

Aus der Klinik und Poliklinik Innere Medizin B
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Stephan B. Felix)
der Universitätsmedizin Greifswald

Thema:

**Die Pulskurven-basierte Kurzzeitdetektion einer Koronaren Herzerkrankung
im Vergleich zur Kardiogoniometrie**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald
2022

vorgelegt von: Sabine Kassner
geb. am: 23.09.1990
in: Zwickau

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Marcus Dörr

2. Gutachter: Prof. Dr. med Jens Eckstein

Ort, Raum: Online-Disputation

Tag der Disputation: 11.02.2022

1 INHALTSVERZEICHNIS

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Abkürzungsverzeichnis	7
3	Einleitung	9
3.1	Koronare Herzkrankheit.....	9
3.1.1	Definition	9
3.1.2	Epidemiologie.....	9
3.1.3	Ätiologie und Pathogenese.....	9
3.1.4	Klinik.....	10
3.1.5	Diagnostik	11
3.2	Neue nicht-invasive Verfahren zur Detektion einer KHK.....	13
3.2.1	PRV.....	13
3.2.1.1	Hintergrund.....	13
3.2.1.2	Studienlage	16
3.2.2	CGM.....	19
3.2.2.1	Hintergrund.....	19
3.2.2.2	Studienlage	23
3.3	Zielstellung der Arbeit	26
4	Material und Methoden.....	28
4.1	Einschlusskriterien	28
4.2	Ausschlusskriterien	28
4.3	Probanden und Erfassungszeitraum	28
4.4	Methodik.....	30
4.5	Verwendete Untersuchungsmethoden	30
4.5.1	Somatometrie	30
4.5.2	Blutdruckmessung.....	31
4.5.3	Erfassung der Anamnese	31

4.5.4	Erfassung der PRV	33
4.5.4.1	Untersuchungsablauf.....	33
4.5.4.2	Ermittlung der Messparameter.....	33
4.5.5	Erfassung der CGM.....	34
4.5.5.1	Untersuchungsablauf.....	34
4.5.5.2	Ermittlung der Messparameter.....	35
4.5.6	Koronarangiographie	35
4.5.6.1	Untersuchungsablauf.....	35
4.5.6.2	Ermittlung der Messparameter.....	36
4.6	Statistik.....	37
5	Ergebnisse	40
5.1	Patientencharakteristika.....	40
5.2	Ergebnisse PRV	42
5.2.1	PRV-Parameter	42
5.2.2	Generierung Grundmodell	43
5.2.3	Ermittlung eines Cutoffs im Grundmodell.....	44
5.2.4	Einfluss klinischer Prädiktoren einer KHK auf das Grundmodell	44
5.2.4.1	PRV-Indizes und Alter	44
5.2.4.2	PRV-Indizes und Geschlecht.....	44
5.2.4.3	PRV-Indizes und diverse Prädiktoren einer KHK.....	45
5.2.5	Reduziertes Grundmodell.....	45
5.2.6	Ermittlung eines Cutoffs im reduzierten Grundmodell.....	46
5.2.7	Einfluss von Alter und Geschlecht auf das reduzierte Grundmodell.....	46
5.2.8	Ergebnisse des reduzierten Grundmodells nach Exklusion möglicher Störfaktoren.....	46
5.3	Ergebnisse CGM	47
5.3.1	Automatisierte Klassifikation der Probanden mittels CGM	47
5.3.2	Einfluss klinischer Prädiktoren einer KHK auf das automatisierte Klassifikationssystem der CGM	48
5.3.2.1	Automatisiertes Klassifikationssystem der CGM und Alter	48
5.3.2.2	Automatisiertes Klassifikationssystem der CGM, Alter und Geschlecht	48

5.3.2.3	Automatisiertes Klassifikationssystem der CGM und diverse Prädiktoren einer KHK.....	48
5.3.3	Ergebnisse des automatisierten Klassifikationssystem der CGM nach Exklusion möglicher Störfaktoren	49
5.3.4	Alternativmodell zur Klassifikation der Probanden hinsichtlich einer KHK mittels CGM-Score	49
5.3.5	Einfluss klinischer Prädiktoren einer KHK auf das Alternativmodell der CGM.....	51
5.3.5.1	Alternativmodell der CGM und Alter	51
5.3.5.2	Alternativmodell der CGM, Alter und Geschlecht.....	51
5.3.5.3	Alternativmodell der CGM und diverse Prädiktoren einer KHK	51
5.3.6	Ergebnisse des Alternativmodells der CGM der CGM nach Exklusion möglicher Störfaktoren	51
5.4	Übersicht und Kombination der PRV- und CGM-Modelle	52
5.4.1	Übersicht der untersuchten PRV- und CGM-Modelle.....	52
5.4.2	Reduziertes Grundmodell der PRV-Indizes und Alternativmodell der CGM.....	52
5.4.3	PRV-Indizes, automatisiertes Klassifikationssystem der CGM und diverse Prädiktoren einer KHK.....	52
6	Diskussion	54
6.1	Methoden und Ergebnisse PRV	54
6.2	Methoden und Ergebnisse CGM	62
6.3	Vergleich der PRV und CGM	68
6.4	Schwächen und Stärken der Studie.....	70
7	Zusammenfassung.....	72
8	Verzeichnisse.....	74
8.1	Abbildungen	74
8.2	Tabellen	74

8.3	Literaturverzeichnis	75
9	Ethikerklärung	88
10	Eidesstattliche Erklärung.....	89
11	Lebenslauf.....	90
12	Danksagung	93
13	Anhang	94
13.1	Aufklärungsbogen	94
13.2	Einwilligungserklärung.....	96
13.3	Anamnesebogen	98
13.4	CE-Zertifikat „SimpleWahooAndVideo“	103

2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE-Hemmer	Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer
AT1-Blocker	Angiotensin-1-Blocker
AP	Angina pectoris
App	Smartphone-Anwendung
AIC	Akaike information criterion
AUC	Area under the curve
BIC	Bayesian-Information-Criterion
BMI	Body-Mass-Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CFX	Ramus circumflexus
CGM	Kardiogoniometrie
EKG	Elektrokardiogramm
HR	Herzfrequenz
HRV	Herzratenvariabilität
HRV_qr	Quartilabstand der relativen HRV
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAD	Ramus interventricularis anterior
LCA	linkes Herzkranzgefäß
LDL	Low-density Lipoprotein
LMCA	linkskoronarer Hauptstamm
LSB	Linksschenkelblock
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
Mean	Durchschnitt
N	Anzahl
NPW	Negativ prädiktiver Wert
PPI_median	Ausdehnung der Punktwolke im Return Map der relativen HRV
PDA	Ramus posterior descendens
PPI_lquartile	unteres Quartil der relativen HRV
PPI_uquartile	oberes Quartil der relativen HRV

PPW	Positiv prädiktiver Wert
PRV	Pulsratenvariabilität
RCA	rechtes Herzkranzgefäß
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences of RR Intervals
ROC	Receiver Operating Characteristics
RSB	Rechtsschenkelblock
rrHRV	mediane euklidische Distanz der Paare (rr_i, rr_{i+1}) zum Zentrum der Return Map
RR-Intervall	Abstand zweier aufeinander folgender R-Zacken im EKG
rr-Intervall	relativer Abstand zweier aufeinander folgender R-Zacken im EKG
SD	Standard Deviation
SDNN	Standard Deviation of NN Intervals
vs.	versus
VHF	Vorhofflimmern

3 EINLEITUNG

3.1 KORONARE HERZKRANKHEIT

3.1.1 Definition

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist definiert als eine Manifestation der Atherosklerose innerhalb der Herzkranzarterien, die sich in der Ausbildung von flusslimitierenden Koronarstenosen widerspiegelt. Durch ein dabei entstehendes Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot resultiert eine Myokardischämie [29].

3.1.2 Epidemiologie

Innerhalb der Industrieländer stellt die KHK die führende Todesursache dar. Mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% für die 40-79-Jährigen zählt sie zu unseren wichtigsten Volkskrankheiten [29].

Die Mortalitätsrate durch ischämische Herzkrankheiten beträgt aktuell etwa 13% bei Frauen und 16% bei Männern [69]. Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung ist von einer stetigen Prävalenzzunahme der KHK auszugehen [69, 70].

3.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Von einer regionalen Perfusionsstörung ist bei einer Verengung des Gefäßquerschnitts ab 50% auszugehen, während man ab einer 70- bis 75%-igen Verengung von einer kritischen Stenose spricht [29, 62]. Die Perfusion der Koronararterien wird vom Perfusionsdruck während der Diastole, der Diastolendauer sowie dem Koronarwiderstand beeinflusst. Bei Veränderung einer dieser Komponenten erhöht sich dementsprechend das Risiko eine KHK zu entwickeln [29]. Diesbezüglich potentielle Auslöser stellen die Atherosklerose beziehungsweise Arteriosklerose, ein Koronarspasmus, embolische Koronarokklusionen, eine Koronarokklusion im Rahmen eines dissezierenden Aortenaneurysmas oder auch eine entzündlich bedingte Koronarokklusionen im Rahmen einer systemischen Vaskulitis dar.

Die häufigste Ursache der KHK ist die Atherosklerose. Durch die WHO wird sie definiert als variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut- und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia [68]. Diese werden hervorgerufen durch verschiedene Risikofaktoren, die sich

gegenseitig beeinflussen. Zu den Hauptrisikofaktoren gehören eine Dyslipidämie, ein arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus, ein Nikotinabusus, eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen sowie ein hohes Lebensalter und das männliche Geschlecht. Weitere beeinflussende Faktoren sind beispielsweise eine Adipositas mit abdomineller Fettspeicherung oder auch körperliche Inaktivität [29].

Die Entstehung der initialen Endothelläsion bei der Entwicklung der Atherosklerose wird vielseitig diskutiert, jedoch meist einer Hypercholesterinämie und/oder nikotinbedingten Zellschädigung zugeschrieben. Hierdurch reichert sich Low-density Lipoprotein (LDL) in der Media an, welches oxidiert und von Makrophagen phagozytiert wird. Durch Umwandlung der Makrophagen zu Lipophagen entstehen sogenannte „fatty streaks“ (Fettstreifen). Diese gehen in eine Nekroptose mit Begleitentzündung über und bilden einen mechanisch instabilen Lipidplaque. Proinflammatorische Zytokine und fibrinogene Wachstumsfaktoren führen schließlich zur Entwicklung eines stabilen Atheroms [68].

3.1.4 Klinik

Die KHK kann sich in verschiedenen Formen manifestieren. Zum einen kann über viele Jahre eine stumme, sogenannte asymptomatische KHK bestehen. Davon abzugrenzen ist die symptomatische Form. Weiterhin unterscheidet man das chronische vom akuten Koronarsyndrom, welches wiederum die instabile AP, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt und ST-Hebungsinfarkt beinhaltet. Die aus einer KHK resultierenden Befunde ergeben ein breites Bild, das von einer hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion über eine Herzinsuffizienz oder Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod reichen kann [29, 62].

Die häufigste Form der KHK ist das chronische Koronarsyndrom. Die dabei vorwiegend retrosternal lokalisierten Schmerzen sind meist reproduzierbar und können sowohl durch körperliche als auch psychische Belastungen ausgelöst werden. Eine Ausstrahlung in angrenzende Regionen ist möglich. Nach einer Ruhephase von 5-15 Minuten oder durch Einnahme vasodilatierender Substanzen, wie beispielsweise Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin), klingen die Schmerzen typischerweise ab. [29] Der vorliegende Schweregrad der AP wird nach der „Canadian Cardiovascular Society (CCS) - Klassifikation“ eingeteilt (Tabelle 1) [6].

0	Stumme Ischämie
1	Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Belastung
2	Geringe Beeinträchtigung normaler körperlicher Aktivität durch AP
3	Erhebliche Beeinträchtigung normaler körperlicher Aktivität durch AP
4	AP bei geringer körperlicher Belastung oder Ruheschmerz

Tabelle 1 CCS-Stadien

3.1.5 Diagnostik

Die Basisdiagnostik einer KHK besteht typischerweise aus der Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, einer Laboruntersuchung sowie Blutdruckmessung und einem 12-Kanal-Ruhe-EKG. Bezüglich des Ruhe-EKG zeigen sich nachweislich bei lediglich 50% der Patienten ohne bisher abgelaufenen Herzinfarkt leichte Auffälligkeiten als Hinweis auf eine KHK [29]. Beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung ist das EKG diagnostisch eher selten wegweisend, da Sensitivitäten von lediglich 20% vorbeschrieben sind [17]. Laborchemisch erhobene Werte, wie beispielsweise Lipid- oder Blutzuckerwerte und ebenso die Blutdruckmessung, dienen dagegen primär der Erhebung eines Risikoprofils, weniger der konkreten Diagnosestellung.

Eine entscheidende Rolle zur Evaluation einer KHK stellt die Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit dar. Diese kann anhand einer fundierten Anamnese hinsichtlich der Symptomatik, des Alters sowie des Geschlechts des Patienten ermittelt werden. Anhand der aktuellen ESC-Leitlinien ist in Abhängigkeit der hieraus ermittelten prozentualen Wahrscheinlichkeit das weitere Vorgehen abzuleiten [37]. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit unter 15% wird keine weitere Diagnostik als indiziert betrachtet, zwischen 15 und 85% sollten weiterführende Untersuchungen stattfinden und bei einer Wahrscheinlichkeit von über 85% kann das Vorliegen einer KHK als gesichert betrachtet werden [29, 37].

Zur weiterführenden Diagnostik bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit wird im klinischen Alltag das Belastungs-EKG verwendet. Mit einer durchschnittlichen Sensitivität von 67% und Spezifität von 72% bei Patienten ohne vorherigen Myokardinfarkt ist die korrekte Diagnosefindung aufgrund der eher geringen diagnostischen Genauigkeit nur unzureichend möglich [22].

Auch die Durchführung des Belastungs-EKG ist durch einige Faktoren limitiert. Bei einer großen Anzahl von Patienten liegen Kontraindikationen vor, wieder andere Patienten erreichen durch körperliche Einschränkungen die Ziel-Herzfrequenz (Ziel-HR) nicht oder bekommen innerhalb des klinischen Alltags einflussnehmende Medikamente, wie beispielsweise Digitoxin oder Betablocker, nicht pausiert. Bei einer Auswertung von über 6000 Probanden wurde der durch derartige Gründe nur eingeschränkt auswertbare, beziehungsweise nicht durchführbare Anteil an Ergometrien mit 62,5% definiert [91].

Ebenso sind während einer Ergometrie möglicherweise entstehende Komplikationen nicht zu vernachlässigen. Sie werden mit etwa 1-2 schwerwiegenden Ereignissen auf 10.000 Untersuchungen beschrieben. So ist unter anderem das Risiko von Kammerflimmern mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:15.000 deklariert [29].

Methoden zur Darstellung der Perfusion des Myokards, wie zum Beispiel eine Myokard-Szintigraphie, Magnet-Resonanz-Tomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie zählen zur sekundären oder tertiären Diagnostik. Sie sind ausschließlich im Facharztbereich durchführbar, nicht ubiquitär verfügbar und mit hohen Kosten verbunden.

An größeren Zentren hat sich zusehends in den letzten Jahren die Koronar-Computertomographie etabliert um bei niedriger mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (15-50%) eingesetzt zu werden. Mit beschriebenen Sensitivitäten zwischen 95 und 99% sowie Spezifitäten von 64 bis 83% stellt es eine sehr sichere Methode zum Ausschluss einer KHK dar. Die bestehende Rate der falsch positiven Ergebnisse sollte jedoch in Anbetracht der Strahlen- und Kontrastmittelbelastung nicht außer Acht gelassen werden. Und auch diese Untersuchung ist mit hohen Kosten verbunden, man benötigt geeignete Patienten ohne Vorhofflimmern (VHF) oder bereits liegende Stents und die Verfügbarkeit der entsprechenden Technologie zur Durchführung sowie fachgerechten Beurteilung muss vorhanden sein.

Bei hinreichender Vortestwahrscheinlichkeit und bestenfalls fundierenden Befunden aus der stattgehabten weiterführenden Diagnostik sowie klinischer Wahrscheinlichkeit resultiert die Koronarangiographie als Goldstandard zum definitiven Nachweis oder Ausschluss von Stenosen der Herzkranzgefäße [29]. Die Koronarangiographie ist ein invasives Verfahren, bei dem im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung mit Hilfe

von Kontrastmittel das Lumen der Herzkranzgefäße unter Röntgenbestrahlung sichtbar gemacht werden kann [76, 99].

Nachdem die Punktion eines arteriellen Gefäßes durchgeführt wurde, wird mittels eines Führungsdrahts ein Katheter über eine Schleuse eingebracht. Dieser Katheter wird im Ostium der Koronarien platziert. Zur Detektion eventueller Gefäßverengungen werden nach Kontrastmittelverabreichung die Koronarien aus verschiedenen Projektionen dargestellt, welche sich hierbei als Kontrastmittelaussparungen abbilden.

Seit ihrer Einführung in den klinischen Alltag stellt die Koronarangiographie den Goldstandard zur Beurteilung der KHK dar, da bisher kein anderer Test so exakt Aufschluss über das Ausmaß der luminalen Verengung geben kann [76]. Die Befunde der Koronarangiographie bilden letztlich die Basis für das weitere Procedere. Dies kann variieren, von einer medikamentösen bis hin zur interventionellen Therapie. Ebenso kann sie als Vorbereitung zu chirurgischen Eingriffen genutzt werden.

Doch trotz der heutzutage größtenteils routinemäßigen Durchführung der Koronarangiographie ist stets eine Risiko-Nutzen-Betrachtung vor Indikationsstellung notwendig. Neben Strahlen- beziehungsweise Kontrastmittelexposition können auch Blutungen, Verletzungen und Ähnliches zu Komplikationen führen. Die Mortalität der Untersuchung wird mit $<0,08\%$, die Rate größerer Komplikationen mit $<0,5\%$ angegeben [50]. Diese Gefahren sollten stets mit der vorliegenden klinischen Symptomatik und dem kardiovaskulären Risikoprofil einer KHK abgewogen werden. Die resultierende Einschätzung entsprechend niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko dient zur Einleitung des folgenden Prozederes. Sowohl eine primäre weitere Observation, eine weiterführende Diagnostik mittels Stresstests oder auch eine direkte Koronarangiographie können mögliche Optionen darstellen [19].

3.2 NEUE NICHT-INVASIVE VERFAHREN ZUR DETEKTION EINER KHK

3.2.1 PRV

3.2.1.1 Hintergrund

Während das Herz selbst dem eigenen Reizleitungssystem mit Schrittmacherzellen unterliegt, sind die HR und der Herzrhythmus abhängig vom Sympathikus und Parasympathikus [84]. Über die genauen komplexen kardialen Interaktionen der autonomen Regulation existieren bereits diverse Veröffentlichungen [41, 43]. In den letzten Jahren hat diese Thematik durch verschiedenste klinische Studien in Hinblick auf eine

erweiterte Diagnostik und prognostische Risikoerkennung von Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten an Bedeutung gewonnen.

Durch kleinste Variationen der sympatho-vagalen Balance, die vom efferenten Nervus vagus und der dichten autonomen Innervation nodaler sowie atrialer Strukturen ausgehen, kommt es zu Anpassungen der dort generierten Frequenz und es entsteht die HRV [43, 83]. Körperlicher oder emotionaler Stress führen zu einer sympathischen Dominanz, die mit einer Senkung der HRV verbunden ist. Dahingegen steht unter Ruhebedingungen der Vagotonus im Vordergrund und führt zum Anstieg der HRV [84]. Zu physiologischen Variationen der normalen Sinusschläge kann es durch Atmung, Blutdruckregulation, Thermoregulation, Aktionen des Renin-Angiotensin-Haushalts, zirkadianem Rhythmus und anderen noch unbekanntem Faktoren kommen [83]. Resultierend stellt die HRV einen wichtigen Marker des autonomen Nervensystems dar. Die in dieser PRV_Koro-Studie betrachtete PRV hat ihren Ursprung in der HRV. Orientierend kann diese als Variation zweier Herzschläge entweder bezüglich der HR oder als Variation der Dauer des Intervalls zwischen zwei Schlägen beschrieben werden [84]. Hierbei werden nur die normalen QRS-Komplexe betrachtet, die ihren Depolarisationsursprung im Sinusknoten besitzen. Abnormale Herzschläge, wie zum Beispiel bei ventrikulärer Extrasystolie oder Arrhythmien, werden ausgeschlossen.

Die Entstehungsgeschichte der HRV-Ermittlung wurde umfassend von der „Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology“ 1996 zusammengefasst [84] und in diversen Reviews aufgearbeitet [8, 32, 56, 66].

Primär entwickelten sich die Methoden der Zeitdomäne, bei der entweder die HR zu bestimmten Zeitpunkten oder aber das Intervall zwischen zwei aufeinander folgenden Herzschlägen betrachtet wird. Davon abgeleitet werden einfach deskriptive Parameter, wie beispielsweise das durchschnittliche Intervall zweier aufeinander folgender Herzschläge (RR-Intervall), die durchschnittliche HR, oder auch der Umfang der Variabilität durch Vergleich des längsten mit dem kürzesten RR-Intervall. Für genauere Informationen wird die Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN) über eine vorgegebene Zeit berechnet. Diese stellt einen der meist verbreiteten HRV-Parameter der Zeitdomäne dar, welche jedoch stark abhängig von der Dauer der EKG-Aufnahme ist [36].

Darüber hinaus entwickelten sich die Methoden der Frequenzdomäne, wobei die Variabilität über mathematische Algorithmen unter anderem als Funktion der Frequenz dargestellt wird [84].

Im Verlauf entstanden schließlich aufgrund des komplexen Grundsystems der HRV neben den, bis dahin größtenteils verwendeten linearen Methoden der Zeit- und Frequenzdomäne, auch die nicht linearen Methoden. Durch sie wurde es möglich nicht nur eine Quantifizierung der HRV durchzuführen, sondern auch die Komplexität im Sinne von Dynamik und Struktur der RR-Intervalle zu evaluieren [90, 96].

Der Goldstandard zum Erhalt der HRV-Werte ist die Ableitung aus dem 12-Kanal-EKG. Anfangs nutzte man hierfür noch größtenteils 30-minütige oder 24-stündige EKG-Aufzeichnungen [84]. Da die manuelle Auswertung jedoch ein umständliches und zeitaufwändiges Verfahren mit der Gefahr von Observationsbias darstellt und es durch oftmals banale Auswertungssysteme mit inkorrektur Schlaganalyse oder Aufnahmeartefakten zu invaliden Ergebnissen kommt, entwickelten sich zeitnah diverse automatisierte Analysen [34].

Ebenso wurde immer mehr zu sogenannten Kurzzeitmessungen (weniger als 30 Minuten) übergegangen. Sie waren der erste Schritt zu einem simpel durchzuführenden und nicht invasiven Screening zur Detektion diverser mit der HRV signifikant assoziierten Krankheiten. In einem quantitativ-systemischen Review fassten Nunan et al. den aktuellen Stand zu Normwerten der HRV bei Kurzzeitmessungen an gesunden Erwachsenen zusammen [56].

Optimistische Studien hinsichtlich Kurzzeitmessungen der HRV ließen schließlich den Gedanken wachsen, auch über andere Wege als dem konventionellen EKG zu den gewünschten Informationen zu gelangen. So konnte nachgewiesen werden, dass die HRV ebenfalls über das bereits ubiquitär und mobil einsetzbare Pulsoxymeter ermittelbar ist. Dieses misst normalerweise mithilfe der Photoplethysmographie auf nichtinvasivem Weg die Sauerstoffkonzentration im arteriellen Blut. Dabei kommt es zum Lichteinfall, welcher vom Gewebe reflektiert und von einem Detektor wahrgenommen wird. So können geringste Veränderungen der Mikrozirkulation, beispielsweise durch variierende Blutvolumina, anhand der sich veränderten Lichtstärke registriert und die Pulscurve berechnet werden [4]. Lu et al. untersuchten die Übereinstimmung der HRV

mit der PRV. Die Ergebnisse bewiesen eine hohe Korrelation und bestätigten die multifunktionelle Pulsoxymetrie als Alternative zum Erhalt der HRV [48, 77].

Im Zuge des raschen Fortschritts der Technik kamen weitere Wege zur Aufzeichnung der PRV hinzu. So traten auch neuentwickelte sensible Sensoren und hochauflösende Kameras von Smartphones in den Fokus die PRV zu ermitteln. Diese Option untersuchten Peng et al. anhand 30 gesunder Probanden. Dabei präsentiert sich die Smartphone-basierte HRV-Messung als Alternative zur EKG-basierten Messung [60]. Bei Koenig et al. fand sich bei 68 Probanden eine Korrelation der durch Photoplethysmographie erhaltenen HR bis zu 0.99 [38]. Aufgrund der aktuell weit verbreiteten Nutzung von Gesundheits-Apps auf Basis der PRV-Messungen fertigten Li et al. einen Überblick über den aktuellen Stand der Apps und deren Anwendungsgebiete an [45].

Diese Entwicklungen haben letztlich den Weg zu einem möglichen präklinischen automatisierten Screening auf Erkrankungen, die in Zusammenhang mit der PRV stehen gebahnt. Um sowohl den technischen als auch wissenschaftlichen Fortschritt nutzen zu können, entwickelte die Firma Preventicus GmbH gemeinsam mit der Firma aviant GmbH eine medizinische App zur Erfassung der Pulskurve mittels der Sensoren und Videosignale eines iPhones mit automatischer Anzeige der Ergebnisse [5]. Diese simple, schnelle und jederzeit mobil durchführbare Methode soll sowohl von medizinischem Personal als auch medizinisch ungeschulten Personen durchgeführt werden. Ziel ist hierbei die Nutzung als ein praktikables Screeningsystem für mit der PRV assoziierte Erkrankungen.

3.2.1.2 Studienlage

Die Position der HRV im Rahmen der Risikostratifizierung von kardial erkrankten Patienten stellten Huikuri et al. 2013 in einem Review dar [32].

So entdeckten bereits 1978 Wolf et al. anhand der Methoden der Zeitdomäne, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erniedrigten HRV nach akutem Herzinfarkt und der Langzeit-Mortalität existiert [100]. Dies konnte durch Kleiger et al. anhand der Auswertung von 808 Langzeit-EKG bestätigt werden. Bei einer Standardabweichung der RR-Intervalle eines Messzeitbereichs (SDNN) $< 50\text{ms}$ ergab sich im Vergleich zu einer SDNN $> 100\text{ms}$ ein 5,3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko [36].

Bigger et al. zeigten in einem vier Jahre Follow-up mittels Methoden der Frequenzdomäne eine signifikante Assoziation der HRV zur kardialen, arrhythmischen und Gesamtmortalität [7]. Gleiches konnte durch Tsuji et al. innerhalb der Framingham-Studiengruppe bewiesen werden [88].

Wenn es nun möglich erschien, anhand der HRV eine Prognoseeinschätzung hinsichtlich der Mortalität nach einem Myokardinfarkt zu stellen, war es dann auch möglich durch sie Hinweise auf bevorstehende kardiale Ereignisse bei Patienten ohne entsprechende Vorerkrankungen zu erlangen? Dieser Frage gingen Tsuji et al. nach und nutzten erneut Probanden aus der Framingham-Studie. Dabei ergaben sich im Follow-up über 3,5 Jahre signifikante Zusammenhänge zwischen der HRV und den definierten kardialen Ereignissen AP, Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz und Tod auf Basis der KHK [87].

