

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Herzfrequenz als prognostischer Faktor für Mortalität im
Krankenhaus bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hebun Erdur

aus Diyarbakır

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (Deutsch).....	1
Abstract (Englisch).....	3
Eidesstattliche Versicherung.....	4
Anteilerklärung.....	5
Auszug aus der Journal Summary List.....	6
Druckexemplar der Publikation.....	7
Lebenslauf.....	13
Publikationsliste.....	14
Danksagung.....	16

Hebun Erdur, Jan F. Scheitz, Ulrike Grittner, Ulrich Laufs, Matthias Endres, Christian H. Nolte. **Heart rate on admission independently predicts in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients.** International Journal of Cardiology. 2014;176:206–210.

Abstrakt

Hintergrund: Eine höhere Herzfrequenz ist bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen im längerfristigen Verlauf ein prognostisch ungünstiger Faktor und insbesondere mit Mortalität assoziiert. Wir untersuchten, ob die Herzfrequenz bei Aufnahme bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall auch mit frühem Tod im Krankenhaus assoziiert ist.

Methoden: Über einen Zeitraum von 30 Monaten wurden alle Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, die auf unserer Stroke Unit behandelt wurden, prospektiv eingeschlossen. Patienten mit Vorhofflimmern bei Aufnahme wurden nicht in die Studie aufgenommen. Wir führten univariate und multiple logistische Regressionsanalysen durch, um einen möglichen Zusammenhang von Herzfrequenz bei Aufnahme mit Mortalität im Krankenhaus zu untersuchen. Die Herzfrequenz wurde dabei sowohl als kontinuierliche als auch als kategorielle Variable (Tertile) modelliert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 1335 Patienten in die Studie eingeschlossen (medianes Alter 73 (Interquartilsbereich, IQB 65–81), medianer National Institutes of Health Stroke Scale Punktwert 4 (IQB 2–8), mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts 5 Tage (IQB 4–7), weibliches Geschlecht 46%). Die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts betrug 2,6%. Im Modell mit der Herzfrequenz als kategorieller Variable war eine Herzfrequenz ≥ 83 /min im Vergleich zum Referenztertil (Herzfrequenz ≤ 69 /min) unabhängig mit Mortalität im Krankenhaus assoziiert, wobei das Modell für prognostisch ungünstige Faktoren adjustiert war (adjustierte Odds Ratio 4,42, 95%-Konfidenzintervall 1,36–14,42, $p=0,01$). Im adjustierten Modell mit der Herzfrequenz als kontinuierlicher Variable war das relative Risiko, im

Krankenhaus zu versterben, um 40% für jede Steigerung der Herzfrequenz um 10/min erhöht ($p = 0,003$). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Berücksichtigung der Einnahme von Beta-Blockern im multiplen Modell unverändert bestehen.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall ist eine höhere Herzfrequenz bei Aufnahme auch nach Berücksichtigung anderer prognostisch ungünstiger Faktoren unabhängig mit einem höheren Risiko, im Krankenhaus zu versterben, assoziiert. Eine höhere Herzfrequenz könnte frühe ungünstige Folgen eines autonomen Ungleichgewichts anzeigen. Die Senkung einer höheren Herzfrequenz könnte ein therapeutisches Ziel bei akutem ischämischem Schlaganfall sein.

Hebun Erdur, Jan F. Scheitz, Ulrike Grittner, Ulrich Laufs, Matthias Endres, Christian H. Nolte. **Heart rate on admission independently predicts in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients.** *International Journal of Cardiology.* 2014;176:206–210.

Abstract

Background: A higher heart rate is associated with worse outcomes – in particular death – in long term follow-up of patients with vascular diseases. We investigated whether heart rate measured on admission is associated with early in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients.

Methods: We prospectively enrolled all patients admitted to our hospital with acute ischemic stroke but without atrial fibrillation over a period of 30 months. We conducted univariate and multiple logistic regression analyses to estimate the impact of heart rate on in-hospital mortality. We analysed heart rate as continuous and categorical variable.

Results: A total of 1335 patients (median age 73 (IQR 65–81), median National Institutes of Health Stroke Scale score 4 (IQR 2–8), median length of stay 5 days (IQR 4–7), female sex 46%) were studied. In-hospital mortality was 2.6%. When analyzed as categorical variable, heart rate ≥ 83 bpm was independently associated with in-hospital mortality after adjustment for predictors of poor outcome compared to the reference tertile (heart rate ≤ 69 bpm) (adjusted odds ratio 4.42, 95% CI 1.36–14.42, $p = 0.01$). When heart rate was modelled as continuous variable, relative risk for in-hospital death was elevated by 40% for every additional 10-bpm ($p = 0.003$). Including beta-blockers as covariate into the multiple regression model did not change the main results.

