

Aus dem Zentrum für Kardiologie
Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH, Herzzentrum Ludwigshafen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Die prognostische Bedeutung eines erhöhten elektromagnetischen QRS-
Fragmentationsindex auf den 5-Jahres Verlauf bei Patienten mit akutem
Myokardinfarkt**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Owais Mohammad
aus New York, USA

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	9
1 EINLEITUNG	10
2 LITERATURDISKUSSION	12
2.1 Myokardinfarkt	12
2.1.1 Epidemiologie des Myokardinfarktes	12
2.1.2 Definition und Ätiologie des Myokardinfarktes.....	12
2.2 Elektro-Kardiogramm (EKG) und Magnetfeld-EKG	15
2.2.1 Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG)	15
2.2.2 Langzeit-EKG	16
2.2.3 Magnetfeld-Kardiographie.....	16
2.2.4 Kardio-MRT	17
2.3 Herzrhythmusstörungen	18
2.3.1 Definition von Herzrhythmusstörungen.....	18
2.3.2 Ätiologie von Herzrhythmusstörungen.....	18
2.3.3 Lebensgefährliche schnelle Herzrhythmusstörungen	18
2.3.4 Ventrikuläre Tachykardie.....	18
2.3.5 Kammerflimmern	20
2.3.6 Implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD).....	21
2.4 Methoden zur Risikostratifizierung nach aktueller Datenlage	22
2.4.1 Barorezeptorreflex.....	22
2.4.2 Herzfrequenzvariabilität.....	23
2.4.3 T-Wellen-Alternans.....	24
2.4.4 Spätpotentiale	25
2.5 Etablierte Algorithmen zur Risikostratifikation bei AMI-Patienten	26
2.5.1 Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) - Score	26
2.5.2 Global registry of acute coronary events (GRACE-Score).....	28
2.5.3 Deep-learning basierte Risikostratifikation bei AMI-Patienten (DAMI)	30
2.6 Elektrische Veränderungen im Myokard nach Myokardinfarkt	31
2.6.1 Vorhofflimmern bei AMI-Patienten	31
2.6.2 Die Rolle von elektrophysiologischen Untersuchungen bei AMI-Patienten	32
2.7 Magnet Field Imaging	33
2.7.1 Elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex (eQFI).....	36

2.7.2	Definition: erhöhter eQFI	38
2.8	Fragestellung/ Ziel der Dissertation	39
3	MATERIAL UND METHODEN	41
3.1	Studiendesign	41
3.1.1	Primäre Endpunkte.....	42
3.1.2	Einschlusskriterien	42
3.1.3	Ausschlusskriterien	42
3.2	Studienablauf	43
3.3	Elektronischer Erhebungsbogen.....	44
3.3.1	Patienten- und Aufnahmedaten	44
3.3.2	Akute Behandlung des Myokardinfarktes/ Untersuchungen inklusive MFI.....	44
3.3.3	Entlassungsdaten.....	44
3.3.4	Anschrift.....	44
3.3.5	Nachbeobachtung	44
3.4	Patientenaufklärung und Einverständniserklärung	45
3.5	Medizinische Geräte.....	45
3.6	Statistik	46
4	ERGEBNISSE	47
4.1	Die Akuttherapie der MFI-AMI-Patienten	48
4.2	Charakteristika der MFI-AMI-Patienten.....	49
4.2.1	Verteilung eQFI der MFI-AMI-Patienten.....	49
4.2.2	Altersverteilung der MFI-AMI-Patienten	50
4.2.3	Geschlechterverteilung der MFI-AMI-Patienten	51
4.2.4	Kardiovaskuläres Risikoprofil der MFI-AMI-Patienten	52
4.2.5	Begleiterkrankungen der MFI-AMI-Patienten	53
4.2.6	Infarktcharakteristika der MFI-AMI-Patienten	54
4.2.7	Verteilung nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion der MFI-AMI-Patienten.....	55
4.2.8	Verteilung der QRS-Breite der MFI-AMI-Patienten	57
4.2.9	Charakteristika der MFI-AMI-Patienten nach GRACE-Score	59
4.3	Follow-Up-MFI-Verlaufsmessung bei AMI-Patienten.....	61
4.4	5-Jahres Follow-Up Langzeitdaten	62
4.4.1	Elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex (eQFI).....	62
4.4.2	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der MFI-AMI-Patienten	66
4.4.3	Subgruppenanalyse der MFI-AMI-Patienten	68
4.4.4	Vergleich eQFI mit anderen Risikomarkern: QRS-Breite und GRACE-Score	71
4.4.5	Testgenauigkeit für eQFI, LVEF, GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten	74

4.4.6	Unabhängige Prädiktoren für erhöhten eQFI, Langzeitmortalität, VTs / VF.....	78
5	DISKUSSION	79
5.1	Aktuelle Risikostratifikation nach akutem Myokardinfarkt.....	80
5.2	Elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex.....	83
5.2.1	eQFI beim akuten Myokardinfarkt.....	83
5.2.2	eQFI zur Risikostratifikation des Langzeitverlaufs nach akutem Myokardinfarkt.....	84
5.2.3	Vergleich eQFI und QRS-Breite zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten.....	85
5.2.4	Vergleich des MFI mit dem GRACE-Score.....	87
5.3	Weitere Parameter zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten.....	89
5.4	Limitationen und potenzielle Entwicklungen der MFI-Messung	90
5.5	Vergleich der Beobachtungen dieser Daten mit anderen MFI-Studien	91
5.6	Limitationen.....	92
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	93
7	LITERATURVERZEICHNIS	95
8	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....	114
9	ANHANG.....	115
9.1	Studienprotokoll.....	115
9.2	Danksagung.....	119
9.3	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMI	Akuter Myokardinfarkt
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MFI	Magnet Field Imaging
eQFI	elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex
QFI	QRS-Fragmentationsindex
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VF	ventricular fibrillation (Kammerflimmern)
ICD	implantable cardioverter defibrillator
HF	Herzfrequenz
MACCE	major adverse cerebro-cardiovascular events
KHK	Koronare Herzerkrankung
NYHA	New York Heart Association – Klassifikation
PCI	perkutane Koronarintervention
CABG	Aorto-koronare Bypass-Operation
n.s.	nicht signifikant
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
DAMI	deep-learning-based risk stratification for the mortality of patients with AMI
SCD	sudden cardiac death
MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion
IMH	Intramyokardiale Blutung
HRV	Herzfrequenzvariabilität
LAVA	local abnormal ventricular activation – lokale Spätpotentiale
ROC	Receiver Operating Characteristics
AUC	area under curve

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Akuter Vorderwandinfarkt mit ST-Streckenhebungen 13

Abbildung 2: 12-Kanal-Ruhe-Oberflächen-EKG 15

Abbildung 3: Monomorphe VT 19

Abbildung 4: Kammerflimmern 20

Abbildung 5: 3-Kammer-ICD in p.a. und Seit-Aufnahme im Röntgen-Thorax 21

Abbildung 6: Unterschiedliche LAVA-Variationen im Rahmen einer EPU 25

Abbildung 7: Ermittlung des GRACE-Scores 29

Abbildung 8: DAMI-Modell zur Risikostratifikation bei AMI-Patienten 30

Abbildung 9: Apollo CXS System der BMDSys GmbH 33

Abbildung 10: Oberflächen-EKG im Vergleich zu Magnetfeld-EKG-Aufzeichnung 34

Abbildung 11: 55-Magnetfeld-EKG-Signale 35

Abbildung 12: Primäres Untersuchungsergebnis mit Magnetfeldsignalen 35

Abbildung 13: Normaler QRS-Fragmentationsindex 36

Abbildung 14: Erhöhter QRS-Fragmentationsindex 36

Abbildung 15: eQFI - Errechnetes Beispiel 37

Abbildung 16: Definition - erhöhter eQFI > 1.2 38

Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Auftreten von Arrhythmien und
Herztod, basierend auf die QRS-Dauer in Magnetfeld-EKGs 40

Abbildung 18: MFI-AMI-Vergleichsgruppen 47

Abbildung 19: Verteilungskurve eQFI bei MFI-AMI-Patienten 49

Abbildung 20: Altersverteilung der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom eQFI 50

Abbildung 21: Verteilung des Geschlechtes der MFI-AMI-Patienten 51

Abbildung 22: Kardiovaskuläres Risikoprofil der MFI-AMI-Patienten 52

Abbildung 23: Begleiterkrankungen der MFI-AMI-Patienten 53

Abbildung 24: Infarktcharakteristika der MFI-AMI-Patienten 54

Abbildung 25: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion der MFI-AMI-Patienten 55

Abbildung 26: Verteilung der QRS-Breite der MFI-AMI-Patienten 57

Abbildung 27: Korrelation zwischen eQFI und QRS-Breite der MFI-AMI-Patienten 58

Abbildung 28: Risikostratifikation der MFI-AMI-Patienten nach dem GRACE-Score 59

Abbildung 29: Korrelation zwischen eQFI und GRACE-Score der MFI-AMI-Patienten .. 60

Abbildung 30: Gesamtsterblichkeit der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom eQFI . 62

Abbildung 31: Langzeitmortalität & MACCE bei MFI-AMI-Patienten	63
Abbildung 32: MACCE bei MFI-AMI-Patienten.....	64
Abbildung 33: Kombinerter Endpunkt: Langzeitmortalität und maligne Herzrhythmusstörungen (VTs / VF) bei MFI-AMI-Patienten über 5-Jahres- Verlauf.....	65
Abbildung 34: Gesamtsterblichkeit der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit von LVEF .	66
Abbildung 35: Kombinerter Endpunkt: Langzeitmortalität und maligne Herzrhythmusstörungen (VTs/VF) in Abhängigkeit von LVEF der MFI-AMI- Patienten	67
Abbildung 36: Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF in Abhängigkeit vom kombinierten Parameter eQFI & LVEF	68
Abbildung 37: Langzeitmortalität & maligne Herzrhythmusstörungen (VT/VF) bei MFI- AMI-Patienten mit reduzierter LVEF < 40 %	69
Abbildung 38: Mortalität bei MFI-AMI-Patienten in Assoziation mit QRS-Breite	71
Abbildung 39: GRACE-Score der MFI-AMI-Patienten – Mortalität über 5-Jahre	72
Abbildung 40: eQFI vs. GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten über 5-Jahres-Verlauf ..	73
Abbildung 41: ROC-Kurve: eQFI	75
Abbildung 42: ROC Kurve: LVEF	76
Abbildung 43: ROC Kurve: GRACE-Score.....	77
Abbildung 44: Scores zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten	87

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Risikofaktoren einer koronaren Herzerkrankung 14

Tabelle 2: Ätiologie einer ventrikulären Tachykardie 19

Tabelle 3: TIMI-Score 26

Tabelle 4: GRACE-Score (Krankenhaussterblichkeit bei NSTEMI und STEMI) 28

Tabelle 5: GRACE-Score (6 Monats-Sterblichkeit bei STEMI und NSTEMI) 28

Tabelle 6: Akuttherapie bei MFI-AMI-Patienten 48

Tabelle 7: LVEF der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom eQFI 56

Tabelle 8: Verlaufs-MFI-Untersuchung nach 3 Monaten 61

Tabelle 9: Primäre Endpunkte 64

Tabelle 10: Subgruppenanalyse der MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF 70

Tabelle 11: eQFI vs. GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten – Langzeitmortalität 74

Tabelle 12: Telefonische Nachbeobachtungsvisiten 116

1 EINLEITUNG

Über die vergangenen Jahrzehnte hat sich das Therapieregime bezüglich eines akuten Myokardinfarktes sowohl in der invasiven Strategie als auch in der medikamentösen Pharmakotherapie signifikant verändert (1). Dies hat wesentlich zur Reduktion der Krankenhaussterblichkeit und der Langzeitmortalität beigetragen (2, 3). Dennoch sind trotz Verbesserung der Therapie eines akuten Myokardinfarktes die Krankenhaussterblichkeit und die Langzeitmortalität weiterhin erhöht (4-8). Die 30-Tage-Mortalität beträgt bei STEMI-Patienten etwa 7 % (9) und die 1-Jahres-Mortalität etwa 10 % (9-11). Haupttodesursachen nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) sind eine akute oder terminale Herzinsuffizienz und der plötzliche Herztod. Die häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes ist eine ischämische Herzerkrankung mit Folge von malignen Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern (12). Risikostratifikation und Prognosebestimmung sind bei Patienten nach einem AMI schwierig und komplizieren damit auch die Entscheidungsfindung zum optimierten, individualisierten Therapieregime (13). Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Risikostratifikation die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und der NYHA-Klassifikation. Diese Kriterien dienen zur Evaluation einer primärprophylaktischen ICD-Implantation nach frühestens 40 Tagen (14). Die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt ist vor allem am Anfang mit 7 % deutlich erhöht (9). Diesbezüglich geben die aktuellen Leitlinien keine klaren Empfehlungen ab, wie die Risikostratifikation bei AMI-Patienten erfolgen könnte. Außerdem gibt es viele Patienten, die auch ohne Vorliegen einer reduzierten LVEF oder einer erhöhten NYHA am plötzlichen Herztod versterben (12). Zur Risikostratifikation sind daher die bisherigen Parameter LVEF und NYHA nicht ausreichend, so dass eine Notwendigkeit besteht, alternative Prädiktoren zur Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit AMI zu suchen, um die Langzeitmortalität zu senken. Eine mögliche neue Methode könnte das kardiale Magnet Field Imaging (MFI) sein. Das MFI ist eine nicht-invasive und sichere Untersuchung zur Erfassung des Magnetfeldes des Herzens. Im Gegensatz zum Magnetfeld-EKG werden die elektrischen Signale im Oberflächen-EKG stark durch die unterschiedliche Leitfähigkeit von Gewebe, Knochen, Lunge und Hautwiderstand beeinflusst. Der Magnetsensor kann die Magnetfelder von herzinternen Wirbelströmen

erfassen, die für das Oberflächen-EKG unsichtbar bleiben (15, 16). Die aufgezeichneten Magnetsignale werden dann mit Hilfe einer speziell entwickelten Software (MIANDA[®]) analysiert und anhand dieser ein elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex errechnet. Erste Ergebnisse haben bereits den positiv prädiktiven Wert des elektromagnetischen QRS-Fragmentationsindex bei Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien aufzeigen können (17). Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob bei Patienten mit akutem Herzinfarkt pathologische Veränderungen des kardialen Magnetfeldes einen unabhängigen Prädiktor für eine schlechtere Prognose darstellen und ob das Magnetfeld-EKG als zusätzlicher Parameter zur Risikostratifikation bei AMI-Patienten herangezogen werden kann.

2 LITERATURDISKUSSION

2.1 Myokardinfarkt

2.1.1 Epidemiologie des Myokardinfarktes

Der akute Myokardinfarkt verursacht jährlich mehr als 2,4 Millionen Todesfälle in den Vereinigten Staaten von Amerika, mehr als 4 Millionen Todesfälle in Europa und Nordasien und mehr als 1/3 aller Todesfälle in den Industrieländern (18). Umstellungen vom Lebensstil mit bewusster, ausgewogener Ernährung und körperlicher Betätigung (Präventionsstrategien) sowie neue wegweisende medizinische Erkenntnisse mit Entwicklung von modernen Therapieoptionen haben die Herzinfarkt-Sterblichkeitsrate in den letzten Jahrzehnten deutlich senken können (19). Dennoch sterben jährlich mehr als 7 Millionen Menschen an den Folgen eines Myokardinfarktes (20).

2.1.2 Definition und Ätiologie des Myokardinfarktes

Ein akuter Myokardinfarkt (AMI) beschreibt den Ischämie-bedingten nekrotischen Zellschaden von Kardiomyozyten (21).

Zwei der folgenden Kriterien müssen mindestens erfüllt sein, um die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes zu stellen (22, 23):

- Laborchemischer Nachweis von signifikant erhöhten kardialen Biomarkern, wie hs-Troponin mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile
- Instabile Angina pectoris
- Neu aufgetretene ST-Streckenhebungen oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock im 12-Kanal-Ruhe-EKG
- Entwicklung von pathologischen Q-Zacken im 12-Kanal-EKG
- Bildgebung mit dem Nachweis von Wandbewegungsstörungen oder direktem Ischämienachweis
- Nachweis von Thromben intrakoronar im Rahmen der Koronarangiographie oder Autopsie

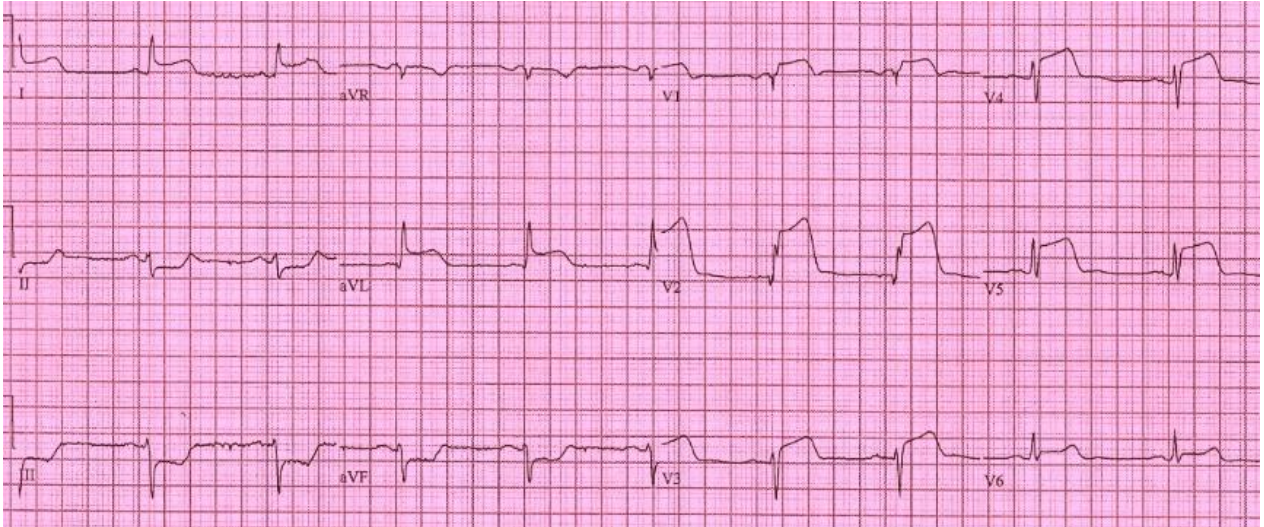


Abbildung 1: Akuter Vorderwandinfarkt mit ST-Streckenhebungen in I, aVL, V1-V5

Ein akuter Myokardinfarkt lässt sich in fünf Typen klassifizieren (24-26): Der Myokardinfarkt Typ 1 ist der klassische Myokardinfarkt, welcher durch den Nachweis eines Koronarthrombus in der Angiographie oder in der Autopsie definiert ist. In den meisten Fällen wird der Typ 1 Myokardinfarkt durch eine atherosklerotische Plaqueruptur mit nachfolgender Thrombosierung und akuter Myokardischämie verursacht. Die Risikofaktoren einer koronaren Herzerkrankung sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Der Myokardinfarkt Typ 2 ist definiert als Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und Sauerstoffbedarf des Myokards. Beim Myokardinfarkt Typ 3 kommt es nach infarkttypischer Symptomatik sowie neuen EKG-Veränderungen mit Anzeichen einer Ischämie infolge eines akuten Myokardinfarktes zum plötzlichen Herztod, bevor laborchemisch kardiale Marker wie Troponin bestimmt werden können. Epidemiologisch betrachtet macht der Myokardinfarkt Typ 3 etwa 3-4 % aller Myokardinfarkte aus. Der Myokardinfarkt Typ 4 beschreibt einen akuten Myokardinfarkt während oder unmittelbar nach einer PCI innerhalb von 48 Stunden nach einem Koronareingriff mit Nachweis einer Troponin-Erhöhung um das ≥ 5 -Fache über der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes. Beim Myokardinfarkt Typ 5 kommt es während oder unmittelbar nach einer Bypass-Operation innerhalb von 48 Stunden postinterventionell zum akuten Myokardinfarkt. Der Outcome wird von Faktoren beeinflusst wie Dauer und Fläche der Koronargefäßokklusion, Fläche des betroffenen Myokards, Verfügbarkeit von Kollateralen

und die Dauer bis zur Reperfusion (20). In der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung der elektromagnetischen QRS-Fragmentation werden nur Patienten mit Myokardinfarkt Typ 1 berücksichtigt.

Tabelle 1: Risikofaktoren einer KHK (Chen and Levy, 2016, Herold, 2020)

Beeinflussbare Risikofaktoren	Nicht beeinflussbare Risikofaktoren
Arterielle Hypertonie	Niedriger sozioökonomischer Status
Nikotinabusus	Familiäre Disposition
Hyperlipoproteinämie	Männliches Geschlecht
Diabetes mellitus	Alter (m > 45 Jahre; w > 55 Jahre)
Adipositas	

2.2 Elektro-Kardiogramm (EKG) und Magnetfeld-EKG

2.2.1 Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG)

Die Fähigkeit eines Kardiomyozyten elektrische Impulse zu übertragen, basiert auf der Erregbarkeit der Zellmembran. Der Kardiomyozyt ist durchlässig für Ionen und kann anhand von Diffusion, Ionen-Kanälen und Ionen-Pumpen Konzentrationsunterschiede aufrechterhalten und somit die kardiale Zelle erregbar machen. Durch den elektrischen und elektrochemischen Stimulus kommt es durch die Depolarisation und Repolarisation zu einem Aktionspotenzial. Durch die Verbindung der Kardiomyozyten mittels Gap-junctions kommt es innerhalb von wenigen Millisekunden zum Ausbreiten der Depolarisation über das komplette Myokard (27). Diese elektrischen Signale und das elektromagnetische Feld können mittels Elektro- und Magneto-Kardiogramm aufgezeichnet werden.

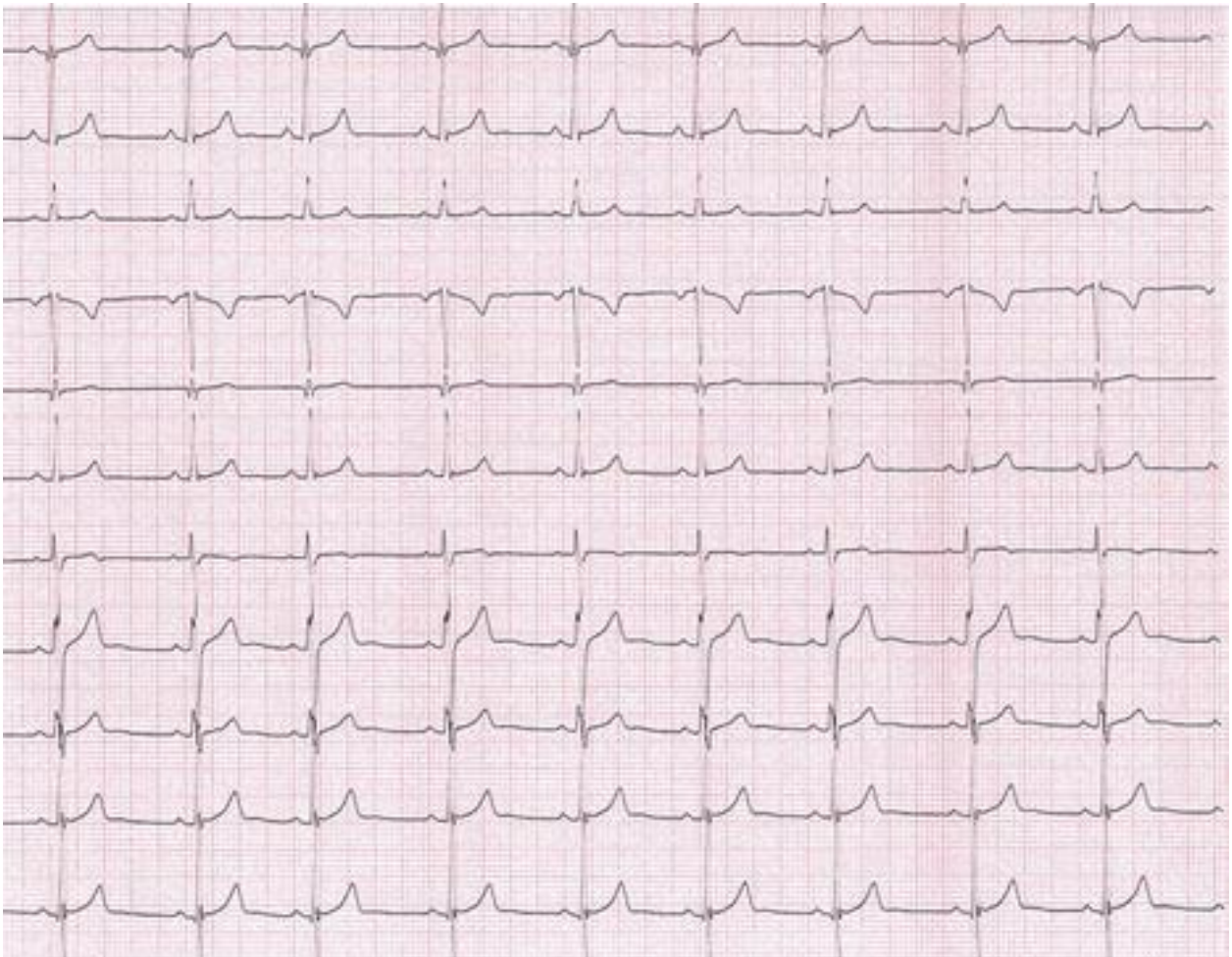


Abbildung 2: 12-Kanal-Ruhe-EKG

2.2.2 Langzeit-EKG

Die Aufzeichnung der elektrischen kardialen Aktivität über einen längeren Zeitraum (meist bis 24 Stunden) erfolgt mit einem Langzeit-EKG. Der Vorteil eines Langzeit-EKGs ist, dass sich hierüber die kardiale elektrische Aktivität unter Alltagsbedingungen, also in Ruhe und unter Anstrengung aufzeichnen und auswerten lässt.

Neben der echokardiographischen Bestimmung der LVEF galt das Langzeit-EKG bei AMI-Patienten zur Risikostratifizierung als Goldstandard (28). Auch heute wird es routinemäßig bei allen AMI-Patienten eingesetzt.

Anhand von vielen vorausgegangenen Untersuchungen wurden folgende Parameter als pathologisch definiert: Mehr als ≥ 20 ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde und/ oder ≥ 10 ventrikuläre Couplets pro Tag und/ oder eine ventrikuläre Tachykardie mit einer Zykluslänge ≤ 600 ms (28-32).

2.2.3 Magnetfeld-Kardiographie

Das kardiomagnetische Feld wurde erstmalig in den frühen 1960er Jahren detektiert (33). Die höchst messbare Amplitude am Thorax beträgt 50 pico Tesla, sodass für das Erfassen dieses kardiomagnetischen Feldes sogenannte spezielle SQUID-Sensoren (Superconducting quantum interference device, cooled with liquid helium) entwickelt wurden (34).

Viele experimentelle Studien weisen daraufhin, dass ein Magnetfeld-EKG ergänzende Informationen enthält (35-37). Sowohl das Magnetfeld-EKG als auch das konventionelle EKG zeichnen mit unterschiedlichen Messmethoden die kardiale elektro-magnetische Aktivität auf. Das Magnetfeld-EKG wird im Vergleich zum konventionellen EKG weniger von den Thoraxinhomogenitäten beeinflusst (38) und wird ohne physikalischen Kontakt erhoben. Es ist somit standardisiert reproduzierbar (39).

2.2.4 Kardio-Magnetresonanztomographie

Mithilfe nicht-invasiver Bildgebung wie der Kardio-Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) können bei AMI-Patienten die Myokardinfarkt-Größe und Myokardnarbe visualisiert werden (40). Gadolinium ist das Kontrastmedium, welches sich bevorzugt in das Infarktareal anlagert (41). Zudem können anhand kardialer MRT-Bildgebung mikrovaskuläre Obstruktionen (MVO), intramyokardiale Blutungen (IMH) im Infarktareal und myokardiale Ödeme dargestellt werden. Anhand dieser Parameter kann das Ausmaß des noch vitalen Myokardgewebes abgeschätzt werden. Viele vorausgegangene Untersuchungen haben aufzeigen können, dass MVO, IMH und die Infarktgröße in Kombination mit der LVEF starke Prädiktoren für MACCE, Gesamt-Mortalität und Herzinsuffizienz bei AMI-Patienten darstellen (42-47). Jedoch waren all diese Beobachtungsstudien mit Erhebung von kontinuierlichen Parametern ohne Festlegung von Cut-off Werten; es gibt daher keine standardisierten Algorithmen, wie all diese Parameter zur Optimierung der Therapie bei AMI-Patienten herangezogen werden können (11).

2.3 Herzrhythmusstörungen

2.3.1 Definition von Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen sind irreguläre Herzschläge und können mitunter entweder von der Frequenz zu langsam (HF < 60/min) oder zu schnell (HF > 100/min) sein (48). Sie können aus dem Ventrikel oder aus dem Vorhof entstehen, und sie können in jedem Alter auftreten. Neben Medikamenten kommen unter anderen Schrittmacher und ICDs zur Therapie von Herzrhythmusstörungen zum Einsatz.

2.3.2 Ätiologie von Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen können idiopathischer Natur sein oder aber auch auf verschiedenen kardialen und extrakardialen Ursachen basieren. Kardial im Vordergrund stehen vor allem Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit, Herzklappenvitien, Herzmuskelentzündungen, Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathien. Extrakardiale Ursachen für Herzrhythmusstörungen sind z.B. Elektrolytstörungen, Schilddrüsenunter-/Überfunktion, Intoxikation durch Medikamente oder Genussmittel, traumatisch bedingt oder eine Lungenembolie mit Hypoxie (49, 50).

2.3.3 Lebensgefährliche schnelle Herzrhythmusstörungen

Bei mehr als 100 Herzschlägen innerhalb einer Minute spricht man von einer schnellen Herzrhythmusstörung. Unter malignen Herzrhythmusstörungen versteht man vor allem schnelle Herzrhythmusstörungen aus dem Ventrikel wie ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern.

2.3.4 Ventrikuläre Tachykardie

Kammertachykardien (Abb. 3) sind schnelle Herzrhythmusstörungen, deren Ursprung in den Herzkammern liegt. Wenn mehr als zwei Kammerkomplexe hintereinander mit dem Ursprung unterhalb des His-Bündels mit einer Herzfrequenz von größer 100/ min auftreten, spricht man von einer ventrikulären Tachykardie (49). Man unterscheidet zwischen anhaltenden - und nicht-anhaltenden Kammertachykardien. Anhaltende Kammertachykardien sind definitionsgemäß länger als 30 Sekunden anhaltend. Nicht-

anhaltende ventrikuläre Tachykardien sind von der Dauer kürzer als 30 Sekunden (49, 51-53). Ursachen einer ventrikulären Tachykardie sind in der Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Ätiologie einer ventrikulären Tachykardie (49, 50)

Häufige Ursachen einer VT	Seltene Ursachen einer VT
<ul style="list-style-type: none">• Koronare Herzerkrankung• Herzinsuffizienz• Kardiomyopathien• Elektrolytstörungen	<ul style="list-style-type: none">• Angeborene kardiale Störungen: Ionenkanalerkrankungen, arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (AVRD)• Stoffwechselerkrankungen: Morbus Fabry, Hämochromatose• Entzündliche Erkrankungen: Myokarditis, Sarkoidose, Chagas-Krankheit• Medikamenten-Genussmittel induziert

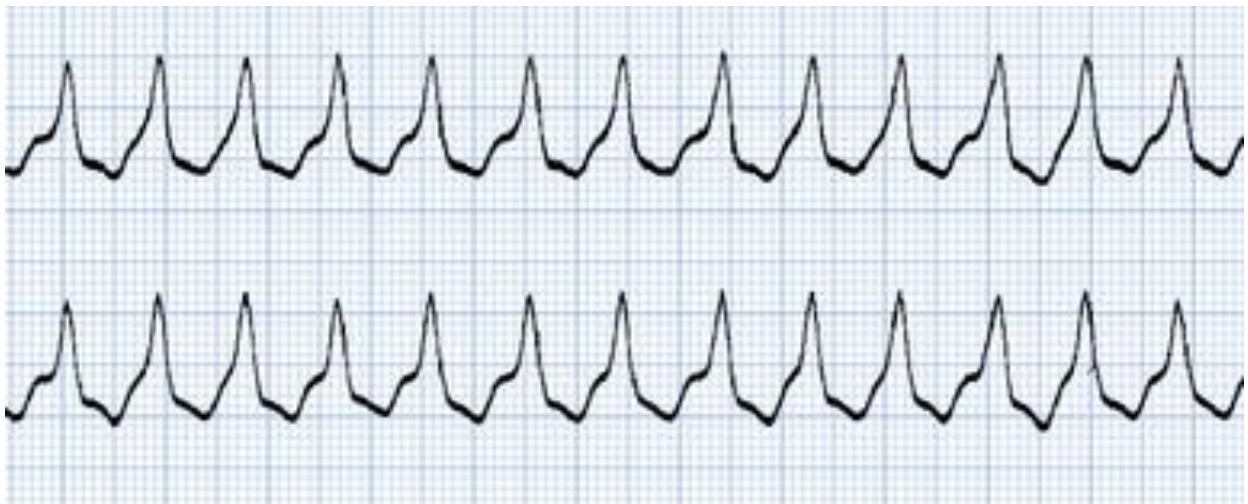


Abbildung 3: Monomorphe VT

2.3.5 Kammerflimmern

Kammerflimmern (Abb. 4) ist eine lebensbedrohliche Notfallsituation, welche der umgehenden kardiopulmonalen Reanimation bedarf. Hierbei kommt es zu einer chaotischen Erregung mit Frequenzen $> 320/\text{min}$ mit ineffektiver Kontraktion des Herzmuskels (50). Im EKG sind nur noch einzelne Undulationen bei fehlenden QRS-Komplexen erkennbar.