Bei spezieller Betrachtung der KHK stellten Airaksinen et al. bereits 1987 anhand einer kleineren Studie mit 63 Probanden fest, dass koronarangiographisch definiert Erkrankte im Vergleich zu den restlichen Patienten eine reduzierte HRV aufwiesen [1]. Gleiches konnten Liao et al. anhand der populationsbasierten ARIC-Studie mit 2618 Probanden sowie verschiedene andere Veröffentlichungen nachweisen [13, 44, 46]. Dass jedoch nicht nur ein Zusammenhang zwischen der HRV und dem prinzipiellen Vorhandensein der KHK besteht, konnte durch Hayano et al. nachgewiesen werden. Es erwies sich innerhalb einer Stichprobe von 56 Probanden bei Personen mit niedrigeren HRV-Indizes eine höhere Wahrscheinlichkeit für multiple Stenosen als Zeichen des Ausmaßes einer KHK [26]. Auch Simula et al. fanden inverse Zusammenhänge zwischen verschiedenen HRV-Indizes und dem Ausmaß sowie Schweregrad der Erkrankung [81]. Gleiches bewiesen Kotecha et al. in einer multizentrischen Studie [40]. Um nun auch die Überlegenheit der HRV gegenüber anderer nicht invasiver Prädiagnostik hinsichtlich einer KHK zu beweisen, wurden einige Studien im Vergleich zu Belastungsuntersuchungen durchgeführt.

Unter anderem führten Oieru et al. an 100 Probanden eine Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) zur Übersicht der Myokardperfusion durch, um diese in Gesunde und Erkrankte aufzugliedern. Die in diesem Rahmen durchgeführte HRV-Analyse zeichnete sich mit einer Sensitivität von 85% deutlich führend im Vergleich zur Ergometrie (53%) ab, wohingegen sich hinsichtlich der Spezifität ähnliche Werte

(85% versus (vs.) 86%) ergaben [57]. Goldkorn et al. wiesen nach gleichem Klassifikationsschema anhand von 450 Probanden nach, dass die HRV hinsichtlich ihrer Sensitivität von 77%, der Ergometrie (27%) deutlich überlegen ist [23].

In Anbetracht der Tatsache, dass die HRV aufgrund der Abhängigkeit vom autonomen Nervensystem viele Einflussfaktoren besitzt, beschäftigten sich viele Studie mit der Suche und Aufarbeitung dieser.

Voss et al. gingen 2012 in einer ersten Studie der Altersabhängigkeit nach und erbrachten den Nachweis einer sinkenden HRV bei steigendem Alter [94]. Im Folgejahr veröffentlichten sie eine weitere Studie, die neben dem Alter auch das Geschlecht betrachtete. Die HRV-Indizes von über tausend gesunden Probanden wurden zum einen nach Geschlecht, zum anderen in fünf Altersgruppen (25-74 Jahre) aufgegliedert. Bei Männern als auch Frauen zeigte sich ein generelles Sinken der HRV-Indizes mit dem Alter. Beim Vergleich der Geschlechter wurde ersichtlich, dass Frauen im Allgemeinen eine höhere Komplexität der HRV besitzen. Dieser Unterschied bildete sich jedoch ab dem 55. Lebensjahr kaum noch ab, was in Zusammenhang mit der Menopause diskutiert wird [95]. Auch in weiteren Studien konnten diese Alters- und Geschlechtsspezifitäten nachgewiesen werden [39, 89].

Über die Jahre wurden immer weitere Faktoren erforscht, die in Zusammenhang mit einer reduzierten HRV stehen, wie beispielsweise Diabetes mellitus [54], Bluthochdruck [58], Depression [49] oder auch Nikotinkonsum [37, 52]. Dekker et al. gingen daher noch einen Schritt weiter und resultierten aus weiteren Ergebnissen der ARIC-Studie neben der erhöhten kardialen sowie Gesamtmortalität, dass eine reduzierte HRV ebenfalls für eine generell eingeschränkte Gesundheit sprechen kann [15].

Über lange Zeit wurden die allgemeinen Zusammenhänge der HRV und KHK mit möglichen Einflussfaktoren untersucht. Folgend setzte man sich ein neues Ziel. Man stellte sich der Aufgabe aus der Fülle an HRV-Indizes, eine entsprechende Auswahl zur Entwicklung eines Klassifikationsalgorithmus hinsichtlich der Differenzierung zwischen gesunden und an KHK erkrankten Probanden zu treffen.

Bei Pivatelli et al. konzentrierten sich dabei auf Parameter mit einer Receiver Operating Characteristic (ROC) > 0.65 innerhalb ihrer Stichprobe. Drei HRV-Indizes der Zeitdomäne sowie ein nicht linearer Wert zeigten eine signifikante Assoziation mit der zu

prädiszierenden Erkrankung. Die einzelnen HRV-Indizes erreichten Sensitivitäten zwischen 40 und 70% sowie Spezifitäten zwischen 67 und 90% [63].

Poddar et al. testeten 2015 anhand von 64 Probanden vier automatisierte Klassifikations-Softwares auf Basis linearer und nicht-linearer Methoden. Mittels der besten Software konnte dabei eine Testgenauigkeit von 91,67% erreicht werden [64].

Um auch Alter und Geschlecht als Einflussgrößen zu betrachten, führten Heitmann et al. 2011 eine umfangreiche Studie mit 17 HRV-Indizes durch. Insgesamt 131 der 624 Probanden dienten nach angiographischem Ausschluss einer relevanten KHK (Stenose $\geq 50\%$) als Referenzpatienten. Zeigte sich nun mindestens einer der 17 HRV-Indizes außerhalb der anhand der Referenzpatienten ermittelten Parametergrenzen, wurde man als erkrankt deklariert. In der Gesamtstichprobe konnte durch dieses Schema eine Sensitivität von 55,78% erreicht werden. Nach weiterführender Aufgliederung hinsichtlich Alter und Geschlecht steigerte sich die Sensibilität je nach Gruppe auf 72,84-77,44% [28].

Nachdem nun vielfach nachgewiesen wurde, dass eine reduzierte HRV in Zusammenhang mit der postinfarziellen und Gesamtmortalität steht und als Prädiktor einer KHK betrachtet werden kann, versucht man sich dies in neueren Studien zu Nutze zu machen. Als anvisiertes Untersuchungsziel gilt hierbei die Erhöhung der HRV zur Risikoreduktion hinsichtlich Komplikationen und Mortalität nach Herzinfarkt sowie dem Einsetzen einer Koronarsklerose. Der resultierende Profit wird unter anderem nach Lifestyle-Änderung im Sinne von vermehrter sportlicher Betätigung [14], Medikamenteneinnahme [33] und Koronarintervention [24] untersucht.

3.2.2 CGM

3.2.2.1 Hintergrund

Die CGM ist ein computerisiertes, dreidimensionales Verfahren jüngerer Zeit zur belastungsfreien und nichtinvasiven Diagnostik einer KHK. Die Grundlage hierfür bildet die Vektorkardiographie, welche erstmals Ende 1930 beleuchtet wurde [98]. Unter den davon abgeleiteten Techniken stach insbesondere die Version von Frank et al. hervor, die auf lediglich sieben Elektroden beruht [20].

Grundsätzlich werden bei einer Vektorkardiographie die maximalen Vektoren der Depolarisation (QRS-Komplex) und Repolarisation (T-Welle) in Augenschein genommen. Die Analyse dieser zwei Faktoren während der Entwicklung eines Myokardinfarkts im

12-Kanal-EKG gehört seit jeher zur Standarddiagnostik. Problematisch ist hierbei allerdings, dass die Interpretation der dabei entstehenden Veränderungen auf der Projektion der Vektoren in lediglich einer Ebene basiert. Abweichungen in den senkrecht dazu stehenden Ebenen sind nicht wahrnehmbar. Um in der Lage sein zu können, diese Bewegungen der Maximalvektoren zu quantifizieren, ist es essentiell ein dreidimensionales System zu nutzen [75].

Nähere Einzelheiten zur Methodik hinter der CGM wurden bereits detailliert in diversen früheren Studien dargestellt [73–75, 78].

Im Allgemeinen werden zum Erhalt orthogonaler Ebenen elektrische Potentiale auf der Oberfläche eines Thoraxmodells gemessen. Diese werden durch einen künstlichen Dipol innerhalb des Modells generiert. Ein Widerstandnetzwerk kombiniert die elektrischen Potentiale, um drei Ableitungen korrespondierend zur Frontal-, Sagittal- und Horizontalebene des Thoraxmodells zu generieren. Dies funktioniert, sofern wir annehmen, dass der Dipol einen fixierten Referenzpunkt repräsentiert. Da jeder Mensch jedoch eine individuelle Struktur besitzt und die elektrische Leitfähigkeit der Gewebe sehr inhomogen ist, kann eine Orthogonalität nicht gewährleistet werden. Alternativ hierzu wurde schließlich bei Sanz et al. das elektrische Gesamtfeld basierend auf den Ableitungen von Nehb betrachtet. Zwischen den einzelnen Elektrodenpaaren resultiert durch Vektoraddition ein Vektor, der ein elektrisches Feld beschreibt und die Konstruktion eines Herz-Vektors erlaubt. Seine Ausrichtung gibt die Richtung und seine Länge die Stärke des vom Herzen erzeugten elektrischen Feldes an.

Jeweils drei der vier Elektroden formen eine Kirchhoff'sche Schlinge und bilden ohne ein eingebautes Widerstandnetzwerk drei orthogonale Ebenen (x , y , z). Da hierbei x und y aus der gleichen Ebene konstruiert werden und z senkrecht zu diesen steht, ist die Orthogonalität garantiert [75]. Es entstehen drei Projektionen X , Y und Z , die jeweils anterodorsal in der Haupt- sowie Schrägebene, basoapikal in der Haupt- sowie Frontebene und superoinferior in der Frontal- sowie Schrägebene verlaufen (Abbildung 1).

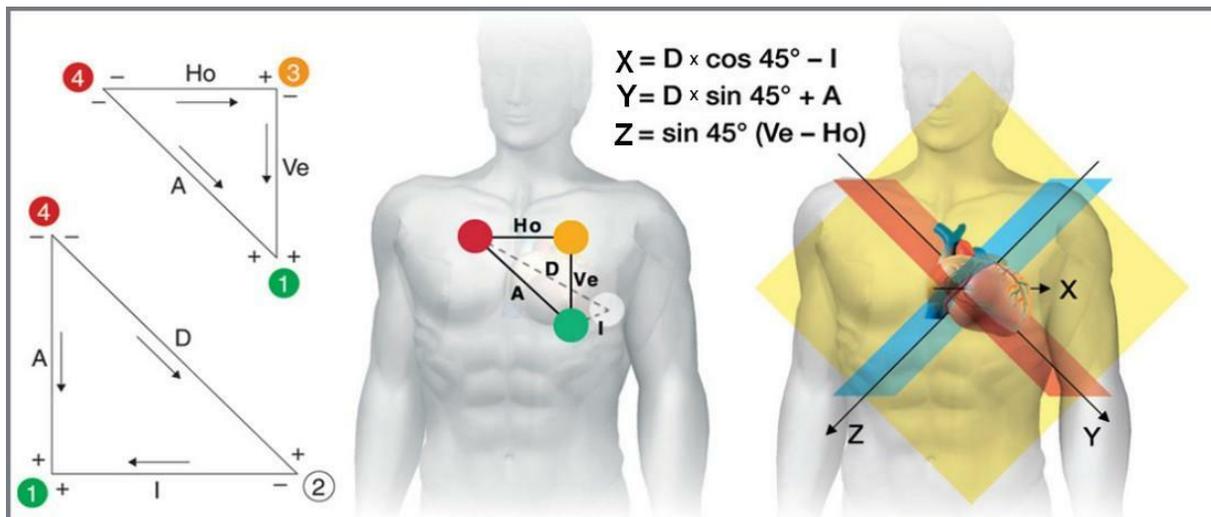


Abbildung 1 Grundprinzip der CGM

Die Schrägsagittal-Ebene, oder auch Hauptebene (in der rechten Darstellung rot gekennzeichnet), wird durch die Elektroden 4,2,1 gebildet. Die Elektroden 4,3,1 bestimmen die Frontalebene (in der rechten Darstellung gelb gekennzeichnet). Orthogonal zu diesen beiden Ebenen steht die Schrägebene (in der rechten Darstellung blau gekennzeichnet). Die Projektion X ist anterodorsal, Y basoapikal und Z superoinferior ausgerichtet. [18]

Die heutige CGM weist zwei entscheidende Fortschritte gegenüber vorangegangenen Methoden auf. Zum einen erfolgt die Messung ohne zwischengeschaltete Widerstände. Dies vermeidet Verzerrungen, die in älteren Vektorkardiographien durch in Stromkreise kompensatorisch eingeschaltete Widerstände entstanden. Zum anderen orientieren sich die Projektionsebenen stark an der Anatomie des Herzens und nicht mehr an den Körperebenen [78].

Der Schnittpunkt der drei Projektionen bildet das Zentrum einer um das Herz gedachten Kugel, auf die das Kartesische Koordinatensystem projiziert (Abbildung 2). Längs- (Alphawinkel) und Breitengrade (Betawinkel) definieren dabei jede Stelle des Herzens. Eine Einteilung wird durch Oktanten vorgenommen (Abbildung 3). In dieses Koordinatensystem werden die Vektoren, die ihren Ausgangspunkt stets im isoelektrischen Koordinatenursprung haben und auf einen Punkt im Raum weisen, zur dreidimensionalen Darstellung projiziert.

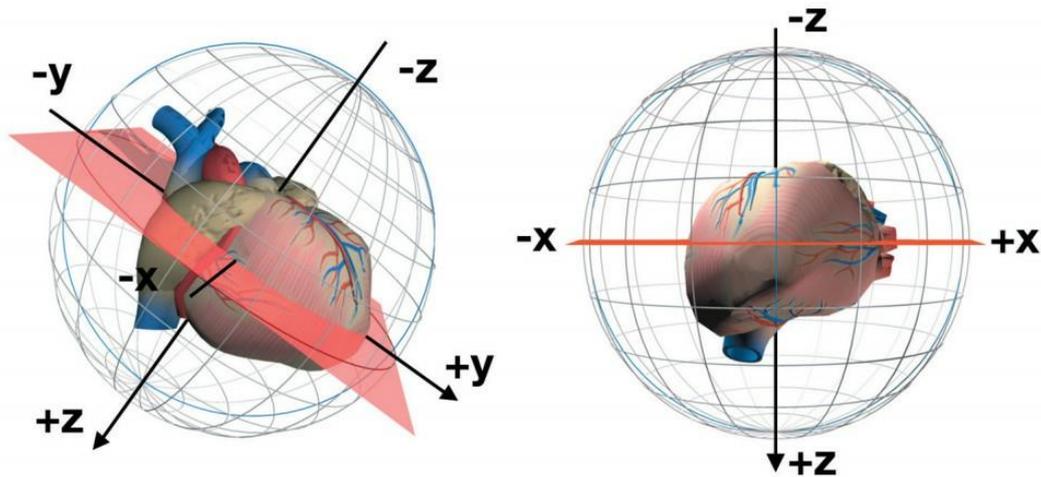


Abbildung 2 Die Herzachsen

Die Ausrichtungen der X-, Y- und Z-Achse ist jeweils lateral-septal (lateral positiv), schrägsagittal (Spitze positiv) und senkrecht zur Schrägsagittal-Ebene (inferior positiv). Rechtsseitig wurde die Herzspitze in den Mittelpunkt gedreht, wodurch die Hauptebene zur Äquatorialebene wird. Oberhalb liegt nun die Vorderwand, unterhalb liegt die Hinterwand. [18]

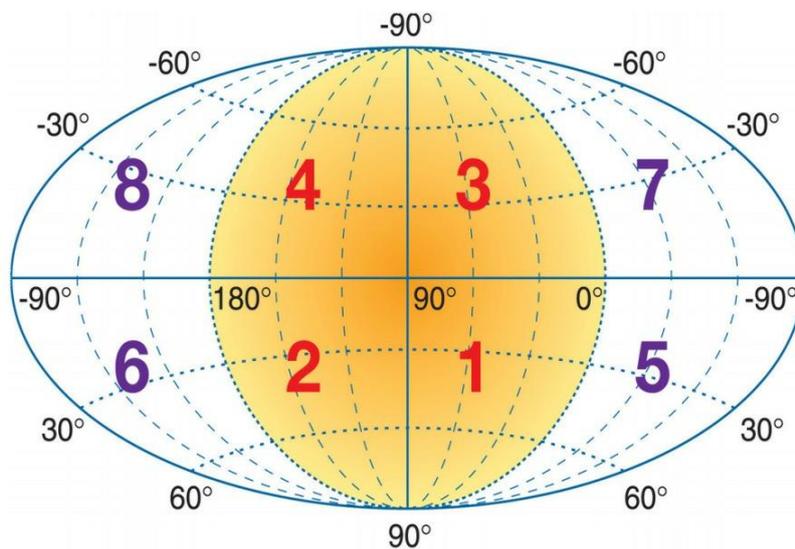


Abbildung 3 Die Oktanten

Die apikale Halbkugel (orange) befindet sich zwischen Alpha 0° und 180° Länge, die basale Halbkugel dementsprechend zwischen Alpha 0° und -180° Länge. Beta dient zur Bestimmung einer oberen ($\beta = 0^\circ$ bis -90°) und einer unteren ($\beta = 0^\circ$ bis $+90^\circ$) Halbkugel. Die Spitze des Herzens liegt auf $\alpha = 90^\circ$ Länge und $\beta = 0^\circ$ Breite. Oktant 1: apikal lateral inferior; Oktant 2: apikal septal inferior; Oktant 3: apikal lateral anterior; Oktant 4: apikal septal anterior; Oktant 5: basal septal inferior; Oktant 6: basal septal inferior; Oktant 7: basal lateral anterior; Oktant 8: basal septal anterior. [18]

3.2.2.2 Studienlage

Nachdem Sanz et al. in einer ersten Publikation zur CGM anhand 100 gesunder Probanden fünf erste Standardwerte definierten [75], führten Saner et al. im gleichen Jahr eine Studie zur Detektion der KHK durch. Im Vergleich der CGM mit dem konventionellen 12-Kanal-EKG zeigte sich unter 50 Probanden die CGM hinsichtlich der Sensitivität führend (79% vs. 56%), jedoch etwas geringer spezifisch (82% vs. 91%) [73].

Trotz dieser ersten, vergleichsweise guten Ergebnisse konnte die CGM im klinischen Alltag noch keine allgemeine Akzeptanz erreichen. Dies mag nicht zuletzt an der komplexen Aufnahmeart und Interpretationsweise, als auch am Fortschritt der Koronarangiographie und der nuklearen Bildgebung gelegen haben.

Meier et al. sahen jedoch im Fortschritt der Technik und der damit verbundenen potentiell simpleren Verarbeitung einen möglichen Wiederaufschwung der CGM. Hierfür wurde ein Vergleich zu dem bereits etablierten Belastungs-EKG sowie zur zukunftsweisenden Myokardszintigraphie durchgeführt. Mit einer Sensitivität von 63% lag die CGM genau zwischen der Myokardszintigraphie (82%) und dem Belastungs-EKG (50%) und hinsichtlich der Spezifität mit 67% auf Augenhöhe [51]. Eine Überlegenheit der CGM gegenüber dem Belastungs-EKG konnte später durch eine kroatische Studie anhand 114 weiblicher Probanden nochmals belegt werden. Zwar ergab sich hinsichtlich der Sensitivität der CGM nur ein leichter Vorteil (75% vs. 68,1%), jedoch stellte sich das dreidimensionale EKG doppelt so spezifisch dar (74.4% vs. 36.7%). Ebenso wurde eine Assoziation zwischen einer pathologischen CGM und einem neunfach erhöhten Risiko für eine KHK belegt [101].

Der von Meier et al. vorausgesagte technische Aufschwung erbrachte schließlich eine technische Weiterentwicklung der CGM mit über 300 daraus resultierenden Parametern. Schüpbach et al. setzten sich als Ziel aus diesem Pool von Daten eine überschaubare Anzahl (Frauen 10, Männer 13) zu finden, die sich ausschließlich bei pathologischen Befunden veränderten und physiologisch erklärbar waren. Zur Validierung dieser Auswahl wurden 793 Probanden in eine retrospektive (Sensitivität 73%, Spezifität 87%) und eine prospektive (Sensitivität 64%, Spezifität 82%) Gruppe aufgeteilt. Vergleichend erreichte das 12-Kanal-EKG in beiden Gruppen zwar eine vergleichbare Spezifität, jedoch deutlich geringere Sensitivität (retrospektiv 49%, prospektiv 53%) [78].

Aufbauend auf diesem Probandengut fokussierten sich Huebner et al. auf die im CGM berechnete räumliche Orientierung der T-Schleife und deren Eignung als Prädiktor hinsichtlich einer kardialen Ischämie [31]. Bereits Sanz et al. und Saner et al. beschrieben 1983 im CGM bei Patienten mit einer latenten Koronarinsuffizienz eine pathologische Position des T-Vektors (T-Floating), lange vor dem Nachweis eines pathologischen Musters im Standard-EKG [73, 75]. Huebner et al. ermittelten schließlich für diesen einzelnen Parameter eine Sensitivität von 67% und Spezifität von 72%, was vergleichbar mit den Ergebnissen des gesamten Parametersets von Schüpbach et al ist [31]. Sanz et al. gingen nun noch einen Schritt weiter und etablierten mittels einer Studienpopulation von 1027 Probanden fünf Parametersets auf Basis eines angiographisch ermittelten Stenosegrades von mindestens 50%. Neben den Sets für die Standardauswertung von Männern bzw. Frauen wurden jeweils vier weitere Sets entwickelt, die beim Vorhandensein von möglichen Einflussfaktoren wie Linksschenkelblock (LSB), Rechtsschenkelblock (RSB), VHF und Niedervoltage zum Tragen kamen. Alle in den Sets verwendeten Parameter greifen auf einen Wertebereich zurück, in dem ausschließlich die Messwerte herzkranker Patienten liegen. Aufbauend darauf wird ein Score berechnet, der für jeden darin auffällig gewordenen Wert einen Strafpunkt vergibt. Jeder sogenannte Minuswert dient als Hinweis auf eine KHK und ist als pathologisch zu werten. In der hierfür zugrunde gelegten Patientenstichprobe erlangte man bei allen Parametersets eine Sensitivität zwischen 80 und 100% sowie eine Spezifität $\geq 90\%$ [74].

Den in Vorstudien häufig benannten, jedoch bis dahin noch nicht untersuchten Einfluss des Verteilungsmusters beziehungsweise des Ausmaßes der KHK auf die Vektoren der CGM studierten Huebner et al. im Jahr 2010. Entsprechend der Lokalisation sowie der Menge betroffener Koronarien wurden acht Stenosekategorien definiert. Jeder einzelnen Kategorie wurde der CGM-Wert mit der höchsten Spezifität und Unabhängigkeit zu anderen Parametern zugeordnet. Setzte man nun eine Spezifität von 76,3% an, ergaben sich je nach Stenosekategorie Sensitivitäten zwischen 63 und 80%. Die einzelnen Werte zeigten eine Spezifität von 95,3%. Hieraus schlossen die Autoren einen hohen Verlust an Genauigkeit der letzten Studien durch die bis dahin stets globale Betrachtung der KHK am Herzen [30]. Zwei iranische Studien erbrachten bei Beachtung dessen in den letzten Jahren annähernd gute Werte hinsichtlich Sensitivität und Spezifität [21, 80].

Nach den vorangegangenen guten Ergebnissen beim chronischen Koronarsyndrom, beschrieben Tölg et al. mit der Untersuchung der CGM beim akuten Koronarsyndrom im Jahr 2012 einen neuen Bereich. Hierbei wurde eine Stenosierung von $\geq 70\%$ als klinisch relevant betrachtet. Die CGM zeigte sich in der Sensitivität gegenüber dem routinemäßig durchgeführten 12-Kanal-EKG sowie dem Troponin-Test überlegen. Als besonders sensitiv ergab sich eine Kombination aus Troponin-Test und CGM (83%) [86]. Eine ägyptische Arbeit bestätigte dies wenige Jahre später nochmals [35].

Auffallend war jedoch stets eine deutlich geringere Spezifität der CGM im Vergleich zu den Routine-Untersuchungen. Diese schlossen Tölg et al. darauf zurück, dass in der Kontrollgruppe eine hohe Prävalenz des chronischen Koronarsyndroms und damit einhergehenden strukturellen Myokardläsionen vorläge [86]. Es ergab sich somit die Frage, inwieweit die CGM chronische von akuten Ischämien unterscheiden kann.

Um diese zu beantworten untersuchten Birkemeyer et al. bei 40 Probanden das Erkennen myokardialer Läsionen durch die CGM auf Basis der kardialen Magnetresonanztomographie. Hierbei glänzte die CGM mit einer Sensitivität von 70% deutlich gegenüber dem Standard-12-Kanal-EKG (35%) und erreichte erstmalig auch eine höhere Spezifität (95% vs. 90%) [9]. Ähnliche Ergebnisse zeichneten sich auch in der Vergleichsstudie von Meier et al. ab, bei der als Goldstandard die Myokardszintigraphie festgelegt wurde [97].

Diese Studienergebnisse mit vergleichsweise hohen Spezifitäten bei Myokarddarstellungen mittels kardialer Magnetresonanztomographie und Myokardszintigraphie stützen die These von Tölg et al., dass eine pathologische CGM mit strukturellen Veränderungen des Myokards korreliert, jedoch akute und chronische Prozesse nicht differenziert.

Brown et al. betrachteten 2018 eine weitere mögliche Ursache für die zuvor häufig beschriebene niedrige Spezifität der CGM. So wurde über all die Jahre zur Festsetzung einer KHK der Diameter der Koronarien genutzt. Dieser korreliert jedoch nicht immer mit der physiologisch vorhandenen KHK. In dieser Studie nutzte man daher die Fractional Flow Reserve als spezielle Messung der Stenose bei Adenosinabgabe als Definitionsgrundlage einer KHK. Bereits in der Ruhemessung der CGM ergaben sich unter den 45 Probanden deutlich schlechtere Werte für Sensitivität (33,3%) und Spezifität (63%) als in den Vorstudien. Nach Adenosin-Verabreichung präsentierte sich zwar eine deutliche Verbesserung der Sensitivität (71,4%), jedoch auf Kosten der Spezifität

(50%). Auch nach Ausschluss von Probanden mit vorangegangenem Myokardinfarkt ergab sich kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse. Ursächlich wurden hierfür unter anderem die auf Diameter basierenden Parameter-Sets gewertet [11].

Neuere Studien versuchen das Anwendungsgebiet der CGM nun auch auszuweiten. So wurde die Möglichkeit der Differenzierung einer ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathie bei vorhandenem LSB [71] und die Vorhersagekraft bezüglich der positiven Reaktion auf eine kardialen Resynchronisationstherapie [3] untersucht. Ebenso wurde durch Poorzand et al. die Option der CGM als nichtinvasive Follow-up-Untersuchung bei Psoriasis-Patienten betrachtet, da diese durch die zugrundeliegende systemische Entzündungsreaktion über die Jahre häufig Beeinträchtigungen der Herzkranzgefäße aufweisen [65].