Conclusions: Heart rate on admission is independently associated with in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients suggesting early negative effects of autonomic imbalance. Heart rate may represent a therapeutic target to improve outcome after ischemic stroke.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hebung Erdur, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Herzfrequenz als prognostischer Faktor für Mortalität im Krankenhaus bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

20.03.2015

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Hebun Erdur, Jan F. Scheitz, Ulrike Grittner, Ulrich Laufs, Matthias Endres, Christian H. Nolte.
Heart rate on admission independently predicts in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients. International Journal of Cardiology. 2014;176:206–210.

Beitrag im Einzelnen:

Ich hatte Anteil an der Weiterentwicklung der zugrundeliegenden Idee und dem Konzept der vorliegenden Arbeit (50%). Ein großer Teil der Datenextraktion (Bestimmung der Herzfrequenz der Patienten aus dem EKG bei Aufnahme) wurde von mir retrospektiv durchgeführt (80%). Weiterhin führte ich ein umfangreiches Data-Clearing durch (Komplettierung des zugrundeliegenden Datensatzes hinsichtlich demographischer Faktoren, Vorerkrankungen und weiterer für die Auswertung relevanter Faktoren) (100%). Die Auswahl und Durchführung der statistischen Methoden erfolgte im Wesentlichen durch mich (Beratung durch Dr. Nolte, Dr. Scheitz und Dr. Grittner) (80%). Ich schrieb die erste Version des Manuskripts (100%). Substantielle Kommentare und Beiträge zum Manuskript erfolgten von den Koautoren, insbesondere von Dr. Nolte. Die Einreichung des Manuskripts, Kommunikation mit dem Journal und Gutachtern sowie Überarbeitung und Verfertigung der endgültigen Fassung nach Berücksichtigung von Gutachterkommentaren der Zeitschrift erfolgten durch mich (100%).

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Summary List [Journal Title Changes](#)
 Journals from: **subject categories CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)
 Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 125)

Navigation icons: << < [1|2|3|4|5|6|7] >> >>

Page 1 of 7

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ^j						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	J AM COLL CARDIOL	0735-1097	79235	15.343	14.669	3.753	454	7.0	0.19946	5.368
<input type="checkbox"/>	2	CIRCULATION	0009-7322	158661	14.948	15.326	3.067	510	9.2	0.28712	5.900
<input type="checkbox"/>	3	EUR HEART J	0195-668X	36613	14.723	13.120	2.772	334	5.6	0.11100	4.685
<input type="checkbox"/>	4	CIRC RES	0009-7330	47185	11.089	10.759	2.450	262	8.5	0.09265	3.835
<input type="checkbox"/>	5	NAT REV CARDIOL	1759-5002	2196	10.154	10.058	2.057	53	2.9	0.01310	3.816
<input type="checkbox"/>	6	JACC-CARDIOVASC INTE	1936-8798	4558	7.440	7.424	1.265	132	3.2	0.02863	2.913
<input type="checkbox"/>	7	JACC-CARDIOVASC IMAG	1936-878X	3744	6.986	6.706	2.050	100	3.2	0.02302	2.622
<input type="checkbox"/>	8	CIRC-CARDIOVASC INTE	1941-7640	2311	6.982	6.950	0.659	82	2.9	0.01578	2.932
<input type="checkbox"/>	9	CIRC-CARDIOVASC IMAG	1941-9651	2341	6.752	6.947	0.952	125	2.9	0.01399	2.632
<input type="checkbox"/>	10	EUR J HEART FAIL	1388-9842	6854	6.577	5.511	1.396	159	4.4	0.02263	1.708
<input type="checkbox"/>	11	INT J CARDIOL	0167-5273	15179	6.175	5.101	0.926	1441	4.3	0.03528	1.291
<input type="checkbox"/>	12	HEART	1355-6037	15342	6.023	5.233	1.744	234	6.3	0.03859	1.743
<input type="checkbox"/>	13	BASIC RES CARDIOL	0300-8428	3697	5.955	5.607	1.459	85	4.7	0.00944	1.514
<input type="checkbox"/>	14	CIRC-HEART FAIL	1941-3289	2602	5.945	6.513	1.178	146	3.1	0.01714	2.765
<input type="checkbox"/>	15	CARDIOVASC RES	0008-6363	21631	5.808	6.196	1.375	248	7.4	0.04334	1.968
<input type="checkbox"/>	16	EUR HEART J SUPPL	1520-765X	985	5.640	2.246		0	>10.0	0.00162	0.771
<input type="checkbox"/>	17	J HEART LUNG TRANSPL	1053-2498	8078	5.611	4.209	1.504	141	5.7	0.02241	1.414
<input type="checkbox"/>	18	CIRC-ARRHYTHMIA ELEC	1941-3149	3017	5.417	6.291	0.929	169	3.0	0.01917	2.534
<input type="checkbox"/>	19	CIRC-CARDIOVASC GENE	1942-3268	1959	5.337	5.867	0.868	68	3.1	0.01300	2.415
<input type="checkbox"/>	20	J MOL CELL CARDIOL	0022-2828	12451	5.218	5.133	0.995	220	6.5	0.03143	1.725

