studie von Glancy et al. könnte zudem einen ungewollten Selektionsprozess verursacht haben. Im Vergleich mit der vorliegenden Studie wurde in der von

Glancy et al. eine Reperfusionstherapie (Thrombolyse) deutlich seltener angewandt. Außerdem wurde bei der Studie von Glancy et al. einem verstorbenen ein überlebender Patient gegenübergestellt („matched“). Dies könnte vor allem in der Gruppe der verstorbenen Patienten zu einer größeren statistischen Aussagekraft geführt haben.

2.2 Mittlere QTc-Dispersion im Vergleich mit vorangegangenen Studien unter Berücksichtigung des pathophysiologischen Konzepts der QTc-Dispersion

Für die korrigierte QT-Dispersion konnte in der vorliegenden Studie weder bei Krankenhausaufnahme und Krankenhausentlassung noch für den Verlauf dieses Parameters während des stationären Aufenthaltes ein prädiktiver Wert bezüglich der Langzeitmortalität nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Entwicklung der korrigierten QT-Dispersion während des stationären Aufenthaltes ließ sich in der vorliegenden Studie eine signifikante Reduktion bei den überlebenden Patienten beobachten (Abbildung 12). Gleichzeitig blieb die QT-Dispersion konstant, so dass in dieser Veränderung vor allem die signifikante Erholung des in der korrigierten QT-Dispersion enthaltenen RR-Intervalls gemessen wird. Für das QT-Intervall wurde in mehreren Studien gezeigt, dass eine Abhängigkeit zum RR-Intervall besteht und deshalb eine Korrektur des QT-Intervalls um das RR-Intervall sinnvoll ist (Bazett 1920; Schwartz et al., 1978; Extramania et al., 1999; Bonnemeier et al., 2001). Dies wird in der vorliegenden Studie erneut belegt (Abbildung 31).

Eine Herzfrequenzabhängigkeit der QT-Dispersion wurde bislang nicht bewiesen. Tierexperimentell fanden Zabel et al. am Kaninchenherzen keine signifikante Beeinflussung der QT-Dispersion durch das RR-Intervall (Zabel et al., 1997). An Postinfarktpatienten wiesen Zabel et al. in der bisher einzigen prospektiven Studie sowie Endoh et al. in einer retrospektiven Arbeit nach, dass die vor Krankenhausentlassung gemessene korrigierte QT-Dispersion keinen prädiktiven Wert hinsichtlich der Langzeitgesamtmortalität hat (Zabel et al., 1998; Endoh et al., 1999). Die vorliegende Studie steht damit im Einklang mit den Ergebnissen dieser Untersuchungen. Sie zeigt zudem, dass bei Patienten mit Myokardinfarkt auch die unmittelbar aus dem Aufnahme-EKG ermittelte korrigierte QT-Dispersion keinen prädiktiven Wert hinsichtlich der Gesamtmortalität hat.

Mittlerweile wurden Studien an großen Bevölkerungskollektiven durchgeführt, die für die QTc-Dispersion eine Prädiktion der kardialen Mortalität (de Bruyne et al., 1998; Okin et al., 2000) und Gesamtsterblichkeit (Okin et al., 2000) beschrieben. Allerdings wurde weiterhin kein pathophysiologisches Konzept für die Notwendigkeit einer Korrektur der QT-Dispersion aufgezeigt. Die QT-Dispersion wies in mehreren Studien an Postinfarktpatienten zu verschiedenen Messzeitpunkten nach dem Infarktereignis keinen prädiktiven Wert hinsichtlich der Gesamtmortalität auf (vorliegende Studie, Tabelle 10). Da die QT-Dispersion der Berechnung der korrigierten QT-Dispersion zu Grunde liegt, besteht die Vermutung, dass in den Studien von de Bruyne et al. und Okin et al. vor allem der Einfluss des RR-Intervalls auf die Gesamtmortalität gemessen wurde (de Bruyne et al., 1998; Okin et al., 2000). Das grundsätzliche Problem einer Überkorrektur der QT-Dispersion durch die Herzfrequenz wurde bereits von einigen Autoren thematisiert (Malik und Camm, 1997; Kautzner und Malik, 1997; Malik und Batchvarov, 2000). Dieses wird in der vorliegenden Studie durch Abbildung 32 veranschaulicht. Der Einfluss des RR-Intervalls ist umso größer, je stärker das RR-Intervall 1000ms über- oder unterschreitet (Abbildung 32).

Die mehrfach von vorangegangenen Studien untersuchte QTc-Dispersion impliziert eine bisher nicht bewiesene Abhängigkeit der QT-Dispersion von der Dauer des RR-Intervalls. Jedoch zeigt Abbildung 34, dass sich die QT-Dispersion in Abhängigkeit des RR-Intervalls unterschiedlich verhält. Insgesamt belegt die vorliegende Studie erstmalig, dass die Ausprägung der QT-Dispersion zwar abhängig von der Repolarisationsdauer (QT-Intervall) ist, dass eine Korrektur der QT-Dispersion durch die Anwendung der Bazett-Formel auf Grund der fehlenden Frequenzabhängigkeit jedoch nicht sinnvoll ist.

2.3 QT-Dispersion und korrigierte QT-Dispersion unter Berücksichtigung von Infarktlokalisierung und Infarktgefäßstatus

Die Infarktlokalisierung beeinflusste weder Aufnahme- oder Entlassungswerte noch den Verlauf der QT-Dispersion und der korrigierten QT-Dispersion signifikant.

Die Untersuchung des Infarktgefäßstatus zeigte bei Krankenhausaufnahme und Entlassung keinen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung von QT-Dispersion und korrigierter QT-Dispersion.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Resultaten von Moreno et al., die einen Zusammenhang zwischen der Güte des Reperfusionserfolges und der Ausprägung der vor Entlassung gemessenen QT-Dispersion beschrieben (Moreno et al., 1994). Allerdings untersuchten Moreno et al. ein jüngeres Patientenkollektiv, welches vollständig thrombolysiert wurde (Tabelle 10, Moreno et al., 1994). Außerdem erfassten Moreno et al. den Reperfusionserfolg qualitativ anhand des Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Perfusions-Grades, während dieser in der vorliegenden Arbeit nur semiquantitativ (offenes oder geschlossenes Infarktgefäß) erfasst wurde. Unklar bleibt allerdings, ob die Ergebnisse von Moreno et al. einen prognostischen Wert hinsichtlich Arrhythmierisiko und Mortalität haben. Eine Nachverfolgung wurde nicht vorgenommen. Zudem wurde das Ausgangsniveau der QT-Dispersion bei Krankenhausaufnahme oder zumindest unmittelbar vor der Thrombolyse nicht erfasst. Damit ist unklar, ob die Ausprägung der vor Krankenhausentlassung gemessenen QT-Dispersion tatsächlich nur durch die Reperfusionsgüte oder nicht bereits zuvor durch andere Faktoren beeinflusst wurde.

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Einfluss der Infarktlokalisierung und des Infarktgefäßstatus auf die Ausprägung von QT-Dispersion und QTc-Dispersion nachgewiesen werden.

2.4 Methodische Aspekte zur Bestimmung der QT-Dispersion

Hinsichtlich des Messverfahrens gibt es keinen verbindlichen internationalen Standard. Es wurden mehrere Verfahren angewandt, jedoch ohne dass sich eines deutlich gegenüber allen anderen abgehoben hätte (Malik und Batchvarov, 2000). Für digitalisierte, computergestützte Auswertungsverfahren (Glancy et al., 1995; Zabel et al., 1998; Okin et al., 2000) wurde von Glancy et al. keine Überlegenheit gegenüber einer manuellen Auswertung, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, nachgewiesen (Glancy et al., 1996 (1)). Zudem wurden hohe Reproduktionsfehlerraten beider Verfahren belegt (Glancy et al., 1996 (1)). Unabhängig von manueller oder computergestützter Auswertung wurden teilweise erhebliche Unterschiede in den Messergebnissen beschrieben, die von einem Untersucher zu verschiedenen Zeitpunkten oder von verschiedenen Untersuchern unmittelbar nacheinander bestimmt wurden (Kautzner et al., 1994; Malik und Bradford, 1998). Trotz guter Reproduzierbarkeit von RR- und QT-Intervall bei

computergestützter Auswertung, kommt es in der Reproduktion der QT-Dispersion zu Fehlern, die absolut bis zu 30ms betragen (35,4%) (Glancy et al., 1996 (1)). Dagegen wurden für die manuelle Bestimmung mit 13-18% geringere Abweichungen in der Reproduktion der Ergebnisse beobachtet (Perkiömäkki et al., 1995; Halle et al., 1999).