3.3 ZIELSTELLUNG DER ARBEIT

Die KHK stellt als eine der bedeutendsten Volkskrankheiten mit steigender Prävalenz im Alter eine Herausforderung für die Gesundheitsversorgung unserer Gesellschaft dar. Trotz leicht sinkender Inzidenz, die durch Sensibilisierung der Bevölkerung und Optimierung der Versorgungssituation erreicht wurde, existieren noch immer verbesserungswürdige Ansätze [69, 70].

Anhand der Leitlinien wird deutlich, dass bei niedriger und hoher Vortestwahrscheinlichkeit in Hinblick auf eine KHK das weitere Procedere klar definiert ist [37]. Bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit wird eine zusätzliche Diagnostik mittels Ergometrie oder einer weiterführenden bildmorphologischen Belastungsuntersuchung empfohlen. Beide Optionen sind durch entsprechende Kontraindikationen, fehlende Verfügbarkeit oder sehr hohe Kosten nur eingeschränkt einsetzbar.

Resultierend ist die Koronarangiographie, die den Goldstandard zur Detektion und Ausmaßgraduierung der KHK darstellt, oftmals bereits bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit das Mittel der Wahl. Eine damit verbundene erhöhte Zahl von Ausschlüssen einer signifikanten KHK bei Patienten mit eher atypischen Beschwerden sowie deutlich seltener stattgefundener Vortests konnte bereits durch Douglas et al. beschrieben werden [16]. Auch Patel et al. führten anhand von knapp 400.000 Probanden eine Auswertung der invasiven Koronardiagnostik durch, welche 663 Krankenhäuser zwischen

2004 und 2008 betrachtete. Hierbei war bei lediglich 41% der Patienten eine stenosierende Erkrankung der Herzkranzgefäße mit signifikanten Stenosierungen $\geq 50\%$ vorzufinden [59].

Es existiert somit aktuell noch keine Methode, welche nichtinvasiv, belastungsfrei und unkompliziert anwendbar bei einem Patientengut der mittleren Vortestwahrscheinlichkeit ist und im besten Falle auch als hausärztliches Screening-Verfahren für bisher asymptomatische Probanden zur Identifikation oder zum Ausschluss einer KHK genutzt werden kann. Diese Problematik soll im Zentrum der folgenden Betrachtungen stehen.

In den letzten Jahren entwickelten sich vielversprechende Ansätze zur Risikostratifizierung und Detektion einer KHK [85].

So weisen diverse Studien bereits nach, dass die Herzratenvariabilität (HRV) eine potentielle Option zur nichtinvasiven, belastungsfreien Diagnostik einer KHK darstellt [13, 15, 26, 40, 44, 46, 81]. Ebenso existieren schon verschiedene Algorithmen, die nicht nur eine Risikostratifizierung, sondern auch eine Klassifizierung zwischen gesunden und erkrankten Probanden durchführen [23, 28, 57].

In der PRV_Koro-Studie sollen PRV-Parameter mittels einer Smartphone-Anwendung (App) zur Registrierung der Pulskurve (SimpleWahooAndVideo) von der Firma Preventicus GmbH aufgenommen werden und ein Algorithmus zur Diagnostik einer KHK entwickelt werden. Die Übereinstimmung der HRV mit der Pulsratenvariabilität (PRV) wurde bereits nachgewiesen [38], weshalb im Folgenden beide Begriffe gleichbedeutend verwendet werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung von Sensitivität, Spezifität sowie negativ und positiv prädiktivem Wert (NPW und PPW) für den Nachweis beziehungsweise den Ausschluss einer KHK (Verringerung des Gefäßdiameters $\geq 50\%$) im Vergleich zur Koronarangiographie als Referenzmethode. Diese Analysen sollen erste Einschätzungen ermöglichen, ob diese mobile Methode zum Screening einer KHK ohne größeren Aufwand in den Alltag integriert werden könnte. Des Weiteren soll die CGM zur Detektion der ischämischen Herzerkrankung ebenfalls hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, NPW und PPW mit der Koronarangiographie verglichen werden.

Abschließend soll der entwickelte Algorithmus der PRV mit der CGM verglichen werden und ein möglicher additiver Nutzen zur Detektion einer KHK diskutiert werden.

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 EINSCHLUSSKRITERIEN

Als Kriterien zum Studieneinschluss wurden ein Alter ≥ 40 Jahren sowie das schriftliche Einverständnis des Patienten und die klinische Indikation zur Durchführung einer Koronarangiographie festgesetzt.

4.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine bereits bekannte KHK, welche definiert wurde als das Vorliegen einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie oder eine stattgehabte Bypass-Operation. Um Aufzeichnungsstörungen zu vermeiden, wurden auch keine Patienten mit einem Herzschrittmacher oder implantierten Eventrecorder eingeschlossen. Aufgrund einer Validierung der CGM ab dem 40. Lebensjahr mussten jüngere Probanden ausgeschlossen werden. Weiterhin zählten das Vorhandensein von VHF im 12-Kanal-EKG sowie eine ausgeprägte Extrasystolie (≥ 10 % ventrikuläre Extrasystolen, Bi- oder Trigemini) zum Zeitpunkt der Untersuchung zu den Ausschlusskriterien.

Auch in Schwangerschaft oder Stillzeit befindliche Patientinnen sowie herztransplantierte Personen wurden von der Studie ausgeschlossen.

4.3 PROBANDEN UND ERFASSUNGSZEITRAUM

Die klinisch-prospektive PRV_KORO-Studie wurde von Mai 2015 bis April 2016 an der Universitätsmedizin Greifswald im Zentrum Innere Medizin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B durchgeführt.

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung (Kapitel 13.1 und 13.2) konnten hierbei 205 Patienten im Alter von 35 bis 83 Jahren für die Studie rekrutiert werden (Abbildung 4). Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Inhalten der Deklaration aus dem Jahr 2007 von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Greifswald befürwortet.

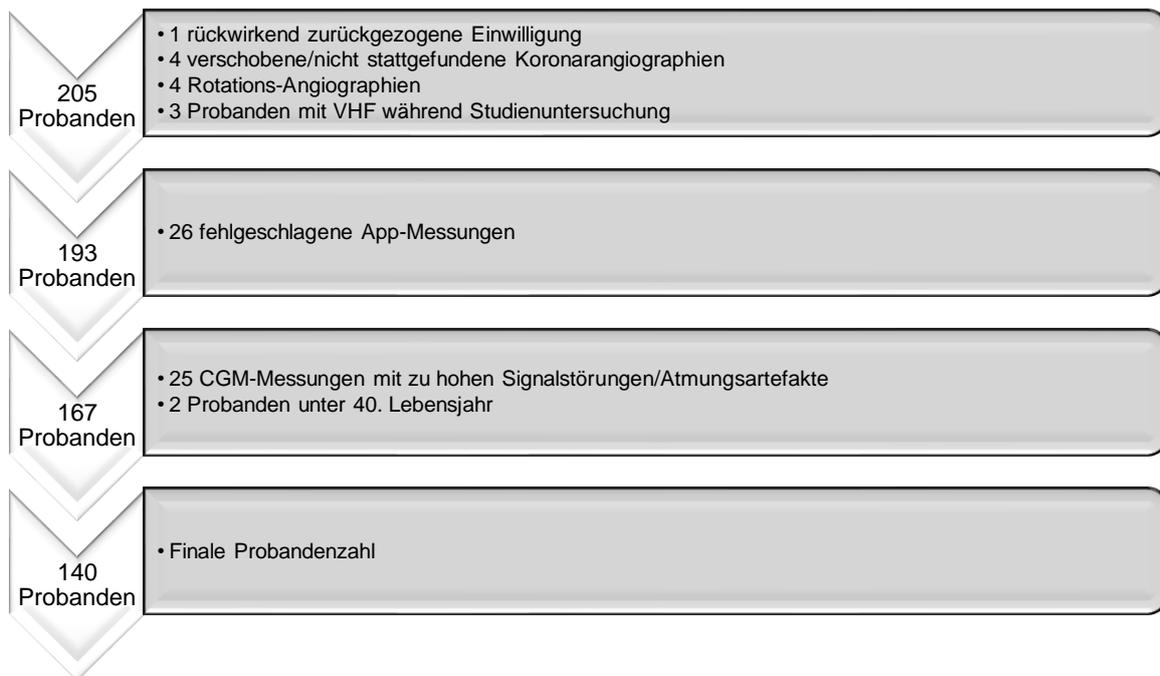


Abbildung 4 Selektion Probanden

Ein Proband zog rückwirkend seine Studieneinwilligung zurück. Bei vier Patienten fand nach erfolgter schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Studie aus diversen Gründen keine Koronarangiographie statt. Weitere vier Probanden erhielten eine Rotationsangiographie, welche innerhalb dieser Studie nicht standardisiert ausgewertet werden konnte. Ebenso mussten vier Patienten aufgrund eines aufgetretenen VHF während der Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Bei den verbliebenen 193 Patienten konnte die PRV-Messung von 26 Probanden mittels der medizinischen App SimpleWahooAndVideo aufgrund einer Softwarestörung oder eines zu stark verminderten Blutflusses der Hand nach Anlegen eines Haltegurts für das verwendete Smartphone nicht verwendet werden.

Von den 167 Probanden mit auswertbaren Pulskurven verblieben nach Ausschluss der kardiogoniometrischen Messungen mit zu hohen Signalstörungen oder Atmungsartefakten noch 142 Patienten. Hiervon konnten zwei Probanden aufgrund eines Alters unter dem 40. Lebensjahr und einer damit einhergehenden fehlenden Validierung der CGM in dieser Altersgruppe nicht eingeschlossen werden. Es resultieren somit 140 komplette Datensätze zur Auswertung.

4.4 METHODIK

Alle für die Studie notwendigen Untersuchungen erfolgten innerhalb des regulären, klinisch indizierten Krankenhausaufenthalts der Patienten. Der Untersuchungsablauf richtete sich hierbei nach dem folgenden Protokoll:

1. Patienteninformation und -einwilligung
2. Ausfüllen des Anamnesebogens
3. Standardisierte Somatometrie (Größe, Gewicht, Taillenumfang, Hüftumfang)
4. Beidseitige Blutdruckmessung im Sitzen
5. 5-minütige Ruhephase im Liegen
6. Messung der PRV durch die App SimpleWahooAndVideo
7. CGM
8. Koronarangiographie

Zuletzt wurden alle weiteren im Rahmen der klinischen Diagnostik erhobenen Befunde zusammengetragen und in pseudonymisierter Form gespeichert. Die Pseudonymisierungsliste wurde getrennt von den übrigen Studiendaten aufbewahrt. Die örtlichen Vorschriften über die Verwaltung von wissenschaftlichen und patientenbezogenen Daten wurden berücksichtigt.

4.5 VERWENDETE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

4.5.1 Somatometrie

Für die Ermittlung des Körpergewichts diente eine geeichte Waage des Typs 7700 (SOEHNLE-Professional, Deutschland). Das Gewicht wurde jeweils auf das nächste volle Kilogramm aufgerundet. Durch das Ultraschall-Längenmessgerät MZ10020 (ADE GmbH, Deutschland) konnte die Körpergröße bestimmt werden. Aus den dabei erhaltenen Werten wurde anschließend der Body-Mass-Index (BMI) berechnet.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in Kilogramm}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Weiterhin wurde der Hüftumfang bestimmt, indem der Darmbeinkamm und die am weitesten lateral ausladenden Punkte der großen Rollhügel ertastet wurden. Exakt mittig zwischen diesen beiden Punkten wurde das Maßband angelegt. Für den Taillenumfang wurde an der schmalsten Stelle zwischen der letzten Rippe und der höchsten Stelle

des Darmbeinkammes gemessen. Daraus errechnet sich das Verhältnis von Taille zu Hüfte.

$$\text{Verhältnis Taille zu Hüfte} = \frac{\text{Taillenumfang in Zentimetern}}{\text{Hüftumfang in Zentimetern}}$$

4.5.2 Blutdruckmessung

Für die Messung des Blutdrucks wurde ein vollautomatisiertes Messgerät (Omron HEM 705 IT, OMRON Healthcare, Europe) genutzt. Nach einer Messung am rechten Arm erfolgte eine dreiminütige Pause. Daraufhin wurde die gleiche Messung am linken Arm durchgeführt. Der Mittelwert aus rechts- und linksseitigem Blutdruckwert diente zur Ermittlung des durchschnittlichen Blutdruckwert eines Probanden. Weiterhin konnte mithilfe der Blutdruckwerte der mittlere arterielle Druck (MAP) berechnet werden.

$$\text{MAP} = (RR \text{ diastolisch} + \frac{RR \text{ systolisch} - RR \text{ diastolisch}}{3})$$

4.5.3 Erfassung der Anamnese

Mittels eines standardisierten Fragebogens wurde die Anamnese durchgeführt (Kapitel 13.3). Die erhobenen Parameter wurden entsprechend Tabelle 2 klassifiziert:

Allgemeine Anamnese

Lebensalter	Anzahl in Jahren
Geschlecht	männlich oder weiblich
Nikotinkonsum	ja oder nein Pack Years* *Anzahl täglich konsumierte Zigarettenpackungen multipliziert mit der Anzahl an Raucherjahren
Familiäre	ja* oder nein
Disposition	*KHK/Herzinfarkt bei Familienmitgliedern 1. Generation im Alter von < 55 Jahren (m) und < 65 Jahren (w)
Arterielle Hypertonie	ja* oder nein *zum Zeitpunkt der Untersuchung medikamentös behandelt durch α -adreno-Antagonisten, Thiazide, Diuretika, Diuretika

	Kombinationen, Betablocker mit Kombinationen, Calciumkanalblocker mit Kombinationen, ACE-Hemmer/Sartane und Kombinationen
Dyslipidämie	ja* oder nein *zum Zeitpunkt der Untersuchung medikamentös behandelt
Diabetes mellitus	ja* oder nein * zum Zeitpunkt der Untersuchung medikamentös behandelt und / oder positive Anamnese
Depression	ja* oder nein *zum Zeitpunkt Untersuchung medikamentös behandelt
CCS	0, 1, 2, 3, oder 4

Klinische Präsentation

Thoraxschmerz	ja oder nein
Schmerzausstrahlung	ja oder nein
Luftnot	ja oder nein

Medikation

Betablocker	ja oder nein
Statin	ja oder nein
ACE-Hemmer und / oder Sartane und / oder Renininhibitoren	ja oder nein
Diuretika	ja oder nein
Antidiabetika	ja oder nein
Antidepressiva	ja oder nein

Tabelle 2 Definition erhobener Daten der allgemeinen Anamnese

4.5.4 Erfassung der PRV

4.5.4.1 Untersuchungsablauf

Die für die Aufzeichnung der Pulswelle notwendige medizinische App SimpleWahooAndVideo (von der Firma Preventicus GmbH in Zusammenarbeit mit der Firma aviant GmbH entwickelt) wurde bereits vor Versand auf dem Smartphone installiert. Für diese App liegt eine CE-Zertifizierung nach MPG Klasse 1 nach §7 des Medizinproduktegesetzes vor (Kapitel 13.4).

Nach Anbringen des Dongles an das iPhone wurde die App SimpleWahooAndVideo geöffnet und die Patienten-Identifikation angegeben. Bei bequemer Lagerung des rechten Armes in liegender Position wurde das iPhone mit Kameralinse und Licht vorzugsweise auf dem Zeigefinger gelegt. Nach dem Starten der App begann die Kameraaufnahme. Gleichzeitig schaltete das Blitzlicht auf Dauerbetrieb, um in die Fingerkuppe zu strahlen. Ähnlich einer Photoplethysmographie wurde dann die Pulswelle, die der Pulsation des Blutstroms im Körper entspricht, aus dem Video abgeleitet. Die Messung dauerte sechs Minuten an. Ende und Analyse der Messung geschahen automatisch. Die Probanden wurden gebeten während der Aufnahme nicht zu sprechen.

4.5.4.2 Ermittlung der Messparameter

Nach photoplethysmographischer Aufzeichnung wurde die Pulskurve im Institut für Bioinformatik der Universitätsmedizin Greifswald extrahiert. Es resultieren aus diesem Signal Werte für Rot, Gelb und Blau. Werden diese Informationen als Pixel abgebildet, kann man eine Wellenstruktur wahrnehmen, welche den Helligkeitsänderungen während des Blutflusses im Fingers entsprechen.

Die simpelste Ableitung stellt die HR dar. Sie entspricht den Herzschlägen innerhalb einer Minute. Als typische Variable wurde die „Standard Deviation of NN Intervals“ (SDNN) berechnet. Sie stellt die Standardabweichung der RR-Intervalle des Messzeitbereichs dar und ist somit die Quadratwurzel der Varianz. Weiterhin wurde die „Root Mean Square of Successive Differences of RR Intervals“ (RMSSD) als Streuung der Differenz aufeinanderfolgender RR-Intervalle berechnet. Sie resultiert aus der Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen [84].

Der Zusammenhang aufeinanderfolgender RR-Intervalle lässt sich in einem zweidimensionalen Streudiagramm (Return Map) darstellen, welches auch als „Poincaré-Plot“ bezeichnet wird. Bei einer gesunden Person ergibt sich in Ruhe hieraus eine

Ellipse, deren längere Achse auf der Winkelhalbierenden des Koordinatensystems liegt. Die „Standard Deviation“ (SD) 1 stellt dabei die Standardabweichung der orthogonalen Abstände der RR_i / RR_{i+1} -Punkte zum Querdurchmesser der Ellipse und SD 2 die Standardabweichung der orthogonalen Abstände der RR_i / RR_{i+1} -Punkte zum Längsdurchmesser der Ellipse dar [61].

Die weiteren Analysen basieren auf Betrachtung der relativen RR-Intervalle rr . Diese entsprechen der relativen Variation aufeinanderfolgender RR-Intervalle. Die graphische Darstellung dieser erfolgt ebenfalls in einem Streudiagramm bzw. einer Return Map der Wertepaare (rr_i, rr_{i+1}) . Die $rrHRV$ beschreibt die mediane euklidische Distanz der Paare (rr_i, rr_{i+1}) zum Zentrum der Return Map. Die HRV_{qr} stellt einen davon abgeleiteten Wert dar, welcher den Quartilabstand darstellt. Je kleiner die relativen RR-Intervalle, desto konzentrierter ist dieses am Koordinatenursprung. Der Median PPI_{median} beschreibt hierbei die Ausdehnung der Punktwolke in der Return Map der relativen HRV. Die Indizes $PPI_{lquartile}$ und $PPI_{uquartile}$ sind abgeleitete Parameter, die hiervon jeweils das untere und obere Quartil beschreiben. Bei längerer Betrachtung der Punktwolke kann man eine annähernd periodische Oszillation der relativen RR-Intervalle im Sinne einer kreisförmigen Bewegung um ein Zentrum wahrnehmen. Diese Ringförmigkeit wird durch die Annularity beschrieben. Je kleiner nun der Quartilsabstand im Vergleich zum Median ist, umso ausgeprägter ist die Ringförmigkeit [92, 93].

4.5.5 Erfassung der CGM

4.5.5.1 Untersuchungsablauf

Für die Ausgangsposition wurden die Probanden gebeten, sich in Rückenlage zu begeben. In möglichst entspannter Position ruhten die Arme mit den Handflächen in Richtung Unterlage locker neben dem Körper. Hiernach wurden die fünf notwendigen Elektroden angebracht. Die erste Elektrode (grün) hat eine fest vorgegebene Position im fünften Interkostalraum auf der Medioklavikularlinie. Die weiße Elektrode wird exakt gegenüber der ersten am Rücken positioniert. Für die nun folgende Anbringung der gelben Elektrode benötigt man ein spezielles CGM-Lineal, mit welchem man die Thoraxhöhe ermittelt. Nach Übertragung des gemessenen Wertes in eine Zentimeter-Skala, nutzt man diesen, um ihn senkrecht über der grünen Elektrode abzutragen und Gelb zu platzieren. Waagrecht hierzu platziert man im gleichen Abstand die rote Elektrode. Grün, Gelb und Rot ergeben letztendlich ein gleichschenkliges rechtwinkli-

ges Dreieck. Die noch fehlende und normalerweise frei positionierbare schwarze Elektrode wurde während dieser Studie stets auf die unterste rechte Rippe gesetzt (Abbildung 1).

Nach dem manuellen Start der Aufnahme endet diese selbstständig. Währenddessen läuft eine computerassistierte Analyse kardialer Potentiale. Die Auswertung findet durch ein automatisches Befundungsmodul statt, zu welchem eine Parameteranalyse anhand vorgegebener Grenzen und ein Diagnosevorschlag gehören. Ein daraus resultierenden Score-Wert wird zwischen einem normalen (Score = 0) und pathologischen (Score \neq 0) Befund unterschieden. Ektope oder irreguläre Schläge werden automatisch detektiert und ausgeschlossen.

Um Störungen während der 12-sekündigen Messung zu vermeiden, sollte während der laufenden Untersuchung möglichst nicht gesprochen oder gehustet werden. Weiterhin wurde ein endexpiratorischer Atemstillstand angestrebt. Wenn dies nicht möglich war, bat man um eine flache Atmung zur Minimierung der Thoraxexkursionen.

Für die Messungen wurde die kommerziell erhältliche Hard- und Software (Auflösung 22bit, Abtastfrequenz 1116 Hz) der Produktfamilie CARDIOLOCIG EXPLORER (enverdis GmbH, Düsseldorf, Deutschland) mit dem Modul „CGM“ verwendet.

4.5.5.2 Ermittlung der Messparameter

Die Befundung der CGM fand automatisiert statt. Als positiver Befund hinsichtlich einer KHK wird hierbei laut Geräteinformation ein CGM-Score ungleich 0 betrachtet.

Zusätzlich wird durch die CGM zur Einschätzung der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) der LVH-Score zwischen 0 und 3 angegeben.

4.5.6 Koronarangiographie

4.5.6.1 Untersuchungsablauf

Die Koronarangiographie erfolgte bei allen Probanden nach klinischer Indikationsstellung im Rahmen der klinischen Routine durch erfahrene Ärzte. Sie erfolgte nach den klinischen Standards und es erfolgten keine studienspezifischen Aufnahmen.

Über einen typischen arteriellen Zugangsweg (Femoral-, Brachial- oder Radialarterie) wurde mittels Seldinger-Technik durch die Punktionsnadel ein Führungsdraht in die Arterie eingeführt [79]. Nach Entfernung der Punktionsnadel konnte entlang des Führungsdrahts ein Katheter vorgeschoben werden. Bei jeweiligem Erreichen und Platzierung dieses Katheters im Ostium der rechten beziehungsweise linken Koronararterie

konnte nun das Kontrastmittel injiziert werden. Röntgenaufnahmen verschiedener Projektionen der mit Kontrastmittel gefüllten Herzkranzgefäße erbrachten hiernach Aufschluss über Anzahl und Ausmaß der vorliegenden Stenosen [50].

4.5.6.2 Ermittlung der Messparameter

Die standardisierte Befundung der Koronarangiographien wurde mithilfe des Programms QAngio® XA 7.2 durchgeführt. Hierbei fand zur einheitlichen Interpretation des Ausmaßes des KHK eine Aufteilung des Koronarsystems in acht proximale Segmente statt, welche erstmals 1985 von Reardon et al [67] beschrieben wurden. Diese beziehen sich auf den linken Hauptstamm, den Ramus interventricularis anterior mit Ramus diagonalis und Ramus septalis, den Ramus circumflexus mit Ramus marginalis sowie die rechte Koronararterie mit dem Ramus posterior descendens. Um die prozentuale Fläche der Stenose zu erhalten, wurde nun in möglichst zwei orthogonalen Ebenen der jeweilige Koronarabschnitt bemessen und hieraus ein Durchschnittswert gebildet. Als positiver Befund hinsichtlich einer KHK wurde ein Stenosegrad von $\geq 50\%$ innerhalb einer der aufgeführten acht Bereiche betrachtet.

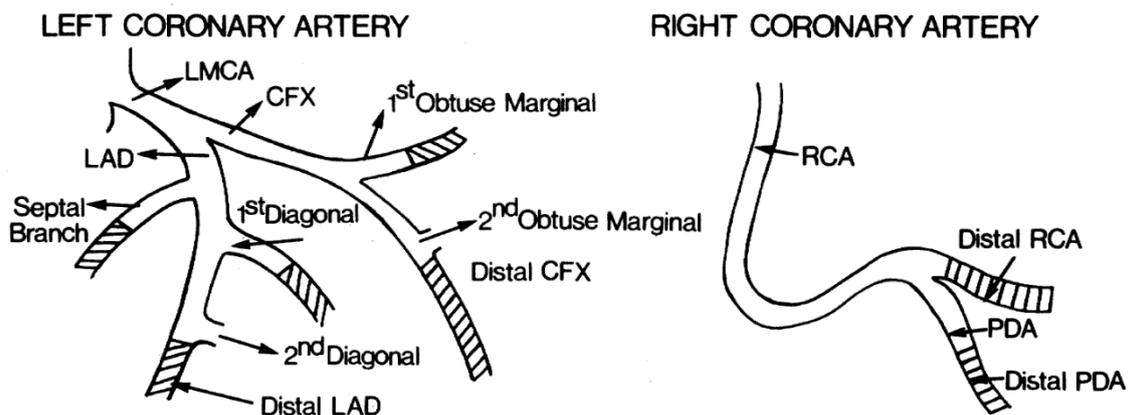
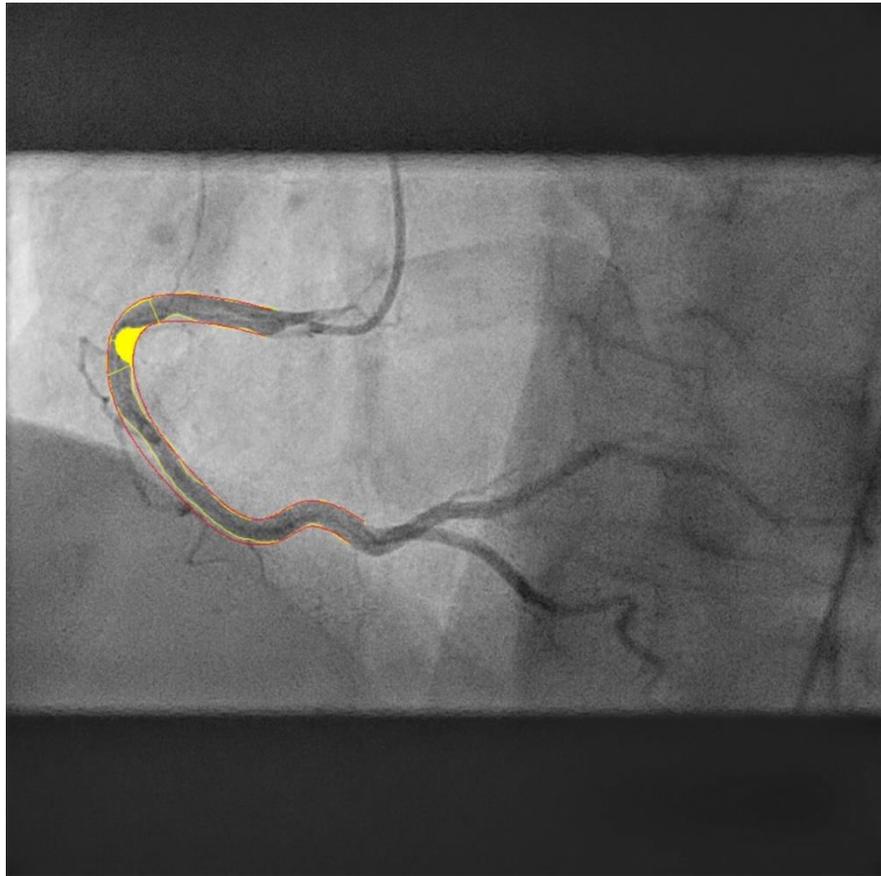


Abbildung 5 Koronarsegmente Left Coronary Artery (LCA / linkes Herzkranzgefäß), LMCA (linker Hauptstamm), LAD (Ramus interventricularis anterior), Distal LAD (distaler Ramus interventricularis anterior), 1st Diagonal (1. Ramus diagonalis), 2nd Diagonal (2. Ramus diagonalis), Septal Branch (Ramus septalis), CFX (Ramus circumflexus), Distal CFX (distaler Ramus circumflexus), 1st Obtuse Marginal (1. Ramus marginalis), 2nd Obtuse Marginal (2. Ramus marginalis), Right Coronary Artery (RCA / rechtes Herzkranzgefäß), Distal RCA (distales rechtes Herzkranzgefäß), PDA (Ramus posterior descendens), Distal PDA (distaler Ramus posterior descendens) [67]



*Abbildung 6 Rechtes Herzkranzgefäß
Befundung des rechten Herzkranzgefäßes eines Probanden mittels QAngio® XA 7.2*

4.6 STATISTIK

Der Fallzahlberechnung liegen publizierte Daten zu Unterschieden der HRV-Parameter in Abhängigkeit vom Vorliegen einer KHK zu Grunde [40]. Für die Fallzahlberechnung wurde von einer mittleren Niedrig-Frequenz-Power von 265 ± 200 bei Abwesenheit relevanter Koronarstenosen und einer mittleren Niedrig-Frequenz-Power von 185 ± 200 bei Vorliegen einer oder mehrerer Stenosen ($\geq 50\%$) ausgegangen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ (zweiseitig) ergibt sich somit eine Patientenzahl von mindestens 176, um eine statistische Power von 80% zu erreichen. Mit dem Studieneinschluss der 205 inkludierten Probanden soll eine statistische Power von 85% erreicht werden.