Die Ursachen von Kammerflimmern sind in Tabelle 2 aufgeführt.



Abbildung 4: Kammerflimmern

2.3.6 Implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD)

Ein ICD (Abb. 5) ist ein kleines Elektrogerät, welches bei lebensbedrohlichen schnellen Herzrhythmusstörungen wie VT oder Kammerflimmern die tachykarde Herzrhythmusstörung durch Schockabgabe über eine im rechten Ventrikel platzierte ICD-Sonde terminieren kann. Verschiedene klinische Studien (MUSTT (Multicentre Unsustained Tachycardia trial), MADIT (Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial), MADIT II, SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)) haben den Nutzen einer ICD-Implantation zur Vorbeugung des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit einem stattgehabten Myokardinfarkt in > 40 Tagen und mit einer persistierenden linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ und NYHA II oder III (oder LVEF $\leq 30\%$ und NYHA I) trotz optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie belegen können (54-57).

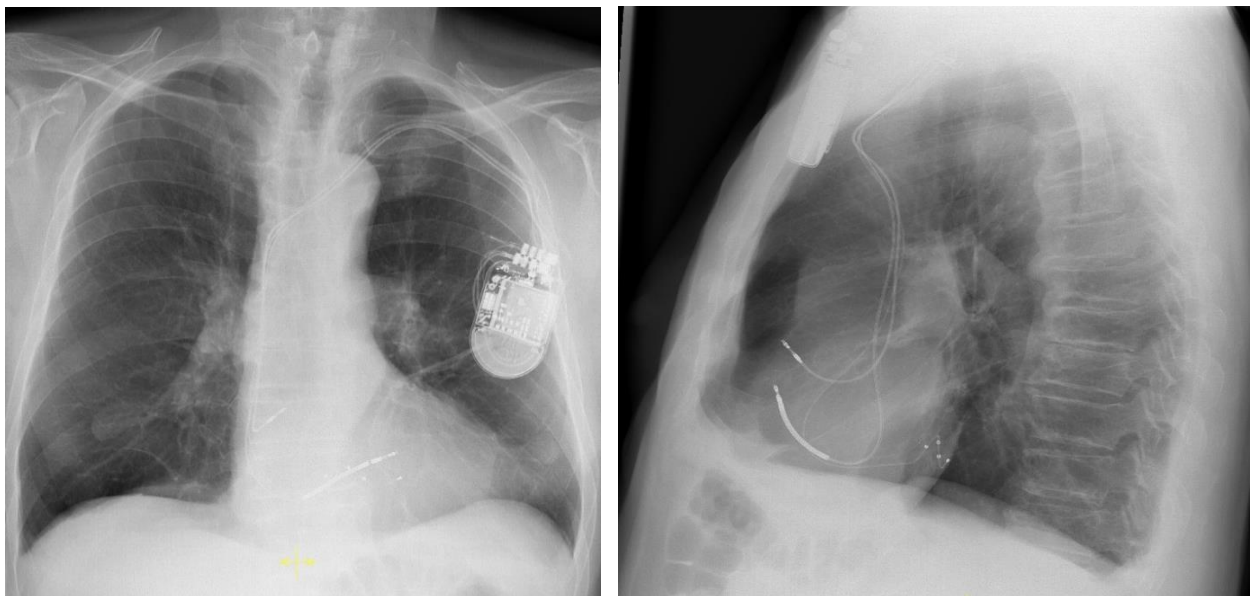


Abbildung 5: 3-Kammer ICD in p.a. und Seit-Aufnahme im Röntgen-Thorax

2.4 Konventionelle Methoden zur Risikostratifizierung nach aktueller Datenlage bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt

Um den plötzlichen Herztod vorzubeugen, sollte bei allen AMI-Patienten eine Risikostratifizierung durchgeführt werden. Risikostratifizierung und Prognosebestimmung sind jedoch erschwert bei AMI-Patienten und somit auch die Entscheidungsfindung zum optimierten, individualisierten Therapieregime (13). Aktuell ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der beste Parameter zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten (58, 59). Parameter der autonomen kardialen Aktivität, wie Barorezeptorreflex, Herzfrequenzvariabilität oder Herzfrequenzschwankungen (HRT - heart rate turbulence) hatten in früheren Untersuchungen bereits erfolgsversprechende Ergebnisse gezeigt (58, 60-63). Im Klinikalltag hat sich jedoch keiner der oben beschriebenen Parameter als spezieller Prädiktor für den plötzlichen Herztod bei AMI-Patienten durchsetzen können. Daher ist eine ständige Re-Evaluation dieser und weiterer Prädiktoren essenziell (64).

2.4.1 Barorezeptorreflex

Im Aortenbogen und im Sinus caroticus liegen Barorezeptoren (P-D-Rezeptoren), die den absoluten Blutdruck, Änderungen des Blutdrucks und die Geschwindigkeit einer solchen Änderung, sowie die Herzfrequenz und die Blutdruckamplitude registrieren. Die Zellkörper der Barorezeptoren leiten die einlaufenden Informationen an das Kreislaufzentrum der Medulla oblongata weiter, wodurch dann der Feedback-Mechanismus reguliert wird. Die Erhöhung des Blutdrucks führt zu einer Aktivierung des Parasympathikus über den Nervus vagus, so dass es zu einer konsekutiven Erniedrigung des Sympathikotonus mit negativer Chronotropie auf das Herz und zur Dilatation der peripheren Widerstandsgefäße kommt. Bei Abnahme des Blutdrucks wird der Parasympathikotonus gehemmt, und es kommt zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und zu einem erhöhten peripheren Gesamtwiderstand durch Kontraktion der Widerstandsgefäße (65). Es gibt invasive und nicht-invasive Methoden, den Barorezeptorreflex zu messen. Bei der invasiven Methode werden die Parameter: Arteria Carotis communis Distension im Ultraschall, systolischer Durchmesser und die Spitze der R-R-Zacken im EKG über fünf Minuten zeitgleich zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Ruhe und danach erneut nach intravenöser Gabe von Phenylepinephrin Hydrochlorid (Dosis 200 µg) erhoben und

ausgewertet (66). Die nicht-invasive Methode beschränkt sich auf das Erheben der Daten für das Messen des Barorezeptorreflexes auf den Ultraschall mit B-Mode und Echo. Eine experimentelle Untersuchung mit 191 Hunden mit durchgemachtem Myokardinfarkt hat aufzeigen können, dass ein reduzierter Barorezeptorreflex mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen assoziiert ist (61, 67). Eine elektrische Vagusstimulation reduzierte in der experimentellen Untersuchung von Schwartz et al. die Inzidenz von Kammerflimmern, wohingegen eine Muskarin-Rezeptor-Blockade das Risiko für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen, wie ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern erhöhte (67). Zudem konnte gezeigt werden, dass Muskarin-Rezeptor-Agonisten das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen während eines akuten Myokardinfarktes signifikant reduzieren. Die ATRAMI-Studie (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) mit 1071 AMI-Patienten hat aufzeigen können, dass die reduzierte autonome kardiale Aktivität wie Barorezeptorreflex und Herzfrequenzvariabilität als mögliche Prädiktoren für das Auftreten vom plötzlichen Herztod herangezogen werden können (60). Die Messung des Baroreflexes ist jedoch technisch relativ aufwändig und bislang im klinischen Alltag nicht praktikabel.

2.4.2 Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität (HRT) ist die natürliche Variation der Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen. Ein gesunder Organismus passt über autonome physiologische Regulationswege seine Herzfrequenz ständig den momentanen Anforderungen an. Physische und psychische Belastungen gehen mit Erhöhung der Herzfrequenz und Entlastung des Organismus mit Erniedrigung der Herzfrequenz einher (68). Der Großteil der Studien, die die Herzfrequenzvariabilität bei AMI-Patienten untersuchten, konnte aufzeigen, dass eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität in Kombination mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen und somit mit einer erhöhten Mortalität bei AMI-Patienten assoziiert ist (69-72).

2.4.3 T-Wellen-Alternans

Der Mikrovolt elektrische T-Wellen-Alternans wurde erstmalig im Jahr 1981 als ein möglicher Prädiktor für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen beschrieben (73-75). Im Jahr 1994 konnte im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen bei 83 Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem elektrischen T-Wellen-Alternans und elektrophysiologischer Induktion von anhaltenden VTs und Kammerflimmern gezeigt werden (76-78). Mikrovolt T-Wellen-Alternans ist ein hilfreicher Prädiktor für maligne Herzrhythmusstörungen, jedoch variiert die T-Wellen-Alternans abhängig der zugrunde liegenden kardialen Grunderkrankung und kann somit nur limitiert verwendet werden (79). Der Mikrovolt T-Wellen-Alternans hat einen guten negativ-prädiktiven Wert für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen bei AMI-Patienten (80).

2.4.4 Spätpotentialie

Elektrisch kranke Myokardareale, die zu fraktionierten oder Spätpotentialen führen, sind proarrhythmisch. Summations- und Langzeit-EKGs haben sich in früheren Studien zur gezielten Detektion von Spätpotentialen und zur Risikostratifikation von AMI-Patienten nicht durchsetzen können (81-84). Anhand von vordefinierten Kriterien können jedoch durch Substratmapping im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung elektrisch gesunde von elektrisch kranken Arealen und Narbenzonen unterschieden werden (85). Allerdings ist auch die Trennschärfe der unipolaren Elektrokardiogramme gering, welche im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung erhoben werden. Neuere Studien fokussieren sich auf die Analyse und Identifikation dieser sogenannten „LAVAs“ (Local abnormal ventricular activation – lokale abnormale Spätpotentialie). LAVAs (Abb. 6) können bei vielen Patienten, die in der Vergangenheit eine VT hatten (aus einer Myokardnarbe hervorgehend), identifiziert werden und sind aktuell das Ziel von VT-Ablationen (86-88). Magneto-Kardiogramme könnten eventuell nicht-invasiv eine bessere Detektion und Analyse der sogenannten Spätpotentialie erlauben und einen Zusatznutzen zur Risikostratifikation bei AMI-Patienten liefern.

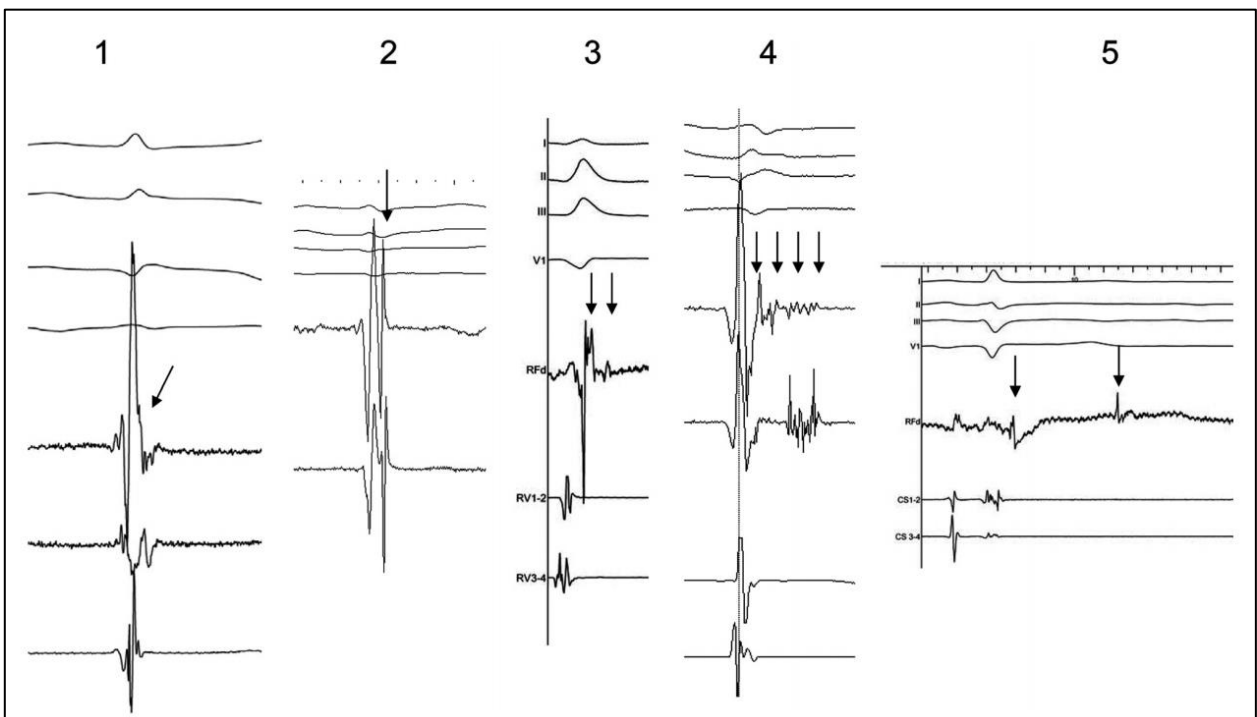


Abbildung 6: Unterschiedliche LAVA-Variationen im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung, Abbildung aus (88)

2.5 Etablierte Algorithmen und vereinfachte Tools zur Risikostratifikation bei AMI-Patienten

2.5.1 Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) - Score

Der TIMI-Score (Tabelle 3) zur Risikostratifikation bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und NSTEMI wurde im Jahr 2000 (89) entwickelt und mehrfach validiert (90-92). Anhand von 7 Parametern kann mithilfe dieses Scores die Wahrscheinlichkeit für Tod und das Auftreten von kardialen ischämischen Ereignissen ermittelt werden (89). Der TIMI-Score hat bei einfacher Anwendung eine hohe Spezifität, jedoch eine geringe Sensitivität und sollte nicht zum Ausschluss eines gefährlichen Verlaufs benutzt werden. Auch bei einem TIMI-Punkte-Score von 0 besteht ein relevantes Sterberisiko (93).

Tabelle 3: TIMI-Score (89)

Parameter	Punkte
Alter \geq 65	1
\geq 3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, positive Familienanamnese	1
Bekannte Koronarstenosen \geq 50 %	1
Aspirin in den letzten 7 Tagen verwendet	1
Schwere Angina pectoris in den vergangenen 24 Stunden	1
Laborchemisch erhöhte kardiale Markter (Kreatininkinase, hs-Troponin)	1
ST-Senkung im Ruhe-EKG \geq 0,5 mm	1

Punkte	Risiko für kardiale Ereignisse (%) innerhalb der nächsten 14 Tage	
	Tod, Myokardinfarkt	Tod, Myokardinfarkt oder dringliche Indikation zur Revaskularisation
0/1	3	5

LITERATURDISKUSSION

2	3	8
3	5	13
4	7	20
5	12	26
6/7	19	41

2.5.2 Global registry of acute coronary events (GRACE-Score)

Der GRACE-Score ist ein im Jahr 2004 entwickeltes Werkzeug zur Abschätzung der 6-Monats-Mortalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Dabei wird mithilfe von unabhängigen Risikoparametern (Abb. 7) ein Punktwert und anhand des Punktwertes die Krankenhaus-, 6-Monats- und die 3-Jahres-Mortalität ermittelt (94).

Tabelle 4: GRACE-Score (Krankenhaussterblichkeit bei NSTEMI und STEMI (94, 95))

Risiko	Krankenhaus-Sterblichkeit bei NSTEMI		Krankenhaussterblichkeit bei STEMI	
	GRACE-Score	Mortalitäts-Wahrscheinlichkeit (%)	GRACE-Score	Mortalitätswahrscheinlichkeit (%)
Niedriges Risiko	1-108	<1	49-125	<2
Mittleres Risiko	109-140	1-3	126-154	2-5
Hohes Risiko	> 140	>3	155-319	>5

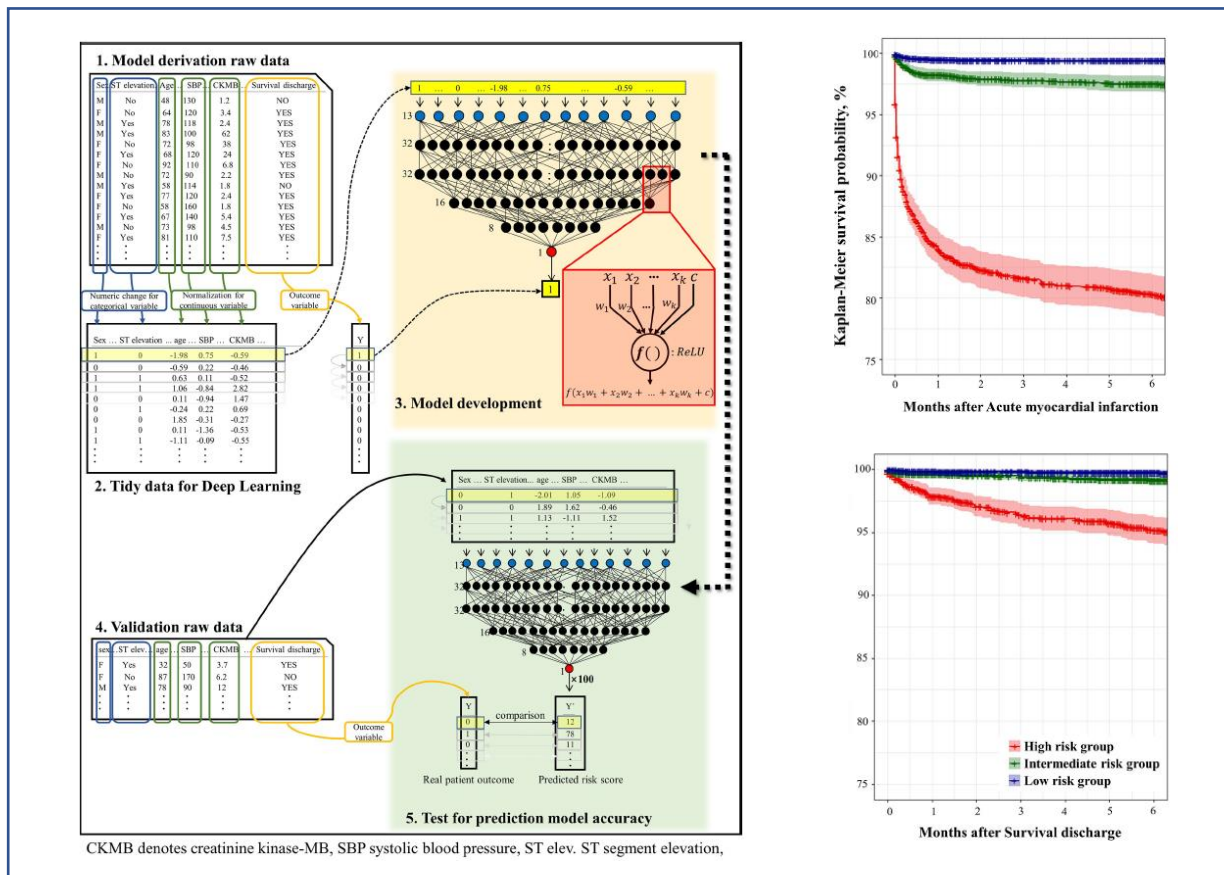
Tabelle 5: GRACE-Score (6 Monats-Sterblichkeit bei STEMI und NSTEMI (94, 95))

Risiko	6-Monats-Sterblichkeit bei NSTEMI		6-Monats-Sterblichkeit bei STEMI	
	GRACE-Score	Mortalitäts-Wahrscheinlichkeit (%)	GRACE-Score	Mortalitätswahrscheinlichkeit (%)
Niedriges Risiko	1-88	<3	27-99	<4.4
Mittleres Risiko	89-118	3-8	100-127	4.4-11
Hohes Risiko	119-263	>8	128-263	>11

2.5.3 Deep-learning basierte Risikostratifikation bei AMI-Patienten (DAMI)

Maschinelles Lernen mit künstlich neuronalen Netzen, auch künstliche Intelligenz genannt, ist eine spezielle Methode der Informationsverarbeitung und kann ebenfalls zur Risikostratifizierung von AMI-Patienten eingesetzt werden (96). Ein großer Vorteil von maschinellem Lernen ist das automatische Erkennen von Zusammenhängen zwischen Variablen (97). Im Jahr 2019 wurde (96) ein Modell zur Risikostratifikation von AMI-Patienten (Abb. 8) entwickelt. Anhand von Geschlecht, Alter, EKG, Labor und Blutdruck kann das künstlich neuronale DAMI-Modell die Krankenhaussterblichkeit und die 1-Jahres-Mortalität genauer vorhersagen als der GRACE-, TIMI-, oder HEART-Score (96).

Abbildung 8: DAMI-Modell zur Risikostratifikation bei AMI-Patienten (96)



2.6 Elektrische Veränderungen im Myokard nach Myokardinfarkt

Nicht-anhaltende VTs, höhergradige AV-Blockierungen, ventrikuläre Extrasystolen, Spätpotentiale (LAVAs), verlängerte QTc-Zeit, T-Wellen-Alternans oder eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität gehen mit einer erhöhten Inzidenz bei AMI-Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ innerhalb der ersten zwei Monate nach einem akuten Myokardinfarkt einher (98, 99). Nach einem akuten Myokardinfarkt entstehen teils komplette, aber auch teils inkomplette elektrische Narben, neue Ionenkanäle, die VTs oder Kammerflimmern durch Reentry- oder Mikro-Reentry-Mechanismen verursachen. Identifizierbar sind diese Regionen anhand lokaler elektrischer Amplitude, anhand diastolischer Potentiale, Spätpotentiale oder LAVAs. Im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen sind LAVAs Zielstrukturen von Ablation. Ihre Ablation reduziert das Auftreten von VTs indem pathologische Ionenströme in ihrer Ausbreitung gehindert werden. Viele dieser elektrischen Veränderungen nach einem Myokardinfarkt werden bis dato hauptsächlich nur im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen identifiziert. Es wäre daher vorteilhaft, wenn das Vorhandensein dieser Spätpotentiale nicht nur invasiv, sondern auch nichtinvasiv z.B. mit dem MFI erfasst werden könnte.

2.6.1 Vorhofflimmern bei AMI-Patienten

Vorhofflimmern wird mit einer Inzidenz von 2-22 % bei AMI-Patienten beobachtet, wird jedoch, wenn im Rahmen des akuten Myokardinfarktes auftretend, oft nicht als krankhaft gewertet (100-104). In der Literatur wird der prognostische Wert von Vorhofflimmern im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes kontrovers diskutiert. Einige Untersuchungen konnten das Vorhofflimmern bei AMI-Patienten als unabhängigen Prädiktor für die Gesamtmortalität verifizieren (103-108), wohingegen andere Untersuchungen keinen signifikanten Effekt von Vorhofflimmern auf die Gesamtmortalität bei AMI-Patienten zeigten (100-102, 109-111). Eine Meta-Analyse von 43 Studien mit insgesamt 278 854 Patienten (112) konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, und der Mortalität bei AMI-Patienten aufweisen (Odds Ratio 1,46; Konfidenzintervall 1,35-1,58).

2.6.2 Die Rolle von elektrophysiologischen Untersuchungen bei AMI-Patienten

Die Rolle der elektrophysiologischen Untersuchung bei AMI-Patienten hat, entsprechend aktuellen Daten, einen geringen Stellenwert. Die MADIT-I Studie (Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial I) verdeutlichte die Notwendigkeit einer elektrophysiologischen Untersuchung zur Induktion von VTs bei AMI-Patienten vor einer primärprophylaktischen ICD-Implantation, wohingegen die MADIT-II Studie den Nutzen einer primärprophylaktischen ICD-Implantation auf die Mortalität bei AMI-Patienten mit $LVEF \leq 30\%$ ohne vorherige Durchführung einer elektrophysiologischen Untersuchung aufzeigen konnte (58, 113). Basierend auf den Ergebnissen der MADIT-II Studie und der SCD-HeFT Studie (welche den primärprophylaktischen Einsatz eines ICDs bei Patienten mit $LVEF \leq 35\%$ untersuchte, unabhängig von der Genese der Herzinsuffizienz) empfehlen die aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinien die primärprophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit $LVEF \leq 35\%$, jedoch mindestens 40 Tage nach akutem Myokardinfarkt ohne Notwendigkeit einer vorausgehenden elektrophysiologischen Untersuchung (59). Basierend auf den Ergebnissen der MUSTT-Studie (Multicentre Unsustained Tachycardia trial) gibt es als Klasse IIa Empfehlung die Durchführung einer elektrophysiologischen Untersuchung bei AMI-Patienten mit $LVEF$ zwischen $35\% - 40\%$ und nicht-anhaltenden VTs im Langzeit-EKG zur Implantation eines ICDs, falls im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung VTs induzierbar sind (14, 114-116).

2.7 Magnet Field Imaging

Das Magnet Field Imaging ist eine Untersuchung zur Erfassung des Magnetfeldes des Herzens. Das Magnet Field Imaging-System Apollo CXS[®] (Abb. 9) erfasst das Magnetfeld des Herzens mit 55 hochempfindlichen Sensoren. Die Magnetfelder des Herzens entstehen parallel zur Zellaktivität im Herzen und enthalten wichtige Informationen über den Herzschlag, die Aktivierung des Herzmuskels während des Herzschlages und den Funktionszustand der Herzmuskelzellen. Die MFI Untersuchung wurde zur Einschätzung des Risikos für schwerwiegende Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardien, die zum plötzlichen Herztod führen können, eingesetzt. Durch den elektrischen Strom im Herzen entsteht ein Magnetfeld. Diese niedrigamplitudigen Signale werden durch die hochamplitudigen elektrischen Signale überdeckt und sind im Oberflächen-EKG nicht sichtbar. Um auch diese niedrigamplitudigen Magnetsignale zu erfassen, wurde im Jahr 2005 von Herrn Krümmel und dem Physiker Sergio Ernê, einem Experten für Magnetsensorik, dieses Gerät entwickelt.



Abbildung 9: Apollo CXS[®] System der BMDSys GmbH

Das Apollo CXS[®]-System der BMDSys GmbH besteht aus drei Komponenten: Sensor, Datenerhebungs- und Datenauswertungssystem (117). Mit Hilfe von 55 superconducting quantum Sensoren (SQUIDs: superconducting Quantum Interference Device), welche in einer hexagonalen Matrix angeordnet sind und etwa 28 cm Durchmesser des Brustkorbes eines Patienten abdecken (Abb. 10), kann der relevante Teil des Herzens analysiert werden. Jeder einzelne Sensor kann Magnetfelder von bis zu 10^{-15} Tesla nachweisen (17, 117). Während der 5-minütigen Untersuchung liegt der Patient auf einer nicht-magnetischen Trage und der Kardiomagnetometer wird so nah wie möglich auf den Brustkorb platziert. Anhand des Datenaufzeichnungssystem werden die extrem schwachen kardialen Magnetsignale verstärkt und die Umgebungssignale minimiert. Die aufgezeichneten Magnetsignale werden dann mit Hilfe einer speziell entwickelten Software (MIANDA[®]) analysiert und anhand dieser ein elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex errechnet. Die Untersuchung findet in einem extrem abgeschirmten Raum statt, ist gänzlich strahlungsfrei, nicht invasiv, berührungslos und dauert nur etwa 3-5 Minuten.

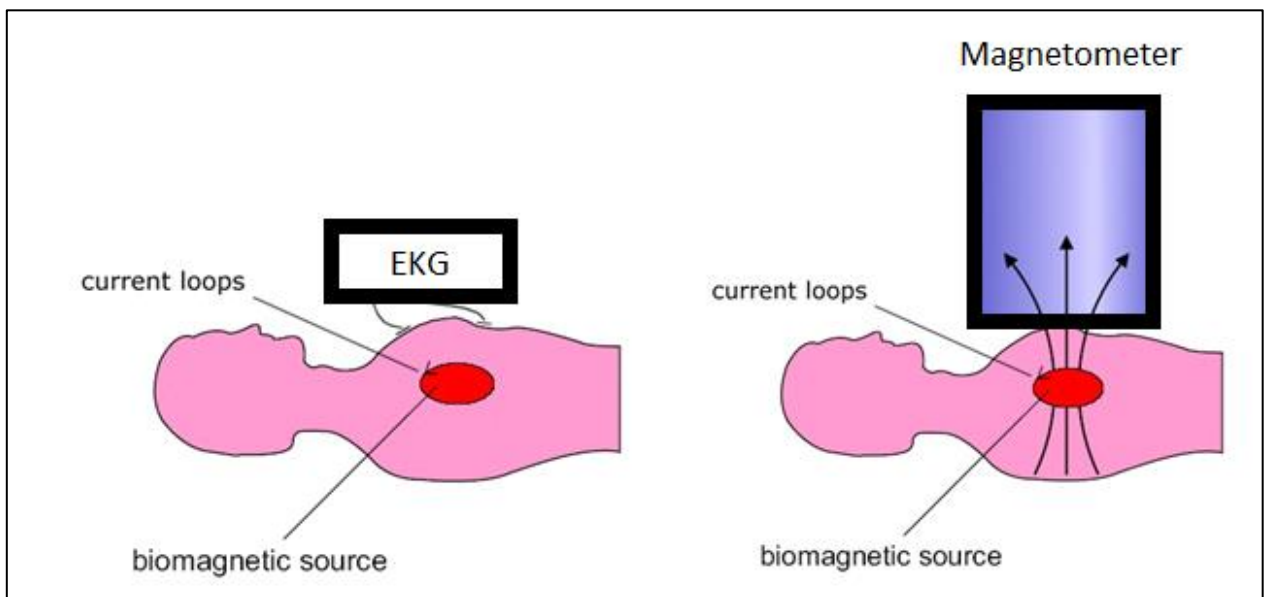


Abbildung 10: Oberflächen-EKG-Aufzeichnung im Vergleich zu Magnetfeld-EKG-Aufzeichnung

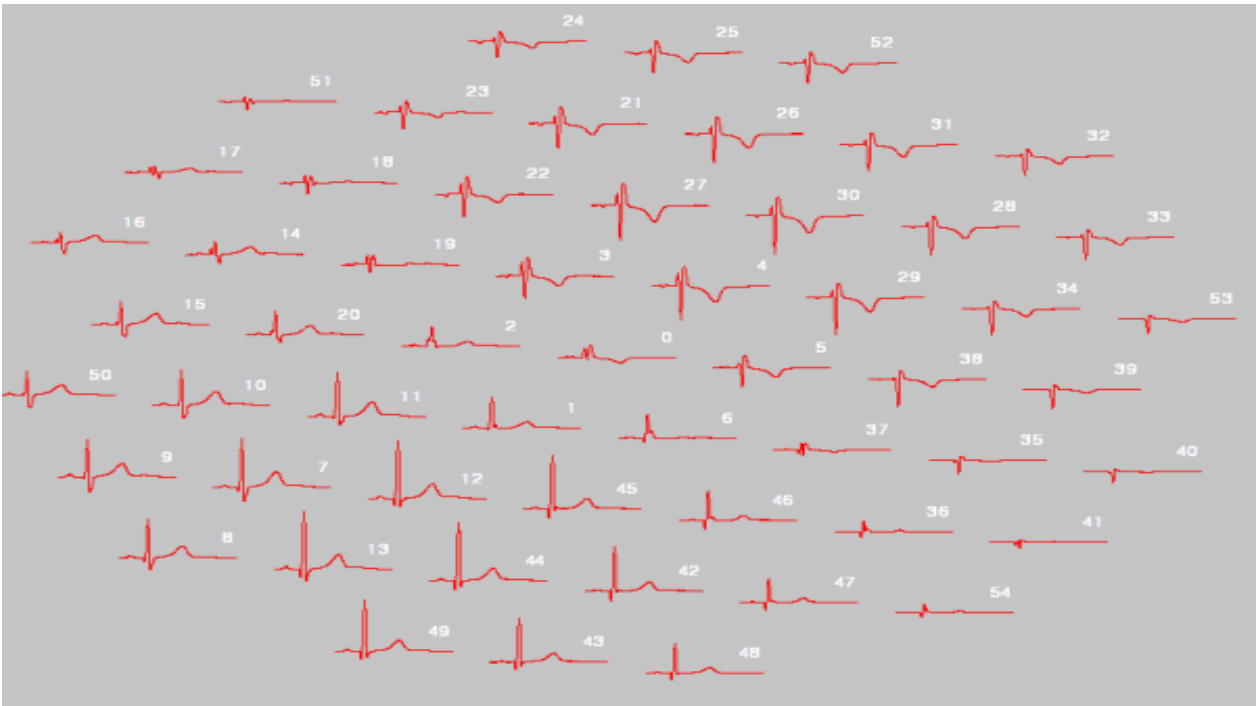


Abbildung 11: 55 gleichzeitig über dem Brustkorb aufgenommene Magnetsignale

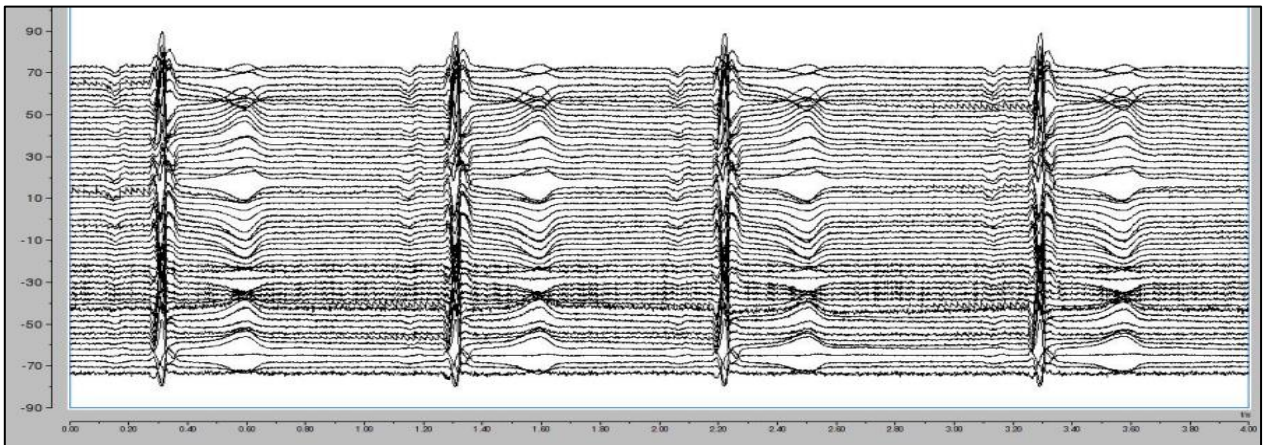


Abbildung 12: Primäres Untersuchungsergebnis mit 55 Magnetsignalen

Die aufgenommenen Magnetsignale (Abb. 11, 12) werden nur marginal durch das Körpergewebe beeinflusst. Im Gegensatz dazu werden die elektrischen Signale im Oberflächen-EKG stark durch die unterschiedliche Leitfähigkeit von Gewebe, Knochen, Lunge und Hautwiderstand beeinflusst. Der Magnetsensor kann die Magnetfelder von herzt internen Wirbelströmen erfassen, die für das EKG unsichtbar bleiben (15, 16).