Die hohen Reproduktionsfehlerraten zeigen, dass alleine durch das mehrfache Vermessen derselben Patienten-EKGs, trotz optimierter Untersuchungsbedingungen durch denselben oder durch mehrere Untersucher, abweichende Ergebnisse erzielt werden können. Es ist damit denkbar, dass ein zuvor normaler Messwert nach einer weiteren Bestimmung durch denselben oder einen anderen Untersucher einen pathologischen Wert annimmt (Malik und Batchvarov 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Berechnung der QT-Dispersion der Mittelwert von zwei konsekutiven QT-Intervallen aus jeder Ableitung zu Grunde gelegt (Brendorp et al., 2001). Dadurch unterscheidet sich die Arbeit von vorangegangenen Studien, die nur ein QT-Intervall pro Ableitung analysierten (Moreno et al., 1994; Glancy et al., 1995; Endoh et al., 1999).

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Messung hatten Glancy et al. das Maximum der QT-Dispersion im Verlauf nach Myokardinfarkt untersucht und den dritten Tag nach dem Akutereignis identifiziert (Glancy et al., 1994; Glancy et al., 1995). Jedoch zeigten Paventi et al., dass die am Tag 3 nach Myokardinfarkt gemessene QT-Dispersion geringer ausgeprägt war als unmittelbar bei stationärer Aufnahme (Paventi et al., 1999). Enar et al. belegten an einem Myokardinfarkt Kollektiv 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme eine maximale Ausprägung der QT-Dispersion (Enar et al., 2001). In der vorliegenden Studie wurde die QT-Dispersion sowohl bei stationärer Aufnahme als auch bei Krankenhausentlassung bestimmt. Zwar war die QT-Dispersion bei Krankenhausaufnahme tendenziell ausgeprägter als bei Krankenhausentlassung der Patienten, jedoch ohne sich signifikant voneinander zu unterscheiden. Die Ergebnisse im Hinblick auf den Zeitpunkt der Messung sind insgesamt widersprüchlich, so dass weiterhin kein optimaler Messzeitpunkt existiert.

Die Einordnung der absoluten Ergebnisse aus QT-Dispensionsmessungen gestaltet sich problematisch, weil für die QT-Dispersion keine etablierten Norm- oder Grenzwerte zu pathologischen Wertebereichen existieren. Für gesunde

Probanden wurden in zahlreichen Studien Mittelwerte zwischen $10,5 \pm 10,0$ ms bis 71 ± 7 ms gemessen (Macfarlane et al., 1994; Berul et al., 1998; Tutar et al., 1998). Auf Grund dieses Streuungsbereiches bleibt es unklar, welche Werte bei einem Herzgesunden zu erwarten sind (Higham und Campbell, 1994; Kautzner und Malik, 1997; Lewalter et al., 1999; Gang et al., 1998; Malik und Batchvarov, 2000). Für Patienten nach Myokardinfarkt wurde ein noch weiteres Spektrum von Mittelwerten der QT-Dispersion bestimmt, welches von 40 ± 18 ms bis $162,3 \pm 64,8$ ms reicht (Glancy et al., 1996 (2); Shah et al., 1998; Malik und Batchvarov, 2000).

Anhand dieser Datenlage wird deutlich, dass die Einordnung der Ergebnisse in einen eindeutig pathologischen Bereich schwierig ist. Teilweise wurden Ergebnisse der QT-Dispersionsmessung an herzkranken Patienten ermittelt, die in einem ähnlichen Bereich lagen wie die Resultate an einem Kollektiv Herzgesunder in einer anderen Studie. Tendenziell ließ sich jedoch zeigen, dass die QT-Dispersion bei Patienten mit Myokardinfarkt gegenüber Herzgesunden zunimmt (Malik und Batchvarov, 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei stationärer Aufnahme ein ähnlicher Mittelwert der QT-Dispersion gefunden wie bei Paventi et al. und Enar et al. (Paventi et al., 1999; Enar et al., 2001).

Im Vergleich zur stationären Aufnahme ließ sich in der vorliegenden Studie bei Krankenhausentlassung ein Trend zu einer Abnahme der QT-Dispersion beobachten. Dieser Rückgang war auch in den Studien von Paventi et al., Glancy et al. und Enar et al. nachvollziehbar und könnte sich pathophysiologisch auf dynamische Veränderungen während der akuten und subakuten Phase des Myokardinfarktes sowie auf Revaskularisierungsprozesse zurückführen lassen (Glancy et al., 1995; Paventi et al., 1999; Malik und Batchvarov, 2000; Enar et al., 2001).

Bei Krankenhausentlassung war die QT-Dispersion in der vorliegenden Studie geringer ausgeprägt als in der Studie von Huikuri et al., wobei diese Patienten älter waren und eine schlechtere linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufwiesen als die Patienten in der vorliegenden Arbeit (Huikuri et al., 2003). Allerdings konnte bisher ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der QT-Dispersion und dem Alter sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion nicht eindeutig belegt werden (vorliegende Studie; Malik und Batchvarov, 2000).

Dagegen bestimmten Enar et al. und Moreno et al. im Verlauf des stationären Aufenthaltes beziehungsweise vor Krankenhausentlassung eine tendenziell niedrigere QT-Dispersion als in der vorliegenden Studie. Dieser Aspekt könnte sich auf einen deutlich höheren Anteil der primären Reperfusionstherapie (Thrombolyse) zurückführen lassen und einen Beleg für den von Moreno et al. beschriebenen Zusammenhang zwischen Reperfusionserfolg und QT-Dispensionsausprägung darstellen (Tabelle 10; Moreno et al., 1994; Enar et al., 2001). Allerdings steht diese Hypothese im Widerspruch zu den von Zabel et al. an einem seltener thrombolytisch behandelten Patientenkollektiv ermittelten Ergebnissen (Zabel et al., 1998).

Bei der Gegenüberstellung von Messergebnissen der QT-Dispersion sollte berücksichtigt werden, dass die hier verglichenen Mittelwerte neben teilweise hohen Standardabweichungen (Tabelle 10) größtenteils nur gering voneinander abweichen. Durch die nachgewiesenen, hohen Reproduktionsfehlerraten ist daher Vorsicht bei der Interpretation der Ergebnisse geboten (Malik und Batchvarov, 2000).

Auf Grund der massiven Einschränkungen hinsichtlich Messverfahren, Zeitpunkt der Messung und Einordnung der Ergebnisse der QT-Dispersion ist eine Verwendung der QT-Dispersion im klinischen Alltag derzeit nicht sinnvoll.

3. Summe der ST-Strecken-Veränderungen

3.1 Summe der ST-Strecken-Veränderungen im Vergleich mit vorangegangenen Studien

Vor und mit Beginn der Reperfusionstherapie konnten Studien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der SumST und der Infarktgröße besteht (Abdullah et al., 1978; Inoue et al., 1979; Aldrich et al., 1988; Willems et al., 1990). Willems et al. wiesen einen Zusammenhang zwischen der SumST und der enzymatisch bestimmten Infarktgröße, der intrahospitalen Mortalität und der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach (Willems et al., 1990).

Jedoch konnte in der vorliegenden Studie für die aus dem Akut-EKG bei stationärer Aufnahme gemessene SumST kein prädiktiver Wert hinsichtlich der Langzeitgesamtmortalität ermittelt werden.

Ein wesentlicher Unterschied zu vorangegangenen Studien ist, dass in dem untersuchten Kollektiv kein Patient während des stationären Aufenthaltes verstarb. Zudem wurde ein Großteil der Patienten dieser Studie mit einer Thrombolysetherapie behandelt. Diese führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer Reperfusion des Infarktgefäßes, dadurch zu einer wesentlichen Beeinflussung der Infarktgröße, einer verbesserten linksventrikulären Ejektionsfraktion und damit zu einer besseren Prognose der Patienten (Santoro et al., 1998). Dabei kommt es nach einer erfolgreichen Reperfusion zu einem schnelleren Rückgang der ST-Strecken-Veränderungen (Santoro et al., 1998). Die in dieser Studie nicht gemessene ST-Strecken-Resolution ist ein geeigneter Prädiktor der intrahospitalen Mortalität und ein Indikator des Reperfusionserfolges (Schröder et al., 1994; Schröder et al., 1995; de Lemos et al., 2000). Eine inkomplette Rückbildung der ST-Strecken-Veränderungen steht dagegen für eine verschlechterte Prognose und kann nach Reperfusionstherapie eine noch unzureichende Mikrozirkulation anzeigen (Feldmann et al., 2003). Allerdings ist die Bestimmung der ST-Strecken-Resolution vergleichsweise aufwändiger als die Ermittlung der SumST. Anhand eines zweiten, in einem definierten Abstand nach Beginn der Thrombolysetherapie aufgezeichneten EKGs wird die ST-Strecken-Resolution mit Hilfe der prozentualen Rückbildung der ST-Strecken-Veränderungen errechnet (Schröder et al., 1994; Schröder et al., 1995; de Lemos

et al., 2000). Dagegen hat die SumST den Vorteil, sich einfach und direkt aus dem Krankenhausaufnahme-EKG bestimmen zu lassen. Die SumST ermöglicht dadurch im Gegensatz zur ST-Strecken-Resolution eine Risikoprädiktion unmittelbar nach stationärer Aufnahme.

Die Messung der SumST stellt einen Prädiktor über das Ausmaß des bedrohten Infarktareals dar. Allerdings wird dieser wesentlich beeinflusst durch die Anwendung einer Reperfusionstherapie (Santoro et al., 1998; Goldberger, 2004).