Die Berechnung der Rohdaten erfolgte mit dem Softwareprogramm Excel 2010 (Microsoft). Die Datenanalyse erfolgte mittels StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP. Für die statistische Berechnungen wurde R Core Team 2019 (R: A language and environment for statistical computing.

Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL. <https://www.R-project.org/>) genutzt. Die Charakteristika der Patientengruppen wurden deskriptiv zusammengefasst. Kontinuierliche Daten wurden angegeben als durchschnittlicher Wert \pm eine Standardabweichung. Die Beurteilung der Signifikanz (HK positiv vs. KHK negativ) erfolgte mittels Two sided (Welch) t-Test, bei kategorischen Daten erfolgte der Fischer-Exakt-Test (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

Primär wurden die PRV und die CGM einzeln betrachtet und nachfolgend untereinander bezüglich der Prädiktionskraft in Hinblick auf eine KHK verglichen beziehungsweise ein möglicher additiver Nutzen untersucht.

Es erfolgten weiterhin logistische Regressionsanalysen mit Angabe von AIC, BIC, Pseudo R² und AUC. Variablenreduktionen erfolgten mittels Backward Stepwise Regressionsanalyse ($p=0,25$). Die Prädiktionskraft der jeweils evaluierten Modelle hinsichtlich einer KHK wurde durch Sensitivität, Spezifität, NPW und PPW sowie die AUC beschrieben.

Grundlegend wurden verschiedene Modelle zur KHK-Klassifikation aus den PRV-Indizes sowie aus den Daten der CGM abgeleitet und bewertet.

Im ersten Schritt wurde mittels logistischer Regressionsanalyse ein Grundmodell aus allen aus der Pulswelle extrahierten PRV-Indizes ermittelt. Zur Einteilung der Probanden in KHK-positiv und KHK -negativ wurden zwei Cutoffs betrachtet. Zur Generierung von „Cutoff 1“ wurde eine Ziel-Sensitivität von mindestens 50% vorausgesetzt. Um „Cutoff 2“ zu ermitteln, wurde die bestmögliche Annäherung von Sensitivität und Spezifität als Zielpunkt gesetzt. Mittels Backward Stepwise Regressionsanalyse ($p=0,25$) und der damit einhergehenden Variablenreduktion wurde das reduzierte Grundmodell generiert. Auch hier wurden entsprechend „Cutoff 1“ und „Cutoff 2“ ermittelt und bewertet.

Im zweiten Schritt wurde die CGM genauer betrachtet. Dabei wurde zuerst die Prädiktionskraft des automatisierten Klassifikationssystems der CGM innerhalb der Probandengruppe analysiert. Hiernach erfolgte anhand des von der CGM generierten CGM-Scores mittels logistischer Regressionsanalyse die Evaluation eines Alternativmodells

zur Klassifikation einer KHK. Auch hier wurden wieder „Cutoff 1“ und „Cutoff 2“ evaluiert.

In weiteren Subanalysen wurde die Änderung der Prädiktionskraft der PRV- und CGM-Modelle bei Einbeziehung von Alter und/oder Geschlecht als Confounder betrachtet. Weiterhin wurden sie gemeinsam mit 8 typischen klinischen Prädiktoren einer KHK (Alter, Geschlecht, aktueller Raucherstatus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonus, Familienanamnese, BMI) sowie einer Betablockereinnahme als weitere KHK-Prädiktoren betrachtet und eine Backward Stepwise Regressionsanalyse ($p=0,25$) durchgeführt. Die Variablenreduktion sowie die damit erreichte Prädiktionskraft wurden untersucht.

Ebenso wurden 20 Probanden mit RSB, LSB und/oder gehäuften ventrikulären Extrasystolen als mögliche Störfaktoren ausgeschlossen und die daraus resultierende Prädiktionskraft des reduzierten Grundmodells anhand der verbliebenen 120 Probanden berechnet.

Abschließend wurde mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse ein möglicher additiver Nutzen der PRV-Indizes des Grundmodells sowie des automatisierten CGM-Klassifikationssystems hinsichtlich der Definition eines KHK-Status bewertet. Auch hier wurden in einer Subanalyse die PRV-Indizes, das automatisierte CGM-Klassifikationssystems gemeinsam mit 8 typischen klinischen Prädiktoren einer KHK (Alter, Geschlecht, aktueller Raucherstatus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonus, Familienanamnese, BMI) sowie einer Betablockereinnahme als weitere KHK-Prädiktoren betrachtet und eine Backward Stepwise Regressionsanalyse ($p=0,25$) durchgeführt.

5 ERGEBNISSE

5.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

In Tabelle 3 ist eine Zusammenstellung relevanter klinischer Daten der Gesamtstichprobe der PRV_Koro-Studie vorzufinden.

Die Geschlechterverteilung war mit einem Anteil männlicher Probanden von 50,7% nahezu ausgeglichen. Auch innerhalb der KHK-positiven Gruppe ergab sich nur ein geringes Vorherrschen des männlichen Geschlechts (57,1%). Das durchschnittliche Alter betrug zum Zeitpunkt des Einschlusses 64,2 Jahre. Als signifikanter Unterschied konnte festgestellt werden, dass KHK-positive Probanden im Durchschnitt 67,5 Jahre alt und somit etwa 5 Jahre älter sind als die Patienten der KHK-negativen Gruppe. Ein deutlicher Risikofaktor stellte die Adipositas dar. Während KHK-negative Probanden durchschnittlich ein Gewicht von 82,0 kg und einen BMI von 28,2 kg/m² boten, lag das Gewicht der KHK-positiven Probanden bei 88,8 kg und der BMI bei 30,8 kg/m². Auch der Hüftumfang sowie die Taillen-Hüftumfangs-Ratio waren signifikant erhöht. Ein grundsätzlicher Nikotinkonsum bildete sich in vergleichbarer Prozentzahl (durchschnittlich 15,7%) unabhängig vom Krankheitsstatus ab, jedoch wurde innerhalb der KHK-positiven Gruppe eine nicht signifikant höhere Anzahl Pack Years geraucht (10,5 vs. 13,7). Weiterhin zeigte sich unter KHK-positiven Patienten häufiger eine positive Familienanamnese, dies jedoch ohne Signifikanz.

Bezüglich prädisponierender Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, Depression) ergab sich unter den KHK-positiven Probanden ein erhöhtes Häufigkeit. Eine Signifikanz zeigte sich jedoch allein hinsichtlich des Diabetes mellitus. Mit einer Prävalenz von 34,3% bildete sich dieser unter den KHK-positiven Probanden etwa doppelt so häufig ab wie in der KHK-negativen Patientengruppe. Resultierend ergab sich auch die Einnahme von Antidiabetika innerhalb der KHK-positiven Gruppe signifikant erhöht. Weiterhin wurde eine signifikant gehäuft vorliegende Herzinsuffizienztherapie unter den KHK-positiven Probanden ersichtlich.

Klinisch betrachtet präsentierten sich Brustschmerzen unter den KHK-positiven Probanden signifikant seltener als bei den KHK-negativen (51,4% vs. 78,1%). Der CCS-Score zeigte sich in der KHK-positiven Gruppe nur gering erhöht. Auch eine Ausstrahlung thorakaler Schmerzen war nicht signifikant häufiger. Eine Dyspnoe-Symptomatik lag in beiden Gruppen gleichermaßen vor.

Elektrokardiographisch zeigte sich weder bezüglich ventrikulärer Extrasystolen noch eines RSB oder LSB eine Signifikanz in einer Patientengruppe.

Betrachtet man den Krankheitsstatus, ergab sich bei einem Stenosierungsgrad der Koronargefäße von $\geq 50\%$ bei 35 Probanden eine KHK, was einer Prävalenz von 25% entspricht. Hierbei betrug der Vessel Score durchschnittlich 1,54. Betroffen zeigte sich insbesondere die LAD mit 74,3%, gefolgt von der RCA (48,6%) und dem CFX (25,7%). Die LMCA war in lediglich 5,7% der Fälle mitbetroffen.

	KHK-negativ			KHK-positiv			Gesamt		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Allgemeine Daten									
Geschlecht [männlich]	105	48,6%	-	35	57,1%	-	140	50,7%	
Alter [Jahre]	105	63,0	10,1	35	67,5*	8,8	140	64,2	9,9
Größe [m]	105	170,1	8,8	35	170,0	8,1	140	170,1	8,6
Gewicht [kg]	105	82,0	16,8	35	88,8	18,8	140	83,7	17,5
BMI [kg/m²]	105	28,2	4,7	35	30,8*	6,6	140	28,9	5,3
Tailenumfang [cm]	105	95,7	13,5	35	106,2*	14,6	140	98,3	14,4
Hüftumfang [cm]	105	105,1	12,6	35	108,9	12,9	140	106,1	12,7
Tailen-Hüft-Umfangs- Ratio	105	0,91	0,11	35	0,98*	0,08	140	0,93	0,10
Aktuelle Raucher	105	16,2%	-	35	14,3%	-	140	15,7%	-
Pack Years	105	10,6	14,5	35	13,7	23,9	140	11,4	17,3
Positive Familien- anamnese	105	19,0%	-	35	22,9%	-	140	20,0%	-
Vorerkrankungen									
Arterielle Hypertonie	105	79,0%	-	35	91,4%	-	140	82,1%	-
Dyslipidämie	105	30,5%	-	35	34,3%	-	140	31,4%	-
Diabetes mellitus	105	15,2%	-	35	34,3%*	-	140	20,0%	-
Depression	105	5,7%	-	35	11,4%	-	140	7,1%	-
Vormedikation									
Betablocker	105	44,8%	-	35	65,7%	-	140	50,0%	-
ACE-Hemmer/AT1- Blocker/Renininhibi- toren	105	66,7%	-	35	85,7%*	-	140	71,4%	-
Diuretika	105	31,4%	-	35	54,3%*	-	140	37,1%	-
Lipidsenker	105	30,5%	-	35	34,3%	-	140	31,4%	-

Antidiabetika	105	2,9%	-	35	14,3%*	-	140	5,7%	-
Antidepressiva	105	5,7%	-	35	11,4%	-	140	7,1%	-

Klinik									
Brustschmerzen*	105	78,1%	-	35	51,4%	-	140	71,4%	-
CCS	105	2,04	-	35	1,54	-	140	1,91	-
Schmerzausstrahlung	105	38,1%	-	35	28,6%	-	140	35,7%	-
Luftnot	105	66,7%	-	35	65,7%	-	140	66,4%	-

Aufnahmestatus									
Durchschnittlicher systolischer Blutdruck [mmHg]	103	146,3	19,8	33	147,4	23,8	136	146,5	20,8
Durchschnittlicher diastolischer Blutdruck [mmHg]	103	84,4	10,2	33	81,9	11,1	136	83,8	10,5
MAP links [mmHg]	105	104,7	11,6	34	103,9	13,2	139	104,5	11,9
MAP rechts [mmHg]	103	105,0	12,5	34	103,2	13,8	137	104,6	12,8
HR [1/min]	105	62,7	9,4	35	67,2	16,1	140	63,8	11,6
Extrasystolen	105	5,7%	-	35	2,9%	-	140	5,0%	-
RSB	105	5,7%	-	35	0,0%	-	140	4,3%	-
LSB	105	3,8%	-	35	11,4%	-	140	5,7%	-

Verteilung der KHK									
Vessel Score	-	-	-	35	1,54	-	140	0,39	-
LMCA	-	-	-	35	5,7%	-	140	0,01	-
RCA	-	-	-	35	48,6%	-	140	12,1%	-
LCA	-	-	-	35	74,3%	-	140	18,6%	-
CFX	-	-	-	35	25,7%	-	140	6,4%	-

Tabelle 3 Zusammenstellung relevanter klinischer Daten der Patienten. * Im Vergleich zur Gruppe „KHK-negativ“ statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

5.2 ERGEBNISSE PRV

5.2.1 PRV-Parameter

Eine Übersicht der aus der HRV abgeleiteten Parameter ist in Tabelle 4 dargestellt. Bei vergleichender Betrachtung der durchschnittlichen PRV-Parameter zwischen positiv und negativ klassifizierten Probanden hinsichtlich einer KHK wurden einige Unterschiede deutlich.

Die HR innerhalb der KHK-negativen Gruppe ergab sich um etwa 5 Schläge pro Minute erniedrigt im Vergleich zur KHK-positiven Gruppe. Weiterhin präsentierten sich in der KHK-negativen Gruppe die rrHRV_qr und die SD1/SD2-ratio erhöht. Die verbleibenden erhobenen PRV-Parameter zeigten unter den KHK-positiven Probanden erniedrigte Werte an.

	KHK-negativ			KHK-positiv			Gesamt		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
PPI_median	105	0,93	0,14	35	0,89	0,18	140	0,92	0,15
PPI_lquartile	105	0,91	0,14	35	0,87	0,17	140	0,90	0,15
PPI_uquartile	105	0,96	0,14	35	0,91	0,19	140	0,95	0,15
HR	105	65,5	9,6	35	70,0	15,0	140	66,6	11,3
rrHRV	105	4,95	1,49	35	4,75	1,33	140	4,90	1,45
rrHRV_qr	105	3,57	1,65	35	4,12	2,01	140	3,70	1,76
Annularity	105	1,58	0,53	35	1,42	0,63	140	1,54	0,56
RMSSD	105	55,9	25,2	35	51,2	20,8	140	54,7	24,2
SDNN	105	74,2	58,6	35	61,0	32,8	140	70,9	53,6
SD1	105	39,5	17,7	35	36,2	14,7	140	38,6	17,0
SD2	105	67,8	50,3	35	56,7	30,7	140	65,0	46,3
SD1/SD2-ratio	105	0,66	0,20	35	0,71	0,22	140	0,67	0,20

Tabelle 4 PRV-Indizes

5.2.2 Generierung Grundmodell

Der mit Hilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse dargestellte lineare Zusammenhang der aus der Pulswelle extrahierten PRV-Parameter zur KHK ist in Abbildung 7 graphisch dargestellt. Hierbei ergab sich für Akaike-Information-Criterion und Bayesian-Information-Criterion (AIC/BIC) ein Wert von 160,4 bzw. 198,7. Die Area under the curve (AUC) konnte mit 0,8 (95%-Konfidenzintervall (KI) 0,7/0,9) beschrieben werden.

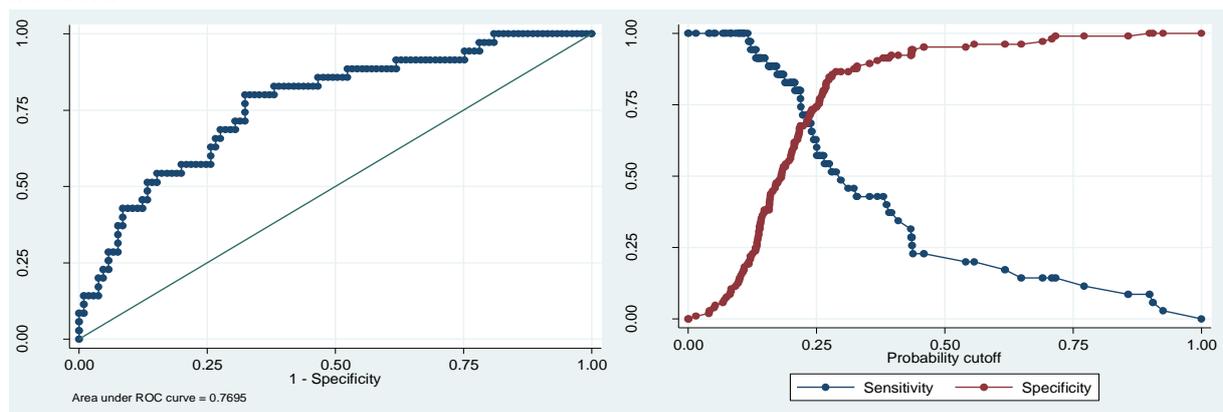


Abbildung 7 Darstellung der Area under ROC curve (AUC) bei Betrachtung der Sensitivity (Sensitivität) und Specificity (Spezifität) des Grundmodells hinsichtlich einer KHK

Bei Testung hinsichtlich nicht linearer Zusammenhänge der aus der Pulswelle extrahierten PRV-Parameter zur KHK wurde lediglich für die Variable PPI_uquartile bei Anwendung der Quadratwurzel auf den Parameter eine Optimierung nachgewiesen. In diesem Modell ergab sich resultierend eine AIC von 154,8 und eine BIC von 193,0. Die AUC kann mit 0,8 (95%-KI 0,7/0,9) beschrieben werden. Damit resultierte keine signifikante Steigerung der Vorhersagekraft der PRV-Indizes.

5.2.3 Ermittlung eines Cutoffs im Grundmodell

In der Übersicht der Tabelle 5 sind die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW sowie der korrekt klassifizierten Probanden von „Cutoff 1“ und „Cutoff 2“ zu finden. Der „Cutoff 1“ mit dem Ziel, mindestens jeden zweiten erkrankten Probanden zu identifizieren, konnte bei einem Prädiktionwertes von 0,29 gesetzt werden. Für den „Cutoff 2“, bei dem eine ausgeglichene Höhe von Sensitivität und Spezifität angestrebt wurde, konnte ein Prädiktionwert von 0,23 festgelegt werden.

	Cutoff 1	Cutoff 2
	Sensitivität \approx 0.5	Sensitivität \approx Spezifität
Sensitivität	51,4%	68,6%
Spezifität	86,7%	69,5%
PPW	56,3%	42,9%
NPW	84,3%	86,9%
Korrekt klassifizierte Probanden	77,9%	69,3%

Tabelle 5 Vergleich Cutoff 1 und 2 des Grundmodells

5.2.4 Einfluss klinischer Prädiktoren einer KHK auf das Grundmodell

5.2.4.1 PRV-Indizes und Alter

Bei Einbeziehung des Alters zum Grundmodell sanken sowohl die AIC (156,1) als auch die BIC (197,3) geringfügig. Es blieb die AUC bei 0,8 (95%-KI 0,7/0,9). Resultierend ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei Einbeziehung des Alters zum Grundmodell.

5.2.4.2 PRV-Indizes und Geschlecht

Die Einbeziehung des Alters zum Grundmodell ergab ebenfalls eine AUC von 0,8 sowie ein Pseudo R² von 0,2. Somit konnte keine signifikante Steigerung der Prädiktionskraft bei Einbeziehung des Geschlechts zum Grundmodell erreicht werden.

5.2.4.3 PRV-Indizes und diverse Prädiktoren einer KHK

Mittels Backward Stepwise Regression ($p=0.25$) wurde aus acht typischen klinischen Prädiktoren einer KHK (Alter, Geschlecht, aktueller Raucherstatus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonus, Familienanamnese, BMI) sowie einer Betablockereinnahme in Kombination mit den erhobenen 12 PRV-Parametern die bestmögliche Prädiktorenkombination gesucht. Hierbei resultierte ein Parameterset aus 8 von 12 PRV-Parametern (PPI_Iquartile, HR, rrHRV, rrHRV_qr, Annularity, SDNN, SD1, SD1SD2radio), einer Betablockertherapie sowie vier klinischen Variablen (Diabetes mellitus, BMI, Familienanamnese, Alter und Geschlecht).

Im Vergleich zum Grundmodell sanken die AIC und BIC auf 143,3 und 187,5. Es stieg Pseudo R2 auf 0,3. Bei der AUC konnte eine nicht signifikante Steigerung auf 0,9 (95%-KI 0,8/0,9) erreicht werden.

5.2.5 Reduziertes Grundmodell

Mittels Backward Stepwise Regression ($p=0.25$) der 12 PRV-Indizes des Grundmodells konnte eine Variablenreduktion erreicht werden. Es verblieb ein Parameterset von 7 PRV-Parametern (RMSSD, PPI_Iquartile, SD1, HR, rrHRV, rrHRV_qr, Annularity).

In der logistischen Regressionsanalyse des reduzierten Grundmodells ergaben sich eine AIC und BIC von 151,1 und 174,6. Die AUC kann mit 0,8 (95%-KI 0,7/0,9) und das Pseudo R2 mit 0,1 beschrieben werden. Dieser lineare Zusammenhang der nach Reduktion verbliebenen PRV-Indizes zur KHK ist in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

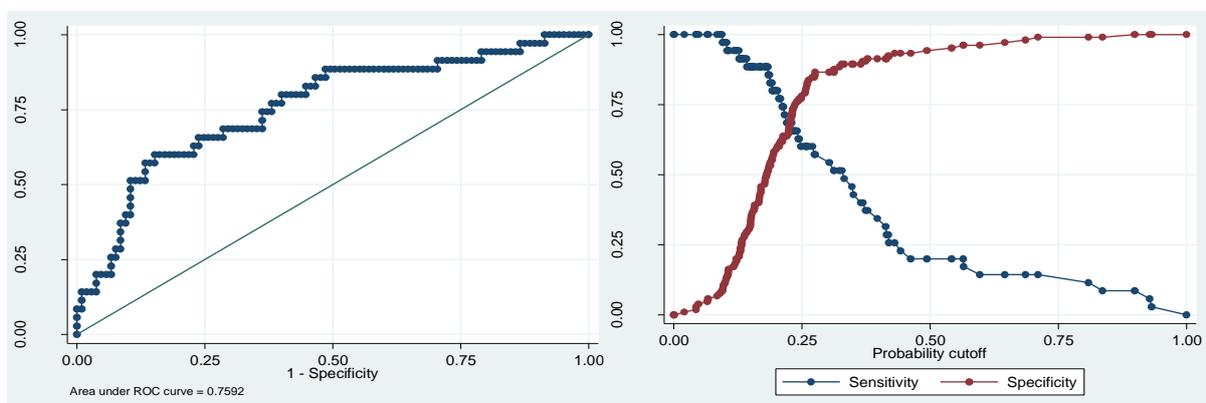


Abbildung 8 Darstellung der Area under ROC curve (AUC) bei Betrachtung der Sensitivity (Sensitivität) und Specificity (Spezifität) des reduzierten Grundmodells hinsichtlich einer KHK

5.2.6 Ermittlung eines Cutoffs im reduzierten Grundmodell

In der Übersicht der Tabelle 5 sind die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW sowie der korrekt klassifizierten Probanden von „Cutoff 1“ und „Cutoff 2“ zu finden. Der „Cutoff 1“ mit dem Ziel, mindestens jeden zweiten erkrankten Probanden zu identifizieren, konnte bei einem Prädiktionwertes von 0,33 gesetzt werden. Für den „Cutoff 2“, bei dem eine ausgeglichene Höhe von Sensitivität und Spezifität angestrebt wurde, konnte ein Prädiktionwert von 0,23 festgelegt werden.

	Cutoff 1	Cutoff 2
	Sensitivität \approx 0.5	Sensitivität \approx Spezifität
Sensitivität	51,4%	68,6%
Spezifität	89,5%	68,6%
PPW	62,1%	42,1%
NPW	84,7%	86,8%
Korrekt klassifizierte Probanden	80,0%	68,6%

Tabelle 6 Vergleich Cutoff 1 und 2 des reduzierten Grundmodells

5.2.7 Einfluss von Alter und Geschlecht auf das reduzierte Grundmodell

Bei Einbeziehung von Alter und Geschlecht zum reduzierten Grundmodell sank die AIC leicht auf 147,7, während die BIC aufgrund bei erhöhter Variablenzahl geringfügig auf 177,1 stieg. Pseudo R2 war 0,2 ($p < 0,1$), die AUC blieb bei 0,8 (95%-KI 0,7/0,9). Resultierend ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zum reduzierten Grundmodell.

5.2.8 Ergebnisse des reduzierten Grundmodells nach Exklusion möglicher Störfaktoren

Nach Exklusion von 20 Probanden mit RSB, LSB und/oder gehäuften ventrikulären Extrasystolen von den 140 Probanden der PRV_Koro-Studie wurde mit Hilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse der lineare Zusammenhang, der aus der Pulswelle extrahierten reduzierten PRV-Parameter zur KHK berechnet.

Dabei wurden eine AIC von 128,5 und eine BIC von 150,8 erreicht. Pseudo R2 lag bei 0,1 ($p = 0,2$) und die AUC ergab 0,8 (95%-KI 0,7/0,9). Signifikante Unterschiede zum reduzierten Grundmodell ergaben sich nicht.

5.3 ERGEBNISSE CGM

5.3.1 Automatisierte Klassifikation der Probanden mittels CGM

In Tabelle 7 ist die Beschreibung der Patientenstichprobe der PRV_Koro-Studie durch die automatisch ermittelten CGM-Parameter abgebildet.

	KHK-negativ		KHK-positiv		Gesamt	
	N	Mean	N	Mean	N	Mean
CGM-positiv	105	47,6%	35	71,4%	140	53,6%
CGM-Score	105	-0,8	35	-1,5	140	-1,0
LVH-Score	105	0,4	35	0,7	140	0,5

Tabelle 7 Beschreibung der PRV_Koro-Stichprobe mittels automatisch ermittelter CGM-Parameter

Sowohl im einseitigen ($p < 0,1$) als auch zweiseitigen ($p < 0,1$) Exakten Fisher-Test war eine signifikante Abhängigkeit des Ergebnisses der CGM vom vorliegenden KHK-Status zu erkennen. Die AIC und BIC des Modells konnten mit 155,3 und 161,2 beschrieben werden. Die Pseudo R2 betrug $< 0,1$ ($p < 0,1$) und die AUC konnte mit 0,6 (95%-KI 0,5/0,7) beschrieben werden.