2.7.1 Elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex (eQFI)

Mithilfe der speziell entwickelten Software MIANDA[®] werden die erfassten elektromagnetischen Signale analysiert und anhand dieser ein elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex (eQFI) errechnet (117-120).

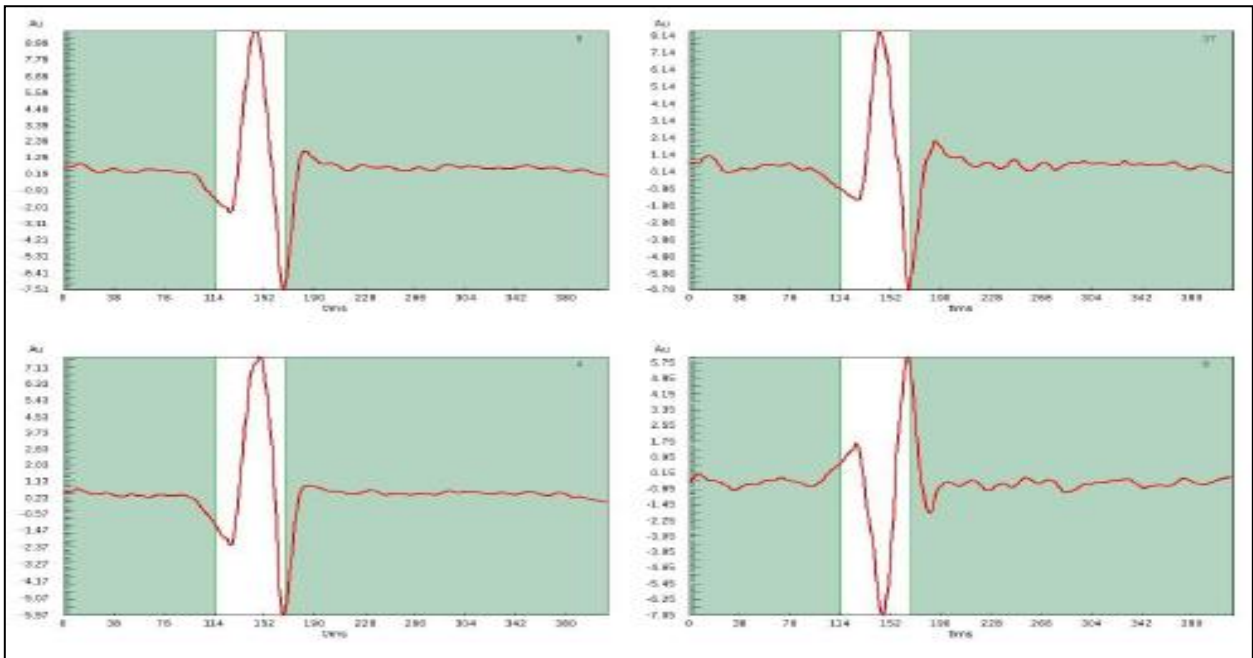


Abbildung 13: Normaler QRS-Fragmentationsindex

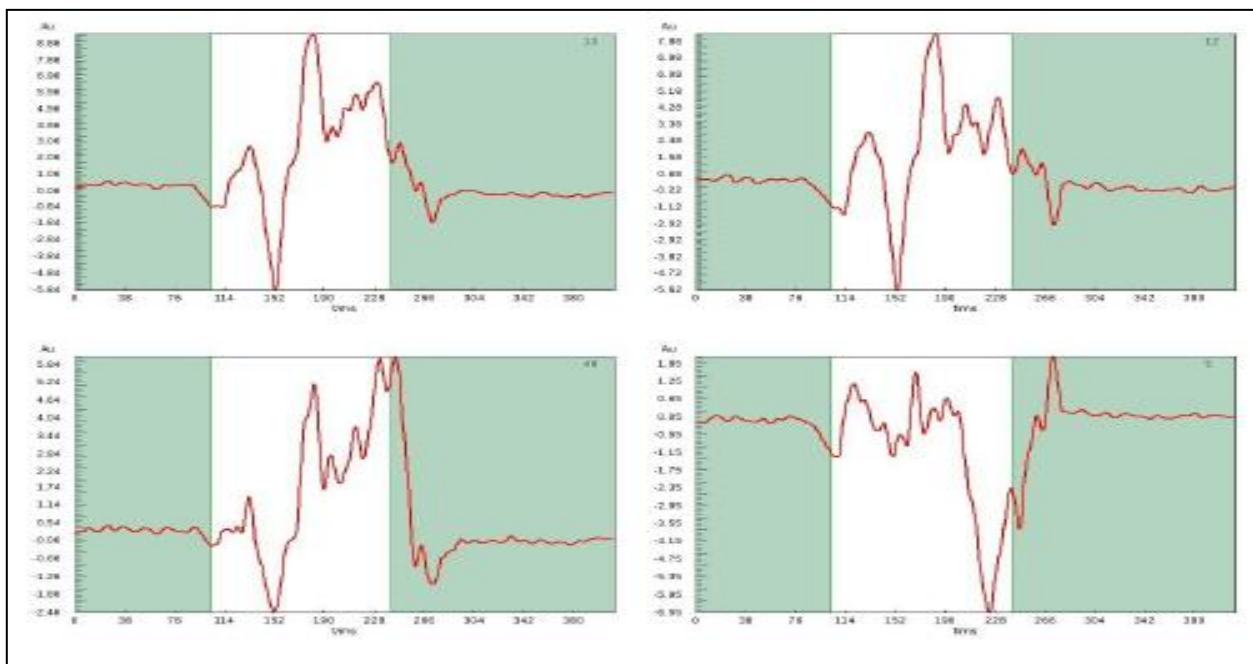


Abbildung 14: Erhöhter QRS-Fragmentationsindex

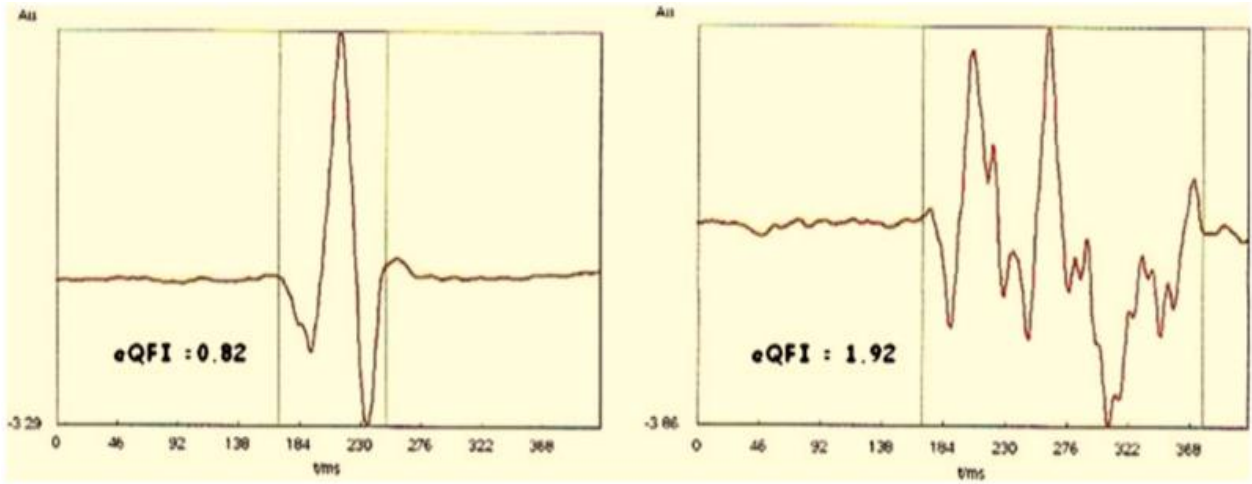


Abbildung 15: eQFI - Errechnetes Beispiel

2.7.2 Definition: erhöhter eQFI

Tonnis et al. (121) und Paolo et al. (122) haben in früheren MFI-Studien Patienten mit einer primärprophylaktischen - und einer sekundärprophylaktischen ICD-Indikation sowie Patienten mit normaler - und reduzierter LVEF untersucht, um den pathologischen eQFI-Wert zu ermitteln. Anhand dieser Verteilungskurve (Abb. 16) wurde in früheren Studien der Cut-off für den pathologischen QRS-Fragmentationsindex bei ≥ 1.2 festgesetzt. Daraus wurde der Cut-off festgelegt, der auch für diese Arbeit verwendet wurde.

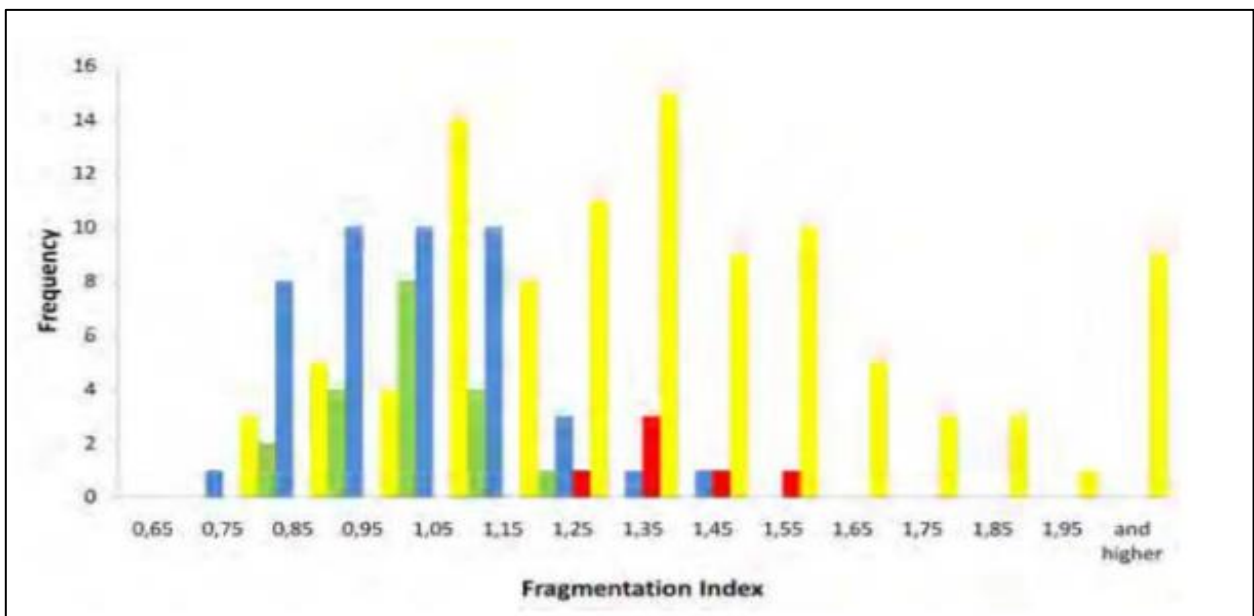


Abbildung 16: Definition - erhöhter eQFI ≥ 1.2 . Abbildung aus (122)

Die gelben Balken stellen die Patienten mit einer primärprophylaktischen und die roten Balken mit einer sekundärprophylaktischen ICD-Indikation dar. Blau sind die Patienten mit einer normalen LVEF und grün die Freiwilligen (122).

2.8 Fragestellung/ Ziel der Dissertation

Um den plötzlichen Herztod vorzubeugen, sollte bei allen AMI-Patienten eine Risikostratifikation durchgeführt werden. Kammerflimmern als Folge eines akuten Myokardinfarktes (AMI) ist die führende Ursache des plötzlichen Herztodes (123) und tritt in ca. 10 % der Fälle innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn auf (124). Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Risikostratifikation die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Die Bestimmung der LVEF zeigt jedoch Schwächen im klinischen Alltag. Sie ist zwar ein einfach zu bestimmender Parameter, unterliegt jedoch Schwankungen im Krankheitsverlauf. Sie kann sich spontan oder durch medikamentöse Therapien verändern und weist somit eine geringe Sensitivität und Spezifität auf. Außerdem dient die LVEF hauptsächlich zur Evaluation einer primärprophylaktischen ICD-Implantation nach frühestens 40 Tagen (14). Die Mortalität nach einem akutem Myokardinfarkt ist vor allem am Anfang mit 7 % deutlich erhöht, und die 1-Jahres-Mortalität nach einem akuten ST-Hebungs-Myokardinfarkt beträgt etwa 10 % (9). Die aktuellen Leitlinien geben keine klaren Empfehlungen ab, wie die Risikostratifikation bei AMI-Patienten ablaufen soll. Zusätzlich gibt es viele Patienten, die auch ohne Vorliegen einer reduzierten LVEF am plötzlichen Herztod versterben (12). Zur genaueren Risikostratifikation ist daher der bisherige Parameter LVEF nicht ausreichend, so dass eine Notwendigkeit besteht, alternative Prädiktoren zur Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit AMI zu suchen. Die vorliegende Arbeit untersucht daher die Frage, ob ein kardiales Magnet Field Imaging zusätzliche Informationen zur Risikostratifizierung von malignen Herzrhythmusstörungen und des plötzlichen Herztodes bei AMI-Patienten liefert. Das kardiale Magnet Field Imaging (MFI) ist eine nicht-invasive und sichere Methode, um elektromagnetische kardiale Aktivität zu detektieren. Erste Ergebnisse hatten bereits den positiv prädiktiven Wert des elektromagnetischen QRS-Fragmentationsindex bei Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien aufzeigen können (17). Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es, die prognostische Bedeutung eines erhöhten elektromagnetischen QRS-Fragmentationsindex bei Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt auf den Fünf-Jahresverlauf zu evaluieren. Es sollte untersucht werden, ob das Magnet Field Imaging bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt ein neues, innovatives Tool zur besseren

Risikostratifizierung hinsichtlich Langzeitmortalität oder dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien bzw. schweren kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen (MACCE) im Vergleich zu vorhandenen Methoden darstellt.

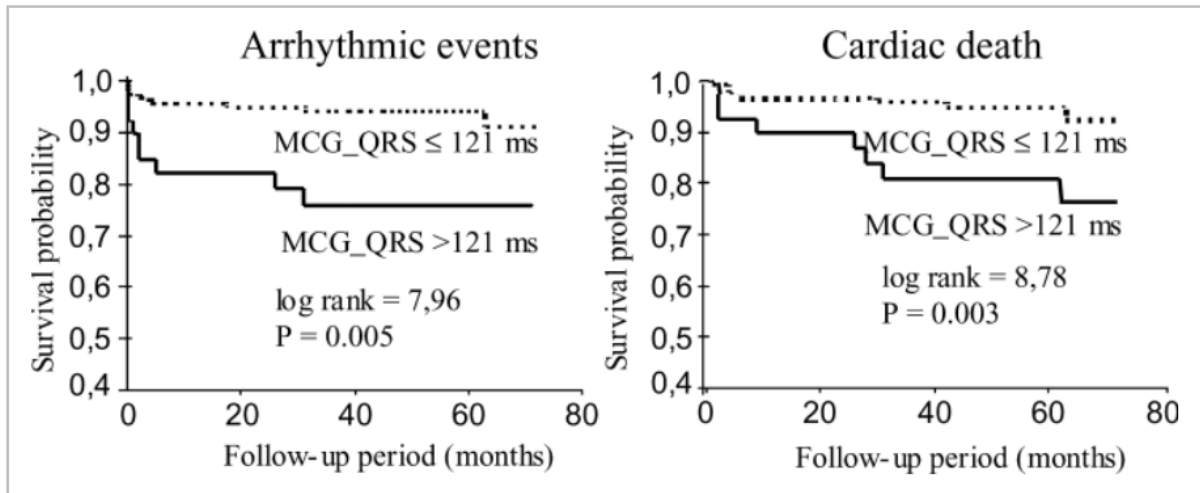


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten von Arrhythmien und Herztod, basierend auf die QRS-Dauer in Magnetfeld-EKGs. Abbildung aus (17).

3 MATERIAL UND METHODEN

Um den prädiktiven Wert des MFI für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen und für den plötzlichen Herztod zu untersuchen, wurden 348 konsekutive Patienten, die sich im Klinikum Ludwigshafen zwischen Februar 2011 und Dezember 2012 mit einem akuten Myokardinfarkt vorstellten, ins MFI-AMI-Register eingeschlossen und einer MFI-Untersuchung unterzogen. In einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren wurden die kardialen unerwünschten Ereignisse erfasst und eine potenzielle Beziehung mit dem erhöhten QRS-Fragmentationsindex analysiert. Der eQFI wurde anschließend mit dem in den ESC-Leitlinien implementierten GRACE-Score verglichen. Das MFI-AMI-Register (Register-Nummer: 837.509.10 7518) wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme am MFI-AMI-Register.

3.1 Studiendesign

Bei dem MFI-AMI-Register (Register-Nummer: 837.509.10 7518) handelte es sich um eine prospektive unizentrische Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren. Alle Patienten, die in das MFI-AMI-Register eingeschlossen wurden, hatten einen akuten ST-Hebungs- (STEMI) oder einen akuten Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI). Nach dem Durchführen einer Koronarangiographie wurden die Patienten zwischen dem 3. und 30. Tag (im Durchschnitt am 5. Tag) nach dem Akutereignis einer MFI-Untersuchung unterzogen. Die MFI-Untersuchung dauerte etwa 5 Minuten und wurde einmalig zu Beginn der Studie durchgeführt. Bei einem Teil der AMI-Patienten wurde die MFI-Untersuchung nach 3 Monaten wiederholt. Mithilfe der Software MIANDA[®] (Beschreibung siehe oben) wurde bei all diesen Patienten der elektromagnetische QRS-Fragmentationsindex ermittelt. Neben dem elektromagnetischen QRS-Fragmentationsindex wurde bei allen Patienten ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, ein Langzeit-EKG, die NYHA-Klassifikation und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mittels transthorakaler Echokardiographie ermittelt. In einer Subgruppe von AMI-Patienten wurde zudem eine Kardio-MRT-Untersuchung durchgeführt. Die klinischen Daten des Patienten wurden aus der Patientenakte erhoben, in einer elektronischen Datenbank erfasst und

statistisch analysiert. Bei allen MFI-Patienten wurde retrospektiv der in den aktuellen ESC-Leitlinien implementierte GRACE-Score zur 3-Jahres-Risikostratifizierung erhoben und mit dem eQFI verglichen.

3.1.1 Primäre Endpunkte

Primäre Endpunkte dieser Studie waren Gesamtmortalität, das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern und das Auftreten von schweren kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen (MACCE) über einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren.

3.1.2 Einschlusskriterien

Volljährige Patienten mit dem Mindestalter von 18 Jahren wurden nach einem akuten Myokardinfarkt (innerhalb von 30 Tagen nach dem Akutereignis) mit ihrem schriftlichen Einverständnis in die Studie eingeschlossen.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit ferromagnetischen Implantaten, die das elektrische Magnetfeld bei der MFI-Untersuchung beeinflussen könnten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ein bereits vorhandener implantierter ICD stellte ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar. AMI-Patienten mit einem Körpergewicht von über 180 kg sowie einem Body-Mass-Index von über 50 kg/m² wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Studienablauf

Am ersten Tag nach erfolgreicher Akuttherapie des akuten Myokardinfarktes erfolgte das Einholen des schriftlichen Einverständnisses des Patienten. Innerhalb der ersten Woche nach dem akuten Myokardinfarkt wurde nach dem Erheben eines 12-Kanal-Ruhe- und eines Langzeit-EKGs der NYHA-Status erhoben und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mittels Echokardiographie ermittelt. Ab dem 3. Tag nach dem akuten Myokardinfarkt wurde die MFI-Untersuchung durchgeführt (Median Tag 5). Nach 3 Monaten wurde die MFI-Untersuchung bei einem Teil der AMI-Patienten wiederholt. Die Dokumentation der Patientenmedikation erfolgte am Tag der Entlassung. Das Follow-Up wurde mithilfe telefonischer Nachbeobachtungsvisiten zum Zeitpunkt 6, 12, 24, und 60 Monate nach der Entlassung durchgeführt mit Dokumentation von unerwünschten kardialen Ereignissen und erneuter Hospitalisierungsrate seit der letzten Visite. Zudem wurden in den telefonischen Nachbeobachtungsvisiten der Vitalitätsstatus, das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen sowie der NYHA-Status ermittelt.

3.3 Elektronischer Erhebungsbogen

3.3.1 Patienten- und Aufnahme­daten

Im ersten Teil des elektronischen Erhebungsbogen wurden Patienten- und Aufnahme­daten erhoben. Es erfolgte eine ausführliche Anamnese mit Erfragung der aktuellen Symptomatik, der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der demographischen Daten. Zudem wurde ein Aufnahmebefund mit ausführlicher körperlicher Untersuchung und ein 12-Kanal-Ruhe-EKG erstellt.

3.3.2 Akute Behandlung des Myokardinfarktes/ Untersuchungen inklusive MFI

In diesem Abschnitt wurden die Akutbehandlung des Herzinfarktes sowie die durchgeführten Untersuchungen dokumentiert, wie das Ergebnis der Koronarangiographie/ Reperfusionstherapie, die Anzahl der perkutanen Koronarinterventionen, die medikamentöse Therapie innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme. Zudem wurden in diesem Abschnitt des elektronischen Erhebungsbogen die Befunde von der transthorakalen Echokardiographie, des Langzeit-EKGs und der MFI-Untersuchung festgehalten.

3.3.3 Entlassungsdaten

Dieser Abschnitt erfasste zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus die periprozeduralen Komplikationen sowie die Notwendigkeit erneuter Interventionen und die medikamentöse Entlassungs-Therapie.

3.3.4 Anschrift

In diesem Abschnitt wurde die Anschrift des Patienten sowie eine Telefonnummer von Angehörigen dokumentiert, um die Durchführung des telefonischen Follow Up zu gewährleisten.

3.3.5 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung erfolgte telefonisch. Hierbei wurden neben der aktuellen klinischen Symptomatik die Komplikationen erfragt, die seit der der Entlassung nach Behandlung des akuten Myokardinfarktes aufgetreten waren wie Tod, Schlaganfall, transitorisch

ischämische Attacke, erneuter Myokardinfarkt, Reanimation oder schwere Blutungen. Zudem wurde die Notwendigkeit weiterer invasiver Maßnahmen erfragt wie die Anzahl der erneuten Herzkatheteruntersuchungen, die Anzahl erneuter perkutaner Koronarinterventionen oder die Notwendigkeit von Schrittmacher-/ ICD-/ CRT-ICD-Implantationen. Auch gesundheitsökonomische Aspekte wie Anzahl und Dauer erneuter Hospitalisation wurde in diesem Abschnitt festgehalten.

3.4 Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Vor Aufnahme eines Patienten in die Studie wurde der Patient ausführlich und in verständlicher Form über Wesen, Ziele, Vorteile und potentielle Risiken der Studie aufgeklärt. Der Patient hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und ausreichend Zeit, über seine Teilnahme an der Studie nachzudenken. Die Teilnahme an der Studie war völlig freiwillig. Der Patient hatte das Recht, die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abzubrechen, ohne dass ihm hieraus irgendwelche Nachteile entstanden wären. Der Patient erhielt zudem eine schriftliche Patienteninformation. Jeder Patient musste seine Einwilligung schriftlich erklären. Die Einwilligungserklärung wurde vom Patienten vor Einschluss in die Studie unterschrieben. Patienteninformation und Einwilligungserklärung lagen in zweifacher Ausfertigung vor, ein Exemplar erhielt der Patient, ein Exemplar verblieb in der Patientenakte.

3.5 Medizinische Geräte

Die MFI-Aufzeichnung wurde mit dem Apollo CXS[®] System der BMDSys GmbH, Magdeburg, Deutschland durchgeführt. Dieses diagnostische Instrument trägt die CE-Kennzeichnung. Es ist eine berührungslose Untersuchungsmethode, bei der keinerlei Strahlung oder andere Energieformen abgegeben werden. Es ist eine nebenwirkungsfreie, absolut ungefährliche Messmethode. Andere invasive Prozeduren fanden in dieser klinischen Studie nicht statt. Daher handelte es sich hierbei um eine klinische Studie außerhalb des Geltungsbereiches § 20 - 24 des MPG und MPKPV.

3.6 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die anonymisierten medizinischen Patientendaten herangezogen. Die AMI Patienten wurden anhand des für sie errechneten eQFI in zwei Gruppen aufgeteilt. Ein eQFI ≥ 1.2 wurde als erhöhter eQFI festgelegt. Dieser Cut-off wurde anhand früherer Studien festgelegt (121). Zusätzlich wurde eine Subanalyse der MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF und normalem eQFI $< 1,2$ durchgeführt. Unabhängige Prädiktoren für einen erhöhten eQFI wurden mittels logistischer Regressionsanalyse errechnet mit Anpassung an Geschlecht, Alter und Adjustierung von Variablen, welche in der univariaten Analyse Unterschiede aufwiesen: LVEF $< 40\%$, QRS Breite > 120 ms, früherer Myokardinfarkt, früherer Schlaganfall, frühere aorto-koronare Bypass-Operation (ACB), frühere PCI und Vorhofflimmern. Primäre Endpunkte in den Nachverfolgungszeitraum zur Evaluation des prädiktiven Wertes des eQFI waren Langzeitmortalität, ventrikuläre Arrhythmien sowie schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen (MACCE). Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden mittels log-rank Test verglichen. Zusätzlich wurden ROC-Analysen für die Parameter eQFI, LVEF und GRACE-Score durchgeführt. Cox-Regressionsanalysen für die Gesamtmortalität und das Auftreten von malignen Arrhythmien wurden anhand der Parameter LVEF $< 40\%$, QRS > 120 ms und eQFI ≥ 1.2 errechnet. Korrelationsanalysen nach Pearson wurden durchgeführt. Alle p-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Es wurde keine Adjustierung des p-Wertes für multiple Tests (Bonferroni-Methode) durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS (Version 21).

4 ERGEBNISSE

Zwischen Februar 2011 und Dezember 2012 wurden 348 konsekutive Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in das MFI-AMI-Register (Register-Nummer: 837.509.10 7518) am Klinikum Ludwigshafen eingeschlossen. Alle Patienten wurden nach aktuellen Leitlinien bezüglich des akuten Myokardinfarktes behandelt (22). Eine Koronarangiographie wurde bei allen AMI-Patienten durchgeführt, und 96 % dieser Patienten erhielten eine perkutane Koronarintervention (PCI). Die MFI-Untersuchung ergab, dass etwa 1/3 aller AMI-Patienten ($n = 109$) einen erhöhten eQFI ≥ 1.2 aufwiesen, während bei 239 Patienten ein unauffälliger eQFI von < 1.2 gemessen wurde (Abb. 18).

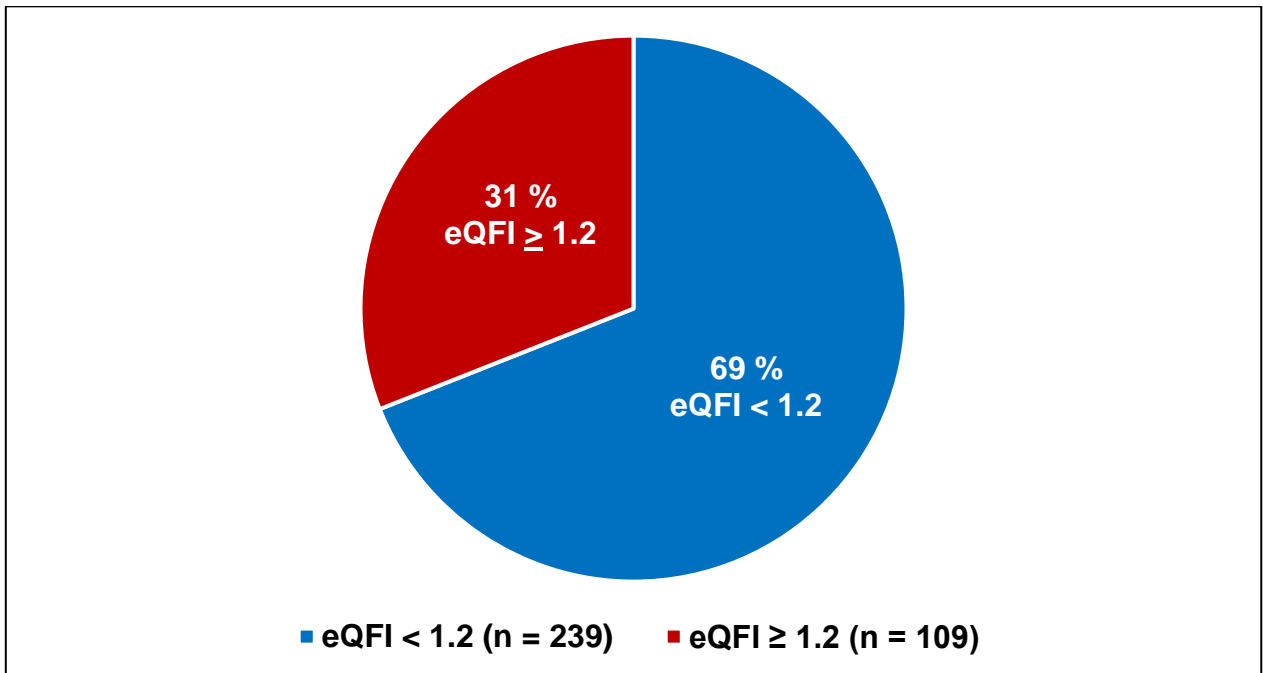


Abbildung 18: MFI-AMI-Vergleichsgruppen

4.1 Die Akuttherapie der MFI-AMI-Patienten

Die Akuttherapie der MFI-AMI-Patienten (Tabelle 6) war in beiden MFI-Gruppen vergleichbar. Alle Patienten wurden koronarangiographiert. 95 % der MFI-AMI-Patienten mit einem eQFI < 1,2 und 91 % der Patienten mit einem eQFI \geq 1,2 erhielten eine PCI ($p = 0.89$). Die medikamentöse Therapie erfolgte in beiden MFI-Gruppen ebenfalls leitliniengerecht ohne signifikante Unterschiede bezüglich der dualen Plättchenhemmung, Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren, der Herzinsuffizienz- und der Statin-Therapie. Die MFI-AMI-Patientengruppe mit einem eQFI \geq 1,2 hatte signifikant häufiger einen Mineralkortikoidrezeptorantagonist in der medikamentösen Therapie im Vergleich zu den MFI-AMI-Patienten mit einem eQFI < 1,2.

Tabelle 6: Akuttherapie bei MFI-AMI-Patienten

	eQFI < 1.2 (n = 239)	eQFI \geq 1.2 (n = 109)	p-Wert
Koronarangiographie	100 %	100 %	0.57
PCI	95 %	91 %	0.19
Beta-Blocker	92 %	87 %	0.19
ACE-Hemmer / Angiotensinrezeptor-Antagonist	97 %	95 %	0.24
Statin	95 %	100 %	0.061
Mineralkortikoidrezeptorantagonist	9 %	17 %	0.045

4.2 Charakteristika der MFI-AMI-Patienten

4.2.1 Verteilung eQFI der MFI-AMI-Patienten

Der Großteil der MFI-AMI-Patienten hatte einen eQFI zwischen 1,01-1,1 (n = 78). Die zweithäufigste Gruppe war mit n = 64 zwischen 0,91-1,0 vertreten. 18 Patienten hatten einen eQFI zwischen 1,16-1,19 und 4 Patienten einen eQFI < 0,8. Mit n = 46 waren die meisten Patienten aus der Gruppe mit eQFI \geq 1,2 mit Werten zwischen 1,2 und 1,3 vertreten. 24 der MFI-AMI-Patienten hatten einen eQFI zwischen 1,31-1,40 und 12 Patienten hatten einen eQFI \geq 1,6. In der eQFI < 1,2 Gruppe lag der durchschnittliche eQFI bei 1, wohingegen in der Vergleichsgruppe (eQFI \geq 1,2) der durchschnittliche eQFI bei 1,4 lag (Abb. 19).