Aus: Thomson Reuters: Journal Citation Reports 2013. <http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR>

Druckexemplar der Publikation

Hebun Erdur, Jan F. Scheitz, Ulrike Grittner, Ulrich Laufs, Matthias Endres, Christian H. Nolte.
Heart rate on admission independently predicts in-hospital mortality in acute ischemic stroke
patients. *International Journal of Cardiology*. 2014;176:206–210.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.001>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Erstautorenschaften in peer-reviewed journals

Erdur H, Scheitz JF, Ebinger M, Rocco A, Grittner U, Meisel A, Rothwell PM, Endres M, Nolte CH. In-Hospital Stroke Recurrence and Stroke After Transient Ischemic Attack: Frequency and Risk Factors. *Stroke*. 2015 Mar 3. pii: STROKEAHA.114.006886. (Epub ahead of print)

Impact factor: 6,018 (Journal Citation Reports 2013)

Erdur H, Scheitz JF, Grittner U, Laufs U, Endres M, Nolte CH. Heart rate on admission independently predicts in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients. *Int J Cardiol*. 2014;176:206-10.

Impact factor: 6,175 (Journal Citation Reports 2013)

Erdur H, Scheitz JF, Tütüncü S, Fiebach JB, Endres M, Werring DJ, Nolte CH. Safety of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and cerebral cavernous malformations. *Stroke*. 2014;45:1846-8.

Impact factor: 6,018 (Journal Citation Reports 2013)

Koautorenschaften in peer-reviewed journals

Scheitz JF, Mochmann HC, **Erdur H**, Tütüncü S, Haeusler KG, Grittner U, Laufs U, Endres M, Nolte CH. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: Analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol*. 2014;177:886-893.

Impact factor: 6,175 (Journal Citation Reports 2013)

Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, **Erdur H**, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB, Nolte CH. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2014;45:2900-5.

Impact factor: 6,018 (Journal Citation Reports 2013)

Benzel F, **Erdur H**, Kohler S, Frensch M, Thiel A, Harms L, Wandinger KP, Rosche B. Immune monitoring of *Trichuris suis* egg therapy in multiple sclerosis patients. *J Helminthol*. 2012;86:339-47.

Impact factor: 1,303 (Journal Citation Reports 2013)

Konferenzbeiträge (Vorträge)

Erdur H, Scheitz JF, Ebinger M, Rocco A, Endres M, Nolte CH. In-hospital stroke recurrence: frequency and risk factors. Mündlicher Vortrag auf dem European Stroke Congress in Nizza, 2014.

Erdur H, Hammer M, Meisel C, Schönemann C, Wandinger KP, Rosche B. Quantifizierung und Charakterisierung Epstein-Barr-nuclear-antigen-1-spezifischer CD8+ T-Zellen aus dem Liquor cerebrospinalis und peripheren Blut von Patienten mit Multipler Sklerose. *Akt Neurol* 2007; 34 - V54. Mündlicher Vortrag auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Berlin, 2007.

Danksagung

Ich möchte mich bei Dr. Nolte bedanken, der durch seine Ideen und seinen Ansporn diese Arbeit möglich gemacht hat und dessen wissenschaftliche und klinische Exzellenz für mich immer vorbildlich waren und sind. Er hat auch die Rahmenbedingungen geschaffen, die mir die Verwirklichung dieser Arbeit erlaubten und stand mir als Betreuer immer unterstützend zur Seite.

Auch bei Dr. Scheitz würde ich mich sehr gern für wichtige Impulse bei der gemeinsamen Arbeit und viele interessante Gespräche bedanken.