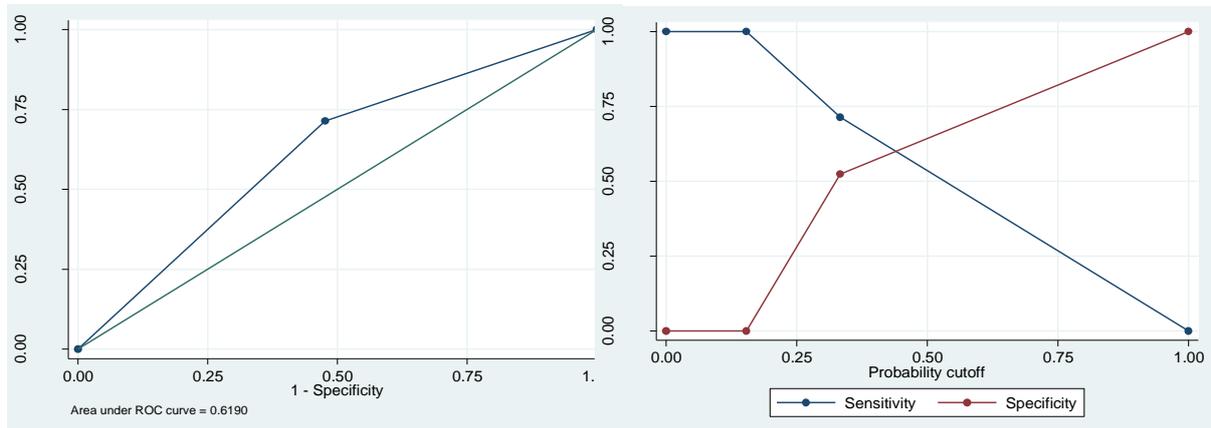


Abbildung 9 Darstellung der Area under ROC curve (AUC) bei Betrachtung der Sensitivity (Sensitivität) und Specificity (Spezifität) des automatisierten Klassifikationssystems des CGM hinsichtlich einer KHK

Hiernach ergaben sich für dieses Klassifizierungssystem eine Sensitivität von 71,4% und Spezifität von 52,4%. Die Chance, bei einem positiven Testergebnis tatsächlich an einer KHK erkrankt zu sein (PPW) lag bei nur 33,3%. Der NPW hingegen betrug 84,6%. Insgesamt konnten 57,1% der Probanden korrekt klassifiziert werden.

5.3.2 Einfluss klinischer Prädiktoren einer KHK auf das automatisierte Klassifikationssystem der CGM

5.3.2.1 Automatisiertes Klassifikationssystem der CGM und Alter

Bei Einbeziehung des Alters zum automatisierten Klassifikationssystem der CGM ergab die AIC (151,8) und die BIC (160,6). Pseudo R² blieb < 0,1 ($p < 0,1$). Die AUC stieg signifikant auf 0,7 (95%-KI 0,6/0,8) im Vergleich zum automatisierten Klassifikationssystem der CGM.

5.3.2.2 Automatisiertes Klassifikationssystem der CGM, Alter und Geschlecht

Bei Einbeziehung des Alters und des Geschlechts zum automatisierten Klassifikationssystem der CGM ergab sich für die AIC ein Wert von 153,1 und für die BIC von 164,9). Die Pseudo R² konnte mit <0,1 ($p < 0,1$) beschrieben werden. Die AUC zeigte eine signifikante Steigerung auf 0,7 (95%-KI 0,6/0,8) im Vergleich zum automatisierten Klassifikationssystem der CGM.

5.3.2.3 Automatisiertes Klassifikationssystem der CGM und diverse Prädiktoren einer KHK

Mittels Backward Stepwise Regression ($p=0.25$) wurde aus acht typischen klinischen Prädiktoren einer KHK (Alter, Geschlecht, aktueller Raucherstatus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonus, Familienanamnese, BMI) sowie einer Betablockereinnahme in Kombination mit dem automatisierten Klassifikationssystem der CGM die bestmögliche Prädiktorenkombination gesucht. Hierbei resultierte als bestmögliche Prädiktorenkombination das Alter, die Familienanamnese, eine Betablockereinnahme, ein Diabetes mellitus sowie der BMI, gemeinsam mit der automatisierten Klassifikation des CGM.

Während die BIC (169,0) bei steigender Variablengröße etwas zunahm, war bezüglich der AIC (148,4) ein Absinken zu verzeichnen. Die Pseudo R² stieg auf 0,1 ($p < 0,1$). Die AUC stieg signifikant auf 0,8 (95%-KI 0,7/0,9) im Vergleich zum automatisierten Klassifikationssystem der CGM.

5.3.3 Ergebnisse des automatisierten Klassifikationssystem der CGM nach Exklusion möglicher Störfaktoren

Nach Exklusion von 20 Probanden mit RSB, LSB und/oder gehäuften ventrikulären Extrasystolen von den 140 Probanden der PRV_Koro-Studie wurde erneut der lineare Zusammenhang des automatisierten Klassifikationssystems der CGM zur KHK berechnet.

Dabei wurde eine AIC von 126,8 und eine BIC von 132,4 erreicht. Pseudo R2 kann mit $<0,1$ ($p < 0,1$) beschrieben werden. Die AUC zeigte sich mit 0,7 (95%-KI 0,6/0,8). Signifikante Unterschiede zum automatisierten Klassifikationsmodell der CGM ergaben sich nicht.

5.3.4 Alternativmodell zur Klassifikation der Probanden hinsichtlich einer KHK mittels CGM-Score

Der mit Hilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse dargestellte lineare Zusammenhang des automatisch ermittelten CGM-Scores zur KHK ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt.

Die AIC betrug dabei 154,7 und die BIC 160,6. Die Pseudo R2 konnte mit $<0,1$ ($p < 0,1$) und die AUC mit 0,7 (95%-KI 0,6/0,8) beschrieben werden.

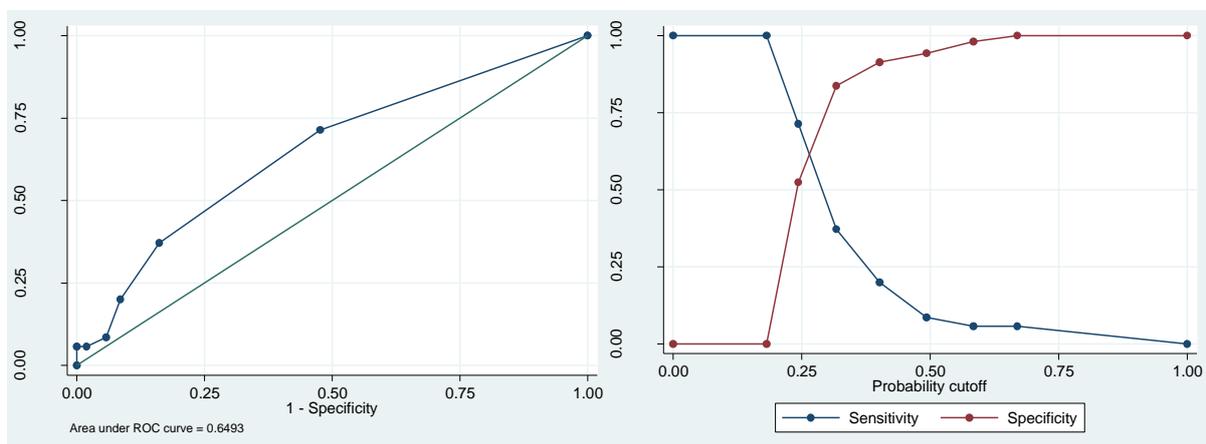


Abbildung 10 Darstellung der Area under ROC curve (AUC) bei Betrachtung der Sensitivity (Sensitivität) und Specificity (Spezifität) des CGM-Scores hinsichtlich einer KHK

In der PRV_Koro-Studie nahm der CGM-Score Werte zwischen 0 und -7 an. In dem aufgeführten Modell wird ersichtlich, dass ein zunehmend negativer CGM-Score als Cutoff mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer KHK einhergeht. In Tabelle 8 ist eine Übersicht dieser mit entsprechender Sensitivität, Spezifität und korrekt

klassifiziertem Anteil an Probanden dargestellt. Es wird ersichtlich, dass sich mit sinkendem CGM-Score als Cutoff ein Trend der steigenden Spezifität bei stark abnehmender Sensitivität abzeichnet.

CGM-Score	Sensitivität	Spezifität	Korrekt klassifiziert
0	100,0%	0,0%	25,0%
-1	71,4%	52,4%	57,1%
-2	37,1%	83,8%	72,1%
-3	20,0%	91,4%	73,6%
-4	8,6%	94,3%	72,9
-5	5,7%	98,1%	75,0%
-6	5,7%	100,0%	76,4%
-7	0,0%	100,0%	75,0%

Tabelle 8 Übersicht der CGM-Scores als möglicher Cutoff mit dazugehöriger Sensitivität, Spezifität und korrekt klassifiziertem Anteil an Probanden

In der Übersicht der Tabelle 9 sind die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW sowie der korrekt klassifizierten Probanden des näher betrachteten „Cutoff 1“ und „Cutoff 2“ zu finden. Der „Cutoff 1“ mit dem Ziel, mindestens jeden zweiten erkrankten Probanden zu identifizieren, war bei einem CGM-Score ≤ -2 der Fall. Der „Cutoff 2“, bei dem eine ausgeglichene Höhe von Sensitivität und Spezifität angestrebt wurde, konnte bei einem CGM-Score ≤ -1 erreicht werden, was am ehesten der automatisierten CGM-Klassifikation entspricht.

	Cutoff 1	Cutoff 2
	Sensitivität ≈ 0.5	Sensitivität \approx Spezifität
Sensitivität	37,1%	71,4%
Spezifität	83,8%	52,4%
PPW	43,3%	33,3%
NPW	80,0%	84,6%
Korrekt klassifizierte Probanden	72,1%	57,1%

Tabelle 9 Vergleich Cutoff 1 und 2 des CGM

5.3.5 Einfluss klinischer Prädiktoren einer KHK auf das Alternativmodell der CGM

5.3.5.1 Alternativmodell der CGM und Alter

Bei Einbeziehung des Alters zum Alternativmodell der CGM ergab sich für die AIC ein Wert von 151,7 und für die BIC 160,5. Die Pseudo R² betrug 0,1 ($p < 0,1$). Die AUC ergab 0,7 (95%-KI 0,7/0,8). Signifikante Unterschiede zum reinen Alternativmodell der CGM ergaben sich nicht.

5.3.5.2 Alternativmodell der CGM, Alter und Geschlecht

Bei Einbeziehung des Alters und des Geschlechts zum Alternativmodell der CGM ergab sich für die AIC ein Wert von 153,2 und für die BIC von 165,0. Die Pseudo R² betrug 0,1 ($p < 0,1$). Die AUC ergab 0,7 (95%-KI 0,6/0,8). Signifikante Unterschiede zum reinen Alternativmodell der CGM ergaben sich nicht.

5.3.5.3 Alternativmodell der CGM und diverse Prädiktoren einer KHK

Mittels Backward Stepwise Regression ($p=0.25$) wurde aus acht typischen klinischen Prädiktoren einer KHK (Alter, Geschlecht, aktueller Raucherstatus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonus, Familienanamnese, BMI) sowie einer Betablockereinnahme in Kombination dem CGM-Score die bestmögliche Prädiktorenkombination gesucht. Hierbei resultierte als bestmögliche Prädiktorenkombination das Alter, die Familienanamnese, eine Betablockereinnahme, ein Diabetes mellitus sowie der BMI, gemeinsam mit dem CGM-Score.

Während die BIC (167,9) bei steigender Variablengröße etwas zunahm, war bezüglich der AIC (147,3) ein Absinken zu verzeichnen. Die Pseudo R² stieg auf 0,2 ($p < 0,1$). Die AUC stieg signifikant auf 0,8 (95%-KI 0,7/0,9).

5.3.6 Ergebnisse des Alternativmodells der CGM der CGM nach Exklusion möglicher Störfaktoren

Nach Ausschluss von 20 Probanden mit RSB, LSB und/oder gehäuften ventrikulären Extrasystolen von den 140 Probanden der PRV_Koro-Studie wurde erneut der lineare Zusammenhang des Alternativmodells der CGM zur KHK berechnet.

Dabei wurde eine AIC von 130,9 und eine BIC von 136,5 erreicht. Pseudo R² konnte mit 0,1 ($p < 0,1$) beschrieben werden und die AUC ergab 0,7 (95%-KI 0,6/0,8). Signifikante Unterschiede zum reinen Alternativmodell der CGM ergaben sich nicht.

5.4 ÜBERSICHT UND KOMBINATION DER PRV- UND CGM-MODELLE

5.4.1 Übersicht der untersuchten PRV- und CGM-Modelle

Eine Übersicht zu den in dieser PRV_Koro-Studie betrachteten Modelle der PRV und der CGM ist in Tabelle 10 zu finden.

	Grundmodell PRV		Reduziertes Grundmodell PRV		Automatisiertes Klassifikations-system CGM	Alternativmodell CGM	
	Cutoff 1	Cutoff 2	Cutoff 1	Cutoff 2	-	Cutoff 1	Cutoff 2
	Sens ≈ 0,5	Sens ≈ Spez	Sens ≈ 0,5	Sens ≈ Spez	-	Sens ≈ 0,5	Sens ≈ Spez
Sensitivität	51,4%	68,6%	51,4%	68,6%	71,4%	37,1%	71,4%
Spezifität	86,7%	69,5%	89,5%	68,6%	52,4%	83,8%	52,4%
PPW	56,3%	42,9%	62,1%	42,1%	33,3%	43,3%	33,3%
NPW	84,3%	86,9%	84,7%	86,8%	84,6%	80,0%	84,6%
Korrekt klassifiziert	77,9%	69,3%	80,0%	68,6%	57,4%	72,1%	57,1
AIC	160,4		151,1		155,3	154,7	
BIC	198,7		174,6		161,2	160,6	
Pseudo R2 (p)	0,2 (<0,1)		0,1 (<0,1)		<0,1 (<0,1)	<0,1 (<0,1)	
AUC (95%KI)	0,8 (0,7/0,9)		0,8 (0,7/0,9)		0,6 (0,6/0,7)	0,6 (0,6/0,8)	

Tabelle 10 Übersicht der in der PRV_Koro-Gesamtstichprobe betrachteten Modelle der PRV und CGM

5.4.2 Reduziertes Grundmodell der PRV-Indizes und Alternativmodell der CGM

Bei Anwendung einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse auf das reduzierte Grundmodell der PRV-Indizes in Kombination mit dem Alternativmodell der CGM ergeben sich für AIC und BIC Werte von 149,9 bzw. 176,3. Die AUC kann mit 0,8 (95%-KI 0,7/0,9) und das Pseudo R2 mit 0,2 ($p < 0,1$) beschrieben werden. Signifikante Unterschiede zum reduzierten Grundmodell der PRV ergaben sich nicht.

5.4.3 PRV-Indizes, automatisiertes Klassifikationssystem der CGM und diverse Prädiktoren einer KHK

Mittels Backward Stepwise Regression ($p=0.25$) wurde aus acht typischen klinischen Prädiktoren einer KHK (Alter, Geschlecht, aktueller Raucherstatus, Dyslipidämie, Dia-

betes mellitus, Hypertonus, Familienanamnese, BMI) in Kombination mit den erhobenen 12 PRV-Indizes des Grundmodells der PRV sowie der automatisierten CGM-Klassifikation die bestmögliche Prädiktorenkombination gesucht. Hierbei resultierte ein Parameterset aus 6 von 12 PRV-Parametern (SD1, PPI_lquartile, HR, rrHRV, rrHRV_qr, Annularity) und 2 klinischen Variablen (Alter und BMI).

Die AIC wurde hierbei mit 140,9 und die BIC mit 167,4 beschrieben. Die Pseudo R² betrug 0,2 ($p = 0$) und die AUC 0,8 (95%-KI 0,7/0,9). Signifikante Unterschiede zum Grundmodell der PRV ergaben sich nicht.

6 DISKUSSION

6.1 METHODEN UND ERGEBNISSE PRV

Anhand der mittels einer Smartphone-App ermittelten PRV als Marker des autonomen Nervensystems und deren abgeleiteten Indizes wurde in der PRV_Koro-Studie die diagnostische Güte verschiedener statischer Modelle zur Detektion einer KHK verglichen.

Nach Entwicklung eines Grundmodells aus den 12 extrahierten PRV-Indizes der PRV wurde in den Ergebnissen deutlich, dass das hiernach ermittelte reduzierte Grundmodell bei Nutzung der sieben prädiktionsstärksten PRV-Indizes identische Werte bei Cutoff 1 und 2 für die Sensitivität (51,4% und 68,6%) sowie annähernd gleiche Werte für die Spezifität (86,7% und 69,5% vs. 89,5% und 68,6%) erreichte. Weder Alter noch Geschlecht zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Prädiktionskraft der Algorithmen. Auch die Exklusion möglicher Störfaktoren ergab keine Verbesserung. Bei Betrachtung der einzelnen PRV-Parameter gemeinsam mit acht typischen klinischen Prädiktoren einer KHK (Alter, Geschlecht, aktueller Raucherstatus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonus, Familienanamnese, BMI) sowie einer Betablockereinnahme ergab sich mittels Backward Stepwise Regression ($p = 0.25$) die bestmögliche Prädiktorenkombination bei Einbeziehung von 8 der 12 PRV-Parameter (PPI_Iquartile, HR, rrHRV, rrHRV_qr, Annularity, SDNN, SD1, SD1SD2radio), einer Betablockertherapie sowie vier klinischen Variablen (Diabetes mellitus, BMI, Familienanamnese, Alter und Geschlecht).

Dass die PRV einen Marker des autonomen Nervensystems darstellt, wird bereits im direkten Vergleich der einzelnen PRV-Indizes zwischen KHK-positiven und -negativen Probanden ersichtlich. Die zugrundeliegenden Zusammenhänge zwischen einer reduzierten PRV und einer KHK, kardialen Ereignissen oder auch einer erhöhten Mortalität sind vielfach diskutiert, jedoch bis heute nicht allumfassend geklärt. Prinzipiell ist dies Ausdruck einer Imbalance des autonomen Nervensystems mit reduzierter vagaler und erhöhter sympathischer Aktivität [41, 43, 84]. Dies ist innerhalb dieser Studie an der erhöhten HR der KHK-positiven Probanden nachvollziehbar (70,0 vs. 65,5/min). Es wird beispielsweise diskutiert, dass es durch eine erhöhte sympathische Aktivität zu

einem vermehrten myokardialen Sauerstoffverbrauch, einer erniedrigten Schwelle für Kammerflimmern oder auch einer erhöhten LDL-Oxidation kommt [27, 42, 68]. Hayano et al. betrachteten die umgekehrte Beeinflussung, bei der eine eingeschränkte kardiale Funktion eine Reflexreaktion des autonomen Nervensystems auslösen kann, oder es durch Ischämien im Bereich von Nervenendigungen im Myokard, insbesondere des Sinusknotens, zu Veränderungen des kardialen Leitungssystem kommen kann. [26] Beiden Ansätzen liegt letztlich die Vielfältigkeit der neuronalen Wechselbeziehungen und möglicherweise resultierenden Imbalancen zugrunde.

Um den vermuteten Zusammenhang zwischen der PRV und einer KHK nun genauer zu untersuchen, entwickelten wir aus den 12 ermittelten PRV-Indizes ein Grundmodell. Für dieses ließ sich eine AUC von 0,8 (95%-KI 0,7/0,9) für den Nachweis einer KHK in der Koronarangiographie nachweisen.

Aufgrund der Tatsache, dass zwischen den PRV-Indizes nicht nur physiologische, sondern auch mathematische Verbindungen vorlagen, waren starke Korrelationen zu erwarten. Es erfolgte daher eine Backward Stepwise Regression ($p = 0,25$) zur Variablenreduktion. Hierbei verblieben die sieben PRV-Indizes (RMSSD, PPI_lquartile, SD1, HR, rrHRV, rrHRV_qr, Annularity) mit der höchsten Prädiktionskraft im Modell. Trotz der geringeren Anzahl an Variablen blieb die AUC im Vergleich zum Grundmodell stabil, was für einen robusten Algorithmus spricht. Zur Verwendung der PRV-Indizes im Rahmen eines Algorithmus zur Detektion einer KHK war letztendlich das reduzierte Grundmodell zu präferieren, da bei deutlich geringerer Variablenzahl eine vergleichbare Prädiktionskraft erreicht werden konnte.

Die Gründe, weshalb die verbliebenen 5 PRV-Indizes (PPI_median, PPI_uquartile, SDNN, SD2, SD1/SD2-ratio) eine zu den anderen PRV-Indizes vergleichsweise geringere Prädiktionskraft in Hinblick auf eine KHK hatten, können vielfältig diskutiert werden.

Bezüglich der SDNN ist zu bemerken, dass diese als Variable der Zeitdomäne abhängig von der Aufzeichnungslänge ist. Je ausgedehnter die Messung erfolgt, desto größer zeichnet sich die Varianz der PRV ab [84]. Die in der PRV_Koro-Studie erfolgte 5-minütige Messung (Kurzzeitmessung) der PRV kann daher möglicherweise zu einer geringeren Prädiktionskraft der SDNN führen.

In Poincaré-Plots liefert die SD1 eine Aussage in Bezug auf kurzzeitige, dagegen die SD2 in Bezug auf langzeitige RR-Variabilität [61, 96]. Es ist anzunehmen, dass die SD2 und die von ihr abhängige SD1/SD2ratio daher nur eine begrenzte Aussagekraft innerhalb der aufgenommenen 5 Minuten besitzen.

Weiterhin ist auffällig, dass vier der sieben verbliebenen PRV-Indizes (PPI_lquartile, rrHRV, rrHRV_qr, Annularity) auf relativen RR-Intervallen basieren. Dies unterlegt die von Vollmer et al. beschriebene Robustheit und Zuverlässigkeit der relativen Parameter im Vergleich zu anderen bisher etablierten Methoden [92].

In der logistischen Regressionsanalyse der reduzierten PRV-Parameter ergab sich eine weitestgehend stabile AUC mit 0,8 (95% KI 0,7/0,9). Auch bei Heitmann et al. kam es nach Reduktion der initialen HRV-Indizes lediglich zu einem geringen Verlust der Sensitivität [28], was für untereinander bestehende Korrelationen der PRV-Indizes spricht.

Um die optimale Einteilung der Probanden in KHK-positiv und -negativ zu erhalten, wurden nun verschiedene Cutoffs zur Klassifizierung untersucht.

Bei „Cutoff 1“ setzten wir uns als Ziel für den Algorithmus, eine Sensitivität von mindestens 50% zu erhalten. Im zweiten Ansatz betrachteten wir bei „Cutoff 2“ die bestmögliche Annäherung von Sensitivität und Spezifität. Sowohl beim Grundmodell als auch dem reduzierten Grundmodell zeigte sich im Vergleich der Cutoffs mit steigender Spezifität eine sinkende Sensitivität. Der NPW bildete sich bei beiden Cutoffs in den Modellen ähnlich ab (84,3-86,9%). Dagegen waren hinsichtlich des PPW größere Unterschiede zwischen Cutoff 1 und 2 zu bemerken (56,3% und 62,1% vs. 42,9% und 42,1%), was in Verbindung mit der geringeren Spezifität des „Cutoff 2“ stand.

Die erreichte Prädiktionskraft der PRV-Klassifikation bei „Cutoff 2“ ist annähernd vergleichbar mit durchschnittlicher Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKG (67% und 72%) [22]. Insgesamt stellt die PRV insbesondere aufgrund ihrer Belastungsfreiheit eine vielversprechende Alternative bei Probanden mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit und Kontraindikationen hinsichtlich einer Ergometrie dar.

Die höchste Anzahl korrekt klassifizierter Probanden fand sich mit 80% beim reduzierten Grundmodell mit „Cutoff1“. Dies ist insbesondere auf einen hohen Anteil KHK-negativer Probanden (75%) innerhalb der Studienstichprobe, der dabei vorliegenden ho-

hen Spezifität (89,5%) und den durch Variablenreduktion kreierte robusteren Algorithmus zurückzuführen. Als eine deutliche Stärke der PRV-Variablen kann daher insbesondere bei „Cutoff 1“ eine hohe Spezifität betrachtet werden. Sie ist vergleichbar mit der ebenfalls belastungs-, jedoch nicht strahlenfreien Koronar-Computertomographie (64 - 83%) [53]. Die Vorteile der PRV sind jedoch in den deutlich geringeren Kosten sowie der prinzipiell ubiquitär lokalen Verfügbarkeit zu sehen. Es könnte somit auch bei Probanden mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit genutzt werden, um die Entscheidung hinsichtlich der Durchführung einer invasiven Koronardiagnostik zu treffen. Welcher der beiden Cutoffs in Anwendung auf das reduzierte Grundmodell nun als geeigneter für einen Algorithmus zum Screening einer KHK betrachtet werden sollte, kann kontrovers diskutiert werden. In einer Stichprobe wie der hier vorliegenden PRV_Koro-Studie mit lediglich gering- bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit und daher resultierend mehrheitlich KHK-negativen Probanden ist „Cutoff 1“ mit einer hohen Spezifität (89,5%) und 80% korrekt klassifizierten Probanden prinzipiell geeigneter. Durch die in diesem Rahmen jedoch lediglich angestrebte Sensitivität von 50% wurden 6 Probanden mehr falsch negativ klassifiziert als bei „Cutoff 2“ (17 vs. 11). Bei „Cutoff 2“ wurden dagegen zwar insgesamt mehr Probanden falsch klassifiziert (44 vs. 28), allerdings konnten durch die höhere Sensitivität mehr Probanden detektiert werden, die an einer KHK litten (24 vs. 18) und damit adäquat behandelt werden.

Zur Nutzung eines Cutoffs für ein Screening-System hinsichtlich einer KHK sind zwei Faktoren in den Fokus zu stellen. Zum einen sollte eine größtmögliche Anzahl an KHK-positiven Patienten detektiert werden, um adäquat behandelt zu werden, zum anderen sollte jedoch auch eine Überdiagnostik durch zu viele falsch-positive Patienten vermieden werden. Diese Kriterien werden am ehesten bei „Cutoff 2“ mit annähernd gleichen Werten hinsichtlich Sensitivität und Spezifität erfüllt.

Resultierend kann das reduzierte Grundmodell bei Verwendung des „Cutoff 2“ als effektivster Algorithmus zum Screening auf eine KHK gewertet werden. Trotz Verwendung einer reduzierten Anzahl an PRV-Variablen kann die Prädiktionskraft beibehalten werden und es liegt ein ausgeglichenes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität vor.

Ein Vergleich der in der PRV_Koro-Studie ermittelten Ergebnisse der PRV mit Vorstudien ist nur eingeschränkt möglich. Zum einen werden in fast allen vorliegenden Studien jeweils verschiedene PRV-Indizes linearer und/oder nicht linearer Methoden verwendet. Zum anderen existiert bisher kein einheitliches Kategorisierungssystem, welches eine Aufteilung von Probanden in KHK-positiv und -negativ zulässt.

Bei Pivatelli et al. wurden einzelne HRV-Indizes hinsichtlich ihrer Prädiktion einer KHK untersucht, die Sensitivitäten zwischen 40 und 70% sowie Spezifitäten zwischen 67 und 90% erreichten [63]. In dieser PRV_Koro-Studie wurde dagegen die bestmögliche Kombination von PRV-Indizes gesucht. Die dabei erreichten Werte hinsichtlich Sensitivität und Spezifität siedelten sich in ähnlichen Wertebereichen wie bei den einzelnen HRV-Indizes von Pivatelli et al an. Es ist jedoch insbesondere in Anbetracht der vielseitigen Beeinflussungen des autonomen Nervensystems von Bedeutung nicht nur einen alleinigen Parameter zur Detektion der KHK zu nutzen, sondern eine Kombination zu präferieren.