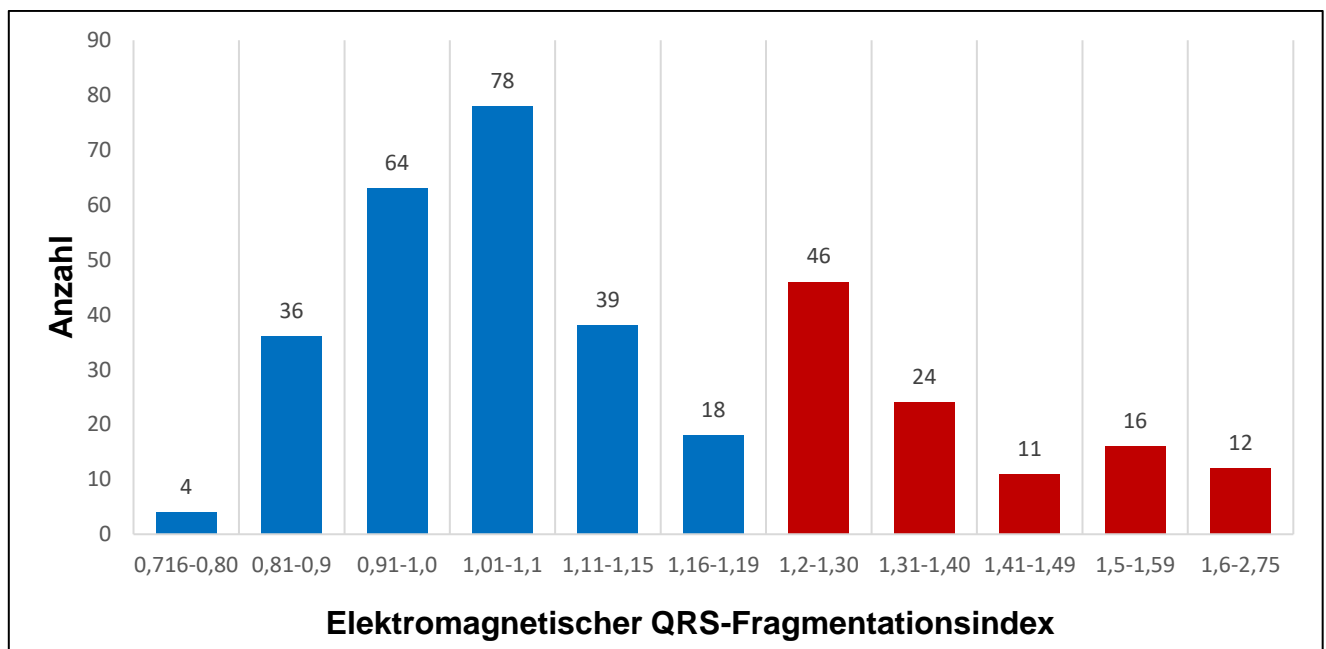


Abbildung 19: Verteilungskurve eQFI bei MFI-AMI-Patienten

4.2.2 Altersverteilung der MFI-AMI-Patienten

Abb. 20 zeigt die Altersverteilung der MFI-AMI-Patienten. Das Durchschnittsalter in der eQFI $\geq 1,2$ Gruppe betrug 65 Jahre und in der eQFI $< 1,2$ Gruppe 62 Jahre ($p = 0.36$). Der jüngste MFI-AMI-Patient war mit 36 Jahren in der Gruppe mit dem eQFI $< 1,2$ vertreten. 39 Jahre war das Alter des jüngsten Patienten aus der Gruppe mit dem eQFI $\geq 1,2$. In beiden Gruppen war der älteste Patient 94 Jahre alt. Der durchschnittliche Body-Mass-Index in der eQFI $\geq 1,2$ lag bei 28,76 kg/m² und in der Vergleichsgruppe mit eQFI $< 1,2$ bei 28,06 kg/m². Es bestand somit kein signifikanter Unterschied in Alter, Körpergröße und Körpergewicht in beiden MFI-Gruppen.

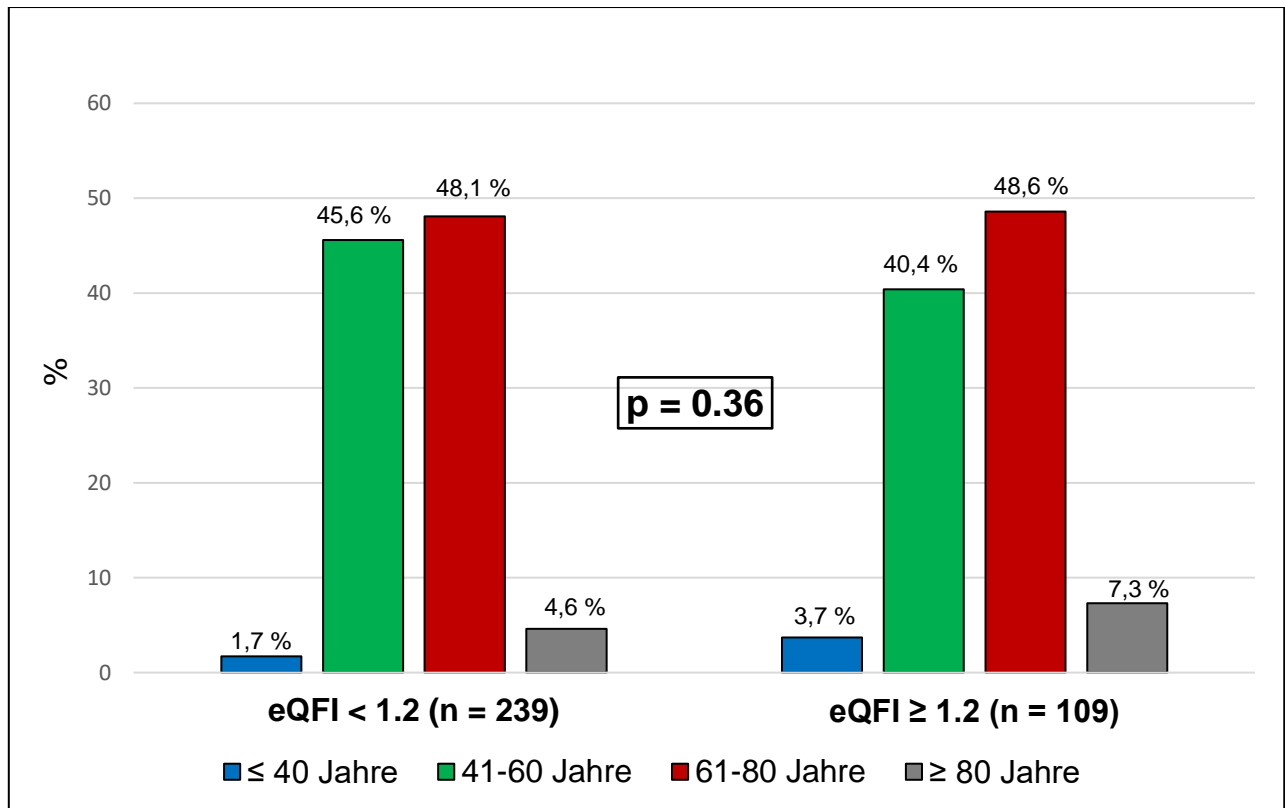


Abbildung 20: Altersverteilung der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom eQFI

4.2.3 Geschlechterverteilung der MFI-AMI-Patienten

In beiden MFI-Gruppen waren deutlich mehr Männer vertreten. 74 % (n = 178) der MFI-AMI-Patienten in der eQFI < 1,2 Gruppe und 83 % (n = 90) in der Vergleichsgruppe waren männlich, wohingegen die Frauen jeweils mit 26 % (n = 61, eQFI < 1,2) und 17 % (n = 19, eQFI ≥ 1,2) in den jeweiligen Gruppen vertreten waren (Abb. 21). Insgesamt sind Männer einem deutlich höheren Risiko ausgesetzt, einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden. Dies spiegelt sich auch im MFI-AMI-Patientenkollektiv wider. Die univariate Analyse zeigte keine signifikante Korrelation zwischen dem männlichen Geschlecht und dem eQFI (p = 0.98). Somit hat das Geschlecht keinen Einfluss auf den eQFI.

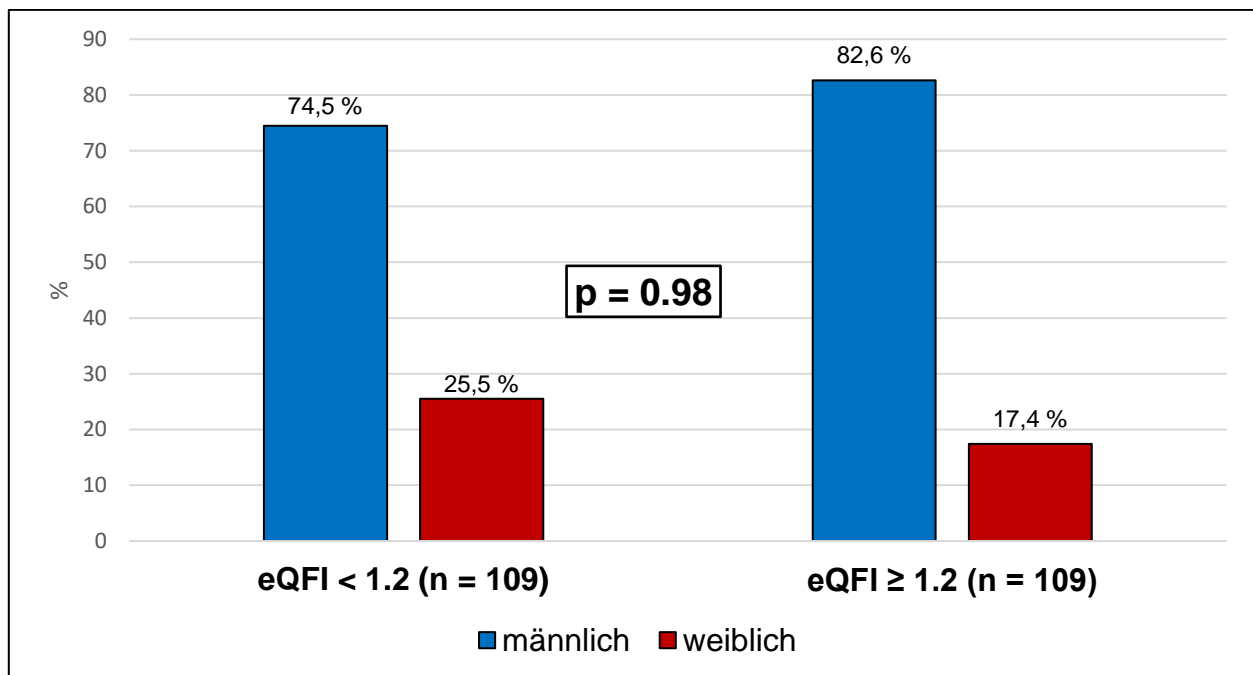


Abbildung 21: Verteilung des Geschlechtes der MFI-AMI-Patienten

4.2.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil der MFI-AMI-Patienten

Das kardiovaskuläre Risikoprofil war in beiden MFI-Gruppen ähnlich ausgeprägt. Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor in beiden Gruppen stellte die arterielle Hypertonie dar. Dyslipoproteinämie stellte den zweithäufigsten kardiovaskulären Risikofaktor im MFI-AMI-Patientenkollektiv dar. Nikotinabusus war der dritthäufigste und Diabetes mellitus der vierthäufigste kardiovaskuläre Risikofaktor (Abb. 22). Insgesamt gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Ausprägung der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren in beiden MFI-Gruppen.

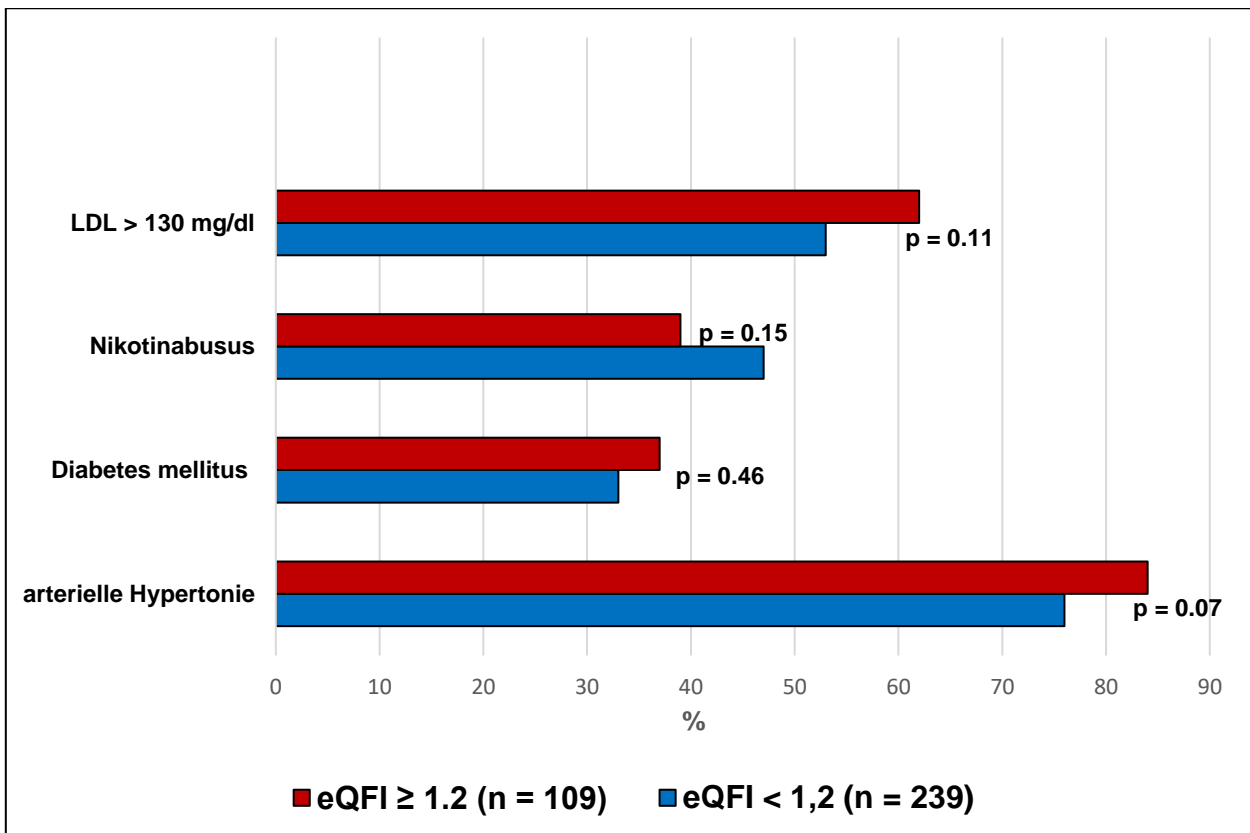


Abbildung 22: Kardiovaskuläres Risikoprofil der MFI-AMI-Patienten

4.2.5 Begleiterkrankungen der MFI-AMI-Patienten

Die Patienten mit einem erhöhten eQFI $\geq 1,2$ hatten insgesamt deutlich mehr Begleiterkrankungen als Patienten mit einem eQFI $< 1,2$. Die Anzahl der Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern, einem Schlaganfall in der Vorgeschichte, einem früheren akuten Myokardinfarkt mit Notwendigkeit einer PCI oder einer Bypass-Operation war signifikant höher in der Gruppe mit höheren eQFI $\geq 1,2$ als in der Vergleichsgruppe (Abb. 23). Niereninsuffizienz als Begleiterkrankung war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Zusammenfassend war die Mehrheit der Patienten mit einem eQFI $\geq 1,2$ signifikant kränker als die Patienten mit einem eQFI $< 1,2$.

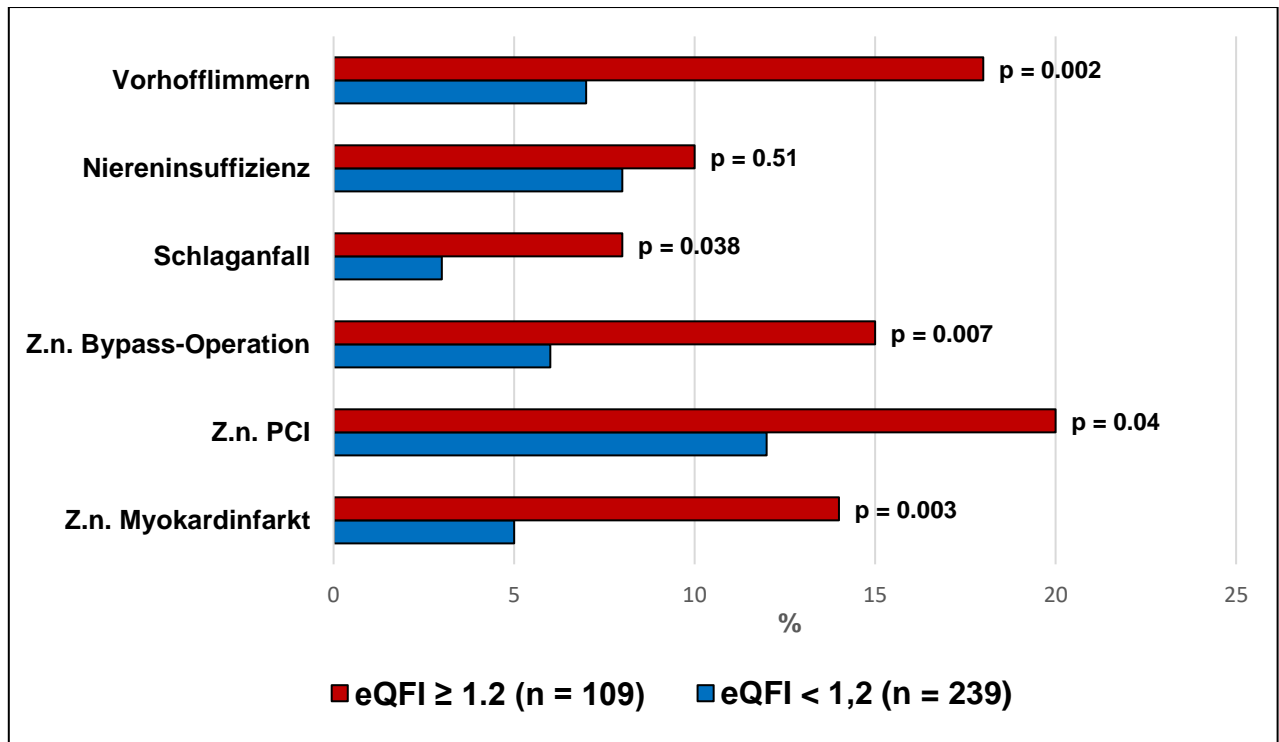


Abbildung 23: Begleiterkrankungen der MFI-AMI-Patienten

4.2.6 Infarktcharakteristika der MFI-AMI-Patienten

Zwischen der Verteilung von STEMI und NSTEMI in beiden MFI-AMI-Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied (Abb. 24). Somit geht ein STEMI nicht mit einem erhöhtem eQFI einher ($p = 0.8$). 7 Patienten aus der Gruppe mit höheren $eQFI \geq 1,2$ hatten bei Aufnahme einen schweren kardiogenen Schock im Vergleich zu 5 Patienten aus der Vergleichsgruppe mit $eQFI < 1,2$. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer kardiopulmonalen Reanimation im Rahmen des Infarktes war in beiden Gruppen ähnlich groß.

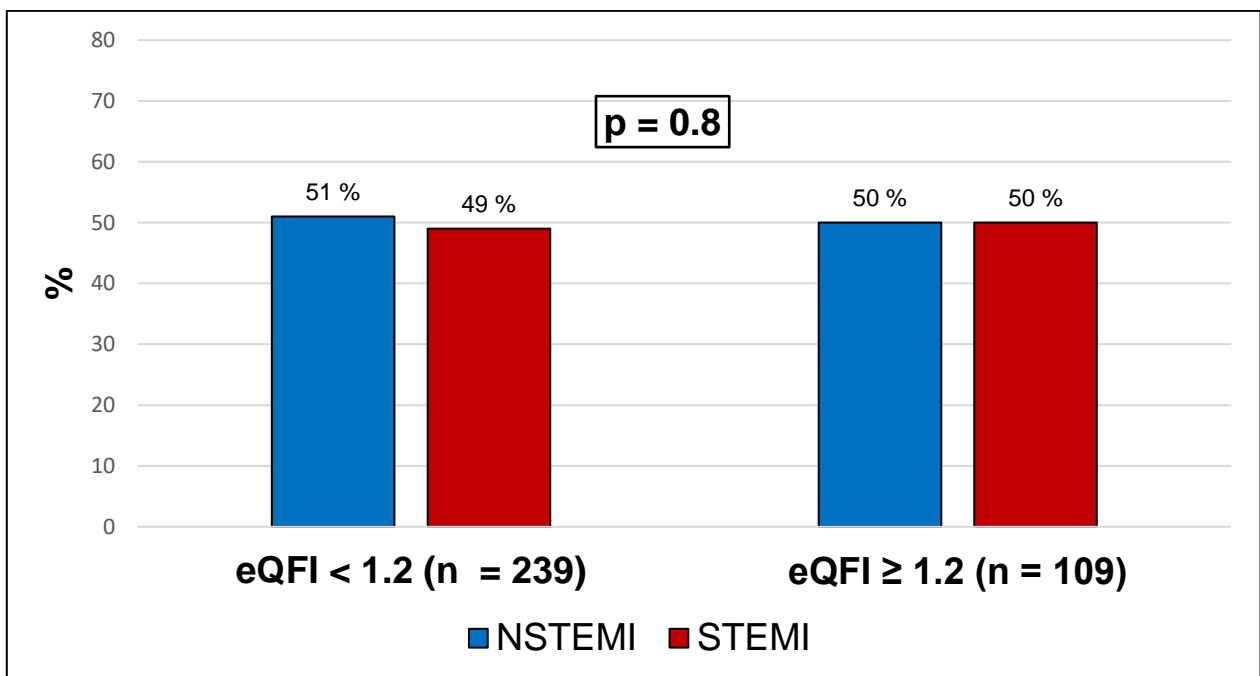


Abbildung 24: Infarktcharakteristika der MFI-AMI-Patienten

4.2.7 Verteilung nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion der MFI-AMI-Patienten

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stellt eines der wichtigsten Parameter zur Einschätzung der kardialen Funktion und somit zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten dar. 77 % der MFI-AMI-Patienten mit einem eQFI < 1,2 hatten eine gute bis leicht reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion, wohingegen in der Vergleichsgruppe mit eQFI ≥ 1,2 alle Patienten eine schwer reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion hatten (Abb. 25). Es zeigte sich damit ein signifikanter Unterschied bezüglich der LVEF in beiden MFI-AMI-Gruppen ($p = 0.001$). Dies unterstreicht ebenfalls, dass Patienten mit einem erhöhten eQFI ≥ 1,2 insgesamt kränker waren als die Patienten aus der Vergleichsgruppe.

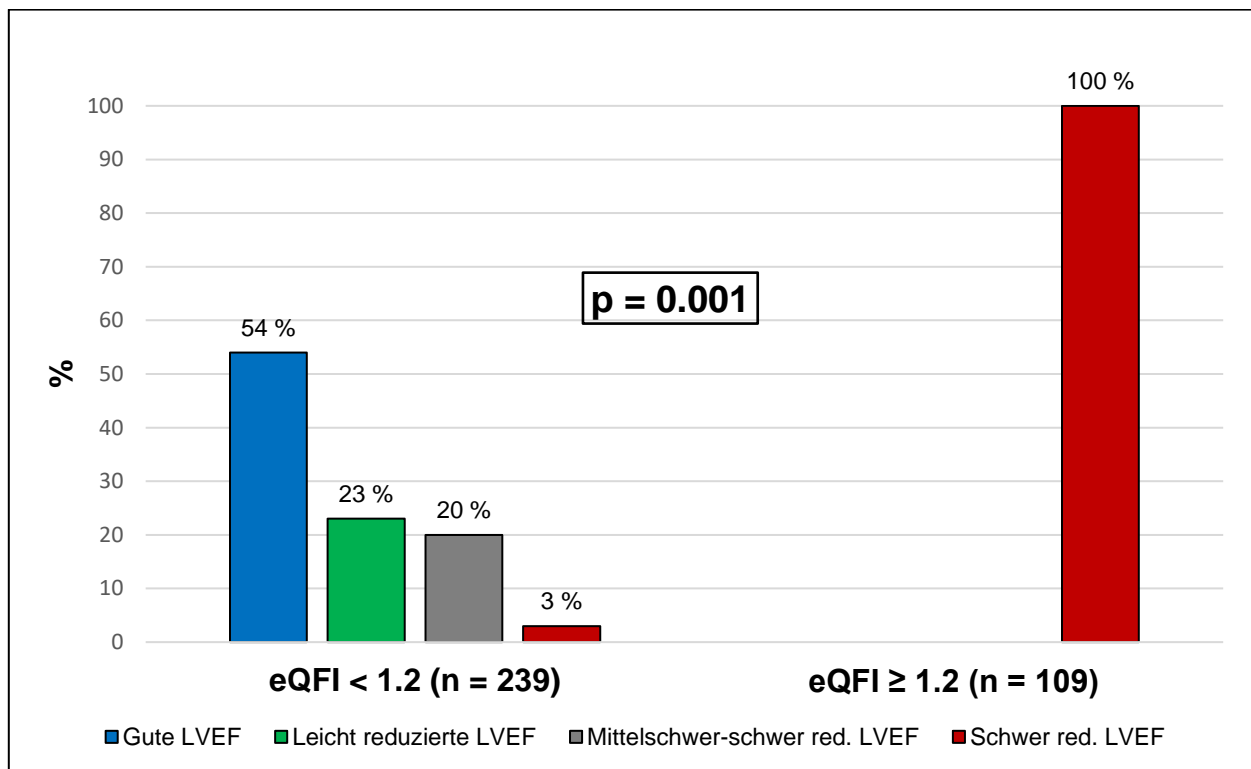


Abbildung 25: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion der MFI-AMI-Patienten

Die Tabelle 7 veranschaulicht die jeweiligen eQFI-Mittelwerte mit der Standardabweichung in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion der MFI-AMI-Patienten.

Tabelle 7: LVEF der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom eQFI

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	Mittelwert eQFI	Standardabweichung eQFI
Gute LVEF	1.01	0.10
Leicht reduzierte LVEF	1.02	0.10
Mittelschwer reduzierte LVEF	1.05	0.09
Schwer reduzierte LVEF	1.38	0.23

4.2.8 Verteilung der QRS-Breite der MFI-AMI-Patienten

Die QRS-Breite im Ruhe-EKG war bei MFI-AMI-Patienten (Abb. 26) aus der Gruppe mit einem eQFI $\geq 1,2$ signifikant größer als bei Patienten mit einem eQFI $< 1,2$ ($p = 0.003$). Sie betrug bei Patienten mit eQFI $\geq 1,2$ im Mittel 111 ± 29 ms, wohingegen bei Patienten mit einem eQFI $< 1,2$ die QRS-Breite im 12-Kanal-Ruhe-EKG durchschnittlich 93 ± 19 ms betrug. Die mittlere Herzfrequenz mit etwa 73 Herzschlägen pro Minute in beiden MFI-Gruppen war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

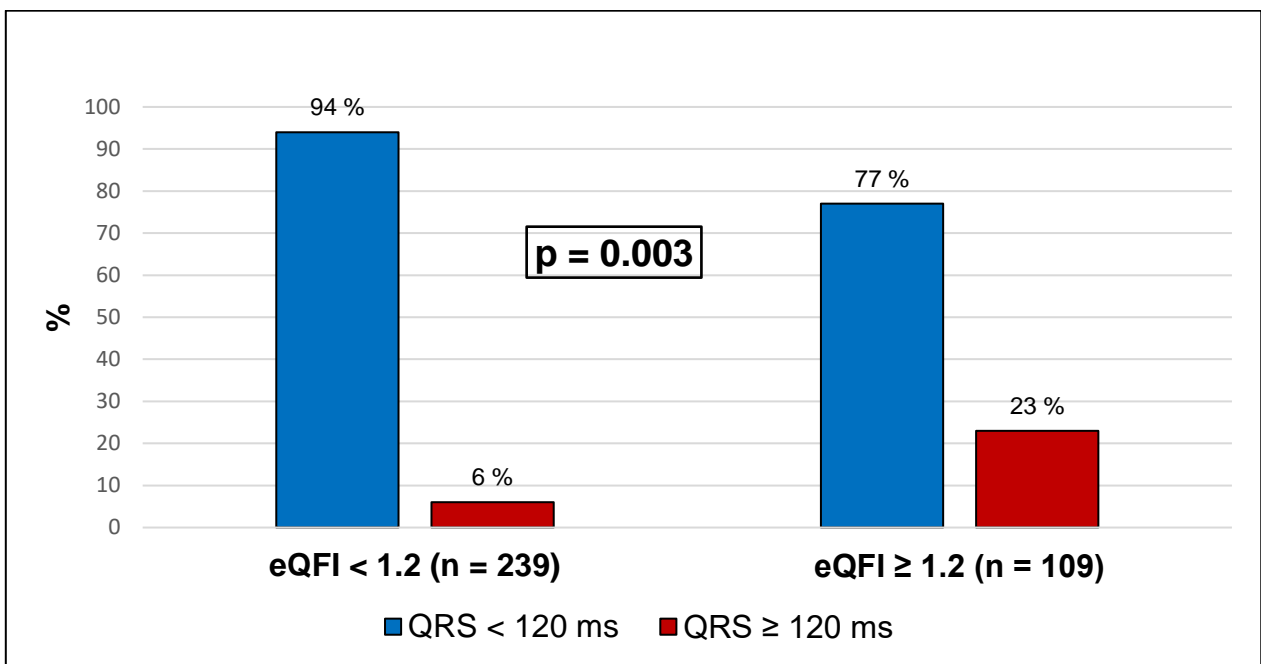


Abbildung 26: Verteilung der QRS-Breite der MFI-AMI-Patienten

Eine Korrelationsanalyse zwischen eQFI und QRS-Breite der MFI-AMI-Patienten zeigte einen signifikanten Zusammenhang (Abb. 27, $p = 0.01$). Somit geht eine höhere QRS-Breite mit einem erhöhten eQFI einher.

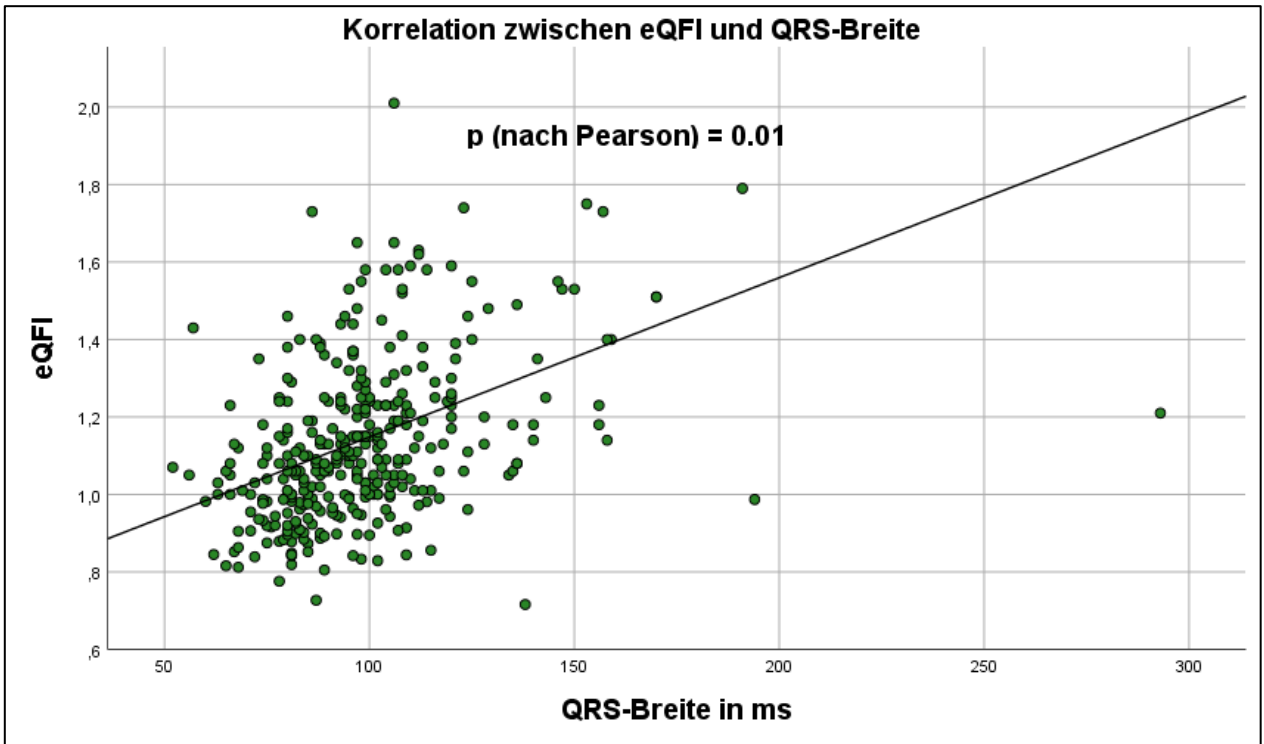


Abbildung 27: Korrelation zwischen eQFI und QRS-Breite der MFI-AMI-Patienten

4.2.9 Charakteristika der MFI-AMI-Patienten nach GRACE-Score

16 % der MFI-Patienten aus der Gruppe mit eQFI < 1,2 und 12 % der MFI-Patienten aus der Gruppe mit eQFI \geq 1,2 hatten ein niedriges Sterblichkeitsrisiko nach GRACE, wohingegen 84 % der MFI-Patienten aus der Gruppe mit eQFI < 1,2 und 88 % der MFI-AMI-Patienten aus der Gruppe mit eQFI \geq 1,2 ein mittleres & hohes GRACE-Risiko hatten (Abb. 28).

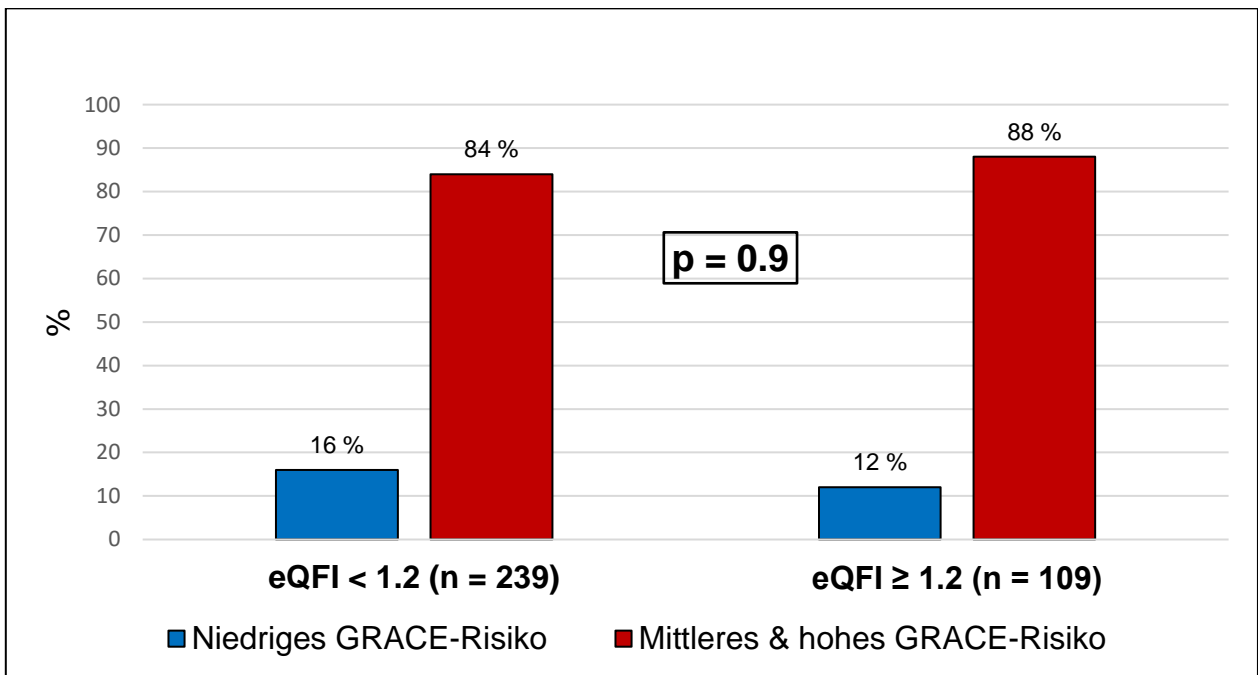


Abbildung 28: Stratifikation der MFI-AMI-Patienten nach dem GRACE-Score

Eine Korrelationsanalyse zwischen eQFI und GRACE-Score der MFI-AMI-Patienten zeigte einen grenzwertig signifikanten Zusammenhang (Abb. 29, $p = 0.03$). Somit geht ein steigender GRACE-Score mit einem signifikant erhöhten eQFI einher.

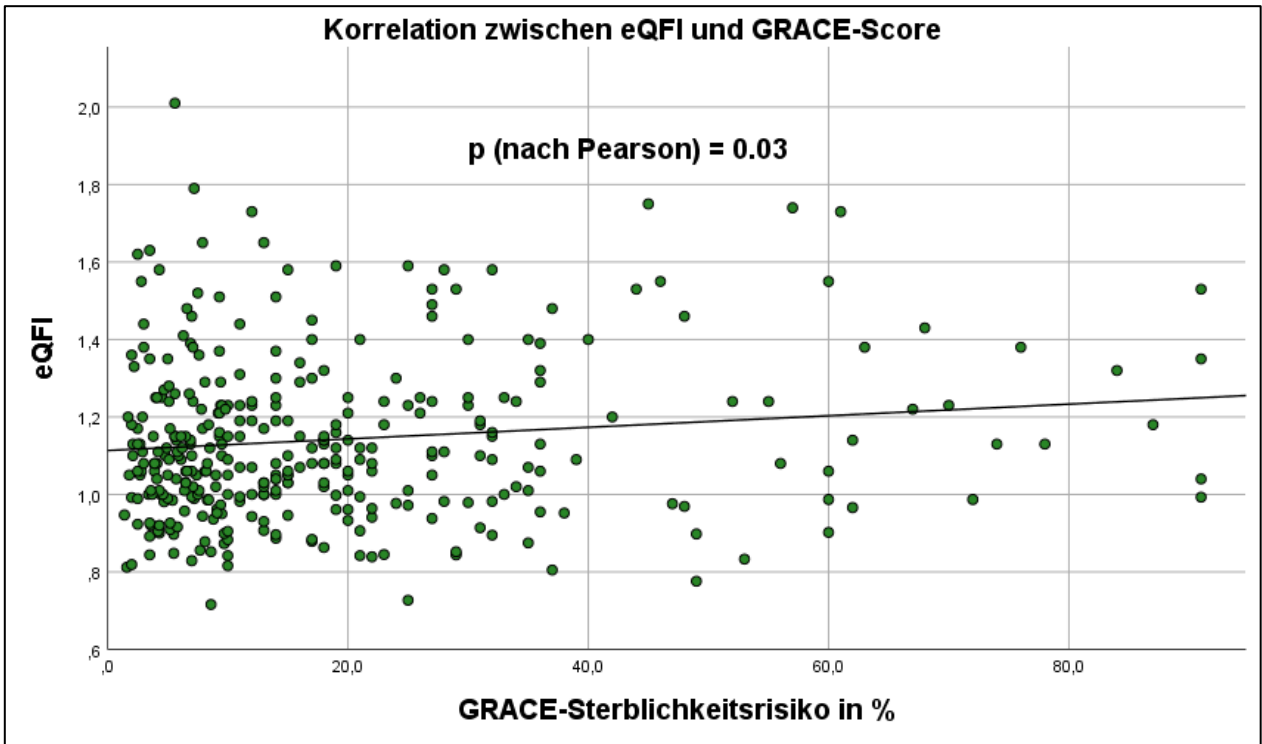


Abbildung 29: Korrelation zwischen eQFI und GRACE-Score der MFI-AMI-Patienten

4.3 Follow-Up-MFI-Verlaufsmessung bei AMI-Patienten

10 % der MFI-AMI-Patienten erhielten eine MFI-Verlaufsuntersuchung nach 3 Monaten. 74 % dieser MFI-AMI-Patienten zeigten in der MFI-Verlaufsuntersuchung einen ähnlichen Wert ohne signifikante Abweichung zur ersten MFI-Messung. 14 % der MFI-AMI-Patienten zeigten in der Verlaufs-MFI-Untersuchung einen signifikant niedrigeren eQFI im Vergleich zur ersten MFI-Messung und 12 % zeigten einen signifikant erhöhten eQFI in der Verlaufs-MFI-Untersuchung nach 3 Monaten (Tabelle 8). Die Signifikanz wurde hier als eine Abweichung um ± 20 % des initial erhobenen eQFI-Wertes festgelegt.

Verlaufs-MFI-Untersuchung	n = 35	100 %
Ohne signifikante Abweichung	26	74 %
Abweichung um – 20 %	5	14 %
Abweichung um + 20%	4	12 %

Tabelle 8: Verlaufs-MFI-Untersuchung nach 3 Monaten nach der ersten MFI-Untersuchung

4.4 5-Jahres Follow-Up Langzeitdaten

Es konnten von allen MFI-AMI-Patienten, die initial in die Studie eingeschlossen wurden, Follow-Up-Langzeitdaten erhoben werden.

4.4.1 Elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex (eQFI)

4.4.1.1 Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom eQFI

In der MFI-AMI-Patientengruppe mit einem eQFI $\geq 1,2$ verstarben 10,4 % der Patienten über einen 5-Jahres-Verlauf, wohingegen in der Vergleichsgruppe mit einem eQFI $< 1,2$ 4,2 % verstarben. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 30) für den 5-Jahres Verlauf zeigte einen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens zugunsten der MFI-AMI-Patienten mit einem eQFI $< 1,2$. Über den 5-Jahres-Verlauf sind somit signifikant mehr Patienten aus der Gruppe mit einem eQFI $\geq 1,2$ verstorben als in der Gruppe mit einem eQFI $< 1,2$ ($p = 0.03$).

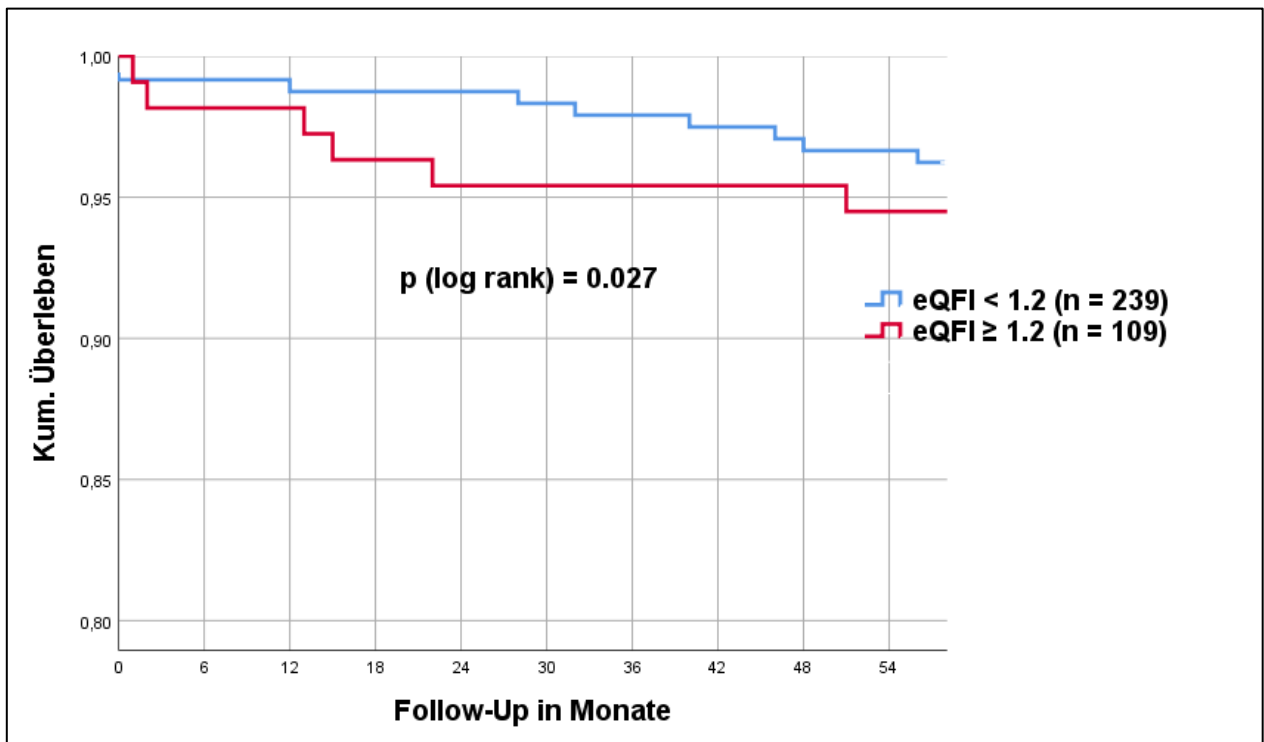


Abbildung 30: Gesamtsterblichkeit der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom eQFI: Vergleich eQFI $\geq 1,2$ versus eQFI $< 1,2$

4.4.1.2 Langzeitmortalität & MACCE bei MFI-AMI-Patienten im 5-Jahres Follow-Up

Die fünf-Jahres Follow-Up Langzeitdaten zeigten (Abb. 31), dass mehr als doppelt so viele MFI-AMI-Patienten aus der Gruppe mit dem eQFI $\geq 1,2$ im Vergleich zu MFI-AMI-Patienten mit eQFI $< 1,2$ verstarben ($p = 0.03$). Auch MACCE trat doppelt so häufig in der eQFI $\geq 1,2$ Gruppe wie in der Vergleichsgruppe mit eQFI $< 1,2$ auf.

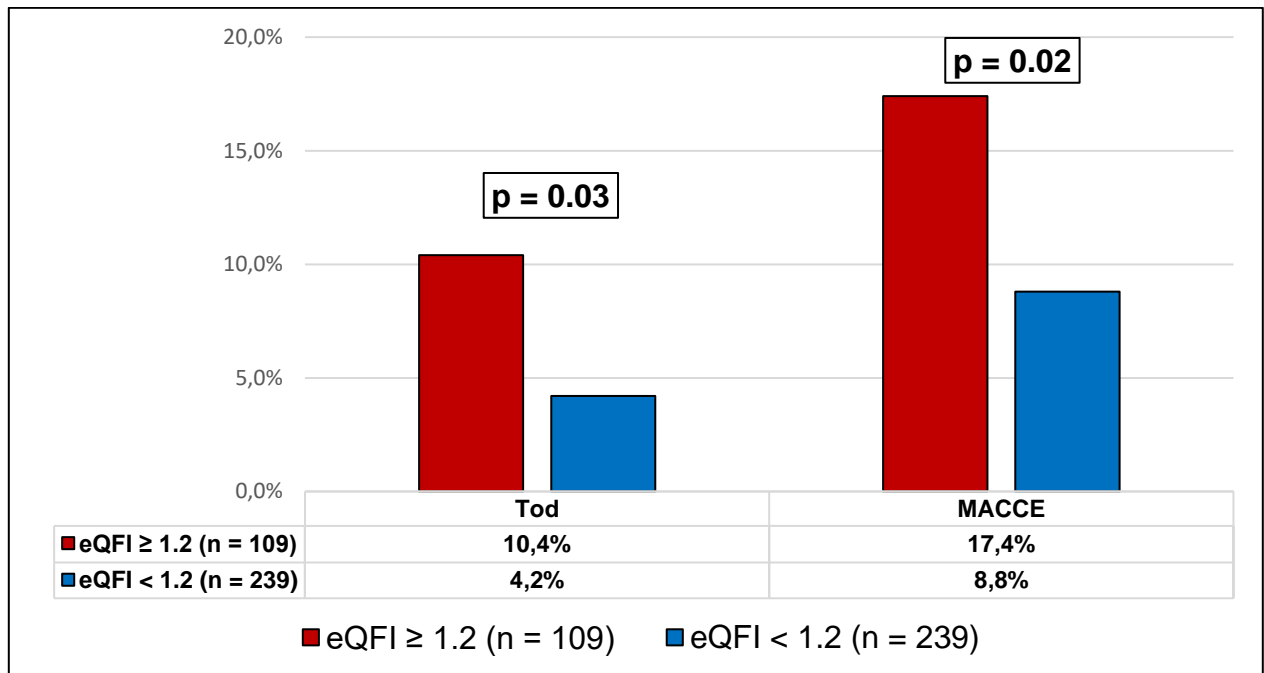


Abbildung 31: Langzeitmortalität & MACCE bei MFI-AMI-Patienten

Die Auswertung weiterer Endpunkte (Abb. 32, Tabelle 9) zeigte, dass im 5-Jahres-Beobachtungszeitraum numerisch mehr MFI-AMI-Patienten einen erneuten Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder eine Kammertachykardie erlitten. Aufgrund der insgesamt geringen Ereignis-Zahlen waren diese Unterschiede nicht signifikant.

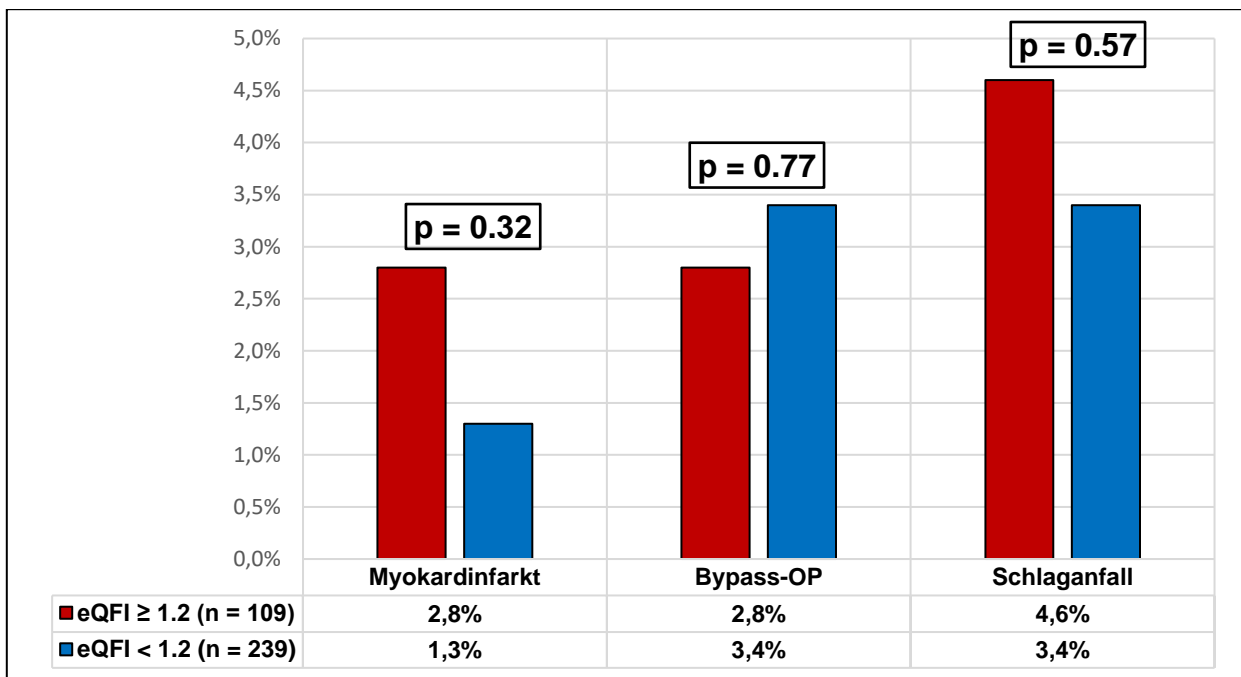


Abbildung 32: MACCE bei MFI-AMI-Patienten

Tabelle 9: Primäre Endpunkte

	eQFI ≥ 1.2 (n = 109)	eQFI < 1.2 (n = 239)	p-Wert
Tod	10 %	4.2 %	0.03
MACCE	17.4 %	8.8 %	0.02
Schlaganfall	4.6 %	3.3 %	0.57
Myokardinfarkt	2.8 %	1.3 %	0.32
CABG	2.8 %	3.3 %	0.77
PCI	2.8 %	2.5 %	0.89
VT	4.6 %	2.1 %	0.19
Kammerflimmern	0.9 %	1.7 %	0.59
Reanimation	0.9 %	1.3 %	0.79
Synkope	13.8 %	9.6 %	0.24
Kardiale Dekompensation	42 %	36 %	0.22

4.4.1.3 Langzeitmortalität und maligne Herzrhythmusstörungen (VT/FV) der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom eQFI

Über einen 5-Jahres-Beobachtungszeitraum zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen eQFI und dem kombinierten Endpunkt, zusammengesetzt aus Langzeitmortalität und maligne Herzrhythmusstörungen (VTs/ VF). MFI-AMI-Patienten mit $eQFI \geq 1,2$ hatten im 5 Jahres Follow-Up eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate und ein signifikant vermehrtes Auftreten von VTs / VF (Abb. 33, $p = 0.009$).

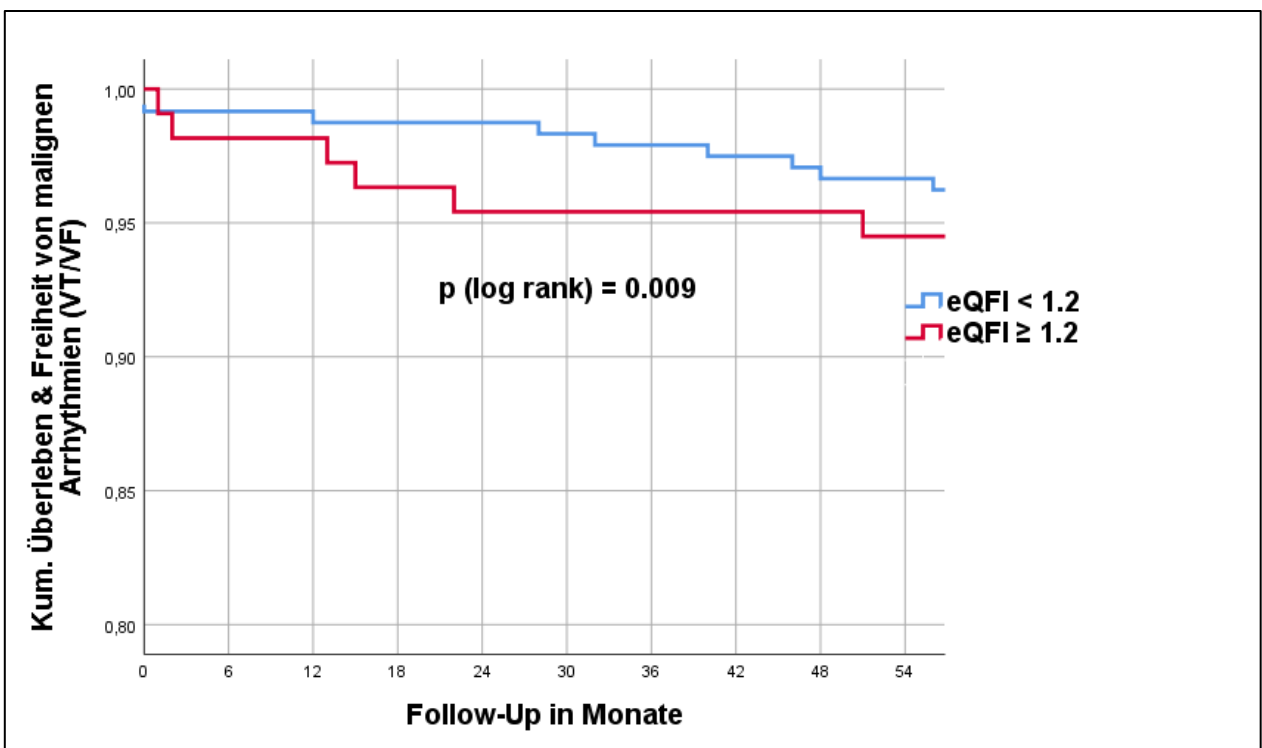


Abbildung 33: Kombiniertes Endpunkt: Langzeitmortalität und maligne Herzrhythmusstörungen (VTs / VF) bei MFI-AMI-Patienten über 5-Jahres-Verlauf

4.4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der MFI-AMI-Patienten

4.4.2.1 Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit von LVEF

Eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 % war bei MFI-AMI-Patienten im Trend mit einer erhöhten 5-Jahres-Mortalität grenzwertig assoziiert (Abb. 34, $p = 0.054$).

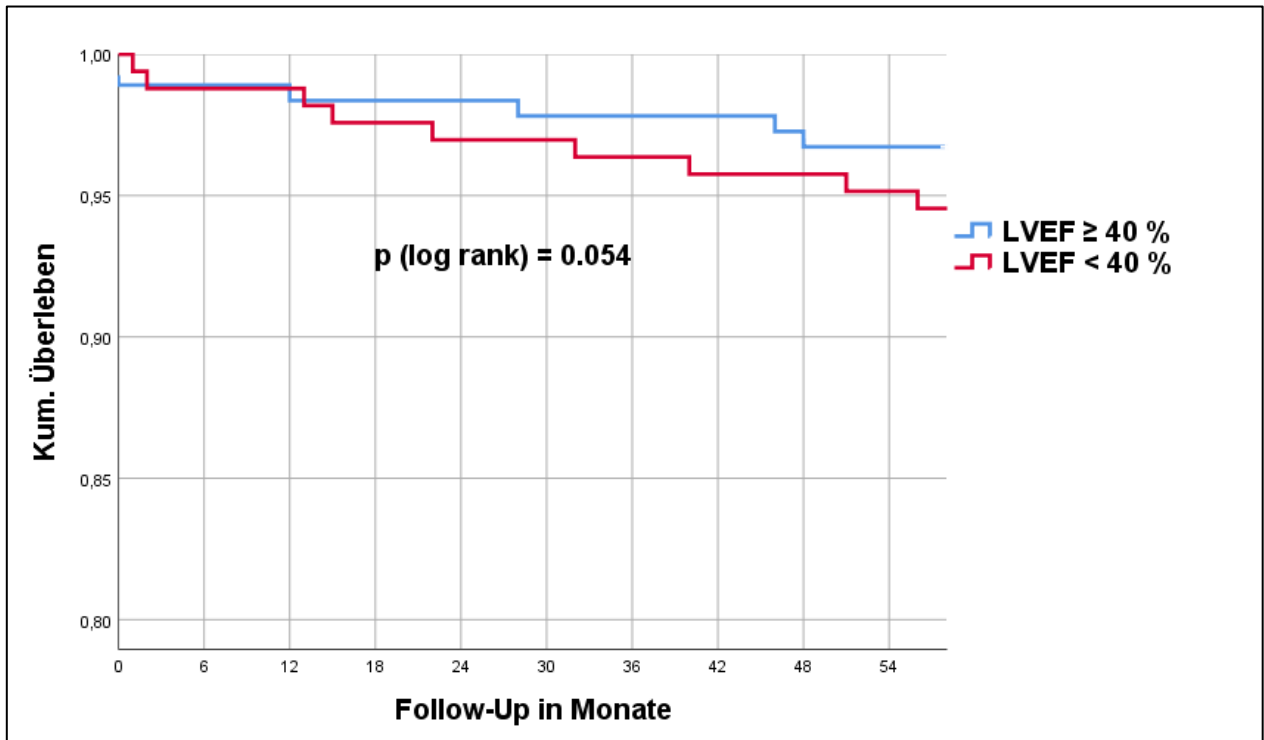


Abbildung 34: Gesamtsterblichkeit der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit von der LVEF

4.4.2.2 Langzeitmortalität und maligne Herzrhythmusstörungen (VT/FV) der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit von LVEF

Der kombinierte Endpunkt Langzeitmortalität und VTs / VF trat signifikant häufiger bei MFI-AMI-Patienten mit einer reduzierten LVEF < 40 % auf (Abb. 35, $p = 0.001$).

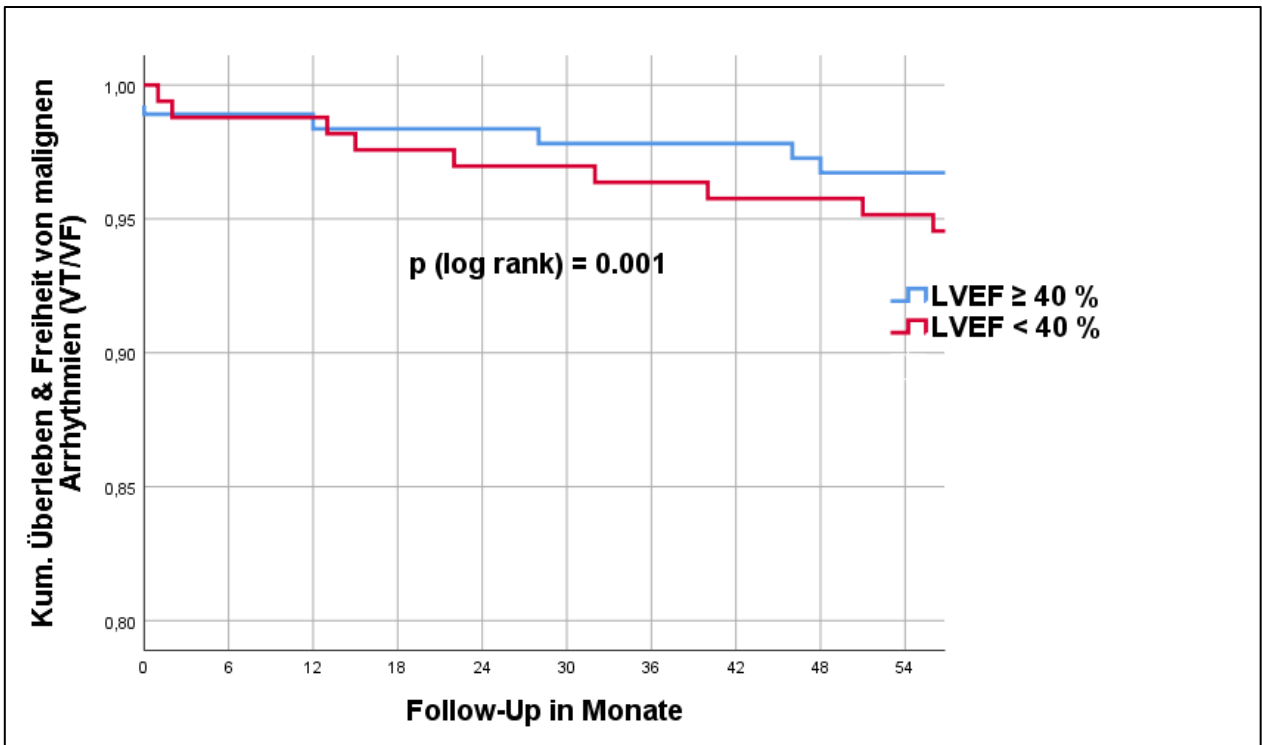


Abbildung 35: Kombiniertes Endpunkt: Langzeitmortalität und maligne Herzrhythmusstörungen (VTs/VF) in Abhängigkeit von der LVEF der MFI-AMI-Patienten

4.4.3 Subgruppenanalyse der MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF (< 40 %) in Abhängigkeit vom kombinierten Parameter: eQFI & LVEF

16 % der MFI-AMI-Patienten hatten einen eQFI < 1,2 und eine LVEF < 40 %. 31 % der MFI-AMI-Patienten hatten einen eQFI \geq 1,2 und eine LVEF < 40 %. Eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 36) zeigte für den 5-Jahres Verlauf keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens in dieser Subgruppe mit LVEF < 40 % nach AMI.

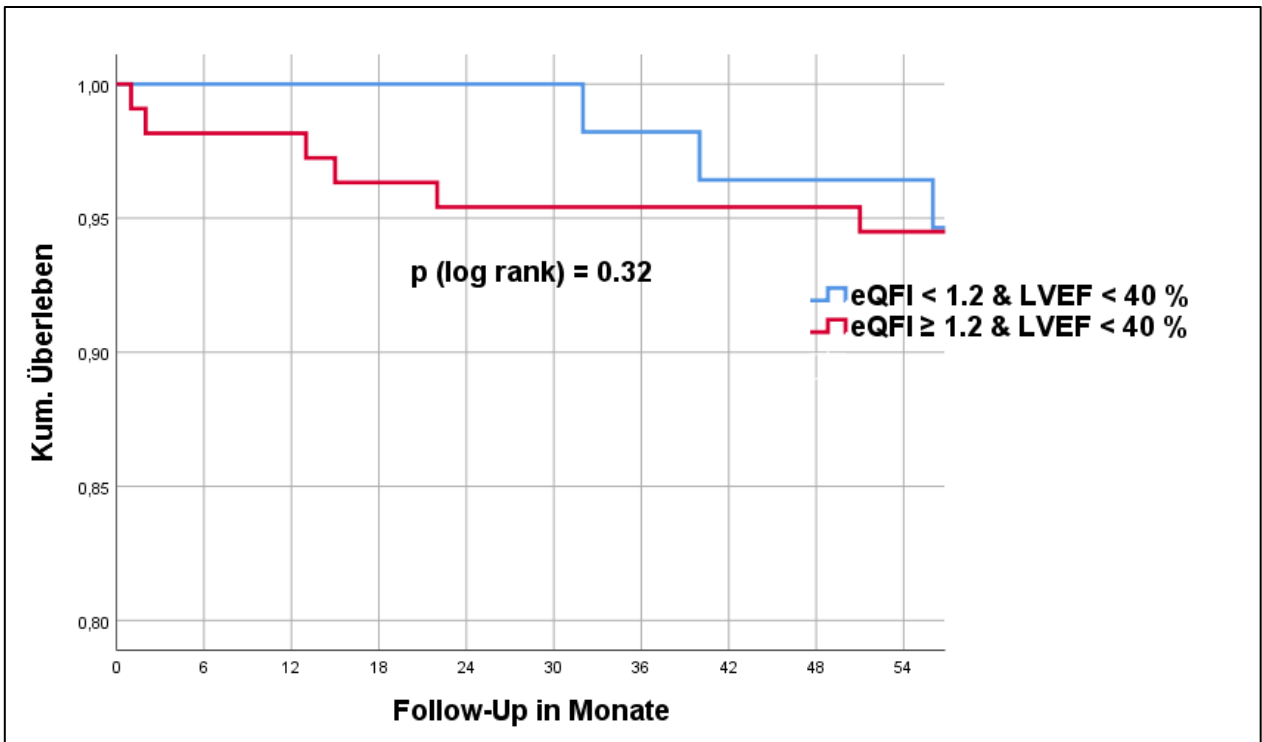


Abbildung 36: Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF in Abhängigkeit vom kombinierten Parameter eQFI & LVEF

Eine weitere Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 37) der MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des kombinierten Endpunktes: Langzeitmortalität & Freiheit von malignen Arrhythmien (VT/VF) in Abhängigkeit vom kombinierten Parameter eQFI & LVEF ($p = 0.65$).

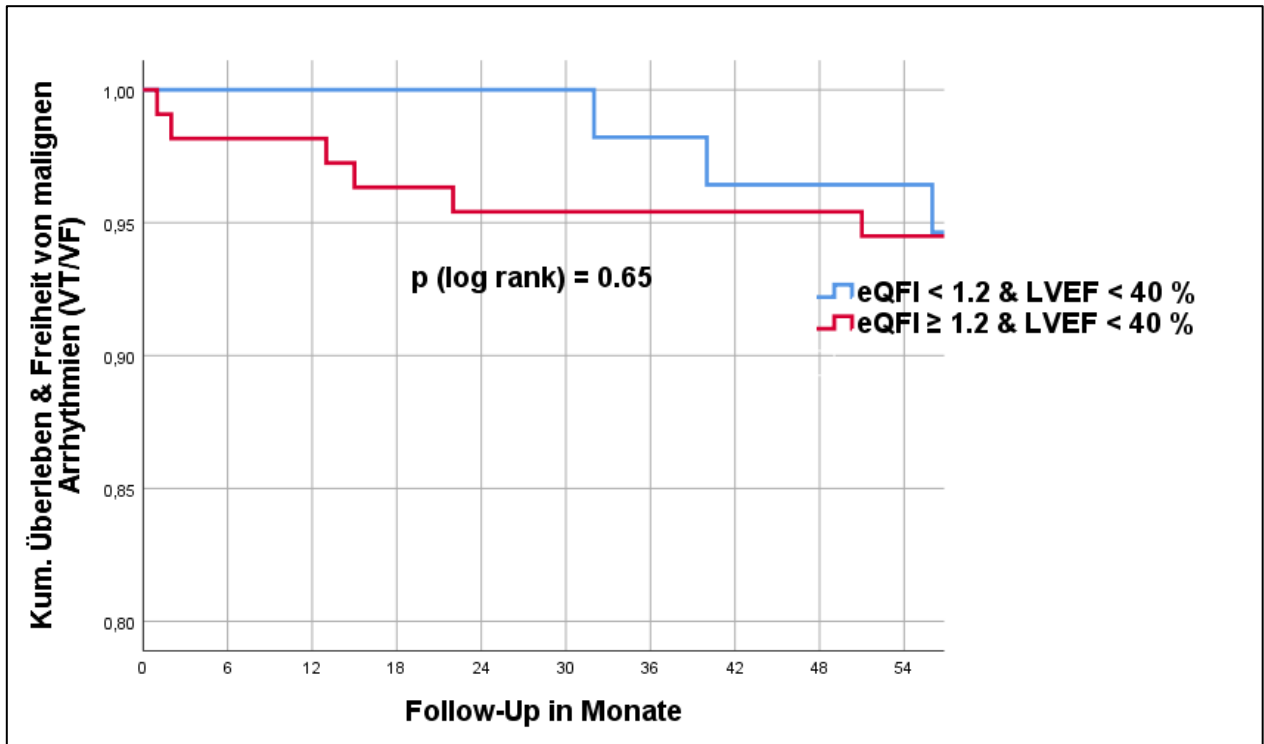


Abbildung 37: Langzeitmortalität & maligne Herzrhythmusstörungen (VT/VF) bei MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF < 40 %

Die Tabelle 10 veranschaulicht weitere Endpunkte der Subanalyse für MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF. MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF < 40 % & normalem eQFI < 1,2 hatten numerisch eine bessere Langzeitprognose als MFI-AMI-Patienten mit erhöhtem eQFI \geq 1,2 & reduzierter LVEF < 40 %. Die Unterschiede waren jedoch aufgrund der kleinen Zahlen nicht signifikant.

Tabelle 10: Subgruppenanalyse der MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF

	eQFI \geq 1.2 & LVEF < 40 % (n = 109)	eQFI < 1.2 & LVEF < 40 % (n = 56)	p-Wert
Tod	10 %	5.4 %	0.18
MACCE	17.4 %	10.8 %	0.09
Schlaganfall	4.6 %	3.6 %	0.76
Myokardinfarkt	2.8 %	1.8 %	0.70
CABG	2.8 %	1.8 %	0.70
PCI	2.8 %	3.6 %	0.78
VT	4.6 %	5.4 %	0.83
Kammerflimmern	0.9 %	3.6 %	0.23
Reanimation	0.9 %	1.8 %	0.63
Synkope	13.8 %	7.1 %	0.21
Kardiale Dekompensation	42 %	48 %	0.46

4.4.4 Vergleich eQFI mit anderen Risikomarkern: QRS-Breite und GRACE-Score

4.4.4.1 Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit von der QRS-Breite

Eine Analyse zur QRS-Breite aus dem Oberflächen-EKG bei MFI-AMI-Patienten (Abb. 38) zeigte einen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität in Abhängigkeit von der QRS-Breite. MFI-AMI-Patienten mit einer QRS-Breite > 120 ms (Links- oder Rechtsschenkelblockbild) hatten im 5-Jahres-Verlauf eine signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zu MFI-AMI-Patienten mit einer QRS-Breite von ≤ 120 ms ($p = 0.006$).

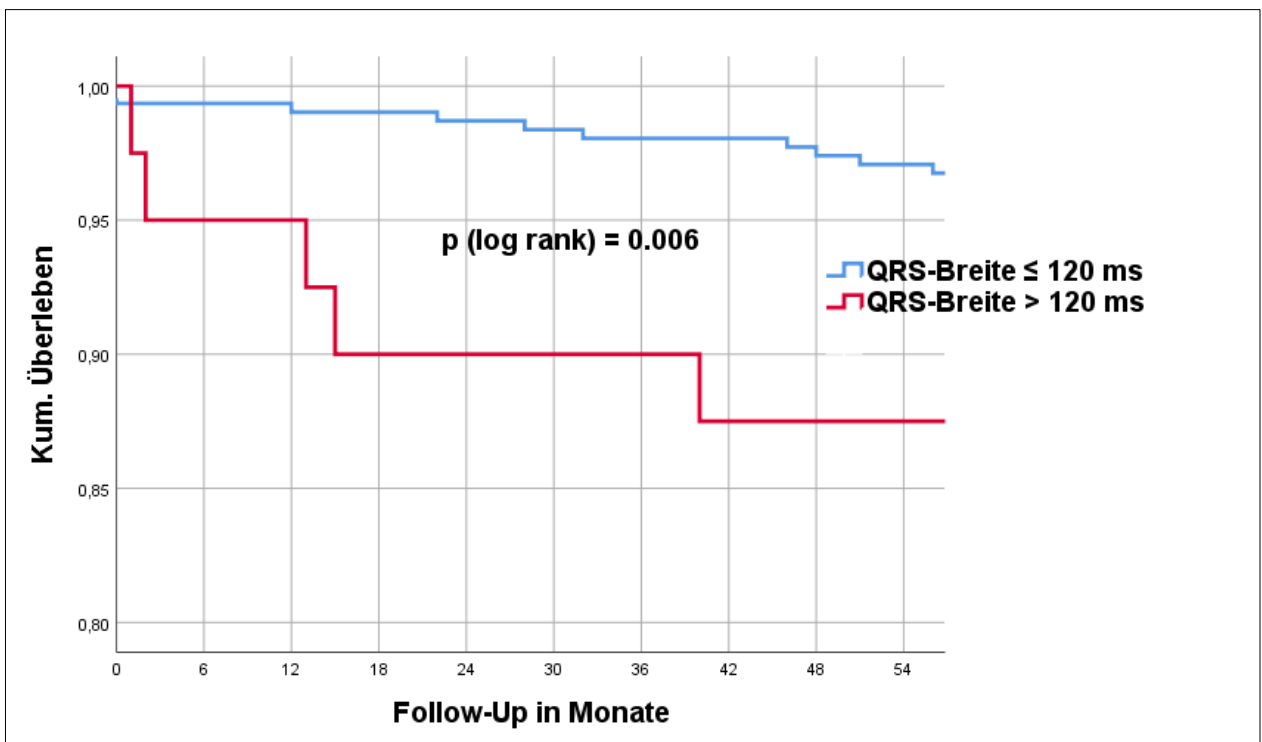


Abbildung 38: Gesamtsterblichkeit bei MFI-AMI-Patienten in Assoziation mit QRS-Breite

4.4.4.2 Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom GRACE-Score

Eine Analyse für den GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten (Abb. 39) zeigte keine signifikante Korrelation zwischen eQFI und GRACE-Score, wobei MFI-AMI-Patienten mit niedrigem Risiko nach GRACE-Score tendenziell eine geringere Mortalitätsrate über 5-Jahre Beobachtungszeitraum aufwiesen als MFI-AMI-Patienten mit mittlerem und hohem GRACE-Score (Abb. 39).

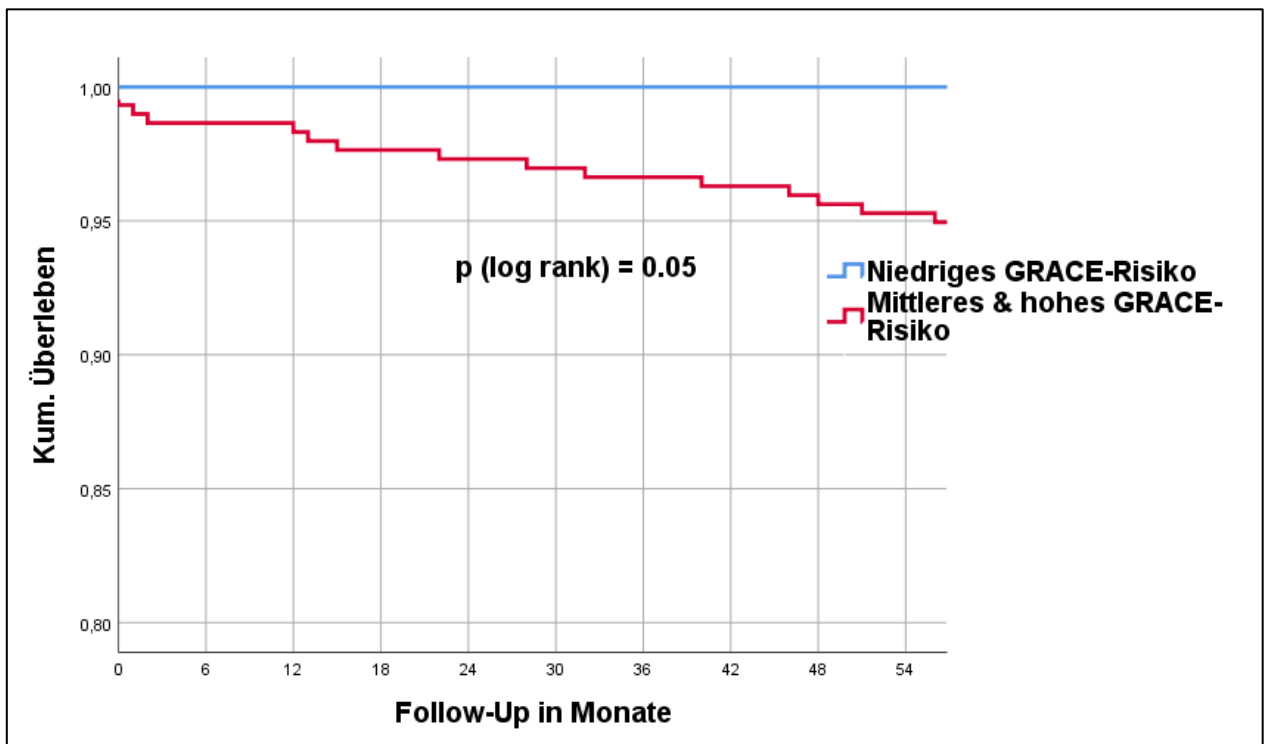


Abbildung 39: GRACE-Score der MFI-AMI-Patienten – Mortalität über 5-Jahre

4.4.4.3 Gesamtsterblichkeit der MFI-AMI-Patienten: eQFI versus GRACE-Score

Eine Analyse des eQFI versus GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten (Abb. 40) zeigte einen vergleichbaren Trend bezüglich der Gesamtmortalität bei eQFI und GRACE-Score über 5-Jahres-Verlauf. MFI-AMI-Patienten mit eQFI < 1,2 oder einem niedrigen GRACE-Score hatten im 5-Jahres Verlauf eine geringere Mortalität im Vergleich zu Patienten mit einem eQFI $\geq 1,2$ oder MFI-Patienten mit einem mittleren und hohen Risiko nach GRACE ($p = 0.03$).

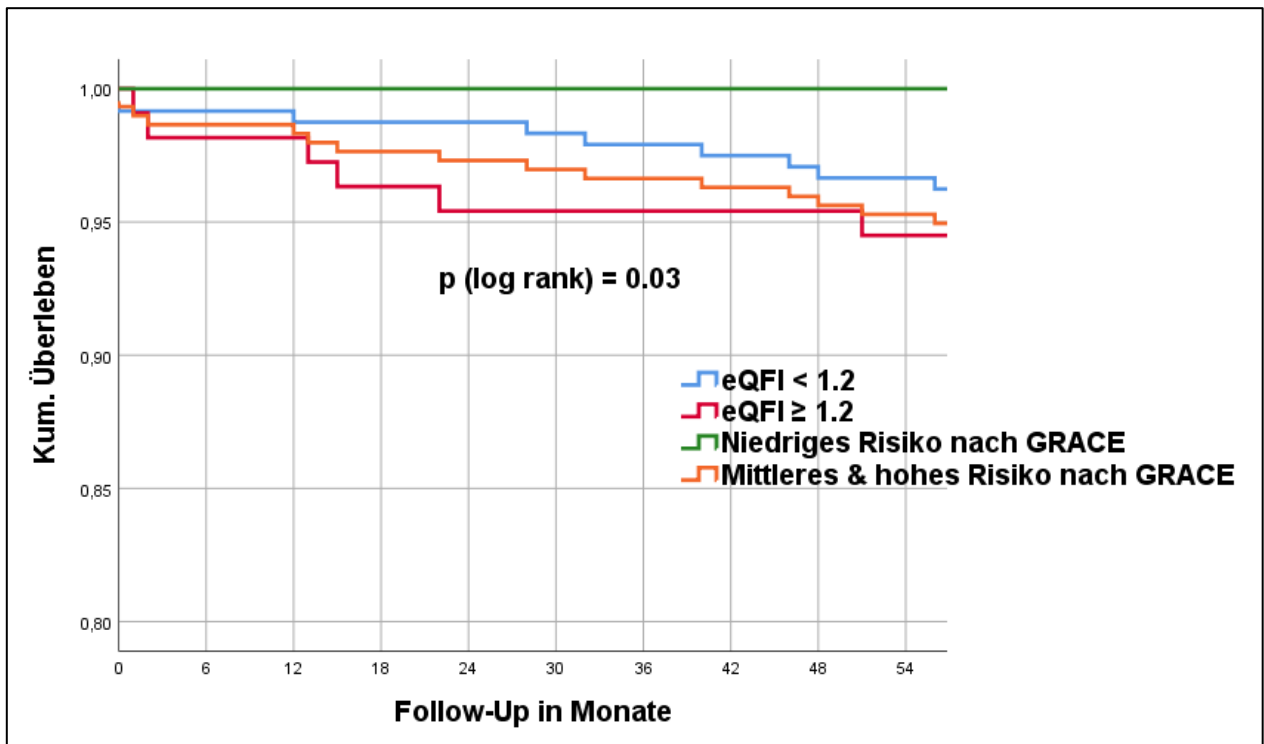


Abbildung 40: eQFI versus GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten über 5-Jahres-Verlauf

4.4.5 Testgenauigkeit für eQFI, LVEF, GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten – Langzeitmortalität über 5 Jahre

Bezüglich der Langzeitmortalität über 5-Jahre Beobachtungszeitraum zeigte eine Analyse der Testgenauigkeit des eQFI bei MFI-AMI-Patienten für den eQFI eine Sensitivität von 52.4 % und Spezifität von 70 % mit einem negativ prädiktiven Wert von 95.8 % und einem positiv prädiktiven Wert von 10.1 %, wohingegen eine Analyse der Testgenauigkeit für den GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 15.6 % mit einem negativ prädiktiven Wert von 100 % und einem positiv prädiktiven Wert von 7.1 % zeigte (Tabelle 11).

	Sensitivität	Spezifität	Negativ prädiktiver Wert	Positiv prädiktiver Wert
eQFI \geq 1.2	52.4 %	70 %	95.8 %	10.1 %
GRACE-Score mittleres & hohes Risiko	100 %	15.6 %	100 %	7.1 %

Tabelle 11: eQFI versus GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten – Langzeitmortalität über 5 Jahre

4.4.5.1 ROC-Kurve: eQFI – Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten über 5-Jahre

Eine ROC-Analyse für 5-Jahres-Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom eQFI zeigte eine AUC von 0.618 mit einer Signifikanz von $p = 0.07$ (Abb. 41).

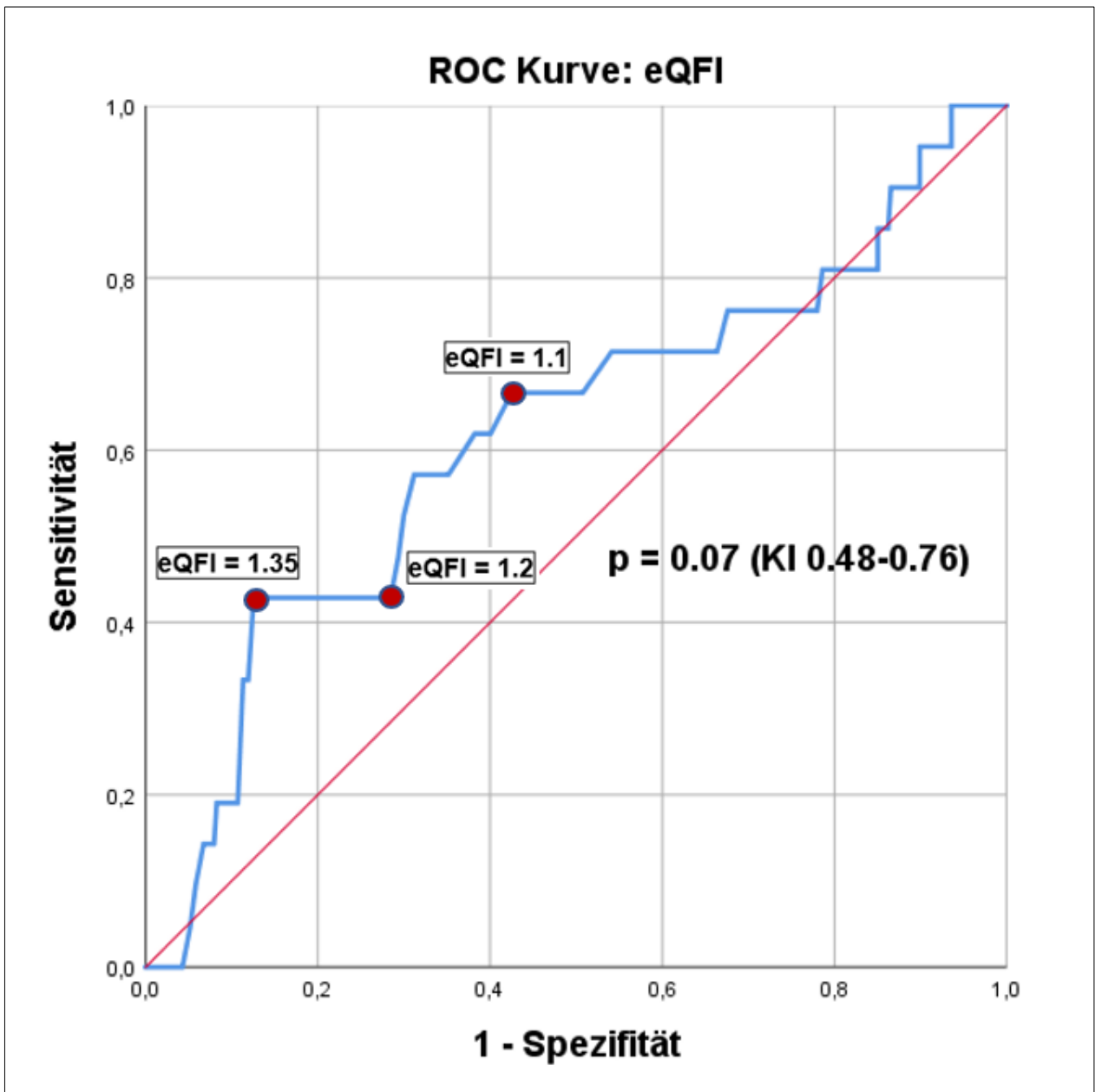


Abbildung 41: ROC-Kurve: eQFI (AUC 0.618, $p = 0.07$)

4.4.5.2 ROC Kurve: LVEF - Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten über 5-Jahre

Eine ROC-Analyse für 5-Jahres-Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit von LVEF zeigte eine AUC von 0.653 mit einer Signifikanz von $p = 0.02$ (Abb. 42).

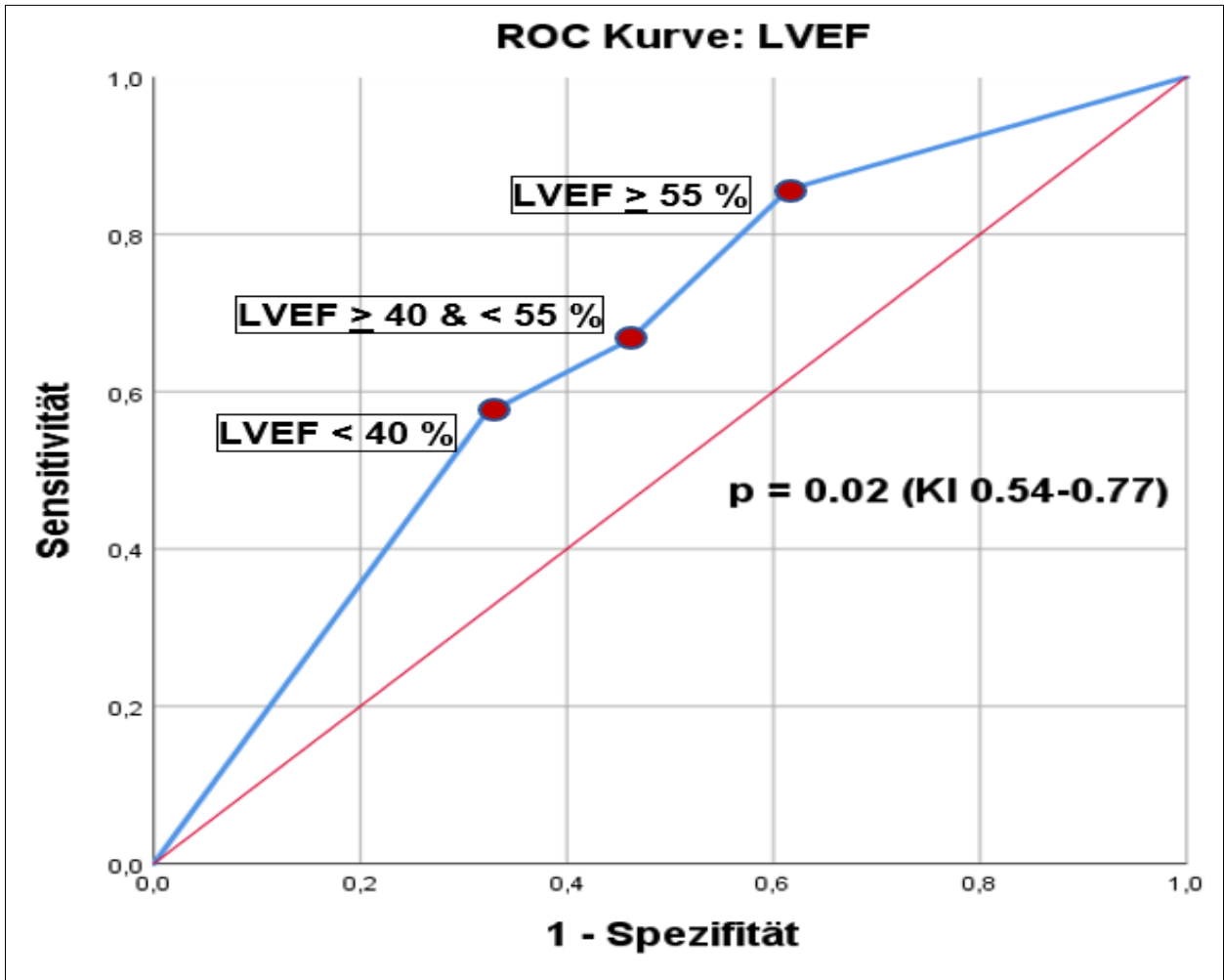


Abbildung 42: ROC Kurve: LVEF (AUC 0.653, $p = 0.02$)

4.4.5.3 ROC Kurve: GRACE-Score - Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten über 5-Jahre

Eine ROC-Analyse für 5-Jahres-Langzeitmortalität der MFI-AMI-Patienten in Abhängigkeit vom GRACE-Score zeigte eine AUC von 0.708 mit einer Signifikanz von $p = 0.001$ (Abb. 43).

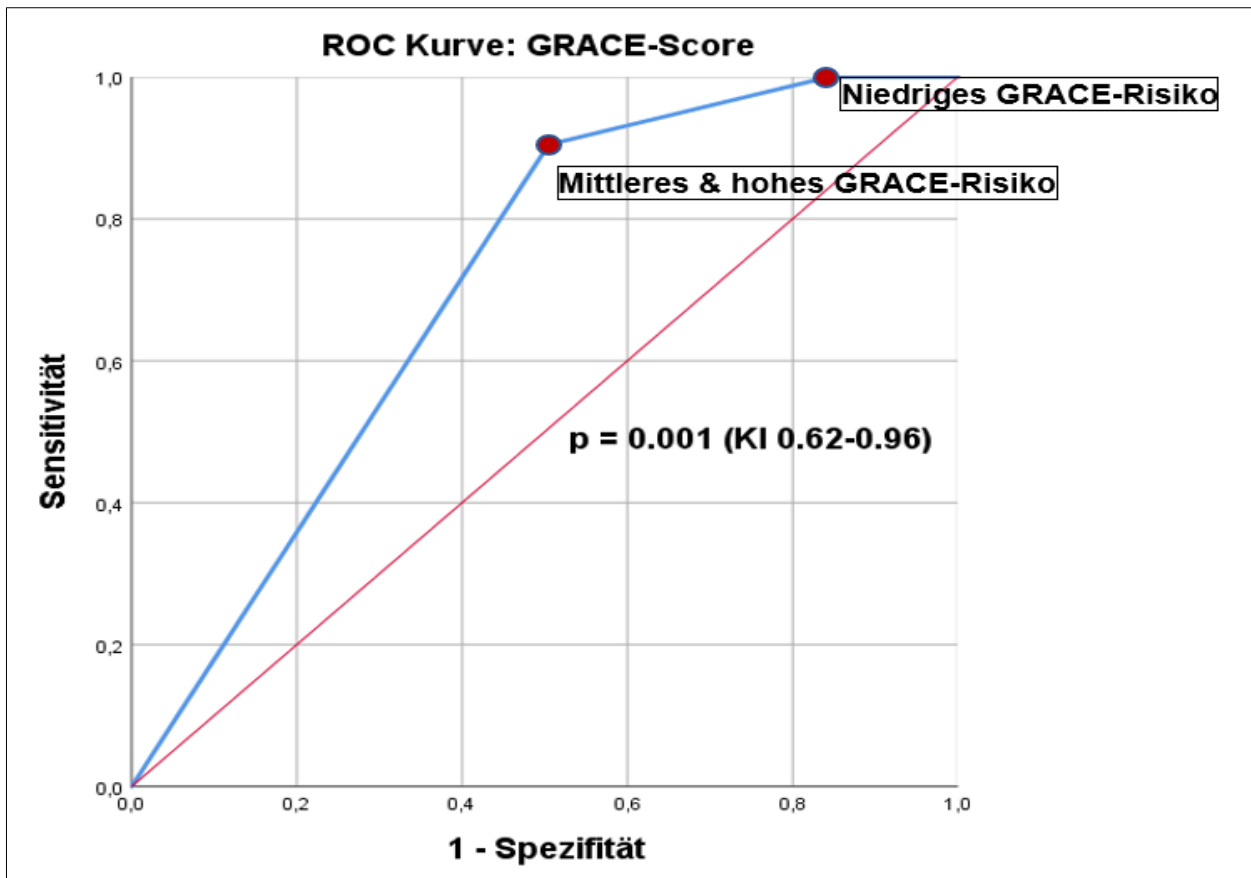


Abbildung 43: ROC Kurve: GRACE-Score (AUC 0.708, $p = 0.001$)

4.4.6 Unabhängige Prädiktoren für erhöhten eQFI, Langzeitmortalität und maligne Herzrhythmusstörungen

Das Alter > 70 Jahre ($p = 0.018$, HR 0.56, KI 0.34-0.90) und eine QRS-Breite > 120 ms im Ruhe-Oberflächen-EKG ($p = <0.001$, HR .018, KI 0.09 - 0.34) stellten sich in logistischen Regressionsanalysen als unabhängige Prädiktoren für einen erhöhten eQFI $\geq 1,2$ dar.

Nach multiplen logistischen Regressionsanalysen zeigte sich nach Adjustierung für den in den ESC-Leitlinien für die Risikostratifizierung implementierten Parameter LVEF (< 40 % und ≥ 40 %) ein erhöhter eQFI $\geq 1,2$ als kein unabhängiger Parameter für die Langzeitmortalität ($p = 0.31$, HR 1.98, KI 0.53-7.42) und für den kombinierten Endpunkt: Langzeitmortalität & Abwesenheit von malignen Arrhythmien ($p = 0.82$, HR 1.1, KI 0.45-2.75) bei MFI-AMI-Patienten.

In der vorliegenden Studie zeigte eine Analyse der LVEF zwar den Trend, dass MFI-AMI-Patienten mit einer mittelschwer und schwer reduzierten LVEF eine erhöhte Mortalitätsrate über 5-Jahre-Beobachtungszeitraum hatten, aber sie war kein eigenständiger unabhängiger Prädiktor für das Langzeitüberleben bei MFI-AMI-Patienten ($p = 0.054$).

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde der prognostische Nutzen des MFI im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes untersucht. Insgesamt hatten 31% der Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt einen erhöhten eQFI $\geq 1,2$. Unabhängige Prädiktoren für einen erhöhten eQFI waren das Alter > 70 Jahre und eine QRS-Breite > 120 ms. Patienten mit einem erhöhten eQFI nach akutem Myokardinfarkt wiesen eine erhöhte 5-Jahres Mortalität im Vergleich zu Patienten mit normalem eQFI auf. Neben der erhöhten Langzeitmortalität war ein erhöhter eQFI ebenfalls mit einer erhöhten MACCE-Rate und Rate an malignen Herzrhythmusstörungen (VTs / VF) assoziiert. In einer multivariaten Analyse bei allen Patienten mit AMI war der erhöhte eQFI im Vergleich zu einer LVEF < 40 % kein unabhängiger Risikostratifikator für eine schlechtere Prognose. Innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einer LVEF < 40 % nach AMI identifizierte ein erhöhter eQFI eine Gruppe von Patienten, die tendenziell eine ungünstigere Prognose aufwiesen. Möglicherweise könnte der eQFI einen Nutzen bei der Risikostratifikation von Patienten mit einer LVEF < 40 % nach akutem Myokardinfarkt liefern. Hierzu sind weitere Studien notwendig.

5.1 Aktuelle Risikostratifikation nach akutem Myokardinfarkt

Um den plötzlichen Herztod vorzubeugen, sollte bei allen AMI-Patienten eine Risikostratifikation durchgeführt werden. Der plötzliche Herztod (SCD – sudden cardiac death) ist ein unerwartet auftretendes, atraumatisches, kardiales Ereignis mit natürlicher Todesfolge innerhalb einer Stunde nach Beginn der Beschwerdesymptomatik beim beobachteten Kreislaufstillstand. Beim unbeobachteten Kreislaufstillstand tritt der Todeszeitpunkt innerhalb von 24 Stunden nach Beschwerdebeginn ein. Am plötzlichen Herztod versterben jährlich ca. 300.000 – 400.000 Menschen in den Vereinigten Staaten von Amerika. Ca. 15 % aller Todesursachen in westlichen Ländern sind dem plötzlichen Herztod geschuldet (12). In Deutschland geht man von etwa 65.000 Fällen pro Jahr aus (125). Der plötzliche Herztod hat vielfältige potenzielle Ursachen: die häufigste jedoch ist die ischämische Kardiomyopathie mit Folge von malignen Herzrhythmusstörungen, wie Kammertachykardien oder Kammerflimmern (12). Kammerflimmern als Folge eines akuten Myokardinfarktes (AMI) ist die führende Ursache des plötzlichen Herztodes (123) und tritt in ca. 10 % der Fälle innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn auf (124). Die 1-Jahres-Mortalität nach einem akuten ST-Hebungs-Myokardinfarkt beträgt etwa 10 % (9-11). Die 30-Tage-Mortalität beträgt bei STEMI-Patienten etwa 7 % (9). Zur Risikostratifikation hatten Parameter der autonomen kardialen Aktivität wie Barorezeptorreflex, Herzfrequenzvariabilität oder Herzfrequenz-turbulenz (HRT - heart rate turbulence) in früheren Untersuchungen bereits erfolgsversprechende Ergebnisse gezeigt (58, 60-63). Im Klinikalltag hatte sich keiner der oben beschriebenen Parameter als spezieller Prädiktor für den plötzlichen Herztod bei AMI-Patienten durchsetzen können (64, 126-133). Daher ist eine ständige Re-Evaluation dieser und weiterer Prädiktoren essenziell (64). Aktuell ist neben der Reperfusionstherapie und optimierten Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren die LVEF der einzige Parameter zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten (58, 59). Die LVEF hat eine große prognostische Relevanz. Je geringer die LVEF, umso ungünstiger ist die Prognose (134). Bei AMI-Patienten mit einer persistierend (> 40 Tage) reduzierten LVEF < 35 % und optimierter medikamentöser Herzinsuffizienz-Therapie wird entsprechend den aktuellen Leitlinien die primärprophylaktische ICD-Implantation empfohlen, um dem plötzlichen Herztod vorzubeugen (58). Zwei große multizentrische Studien, die MADIT-Studie (58, 113) und

die MUSTT-Studie (135) haben den primärprophylaktischen Nutzen mit Reduktion der Mortalitätsrate bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, dokumentierter stattgehabter nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardie und Induzierbarkeit einer ventrikulären Tachykardie im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen aufzeigen können. Ähnliche Empfehlungen für die Implantation eines ICDs gehen auch aus der `Canadian Implantable Defibrillator Study` (136) und aus der `Cardiac Arrest Study Hamburg` (137) hervor. Der häufigste Grund des plötzlichen Todes ist kardialer Genese und die häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes sind Herzrhythmusstörungen auf Basis von strukturellen Herzerkrankungen oder primär elektrischen Abnormalitäten (12). ICDs reduzieren die Mortalität bei AMI-Patienten mit einer persistierend reduzierten LVEF, wenn diese > 40 Tage nach einem akuten Myokardinfarkt implantiert werden (58, 113, 135). Im Durchschnitt erhielten die Patienten dieser randomisierten Studien einen ICD > 2 Jahre nach einem Myokardinfarkt (58, 113). Zwei große randomisierte Studien, die IRIS - (Immediate Risk Stratification Improves Survival Trial) (28) und die DINAMIT-Studie (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) (138) konnten den Nutzen einer frühen primärprophylaktischen ICD-Implantation bei AMI-Patienten innerhalb der ersten 90 Tage nach einem akuten Myokardinfarkt nicht belegen. Die VEST-Studie (139) untersuchte ebenfalls Patienten mit reduzierter LVEF nach akutem Myokardinfarkt. Das Tragen einer Life-Vest konnte den primären Endpunkt des plötzlichen Herztodes zwar nicht senken, aber dafür war die Life-Vest-Therapie mit einer Reduktion der Gesamtmortalität innerhalb der ersten 90 Tage nach akutem Myokardinfarkt assoziiert (139). Die Studie war limitiert durch die reduzierte Tragezeit der Life-Vest sowie einer hohen Rate an Studienpatienten, bei denen es keine Follow-Up Daten gab (139). Dennoch zeigte der tragbare Kardioverter-Defibrillator einen gewissen Nutzen bei ausgewählten Hochrisiko-AMI-Patienten. In Registern zur Life-Vest liegt die Rate an terminierten malignen ventrikulären Tachyarrhythmien bei ca. 2-4 % bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und reduzierter LVEF (140, 141). Die Life-Vest wird daher zur Überbrückung der in den Leitlinien empfohlenen ersten 40-90 Tag nach einem akuten Myokardinfarkt verwendet, in denen trotz stark reduzierter LVEF keine primärprophylaktische ICD-Indikation besteht (139, 142, 143). In dieser vulnerablen Phase der ersten 90 Tage nach einem akuten Myokardinfarkt liegt die Gesamt-Mortalitätsrate bei etwa 4,9 % trotz optimierter medikamentöser und

Revaskularisationstherapie (139). Etwa 56 % aller AMI-Patienten mit einem plötzlichen Herztod haben eine arrhythmogene Todesursache (144, 145). Aufgrund der hohen Mortalität in den ersten 90 Tagen ist es wichtig, diese Patienten zu identifizieren.

Der einzige Risikostratifikator im klinischen Alltag ist die LVEF. Sie zeigt jedoch Schwächen im klinischen Alltag. Die LVEF ist ein zwar ein einfach zu bestimmender Parameter, unterliegt jedoch Schwankungen im Krankheitsverlauf und kann sich spontan oder durch medikamentöse Therapien verändern. Studien haben gezeigt, dass sich die LVEF bei 50 % der AMI-Patienten durch optimierte medikamentöse Herzinsuffizienz- und Revaskularisationstherapie innerhalb der ersten 3 Monate nach einem akuten Myokardinfarkt teilweise oder komplett wieder erholt (146-149). Bei etwa 50 % der Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie verbessert sich die LVEF um etwa 10 % unter optimierter leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie (150-152). Zusätzlich ist die Bestimmung der LVEF abhängig vom Untersucher und von der Methodik der Erhebung dieses Parameters. Sie kann in Abhängigkeit von der Erhebungsmethode wie z.B. der Echokardiographie, Cardio-MRT, LV-Angiographie oder Myokardszintigraphie in erheblichem Ausmaß schwanken. Die prognostische Wertigkeit der LVEF zur Selektion von ICD-Patienten ist ebenfalls eingeschränkt: zwei Drittel der Patienten, die aufgrund einer EF < 35 % einen ICD erhalten, haben nach 10 Jahren keine ICD-Therapie erhalten. Stattdessen erleiden etwa ¼ der Patienten mehr Komplikationen durch den ICD, als davon zu profitieren (153). Komplikationen, wie ICD-Device-Infektionen, Sondendefekte, inadäquate Schocks treten bei bis zu 50 % der ICD-Patienten auf. Somit ist es von großer Relevanz, zusätzlich zur LVEF nach weiteren Parametern zur Risikostratifikation bei AMI-Patienten zu suchen, die diese Hochrisiko-Gruppe genauer identifizieren können, um z.B. gezielt ICDs zur Vorbeugung des plötzlichen Herztodes zu implantieren und u.a. ICD-assoziierten Komplikationen vorzubeugen.

5.2 Elektromagnetischer QRS-Fragmentationsindex

5.2.1 eQFI beim akuten Myokardinfarkt

Der Anteil an Patienten mit einem erhöhten eQFI $\geq 1,2$ nach AMI betrug 31 %. Das Alter > 70 Jahre und eine QRS-Breite > 120 ms stellten unabhängige Parameter für einen erhöhten eQFI dar. 29 % der Gesamt MFI-AMI-Patienten waren > 70 Jahre alt und 11 % der Gesamt MFI-AMI-Patienten hatten eine QRS-Breite > 120 ms. Die Daten der vorliegenden Arbeit korrelieren hinsichtlich der Abhängigkeit des eQFI vom Alter und der QRS-Breite mit den Daten von Korhonen et al (17). Diese zeigten auch, dass ein steigendes Alter einen unabhängigen Prädiktor für die QRS-Breite im Magnetfeld-EKG und somit für den eQFI darstellt (17). MFI-AMI-Patienten mit einem erhöhten eQFI $\geq 1,2$ hatten insgesamt deutlich mehr Begleiterkrankungen. MFI-AMI-Patienten mit einem erhöhten eQFI $\geq 1,2$ hatten in der Vorgeschichte mehr Schlaganfälle, öfter einen akuten Myokardinfarkt, mehr Aorto-Koronare-Bypässe, öfter eine VT und deutlich mehr Synkopen als MFI-AMI-Patienten mit einem normalen eQFI $< 1,2$. Auch die Frequenz der kardialen Dekompensationen war bei MFI-AMI-Patienten mit einem pathologisch erhöhten eQFI $\geq 1,2$ höher als bei MFI-AMI-Patienten mit einem normalen eQFI $< 1,2$. Ein erhöhter eQFI $\geq 1,2$ identifizierte somit die kränkeren MFI-AMI-Patienten. Alle MFI-AMI-Patienten mit einem erhöhten eQFI $\geq 1,2$ hatten eine LVEF ≤ 30 %. Der eQFI korrelierte somit sehr stark mit der LVEF. Um den potenziellen Zusatznutzen des eQFI zu ermitteln, führten wir eine Subanalyse der MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF < 40 % und normalen eQFI $< 1,2$ durch. Innerhalb der MFI-AMI-Patienten mit einem normalen eQFI $< 1,2$ hatten 3 % der MFI-AMI-Patienten eine LVEF ≤ 30 % und 20 % der MFI-AMI-Patienten eine LVEF zwischen 30 % und 40 %. Somit hatte ca. jeder vierte MFI-AMI-Patient mit reduzierter LVEF < 40 % einen normalen eQFI $< 1,2$. Der eQFI zeigte sich nicht signifikant unterschiedlich bei MFI-AMI-Patienten mit einem STEMI und NSTEMI.

5.2.2 eQFI zur Risikostratifikation des Langzeitverlaufs nach akutem Myokardinfarkt

Die Auswertung dieser wissenschaftlichen Arbeit zeigte, dass ein erhöhter eQFI $\geq 1,2$ mit einer erhöhten Langzeitmortalität- und einem erhöhten Auftreten von MACCE, sowie einer erhöhten Inzidenz von malignen Kammerarrhythmien (VTs / VF) assoziiert war. Nach Adjustierung des eQFI mit der LVEF stellte sich der eQFI nicht als unabhängiger Prädiktor für die Langzeitmortalität und dem Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen wie VTs und VF dar. Alle MFI-AMI-Patienten mit einem pathologisch erhöhten eQFI $\geq 1,2$ hatten eine schwer reduzierte LVEF $\leq 30\%$. In einer Subgruppenanalyse der MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF $< 40\%$ und pathologisch erhöhtem eQFI $\geq 1,2$ zeigte sich im Langzeit-Follow-Up über 5 Jahren eine doppelte Mortalitäts- und MACCE-Rate im Vergleich zu MFI-AMI-Patienten mit normalen eQFI $< 1,2$ und reduzierter LVEF $< 40\%$. Hiermit wäre eine nähere Differenzierung und Selektion der Hochrisiko-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF möglich. AMI-Patienten mit reduzierter LVEF und normalem eQFI $< 1,2$ würden eine Niedrig-Risiko-Subgruppe unter allen AMI-Patienten mit reduzierter LVEF $\leq 40\%$ darstellen. Der eQFI könnte daher dazu dienen, unter den Patienten mit einer LVEF $< 40\%$ diejenigen herauszufiltern, die ein hohes Mortalitätsrisiko aufweisen. Diese Patienten könnten dann zur Überbrückung der ersten 40-90 Tage nach einem akuten Myokardinfarkt mit einer Life-Vest versorgt werden. Vorteile des eQFI gegenüber der LVEF stellen die Reproduzierbarkeit, Objektivierbarkeit und Untersucherunabhängigkeit zur Erhebung des Parameters dar. Wiederholte MFI-Untersuchungen in kurzen Abständen bei denselben AMI-Patienten ergaben reproduzierbare Werte. In Verlaufs-MFI-Untersuchungen bei AMI-Patienten nach drei Monaten nach der ersten MFI-Messung zeigte sich bei $\frac{3}{4}$ der MFI-AMI-Patienten ein ähnlicher Wert wie bei der ersten MFI-Messung. Jedoch wurde nur bei einem kleinen Teil ($< 10\%$) der MFI-AMI-Patienten eine Verlaufs-MFI-Untersuchung nach 3 Monaten durchgeführt. Ob der eQFI einen stabilen Parameter auch in Follow-Ups darstellt, müsste mittels weiterer Untersuchungen evaluiert werden.

5.2.3 Vergleich des MFI mit der QRS-Komplex-Breite zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten

Das hochauflösende, standardisierte Magnetfeld-EKG mit seinen 52 Ableitungen und der daraus, mithilfe einer Software errechnete elektromagnetische eQFI korrelierte signifikant mit dem Alter (> 70 Jahre) und mit der QRS-Breite im 12-Kanal-EKG. Das Alter (> 70 Jahre) stellte einen unabhängigen Prädiktor für die Langzeitmortalität über 5 Jahre bei MFI-AMI-Patienten dar. Mit steigendem Alter nimmt die Mortalität jedoch nicht nur bei AMI-Patienten, sondern bei allen Menschen auf natürliche Weise zu. Dieser natürliche Verlauf der Überlebenskurven spiegelte sich auch in dieser wissenschaftlichen Arbeit wider. Eine QRS-Breite > 120 ms ging signifikant mit einem erhöhten eQFI einher. Eine verlängerte QRS-Komplex-Breite im 12-Kanal-EKG ist eine einfache physiologische Messung der intraventrikulären Erregungsleitungsverzögerung oder eines Schenkelblocks und ist mit einem schlechteren klinischen Outcome bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz assoziiert (154, 155). Die QRS-Breite wird als wertvoller prognostischer Teilparameter in vielen klinisch etablierten Risiko-Scores bei AMI-Patienten eingesetzt. Frühe experimentelle Tierstudien konnten bereits zeigen, dass eine induzierte Myokardischämie eine Verlängerung der ventrikulären Depolarisation mit QRS-Komplex-Veränderungen im EKG verursachte (156-158). Auch bei Menschen wurde während einer kardialen Stresstestung oder während einer Ballon-Angioplastie sowohl eine Verlängerung der QRS-Breite als auch des QTc-Intervalls beobachtet (159, 160). Sowohl eine verlängerte QRS-Breite als auch eine verlängerte QTc-Zeit haben in früheren Untersuchungen einen prognostischen Nutzen zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten aufzeigen können (63, 161-164). Die QRS-Breite sowohl im Ruhe-EKG als auch im Magnetfeld-EKG korreliert signifikant mit der Gesamtmortalität und mit dem Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen wie VTs und VF bei AMI-Patienten (17). Die Auswertung dieser wissenschaftlichen Arbeit konnte ebenfalls den prognostischen Nutzen der QRS-Breite bei MFI-AMI-Patienten zur Risikostratifizierung bestätigen. Eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der QRS-Breite bei MFI-AMI-Patienten zeigte, dass MFI-AMI-Patienten mit einer QRS-Breite > 120 ms nach einem akuten Myokardinfarkt über einen 5-Jahres Verlauf eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate hatten als Patienten mit einer QRS-Breite ≤ 120 ms. Sie hatten auch eine signifikant erhöhte Rate an malignen Herzrhythmusstörungen wie VTs und VF. Eine logistische

Regressionsanalyse nach Adjustierung für den in den ESC-Leitlinien für die Risikostratifizierung implementierten Parameter LVEF ($< 40\%$ und $\geq 40\%$) zeigte, dass die QRS-Breite keinen unabhängigen Parameter für die Langzeitmortalität bei MFI-AMI-Patienten darstellte ($p = 0.052$, HR 2.8, KI 0.99-8.04). Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen aus der Arbeit von (165). Somit kann in Zusammenschau der oben erwähnten Analysen die QRS-Breite den Trend einer erhöhten Mortalität bei AMI-Patienten aufweisen. Sie ist jedoch, den aktuellen Daten zufolge, kein eigenständiger unabhängiger Parameter für die Langzeitmortalität bei AMI-Patienten.

5.2.4 Vergleich des MFI mit dem GRACE-Score

Risiko-Scores können bei der Entscheidungsfindung zum optimierten Therapieregime und zur Risikostratifizierung bei Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt beitragen. Basierend auf die Wichtigkeit der Suche nach geeigneten Parametern für die Risikostratifizierung bei AMI-Patienten wurden bereits in der Vergangenheit viele Risiko-Scores (Abb. 44) entwickelt.

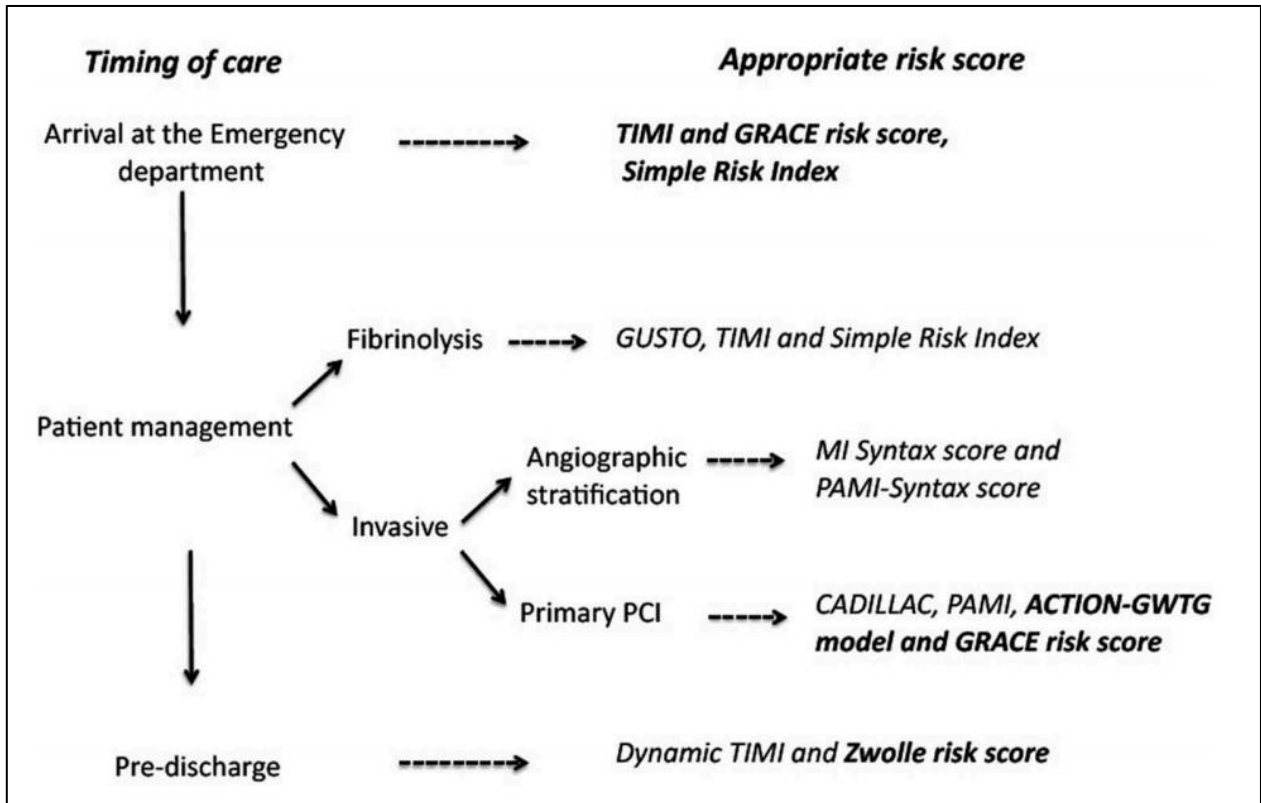


Abbildung 44: Scores zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten für den klinischen Alltag. Abbildung aus (166).

Der GRACE-Score wird von aktuellen ESC-Leitlinien zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten empfohlen (167, 168). Eine Meta-Analyse bestätigte den prognostischen Nutzen des GRACE-Scores zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten mit einer c-Statistik von 0.82 und 0.81 für die Vorhersage von unerwünschten Ereignissen über 5-Jahres Verlauf (169-171).

Der in den ESC-Leitlinien implementierte GRACE-Score wurde im MFI-AMI-Patientenkollektiv retrospektiv ermittelt und mit dem eQFI korreliert. Hier zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen erhöhtem eQFI und hohem GRACE-Score, wobei der Trend in einer univariaten Analyse (nicht signifikant) den Hinweis gab, dass MFI-AMI-Patienten mit niedrigem Risiko nach GRACE-Score eine geringere Mortalitätsrate nach 5-Jahren aufwiesen als MFI-AMI-Patienten mit mittlerem und hohem GRACE-Score. Multivariat analysiert, nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, LVEF < 40 %, zeigte sich der GRACE-Score nicht als ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei MFI-AMI-Patienten. Ein weiterer Vergleich der Testgenauigkeit des eQFI und des GRACE-Scores zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten bezüglich der Langzeitmortalität zeigte beim GRACE-Score eine hohe Sensitivität (100 %), jedoch nur eine relativ geringe Spezifität (15.6 %). Somit wurden etwa 85 % der AMI-Patienten mit dem GRACE-Score als falsch-positiv in die Risikogruppe eingeordnet, wohingegen alle richtig-positiven als korrekt erkannt wurden. Der GRACE-Score erkannte somit alle AMI-Hochrisiko-Patienten als solche, ordnete jedoch einen Großteil der Niedrig-Risiko-AMI-Patienten in die Hoch-Risiko-Gruppe ein. Der eQFI hingegen zeigte eine deutlich bessere Spezifität mit etwa 70 %, jedoch eine Sensitivität von etwa 52 %. Somit wurden anhand des eQFI etwa 48 % der Hoch-Risiko-AMI-Patienten als falsch-negativ eingeordnet, wohingegen 70 % der Niedrig-Risiko-AMI-Patienten als richtig-negativ erkannt wurden. Somit weist der eQFI in seiner Wertigkeit als prognostischer Parameter bezüglich der Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit bei AMI-Patienten keinen Zusatznutzen im Vergleich zum bereits im klinischen Alltag etablierten GRACE-Score auf.

5.3 Weitere Parameter zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten

Unterschiedliche Laborparameter können ebenfalls zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten eingesetzt werden. Das NT-pro-BNP wird routinemäßig in der kardiologischen Diagnostik zur optimierten Therapie-Entscheidungsfindung und zur Risikostratifizierung bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz eingesetzt. Jedoch wird das NT-pro-BNP auch getriggert durch einen akuten Myokardinfarkt bei einer Myokardischämie aus den Myokardiozyten freigesetzt (172). Erhöhte NT-pro-BNP Werte bei AMI-Patienten sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (173). Aufgrund seiner prognostischen Wertigkeit wird das NT-pro-BNP von vielen Risiko-Scores, wie z.B. vom Zwolle-Risiko-Score, GRACE-Score, TIMI-Score als Teilparameter für die Risikostratifizierung bei AMI-Patienten verwendet (174-176). Weitere Laborparameter, welche ebenfalls in Risiko-Scores zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten verwendet werden, sind das Hämoglobin (g/dl), die Kreatinin-Clearance (ml/min), der Blutzucker, die Lymphozyten, die Thrombozyten und das Troponin T (173, 177, 178). Diese Laborparameter werden kombiniert in ihrer Zusammenschau zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten routinemäßig eingesetzt und sind in vielen klinisch etablierten Risiko-Scores als Teilparameter integriert.

5.4 Potentielle Limitationen der MFI-Messung und mögliche zukünftige Entwicklungen

Die in der vorliegenden Studie verwendete Messmethode des kardialen Magnetfeldes stellt eine hochauflösende, standardisierte Untersuchung zur Ableitung eines Magnetfeld-EKGs dar. Die in der vorliegenden Arbeit benutzte Methodik zur Messung des Magnetfeld-EKGs stellt eine deutliche Weiterentwicklung in Vergleich zu früheren Messmethoden dar (17, 121). Insbesondere konnte die Auflösung des Magnetfeld-EKGs deutlich verbessert werden. Es bestand daher die Hoffnung, dass mittels des modernen Magnetfeld-EKGs eine bessere Detektion von elektrisch geschädigten Arealen im Herzen erreicht werden könnte. Der eQFI-Wert stellt einen mittels der MIANDA[®]-Software errechneten Wert aus den mit Hilfe von 52 hochauflösenden Sensoren aufgenommenen Signalen dar. Bei der Erhebung des eQFI werden Faktoren wie QRS-Breite berücksichtigt. Inwieweit das hochauflösende Magnetfeld-EKG z.B. middiastolische - oder Spätpotentiale detektieren kann und inwieweit die MIANDA[®]-Software dies berücksichtigt oder bewertet, ist nicht klar. Middiastolische - oder Spätpotentiale sind potenzielle Trigger und Treiber von ventrikulären Tachyarrhythmien. Die komplette Eliminierung solcher LAVA-Potentiale stellt das Ziel der Ablation von ventrikulären Tachyarrhythmien dar (86-88). Diese Potentiale können mit einem konventionellen 12-Kanal-EKG nicht identifiziert werden, da die Haupterregung die kleinen Potentiale überdeckt. In der vorliegenden Arbeit betrug die 5-Jahresinzidenz von ventrikulären Tachykardien in der Gruppe mit einem pathologisch erhöhtem eQFI 4,6 % versus 2,1 % in der Kontrollgruppe mit einem normalen eQFI, allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Zukünftige Studien sollten daher untersuchen, ob die verwendete Messmethode solche Potentiale detektieren kann und überprüfen, ob die verwendete Auswertesoftware wie die MIANDA[®]-Software die LAVA-Potentiale ausreichend berücksichtigt und nicht fälschlicherweise herausrechnet. Es muss auch diskutiert werden, ob der anhand von früheren MFI-Studien ermittelte Cut-off für den eQFI (121) mittels weiterer Untersuchungen reevaluiert werden müsste.

5.5 Vergleich der Beobachtungen dieser Daten mit anderen MFI-Studien

Der in den Voruntersuchungen (28, 122, 179-183) propagierte eQFI als Parameter zur nicht-invasiven Risikostratifizierung bei AMI-Patienten konnte im untersuchten MFI-AMI-Patientenkollektiv bezüglich des Auftretens von malignen Herzrhythmusstörungen und des Langzeitüberlebens keinen Zusatznutzen zur LVEF liefern. Auch die Datenanalyse von Korhonen et al. (17) zeigte, dass ein erhöhter eQFI kein spezifischer unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen darstellt und somit bei erhöhter Gesamtmortalität nicht zwischen arrhythmogenen und nicht arrhythmogenen Tod bei AMI-Patienten unterscheiden kann.

Dies konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls bestätigt werden. Im klinischen Alltag spielt die Bestimmung des eQFI keine Rolle. Kaum eine Klinik in Deutschland besitzt noch die Möglichkeit des Magnet-Field-Imaging und der Errechnung des eQFI. Somit wird wahrscheinlich dieser Parameter auch in Zukunft keine wesentliche Rolle zur Risikostratifizierung bei AMI-Patienten beitragen.

5.6 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine unizentrische prospektive Studie, so dass zentrumspezifische Faktoren eine Rolle bei der Patientenselektion spielen könnten. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde bei den meisten Patienten der eQFI nur einmalig nach einem akuten Myokardinfarkt erhoben. In einer Subgruppe zeigte sich, dass sich der MFI-Wert nach 3 Monaten bei einem Viertel veränderte. Der eingeschränkte prognostische Nutzen des MFI auf den Langzeitverlauf könnte daran liegen, dass sich der MFI-Wert ähnlich wie die LVEF nach 3 Monaten bei einigen AMI-Patienten verbessert. Es gab keine routinemäßigen MFI-Folgeuntersuchungen, so dass dies nicht bei der Berechnung des prognostischen Nutzens auf den Langzeitverlauf berücksichtigt werden konnte. Die Langzeitmortalität nach 5 Jahren war mit insgesamt 14 % niedrig. Dies könnte mitunter daran liegen, dass ein Teil der MFI-AMI-Patienten mit persistierend schwer reduzierter LVEF oder stattgehabter ventrikulärer Tachykardien / stattgehabtem Kammerflimmern leitliniengerecht primär-/ oder sekundärprophylaktisch einen ICD erhielt, welcher eine Reduktion der Gesamtmortalität bei MFI-AMI-Patienten bewirkte. Allerdings war der Anteil der MFI-AMI-Patienten, der im Verlauf eine ICD-Implantation erhielt mit etwa 1 % sehr gering. Es erfolgte daher auch eine Analyse des kombinierten Endpunktes: Gesamtmortalität und maligne Herzrhythmusstörungen. Aufgrund der kleinen Anzahl von 348 MFI-AMI-Patienten sind Aussagen über die Langzeitmortalität nur eingeschränkt möglich. Dennoch handelt es sich hierbei um die größte MFI-Studie nach akutem Myokardinfarkt.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Risikostratifikation bei AMI-Patienten stellt nach wie vor eine Herausforderung für den klinischen Alltag dar. Parameter wie Barorezeptorreflex, Spätpotentiale, T-Wellen-Alternans, Herzfrequenzvariabilität haben sich zur Risikostratifikation bei AMI-Patienten nicht durchsetzen können. Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Risikostratifikation die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der NYHA-Klassifikation. Aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität dieser Parameter versterben immer noch viele Patienten am plötzlichen Herztod. Somit ist es von großer Relevanz, zusätzlich zur LVEF nach weiteren Parametern zur Risikostratifikation bei AMI-Patienten zu suchen, die diese Hochrisiko-Gruppe genauer identifizieren können, um z.B. gezielt ICDs zur Vorbeugung des plötzlichen Herztodes zu implantieren.

Diese prospektive, unizentrische wissenschaftliche Arbeit hat mithilfe des MFI-AMI-Registers (Register-Nummer: 837.509.10 7518) über einen 5-Jahres Nachbeobachtungszeitraum den prognostischen Nutzen des MFI und den daraus mithilfe einer speziellen Software (MIANDA[®]) errechneten eQFI bei AMI-Patienten untersucht.

Zwischen Februar 2011 und Dezember 2012 wurden 348 konsekutive Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt in das MFI-AMI-Register am Klinikum Ludwigshafen eingeschlossen. Alle AMI-Patienten wurden koronarangiographiert und nach aktuellen Leitlinien bezüglich des akuten Myokardinfarktes behandelt. Nach der Akuttherapie erhielten alle AMI-Patienten durchschnittlich am 5. Tag nach stationärer Aufnahme eine etwa fünf-minütige nicht-invasive MFI-Untersuchung mit dem Gerät Apollo CXS[®] System der BMDSys GmbH, Magdeburg. Mithilfe einer speziellen Software (MIANDA[®]) wurde der eQFI bei allen AMI-Patienten errechnet und nach Vergleich mit früheren MFI-Studien ein pathologischer Cut-off Wert bei $\geq 1,2$ gesetzt. Alle AMI-Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Etwa 1/3 ($n = 109$) aller AMI-Patienten hatte einen erhöhten eQFI $\geq 1,2$ und 2/3 ($n = 239$) der AMI-Patienten hatte einen normwertigen eQFI von $< 1,2$. Unabhängige Prädiktoren für einen erhöhten eQFI $\geq 1,2$ waren das Alter > 70 Jahre und eine QRS-Komplex-Breite > 120 ms aus dem 12-Kanal-Oberflächen-EKG. Das Follow-Up wurde mithilfe telefonischer Nachbeobachtungsvisiten zum Zeitpunkt 60 Monate nach stationärer Entlassung durchgeführt mit Dokumentation von unerwünschten kardialen Ereignissen und erneuter Hospitalisierungsrate. Zudem wurden in der telefonischen Nachbeobachtungsvisite der Vitalitätsstatus, das Auftreten von malignen

Herzrhythmusstörungen sowie der NYHA-Status ermittelt. Primäre Endpunkte dieser Studie waren Gesamtmortalität, das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern und das Auftreten von schweren kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen (MACCE) über einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren. In der MFI-AMI-Patientengruppe mit einem eQFI $\geq 1,2$ war die Langzeitmortalität mit 10,4 % signifikant höher als in der Vergleichsgruppe bei AMI-Patienten mit einem eQFI $< 1,2$. Auch MACCE trat mit 17,4 % etwa doppelt so häufig in der eQFI $\geq 1,2$ Gruppe auf im Vergleich zu 8,8 % in der eQFI $< 1,2$ Gruppe. MFI-AMI-Patienten mit eQFI $\geq 1,2$ hatten im 5-Jahres Follow-Up ein signifikant vermehrtes Auftreten des kombinierten Endpunktes, bestehend aus Langzeitmortalität und dem Auftreten von VTs / VF. MFI-AMI-Patienten mit reduzierter LVEF < 40 % & normalem eQFI $< 1,2$ hatten numerisch eine bessere Langzeitprognose als MFI-AMI-Patienten mit erhöhtem eQFI $\geq 1,2$ & reduzierter LVEF < 40 %. Eine Analyse für den GRACE-Score bei MFI-AMI-Patienten zeigte keine signifikante Korrelation zwischen eQFI und GRACE-Score, wobei sowohl der eQFI als auch der GRACE-Score einen ähnlichen Trend bezüglich der Langzeitmortalität bei AMI-Patienten aufwiesen. Bezüglich der Langzeitmortalität über 5-Jahre Beobachtungszeitraum zeigte eine Analyse der Testgenauigkeit des eQFI bei MFI-AMI-Patienten für den eQFI eine Sensitivität von 52.4 % und Spezifität von 70 % mit einem negativ prädiktiven Wert von 95.8 % und einem positiv prädiktiven Wert von 10.1 %. In logistischen Regressionsanalysen nach Adjustierung für den in den ESC-Leitlinien implementierten Parameter LVEF zeigte der eQFI keinen generellen Zusatznutzen zur LVEF für die Risikostratifikation bei AMI-Patienten. Innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einer LVEF < 40 % nach AMI identifizierte ein erhöhter eQFI eine Gruppe von Patienten, die tendenziell eine ungünstigere Prognose aufwiesen. Möglicherweise könnte der eQFI einen Zusatznutzen zur genaueren Risikostratifikation und Differenzierung bei AMI-Patienten mit einer LVEF < 40 % liefern. Hierzu sind jedoch weitere Studien notwendig, die speziell diesen Zusatznutzen bei Patienten mit einer LVEF < 40 % nach AMI untersuchen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Rahimi K, Duncan M, Pitcher A, Emdin CA, Goldacre MJ. Mortality from heart failure, acute myocardial infarction and other ischaemic heart disease in England and Oxford: a trend study of multiple-cause-coded death certification. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(10):1000-5.
2. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L, et al. Association Between Adoption of Evidence-Based Treatment and Survival for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Jama*. 2011;305(16):1677-84.
3. Puymirat E, Aissaoui N, Cayla G, Lafont A, Riant E, Mennuni M, et al. Changes in one-year mortality in elderly patients admitted with acute myocardial infarction in relation with early management. *The American journal of medicine*. 2017;130(5):555-63.
4. Ottervanger JP, Ramdat Misier AR, Dambrink JH, de Boer MJ, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Mortality in patients with left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$ after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;100(5):793-7.
5. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104(18):2158-63.
6. Pilgrim T, Vranckx P, Valgimigli M, Stefanini GG, Piccolo R, Rat J, et al. Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2016;175:56-65.
7. Arnold SV, Smolderen KG, Kennedy KF, Li Y, Shore S, Stolker JM, et al. Risk factors for rehospitalization for acute coronary syndromes and unplanned revascularization following acute myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(2):e001352.
8. Moran AE, Tzong KY, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, et al. Variations in ischemic heart disease burden by age, country, and income: the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Global heart*. 2014;9(1):91-9.
9. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short-and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(20):2101-8.

10. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1222-30.
11. Lønborg J, Engstrøm T. Cardiovascular Magnetic Resonance for Risk Stratification in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: A Novel Tool to Tailor Therapy or Emperor’s New Clothes? : *Am Heart Assoc*; 2017.
12. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Current problems in cardiology*. 2015;40(4):133-200.
13. Yanishi K, Nakamura T, Nakanishi N, Yokota I, Zen K, Yamano T, et al. A Simple risk stratification model for ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) from the combination of blood examination variables: acute myocardial infarction-Kyoto Multi-Center Risk Study Group. *PloS one*. 2016;11(11):e0166391.
14. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793-867.
15. Wikswo Jr JP, Barach JP. Possible sources of new information in the magnetocardiogram. *Journal of theoretical biology*. 1982;95(4):721-9.
16. Brockmeier K, Schmidt S, Kreiseler D, Trahms L, Schmitz L, Oeff M, et al., editors. Fragmented ventricular depolarization detectable in the QRS complex of the magnetocardiogram after filtering with binomial non-recursive filters. *Computers in Cardiology 1994; 1994: IEEE*.
17. Korhonen P, Husa T, Tierala I, Väänänen H, Mäkijärvi M, Katila T, et al. QRS duration in high-resolution methods and standard ECG in risk assessment after first and recurrent myocardial infarctions. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2006;29(8):830-6.
18. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2010;362(23):2155-65.

19. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014;35(42):2929.
20. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet (London, England).* 2017;389(10065):197-210.
21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-67.
22. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2016;37(3):267-315.
23. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2017;39(2):119-77.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(18):2231-64.
25. Giannitsis E, Hamm CW, Zahn R, Katus HA. Kommentar zur vierten Universellen Definition des Myokardinfarkts der gemeinschaftlichen ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force. *Der Kardiologe.* 2019;13(6):337-45.
26. Brinkmann C, Schofer J. 4. Allgemeine Definition des Myokardinfarkts 2018. *Herz.* 2018;43(8):681-8.
27. SAARINEN M, KARP PJ, KATILA TE, SILTANEN P. The magnetocardiogram in cardiac disorders1. *Cardiovascular Research.* 1974;8(6):820-34.
28. Andresen D, Steinbeck G, Brüggemann T, Müller D, Haberl R, Behrens S, et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era: a two-step strategy using noninvasive and invasive methods. *Journal of the American College of Cardiology.* 1999;33(1):131-8.

29. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg J, Frank C, Chaudhary B, Shapiro S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation*. 1981;64(2):297-305.
30. Group MPR. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1983;309(6):331-6.
31. Bigger Jr JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky L. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984;69(2):250-8.
32. Richards D, Byth K, Ross DL, Uther JB. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation*. 1991;83(3):756-63.
33. Baule G, McFee R. DETECTION OF THE MAGNETIC FIELD OF THE HEART. *Am Heart J*. 1963;66:95-6.
34. Cohen LB, Hille B, Keynes RD. Changes in axon birefringence during the action potential. *J Physiol*. 1970;211(2):495-515.
35. Brockmeier K, Schmitz L, Bobadilla Chavez JD, Burghoff M, Koch H, Zimmermann R, et al. Magnetocardiography and 32-lead potential mapping: repolarization in normal subjects during pharmacologically induced stress. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1997;8(6):615-26.
36. Lant J, Stroink G, ten Voorde B, Horacek BM, Montague TJ. Complementary nature of electrocardiographic and magnetocardiographic data in patients with ischemic heart disease. *J Electrocardiol*. 1990;23(4):315-22.
37. Hänninen H, Takala P, Mäkijärvi M, Montonen J, Korhonen P, Oikarinen L, et al. Recording locations in multichannel magnetocardiography and body surface potential mapping sensitive for regional exercise-induced myocardial ischemia. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(4):405-14.
38. Pesola K, Tenner U, Nenonen J, Endt P, Brauer H, Leder U, et al. Multichannel magnetocardiographic measurements with a physical thorax phantom. *Med Biol Eng Comput*. 1999;37(1):2-7.
39. Koskinen R, Lehto M, Väänänen H, Rantonen J, Voipio-Pulkki LM, Mäkijärvi M, et al. Measurement and reproducibility of magnetocardiographic filtered atrial signal in patients

- with paroxysmal lone atrial fibrillation and in healthy subjects. *J Electrocardiol.* 2005;38(4):330-6.
40. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen E-L, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999;100(19):1992-2002.
41. Lima JoA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI: potential mechanisms. *Circulation.* 1995;92(5):1117-25.
42. Lønborg J, Vejlstrup N, Kelbæk H, Holmvang L, Jørgensen E, Helqvist S, et al. Final infarct size measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST elevation myocardial infarction predicts long-term clinical outcome: an observational study. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging.* 2013;14(4):387-95.
43. Larose E, Rodés-Cabau J, Pibarot P, Rinfret S, Proulx G, Nguyen CM, et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction: traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(22):2459-69.
44. Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G, et al. Prognostic Significance and Determinants of Myocardial Salvage Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Reperfused Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(22):2470-9.
45. Symons R, Pontone G, Schwitter J, Francone M, Iglesias JF, Barison A, et al. Long-Term Incremental Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Study of the Collaborative Registry on CMR in STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):813-25.
46. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(14):1674-83.
47. Carrick D, Haig C, Ahmed N, Eteiba H, McEntegart M, Watkins S, et al. 8 Myocardial haemorrhage after acute reperfused st-elevation myocardial infarction: temporal

- evolution, relation to microvascular obstruction and prognostic significance. *Heart*. 2015;101(Suppl 2):A4-A5.
48. Fu DG. Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell biochemistry and biophysics*. 2015;73(2):291-6.
49. Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill Education; 2018.
50. Herold G. *Innere Medizin 2020*: Walter de Gruyter GmbH; 2020.
51. Verecke A. Current algorithms for the diagnosis of wide QRS complex tachycardias. *Current Cardiology Reviews*. 2014;10(3):262-76.
52. Bakker AL, Nijkerk G, Groenemeijer BrE, Waalewijn RA, Koomen EM, Braam RL, et al. The Lewis lead: making recognition of P waves easy during wide QRS complex tachycardia. *Circulation*. 2009;119(24):e592-e3.
53. Garner JB, Miller JM. Wide complex tachycardia–ventricular tachycardia or not ventricular tachycardia, that remains the question. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2013;2(1):23.
54. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*. 1991;83(2):422-37.
55. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *The New England journal of medicine*. 1992;327(10):669-77.
56. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet (London, England)*. 2003;362(9386):782-8.
57. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004.
58. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(12):877-83.

59. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(3):225-37.
60. La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, Investigators A. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
61. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78(4):969-79.
62. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *The lancet*. 2006;367(9523):1674-81.
63. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation*. 2003;108(10):1221-6.
64. Dagres N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *European Heart Journal*. 2013;34(26):1964-71.
65. Lau EO-C, Lo C-Y, Yao Y, Mak AF-T, Jiang L, Huang Y, et al. Aortic baroreceptors display higher mechanosensitivity than carotid baroreceptors. *Frontiers in physiology*. 2016;7:384.
66. Ptaszynski P, Klingenhöben T, Gerritse B, Kornet L. Risk stratification after myocardial infarction: a new method of determining the neural component of the baroreflex is potentially more discriminative in distinguishing patients at high and low risk for arrhythmias. *EP Europace*. 2008;10(2):227-34.
67. De Ferrari G, Vanoli E, Cerati D, Schwartz P. Baroreceptor reflexes and sudden cardiac death: experimental findings and background. *Giornale italiano di cardiologia*. 1992;22(5):629.
68. Lohninger A. Herzratenvariabilität: Das HRV-Praxis-Lehrbuch: Facultas Verlags-und Buchhandels AG; 2017.

69. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Progress in cardiovascular diseases*. 2013;56(2):153-9.
70. Karp E, Shiyovich A, Zahger D, Gilutz H, Grosbard A, Katz A. Ultra-short-term heart rate variability for early risk stratification following acute ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2009;114(4):275-83.
71. Carpeggiani C, L'Abbate A, Landi P, Michelassi C, Raciti M, Macerata A, et al. Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2004;96(3):361-8.
72. Lanza GA, Galeazzi M, Guido V, Lucente M, Bellocchi F, Zecchi P, et al. Additional predictive value of heart rate variability in high-risk patients surviving an acute myocardial infarction. *Cardiologia*. 1999;44(3):249-53.
73. Adam DR. Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T wave time series analysis. *Comp in Card*. 1981:307-10.
74. Ritzenberg AL, Adam DR, Cohen RJ. Period multiplying-evidence for nonlinear behaviour of the canine heart. *Nature*. 1984;307(5947):159-61.
75. Smith JM, Blue B, Clancy E, Valeri CR, Cohen RJ. Subtle alternating electrocardiographic morphology as an indicator of decreased cardiac electrical stability. *Computers in cardiology*. 1985;12:109-12.
76. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *New England journal of medicine*. 1994;330(4):235-41.
77. Klingenheben T, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ, Hohnloser SH. Assessment of T-wave alternans for prediction of recurrent ventricular tachycardia/fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation*. 1997;96(8S).
78. Caref EB, Stoyanovsky V, Cohen RJ, El-Sherif N. Incidence of T-wave alternans in normal subjects, and effect of heart rate on onset. *Circulation*. 1997;96(8S).
79. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):75-82.
80. Donoiu I, Mirea OC, Giuca A, Militaru C, Ionescu D. Post-myocardial infarction arrhythmia risk stratification using microvolt T-wave alternans. *Current Health Sciences Journal*. 2012;38(2):65.

81. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*. 1981;64(2):235-42.
82. Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: A statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(5):999-1006.
83. Kinoshita O, Kamakura S, Ohe T, Aihara N, Takaki H, Kurita T, et al. Frequency analysis of signal-averaged electrocardiogram in patients with right ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(5):1230-7.
84. Steinbigler P, Haberl R, Hoffmann E, Steinbeck G. Variable Spätpotentiale im Langzeit-EKG des von Kammerflimmern bedrohten Postinfarktpatienten. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2000;89(4):274-83.
85. Tung R, Nakahara S, Ramirez R, Lai C, Fishbein MC, Shivkumar K. Distinguishing epicardial fat from scar: analysis of electrograms using high-density electroanatomic mapping in a novel porcine infarct model. *Heart Rhythm*. 2010;7(3):389-95.
86. Aziz Z, Shatz D, Raiman M, Upadhyay GA, Beaser AD, Besser SA, et al. Targeted Ablation of Ventricular Tachycardia Guided by Wavefront Discontinuities During Sinus Rhythm: A New Functional Substrate Mapping Strategy. *Circulation*. 2019;140(17):1383-97.
87. de Riva M, Naruse Y, Ebert M, Androulakis AFA, Tao Q, Watanabe M, et al. Targeting the Hidden Substrate Unmasked by Right Ventricular Extrastimulation Improves Ventricular Tachycardia Ablation Outcome After Myocardial Infarction. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(3):316-27.
88. Jaïs P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012;125(18):2184-96.
89. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. 2000;284(7):835-42.
90. Scirica BM, Cannon CP, Antman EM, Murphy SA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Validation of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score for unstable angina

- pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III registry. *Am J Cardiol.* 2002;90(3):303-5.
91. Pollack Jr CV, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Academic emergency medicine.* 2006;13(1):13-8.
 92. Chase M, Robey JL, Zogby KE, Sease KL, Shofer FS, Hollander JE. Prospective validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score in the emergency department chest pain population. *Ann Emerg Med.* 2006;48(3):252-9.
 93. Alavi-Moghaddam M, Safari S, Alavi-Moghaddam H. Screening characteristics of TIMI score in predicting Acute Coronary Syndrome outcome; a diagnostic accuracy study. *Emergency.* 2017;5(1).
 94. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama.* 2004;291(22):2727-33.
 95. Huang W, FitzGerald G, Goldberg RJ, Gore J, McManus RH, Awad H, et al. Performance of the GRACE Risk Score 2.0 Simplified Algorithm for Predicting 1-Year Death After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome in a Contemporary Multiracial Cohort. *The American Journal of Cardiology.* 2016;118(8):1105-10.
 96. Kwon JM, Jeon KH, Kim HM, Kim MJ, Lim S, Kim KH, et al. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2019;14(10):e0224502.
 97. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521(7553):436-44.
 98. Huikuri HV, Mahaux V, BLOCH-THOMSEN PE, Investigators C. Cardiac arrhythmias and risk stratification after myocardial infarction: results of the CARISMA pilot study. *Pacing and clinical electrophysiology.* 2003;26(1p2):416-9.
 99. Iosif Xenogiannis M, Gatzoulis KA. Temporal changes of noninvasive electrocardiographic risk factors for sudden cardiac death in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: Insights from the PRESERVE-EF study. 2019.
 100. BEHAR S, ZAHAVI Z, GOLDBOURT U, REICHER-REISS H, GROUP TSS. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *European Heart Journal.* 1992;13(1):45-50.

101. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, et al. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. *Circulation*. 1998;97(10):965-70.
102. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, et al. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003;92(10):1150-4.
103. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni AP, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart*. 2001;86(5):527-32.
104. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101(9):969-74.
105. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):406-13.
106. Berton G, Cordiano R, Cucchini F, Cavuto F, Pellegrinet M, Palatini P. Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up. *Int J Clin Pract*. 2009;63(5):712-21.
107. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J*. 2005;26(4):350-6.
108. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. *TRAndolapril Cardiac Evaluation. Eur Heart J*. 1999;20(10):748-54.
109. Saczynski JS, McManus D, Zhou Z, Spencer F, Yarzebski J, Lessard D, et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;104(2):169-74.
110. Asanin M, Perunicic J, Mrdovic I, Matic M, Vujisic-Tesic B, Arandjelovic A, et al. Prognostic significance of new atrial fibrillation and its relation to heart failure following acute myocardial infarction. *European journal of heart failure*. 2005;7(4):671-6.

111. Trappolini M, Scorza A, Chillotti FM, Trappolini F, Danese A, De Vito F, et al. Prognostic significance of atrial fibrillation in thrombolysed and non thrombolysed patients. *Minerva Cardioangiol.* 2006;54(4):471-9.
112. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011;123(15):1587-93.
113. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *The New England journal of medicine.* 1996;335(26):1933-40.
114. Al-Khatib SM, Stevenson WG. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death.
115. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *New England Journal of Medicine.* 2000;342(26):1937-45.
116. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Archontakis S, Dilaveris P, Vouliotis A, et al. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high risk patients with structural heart disease and preserved systolic function. *International journal of cardiology.* 2014;176(3):1449-51.
117. Paolo DD, Mueller HP, Goernig M, Haueisen J, Erne SN. Cardiac signal extraction in patients with Implantable Cardioverter Defibrillators. *Med Eng Phys.* 2009;31(9):1087-94.
118. Link A, Trahms L, Zimmermann R, Oeff M, editors. Complex binomial bandpass filters for analysing phase and envelope of high frequency components in cardiac signals. *Computers in Cardiology 1994; 1994: IEEE.*
119. Müller HP, Gödde P, Czerski K, Oeff M, Agrawal R, Endt P, et al. Magnetocardiographic analysis of the two-dimensional distribution of intra-QRS fractionated activation. *Physics in medicine and biology.* 1999;44(1):105-20.
120. Goernig M, De Melis M, Paolo DD, Tedeschi W, Liehr M, Figulla HR, et al. Stress testing in coronary artery disease by Magnetic Field Imaging: a 3D current distribution model. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology.* 2007;7 Suppl 1:191-2.

121. Tonnis T, Cuneo A, Kyriazis K, Ujeyl A, Kuck K, editors. Prediction of ventricular arrhythmias by QRS-fragmentation detected with magnetic field imaging (MFI) among patients with reduced left ventricular ejection fraction. EUROPEAN HEART JOURNAL; 2012: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
122. Paolo DDP, Toennis T, Erne SN, editors. Preprocessing in Magnetic Field Imaging Data. BIOSIGNALS; 2011.
123. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. The New England journal of medicine. 2001;345(20):1473-82.
124. Elmas E, Bugert P, Popp T, Lang S, Weiss C, Behnes M, et al. The P-selectin gene polymorphism Val168Met: a novel risk marker for the occurrence of primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. Journal of cardiovascular electrophysiology. 2010;21(11):1260-5.
125. Martens E, Sinner MF, Siebermair J, Raufhake C, Beckmann BM, Veith S, et al. Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. EP Europace. 2014;16(12):1752-8.
126. Arsenos P, Gatzoulis KA, Doundoulakis I, Dilaveris P, Antoniou CK, Stergios S, et al. Arrhythmic risk stratification in heart failure mid-range ejection fraction patients with a non-invasive guiding to programmed ventricular stimulation two-step approach. J Arrhythm. 2020;36(5):890-8.
127. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dilaveris P, Sideris S, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. Eur Heart J. 2019;40(35):2940-9.
128. Waks JW, Buxton AE. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction. Annu Rev Med. 2018;69:147-64.
129. Daniłowicz-Szymanowicz L, Kaufmann D, Rozwadowska K, Kempa M, Lewicka E, Raczak G. Microvolt T-wave alternans and autonomic nervous system parameters can be helpful in the identification of low-arrhythmic risk patients with ischemic left ventricular systolic dysfunction. PLoS One. 2018;13(5):e0196812.
130. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersbøll M, Valeur N, Svendsen JH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(8):841-50.

131. Dai SM, Zhang S, Chen KP, Hua W, Wang FZ, Chen X. Prognostic factors affecting the all-cause death and sudden cardiac death rates of post myocardial infarction patients with low left ventricular ejection fraction. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(7):802-6.
132. Bauer A, Guzik P, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Watanabe MA, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur Heart J*. 2005;26(8):755-61.
133. Ohno J, Watanabe E, Toyama J, Kawamura T, Ohno M, Kodama I. Risk stratification and survival in post myocardial infarction patients: a large prospective and multicenter study in Japan. *Int J Cardiol*. 2004;93(2-3):263-8.
134. Atherton JJ, Bauersachs J, Carerj S, Ceconi C, Coca A, Erol Ç, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2016;18:891-975.
135. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(25):1882-90.
136. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-302.
137. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-54.
138. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter–defibrillator after acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(24):2481-8.
139. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, et al. Wearable Cardioverter-Defibrillator after Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2018;379(13):1205-15.
140. Kutiyifa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, et al. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation*. 2015;132(17):1613-9.

141. Epstein AE, Abraham WT, Bianco NR, Kern KB, Mirro M, Rao SV, et al. Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early post-myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(21):2000-7.
142. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):e91-e220.
143. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NM, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(3):e6-e75.
144. Pouleur A-C, Barkoudah E, Uno H, Skali H, Finn PV, Zelenkofske SL, et al. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation*. 2010;122(6):597-602.
145. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, Ursell PC, Kim AS, Sporer K, et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death: POST SCD study. *Circulation*. 2018;137(25):2689-700.
146. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau J-L, Menapace F, et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Annals of internal medicine*. 2001;134(6):451-8.
147. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(1):163-9.
148. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy:

- results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(11):1112-8.
149. Elefteriades JA, Tolis G, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(5):1411-7.
150. Kadish A, Schaechter A, Subacius H, Thattassery E, Sanders W, Anderson KP, et al. Patients with recently diagnosed nonischemic cardiomyopathy benefit from implantable cardioverter-defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(12):2477-82.
151. Marchlinski FE, Jessup M. Timing the implantation of implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy. American College of Cardiology Foundation Washington, DC; 2006.
152. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(11):2022-7.
153. Kleemann T, Strauss M, Kouraki K, Lampropoulou E, Fendt A, Werner N, et al. Contemporary benefit-harm profile over two decades in primary prophylactic ICD-therapy. *Clin Cardiol*. 2019;42(10):866-72.
154. Lund LH, Jurga J, Edner M, Benson L, Dahlström U, Linde C, et al. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2013;34(7):529-39.
155. Hombach V, Merkle N, Torzewski J, Kraus JM, Kunze M, Zimmermann O, et al. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(16):2011-8.
156. Holland RP, Brooks H. The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in the porcine heart. *J Clin Invest*. 1976;57(3):541-50.
157. Watanabe I, Kanda A, Engle CL, Gettes LS. Comparison of the effects of regional ischemia and hyperkalemia on the membrane action potentials of the in situ pig heart. Experimental Cardiology Group, University of North Carolina at Chapel Hill. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1997;8(11):1229-36.

158. Hamlin RL, Pipers FS, Hellerstein HK, Smith CR. QRS alterations immediately following production of left ventricular free-wall ischemia in dogs. *Am J Physiol.* 1968;215(5):1032-40.
159. Michaelides A, Ryan JM, VanFossen D, Pozderac R, Boudoulas H. Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease: a marker of myocardial ischemia. *Am Heart J.* 1993;126(6):1320-5.
160. Kenigsberg DN, Khanal S, Kowalski M, Krishnan SC. Prolongation of the QTc interval is seen uniformly during early transmural ischemia. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;49(12):1299-305.
161. Sgarbossa EB, Pinski SL, Topol EJ, Califf RM, Barbagelata A, Goodman SG, et al. Acute myocardial infarction and complete bundle branch block at hospital admission: clinical characteristics and outcome in the thrombolytic era. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-type plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries. *Journal of the American College of Cardiology.* 1998;31(1):105-10.
162. Gusto. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 1993;329(10):673-82.
163. Bauer A, Watanabe MA, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Schmidt G. QRS duration and late mortality in unselected post-infarction patients of the revascularization era. *Eur Heart J.* 2006;27(4):427-33.
164. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, Bode F, Katus HA, Richardt G. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001;37(1):44-50.
165. Cupa J, Strebel I, Badertscher P, Abächerli R, Twerenbold R, Schumacher L, et al. Diagnostic and prognostic value of QRS duration and QTc interval in patients with suspected myocardial infarction. *Cardiol J.* 2018;25(5):601-10.
166. Buccheri S, Capranzano P, Condorelli A, Scalia M, Tamburino C, Capodanno D. Risk stratification after ST-segment elevation myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(12):1349-60.
167. Correia LC, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Carvalhal M, Oliveira R, et al. Prognostic value of TIMI score versus GRACE score in ST-segment elevation myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2):98-106.

168. Timóteo AT, Papoila AL, Lopes JP, Oliveira JA, Ferreira ML, Cruz Ferreira R. Is it possible to simplify risk stratification scores for patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty? *Rev Port Cardiol.* 2013;32(12):967-73.
169. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials.* 2012;33(3):507-14.
170. Fujii T, Suzuki T, Torii S, Murakami T, Nakano M, Nakazawa G, et al. Diagnostic accuracy of Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score in ST-elevation myocardial infarction for in-hospital and 360-day mortality in Japanese patients. *Circ J.* 2014;78(12):2950-4.
171. Littnerova S, Kala P, Jarkovsky J, Kubkova L, Prymusova K, Kubena P, et al. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123215.
172. Liebetrau C, Gaede L, Dörr O, Blumenstein J, Rosenburg S, Hoffmann J, et al. Reference Values and Release Kinetics of B-Type Natriuretic Peptide Signal Peptide in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem.* 2015;61(12):1532-9.
173. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;44(2):335-9.
174. Grabowski M, Filipiak KJ, Malek LA, Karpinski G, Huczek Z, Stolarz P, et al. Admission B-type natriuretic peptide assessment improves early risk stratification by Killip classes and TIMI risk score in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2007;115(3):386-90.
175. Schellings DA, Adiyaman A, Giannitsis E, Hamm C, Suryapranata H, Ten Berg JM, et al. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention: the added value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to the Zwolle Risk Score. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001089.
176. Parenica J, Kala P, Pavkova MG, Tomandl J, Spinar J, Littnerova S, et al. Natriuretic peptides, nitrite/nitrate and superoxide dismutase have additional value on top of the

- GRACE score in prediction of one-year mortality and rehospitalisation for heart failure in STEMI patients - Multiple biomarkers prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2016;211:96-104.
177. Ozcan Cetin EH, Cetin MS, Aras D, Topaloglu S, Temizhan A, Kisacik HL, et al. Platelet to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker of In-Hospital and Long-Term Major Adverse Cardiovascular Events in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology.* 2016;67(4):336-45.
178. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, Verouden NJ, van Geloven N, Henriques JP, et al. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;57(1):29-36.
179. Buxton AE, Sweeney MO, Wathen MS, Josephson ME, Otterness MF, Hogan-Miller E, et al. QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005;46(2):310-6.
180. Korhonen P, Husa T, Tierala I, Väänänen H, Mäkijärvi M, Katila T, et al. Increased intra-QRS fragmentation in magnetocardiography as a predictor of arrhythmic events and mortality in patients with cardiac dysfunction after myocardial infarction. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2006;17(4):396-401.
181. Steinberg JS, Levitt H. *Magnetocardiography throws its hat in the ring.* Wiley Online Library; 2006.
182. Toennis T, Ujeyl A, Kuck K. *Magnetic Field Imaging zur Risikostratifizierung des ploetzlichen Herztodes bei Patienten mit primaerpraeventiver ICD Indikation.* Herbsttagung, Nuernberg. 2010.
183. Yamada S, Yamaguchi I. Magnetocardiograms in clinical medicine: unique information on cardiac ischemia, arrhythmias, and fetal diagnosis. *internal Medicine.* 2005;44(1):1-19.

8 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Posterpräsentation auf dem ESC 2018 in München:

Prognostic value of elevated Electromagnetic QRS-fragmentation Index on five-year outcome in Patients with Acute Myocardial Infarction undergoing cardiac Magnet Field Imaging.

Mohammad O.¹, Zahn R.¹, Zeymer U^{1,2}, Kleemann T.¹

¹ Klinikum der Stadt Ludwigshafen; ² Stiftung Institut für Herzinfarktforschung, Ludwigshafen

Vortrag auf dem DGK 2019 in Mannheim:

Prognostic Value of Elevated Electromagnetic QRS-Fragmentation Index on Five-year Outcome in Patients with Acute Myocardial Infarction undergoing cardiac Magnet Field Imaging.

O. Mohammad, K. Kouraki, M. Strauß, U. Zeymer, R. Zahn, T. Kleemann

Klinikum der Stadt Ludwigshafen – Medizinische Klinik B, Ludwigshafen, Germany

9 ANHANG

9.1 Studienprotokoll

Studiendesign

Hierbei handelte es sich um eine prospektive unizentrische Studie mit aktueller Auswertung über den fünf Jahres Verlauf.

Die MFI-Untersuchung dauerte etwa 5 Minuten und wurde einmalig zu Beginn der Studie durchgeführt. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 60 Monate.

Auswertungsvariablen

Die folgenden Untersuchungen wurden zu Beginn erhoben und erfasst:

- MFI in Ruhe am Tag 3-30 nach akutem Myokardinfarkt, Bestimmung des QRS-Fragmentationsindex
- 12-Kanal EKG
- Transthorakale Echokardiographie mit Bestimmung der LVEF
- NYHA-Klassifikation
- Langzeit-EKG
- Koronarangiographie
- Cardio-MRT in einer Subgruppe von Patienten

Die klinischen Daten des Patienten wurden aus der Patientenakte erhoben, in einer elektronischen Datenbank erfasst und statistisch analysiert.

Primäre Endpunkte

1. Langzeitmortalität
2. Ventrikuläre Arrhythmien
3. Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen (MACCE)

Einschlusskriterien

1. Patienten 3-30 Tage nach akutem Myokardinfarkt
2. 18 Jahre oder älter
3. Schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien

1. Implantiertes elektronisches Gerät
2. Metallendoprothese
3. Ferromagnetische Kontamination
4. Gewicht > 180 kg
5. Body-Mass Index > 50 kg/m²

Studienablauf

Tag 1

1. Einholung des schriftlichen Einverständnisses

Tag 1 (bis 1 Woche)

1. 12-Kanal-EKG
2. Transthorakale Echokardiographie
3. Erfassung des NYHA-Status
4. MFI-Untersuchung in Ruhe
5. Langzeit-EKG

Tag der Entlassung

Dokumentation der Patientenmedikation

Telefonische Nachbeobachtungsvisiten (6, 12, 24 und 60 Monate):

1. Dokumentation von unerwünschten kardialen Ereignissen seit letzter Visite
2. Dokumentation von neuen Krankenhausaufenthalten seit letzter Visite
3. Erhebung des NYHA-Status

Tabelle 12: Telefonische Nachbeobachtungsvisiten

Parameter	Tag 1	Tag 1-7	Entlassung	Monat 3	Monat 6	Monat 12	Monat 24	Monat 60
Patienteneinwilligung	X							
12-Kanal EKG		X						
Echokardiographie		X						
Langzeit-EKG		X						
NYHA Klassifikation		X						X
MFI in Ruhe		X		(X)				

Erfassung Medikation			X					
Hospitalisierung				X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse			X	X	X	X	X	X

Elektronischer Erhebungsbogen

Patienten- und Aufnahme­daten

Im ersten Teil des elektronischen Erhebungsbogens wurden folgende Patienten- und Aufnahme­daten erhoben:

1. Demographische Daten
2. Symptomatik
3. Frühere Anamnese und Risikofaktoren
4. Aufnahmebefund und EKG

Akute Behandlung Myokardinfarkt/ Intervention/ Untersuchungen inklusive MFI

In diesem Abschnitt wurde die Akutbehandlung des Herzinfarktes sowie die durchgeführten Untersuchungen dokumentiert:

1. Reperfusionstherapie/ Koronarangiographie/ PCI
2. Medikamentöse Therapie innerhalb 48 h nach Aufnahme
3. Echokardiographie
4. Langzeit-EKG
5. MFI

Entlassungsdaten

In diesem Abschnitt wurden folgende Daten zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben:

1. Komplikationen und erneute Interventionen
2. Entlassungsmodus
3. Medikamentöse Entlassungs-Therapie

Anschrift

In diesem Abschnitt wurde die Anschrift des Patienten, sowie eine Telefonnummer von Angehörigen dokumentiert, um die Durchführung des telefonischen Follow Up zu gewährleisten.

Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung erfolgte telefonisch. Hierbei wurden folgende Daten erhoben:

1. Komplikationen (Tod, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Myokardinfarkt, Reanimation, schwere Blutungen)
2. Erneute Interventionen (Schrittmacherimplantation, ICD-Implantation, CRT-Implantation, Revaskularisation)
3. Gesundheitsökonomie (Anzahl und Dauer Hospitalisationen)
4. Symptomatik

GRACE-Score

Bei allen Patienten wurde retrospektiv der GRACE-Score ermittelt und mit dem eQFI verglichen.

Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Vor Aufnahme eines Patienten in die Studie wurde der Patient ausführlich und in verständlicher Form über Wesen, Ziele, Vorteile und potentielle Risiken der Studie aufgeklärt. Der Patient hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und ausreichend Zeit über seine Teilnahme an der Studie nachzudenken. Die Teilnahme an der Studie war völlig freiwillig. Der Patient hatte das Recht, die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abzubrechen, ohne dass ihm hieraus irgendwelche Nachteile entstanden wären. Der Patient erhielt zudem eine schriftliche Patienteninformation. Jeder Patient musste seine Einwilligung schriftlich erklären. Die Einwilligungserklärung wurde vom Patienten vor Einschluss in die Studie unterschrieben. Patienteninformation und Einwilligungserklärung lagen in zweifacher Ausfertigung vor, ein Exemplar erhielt der Patient, ein Exemplar verblieb in der Patientenakte.

9.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei meinem Oberarzt, meinem Betreuer, meinem Mentor für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die exzellente Betreuung, sowohl dieser wissenschaftlichen Arbeit als auch für meine klinische Ausbildung bedanken. Seit dem ersten Tag meiner klinischen Tätigkeit steht er immer sehr unterstützend an meiner Seite und trägt täglich zu meiner Weiterentwicklung bei.

Der gesamten Medizinischen Klinik B (Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Notfallmedizin) danke ich ebenfalls recht herzlich für die tolle Unterstützung für meine klinische und wissenschaftliche Weiterbildung.

Mein größter Dank geht an meine Familie, insbesondere an meine Eltern, meine Geschwister und meine Ehefrau für die Unterstützung und für den Zusammenhalt in jeder Lebenslage.