3.2 Summe der ST-Strecken-Veränderungen unter Berücksichtigung der Infarktlokalisierung

Überlebende Patienten mit Vorderwandinfarkt hatten eine signifikant höhere SumST als Patienten mit Hinterwandinfarkt. Dies lässt sich auf die im Vorderwandgebiet ausgeprägtere Muskelmasse und das dadurch bedingte größere elektrische Potential absterbender Zellen zurückführen (Goldberger, 2004). Zudem ist die Vorderwand im 12-Kanal-Standard-EKG gegenüber der Hinterwand besser repräsentiert (Goldberger, 2004). Für alle weiteren Gruppen wies die SumST keine signifikanten Unterschiede auf. Alle mit der vorliegenden Studie verglichenen Arbeiten stellten ebenfalls eine lokalisationsabhängig erhöhte Summe für Patienten mit Vorderwandinfarkt fest (Inoue et al., 1979; Willems et al., 1990; Schröder et al., 1994; Schröder et al., 1995; de Lemos et al., 2000).

3.3 Summe der ST-Strecken-Veränderungen unter Berücksichtigung des Infarktgefäßstatus

In dieser Studie präsentierten die überlebenden Patienten mit einem in der Angiografie nachgewiesenen offenen Infarktgefäß bei Krankenhausaufnahme signifikant höhere Summen der ST-Strecken-Veränderungen als die überlebenden Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß. Dies zeigt, dass bei Patienten mit einem offenen Infarktgefäß ein potentiell größeres Infarktareal von einer Ischämie bedroht war (Willems et al., 1990). Auf der anderen Seite könnte eine geringere Ausprägung der SumST durch das Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung zu erklären sein. Es wurde bereits belegt, dass chronische Ischämieprozesse durch eine Kollateralisierung des betroffenen Myokardareals zu geringeren ST-Streckenveränderungen führen können (Antman und Braunwald, 2004). Allerdings

unterschieden sich die verstorbenen und überlebenden Patienten nicht hinsichtlich der Häufigkeit einer Mehrgefäßerkrankung.

Auch in den Studien von Schröder et al. wurden für diejenigen Patienten mit vollständiger ST-Strecken-Rückbildung und einer damit verbundenen hohen Wahrscheinlichkeit auf ein wiedereröffnetes Infarktgefäß ebenfalls höhere initiale ST-Summen nachgewiesen (Schröder et al, 1994; Schröder et al., 1995).

Kurisu et al. beschrieben kürzlich einen Zusammenhang zwischen der initial gemessenen Summe der ST-Strecken-Veränderungen und der bei Entlassung gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Patienten ohne spontane Wiedereröffnung des Infarktgefäßes (Kurisu et al., 2004). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der vorliegenden Studie. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion korreliert negativ mit der Summe der ST-Streckenveränderungen für Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß. Dieser Aspekt ließ sich für Patienten mit wiedereröffnetem Infarktgefäß nicht nachvollziehen. Ein Einfluss des Infarktgefäßstatus auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion gilt als gesichert (Willems et al., 1990; Santoro et al., 1998; Antman und Braunwald, 2004).

3.4 Methodische Aspekte zur Bestimmung der Summe der ST-Strecken-Veränderungen

Hinsichtlich des Messpunktes wurden auf Grund eines fehlenden, verbindlichen Standards die ST-Streckenveränderungen zwischen 0 (Marokko et al., 1972; Inoue et al., 1979), 20ms (Veldkamp et al., 1994; de Lemos, 2000; Yuling et al., 2001; Kurisu et al., 2004), 40ms (Hackworthy et al., 1986) 60ms (Willems et al., 1990; Klootwijk et al., 1996; Haager et al., 2003) und 80ms (Boden et al., 1987; Boden et al., 1989; Hasdai et al., 1996; Pelter et al., 1997; vorliegende Studie) nach dem J-Punkt gemessen. Der Messpunkt stellt auf Grund des ST-Streckenverlaufs einen wesentlichen Faktor dar, der die Höhe der zu addierenden ST-Strecken-Veränderungen beeinflusst (Antman und Braunwald, 2004). Auf Grund der besten Datenlage wurde in der vorliegenden Studie die ST-Strecke 80ms nach dem J-Punkt analysiert (Boden et al., 1987; Boden et al., 1989; Hasdai et al., 1996; Pelter et al., 1997).

Die Summierung der gemessenen Veränderungen erfolgt nach definierten Formeln. Alle bisher beschriebenen Formeln enthalten die ST-Strecken-Hebungen und addieren diese auf (Willems et al., 1990; Schröder et al., 1994; Yuling et al.,

2001; Kurisu et al., 2004). Die vorliegende Studie integrierte jedoch zusätzlich die reziproken ST-Strecken-Veränderungen, wie dies an den bislang größten Patientenkollektiven beschrieben wurde, die hinsichtlich ST-Strecken-Veränderungen untersucht wurden (Schröder et al., 1995; de Lemos et al., 2000). Als Grundlage für die ST-Strecken-Messung fand in der vorliegenden Arbeit das Standard-12-Kanal-EKG Verwendung. Dieses wurde zwar auch in den meisten vorangegangenen Studien eingesetzt (Schröder et al., 1994; Schröder et al., 1995; de Lemos et al., 2000; Schröder et al., 2001), jedoch sind gerade Hinterwandinfarkte im klassischen 12-Kanal-EKG hinsichtlich der ST-Strecken-Veränderungen unterrepräsentiert (Willems et al., 1990; Goldberger, 2004) und führen auch deshalb in der Summierung der ST-Strecken-Veränderungen zu einer niedrigeren SumST. Entsprechend beeinflusst das Verhältnis der Patienten mit Hinterwandinfarkt zu denen mit Vorderwandinfarkt die ermittelte durchschnittliche Summe einer Studie.

Kurisu et al. führten eine Arbeit ausschließlich an Patienten mit Vorderwandinfarkt durch. Die durchschnittliche SumST war jedoch vergleichbar mit der in der vorliegenden Studie ermittelten Summe. Einer höheren Ausprägung der SumST in der Studie von Kurisu et al. könnten im Wesentlichen zwei Komponenten entgegengewirkt haben. Zum einen wurde bereits 20ms nach dem J-Punkt gemessen, zum anderen wurden die reziproken ST-Strecken-Veränderungen nicht in die Summe integriert (Tabelle 10, Kurisu et al., 2004).

Inoue et al. bestimmten die SumST direkt am J-Punkt, was eine niedrigere durchschnittliche Summe erwarten ließe. Trotzdem ergab sich eine um 0,9mV höhere durchschnittliche SumST als in der vorliegenden Arbeit. Die höhere Summe lässt sich vor allem auf die Verwendung und Summierung von ST-Strecken-Veränderungen aus insgesamt 39 präkordialen Ableitungen zurückführen (Inoue et al., 1979). Unter Berücksichtigung der ST-Strecken-Senkungen wurden von Schröder et al. bei Messung 20ms hinter dem J-Punkt eine um 0,3mV höhere durchschnittliche SumST als in der vorliegenden Studie errechnet (Tabelle 10; Schröder et al., 1994). Allerdings wies die Untersuchung einen höheren Anteil von Patienten mit Vorderwandinfarkt auf (47,6%), was die höhere Ausprägung der SumST erklären könnte.

4. TIMI Risk Score

4.1 Ergebnisse des TIMI Risk Scores im Vergleich mit vorangegangenen Studien - Einfluss der einzelnen TIMI Risk Score-Parameter

Der TRS für STEMI ist auch anhand eines überwiegend reperfundierten Postinfarkt-kollektives mit relativ geringem Risiko in der Lage, Patienten mit einem erhöhten Langzeitmortalitätsrisiko zu identifizieren.

Der TRS ist ein schnell und nicht-invasiv noch am Patientenbett eruierbarer Prädiktor für das 30-Tage-Mortalitätsrisiko (Morrow et al., 2000). Der TRS berechnet sich aus Ergebnissen des körperlichen Untersuchungsbefundes, der Anamnese und des EKGs.

Morrow et al. zeigten, dass sich der TRS ebenfalls für eine Einschätzung des 1-Jahres-Mortalitätsrisikos eignete, wenn die Patienten die ersten 30 Tage nach Myokardinfarkt überlebten (Morrow et al., 2000). Der TRS wurde an Patientenkollektiven mit STEMI etabliert, welche mittels Thrombolyse behandelt wurden (Morrow et al., 2000). Der prädiktive Wert des TRS wurde an Kollektiven aus Patienten mit STEMI, unabhängig von der eingeleiteten Therapie bestätigt (Morrow et al., 2001; Gumina et al., 2002; Singh et al., 2002). Singh et al. konnten einen prognostischen Wert des TRS hinsichtlich der Langzeitmortalität an einem zwischen 1983 und 1994 rekrutierten Patientenkollektiv belegen, in welchem nur ein geringer Teil der Patienten mittels thrombolytischer Therapie behandelt wurde (Singh et al., 2002). Die vorliegende Studie bestätigt an einem zum großen Teil reperfundierten Infarkt-kollektiv den prognostischen Wert des TRS hinsichtlich der Langzeitmortalität. Die in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten wiesen bei Krankenhausaufnahme einen signifikant erhöhten TRS auf. Ein TRS ≥ 4 war in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse mit einer höheren Mortalität assoziiert (Abbildung 27).

Hinsichtlich der Konzeption des TRS wurden nach ihrer Odds Ratio gewichtete Parameter summiert. Jeder einzelne Parameter hatte nach Durchführung einer logistischen Regressionsanalyse einen unabhängigen Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität (Morrow et al., 2000). In der vorliegenden Arbeit hatte der TRS keinen unabhängigen Einfluss auf die Langzeitmortalität. Dies stellt jedoch keinen

Widerspruch zu vorherigen Studien dar, da in der vorliegenden Arbeit Parameter in die Regression eingeschlossen wurden, die Bestandteile des TRS sind (z.B. Alter, Diabetes mellitus, ST-Strecken-Veränderungen, RR-Intervall bei Krankenhausaufnahme).

Die Killip-Klassifikation ist ein wesentlicher Bestandteil des TRS (Morrow et al., 2000). In der vorliegenden Arbeit waren die in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten häufiger in einer höheren Killip-Klasse kategorisiert. Mehrere Studien zeigten bereits, dass eine akute Herzinsuffizienz (einhergehend mit einer erhöhten Killip-Klassifikation) bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt und Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt unabhängig der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Nicod et al., 1988; Lee et al., 1995; DeGeare et al., 2001; Khot et al., 2003). Die Killip-Klassifikation ist ein einfaches Stratifizierungssystem, welches sich aus dem bei Aufnahme erhobenen Untersuchungsbefund ableitet und die Ausprägung einer akuten Herzinsuffizienz anzeigt (Killip und Kimball, 1967). Pathophysiologisch korrelieren die Infarktgröße sowie eine verschlechterte linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit einer akuten Herzinsuffizienz und damit mit einer hohen Killip-Klassifikation (Neskovic et al., 1999). Der Parameter Killip-Klassifikation hat in der vorliegenden Studie neben dem Parameter Alter den größten Einfluss auf die Gesamtausprägung des TRS. Es wird damit deutlich, dass die Killip-Klassifikation auch an einem überwiegend thrombolysiertem Niedrigrisikokollektiv einen prognostischen Wert und hinsichtlich der Langzeitmortalität einen wesentlichen Bestandteil des TRS darstellt.

Bei den in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten unterschied sich die Häufigkeit eines erhöhten Alters signifikant von den überlebenden Patienten, was die durchschnittliche Gesamtausprägung des TRS wesentlich beeinflusste. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Studie von Morrow et al. (Morrow et al., 2000). Die prognostische Funktion des Alters wurde auch an weiteren Postinfarktkollektiven mehrfach belegt (Lee et al., 1995; Morrow et al., 2000; Khot et al., 2003). Das Lebensalter korreliert mit der Auftretenshäufigkeit von arterieller Hypertonie sowie mit einem verkürzten RR-Intervall (Kannel et al., 1987; de Backer et al., 2003). Außerdem steigt die Wahrscheinlichkeit, an einer koronaren Herzgefäßerkrankung zu erkranken, mit zunehmendem Lebensalter an (de Backer et al., 2003).

Das Risiko einer hämodynamischen Instabilität besteht vor allem bei Patienten mit einem großen Myokardinfarktareal, mit einer akut verschlechterten linksventrikulären Ejektionsfraktion, mit einer akuten Linksherzdekompensation und einem kardiogenen Schock (van de Werf et al., 2003). Diese Patienten werden unter anderem durch den Parameter systolischer Blutdruck < 100 mmHg abgebildet. Er repräsentiert Patienten, die ein erhöhtes 30-Tage Mortalitätsrisiko aufweisen und wurde neben dem Alter in der Konzeption des TRS am stärksten gewichtet (Morrow et al., 2000). Patienten, die diesen Parameter erfüllen, weisen eine große Schnittmenge mit den Patienten höherer Killip-Klassen auf. In der vorliegenden Studie ist der Einfluss der Killip-Klassifikation auf die Gesamtausprägung des TRS größer als der des Parameters systolischer Blutdruck < 100 mmHg. Dies könnte sich durch den Ausschluß von Patienten mit einem katecholaminpflichtigen kardiogenen Schock erklären.

Patienten mit einem großen Myokardinfarkt, einer akut verschlechterten linksventrikulären Ejektionsfraktion oder einer ausgeprägten Vorschädigung des Herzens präsentieren bei stationärer Aufnahme häufig eine Sinustachykardie (van de Werf et al., 2003). Sie werden im TRS durch den Parameter Herzfrequenz > 100/min erfasst (Morrow et al., 2000). Eine erhöhte Aufnahmeherzfrequenz geht mit einer erhöhten 30-Tage- beziehungsweise 6-Monate-Mortalität einher (Lee et al., 1995; Zuanetti et al., 1998; Morrow et al., 2000). In der vorliegenden Studie wiesen die verstorbenen Patienten zwar signifikant häufiger eine Vorschädigung des Herzens auf, allerdings konnte anhand eines Patientenkollektives mit niedrigem Risiko in der vorliegenden Studie kein prädiktiver Wert einer erhöhten Herzfrequenz (bzw. eines verkürzten RR-Intervalls) bei stationärer Aufnahme hinsichtlich der Langzeitmortalität gefunden werden.

Die Ischämiezeit korreliert mit dem Ausmaß der myokardialen Nekrose, sofern das ischämische Areal nicht auf Grund vorbestehender, chronischer Durchblutungsstörungen über eine Kollateralversorgung verfügt (Morrow et al., 2000; van de Werf et al., 2003; Antman und Braunwald, 2004). Dieser Aspekt wird durch den Parameter Ischämiezeit > 4h im TRS erfasst. In der vorliegenden Studie wiesen die verstorbenen Patienten nur tendenziell häufiger eine längere Ischämiezeit auf als die überlebenden Patienten.

Diabetes mellitus verursacht langfristig eine Mikro- und Makroangiopathie, ist ein Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung (Turner et al., 1998; de Backer et al.,

2003) und ist mit dem Auftreten von Mehrgefäßerkrankungen assoziiert (Takaishi et al., 2004). In der vorliegenden Arbeit gab es hinsichtlich des Überlebensstatus keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz von Diabetes mellitus.

Das erhöhte Mortalitätsrisiko eines Vorderwandinfarktes wird durch die qualitative Erfassung von ST-Strecken-Hebungen in den Vorderwandableitungen in den TRS integriert (Morrow et al., 2000; Priori et al., 2001; van de Werf et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit unterschied sich der Anteil der verstorbenen Patienten mit Vorderwandinfarkt jedoch nicht von dem der überlebenden Patienten. Allerdings erlitten die verstorbenen Patienten signifikant häufiger einen STEMI und wiesen tendenziell eine höhere Summe der ST-Strecken-Veränderungen auf als die verstorbenen Patienten. Die Ausprägung dieser Summe korreliert mit dem Ausmaß des gefährdeten Myokardbezirks (Abdullah et al., 1978; Inoue et al., 1979; Aldrich et al., 1988; Willems et al., 1990), wobei eine maßgebliche Beeinflussung durch eine Reperfusionstherapie erfolgt (Santoro et al., 1998). Durch die Anwendung des TRS für Patienten mit STEMI wurden aus dem untersuchten Kollektiv bereits Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisikos selektioniert (Morrow et al. 2000; van de Werf et al., 2003; Antman und Braunwald, 2004). Patienten, die bei stationärer Aufnahme die elektrokardiografische Definition eines STEMI nicht erfüllen, aber serologisch erhöhte Marker eines Myokardinfarktes aufweisen (kardiales Troponin T, Kreatinkinase), werden als Patienten mit Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) bezeichnet (Cannon und Braunwald, 2004). In der vorliegenden Studie hatten 27 Patienten einen NSTEMI. Diese Patienten weisen ein niedrigeres Mortalitätsrisiko auf, als die Patienten mit STEMI, für die in dieser Studie der TRS berechnet wurde (Cannon und Braunwald, 2004). Für Patienten mit NSTEMI wurde aus der gleichen Forschungsgruppe ein weiteres Risikobewertungssystem (TIMI Risk Score for NSTEMI/Unstable Angina) entwickelt. Dieses hat das Ziel, das Mortalitäts- und Ischämierisiko nach Entlassung abschätzen zu können und ist mittlerweile durch mehrere Studien belegt worden (Antman et al., 2000; Morrow et al. 2002; Sabatine et al., 2002, Samaha et al., 2002; Scirica et al., 2002; Sabatine und Antmann, 2003). Auf Grund der geringen Anzahl von Patienten mit NSTEMI in der vorliegenden Studie (N=27) wurde darauf verzichtet, den TIMI Risk Score für NSTEMI beziehungsweise instabile Angina pectoris als einen weiteren Risikoprädiktor zu ermitteln. Ein direkter Vergleich mit dem TRS für STEMI wäre

auf Grund der unterschiedlichen Konzeption nicht oder nur eingeschränkt möglich (Antman et al., 2000; Morrow et al., 2000; Singh et al., 2002).

4.2 TIMI Risk Score und linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In der vorliegenden Studie wird gezeigt, dass linksventrikuläre Ejektionsfraktion und TRS signifikant miteinander korreliert sind. Beide Parameter haben einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität.

Eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion ist bei Patienten mit Myokardinfarkt mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Zudem wurden durch mehrere Studien im Gegensatz zu anderen Risikoprädiktoren bereits Grenzwerte etabliert (Sanz et al., 1982; Berning et al. 1992; Volpi et al. 1993; Moss et al., 1996; Kober et al. 1997; Buxton et al., 1999; Gomes et al, 2001; La Rovere et al, 2001; Smock et al, 2001; Moss et al.; 2002; Hohnloser et al., 2004). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde bei allen Studien, die die Anwendung eines ICD zur Primär- oder Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt überprüft haben, als Selektionsvariable verwendet (Moss et al., 1996; Buxton et al., 1999; Connolly et al., 2000; Moss et al., 2002; Hohnloser et al., 2004). Die vorliegende Studie verwendete dennoch primär den Median der linksventrikulären Ejektionsfraktion als Grenzwert. Dies ermöglicht auf Grund der gleichen Methodik eine Vergleichbarkeit mit den anderen untersuchten Parametern, für die bislang keine Grenzwerte existieren. In einer zweiten Untersuchung zeigt die vorliegende Arbeit erwartungsgemäß, dass die Verwendung des bereits etablierten Grenzwertes ($\leq 35\%$) zu einem noch ausgeprägteren Verlauf der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse führt.

Die Bedeutung der Killip-Klassifikation und deren Einfluss auf die Langzeitmortalität konnte auch in der vorliegenden Arbeit belegt werden. In einer vorangegangenen Studie wurde bereits eine Assoziation zwischen der Killip-Klassifikation und einer verschlechterten linksventrikulären Ejektionsfraktion demonstriert (Neskovic et al., 1999). Dies lässt die Folgerung zu, dass ein Teil der prognostischen Aussagekraft der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch die Integration der Killip-Klassifikation in den TRS wiedergegeben wird. Allerdings wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in der vorliegenden Arbeit erst nach $11,7 \pm 5,1$ Tagen bestimmt. Dahingegen wurden sowohl TRS als auch Killip-Klassifikation direkt am Patientenbett ermittelt. Es ist bekannt, dass sich die

linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Reperfusionstherapie erholt (Boersma et al., 2003). Die Erholung wird jedoch wesentlich beeinflusst von der Dauer der initialen myokardialen Ischämie (Boersma et al., 2003; van de Werf et al., 2003). Zudem hängt das Potential der Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion vom Alter der Patienten und der Infarktlokalisierung ab (Boersma et al., 2003; van de Werf et al., 2003). Alle drei Parameter sind Bestandteil des TRS. Dies erklärt, warum der TRS auch mit der im Verlauf des stationären Aufenthaltes bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion korreliert ist.

Durch vorangegangene Studien wurde belegt, dass eine Kombination von linksventrikulärer Funktion und einem anderen nicht-invasiven Risikostratifizierungssystem (Predict Score) zu einer Verbesserung der Mortalitätsprädiktion führt (Jacobs et al., 1999; La Rovere et al., 2001; Singh et al., 2002). In der vorliegenden Studie wurde deshalb auch die Kombination TRS und linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter Verwendung des etablierten Grenzwertes ($\leq 35\%$) überprüft. Die Kombination beider Parameter führte in der Untersuchung der statistischen Güte zwar zu einer Verbesserung von Spezifität und positiver Prädiktion, allerdings kam es gleichzeitig zu einer Verschlechterung von Sensitivität und negativer Prädiktion. In der vorliegenden Arbeit führt die Kombination beider Parameter insgesamt nicht zu einer Verbesserung der Mortalitätsprädiktion. Dies könnte sich auf die nachträgliche Kombination beider Parameter zurückführen lassen. Im Gegensatz dazu wurde durch Singh et al. eine Integration der linksventrikulären Ejektionsfraktion in den Predict Score durchgeführt (Jacobs et al., 1999; Singh et al., 2002).

4.3 Einfluss der Infarktlokalisierung auf den TIMI Risk Score

Patienten mit VWI wiesen einen höheren TRS als Patienten mit HWI auf. Die mit dem höheren TRS verbundene schlechtere Prognose lässt sich bei Patienten mit VWI durch den größeren Myokardinfarkt und die durchschnittlich schlechtere linksventrikuläre Pumpfunktion erklären, die diese Patienten auch in der vorliegenden Studie aufwiesen (Morrow et al., 2000; Boersma et al., 2003; van de Werf et al., 2003). Der TRS unterschied sich bei Patienten mit HWI signifikant zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten. Auch in dieser Subgruppe lässt sich dies auf die reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei den verstorbenen Patienten zurückführen. Für die linksventrikuläre

Ejektionsfraktion belegten eine vorangegangene Studie und die vorliegende Arbeit einen Zusammenhang mit der Killip-Klassifikation als Bestandteil des TRS (Neskovic et al., 1999).

4.4 TIMI Risk Score - Einfluss von Infarktgefäßstatus und Thrombolysetherapie

In der Subgruppe der Patienten mit offenem Infarktgefäß konnte bei den in der Nachverfolgung verstorbenen Patienten ein signifikant höherer TRS beobachtet werden. Eine erfolgreiche und schnelle Reperfusion ist wesentliches Therapieziel bei Patienten mit AMI (Boersma et al., 2003; van de Werf et al., 2003). Zudem wird auch ein positiver Einfluss einer späten Wiedereröffnung des Infarktgefäßes hinsichtlich der Prognose der Patienten diskutiert („open artery“-Theorie, Kim und Braunwald, 1993; Braunwald 1993). In der vorliegenden Arbeit wiesen die verstorbenen Patienten mit wiedereröffnetem Infarktgefäß gegenüber den überlebenden Patienten eine schlechtere linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf. Bei diesen Patienten wurden höhere kardiale Enzyme nachgewiesen, was eine größere Infarktausdehnung suggeriert.

Der TRS wird direkt am Patientenbett bei Krankenhausaufnahme des Patienten berechnet. Dies geschieht ohne Berücksichtigung des im Verlauf des stationären Aufenthaltes festgestellten Reperfusionsergebnisses. Trotzdem lässt der TRS eine prognostische Aussage in Unkenntnis des Reperfusionserfolges zu. Der Nachweis eines offenen Infarktgefäßes ermöglicht in der vorliegenden Studie dagegen keinen unmittelbaren Rückschluss auf die Prognose der Patienten.

Der deutlich erhöhte TRS der verstorbenen gegenüber den überlebenden Patienten, die eine Reperfusionstherapie erhielten, lässt sich ebenfalls durch die bei diesen Patienten eingeschränktere linksventrikuläre Pumpfunktion erklären (Boersma et al., 2003).

4.5 Methodische Aspekte des TIMI Risk Scores für STEMI

Die Anwendung des TRS ist einfach und innerhalb kurzer Zeit direkt am Patientenbett möglich (Morrow et al., 2000).

Die in dieser Studie ermittelten Messwerte und der in der vorliegenden Studie als Grenzwert gewählte Median (4) stehen im Einklang mit den Ergebnissen vorangegangener Studien (Morrow et al., 2000; Morrow et al., 2001; Gumina et al.,

2002; Singh et al., 2002; Tabelle 10). Abweichungen zwischen den einzelnen Studien lassen sich durch Unterschiede in den untersuchten Patientenkollektiven und dadurch bedingten Differenzen der in den TRS einfließenden Parametern (z.B. Alter, Reperfusionstherapie) erklären (Tabelle 10).

C. Mortalität

Die ersten Tage nach akutem Myokardinfarkt sind mit dem höchsten Mortalitätsrisiko assoziiert (Zipes et al., 1998; Priori et al., 2001; Boersma et al., 2003; van de Werf et al., 2003). Studien wie die vorliegende, die Patienten erst nach Überleben der Akutphase einschlossen, weisen daher niedrigere Mortalitätsraten auf. Dies ist bei einem Vergleich der vorliegenden Arbeit mit anderen Studien zu berücksichtigen, da die Frühsterblichkeit in einzelnen Studien miteinbezogen wurde und deshalb insgesamt eine höhere Mortalität beschrieben wurde (Tabelle 10; Moss et al., 1983; Hjamerson et al., 1990; Disegni et al., 1995; Zuanetti et al., 1998; de Lemos et al., 2000; Morrow et al., 2000; Morrow et al., 2001; Abildstrom et al., 2003; Kurisu et al., 2004).

Dagegen wiesen vorangegangene Studien, deren durchschnittlich ähnlich altes Patientenkollektiv ebenfalls die ersten Tage nach Infarkt überlebte wie Patienten der vorliegenden Studie, vergleichbare Mortalitätsraten auf (La Rovere et al., 1998; Zabel et al., 1998; Bonnemeier et al., 2001; Huikuri et al., 2003).

Die EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial)- und MPIP (Multicenter Postinfarction Research Group)-Studien ermittelten trotz eines vergleichbaren Altersdurchschnitts eine höhere Mortalität als in der vorliegenden Studie. Dies lässt sich durch eine im Vergleich wesentlich schlechtere mittlere linksventrikuläre Pumpfunktion (EMIAT) sowie durch eine fehlende Reperfusionstherapie (MPIP) erklären (Tabelle 10; Moss et al., 1983; Julian et al., 1997).

Zudem haben etablierte Prädiktoren wie das Alter der Patienten, Vorerkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus), Vorschädigungen des Herzens, die Wahl der Therapie des Myokardinfarktes und die Art der Dauermedikation der Patienten (z.B. Betablocker) einen wesentlichen Einfluss auf die Mortalitätsrate (Tabelle 10; Morrow et al., 2000; Boersma et al., 2003; van de Werf et al., 2003).

D. Limitationen dieser Studie

Die vorliegende Studie ist verglichen mit vorangegangenen Multicenter Studien relativ klein (Tabelle 10). Dies führt zu einer Einschränkung der statistischen Aussagekraft, was vor allem für die untersuchten Untergruppen gilt.

Die Untersuchung wurde retrospektiv durchgeführt und greift auf Patienten aus der Thrombolyseära zurück. Ein Vergleich mit anderen Studien, die einen prospektiven Ansatz hatten oder primär eine interventionelle Therapie des AMI durchführten, ist deshalb nur eingeschränkt möglich.

Die Medikation und Therapie, der untersuchten Patienten entspricht nicht dem zurzeit gültigen Therapiestandard. Heute gehören Thienopyridine (Clopidogrel), ACE-Hemmer, Betablocker, Statine und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten zusätzlich zu Acetylsalicylsäure und Heparin zur Standardtherapie eines akuten Myokardinfarktes. Zudem stellt eine primär interventionelle Therapie mit Stentimplantation inzwischen ein Standardverfahren in der Reperfusionstherapie von Patienten mit akutem Myokardinfarkt dar (van de Werf et al., 2003). Diese Unterschiede in der Therapie könnten die Ergebnisse beeinflusst haben.

In der Nachverfolgung wurden keine Kontrolluntersuchungen der Patienten durchgeführt und lediglich ein telefonischer oder schriftlicher Kontakt zu den Patienten gesucht. Zudem wurde nur das Versterben der Patienten mit Erfassung des Datums aufgenommen. Die genaue Todesursache ging nicht in die Untersuchung ein.

Der Verlust von insgesamt 29 Patienten aus verschiedenen Gründen während der Nachverfolgung ist vergleichsweise zu anderen Studien hoch und könnte zu einer Beeinflussung der vorliegenden Ergebnisse geführt haben.

V. Zusammenfassung

Einleitung: Patienten mit akutem Myokardinfarkt weisen ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko auf. Ein Großteil der Sterblichkeit lässt sich durch den plötzlichen Herztod erklären und damit auf maligne Herzrhythmusstörungen zurückführen. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von nicht-invasiven Parametern hinsichtlich der Mortalitätsprädiktion nach akutem Myokardinfarkt untersucht. Bisher konnten sich wenige Parameter diesbezüglich etablieren. Bei vielen Parametern besteht weiterhin Diskussions- und Untersuchungsbedarf.

Die vorliegende Studie untersucht deshalb Parameter, die sich einfach und direkt am Patientenbett erheben lassen und vergleicht diese untereinander und mit bereits etablierten Parametern.

Material und Methoden: Es wurden 141 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, die sich während der Thrombolyseära im Universitätsklinikum zu Lübeck behandeln ließen, über einen Zeitraum von 8 Jahren nachverfolgt.

Bei Krankenhausaufnahme und vor Krankenhauserlassung wurden anhand von Elektrokardiogrammen RR-Intervall, QT-Intervall, QT-Dispersion und korrigierte QT-Dispersion bestimmt. Zudem wurden bei stationärer Aufnahme die elektrokardiografische Summe der ST-Strecken-Veränderungen und der TIMI Risk Score berechnet sowie anamnestische Daten erfasst. In Untergruppen wurde das Verhalten der erhobenen Parameter in Abhängigkeit von Infarktlokalisierung, Betablockertherapie (RR-Intervall), Reperfusionstherapie (TIMI Risk Score) und koronarangiografisch eruiertem Infarktgefäßstatus untersucht.

Hinsichtlich der Langzeitmortalitätsprädiktion wurden die untersuchten Parameter mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebensanalysen untereinander und mit der im Verlauf des stationären Aufenthaltes laevokardiografisch bestimmten linksventrikulären Pumpfunktion verglichen.

Ergebnisse: Anhand des untersuchten Niedrigrisikokollektives ließ sich kein prädiktiver Wert des bei stationärer Aufnahme gemessenen RR-Intervalls nachweisen. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu vorangegangenen Studien. Allerdings stellt ein RR-Intervall ≤ 860 ms bei Krankenhauserlassung einen Risikoprädiktor mit einer Odds-Ratio von 4,1 und einem relativen Risiko von 1,27 dar. Jedoch ist das RR-Intervall nach Durchführung einer multivariaten Regressionsanalyse kein von der linksventrikulären Ejektionsfraktion

unabhängiger Prädiktor. QT-Dispersion und SumST eignen sich nicht als Risikoprädiktoren. Eine Korrektur der QT-Dispersion durch das RR-Intervall (korrigierte QT-Dispersion) ist auf Grund einer fehlenden Frequenzabhängigkeit nicht sinnvoll. Dagegen lässt sich ein TIMI Risk Score ≥ 4 neben der bereits belegten Vorhersage der Kurzzeitmortalität mit einer Odds Ratio von 3,9 und einem relativen Risiko von 1,26 auch als Prädiktor der Langzeitmortalität verwenden. Da TIMI Risk Score und linksventrikuläre Ejektionsfraktion eng miteinander korreliert sind, führt eine Kombination von linksventrikulärer Pumpfunktion und TIMI Risk Score zu keiner Verbesserung der Risikostratifikation.

Schlussfolgerung:

Der TIMI Risk Score und das bei Krankenhausentlassung eruierte RR-Intervall sind Risikoprädiktoren der Langzeitmortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Dagegen sind RR-Intervall aus dem Aufnahme-EKG, QT-Dispersion sowie die Summe der initialen ST-Strecken-Veränderungen für eine Risikostratifikation nicht geeignet. Die Berechnung der korrigierten QT-Dispersion ist nicht sinnvoll.

VI. Literaturverzeichnis

Abdullah AK, Mohsini AA, Ahmad M, Siddiqui MA: Precordial ST-segment changes and serum enzyme levels in acute myocardial infarction. *Jpn Heart J* 19, 687-697 (1978).

Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, Torp-Pedersen C, Nyvad O, Wachtell K, Ottesen MM, Kanters JK, BEAT Study Group: Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14, 168-173 (2003).

Aldrich HR, Wagner NB, Boswick J, Corsa AT, Jones MG, Grande P, Lee KL, Wagner GS: Use of Initial ST-Segment Deviation for Prediction of Final Electrocardiographic Size of Acute Myocardial Infarcts. *Am J Cardiol* 61, 749-753 (1988).

Antmann EM, Cohen M, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 284, 835-842 (2000).

Antmann EM, Braunwald E: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16. Aufl., 1448-1459; Mc Graw Hill, New York (2004).

Bazett HC: An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*, 353-370 (1920).

Berning J, Launbjerg J, Appleyard M: Echocardiographic algorithms for admission and predischARGE prediction of mortality in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 69, 1538-1544 (1992).

Berul CI, Sweeten TL, Hill SL, Vetter VL: Provocative tests in children with suspect congenital long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 3, 3-11 (1998).

Boden WE, Kleiger RE, Gibson RS, Schwartz DJ, Schechtman KB, Capone RJ, Roberts R, the Diltiazem Reinfarction Study Group: Electrocardiographic evolution of posterior acute myocardial infarction: Importance of early precordial ST-segment depression. *Am J Cardiol* 59, 782-787 (1987).

Boden WE, Gibson RS, Schechman KB, Kleiger RE, Schwartz DJ, Capone RJ, Roberts R, the Diltiazem Reinfarction Study Research Group: ST segment shifts are poor predictors of subsequent Q wave evolution in acute myocardial infarction. A natural history study of early non-Q wave infarction. *Circulation* 79, 537-548 (1989).

Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML: Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 361, 847-858 (2003).

Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, Bode F, Katus HA, Richardt G: Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 37, 44-50 (2001).

Braunwald E: The open-artery theory is alive and well-again. *N Engl J Med* 329, 1650-1652 (1993).

Brendorp B, Elming H, Jung L, Koeber L, Malik M, Jensen GB, Torp-Pedersen C for the Diamond Study Group: QT Dispersion has no prognostic information for Patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation* 103, 831-835 (2001).

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephon ME, Prystowsky EN, Hafley G for the Mulicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators: A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 341, 1882-1890 (1999).

Cannon CP, Braunwald E: Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16. Aufl., 1444-1448, Mc Graw Hill, New York (2004).

Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R; Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS: Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 21, 2071-2078 (2000).

Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M: Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 27, 270-276 (1996).

Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, Tansuphaswadikul S, Campbell RW: Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 61, 83-87 (1988).

Crimm A, Severance HW Jr, Coffey K, McKinnis R, Wagner GS, Califf RM: Prognostic significance of isolated sinus tachycardia during first three days of acute myocardial infarction. *Am J Med* 76, 983-988 (1984).

Dargie HJ for the CAPRICORN Investigators: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 357, 1385-1390 (2001).

Day CP, McComb JM, Campbell RWF: QT-dispersion: An indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63, 342-344 (1990).

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Gomér KO, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D, Albus C, Bages N, Burell G, Conroy R, Deter HC, Hermann-Lingen C, Humphries S, Fitzgerald A, Oldenburg B, Schneiderman N, Uutela A, Williams R, Yarnell J: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 24, 1601-1610 (2003).

De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE: QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. *Circulation* 97, 467-472 (1998).

De Lemos J, Antman E, Giugliano R: ST-segment resolution and infarct-related patency and flow after thrombolytic Therapy. *Am J Cardiol* 85, 299-304 (2000).

DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL: Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 87, 1035-1038 (2001).

Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Zion M, Boyko V, Behar S and the SPRINT Study Group: The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 48, 1197-1205 (1995).

Enar R, Pehlivanoglu S, Uzunhasan I, Arat A, Yildiz A, Yazicioglu N: The relation between early ventricular tachycardia and QT dispersion in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Int J Angiol* 10, 58-62 (2001).

Endoh Y, Kasanuki H, Ohnishi S, Uno M: Unsuitability of corrected QT dispersion as a marker for ventricular arrhythmias and cardiac sudden death after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 63, 467-470 (1999).

Extramania F, Neyroud N, Huikuri HV, Koistinen JM, Coumel P, Maison-Blanche P: QT-Interval and arrhythmic risk assesment after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 83, 266-269, A6 (1999).

Feldman LJ, Coste P, Furber A, Dupouy P, Slama MS, Monassier JP, Tron C, Lafont A, Faraggi M, Le Guludec D, Dubois-Rande JL, Steg PG, French Optimal Stenting-2 Invest: Incomplete resolution of ST-segment elevation is a marker of transient microcirculatory dysfunction after stenting for acute myocardial infarction. *Circulation* 107, 2684-2689 (2003).

Flier JS, Maratos-Flier E: Obesity. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16. Aufl., 422-429, Mc Graw Hill, New York (2004).

Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J: β -Blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 18, 1780-1787 (1999).

Gang Y, Guo X-H, Crook R, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M: Computerised measurements of QT dispersion in healthy subjects. *Heart* 80, 459-466 (1998).

Glancy JM, de Bono DP: The pattern of QT Dispersion after acute myocardial infarction. *Clin Sci* 86 (suppl 30), 18 (Abstr) (1994).

Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP: QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 345, 945-948 (1995).

Glancy JM, Weston PJ, Bullar HK, Garret CJ, Woods KL, de Bono DP: Reproducibility and automatic measurement of QT-dispersion. *Eur Heart J* 17, 1035-1039 (1996) (1).

Glancy JM, Garratt CJ, de Bono DP: Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischemia. *Int J Cardiol* 57, 55-60 (1996) (2).

Goldberger AL: Electrocardiography. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16. Aufl., 1311-1319, Mc Graw Hill, New York (2004).

Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, Josephson ME, Lee KL, Hafley GE: Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 104, 436-441 (2001).

Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 339, 489-497 (1998).

Gumina RJ, Wright RS, Kopecky SL, Miller WL, Williams BA, Reeder GS, Murphy JG: Strong predictive value of TIMI risk score analysis for in-hospital and long-term survival of patients with right ventricular infarction. *Eur Heart J* 23, 1678-1683 (2002).

Gundersen T, Grottum P, Pedersen T, Kjekshus JK: Effect of timolol on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction: Prognostic importance of heart rate at rest. *Am J Cardiol* 58, 20-24 (1986).

Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R: Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 19, 41:532-538 (2003).

Hackworthy RA, Vogel MB, Harris PJ: Influence of infarct artery patency on the relation between initial ST segment elevation and final infarct size. *Br Heart J* 56, 222-223 (1986).

Halle M, Huonker M, Hohnloser SH, Alivertis M, Berg A, Keul J: QT-Dispersion in exercise-induced myocardial hypertrophy. *Am Heart J* 138, 309-312 (1999).

Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Levenson B, Nordt T, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R: Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). *Z Kardiol* 93, 72-90 (2004).

Hasdai D, Porter A, Birnbaum Y, Strahilevitz J, Sclarovsky S: Predicting postinfarction left ventricular dysfunction based on the configuration of the QRS complex and ST segment in the initial ECG of patients with a first anterior wall myocardial infarction. *Cardiology* 87, 125-128 (1996).

Higham PD, Campell RWF: QT Dispersion. *Br Heart J* 71, 508-510 (1994).

Hjalmeron A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, Ross J: Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 65, 547-553 (1990).

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P for the MERIT-HF Investigators: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 353, 2001-2007 (1999).

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Conolly SJ on behalf of the DINAMIT Investigators: Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 351, 2481-2488 (2004).

Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Mäkikallio TH, Airaksinen KEJ, Myerburg RJ: Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 42, 652-658 (2003).

Inoue M, Hori M, Fukunami M, Fukushima M, Tada M, Abe H, Minamino T, Fukui S: Evaluation of praecordial ST segment mapping as an index of infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 42, 726-733 (1979).

Jacobs DR, Kroenke C, Crow R, Deshpande M, Gu DF, Gatewood L, Blackburn H: PREDICT: A simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina- The Minnesota Heart Survey. *Circulation* 100, 599-607 (1999).

Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 349, 667-674 (1997).

Kautzner J, Malik M: QT interval dispersion and its clinical utility. *PACE* 20, 2625-2640 (1997).

Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M: Short- and long-term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion measurement in healthy subjects. *PACE* 17, 928-937 (1994).

Kent KM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE: Electrical stability of acutely ischemic myocardium influences of heart rate and vagal stimulation. *Circulation* 47, 291-298 (1973).

Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ: Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 290, 2174-2181 (2003).

Killip T 3rd, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20, 457-464 (1967).

Kim CB, Braunwald E: Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium: The open artery hypothesis. *Circulation* 88, 2426-2436 (1993).

Klootwijk P, Langer A, Meij S, Green C, Veldkamp R, Ross A, Armstrong P, Simoons M: Non invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in the GUSTO-1 trial. *Eur Heart J* 17, 689-698 (1996).

Kober L, Torp-Pedersen C, Elming H, Burchardt H: Use of left ventricular ejection fraction or wall-motion score index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. *PACE* 20, 2553-2559 (1997).

Kurusu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Mitsuba N, Hata T, Nakama Y, Kisaka T, Kijima Y: Impact of the magnitude of the initial ST-segment elevation on left ventricular function in patients with anterior acute myocardial infarction. *Circ J* 68, 903-908 (2004).

La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ for the ATRAMI Investigators: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351, 478-484 (1998).

La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser S, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Camm AJ, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart rate variability on the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103, 2072-2077 (2001).

Lange S, Bender R: Median oder Mittelwert? *Dtsch med Wochenschr* 126, 25-26 (2001).

Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, van de Werf F, Califf RM, for the GUSTO-I Investigators: Predictors of 30-day mortality in era of reperfusion for acute myocardial infarction: Results from an international trial of 41021 patients. *Circulation* 91, 1659-1668 (1995).

Lee KW, Okin PM, Kligfield P, Stein KM, Lerman BB: Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 134, 1005-1013 (1997).

Lewalter T, Jung W, Lickfett L, Wolpert C, Schumacher B, Lüderitz B: QT-Dispersion. *Dtsch Arztebl* 96, 1835-1838 (1999).

Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B, Yang TF: Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol* 27, 14-19 (1994).

Malik M, Camm AJ: Mystery of QTc interval dispersion. *Am J Cardiol* 79, 785-787 (1997).

Malik M, Bradford A: Human precision of operating a digitizing board: Implications for electrocardiogram measurement. *PACE* 21, 1656-1662 (1998).

Malik M, Batchvarov VN: Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 36,1749-66 (2000).

Maroko PR, Libby P, Covell JW, Sobel BE, Ross J Jr, Braunwald E: Precordial ST-segment elevation mapping: An atraumatic method for assessing alterations in the extent of myocardial injury. *Am J Cardiol* 29, 223-230 (1972).

Moreno FL, Villanueva MT, Karagounis LA, Anderson JL; for the TEAM-2 Study Investigators: Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 90, 94-100 (1994).

Morrow DA, Antmann EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E: TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. *Circulation* 102, 2031-2037 (2000).

Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, McCabe CH, Barron HV, Braunwald E: Application of the TIMI Risk Score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA* 286, 1356-1359 (2001).

Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E: An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 23, 223-229 (2002).

Moss AJ, Bigger JT, Case RB, Gillepsie JA, Goldstein RE, Greenberg HM, Krone R, Marcus FI, Odoroff CL, Oliver GC for The Multicenter Postinfarction Research Group: Risk Stratification survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 309, 331-336 (1983).

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 335, 1933-1940 (1996).

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346, 877-883 (2002).

Neskovic AN, Otasevic P, Bojic M, Popovic AD: Association of Killip class on admission and left ventricular dilatation after myocardial infarction: A closer look into an old clinical classification. *Am Heart J* 137, 361-367 (1999).

Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, Henning H, Ross J Jr: Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 61, 1165-1171 (1988).

Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK: Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. *Circulation* 101, 61-66 (2000).

Paventi S, Bevilacqua U, Parafati MA, Di Luzio E, Rossi F, Pelliccioni PR: QT dispersion and early arrhythmic risk during acute myocardial infarction. *Angiology* 50, 209-215 (1999).

Pelter MM, Adams MG, Drew BJ: Computer versus manual measurement of ST-segment deviation. *J Electrocardiol* 30, 151-156 (1997).

Perkiömäkki JS, Kiostinen MJ, Yli-Mäyry S, Huikuri HV: Dispersion of the QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 26, 174-179 (1995).

Perski A, Olsson G, Landon C, de Faire U, Theorell T, Hamsten A: Minimum heart rate and coronary atherosclerosis. Independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 123, 609-616 (1992).

Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS: QT Dispersion as a marker of risk in Patients awaiting Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 29, 1576-1584 (1997).

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundquist C, Bossart L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, Mckenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP: Task force on sudden cardiac death of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 22, 1374-1450 (2001).

Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E: Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 83, 695-697 (1991).

Sabatine MS, McCabe CH, Morrow DA, Giugliano RP, de Lemos JA, Cohen M, Antman EM, Braunwald E: Identification of patients at high risk for death and cardiac ischemic events after hospital discharge. *Am Heart J* 143, 966-970 (2002).

Sabatine MS, Antman EM: The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 41 (4 Suppl.) 89S-95S (2003).

Samaha FF, Kimmel SE, Kizer JR, Goyal A, Wade M, Boden WE: Usefulness of the TIMI Risk Score in predicting both short- and long-term outcomes in the Veterans Affairs Non-Q-Wave Myocardial Infarction Strategies In-Hospital (VANQWISH) Trial. *Am J Cardiol* 90, 922-926 (2002).

Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, Trapani M, Antonucci D, Fazzini PF: Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 82, 932-937 (1998).

Sanz G, Castaner A, Betriu A, Magrina J, Roig E, Coll S, Pare JC, Navarro-Lopez F: Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: A prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 306, 1065-1070 (1982).

Schröder K, Wegscheider K, Zeymer U, Tebbe U, Schröder R: Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction. *Lancet* 358, 1479-1486 (2001).

Schröder R, Dissmann R, Brueggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, Neuhaus KL: Extent of early ST-segment elevation resolution: A simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 24, 384-391 (1994).

Schröder R, Wegscheider K, Schröder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W, for the INJECT Trail Group: Extent of early ST-segment elevation resolution: A strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens- A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 26, 1657-1664 (1995).

Schwab JO, Yang A, Lewalter T, Luederitz B: Nichtinvasive Risikostratifikatoren bei koronarer Herzerkrankung. *Dtsch Arztebl* 100, 2878-2882 (2003).

Schwartz PJ, Wolf S: QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 57, 1074-1077 (1978).

Scirica BM, Cannon CP, Antman EM, Murphy SA, Morrow DA, Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E: Validation of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score for unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III registry. *Am J Cardiol* 90, 303-305 (2002).

Shah CP, Thakur RK, Reisdorff EJ, Lane E, Aufderheide TP, Hayes OW: QT dispersion may be a useful adjunct for detection of myocardial infarction in the chest pain center. *Am Heart J* 136, 496-498 (1998).

Singh M; Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL: Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation* 106, 2309-2314 (2002).

Smock AL, Larson B, Brown C, Conti C: Early prediction of 30-day mortality after Q-wave myocardial infarction by echocardiographic assessment of left ventricular function-a pilot investigation. *Clin Cardiol* 24, 191-195 (2001).

Spargias KS, Lindsay SJ, Kavar GI, Greenwood DC, Cowan JC, Ball SG, Hall AS: QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J* 20, 1158-1165 (1999).

Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker JM, Hardman SM: Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion. *Lancet* 349, 306-309 (1997).

Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ: QT dispersion: Problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5, 672-685 (1994).

Surawicz B: Will QT dispersion play a role in clinical decision-making. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7, 777-784 (1996).

Takaishi H, Taniguchi T, Fujioka Y, Ishikawa Y, Yokoyama M: Impact of increasing diabetes on coronary artery disease in the past decade. *J Atheroscler Thromb* 11, 271-277 (2004).

Turner R for UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352, 837-853 (1998).

Tutar H, Öcar B, Imamoglu A, Atalay S: Dispersion of QT and QT interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion. *Heart* 80, 77-79 (1998).

Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyello W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FWA, Wijns W for the task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 24, 28-66 (2003).

Veldkamp R, Green C, Wilkins M, Pope J, Sawchak S, Ryan J, Califf R, Wagner G, Krucoff M: Comparison of continuous ST-segment recovery analysis with methods using static electrocardiograms for non-invasive patency assessment during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 73, 1069-1074 (1994).

Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G: Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The ad hoc working group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 88, 416-429 (1993).

Willems JL, Willems RJ, Willems GM, Arnold AE, Van de Werf F, Verstraete M: Significance of initial ST segment elevation and depression for the management of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *Circulation* 82, 1147-1158 (1990).

Yuling F, Goodman S, Chang WC, Van de Werf F, Granger CB, Armstrong PW for the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Trial Investigators: Time to treatment influences the impact of ST-segment resolution on one-year prognosis-insights from the assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) Trial. *Circulation* 104, 2653-2659 (2001).

Yusuf S, Lessem, J, Jha P, Lonn E: Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: An update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 11(Suppl 4), S61-73 (1993).

Zabel M, Portnoy S, Franz MR: Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: An isolated heart validation study. *J Am Coll Card* 25, 746-752 (1995).

Zabel M, Woosley RL, Franz MR: Is dispersion of ventricular repolarization rate dependent? *PACE* 20, 2405-2411 (1997).

Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH: Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. *Circulation* 97, 2543-2550 (1998).

Zipes DP, Hein JJ, Wellens HJ: Sudden cardiac death. *Circulation* 98, 2334-2351 (1998).

Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, Barlera S, di Gregorio D, Latini R, Maggioni AP: Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: Insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 19 (Suppl F), F19-F26 (1998).

VIII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken:

- bei allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen
- bei Herrn PD Dr. med. Hendrik Bonnemeier für die freundliche Hilfestellung und Betreuung dieser Arbeit sowie die Überlassung des Themas
- bei den Archiven der Medizinischen Klinik der Medizinischen Universität zu Lübeck für die kooperative Zusammenarbeit
- bei meinen Freunden für hilfreiche Gespräche
- bei meiner Frau und meiner Familie für die Unterstützung

IX. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliches:

- geboren am 09.09.1976 in Freiburg im Breisgau
- Eltern: Dr. med. Franz-U. Billmann (Internist, gestorben 2000) und Ulla Billmann (Lehrerin)
- Schwestern: Dr. med. Wibke Billmann (Ärztin) und Britta Billmann (Studentin)
- verheiratet mit Anne Billmann, geb. Ebeling (Ärztin)

PASSFOTO

Schule und Wehrdienst:

- 1983 bis 1996 Besuch von Grundschule, Orientierungsstufe und Gymnasium in Braunschweig
- Abitur 1996 am Wilhelm-Gymnasium in Braunschweig
- Wehrdienst: Juli 1996 bis April 1997

Medizinstudium:

- Von April 1997 bis Mai 2003 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg, an der Georg-August-Universität Göttingen und der Medizinischen Universität zu Lübeck
- Seit Oktober 1998 Stipendiat der Konrad-Adenauer-Stiftung
- März 1999 Physikum (Universität Hamburg)
- März 2000 erstes Staatsexamen (Medizinische Universität zu Lübeck)
- März 2002 zweites Staatsexamen (Medizinische Universität zu Lübeck)
- Praktisches Jahr von April 2002 bis März 2003:
 - Orthopädie (Medizinische Universität zu Lübeck)
 - Gefäßchirurgie (Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australien)
 - Allgemeinchirurgie (Regionalkrankenhaus Bozen, Italien)
 - Innere Medizin (Regionalspital Emmental, Burgdorf, Schweiz)
- Mai 2003 drittes Staatsexamen (Medizinische Universität zu Lübeck)

Klinische Erfahrung:

- Oktober 2003 bis September 2004 Arzt im Praktikum in der Medizinischen Klinik, Klinikum Wolfenbüttel
- seit Oktober 2004 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik, Klinikum Wolfenbüttel

Dissertation:

- November 1999 bis August 2006 mit Unterbrechungen von März 2000 bis November 2000 und von Juli 2002 bis Mai 2003