Anhand der von Heitmann et al. kombiniert genutzten PRV-Indizes konnte bei 100% Spezifität eine Sensitivität von 55,8% erreichen, was am ehesten mit dem „Cutoff 1“ dieser PRV_Koro-Studie verglichen werden kann [28]. Dass in unserer Studie eine etwas geringere Spezifität erreicht wurde, kann sowohl im Rahmen der Auswahlkriterien der Probanden, welche bei Heitmann et al. als Einschluss auch Myokardinfarktpatienten beinhalteten, als auch mit den verwendeten PRV-Indizes diskutiert werden. Die durch die Sets der bei Goldkorn und Oieru et al. verwendeten PRV-Indizes erreichten Werte hinsichtlich Spezifität konnten überholt werden, wohingegen die Sensitivitäten von 77 bzw. 85% [23, 57] innerhalb unserer PRV_Koro-Studie nicht erreicht werden konnten. Solch hohe Werte der Sensitivität können durch die Methode des innerhalb der Studie verwendeten Goldstandards der SPECT erklärt werden. Während hierbei die allgemeine Blutversorgung des Herzmuskels betrachtet wird, fokussierte sich die PRV_Koro-Studie auf die mittels Koronarangiographie ermittelten relevanten Stenosen der Koronarien $\geq 50\%$. Dabei ist es möglich, dass sehr kleine, durch die Koronarangiographie unerreichbare Gefäße nicht mitbetrachtet wurden. Ein eventueller Einfluss dieser Veränderungen auf die PRV kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Es existieren verschiedenste Faktoren, welche eine Auswirkung auf die PRV und damit das innerhalb dieser Studie erarbeitete Screening-System haben, sowie inkorrekt klassifizierte Probanden verursachen können.

Auffallend ist, dass alle falsch positiv klassifizierte Probanden innerhalb dieser Studie an arterieller Hypertonie litten. Diverse Studien haben bereits den Zusammenhang einer reduzierten HRV und einem arteriellen Hypertonus nachweisen können [12, 72, 82]. Ebenso stellt ein arterieller Hypertonus einen potenziellen Risikofaktor hinsichtlich einer KHK dar. In unserer PRV_Koro-Studie wurde eine KHK als Stenosierung eines Koronargefäßes ab 50% definiert. Es erfolgte keine weitere Untersuchung, ob die falsch klassifizierte Probanden bereits geringgradigere Stenosierungen vorwiesen, welche bereits detektiert worden waren und die falsch positive Klassifizierung eventuell begründen würden.

Als weiterer Einflussfaktor kann insbesondere eine Betablockereinnahme gewertet werden. Diese fand sich vor allem unter den falsch negativ kategorisierten Probanden. Bereits in diversen Studien wurde dem Betablocker ein protektiver Effekt durch eine sinkende HR mit resultierend gesteigerter PRV diskutiert [2, 55]. Dieser Einfluss zeigte sich auch bei Einbeziehung des Betablockers als weitere Variable neben den PRV-Indizes und klinischen Prädiktoren. Auch nach Durchführung einer Backward Stepwise Regression ($p = 0,25$) verblieb eine Betablockertherapie als relevanter Prädiktor noch bestehen.

Andere Studien zeigten bereits, dass Kraft- und insbesondere Ausdauertraining einen positiven, erhöhenden Effekt auf die PRV haben [14]. Dies könnte eine Rolle bei falsch negativ klassifizierte Probanden gespielt haben, verblieb jedoch aufgrund des nicht erhobenen Fitnesslevels in der PRV_Koro-Studie nicht zu quantifizieren.

Bei wenigen falsch negativ klassifizierte Probanden lagen ein LSB oder auch eine gehäufte ventrikuläre Extrasystolie vor. In einer Subanalyse wurden daher alle 20 Patienten mit Schenkelblöcken oder ventrikulärer Extrasystolie ausgeschlossen. Eine signifikante Verbesserung der Prädiktionskraft hinsichtlich einer KHK konnte hierdurch allerdings nicht erreicht werden.

Weiterhin falsch klassifiziert wurden einige Probanden, die bei Studieneinschluss unter dem 55. Lebensjahr waren. Es konnte in der PRV_Koro-Studie jedoch keine signifikante Änderung der AUC bei Einbeziehung des Alters als klinischen Prädiktor nachgewiesen werden. Gleiches ergab sich in Hinblick auf das Geschlecht sowie die Kombination aus Geschlecht und Alter.

Dies steht im Gegensatz zu diversen anderen Studien. Insbesondere in der Studie von Heitmann et al. zeigte sich ein deutlicher Einfluss von Alter und Geschlecht auf das dabei untersuchte Klassifikationssystem in KHK-positive und -negative Probanden. Es kam bei Einbeziehung beider klinischer Prädiktoren zu einer Steigerung der Sensitivität von 55,8% auf 64,3-77,4% [28].

Dass das Alter und das Geschlecht innerhalb unserer Studie keinen signifikanten Einfluss abbildeten, kann verschieden begründet sein.

Voss et al. führten Studien mit etwa 2000 Probanden durch und testeten dabei die Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen. Hierbei präsentierten sich die größten Differenzen der PRV-Indizes zwischen den Klassen 35.-44. und 45.-54. Lebensjahr [94, 95]. Lediglich fünf unserer Probanden waren jünger als 45 Jahre, wodurch sich relevante Auswirkungen durch Probanden innerhalb dieser Altersgrenzen möglicherweise nicht abbildeten.

Ebenso untersuchten Voss et al. bestehende Unterschiede zwischen Geschlechtern. Es wurde ersichtlich, dass unter dem 55. Lebensjahr die PRV-Indizes eine unterschiedliche Komplexität aufweisen und sich danach mit steigendem Alter angleichen. Dies wurde mit einem sinkenden Östrogeneinfluss bei Frauen in Verbindung gebracht [95]. Dieser angleichende Effekt der PRV-Indizes beider Geschlechter mit steigendem Alter wurde ebenfalls bei Umetani et al. beschrieben [89]. Betrachtet man die Patienten der PRV_Koro-Studie, so sind lediglich 28 Personen unterhalb des 55. Lebensjahres, davon 11 Frauen. Auch hier ist es möglich, dass sich aufgrund der geringen Zahl von Betroffenen eine signifikante Auswirkung nicht abzeichnete.

Weiterhin ist zu bedenken, dass die in der Studie von Heitmann et al. untersuchte Stichprobe 493 erkrankte Probanden beinhaltete [28], wohingegen in unserer Studie lediglich 30 Probanden eine KHK aufwiesen. Mögliche signifikante Unterschiede können dadurch maskiert sein. Ein Hinweis hierauf könnten die in unserer Studie erhobenen Ergebnisse der Backward Stepwise Regression ($p = 0,25$) sein, bei der nach Variablenreduktion unter anderem Alter und Geschlecht als relevante Prädiktoren verblieben.

Auch wurde in früheren Studien beschrieben, dass die PRV unter anderem durch das endogene zirkadiane System moduliert wird. Sowohl Unterschiede zwischen Tag und Nacht als auch maximal erniedrigte PRV-Indizes in den frühen Morgenstunden wurden beschrieben [10, 25]. Da alle unsere Untersuchungen zwischen acht und dreizehn Uhr

stattfinden, sind solche Einflüsse in unserer Studie nicht abgebildet. Genauere Auswirkungen auf den in der PRV_Koro-Studie entwickelten Algorithmus sollten im Rahmen weiterführender Studien untersucht werden.

Um das in der PRV_Koro-Studie entwickelte Klassifizierungssystem praktikabel sowohl im klinischen als auch ambulanten Bereich anwenden zu können, wählten wir in Hinblick auf die Zeiteffektivität als Basis eine Kurzzeitmessung über 5 Minuten. Diese wurde bereits durch viele Studien als mögliche Option der Abbildung von Veränderungen der PRV-Variabilität dargestellt [28, 56, 84].

Auch bezüglich der Datenermittlung wurden praktikablere Wege gesucht. Dass die Photoplethysmographie eine vergleichbare Option zum EKG darstellt, um die PRV zu ermitteln, wurde bereits in mehreren Studien bewiesen [47, 48, 60]. Im Zuge des technischen Fortschritts ging diese Aufnahme der PRV bald vom Pulsoxymeter auf Smartphones über, die nun auch in der Lage sind, die hierfür notwendigen Informationen zu erfassen [38, 45, 60, 92]. Hierdurch wird eine ubiquitäre Anwendung ohne hohe Zusatzkosten und vom Patienten selbst ermöglicht.

Als fraglicher Nachteil an diesem Verfahren sind allerdings die nicht standardisierten Umwelteinflüsse des häuslichen Bereichs zu werten. So befanden sich in der PRV_Koro-Studie die Probanden bei der Untersuchung in liegender Position und hielten zuvor eine kurze Ruhephase ein, was eine leichte Senkung der HR mit sich bringt. Es benötigt daher eine gute Compliance seitens des Patienten die PRV-Ermittlung anleitungsgerecht durchzuführen. Weiterhin sollten eventuelle akustische, visuelle oder andere Faktoren im häuslichen Bereich als mögliche Einflussgrößen betrachtet werden, da bei jeder Erhöhung der HR eine Beeinflussung der PRV stattfindet.

Zudem muss eine korrekte Lage des Lichtsensors auf dem Finger für eine gute photoplethysmographische Aufnahme gewährleistet sein. Da nicht jede Hand identisch ist, sondern individuelle Merkmale aufweist in Hinblick auf die jeweilige Anatomie oder auch die Hautpigmentierung, kann dies aufgrund des Einflusses auf die Signalqualität zu fehlerhaften Aufzeichnungen führen. Zur Aufzeichnung der Pulswelle wurde in dieser Studie initial ein elastisches Band zur Fixierung des iPhones an der Hand genutzt. Dieses behinderte jedoch aufgrund des festen Sitzes den Blutfluss und resultierte somit in einer nicht verwertbaren Aufnahme. Auch sind Software-Fehler, die im Verlauf

auftreten, mögliche Quellen für fehlerhafte Aufnahmen. Aufgrund dieser Probleme kam es zum Ausschluss von 26 Probanden.

Zusammenfassend stellt die PRV eine gute nichtinvasive Option zur Detektion einer KHK dar. Als effektivster Algorithmus zum Screening einer KHK erwies sich das reduzierte Grundmodell bei Verwendung des „Cutoff 2“, bei dem trotz Variablenreduktion ein ausgeglichenes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität vorlag. Dieses Diagnostik-Tool ist frei von Belastung und könnte sich somit insbesondere auch für ältere, nicht belastbare Patienten eignen. Des Weiteren kann die innerhalb dieser PRV_Koro-Studie genutzte Aufzeichnung der PRV mit Hilfe eines Smartphones auf Basis einer 5-minütigen Photoplethysmographie als zeiteffektiv und in der Handhabung unkompliziert auch durch nicht medizinisches Fachpersonal anwendbar betrachtet werden.

Da aufgrund des innerhalb dieser Studie entwickelten Algorithmus auch automatisiert im Rahmen einer App eine Klassifikation in KHK-positiv und -negativ erfolgen könnte, wäre prinzipiell auch eine Anwendung des Patienten selbst im häuslichen Umfeld möglich.

Resultierend stellt der in der PRV_Koro-Studie entwickelte Algorithmus im Rahmen der medizinischen Diagnostik eine adäquate belastungs- und strahlenfreie, leicht zu handhabende, sowie zeit- und kosteneffektive Alternative zum Screening in Hinblick auf eine KHK im alltäglichen medizinischen Setting dar. Inwieweit jedoch Faktoren wie beispielsweise Alter, Geschlecht, eine Medikamenteneinnahme insbesondere von Beta-Blockern oder andere Faktoren einen Einfluss auf die diagnostische Güte des hier entwickelte Klassifizierungssystem haben, sollte in Studien mit größeren Patientenzahlen evaluiert werden.

6.2 METHODEN UND ERGEBNISSE CGM

Die CGM als computerisiertes, dreidimensionales Verfahren zur belastungsfreien und nichtinvasiven Diagnostik der KHK wurde in dieser Studie hinsichtlich ihrer Prädiktionskraft einer KHK im Vergleich zur Koronarangiographie anhand des automatisierten Klassifikationssystems sowie eines Alternativmodells getestet.

Bezüglich des automatisierten Klassifikationssystems der CGM ergab sich bei guter Sensitivität von 71,4% lediglich eine Spezifität von 52,4%. Letztlich wurden dabei nur 57,4% der Probanden korrekt KHK-positiv oder -negativ klassifiziert. Sowohl Alter als

auch die Kombination aus Alter und Geschlecht zeigten hierbei mit einer Steigerung der AUC von 0,6 (95%-KI 0,6/0,7) auf 0,7 (95% KI 0,6/0,8) einen signifikanten Einfluss auf die Prädiktionskraft. Dagegen ergab eine Exklusion der untersuchten Störfaktoren keine Verbesserung der Prädiktionskraft.

Zur Verbesserung der Prädiktionskraft untersuchten wir ein Alternativmodell zur Auswertung der CGM, bei dem der lineare Zusammenhang des automatisiert ermittelten CGM-Scores zur KHK betrachtet wurde. Die untersuchten Cutoffs 1 und 2 liessen sich jeweils bei einem Score von -2 und -1 festsetzen. „Cutoff 2“ entsprach hierbei in Sensitivität und Spezifität dem automatisierten Klassifizierungssystem. Bei „Cutoff 1“ resultierte eine gute Spezifität von 83,8% bei jedoch miserabler Sensitivität mit 37,1%. Sowohl Alter als auch die Kombination aus Alter und Geschlecht oder auch eine Exklusion möglicher Störfaktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss. Bei Betrachtung des Alternativmodells der CGM gemeinsam mit acht typischen klinischen Prädiktoren einer KHK (Alter, Geschlecht, aktueller Raucherstatus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonus, Familienanamnese, BMI) sowie einer Betablockereinnahme ergab sich mittels Backward Stepwise Regression ($p = 0,25$) die bestmögliche Prädiktorenkombination aus dem CGM-Score mit dem Alter, der Familienanamnese, einer Betablockereinnahme, einem Diabetes mellitus sowie dem BMI. Hierbei kam es auch zu einer signifikanten Verbesserung der AUC von 0,6 (95%-KI 0,6/0,8) auf 0,8 (95%-KI 0,7/0,9).

Im Vergleich zu vorangegangenen Studien ergaben sich hinsichtlich der CGM in unserer Studie mit 71,4% vergleichbare Werte für die Sensitivität (63 - 84%). Während in früheren Studien die Spezifität zwischen 60 und 90% beschrieben wurde, lag sie in unserer PRV_Koro-Studie bei nur 52,4% [51, 74, 78, 80].

Da das automatisierte Klassifizierungssystem lediglich einen Score ≤ -1 als pathologisch in Hinblick auf eine KHK deklarierte, stellte sich die Frage, ob beispielsweise ein Score von -4 auf eine ausgeprägtere KHK hinweist als ein Score von -2. So konnte bereits eine Studie von Ghadrdoost et al. anhand von 390 Probanden nachweisen, dass dieser bei Patienten mit koronarer Zwei- oder Dreifäßerkrankung signifikant niedriger ist als bei Stenosierung eines einzelnen Gefäßes [21]. Dies konnte wiederum bei Zeljkovic et al. nicht bestätigt werden [101]. Dieser Zusammenhang konnte innerhalb dieser PRV_Koro-Studie aufgrund der niedrigen Anzahl von Probanden mit einer

koronaren Mehrgefäßerkrankung nicht untersucht werden. So ergab sich bei den lediglich 35 KHK-positiven Probanden ein durchschnittlicher Vessel-Score von 1,54. Es bestätigte sich jedoch, dass der CGM-Score KHK-negativer Probanden durchschnittlich höher ist (-0,8) als von KHK-positiven Probanden (-1,4).

In unsere Studie erfolgte daher die Ermittlung eines Alternativmodells der CGM-Auswertung mittels logistischer Regressionsanalyse anhand des jeweiligen CGM-Scores (0 bis -6). Die AUC, Pseudo R² sowie AIC und BIC blieben hierbei weitestgehend konstant. Bei Setzung des Cutoffs der CGM zur Klassifizierung KHK-positiv bei -1 ergab fast identische Werte zum automatisierten Klassifikationssystem der CGM. Wurde der Cutoff des CGM-Scores jedoch auf -2 verändert, stieg die Sensitivität zwar auf 83,8% an, jedoch auf Kosten einer Reduktion der Spezifität (37,1%). Einen Cutoff der CGM zur KHK-Klassifizierung bei -2 zu setzen, resultiere somit trotz der vergleichsweise guten Sensitivität aufgrund der dadurch stark eingeschränkten Spezifität in einer Überdiagnostik der KHK.

Eine ebenfalls sehr niedrige Spezifität wurde durch Brown et al. bei Vergleich des automatisierten Klassifikationssystems der CGM mit einer Klassifizierung der KHK nach Bestimmung der fraktionierten Flussreserve beschrieben. Die CGM konnte in dieser Untersuchung lediglich eine Spezifität von 30,4% erreichen. Als mögliche Ursache wurde hierfür die Generierung der zugrundeliegenden Parameter-Sets der CGM auf Basis prozentualer Diameterstenosen zurückgeführt [11, 74]. Durch diese unterschiedlichen Methoden der Stenoseevaluierung einer KHK kann es zu variierenden KHK-Klassifizierungen durch die CGM kommen, was Vergleiche deutlich erschwert und Falschklassifizierungen begründen kann.

In der PRV_Koro-Studie erfolgte die Quantifizierung der KHK entsprechend einer standardisierten Befundung der Koronarangiographien (Kapitel 4.5.6.2), wobei entsprechend der Generierung der zugrundeliegenden Parameter-Sets der CGM prozentuale Diameterstenosen zugrunde liegen. Inwieweit die zur Ermittlung dieser Stenosen genutzten Methoden allerdings übereinstimmen, kann aufgrund der fehlenden Angaben diesbezüglich in einem Großteil der Studien [30, 78] nicht nachvollzogen werden. Dies kann Abweichungen der Prädiktionskraft der CGM im Vergleich zu anderen Studien begründen.

Weiterführende Studien sollten daher die bestehenden CGM-Parameter-Sets auf Basis nachvollziehbarer standardisierter Methoden zur Quantifizierung der Koronarstenosen mit dem Ziel einer verbesserten Prädiktionskraft neu zusammensetzen.

Auffällig war, dass es bei Einbeziehung von Alter und Geschlecht zum automatisierten Klassifizierungssystem zu einer signifikanten Steigerung der Prädiktionskraft kam. Dies konnte beim alternativen Auswertungssystem der CGM nicht beobachtet werden. Es bleibt daher zu spekulieren, dass das alternative Klassifikationssystem ein robusteres Auswertungssystem darstellt. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Auswertungsmodellen der CGM ließ sich letztlich jedoch nicht abbilden. Dies kann allerdings auch durch die geringe Anzahl an KHK-positiven Probanden in unserer Studie bedingt sein.

Es existieren verschiedenste Faktoren, welche eine Auswirkung auf die CGM als Untersuchungstechnik und damit auch auf die KHK-Klassifizierung haben, sowie inkorrekt klassifizierte Probanden verursachen können.

So traten insbesondere bei falsch positiv klassifizierten Probanden der PRV_Koro-Studie gehäuft ein RSB, LSB und/oder eine gehäufte ventrikuläre Extrasystolie auf. Bereits 2014 berichteten Sadeghpour et al. anhand einer Studie mit 37 Probanden, dass bei vorliegendem LSB eine Differenzierung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie durch die CGM nicht möglich ist [71]. Wir schlossen daher in einer Subanalyse alle in unserer Studie betroffenen Patienten mit entsprechenden Kriterien aus. Hierbei konnte jedoch keine signifikante Verbesserung der Prädiktionskraft erreicht werden.

Als eine weitere Ursache für falsch positiv getestete Probanden wurde häufig eine Mikroangiopathie diskutiert, die mittels Koronarangiographie nicht evaluiert werden kann. In einer vergleichenden Studie von Birkemeyer et al. war es das Ziel, die Genauigkeit der CGM und des EKG zur Erkennung von Myokardischämie und/oder Läsionen im Vergleich zur Perfusions-Herz-Magnetresonanztomographie (CMRI) und zur späten Gadoliniumanreicherung zu bestimmen. In dieser Pilotstudie schnitt die CGM im Vergleich zum EKG bei der Erkennung von Ischämie und/oder strukturellen Myokardläsionen auf der CMRI besser ab. Hierbei konnte eine durchaus hohe Spezifität

von 95% erreicht werden, was diese These stützt [9]. Von diesem Standpunkt betrachtet liefert die CGM eventuell mehr Information über das prinzipielle Vorhandensein myokardialer Veränderungen, jedoch weniger über relevante Koronarstenosen.

In der Gruppe der falsch negativ deklarierten Probanden fiel in der PRV_Koro-Studie eine gehäufte Herzinsuffizienztherapie auf. Studien, in denen medikamentöse Einflüsse oder die Herzinsuffizienz selbst auf die CGM-Auswertung betrachtet werden, liegen aktuell noch nicht vor und sollten in zukünftigen Studien untersucht werden.

Als weiterer möglicher Faktor für Falschklassifikationen ergibt sich in unserer Stichprobe eine LVH bei arterieller Hypertonie. Mit 91,4% ist das Auftreten der arteriellen Hypertonie unter KHK-positiven Probanden somit häufiger als innerhalb der KHK-negativen Probanden (79,0%) oder der Gesamtstichprobe (82,1%), wenn dies auch nicht signifikant. Die CGM selbst gibt den LVH-Score zwischen 1 und 3 zur Einschätzung der LVH an. In unserer Studie betrug dieser durchschnittlich 0,46. Unter den erkrankten Probanden war dieser mit 0,74 deutlich höher. Zur genaueren Evaluierung eines möglichen Einflusses auf die Prädiktionskraft der CGM durch eine LVH sollte in zukünftigen Studien beispielsweise eine echokardiographische Quantifizierung dieser unter den Probanden durchgeführt werden.

Ebenfalls ursächlich für falsche Klassifizierungen der CGM kann das sogenannte T-Floating sein. Bereits Sanz et al. beschrieben 1983 eine abnormale Position des T-Vektors bereits bei einer latenten Koronarinsuffizienz [75]. Huebner et al. erklärten, dass sich dieser tendenziell vom ischämischen Myokardbereich wegbewegt. Folglich bestehe die Gefahr, dass es bei multipel befallenen Myokardarealen zu Abweichungen des T-Vektors komme, die sich letztlich ausgleichen [31]. So zeigten auch Saner et al. bei Untersuchungen der CGM, dass bei multiplen Stenosen lediglich eine schwache Korrelation zwischen der Richtung des T-Vektors und der Ischämie-lokalisierung bestand [73].

In der automatisierten CGM-Auswertung wird zusätzlich zur Klassifizierung in KHK-positive und -negativ eine Angabe zum am ehesten betroffenen Bereich geäußert. In den meisten Fällen der als pathologisch bewerteten Befunde wurde dieser innerhalb unserer Probanden als „unspezifisch“ bezeichnet. In den seltensten Fällen kam es zur Übereinstimmung des seitens der CGM deklarierten Ischämieareals und der letztlich koronarangiographisch ersichtlichen Koronarstenose. Brown et al. werteten dies im

Rahmen des T-Floatings bei multiplen Stenosen der Herzkranzgefäße und der damit einhergehenden unspezifischen Veränderung des T-Vektors [11].

Inwieweit dies auch abhängig vom dominierenden koronaren Versorgungsgefäß und damit einhergehend vom Versorgungstyp des Herzens ist, wurde in dieser und vorherigen Studien nicht betrachtet und sollte Zentrum zukünftiger Untersuchungen sein.

Vorteile der CGM beinhalten das Erfassen der Daten durch ledigliches Anbringen von fünf Elektroden, fehlende Notwendigkeit von Belastung oder Strahlung sowie die automatisierte Auswertung. Betrachtet man vergleichsweise zeit- und kostenintensivere bildgebende Untersuchungen mit sehr guter Genauigkeit, wie beispielsweise die Stress-Echokardiographien, Myokardszintigraphien oder auch Herzmagnetresonanztomographien, so sind diese stark abhängig von lokaler Verfügbarkeit und Fachkenntnis. Resultierend werden diese eher als Zweit- oder Drittliniendiagnostikmöglichkeit genutzt. Daher sind diese auch nur auf Grund konkreter Verdachtsmomente und meist nicht bei asymptomatischen Patienten indiziert.

Die Möglichkeit der Durchführung durch nicht medizinisches Fachpersonal, verbunden mit einer Zeit- sowie Kosteneffektivität, macht eine Integrierung der in den medizinischen Alltag sowohl im Krankenhaus als auch im ambulanten Bereich gut vorstellbar.

Ein entscheidender Nachteil in der Anwendung der CGM stellt jedoch die starke Anfälligkeit für Signalstörungen und Artefakte durch eine zu starke Atmung dar. Insgesamt mussten hierdurch in dieser PRV_Koro-Studie 25 Probanden (12,2%) ausgeschlossen werden. Gehäufte technische Störungen wurden bereits in vorherigen Studien beschrieben [11]. Ursachen hierfür und mögliche technische Verbesserungen hinsichtlich der Datenerfassung sollten daher vor einer routinemäßigen Anwendung erfolgen.

Nicht geeignet ist die CGM für Probanden unter dem 40. Lebensjahr, da bisher keine Validierung diesbezüglich existiert. Bei insbesondere in diesem Alter meist vorliegender niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit könnte die CGM jedoch aufgrund des in unserer Studie erreichten hohen NPW (84,62%) als nichtinvasives diagnostisches Verfahren zum Ausschluss einer KHK genutzt werden. Inwieweit dies auch auf die Altersgruppe < 40. Lebensjahr zutrifft, sollte im Fokus weiterer Studien stehen.

Weiterhin ist der hohe NPW aufgrund des hohen Anteils an KHK-negativen Probanden in unserer Studie kritisch zu sehen.

Zusammenfassend ist die CGM aufgrund der in der PRV_Koro-Studie lediglich erreichten Spezifität von 52,4% aktuell als Screening-System zur Detektion einer KHK durch die daraus resultierende Überdiagnostik nicht ratsam. Auch im alternativen Klassifizierungssystem der CGM wurde sowohl bei „Cutoff 1“ als auch „Cutoff 2“ keine Verbesserung der Prädiktionskraft erreicht. Es ist daher anzunehmen, dass die zugrundeliegenden Basis-Parametersets der CGM zur Klassifizierung in KHK-positiv und -negativ anhand nachvollziehbarer standardisierter Methoden zur Quantifizierung der Koronarstenosen inklusive einer Testung auf mögliche Einflussfaktoren überarbeitet werden sollten. Ebenso sollte in Anbetracht der hohen technischen Störungsrate und den damit verbundenen nicht auswertbaren Untersuchungen die zugrundeliegende Aufnahmetechnik des CGM erneut evaluiert werden.

Somit stellt die CGM zwar ein belastungs- und strahlungsfreies, leicht zu handhabendes, sowie zeit- und kosteneffektives Verfahren dar, das prinzipiell gut in den medizinischen Alltag integriert werden könnte, sollte jedoch zuvor sowohl technisch als auch in Hinblick auf die zugrundeliegenden Parameter-Sets zur Klassifizierung in KHK-positiv und -negativ überarbeitet werden. In Anbetracht des in dieser Studie erlangten hohen NPW von 84,62% sollte hierbei allerdings weniger das Screening auf eine KHK, sondern bei Probanden mit niedrig- bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit die Nutzung als diagnostisches Verfahren zum Ausschluss einer KHK in den Fokus rücken.

6.3 VERGLEICH DER PRV UND CGM

Sowohl die PRV als auch die CGM stellen nichtinvasive und belastungsfreie diagnostische Methoden zur Detektion einer KHK dar.

In Tabelle 10 ist eine Übersicht zu den in der PRV_Koro-Studie betrachteten Modellen, sowohl der PRV als auch der CGM zu finden. Mittels den in Kapitel 5.2 und 5.3 dargestellten Ergebnissen zeichneten sich bezüglich der PRV das reduzierte Grundmodell mit „Cutoff 2“ und in Hinblick auf die CGM das automatisierte Klassifizierungssystem als Modelle mit der höchsten Prädiktionskraft hinsichtlich einer KHK ab.

Im direkten Vergleich dieser beiden Modelle wird ersichtlich, dass die CGM zur PRV vergleichbare Werte der Sensitivität (71,4% vs. 68,6%) aufzeigt. Ein deutlicher Unterschied ist jedoch in der Spezifität vorzufinden. Diese beträgt bei der CGM lediglich 52,4%, bei der PRV dagegen 68,6%. Auch die AUC der CGM ist mit 0,6 (95%-KI 0,6/0,8) der AUC des PRV-Modells mit 0,8 (95%-KI 0,7/0,9) unterlegen.

In den Modellen beider Untersuchungstechniken, CGM und PRV, bildete sich ein guter NPW ab (84,6 und 86,8%). Ein dagegen auffallend niedriger Wert zeichnet sich beim PPW der CGM mit 33,3% ab. Auch bei der Anzahl der korrekt klassifizierten Probanden wurde bei der CGM nur ein Wert von 57,14% erreicht. Bei Verwendung des PRV-Modells konnten dagegen über 10% mehr Probanden korrekt klassifiziert werden.

Bei besserer Spezifität, AUC und höherem PPW, sowie vergleichbaren Werten der Sensitivität und des NPW kann resultierend die PRV im Vergleich zur CGM hinsichtlich der Klassifikation in KHK-positive und -negative Probanden als überlegen betrachtet werden.

Bei Betrachtung der 12 PRV-Indizes, der CGM sowie typischen klinischen Prädiktoren einer KHK inklusive einer Betablockereinnahme ergab sich mittels Backward Stepwise Regression ($p = 0,25$) ein Parameterset aus 6 von 12 PRV-Parametern (SD1, PPI_Iquartile, HR, rrHRV, rrHRV_qr, Annularity) und 2 klinischen Variablen (Alter und BMI). Signifikante Unterschiede zum reduzierten Grundmodell oder der PRV ergaben sich dagegen nicht. Es fällt jedoch auf, dass die CGM eine geringere Aussagekraft hinsichtlich der Prädiktion einer KHK besitzt als der BMI und das Alter, wodurch sie resultierend nicht mit das bestmögliche Parameterset einbezogen wurde.

Daher kann die CGM nicht nur als unterlegen gegenüber der PRV, sondern auch gegenüber den klinischen Faktoren Alter und Geschlecht betrachtet werden.

Zur Untersuchung eines eventuellen additiven Nutzens der PRV und CGM erfolgte eine multivariate logistische Regressionsanalyse auf das reduzierte Grundmodell der PRV-Indizes in Kombination mit dem Alternativmodell der CGM. Da sich bei konstanter AUC hierbei keine signifikanten Unterschiede zum Grundmodell der PRV abzeichneten, konnte ein additiver Nutzen nicht nachgewiesen werden.

6.4 SCHWÄCHEN UND STÄRKEN DER STUDIE

Eine mögliche Limitation der PRV_Koro-Studie ist das monozentrische Design mit Einschluss von lediglich 140 Probanden. Die geplante statistische Power von 85% konnte nicht erreicht werden, da aufgrund der nicht verwertbaren Untersuchungen die Probandenzahl von 205 auf 140 gesunken ist.

Als eine Stärke der Studie kann insbesondere die ausführliche Erfassung der Patientencharakteristika betrachtet werden, welche mittels detaillierter Fragebögen erhoben wurde. Dennoch ist als einschränkendes Kriterium zu werten, dass in Bezug auf die Erkrankungen arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Depression lediglich eine entsprechend den in Kapitel 4.3 aufgelistete medikamentöse Therapie als positiver Krankheitsstatus gewertet wurde. Bereits vorliegende, jedoch noch nicht diagnostizierte Krankheitsbilder konnten daher nicht ein- oder ausgeschlossen werden und sollten in weiterführenden Studien durch weitere definierte Kriterien mit betrachtet werden.

In Bezug auf die Patientencharakteristika ist weiterhin positiv anzumerken, dass die untersuchten Modelle der PRV und CGM auf Basis unserer Stichprobe mit einem Durchschnittsalter von 64,2 Jahren aufgebaut wurden. Dies entspricht bei einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% für die 40-79-Jährigen somit einem repräsentativen Altersdurchschnitts für das Vorliegen einer KHK.

Als weitere Limitation dieser Studie ist die geringe Anzahl an KHK-positiven Probanden zu nennen. Lediglich 30 Probanden wiesen eine koronarangiographische Stenose mindestens eines Herzkranzgefäßes von $\geq 50\%$ auf. Durch dieses niedrige Krankheitsaufkommen bildete sich weiterhin bei erhöhter Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses in allen untersuchten Methoden ein hoher NPW ab.

Ebenfalls liegt unter den KHK-positiven Probanden überwiegend eine koronare 1-Gefäßkrankung vor. Eine Untersuchung möglicher Einflüsse des spezifisch betroffenen Gefäßes oder die Betrachtung von Unterschieden zwischen koronarer 1-, 2- und 3-Gefäßkrankung waren daher nicht durchführbar. Um diese Fragen beantworten zu können, müssten daher größere, idealerweise multizentrische, Studien durchgeführt werden.

Eine deutliche Stärke dieser PRV_Koro-Studie liegt in der Erfassung des Koronarstatus anhand der acht definierten Koronarbereiche, welche in zwei orthogonalen Ebenen ausgemessen wurden. Eine vergleichbare Quantifizierung einer KHK ist bisher in keiner Studie eruierbar. In Bezug auf die Untersuchungstechnik der Koronarangiographie ist hierbei allerdings als limitierend zu betrachten, dass während der Koronarangiographie keine studienspezifischen Aufnahmen durchgeführt wurden. Um die Strahlen- sowie Kontrastmittelbelastungen nicht unnötig zu erhöhen, wurden zur Auswertung der Koronarien somit lediglich aus den vorhandenen Aufnahmen die zwei ausgewählt, die diesem Erfassungsziel der Orthogonalität am nächsten kamen.

Zudem wurde das Vorhandensein beziehungsweise das Ausmaß eventueller Kollaterale nicht erfasst. Hieraus resultierende mögliche Auswirkungen auf die betrachteten Untersuchungen wurden bisher nicht untersucht und sollten ebenfalls im Fokus kommender Studien stehen.

Bei Betrachtung der untersuchten diagnostischen Mittel zur Detektion einer KHK ist in Bezug auf die CGM als positiver Aspekt zu werten, dass diese bereits ab dem 40. Lebensjahr in Vorstudien validiert wurde. Lediglich zwei Probanden konnten aufgrund eines geringeren Alters nicht in diese Studie eingeschlossen werden. Eine Evaluierung einer solchen jungen Patientenstichprobe sollte insbesondere in Anbetracht des hohen NPW bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit in entsprechenden Studien stattfinden. Bezüglich der anhand der PRV-Indizes ermittelten Modelle zur KHK-Detektion erfolgte keine Validierung, was jedoch in größeren, idealerweise multizentrischen Studien durchzuführen wäre.

Bezüglich des Klassifizierungsmodells der PRV-Indizes selbst ist kritisch anzumerken, dass dieses auf Basis einer Patientenstichprobe generiert wurde, in der bei allen Probanden bereits eine erhöhte Vortestwahrscheinlichkeit und somit die Indikation zur elektiven Koronarangiographie bestand. Zwar liegt die Prävalenz der KHK in dieser Studie bei nur 25%, jedoch liegt diese bei Betrachtung der Lebenszeitprävalenz von 9,3% für die 40-79-Jährigen noch deutlich höher.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Im Fokus der PRV_Koro-Studie steht die nichtinvasive Diagnostik der KHK, welche als eine der bedeutendsten Volkskrankheiten gilt. Insbesondere asymptomatische Personen beziehungsweise Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit, stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Aktuell existiert noch keine Methode als Alternative zur meist nur eingeschränkt auswertbaren Ergometrie, den kostenintensiven und nur selten vorhandenen bildmorphologischen Belastungsuntersuchungen sowie der Koronar-Computertomographie, die nichtinvasiv, belastungsfrei und unkompliziert anwendbar ist sowie im besten Falle als Screening-Verfahren im Hausarztbereich zur Identifikation der KHK genutzt werden kann. Wir untersuchten daher zwei potenzielle Methoden zur Überbrückung dieser diagnostischen Versorgungslücke, die PRV und die CGM.

Die PRV stellt einen Marker des autonomen Nervensystems dar und kann als Variation zweier Herzschläge entweder bezüglich der HR oder als Variation der Dauer des Intervalls zwischen zwei Schlägen beschrieben werden. Aus der PRV wurden nach Registrierung der Pulskurve durch eine Smartphone-App 12 PRV-Indizes (PPI_median, PPI_lquartile, PPI_uquartile, HR, rrHRV, rrHRV_qr, Annularity, RMSSD, SDNN, SD1, SD2, SD1/SD2-ratio) extrahiert. Basierend auf einer Koronarangiographie als Referenzmethode wurden die Probanden in KHK-positiv und -negativ eingeteilt. Für ein aus den sieben prädiktionsstärksten PRV-Indizes (RMSSD, PPI_lquartile, SD1, HR, rrHRV, rrHRV_qr, Annularity) bestehendes reduziertes Grundmodell konnten im Vergleich zum kompletten PRV-Parameterset annähernd identischen Werten für Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Alter, Geschlecht und der Ausschluss möglicher Störfaktoren (RSB, LSB und/oder gehäuften ventrikulären Extrasystolen) zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Prädiktionskraft dieses Modells. Der hier entwickelte Algorithmus könnte eine adäquate belastungs- und strahlenfreie, leicht zu handhabende, sowie zeit- und kosteneffektive Alternative zum Screening in Hinblick auf eine KHK im alltäglichen medizinischen Setting darstellen. Einen weiteren Vorteil bietet die PRV hinsichtlich der Datenerfassung, welche auf Basis einer 5-minütigen Photoplethysmographie geschieht. Diese ermöglicht eine automatisierte Bewertung ohne Hilfe einer medizinischen Fachkraft und somit ein Screening-Verfahren im Hausarztbereich für

bisher asymptomatische oder auch Probanden mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit hinsichtlich einer KHK.

Die CGM ist ein computerisiertes, dreidimensionales Verfahren zur belastungsfreien und nichtinvasiven Diagnostik einer KHK. Das dabei vorhandene automatisierte Klassifikationssystem generiert einen CGM-Score, bei dem ≤ -1 als KHK-positiv gewertet wird. Hierbei ergab sich bei guter Sensitivität von 71,4% lediglich eine Spezifität von 52,4%. Letztlich wurden dadurch nur 57,4% der Probanden korrekt als KHK-positiv oder -negativ klassifiziert. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien entspricht dies vergleichbaren Werten für die Sensitivität (63 - 84%), während die Spezifität in diversen anderen Studien deutlich höher mit 60 und 90% beschrieben wurde [51, 74, 78, 80]. Für klinische Faktoren wie Alter als auch die Kombination aus Alter und Geschlecht konnte durch eine Steigerung der AUC von 0,6 (95%-KI 0,6/0,7) auf 0,7 (95%-KI 0,6/0,8) ein signifikanter Einfluss auf die Prädiktionskraft nachgewiesen werden. Die Betrachtung des linearen Zusammenhangs des automatisiert ermittelten CGM-Scores zur KHK ergab, dass bei Definition der KHK-positiven Klassifikation durch negativere Scores (beispielsweise bei ≤ -2) zwar die Sensitivität steigt, dies jedoch auf Kosten der Spezifität. Die CGM stellte sich aufgrund niedriger Spezifität zur Detektion einer KHK im Vergleich zur Referenzmethode der Koronarangiographie in unserer Stichprobe als nicht zum Screening geeignet heraus.

Im direkten Vergleich zeigten sich zur Detektion einer KHK die PRV-Indizes sowie die dazugehörigen in dieser Studie entwickelten Klassifizierungsmodelle dem CGM für alle diagnostischen Maßzahlen überlegen. Ein additiver Nutzen beider Untersuchungsmethoden konnte nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend könnte der in dieser Studie entwickelte PRV-basierte Algorithmus im Rahmen der medizinischen Diagnostik eine gute Alternative zum Screening in Hinblick auf eine KHK im alltäglichen medizinischen Setting darstellen. Eine Validierung sollte jedoch in größeren, idealerweise multizentrischen, Studien durchgeführt werden.

8 VERZEICHNISSE

8.1 ABBILDUNGEN

Abbildung 1 Grundprinzip der CGM	21
Abbildung 2 Die Herzachsen	22
Abbildung 3 Die Oktanten	22
Abbildung 4 Selektion Probanden	29
Abbildung 5 Koronarsegmente	36
Abbildung 6 Rechtes Herzkranzgefäß	37
Abbildung 7 Darstellung der Area under ROC curve (AUC) bei Betrachtung der Sensitivity (Sensitivität) und Specifity (Spezifität) des Grundmodells hinsichtlich einer KHK	43
Abbildung 8 Darstellung der Area under ROC curve (AUC) bei Betrachtung der Sensitivity (Sensitivität) und Specifity (Spezifität) des reduzierten Grundmodellls hinsichtlich einer KHK	45
Abbildung 9 Darstellung der Area under ROC curve (AUC) bei Betrachtung der Sensitivity (Sensitivität) und Specifity (Spezifität) des automatisierten Klassifikationssystems des CGM hinsichtlich einer KHK	47
Abbildung 10 Darstellung der Area under ROC curve (AUC) bei Betrachtung der Sensitivity (Sensitivität) und Specifity (Spezifität) des CGM-Scores hinsichtlich einer KHK	49

8.2 TABELLEN

Tabelle 1 CCS-Stadien.....	11
Tabelle 2 Definition erhobener Daten der allgemeinen Anamnese	32
Tabelle 3 Zusammenstellung relevanter klinischer Daten der Patienten. *Signifikanz bei Signifikanzniveau $p < 0,05$	42
Tabelle 4 PRV-Indizes.....	43
Tabelle 5 Vergleich Cutoff 1 und 2 des Grundmodells.....	44
Tabelle 6 Vergleich Cutoff 1 und 2 des reduzierten Grundmodells	46
Tabelle 7 Beschreibung der PRV_Koro-Stichprobe mittels automatisiert ermittelter CGM-Parameter	47

Tabelle 8 Übersicht der CGM-Scores als möglicher Cutoff mit dazugehöriger Sensitivität, Spezifität und korrekt klassifiziertem Anteil an Probanden	50
Tabelle 9 Vergleich Cutoff 1 und 2 des CGM	50
Tabelle 10 Übersicht der in der PRV_Koro-Gesamtstichprobe betrachteten Modelle der PRV und CGM	52

8.3 LITERATURVERZEICHNIS

1. Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Linnaluoto MK, Niemelä M, Takkunen JT. Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease. *British heart journal* 1987; 58: 592–97.
2. Airaksinen KE, Niemelä MJ, Huikuri HV. Effect of beta-blockade on baroreflex sensitivity and cardiovascular autonomic function tests in patients with coronary artery disease. *European Heart Journal* 1994; 15: 1482–85.
3. Alizadehasl A, Akbarzadeh MA, Sadeghpour A, Haghjoo M, Ghadrdoost B, Zeighami M, Talab AH. Cardiogoniometry can predict positive response to cardiac resynchronization therapy - A proof of concept study. *Indian heart journal* 2018; 70 Suppl 3: S60-S63. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.05.009>.
4. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological measurement* 2007; 28: R1-39. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/3/R01>.
5. aviant GmbH. SimpleWahooAndVideo Bedienungsanleitung.
6. Balletshofer BM. *Kardiologie compact: Alles für Station und Facharztprüfung ; 189 Tabellen, 2. unveränd. Aufl.* Stuttgart: Thieme, 2006.
7. Bigger, J. Thomas jr. MD, Fleiss JLP, Steinman RCA, Rolnitzky, Linda M. AB, MS, Kleiger REM, Rottman JNM. Frequency Domain Measures of Heart Period Variability and Mortality After Myocardial Infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–71.
8. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Frontiers in physiology* 2011; 2: 86. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>.
9. Birkemeyer R, Toelg R, Zeymer U, Wessely R, Jackle S, Hairedini B, Lubke M, Assfalg M, Jung W. Comparison of cardiogoniometry and electrocardiography

- with perfusion cardiac magnetic resonance imaging and late gadolinium enhancement. *Europace* 2012; 14: 1793–98. <https://doi.org/10.1093/europace/eus218>.
10. Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning. *Chronobiology international* 2012; 29: 757–68. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.674592>.
 11. Brown OI, Clark AL, Chelliah R, Davison BJ, Mather AN, Cunnington MS, John J, Alahmar A, Oliver R, Aznaouridis K, Hoyer A. Cardiogoniometry Compared to Fractional Flow Reserve at Identifying Physiologically Significant Coronary Stenosis: The CARDIOFLOW Study. *Cardiovascular engineering and technology* 2018. <https://doi.org/10.1007/s13239-018-0354-1>.
 12. Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. *Annals of medicine and surgery (2012)* 2014; 3: 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2013.11.002>.
 13. Chen Y, Yu Y, Zou W, Zhang M, Wang Y, Gu Y. Association between cardiac autonomic nervous dysfunction and the severity of coronary lesions in patients with stable coronary artery disease. *The Journal of international medical research* 2018; 46: 3729–40. <https://doi.org/10.1177/0300060518778416>.
 14. Cornelissen VA, Verheyden B, Aubert AE, Fagard RH. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. *Journal of human hypertension* 2010; 24: 175–82. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.51>.
 15. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG. Low Heart Rate Variability in a 2-Minute Rhythm Strip Predicts Risk of Coronary Heart Disease and Mortality From Several Causes: The ARIC Study. *Circulation* 2000; 102: 1239–44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.11.1239>.
 16. Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, Dai D, Kaltenbach L, Brindis RG, Messenger J, Peterson ED. Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58: 801–09. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.019>.
 17. Drew BJ, Pelter MM, Lee E, Zegre J, Schindler D, Fleischmann KE. Designing prehospital ECG systems for acute coronary syndromes. Lessons learned from

- clinical trials involving 12-lead ST-segment monitoring. *Journal of electrocardiology* 2005; 38: 180–85. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2005.06.031>.
18. enverdis GmbH medical solutions. *CARDIOLOGIC EXPLORER: CGM [CARDIOGONOMETRIE] GRUNDLAGEN MESSUNG GEBRAUCHSANWEISUNG* 2010: 1–51.
 19. Fraker TD, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50: 2264–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.002>.
 20. Frank E. An Accurate, Clinically Practical System For Spatial Vectorcardiography. *Circulation* 1956; 13: 737–49.
 21. Ghadrdoost B, Haghjoo M, Firouzi A. Accuracy of cardiogoniometry compared with electrocardiography in the diagnosis of coronary artery disease. *Research in Cardiovascular Medicine* 2015; 4: e25547. <https://doi.org/10.5812/cardio-vascmed.25547>.
 22. Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 1883–92. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000034670.06526.15>.
 23. Goldkorn R, Naimushin A, Shlomo N, Dan A, Oieru D, Moalem I, Rozen E, Gur I, Levitan J, Rosenmann D, Mogilewsky Y, Klempfner R, Goldenberg I. Comparison of the usefulness of heart rate variability versus exercise stress testing for the detection of myocardial ischemia in patients without known coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 2015; 115: 1518–22. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.054>.

24. H Abdelnaby M. Effect of Percutaneous Coronary Intervention on Heart Rate Variability in Coronary Artery Disease Patients. *European cardiology* 2018; 13: 60–61. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.13.2>.
25. Hayano J, Jiang W, Waugh R, O'Connor C, Frid D, Blumenthal JA. Stability over time of circadian rhythm of variability of heart rate in patients with stable coronary artery disease. *American heart journal* 1997; 134: 411–18. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(97\)70075-9](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(97)70075-9).
26. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. // Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217–24.
27. Hayano J, Yamada A, Mukai S, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Hashimoto T, Fujinami T, Takata K. Severity of coronary atherosclerosis correlates with the respiratory component of heart rate variability. *American heart journal* 1991; 121: 1070–79. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90664-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90664-4).
28. Heitmann A, Huebner T, Schroeder R, Perz S, Voss A. Multivariate short-term heart rate variability: a pre-diagnostic tool for screening heart disease. *Medical & biological engineering & computing* 2011; 49: 41–50. <https://doi.org/10.1007/s11517-010-0719-6>.
29. Herold G. *Innere Medizin 2021*. Köln: Herold, Gerd, 2020.
30. Huebner T, Michael Schuepbach WM, Seeck A, Sanz E, Meier B, Voss A, Pilgram R. Cardiogoniometric parameters for detection of coronary artery disease at rest as a function of stenosis localization and distribution. *Medical & Biological Engineering & Computing* 2010; 48: 435–46. <https://doi.org/10.1007/s11517-010-0594-1>.
31. Huebner T, Pilgram R, Schüpbach M, Sanz E, Seeck A, Voss A. Suitability of spatial orientation of the electrocardiologic T-loop for detecting coronary artery disease at rest. 44th DGBMT Annual Meeting Biomed Tech 2010; 55.
32. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Progress in cardiovascular diseases* 2013; 56: 153–59. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.07.003>.

33. Jokinen V, Tapanainen JM, Seppänen T, Huikuri HV. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *The American journal of cardiology* 2003; 92: 907–12. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00968-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00968-8).
34. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, JR, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *American heart journal* 1987; 113: 1489–94.
35. Khamis, H., Mosaad, S., Elfeky, I., Mansour, H., & Masoud, A. The role of Cardiogoniometry in detecting patients Open Accesswith acute coronary syndrome. *Quality in Primary Care* 2015; 23: 276–82.
36. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1987; 59: 256–62.
37. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* 2020; 41: 407–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
38. Koenig N, Seeck A, Eckstein J, Mainka A, Huebner T, Voss A, Weber S. Validation of a New Heart Rate Measurement Algorithm for Fingertip Recording of Video Signals with Smartphones. *Telemedicine journal and e-health the official journal of the American Telemedicine Association* 2016. <https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0212>.
39. Koskinen T, Kähönen M, Jula A, Laitinen T, Keltikangas-Järvinen L, Viikari J, Välimäki I, Raitakari OT. Short-term heart rate variability in healthy young adults. *Autonomic Neuroscience* 2009; 145: 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2008.10.011>.
40. Kotecha D, New G, Flather MD, Eccleston D, Pepper J, Krum H. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. *HEART* 2012; 98: 395–401. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300033>.
41. Levy MN. Sympathetic-Parasympathetic Interactions in the Heart // Brief Reviews. *Circulation Research* 1971; 29: 437–45. <https://doi.org/10.1161/01.RES.29.5.437>.

42. Levy MN, Levy MN. Autonomic Interactions in Cardiac Control. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990; 601: 209–21. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb37302.x>.
43. Levy MN, Martin PJ, Stuesse SL. Neural regulation of the heart beat. *Annual review of physiology* 1981; 43: 443–53. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.43.030181.002303>.
44. Li H-R, Lu T-M, Cheng H-M, Lu D-Y, Chiou C-W, Chuang S-Y, Yang AC, Sung S-H, Yu W-C, Chen C-H. Additive Value of Heart Rate Variability in Predicting Obstructive Coronary Artery Disease Beyond Framingham Risk. *Circulation journal official journal of the Japanese Circulation Society* 2016; 80: 494–501. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0588>.
45. Li KHC, White FA, Tipoe T, Liu T, Wong MC, Jesuthasan A, Baranchuk A, Tse G, Yan BP. The Current State of Mobile Phone Apps for Monitoring Heart Rate, Heart Rate Variability, and Atrial Fibrillation: Narrative Review. *JMIR mHealth and uHealth* 2019; 7: e11606. <https://doi.org/10.2196/11606>.
46. Liao D, Cai J, Rosamond WD, Barnes RW, Hutchinson RG, Whitsel EA, Rautaharju P, Heiss G. Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. *The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. American journal of epidemiology* 1997; 145: 696–706.
47. Lu G, Yang F, Taylor JA, Stein JF. A comparison of photoplethysmography and ECG recording to analyse heart rate variability in healthy subjects. *Journal of Medical Engineering & Technology* 2009; 33: 634–41. <https://doi.org/10.3109/03091900903150998>.
48. Lu S, Zhao H, Ju K, Shin K, Lee M, Shelley K, Chon KH. Can photoplethysmography variability serve as an alternative approach to obtain heart rate variability information? *Journal of clinical monitoring and computing* 2008; 22: 23–29. <https://doi.org/10.1007/s10877-007-9103-y>.
49. Luo Y, Zhang S, Zheng R, Xu L, Wu J. Effects of depression on heart rate variability in elderly patients with stable coronary artery disease. *Journal of evidence-based medicine* 2018; 11: 242–45. <https://doi.org/10.1111/jebm.12310>.
50. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Hrsg. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*, Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.

51. Meier A, Höflin F, Herrmann HJ, Wolf C, Gurtner HP, Rösler H. Comparative diagnostic value of a new computerized vectorcardiographic method (cardiogoniometry) and other noninvasive tests in medically treated patients with chest pain. *Clin Cardiol.* 1987; 10: 311–16.
52. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)* 1999; 33: 586–90.
53. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2013; 34: 2949–3003.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh296>.
54. Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, Neilson JM, Clarke BF. RR interval variations in young male diabetics. *British heart journal* 1975; 37: 882–85.
55. Niemelä MJ, Airaksinen KEJ, Huikuri HV. Effect of Beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 23: 1370–77. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90379-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90379-4).
56. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2010; 33: 1407–17.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>.

57. Oieru D, Moalem I, Rozen E, Naimushin A, Klempfner R, Goldenberg I, Goldkorn R. A novel heart rate variability algorithm for the detection of myocardial ischemia: pilot data from a prospective clinical trial. In: Skinner C, Hrsg. *The Future of Banking*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2012: 161–65.
58. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *Journal of hypertension. Supplement official journal of the International Society of Hypertension*: S383-5.
59. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *The New England journal of medicine* 2010; 362: 886–95.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>.
60. Peng R-C, Zhou X-L, Lin W-H, Zhang Y-T. Extraction of heart rate variability from smartphone photoplethysmograms. *Computational and mathematical methods in medicine* 2015; 2015: 516826. <https://doi.org/10.1155/2015/516826>.
61. Peter Walter Kamen, Henry Krum, Andrew Maxwell Tonkin, Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. Poincare Plot of Heart Rate Variability Allows Quantitative Display of Parasympathetic Nervous Activity in Humans // Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clinical science (London, England 1979)* 1996; 91: 201–08.
62. Pinger S, Hrsg. *Repetitorium Kardiologie: Für Klinik, Praxis und Facharztprüfung*, 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2018.
63. Pivatelli FC, Dos Santos MA, Fernandes GB, Gatti M, Abreu LC de, Valenti VE, Vanderlei LCM, Ferreira C, Adami F, Carvalho TD de, Monteiro, Carlos Bandeira de Mello, Godoy MF de. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *International archives of medicine* 2012; 5: 31. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-31>.
64. Poddar MG, Kumar V, Sharma YP. Automated diagnosis of coronary artery diseased patients by heart rate variability analysis using linear and non-linear methods. *Journal of Medical Engineering & Technology* 2015; 39: 331–41.
<https://doi.org/10.3109/03091902.2015.1063721>.

65. Poorzand H, Kiafar B, Asadzadeh Heravi F, Vejdanparast M, Saki A, Tayebi M, Morovatdar N, Karimabadi N. Cardiogoniometry in psoriatic patients and its comparison with a control group. *Indian heart journal* 2017; 69: 75–80.
<https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.05.019>.
66. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical & biological engineering & computing* 2006; 44: 1031–51. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>.
67. Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH, Harper RW. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation* 1985; 71: 881–88. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.71.5.881>.
68. Riede U-N, Werner M, Hrsg. *Allgemeine und Spezielle Pathologie: Mit 50 Fallberichten, 2., überarbeitete Auflage*. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg, 2017.
69. Robert Koch-Institut. *Wie steht es um unsere Gesundheit?* 2015.
<https://doi.org/10.17886/rkipubl-2015-003-2>.
70. Robert Koch-Institut. *12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut)*, 2017.
71. Sadeghpour A, Alizadehasl A, Alizadeh Diz A, Akbarzadeh MA, Rezaeian N, Zeighami M, Hashemi A. Is There any Difference in Cardio Goniometric Parameters of Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy in Patients with Left Bundle Branch Block? *Archives of Cardiovascular Imaging* 2014; 2.
<https://doi.org/10.5812/acvi.22903>.
72. Saito I, Takata Y, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, Shirahama R, Tomooka K, Kawamura R, Sano M, Tabara Y, Osawa H, Tanigawa T. Association Between Heart Rate Variability and Home Blood Pressure: The Toon Health Study. *American journal of hypertension* 2018; 31: 1120–26.
<https://doi.org/10.1093/ajh/hpy100>.
73. Saner H, Baur HR, Sanz E, Gurtner HP. Cardiogoniometry: A new noninvasive method for detection of ischemic heart disease. *Clin Cardiol.* 1983; 6: 207–10.
74. Sanz E, Schüpbach M. Kardiogoniometrie: eine elektrokardiografische, nichtinvasive und belastungsfreie Methode zur Erkennung der kardialen Ischämie. *GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie* 2009; 5: Doc20.
<https://doi.org/10.3205/mibe000099>.
75. Sanz E, Steger JP, Thie W. Cardiogoniometry. *Clin Cardiol.* 1983; 6: 199–206.

76. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A-M, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC. ACC/AHA guidelines for coronary angiography¹¹“ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography” was approved by the American College of Cardiology Board of Trustees in October 1998 and by the American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee in December 1998.²²When citing this document, the American College of Cardiology and the American Heart Association request that the following format be used: Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SD, Pepine CJ, Watson RM. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol*1999;33:1756–82433This document is available on the websites of the ACC (www.acc.org) and the AHA (www.americanheart.org). Reprints of this document (the complete guidelines) are available for \$5 each by calling 800-253-4636 (US only) or writing the American College of Cardiology, Educational Services, 9111 Old Georgetown Road, Bethesda, MD 20814-1699. Ask for reprint No. 71-0164. To obtain a reprint of the shorter version (executive summary and summary of recommendations) published in the May 4, 1999, issue of *Circulation*, ask for reprint No. 71-0163. To purchase additional reprints (specify version and reprint number): up to 999 copies, call 800-611-6083 (US only) or fax 413-665-2671; 1000 or more copies, call 214-706-1466, fax 214-691-6342, or e-mail pubauth@heart.org. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 33: 1756–824. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00126-6).
77. Schäfer A, Vagedes J. How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? *International journal of cardiology* 2013; 166: 15–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.119>.
78. Schüpbach WMM, Emese B, Loretan P, Mallet A, Duru F, Sanz E, Meier B. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease using cardiogoniometry performed at rest. *Swiss Med Wkly.* 2008; 138: 230–38.

79. Seldinger SI. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. *Acta Radiologica* 1953; 39: 368–76.
<https://doi.org/10.3109/00016925309136722>.
80. Seyedian SM, Ahmadi F, Fard SM, Bakhsh AN. Accuracy of Cardiogoniometry in Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients with Angina Pectoris. *World Journal of Cardiovascular Diseases* 2016; 06: 383–90.
<https://doi.org/10.4236/wjcd.2016.611043>.
81. Simula S, Vanninen E, Lehto S, Hedman A, Pajunen P, Syväne M, Hartikainen J. Heart rate variability associates with asymptomatic coronary atherosclerosis. *Clinical autonomic research official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2014; 24: 31–37. <https://doi.org/10.1007/s10286-013-0220-z>.
82. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)* 1998; 32: 293–97.
83. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *American heart journal* 1994; 127: 1376–81.
[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90059-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90059-0).
84. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043–65.
85. Thomas Huebner, Matthias Goernig, Michael Schuepbach, Ernst Sanz. Electrocardiologic and related methods of non-invasive detection and risk stratification in myocardial ischemia: state of the art and perspectives. *GMS German Medical Science* 2010; 8: 1–19. <https://doi.org/10.3205/000116>.
86. Tölg R, Zeymer U, Birkemeyer R, Wessely R, Eggebrecht H, Bocksch W, Schneider S, Richardt G, Hamm C. Cardiogoniometry as a diagnostic tool in patients with acute coronary syndromes: results of the CGM@ACS trial. *Clinical research in cardiology official journal of the German Cardiac Society* 2012; 101: 727–36. <https://doi.org/10.1007/s00392-012-0452-2>.
87. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, JR, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850–55.

88. Tsuji H, Venditti FJ, JR, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878–83.
89. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 31: 593–601. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00554-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00554-8).
90. Valencia JF, Vallverdú M, Schroeder R, Voss A, Vázquez R, Bayés de Luna A, Caminal P. Complexity of the short-term heart-rate variability. *IEEE engineering in medicine and biology magazine the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society* 2009; 28: 72–78. <https://doi.org/10.1109/MEMB.2009.934621>.
91. Villella A, Villela M, Maggioni AP, Santoro E, Franzosi MG, Giordano A, Turazza FM. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data-base. *The Lancet* 1995; 346: 523–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91379-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91379-3).
92. Vollmer M. A robust, simple and reliable measure of heart rate variability using relative RR intervals 2016: 609–12. <https://doi.org/10.1109/CIC.2015.7410984>.
93. Vollmer M. NEUE ROBUSTE METHODEN ZUR HERZSCHLAGERKENNUNG UND ZUR QUANTIFIZIERUNG DER HERZFREQUENZVARIABILITÄT Greifswald; .: [Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften]. Greifswald, 2016.
94. Voss A, Heitmann A, Schroeder R, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability—age dependence in healthy subjects. *Physiological Measurement* 2012; 33: 1289–311. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/33/8/1289>.
95. Voss A, Schroeder R, Fischer C, Heitmann A, Peters A, Perz S. Influence of age and gender on complexity measures for short term heart rate variability analysis in healthy subjects. *Conference proceedings ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference* 2013; 2013: 5574–77. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2013.6610813>.

96. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences* 2009; 367: 277–96. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0232>.
97. Weber S, Birkemeyer R, Schultes D, Grewenig W, Huebner T. Comparison of Cardiogoniometry and ECG at Rest versus Myocardial Perfusion Scintigraphy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2014; 19: 462–70. <https://doi.org/10.1111/anec.12151>.
98. Wilson FN, Johnston FD. The vectorcardiogram. *American heart journal* 1938; 16: 14–28. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(38\)90899-3](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(38)90899-3).
99. Winkhardt M. *Das Herzkatheterlabor* 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-54585-0>.
100. WOLF MM, VARIGOS GA, HUNT D, SLOMAN JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA* 1978; 2: 52–53.
101. Zeljkovic I, Pintaric H, Vrsalovic M, Kruljac I. Effectiveness of cardiogoniometry compared with exercise-ECG test in diagnosing stable coronary artery disease in women. *QJM monthly journal of the Association of Physicians* 2016. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw162>.

9 ETHIKERKLÄRUNG

Während der Erhebung und Auswertung der studienrelevanten Daten wurden jederzeit die allgemeinen Datenschutzbestimmungen, als auch die Auflagen der Ethikkommission der Universität Greifswald beachtet.

10 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

11 LEBENS LAUF

■ Persönliche Daten

Name: Kassner
Vorname: Sabine
Geburtstag: 23.09.1990
Geburtsort: Zwickau
Anschrift: Karl-Liebknecht-Str.6a
08427 Fraureuth
Tel.: 0173/6573725
eMail: Sabine_Kassner@web.de

Staatsangehörigkeit: Deutsch
Konfession: evangelisch
Familienstand: ledig

■ Schule

1997 – 2001 Grundschule Fraureuth
2001 – 2009 Gymnasium „Alexander-von-Humboldt“, Werdau
2006 zweiwöchiges Schulpraktikum in der Gynäkologie des Heinrich-Braun-Klinikums, Zwickau
2008 – 2009 Besondere Lernleistung zum Thema „Die Ursachen und Entwicklung von Angst und Persönlichkeitsstörungen bei Jugendlichen unter dem besonderen Aspekt der Berufsorientierung“ in Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Heinrich-Braun-Klinikums, Zwickau

■ Ausbildung

September - Dezember 2009

Ausbildung Rettungssanitäterin

Dezember 2009 - Mai 2010 abgeschlossener theoretischer Teil der Ausbildung zur Rettungsassistentin

Oktober 2009 vierwöchiges Pflichtpraktikum in der Rettungsambulanz Neidel Werdau

November 2009 vierwöchiges Pflichtpraktikum in der Pleißenal-Klinik GmbH, Werdau (Notaufnahme, Operationsbereich/Anästhesie, Intensiv- und Wachstation)

März/April 2010 sechswöchiges Pflichtpraktikum in der Pleißenal-Klinik GmbH, Werdau (allgemeine Pflegestation, Notaufnahme, Operationsbereich/Anästhesie, Intensiv- und Wachstation)

■ Studium

2010 - 2017 Studium der Humanmedizin an der „Ernst-Moritz-Arndt-Universität“ Greifswald

August 2010 Pflegepraktikum Pleißenal-Klinik, Werdau

August/September 2011 Pflegepraktikum Heinrich-Braun-Klinikum, Zwickau

2012 Physikum

Mai 2013 Famulatur Praxis Mohammad Al-Shobash, FA für Innere Medizin/Kardiologie

Juni 2013 Famulatur Innere Medizin I Kardiologie-Angiologie-Internistische Intensivmedizin am Heinrich-Braun-Klinikum, Zwickau

Juli 2013 Famulatur Neurologie am Heinrich-Braun-Klinikum, Zwickau

August 2013 Famulatur Zentrum für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie am Heinrich-Braun-Klinikum, Zwickau

2015	schriftlicher Teil des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
Mai 2015 - November 2016	Promotionsjahr für klinische Studie
2016 - 2017	Praktisches Jahr am Heinrich-Braun-Klinikum, Zwickau (Innere Medizin – Neurologie – Chirurgie)
2017	mündlicher Teil des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

■ Arbeit

Seit Januar 2018	Assistenzärztin für Innere Medizin am Heinrich-Braun-Klinikum, Zwickau
------------------	--

■ Sonstiges

Sprachkenntnisse:	Grundkenntnisse in Französisch Certificate in Advanced English (CAE) Zeugnis Englisch C1 Fachsprache “English communication skills for the medical practitioner”
Förderung	Stipendium des Heinrich-Braun-Klinikum, Zwickau 2010 – 2017
März 2021	ICH GCP-Training Grundlagen- und Aufbaukurs
Januar 2022	Erhalt des „Heinrich Braun“ Förderpreises

12 DANKSAGUNG

„Man merkt nie, was schon getan wurde, man sieht immer nur, was noch zu tun bleibt.“

Marie Curie (Physikerin und Chemikerin)

Vor Beginn der Erstellung dieser Doktorarbeit sammelte ich viele Erfahrungsberichte von bereits promovierten Ärzten. Sie sollten mir eine Vorstellung über die mir nun bevorstehende Aufgabe geben. Ein jeder gab hierbei eine lange Liste seiner eigenen kleinen oder auch größeren Hürden sowie Erfolgserlebnisse an. Zusammenfassend und nun selbst rückblickend auf die hinter mir liegende Zeit der Erarbeitung beschreibt das aufgeführte Zitat von Marie Curie die Entwicklung einer Promotion in meinen Augen am besten. Daher möchte ich mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mir auf diesem Weg mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein erster und größter Dank gilt hierbei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. M. Dörr, für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank der Firma Firma Preventicus GmbH in Zusammenarbeit mit der Firma aviant GmbH zur Entwicklung und Bereitstellung der medizinischen App SimpleWahooAndVideo. Weiterhin Herrn Marcus Vollmer zu Ermittlung der PRV-Parameter sowie der Firma enverdis GmbH für die Einführung und Hilfeleistung zur CGM. Ein weiterer großer Dank geht an Ryan King und Stefan Groß für die statistischen Ausarbeitungen.

Auch möchte ich an dieser Stelle dem Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau dafür danken, mir während meines laufenden Stipendiums ein zusätzliches Jahr zur Datenermittlung für diese Promotion ermöglicht zu haben. Insbesondere gilt hierbei mein Dank der Unterstützung durch meine jetzige Arbeitsstelle in der dortigen Klinik für Innere Medizin I, Kardiologie und Angiologie. Während meiner Zeit als Assistenzärztin ist es mir hier nicht nur möglich, die während meiner Promotionszeit gelernten Fähigkeiten einzusetzen. Vielmehr kann ich diese verinnerlichen, wieder Neues hinzulernen und getreu dem Motto von Marie Curie daraus erkennen, „was noch zu tun bleibt“.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Mutter und Familie, meinem Partner John und meinen Freunden, die mich während meiner gesamten Arbeit unterstützten und mir somit die notwendige Ruhe und Sicherheit für diesen Weg gaben.

13 ANHANG

13.1 AUFKLÄRUNGSBOGEN

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
Universitätsmedizin Greifswald
Prof. Dr. med. Marcus Dörr
Ferdinand-Sauerbruch Straße
17475 Greifswald
Tel. 03834 – 86 80500
Fax. 03834 – 86 80502
E-Mail: epi-kardiologie@uni-greifswald.de

Studie

Vergleich einer Pulskurven-basierten Detektion einer koronaren Herzerkrankung mit Standardmethoden (PRV-Koro-Studie)

Probandeninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung teilzunehmen.

Die Studie wurde – wie es das Gesetz verlangt – von einer Ethikkommission zustimmend bewertet. Sie wird von der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt und es sollen insgesamt 200 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Im nachfolgenden Text werden Ihnen Ziele und Ablauf der Studie erläutert. Anschließend werden Sie innerhalb eines Aufklärungsgesprächs durch den Prüfarzt noch in die Studie eingewiesen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind.

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Das Ziel dieser Studie ist es, die Zuverlässigkeit eines neuartigen Smartphone-Anwendungsprogramms (App) zu überprüfen, das es erlaubt, durch eine einfache Messung Hinweise auf Einengungen der Herzkranzgefäße (koronare Herzerkrankung) und damit einhergehende Durchblutungsstörungen des Herzens zu liefern. Die Ergebnisse sollen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die bei Ihnen unabhängig von der Studie durchgeführt werden oder bereits wurden (Darstellung der Herzkranzgefäße, EKG, Herzultraschall), verglichen werden, um deren Zuverlässigkeit besser abschätzen zu können.

2. Erhalte ich das Prüfprodukt auf jeden Fall?

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird bei allen Probanden eine Messung mit der Smartphone-App und eine spezielle EKG-Untersuchung (sog. Cardiogoniometrie) durchgeführt.

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Nach einer mindestens 5-minütigen Ruhephase im Liegen, erfolgt eine Messung mittels Smartphone-App. Dazu muss für sechs Minuten ein Finger auf der Kamera des Gerätes platziert und ruhig gehalten werden. Anschließend erfolgt die Aufzeichnung eines speziellen EKGs (sog.

Cardiognoniometrie). Diese Messung dauert ebenfalls nur wenige Minuten. Mit Hilfe dieser Methode können Hinweise auf Durchblutungsstörungen des Herzmuskels erhoben werden, die ein klassisches EKG nicht liefert.

Es werden keine weiteren Maßnahmen speziell für die Studie durchgeführt. Wir möchten Sie aber bitten, uns auch andere Untersuchungsergebnisse, die im Rahmen der klinischen Diagnostik erhoben werden, für die wissenschaftliche Auswertung zur Verfügung zu stellen. Dies betrifft Informationen zu Vor- und Begleiterkrankungen, Medikamenten, Größe und Gewicht, Blutdruck, EKG, Laborwerten, Ergebnissen der Darstellung der Herzkrankegefäße (Koronarangiographie) und des Herzultraschalls.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Durch die Durchführung des speziellen EKGs (sog. Cardiognoniometrie) können wir Ihnen zusätzliche Informationen über mögliche Durchblutungsstörungen des Herzmuskels liefern. Die Ergebnisse der Smartphone-Messung können wir Ihnen leider nicht zur Verfügung stellen, da deren Verlässlichkeit erst im Rahmen dieser Studie überprüft werden soll.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Für alle Studienuntersuchungen (Messung mittels Smartphone-App, Cardiognoniometrie) sind keine relevanten Nebenwirkungen oder Risiken bekannt.

6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

An dieser Studie können alle Patientinnen und Patienten teilnehmen, bei denen erstmalig eine Darstellung der Herzkrankegefäße (Koronarangiographie) geplant ist. Nicht an der Studie teilnehmen dürfen Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren, Schwangere, Frauen in der Stillzeit sowie Personen mit einer bereits bekannten koronaren Herzkrankheit und mit bestimmten Formen von Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern).

7. Entstehen für mich Kosten durch Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen Ihnen keine Kosten.

8. Was geschieht mit den Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in *pseudonymisierter Form* gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- oder Buchstabencode mit Angabe des Geburtsjahres. Externen Wissenschaftlern oder Nutzern mit ggf. auch kommerziellen Interessen werden Ihre Daten nur in einer Form zur Verfügung gestellt, die ihnen eine Zuordnung zu Ihrer Person nicht ermöglicht. Die gesetzlichen Bestimmungen enthalten nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, von der Sie eine Kopie erhalten.

9. Wer steht für weitere Fragen zur Verfügung?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten Prüfarzt für weitere Fragen im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung. Auch Fragen, die Ihre Rechte und Pflichten als Teilnehmer an der klinischen Studie betreffen, werden gerne beantwortet.

13.2 EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
Universitätsmedizin Greifswald
Prof. Dr. med. Marcus Dörr
Ferdinand-Sauerbruch Straße
17475 Greifswald
Tel. 03834 – 86 80500
Fax. 03834 – 86 80502
E-Mail: epi-kardiologie@uni-greifswald.de

Studie

**Vergleich einer Pulskurven-basierten Detektion einer
koronaren Herzerkrankung mit Standardmethoden (PRV-Koro-Studie)**

Einwilligungserklärung

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am

Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch

.....
Name des Aufklärenden/Prüfarztes

ausführlich und verständlich über den Ablauf und über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Probanden oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d. h., ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der *Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin Greifswald* aufgezeichnet werden.
2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten klinischen Prüfung freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienteninformation und -einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben

.....
.....

Datum

Unterschrift des Probanden

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Aufklärenden/Prüfarztes in Druckbuchstaben

.....
.....

Datum

Unterschrift des aufklärenden Aufklärenden/Prüfarztes

13.3 ANAMNESEBOGEN

Anamnesebogen

Datum [TT.MM.JJJJ] _____

Probanden-ID: PRV-KORO-	
Geb.-Datum [TT.MM.JJJJ]	♂ / ♀
Aktuelle Symptomatik	
Beschreibung	

Indikation Koronarangiografie	
➤ Herzrhythmusstörungen	(J / N)
➤ Angina pectoris-Symptomatik	(J / N)
wenn ja, CCS-Klassifikation:	
0 - Stumme Ischämie ohne jegliche Symptomatik <small>(nur bei starken, schnellen oder anhaltenden Belastungen)</small>	
I - Symptomatik nur bei schwerer körperlicher Belastung <small>(beim Gehen von mehr als 100 m oder Treppensteigen von mehr als 1 Etage)</small>	
II - Geringe Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität <small>(bei Gehen von weniger als 100 m oder nach Treppensteigen von 1 Etage)</small>	
III - Erhebliche Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität <small>(bei leichter körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe)</small>	
IV - Beschwerden bei bereits geringer Belastung und/oder in Ruhe <small>(bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe)</small>	
➤ V.a. KHK	(J / N)
○ PROCAM-Score _____ % (http://www.chd-taskforce.de/procam_interactive.html)	
➤ Hinweise durch Belastungs- bzw. bildgebende Untersuchungen	(J / N)
wenn ja, welche	
○ ST-Streckensenkungen / schwere Angina pectoris Symptomatik unter Belastung	
○ Stark reduzierte LV-Funktion (EF<35%) in Ruhe	
○ Sonstiges	

➤ Sonstiges	

Relevante Begleiterkrankungen

- Herzinsuffizienz (J/N)
wenn ja, welche
- KHK/Infarkt/Ischämie
 - Hypertensive Herzerkrankung
 - rhythmogene Herzinsuffizienz
 - Herzklappenerkrankung
 - Dilatative Kardiomyopathie
 - Toxische Kardiomyopathie (z.B. Alkohol, Doxorubicin) _____
 - Sonstige _____
-
- Herzinfarkt (stationär behandelt) (J/N)
○ Wenn ja, wann letzter: _____ (Monat/Jahr)
- Thrombosen (J/N)
○ Wenn ja, wann? _____ (Monat/Jahr)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (J/N)
- Bluthochdruck (J/N)
- Hypercholesterinämie (J/N)
- COPD / Emphysem oder Lungenfibrose (J/N)
- Asthma bronchiale (J/N)
- Diabetes mellitus (J/N)
- Typ 1
 - Typ 2
- Niereninsuffizienz (J/N)
○ Dialysepflicht
- Hyperthyreose (J/N)
- Alkoholabhängigkeit (J/N)
- Drogenabhängigkeit (J/N)
- Sonstiges _____
- _____
- _____

Familienanamnese

- Positiv (J/N)
(Herzinfarkt, Schlaganfall usw. bei Familienmitgliedern 1. Generation im Alter von < 55 Jahren d & < 65 Jahren f)
- wenn ja:
- Mutter _____
 - Vater _____

Sozialanamnese

- Beruf _____
- Selbstversorgend (J/N)
- Betreutes Wohnen (J/N)
- Pflegestufe (J/N)
 - Wenn ja, welche _____

Sonstiges _____

Allgemeine Anamnese

- Größe [cm]
- Gewicht [kg]
- BMI [kg/m²]
- Hüftumfang [cm] _____
- Taillenumfang [cm] _____
- Aktueller Blutdruck
 - re _____ mmHg
 - li _____ mmHg
- Kaffeekonsum (J/N)
 - _____ Tassen/Tag
- Raucher/in (J/N)
 - Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag? ____/d
 - Wenn ja, seit wie vielen Jahren? _____ Pack-Years

Medikamentenliste (mit Dosis)

- Antikoagulantien (J/N)
 - ASS _____
 - Clopidogrel _____
 - Heparin _____
 - Falithrom _____
 - Orale Antikoagulantien
 - Wenn ja, welche _____
 - Sonstiges _____

- Herzmedikation (J/N)
 - Beta-Blocker _____
 - Andere Antiarrhythmika _____
 - ACE Hemmer _____
 - AT1 Antagonist _____

- Schleifendiuretika _____
- Thiazide _____
- ENaC-Blocker _____
- Aldosteron-Antagonisten _____
- Herzglykoside _____
- Sonstiges _____

- Lipidsenker (J/N)
 - Statin _____
 - Fibrat _____
 - Nicotinsäureamid _____
 - Sonstiges _____

- Antidiabetika (J/N)
 - Insulin _____
 - α - Glucosidase - Hemmstoffe _____
 - Biguanide _____
 - Glitazone _____
 - Sulfonylharnstoffe _____
 - Glinide _____
 - Sonstiges _____

- Schilddrüsenmedikamente (J/N)
 - L-Thyroxin _____
 - Sonstiges _____

- Protonenpumpeninhibitor (J/N)
 - Wenn ja, welcher _____
- Antikonvulsiva (J/N)
 - Wenn ja, welche _____
- Parkinson-Medikation (J/N)
 - Wenn ja, welche _____
- Neuroleptika (J/N)
 - Wenn ja, welche _____
- Antidepressiva (J/N)
 - Wenn ja, welche _____
- Sonstige Medikamente
 - _____
 - _____
 - _____
 - _____
 - _____

Sonstige Notizen

13.4 CE-ZERTIFIKAT „SIMPLEWAHOOANDVIDEO“

Z E R T I F I K A T
C E R T I F I C A T E



Konformitätsbestätigung
Certificate of Conformity

Hiermit wird bestätigt, dass das nachfolgend genannte Produkt den grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte entspricht, zuletzt geändert durch 2007/47/EG des europäischen Parlaments und Rates vom 05. September 2007.

We hereby certify that the product mentioned below meets the basic requirements of the council directive 93/42/EEC of 14 June 1993 relating medical devices, amended by 2007/47/EG of 5 September 2007.

Hersteller:
Manufacturer name

aviant GmbH
Tatzendpromenade 2
07745 Jena

Produktbeschreibung:
Product description

Software SimpleWahooAndVideo
medizinische Applikation zur Erfassung von
Pulskurven- und Herzfrequenzdaten

Klassifizierung nach RL 93/42/EWG, Anhang IX: Klasse I nach Regel 12
Classification according 93/42/EEC, annex IX

Verfahren nach RL 93/42/EWG
Route of directive 93/42/EEC

Anhang VII (EG-KONFORMITÄTSERKLÄRUNG)

Jena, den 19.08.2014

aviant GmbH
Tatzendpromenade 2
07745 Jena



Michael Alt, GF

Tel.: 0 36 41 – 31 13 9 - 20
Fax.: 0 36 41 – 31 13 9 - 29
info@aviant.de

anzuwendende Normen:
applicable standards

DIN EN 62304 (VDE 0750-101): 2007-03 - Medizingeräte-Software - Lebenszyklus-Prozesse (IEC 62304:2006); Deutsche Fassung EN 62304:2006

DIN EN ISO 13485: 2012-11 - Medizinprodukte - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2003 + Cor. 1:2009); Deutsche Fassung EN ISO 13485:2012+AC:2012

DIN EN ISO 14971: 2009-10 - Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2007, korrigierte Fassung 2007-10-01); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2009

DIN EN ISO 9001: 2009-12 - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen (ISO 9001:2008); Dreisprachige Fassung EN ISO 9001:2008, Berichtigung zu DIN EN ISO 9001:2008-12; Dreisprachige Fassung EN ISO 9001:2008/AC:2009

RICHTLINIE 2007/47/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. September 2007 zur Änderung der Richtlinien 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten