

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

**Retrospektive Analyse der ST-Hebungsinfarkt-Patienten des
Düsseldorfer Infarktregisters:
Identifizierung von Risikofaktoren und Evaluation des
klinischen Outcomes**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Tugba Kiraz Gönen

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Saygili

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Albert

Medicine considers the human body as to the means by which it is cured and by which it is driven away from health.

**-Ibn Sina-
(Avicenna)**

Zusammenfassung

Titel:

Retrospektive Analyse der ST-Hebungsinfarkt-Patienten des Düsseldorfer Infarktregisters: Identifizierung von Risikofaktoren und Evaluation des klinischen Outcomes

Hintergrund: Herzkreislauferkrankungen sind in der Bevölkerung weit verbreitet und die häufigste Todesursache in Deutschland.

Ziele: Ziel der Arbeit war es Risikofaktoren zu ermitteln, die einen signifikanten Einfluss auf den Outcome von ST-Hebungsmyokardinfarkt Patienten (STEMI-Patienten) haben, um mögliche Therapieoptionen zur Verbesserung der Mortalität und Morbidität definieren zu können.

Methoden: Die retrospektive Analyse umfasste 711 Patienten, die in den Jahren 2010-2015 mit der Diagnose eines STEMI in die Uniklinik Düsseldorf eingeliefert wurden. Es wurden Daten bezüglich des Alters, Geschlechts, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Hyperlipidämie und Nikotinabusus erhoben und analysiert.

Ergebnisse: Der STEMI war bei Frauen (22,4%) mit einem signifikant höheren Sterberisiko behaftet als bei Männern (14,8%) ($p < 0,05$). Dabei konnte ein signifikant niedrigerer Altersdurchschnitt der Männergruppe ($62,58 \pm 12,36$ Jahre) im Vergleich zu der Frauengruppe ($70,61 \pm 13,46$ Jahre) festgestellt werden ($p < 0,001$). Die Korrelation zwischen dem Alter und der Mortalität erwies sich als signifikant ($p < 0,001$), wobei sich die Sterblichkeit bei den unter 65-Jährigen auf 9,0%, den 65-80-Jährigen auf 23,4% und den über 80-Jährigen auf 30,7% belief. Nach Altersadjustierung zwischen Männern und Frauen bestand jedoch kein signifikanter Unterschied mehr bezüglich der Mortalität. Von 2011 bis 2015 lag die Mortalität bei ca. 17% und veränderte sich im Jahresvergleich nicht signifikant.

Diskussion: Beim STEMI ist das Alter eines der wichtigsten Risikofaktoren für die Mortalität. Männer erkranken generell früher als Frauen und scheinen auf den ersten Blick ein niedrigeres Sterberisiko zu haben, welches jedoch mit zunehmendem Alter ansteigt.

Schlussfolgerungen: Mit dieser Arbeit konnte jedoch belegt werden, dass nach Altersadjustierung zwischen Männern und Frauen kein signifikanter Unterschied mehr bezüglich der Mortalität bestand. Somit liefert die vorliegende Arbeit keine Hinweise dafür, dass das weibliche Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für einen schlechteren Outcome sein könnte.

Zusammenfassung in englischer Sprache

Summary

Title:

Retrospective analysis of patients with ST-segment elevation myocardial infarction from the registry of the university hospital Düsseldorf: Identification of risk factors and evaluation of the clinical outcome

Background: Cardiovascular diseases are widely spread within population and are the most common cause of death in Germany.

Aims: The aim of the work was to identify risk factors that have a significant influence on the outcome of ST-segment elevation myocardial infarction patients (STEMI-patients) in order to define potential therapeutic options improving the mortality and morbidity.

Methods: The retrospective analysis involved 711 patients that had been admitted to the university hospital of Düsseldorf with the diagnosis of STEMI from 2010-2015. Data related to the age, gender, pre-existing conditions such as diabetes mellitus, arterial hypertension, atrial fibrillation, hyperlipidaemia and nicotine abuse was collected and analysed.

Results: The STEMI was affiliated with a significantly higher mortality risk in women (22,4%) than in men (14,8%) ($p < 0,05$). Compared to the female group ($70,61 \pm 13,46$ years) a significantly lower average age could be observed in the male group ($62,58 \pm 12,36$ years). The correlation between age and mortality proved to be significant ($p < 0,001$), whereby the mortality of patients aged under 65 amounted to 9,0%, aged 60-65 amounted to 23,4% and aged over 80 amounted to 30,7%. However, after adjusting the ages between female and male patients, a significant difference concerning the mortality was no longer observed. From 2011-2015 the mortality was approx. 17% and did not change significantly in annual comparison.

Discussion: The age is one of the most important risk factors regarding the mortality of STEMI-patients. Men generally experience an earlier onset than women and seem to have a lower risk of death, which however increases with age.

Conclusion: This work was able to prove that after adjusting the ages between men and women a significant difference concerning the mortality was no longer observed. Therefore, this thesis does not provide any reference for the female sex being an independent risk factor for a worse outcome.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrom)
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	unbeschichteter Metallstent (bare metal stent)
ACVB	Bypass-Operation
CCU	Coronary Care Unit
CK	Creatin-kinase
CK-MB	Creatin-kinase muscle-brain
DAPT	duale antithrombozytäre Therapie
DES	medikamentös beschichteter Stent (drug eluting stent)
EKG	Elektrokardiogramm
i.v.	intravenös
IMR	index of microvascular resistance
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	linksventrikuläre Auswurffraktion
NSTEMI	NICHT-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
STEMI	ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt (ST-segment elevation myocardial infarction)
UFH	unfraktioniertes Heparin

iAP	instabile Angina pectoris
RIVA	Ramus interventricularis anterior
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases)
hsTn	hochsensitives Troponin
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
s.l.	Sublingual
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Zusammenfassung in englischer Sprache	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologische Grundlagen des akuten Myokardinfarktes	1
1.1.1 Mortalität.....	1
1.1.2 Prävalenz	2
1.1.3 Morbidität.....	2
1.1.4 Kosten	3
1.1.5 Demographischer Wandel	3
1.1.6 Gesundheit und Alter	4
1.2 Medizinische Grundlagen des akuten Myokardinfarktes.....	5
1.2.1 Definition des Akuten Koronarsyndroms (ACS) und ST- Hebungsinfarkts (STEMI).....	5
1.2.2 Ätiologie/ Pathophysiologie	6
1.2.3 Risikofaktoren.....	7
1.2.4 Symptomatik.....	9
1.2.5 Diagnostik.....	9
1.2.6 Therapie	11
1.2.6.1 Basismaßnahmen und medikamentöse Akuttherapie	11
1.2.6.2 Revaskularisationstherapie	11
1.2.6.3 Stationärer Aufenthalt	13
1.2.6.4 Langzeittherapie	14
1.2.7 Komplikationen des akuten Myokardinfarktes	15
1.2.8 Prognosefaktoren	16
1.2.8.1 Diagnostische Parameter.....	17

1.2.8.2	Patientenbedingte Faktoren	17
1.3	Ziele der Arbeit.....	20
2	Methodik	21
2.1	Erhebung der Patientendaten	21
2.2	Einschlusskriterien	21
2.3	Ausschlusskriterien	22
2.4	Ablauf der Datenerfassung	22
3	Ergebnisse	25
3.1	Epidemiologische Daten	25
3.1.1	Alter	25
3.1.2	Geschlecht	26
3.2	Risikofaktoren	30
3.2.1	Arterielle Hypertonie	30
3.2.2	Diabetes mellitus	30
3.2.3	Dyslipidämie	30
3.2.4	Vorhofflimmern	31
3.2.5	Nikotinabusus	31
3.2.6	Altersabhängigkeit der Risikofaktoren	31
3.2.7	Geschlechtsspezifische Risikofaktoren	33
3.3	Mortalität	33
3.3.1	Mortalität im zeitlichen Zusammenhang	34
3.3.2	Altersabhängige Mortalität	35
3.3.3	Geschlechtsabhängige Mortalität	35
3.3.4	Risikofaktoren und Mortalität	36
3.3.5	Kardiovaskuläre Mortalität und Alter	38
3.3.6	Kaplan-Meier Kurven	39
3.3.6.1	Altersabhängige Überlebenszeit	40
3.3.6.2	Geschlechtsabhängige Überlebenszeit.....	41

4	Diskussion.....	43
4.1	Alters- und Geschlechterverteilung der Gesamtpopulation.....	43
4.2	Verbreitung der Risikofaktoren.....	45
4.2.1	Altersabhängigkeit der Risikofaktoren	45
4.2.2	Geschlechtsabhängigkeit der Risikofaktoren.....	48
4.3	Mortalität	49
4.3.1	Einschränkungen der Mortalitätsanalyse durch das Studiendesigne 50	
4.3.2	Mortalität im zeitlichen Zusammenhang	51
4.3.3	Jahresspezifische Mortalitäten	53
4.3.4	Einfluss von Risikofaktoren auf die Mortalität	54
4.3.4.1	Alter und Mortalität.....	54
4.3.4.2	Geschlecht und Mortalität	58
4.3.4.3	Weitere studienbelegte Risikofaktoren und Mortalität	61
4.3.4.4	Einfluss eines STEMI-Ereignisses auf die Überlebenszeit.....	62
4.4	Schlussfolgerungen	64
5	Quellenverzeichnis.....	66
6	Anhang.....	76
6.1	Abbildungsverzeichnis	76
6.2	Tabellenverzeichnis.....	77

1 Einleitung

1.1 Epidemiologische Grundlagen des akuten Myokardinfarktes

1.1.1 Mortalität

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den Haupttodesursachen in der westlichen Welt. Im Jahr 2014 belegten die chronische ischämische Herzkrankheit als Ursache von 8,2% der Sterbefälle den 1. Platz, der akute Myokardinfarkt den 2. Platz mit 5,3% der Sterbefälle und die Herzinsuffizienz den 3. Platz in den durch das statistische Bundesamt ermittelten Todesursachen [1]. Damit stellten kardiovaskuläre Erkrankungen auch im Jahr 2014 die häufigste Todesursache in Deutschland dar [2]. Mehr als die Hälfte (56,06%) kardiovaskulär bedingter Sterbefälle des Jahres 2014 betraf Frauen, was in der höheren Lebenserwartung der weiblichen Fraktion begründet sein könnte [2, 3]. Neben intersexuellen Unterschieden ließen sich hinsichtlich der Bedeutung dieser Krankheitsgruppe für die Todesursachenstatistik auch altersbezogene Differenzen feststellen. 92% der im Jahr 2014 an Herz-Kreislauf-Erkrankungen Verstorbenen waren der Altersgruppe 65 Jahre und älter zuzuordnen [2]. Somit sind kardiovaskuläre Erkrankungen als eine Erkrankung bzw. Todesursache des Alters zu bezeichnen. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen besonders bei Frauen und älteren Menschen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind [2, 3]. Im Gegensatz zu kardiovaskulären Erkrankungen insgesamt ließen sich bei akutem Myokardinfarkt hingegen mehr als die Hälfte der Todesfälle (56,9%) nicht dem weiblichen sondern dem männlichen Geschlecht zuordnen [2]. In der Todesursachenstatistik nahm der akute Myokardinfarkt nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit bei den Männern den 2. Platz (17,6%) ein, wohingegen der Herzinfarkt bei Frauen nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit und der Herzinsuffizienz nur die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache (10,8%) darstellte [4].

Im Jahr 2014 waren von den insgesamt 868.356 Todesfällen 50.104 Sterbefälle auf einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen (28.509 Männer; 21.595 Frauen),

welche im Vergleich zum Jahr 2011 (55.286) einer Abnahme um 9% entsprechen [2, 3]. Diese verzeichnete abfallende Tendenz der absoluten myokardinfarktbedingten Sterbefälle bei gleichzeitiger Zunahme der Lebenszeitprävalenz (siehe Kapitel 1.1.2) deutet auf die optimierten Bedingungen in der Therapie eines akuten Herzinfarktes innerhalb der letzten Jahre im Sinne früh eingesetzter Reperfusionstherapie und potenter antithrombotischer Medikation hin.

1.1.2 Prävalenz

In der zwischen 2008 bis 2011 durchgeführten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) ergab sich eine Lebenszeitprävalenz des Herzinfarktes bei 40 bis 79-Jährigen von insgesamt 4,7%, welche mit steigendem Alter zunahm [5]. Im Vergleich zu den Vorjahren bedeutet dies eine absolute Erhöhung der Prävalenz des Herzinfarktes [5]. Dabei lag für die genannte Altersklasse die Wahrscheinlichkeit einen Myokardinfarkt zu erleiden bei Frauen (2,5%) deutlich niedriger als bei Männern (7%) [5]. Neben statistischen Auswertungsfehlern sind stumme Herzinfarkte, d.h. unbemerkt ablaufende Infarkte, Bagatellisierung der Symptomatik und Fehldiagnostik weitere Faktoren, die höher liegende Grauwerte annehmen lassen.

1.1.3 Morbidität

Die Bedeutung der Krankheitshäufigkeit des akuten Myokardinfarktes für das Gesundheitssystem lässt sich anschaulich und annähernd durch die Betrachtung der Anzahl vollstationär behandelter Patienten/-innen (einschließlich Sterbefälle) in Krankenhäusern nach der International Classification of Diseases-10 (ICD-10) erfassen, wobei im Jahr 2015 die Herzinsuffizienz, die auch eine Komplikation eines Herzinfarktes sein kann, den häufigsten stationären Behandlungsanlass darstellte, und weitere 241.875 Patienten/-innen unter der Arbeitsdiagnose Angina pectoris, das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms, unter welches auch der akute Myokardinfarkt fällt, vollstationär behandelt wurden [6]. Getrennt nach Geschlechtern betrachtet war der akute Myokardinfarkt im Jahr 2015 die 6. häufigste Hauptdiagnose vollstationär behandelter Männer, wohingegen er bei Patientinnen nicht unter die häufigsten vollstationären Behandlungsanlässe fiel [7, 8]. Auch durch den

Verweis auf die koronare Herzkrankheit als 5. häufigste Hauptdiagnose in reflektorisch mit der älteren Bevölkerungsgruppe in Verbindung gebrachten Rehabilitations- und Versorgungseinrichtungen kann alternativ zu den bereits ausgeführten Morbiditätsdaten die Verbreitung der kardiovaskulären Erkrankungen abstrahierend demonstriert werden [9].

1.1.4 Kosten

Ökonomische Aspekte im Gesundheitswesen geraten im Zuge der Alterung der Bevölkerung immer mehr in den Vordergrund. Die Gesundheitsberichterstattung gab im Jahr 2011 293,8 Milliarden Euro für Gesundheitsausgaben in Deutschland an, was einer Kostenzunahme um ca. ein Drittel innerhalb von 10 Jahren entspricht [10]. Auf der Individualebene betrachtet lagen die Ausgaben pro Kopf im Jahr 2008 bei durchschnittlich 3.100 Euro [11]. Besonders betont werden sollte eine überproportionale Zunahme der Kosten mit steigendem Alter. Verglichen mit der Pro-Kopf Ausgabe von 3.100 Euro als Referenzwert fielen die Ausgaben in der Altersklasse der 65 bis 84-Jährigen doppelt so hoch und die der über 85-Jährigen fünf Mal so hoch aus [11]. Die im Jahr 2008 durch das Statistische Bundesamt herausgegebenen Ergebnisse der Krankheitskostenrechnung führte auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen die höchsten Kosten diesbezüglich zurück, welche mit einem Anteil von ca. 15% bei 37,0 Mrd. Euro lagen [10].

1.1.5 Demographischer Wandel

Aus der erwähnten Korrelation der Gesundheitsausgaben mit dem Alter ergeben sich im Hinblick auf die Bevölkerungsentwicklung Deutschlands erhebliche Herausforderungen für das Gesundheitssystem. Da sich seit über 30 Jahren die Geburtenraten gering hielten, wohingegen die Lebenserwartung in den letzten 10 Jahren durch einen Anstieg um fast 2 Jahre gegenwärtig bei 78,1 Jahren (Männer: 77 Jahre; Frauen: 82 Jahre) liegt, wird sich der Altersaufbau der deutschen Bevölkerung immer weiter einer umgekehrten Pyramide annähern, während die Bevölkerung gleichzeitig von ca. 81,75 Mio. Einwohnern im Jahr 2010 laut Vorausberechnungen bis zum Jahr 2060 auf ca. 70 Mio. Einwohner schrumpfen wird [2, 11, 12]. Die Alterung der Bevölkerung bzw. die Zunahme des relativen Anteils der älteren Bevölkerungsgruppe an der

Gesamtbevölkerung ist somit nicht allein nur auf die verminderte Anzahl der jüngeren Generation zurückzuführen, sondern wird zusätzlich potenziert durch die Zunahme der Lebenserwartung. Die Altersgruppe der 40- bis 50-Jährigen als gegenwärtig am stärksten vertretene Kohorte wird wahrscheinlich bis 2060 durch die Altersklasse der 70- bis 75-Jährigen ersetzt werden [11]. Laut der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung soll der Anteil der über 60-Jährigen, der im Jahr 2009 noch bei 25% lag, bis zum Jahr 2030 einen Wert von 37% annehmen [13]. Nicht nur die Lebenserwartung Neugeborener wird in Zukunft voraussichtlich ansteigen, sondern auch die fernere Lebenserwartung im Alter von 65 Jahren von 17,4 Jahren bei Männern und 20,7 Jahren bei Frauen im Jahr 2009/11 auf 22,0 Jahren bei Männern und 25,0 Jahren bei Frauen im Jahr 2060, was ein Potential für die Zunahme von Multimorbidität bieten könnte [14, 15]. Laut dem Statistischen Bundesamt wird auch in Zukunft die Lebenserwartung der älteren Frauen die der älteren Männer überwiegen und bietet einen Erklärungsansatz für höhere Mortalitätsraten der meisten Herzkreislauferkrankungen bei Frauen (siehe Kapitel 1.1.1) [15]. So wird also laut der Vorausberechnungen der Anspruch der deutschen Gesellschaft auf Gesundheitsleistungen mit abnehmender Bevölkerungsgröße nicht abnehmen, sondern sich invers verhalten und zunehmen.

1.1.6 Gesundheit und Alter

Besonders im Hinblick auf die steigende Lebenserwartung ist die Erhaltung von Gesundheit im Alter sowohl aus gesundheitspolitischer als auch aus individueller Sicht von Bedeutung. Dies meint zum einen die Bewahrung von Alltagskompetenzen und Selbstständigkeit bis in das höhere Alter und zum anderen die seltenere Nutzung von kostenträchtigen Gesundheitsleistungen [16]. Die Hintergründe der alterskorrelierenden Zunahme von Erkrankungen basieren sowohl auf pathologischen Veränderungen also auch auf nicht zu unterschätzenden physiologischen Alterungsprozessen [16]. Letztere sind unaufhaltsame Verläufe des menschlichen Körpers und somit nicht beeinflussbar [16]. Vermeidbare pathologische Krankheitsprozesse, die beispielsweise auf gesundheitsgefährdendem Verhalten bzw. Lebensstil beruhen, stellen einen Ansatzpunkt für mögliche Präventionsmaßnahmen dar [16]. Das Bestehen von Mehrfacherkrankung im Alter kann neben

physiologischen Alterungsprozessen auch durch eine jahrelange Exposition gegenüber Risikofaktoren bedingt sein und nimmt nennenswerte Mengen ambulanter und stationärer Leistungen in Anspruch [16]. Zusammenfassend gilt es also durch entsprechende Präventionsmaßnahmen und Verstärkung des Gesundheitsbewusstseins die Krankheitslast und die v.a. in der älteren Bevölkerungsgruppe auftretende und im Zuge der steigenden Lebenserwartung immer mehr in den Vordergrund rückende Multimorbidität zu reduzieren, um bis in das hohe Alter ein möglichst hohes Maß an Lebensqualität zu gewährleisten und das Gesundheitssystem zukünftig zu entlasten.

1.2 Medizinische Grundlagen des akuten Myokardinfarktes

1.2.1 Definition des Akuten Koronarsyndroms (ACS) und ST-Hebungsinfarkts (STEMI)

Unmittelbar lebensbedrohliche klinische Formen der koronaren Herzkrankheit (KHK) werden unter dem Sammelbegriff ACS zusammengefasst und weisen fließende Übergänge ineinander auf [17]. Hierzu werden die instabile Angina pectoris (iAP), der STEMI und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) als zwei voneinander zu unterscheidende Typen eines akuten Myokardinfarktes sowie der plötzliche Herztod gezählt [17]. Allen Formen gemein ist das Leitsymptom des Brustschmerzes/-enge bzw. der Angina pectoris als eine der 3 diagnostischen Säulen. Dies bedeutet wiederum, dass während eines Anfalls anhand der Klinik keine Differenzierung zwischen den Formen eines ACS möglich ist [18]. Eine KHK kann bei einigen Patienten auch ohne vorherige Angina pectoris mit einem akuten Myokardinfarkt als Erstmanifestation symptomatisch werden [18]. Zu Hilfe genommen werden müssen als 2 weitere diagnostische Hilfsmittel zum einen Laborwerte im Sinne von kardialen Biomarkern und zum anderen das Elektrokardiogramm (EKG) [17]. Unter iAP wird eine Vorstufe eines akuten Herzinfarktes verstanden, die in 20% in eben diesen übergeht. Hierunter fallen unter anderem die De-novo-Angina, d.h. neu auftretende Symptomatik bei zuvor asymptomatischem Patienten, die Crescendo-Angina, d.h. eine im zeitlichen Verlauf aggravierende Intensität,

Dauer oder Frequenz der Beschwerden, und die Ruhe-Angina, d.h. eine belastungsunabhängige Symptomatik mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in einen akuten Herzinfarkt [18]. Die iAP zeigt in Abgrenzung zum STEMI und NSTEMI jedoch keine Dynamik der kardialen Biomarker, da es weder zu einem Untergang von Herzmuskelgewebe kommt, und auch keine ST-Streckenhebung im EKG zu verzeichnen ist.. Somit ist die Voraussetzung für einen akuten Myokardinfarkt, obgleich es sich hierbei um einen STEMI oder NSTEMI handelt, ein Anstieg und/ oder Abfall der kardialen Biomarker (vorzugsweise des Troponins) mit wenigstens einem Wert über der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes [19]. Veranschaulichen lässt sich dies durch die im Rahmen eines Infarktes auftretenden irreversiblen Zellschäden im Sinne von Nekrosen und konsekutiver Freisetzung von Herzenzymen in das Blut [20]. Im Gegensatz zum NSTEMI ist der STEMI entsprechend der Bezeichnung ST-segment elevation myocardial infarction gekennzeichnet durch eine ST-Streckenhebung im EKG, wobei der Infarkt alle Wandschichten des Myokards betrifft bzw. mehr als 50% der Wanddicke ausmacht, also transmural verläuft, und auf einen kompletten Verschluss eines Koronargefäßes zurückzuführen ist [18, 20]. Die Infarktbereiche eines ohne ST-Streckenhebung im EKG ablaufenden NSTEMI betreffen lediglich die empfindlicheren inneren Schichten des Myokards. Somit ist der NSTEMI als ein Innenschichtinfarkt nicht transmural, sondern subendokardial gelegen und kann durch ein normales EKG nicht ausgeschlossen werden [18]. Das Spektrum der Diagnostik wird v.a. bezugnehmend auf den STEMI in Kapitel 1.2.5 aufgegriffen.

1.2.2 Ätiologie/ Pathophysiologie

Die KHK ist als klinische Manifestation der Arteriosklerose an den Koronargefäßen zu verstehen mit dem pathophysiologischen Korrelat der Koronarinsuffizienz, im Rahmen dessen es zu Disparitäten zwischen Sauerstoffbedarf des Herzmuskelgewebes und tatsächlichem Sauerstoffangebot kommt [18]. Erhöhter Sauerstoffbedarf besteht in Situationen wie beispielsweise körperlicher Belastung aber auch Stress auf emotionaler Ebene, oder myokardialer Hypertrophie, welche allesamt als Auslösefaktoren eines akuten Myokardinfarktes in Frage kommen können [18]. Die Reduktion der Sauerstoffversorgung kommt durch eine luminale Verengung der

Herzkranzgefäße zustande. In 95% der Fälle entsteht der akute Myokardinfarkt durch die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques mit dem plötzlichen Verschluss des Gefäßlumens [20]. Die Arteriosklerose ist als physiologischer Alterungsprozess aufzufassen, wird jedoch durch die Exposition von Risikofaktoren beschleunigt (siehe Kapitel 1.2.3). Bei Ruptur der fibrösen Kappe, unter der sich ein nekrotischer Kern ansammelt, aktivieren die freigelegten thrombogenen Plaqueinhalte die roten Blutplättchen und es kommt folglich zu einer Gerinnselbildung mit teilweise oder komplettem Verschluss des Gefäßes [18]. Laut einer Studie konnte eine Korrelation zwischen den Charakteristika eines Plaques und dem Alter bzw. Geschlecht von STEMI-Patienten gezeigt werden, wobei ältere Männer zwischen 66-77 Jahren die höchste Plaquelast und ältere Frauen zwischen 66-75 Jahren dichteres Calcium und einen größeren nekrotischen Kern im Vergleich zu gleichaltrigen oder jüngeren Männern aufwiesen [21]. Anlehnend an die beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge sei hier erwähnt, dass sich aufgrund erhöhter linksventrikulärer Muskelarbeit und Sauerstoffverbrauch die Mehrzahl der Myokardinfarkte im linken Ventrikel ereignen [18]. Abhängig vom betroffenen Gefäß kommt es aufgrund der charakteristischen Versorgungsverhältnisse des myokardialen Gewebes zu typischen Infarktlokalisationen [22]. So ist beispielsweise der Vorderwandinfarkt auf eine Pathologie der Ramus interventricularis anterior (RIVA) zurückzuführen [20]. In selteneren Fällen ist der Myokardinfarkt auf Embolien ausgehend von z.B. Herzklappen, Vaskulitiden der Arterien oder toxische Einflüsse wie beispielsweise Kokainabusus zurückzuführen [20]. Die Mehrzahl der Herzinfarkte ereignet sich in den frühen Morgenstunden unter anderem aufgrund von relativer Dehydratation und zum Morgen hin erhöhter Thrombogenität.

1.2.3 Risikofaktoren

Im Folgenden sollen die 5 Risikofaktoren Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Hyperglykämie bzw. Diabetes mellitus näher erläutert werden.

Die häufigste Form des ACS bei älteren Patienten stellt der NSTEMI dar [23]. Zurückzuführen auf physiologische Alterungsprozesse des

Herz-Kreislauf-System, aber auch durch die Kumulation der Expositionsdauer gegenüber einigen Risikofaktoren steigt das Risiko für einen STEMI mit zunehmendem Alter an.

Darüber hinaus erleiden Männer insgesamt weitaus häufiger einen akuten Myokardinfarkt als Frauen, was unter anderem an der größeren Risikobereitschaft für gesundheitsgefährdendes Verhalten, z.B. Rauchen, liegt. Das mittlere Alter der Frauen für einen STEMI liegt bei ca. 70 Jahren, das der männlichen Patientengruppe ca. 10 Jahre früher [21, 24]. Diese Altersverteilung trägt auch einen Anteil dazu bei, dass das männliche Geschlecht zwar einen Risikofaktor für das Ereignis STEMI darstellt, Patientinnen aber, wenn auch bei seltenerem Eintreten dieses Ereignisses, ohne Altersadjustierung eine höhere Mortalität zeigen [25].

Zudem bleibt der Bluthochdruck trotz von 2008 bis 2011 um im Durchschnitt 4,2 mmHg abnehmende systolische Blutdruckwerte aufgrund hoher Prävalenzzahlen in der Bevölkerung ein Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland [26].

In diesem Zusammenhang ist auch die bedeutende Prävalenz des Nikotinabusus in der Bevölkerung zu nennen. 21% der durchschnittlichen Bevölkerung konsumieren Nikotin. Dabei rauchen Frauen seltener als Männer und mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil der Raucher ab [11]. Der Einfluss des unterschiedlichen Rauchverhaltens beider Geschlechter auf die höhere Lebenszeitprävalenz des akuten Myokardinfarktes bei Männern ist naheliegend. Besonders in der jungen Gruppe der Raucher unter 50 Jahren zeigt sich im Vergleich zu ehemaligen Rauchern bzw. Nichtrauchern ein stark erhöhtes relatives Risiko für einen STEMI, während das relative Risiko in den höheren Altersgruppen, am ehesten durch die altersbedingt ansteigende Häufigkeit des STEMI unabhängig vom Raucherstatus, niedriger liegt [27].

Präventionsmaßnahmen v.a. bei jungen Rauchern sollten daher besonders fokussiert werden.

Neben dem Rauchverhalten scheinen auch Essgewohnheiten eine Bedeutung für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu haben. Erhöhte Blutzuckerwerte stellen einen Risikofaktor für die Potenzierung atherosklerotischer Gefäßveränderungen und folglich auch des STEMI dar. Eine Hyperglykämie kommt bei älteren Patienten mit ACS häufiger vor als bei jüngeren vom ACS betroffenen Patienten. Obwohl

Hyperglykämien bei Älteren häufiger vorkommen, werden sie dennoch seltener behandelt und sind im Falle eines ACS mit einer erhöhten Mortalität verbunden [28]. Über dem Normwert liegende Blutzuckerwerte sind aber nicht nur ätiologische Komponente eines STEMI, sondern können ebenso eine Komplikation eines STEMI im Sinne eines Glukosedysmetabolismus sein, weshalb die Blutzuckerkontrolle bzw. -einstellung in der Akutphase eines STEMI zu beachten ist. V.a. bei der älteren Generation führt der myokardiale Stress im Rahmen des ischämischen Ereignisses zu höheren Glukosewerten und einer verstärkten Insulinresistenz, weshalb ältere STEMI-Patienten die geringste Glukosewertkontrolle während ihres intensivmedizinischen Aufenthaltes nach STEMI zeigen [28].

1.2.4 Symptomatik

Das Leitsymptom des ACS ist der Thoraxschmerz, der meist retrosternal betont vorkommt, bzw. die Brustenge, die sog. Angina pectoris Symptomatik [17]. Die Schmerzen werden aufgrund der hohen Intensität auch als Vernichtungsschmerz bezeichnet und können dabei in den linken Arm, seltener auch in den rechten Arm, den Nacken, Hals, Kiefer und das Epigastrium ausstrahlen [17, 20]. Im Rahmen eines STEMI können ebenfalls Begleitsymptome wie Luftnot, Angst bis hin zu Todesangst, und vegetative Beschwerden wie Übelkeit oder Schweißausbruch auftreten [17, 20]. Die Symptome des ACS sind typischerweise im Gegensatz zur stabilen Angina pectoris unter Nitroglycerinapplikation nicht regredient und halten definitionsgemäß mehr als 20 min. an [17, 18, 20]. Besonderer diagnostischer Aufmerksamkeit bedürfen aufgrund von stummen, d.h. maskiert verlaufenden Herzinfarkten, die älteren, weiblichen und an Diabetes erkrankten Patienten [17].

1.2.5 Diagnostik

Unter dem Grundsatz „time is muscle“ stehend muss eine zügige Abklärung eines STEMI und Ausschluss von Differentialdiagnosen (Abb.2) erfolgen, um eine Verkürzung der Zeit bis zum Reperfusionbeginn und damit einen verbesserten klinischen Verlauf zu gewährleisten [19]. Die drei führenden diagnostischen Pfeiler bestehen, neben der grundlegenden Anamnese, aus der

Klinik des Patienten im Sinne von mehr als 20min. andauernden Thoraxschmerzen, dem innerhalb von 10 min. nach medizinischem Kontakt durchgeführten EKG mit am J-Punkt gemessenen ST-Streckenhebungen und der laborchemischen Bestimmung der Herzenzyme aus dem Blut [19]. Erfragt werden muss die Dauer der Symptomatik, da sie einen Einflussfaktor auf die Entscheidungsfindung hinsichtlich der in Frage kommenden Therapieoption darstellt (siehe Kapitel 1.2.6). Die für den STEMI diagnostisch bedeutsamen ST-Streckenhebungen müssen in 2 benachbarten Ableitungen belegt sein und sind, mit den höchsten Ausschlägen bei jungen Männern, geschlechts- und altersabhängig definiert und von der jeweiligen Ableitung abhängig (in den Ableitungen V2-V3 $\geq 0,25\text{mV}$ bei Männern $< 40\text{Jahre}$, $\geq 0,20\text{mV}$ bei Männer $\geq 40\text{Jahre}$ und $\geq 0,15\text{mV}$ bei Frauen; in allen anderen Ableitungen $\geq 0,10\text{mV}$ für beide Geschlechter und jedes Alter [29]. Auch Patienten mit fehlenden ST-Streckenhebungen im EKG, jedoch mit ischämischer Symptomatik kombiniert mit sogenannten atypischen EKG-Veränderungen wie neuer Linksschenkelblock bedürfen umgehend invasiven therapeutischen Maßnahmen [30]. Ein EKG unter Belastung ist bei Patienten mit pectanginösen Beschwerden kontraindiziert.[17]. Die dritte diagnostische Säule stellt die sofortige Bestimmung der kardialen Biomarker bzw. Herzenzyme Troponin I, Troponin T oder heutzutage immer mehr in den Vordergrund rückenden hochsensitiven Troponin (hsTn) mittels Blutentnahme dar, deren Ergebnis innerhalb von 60 min. vorliegen sollte und sich daher Schnelltests zur Sofortdiagnostik anbieten [17, 31, 32]. Das Troponin ist das für Herzmuskelzellen spezifischste Enzym und zeigt frühestens nach 3-4h erhöhte Blutwerte [17, 20]. Somit ist ein einmaliger negativer Testwert zum Ausschluss eines Myokardinfarktes nicht ausreichend und fordert eine obligate Verlaufskontrolle nach 3h [29]. Ebenso ist ein einmaliger positiver Testwert des Troponins nicht bestimmend für einen Herzinfarkt, da Erkrankungen wie z.B. eine Myokarditis zu einem oberhalb der Norm liegenden Troponinwert führen können, welcher in diesen genannten Fällen jedoch im zeitlichen Verlauf typischerweise konstant hoch bleibt. Für die Diagnose eines Myokardinfarktes ist die Dynamik des Troponinwertes im Sinne eines Abfalls und/oder Anstiegs mit wenigstens einem Wert über der 99. Perzentile entscheidend, was grundsätzlich 2 Messungen der kardialen Marker fordert [19]. Die Bestimmung

des hauptsächlich im Herzmuskel vorkommenden und für diesen spezifischen Isoenzym CK-MB trägt einen Wert bezüglich der Prognoseschätzung (siehe Kapitel 1.2.8) bei [31].

1.2.6 Therapie

1.2.6.1 Basismaßnahmen und medikamentöse Akuttherapie

Die Akuttherapie eines STEMI erfolgt nicht selten durch den Rettungsdienst und Notarzt außerhalb des Herzkatheterlabors. Als Allgemeinmaßnahmen sollten der Oberkörper um 30° hochgelagert und zunächst ein peripherer Venenzugang bereitgestellt werden [17]. Die Schmerztherapie erfolgt mit 3-5mg Morphin intravenös (i.v.), welches im Falle einer nicht eintretenden Schmerzfremheit repetitiv verabreicht werden kann [17]. Bei Luftnot, akuter Herzinsuffizienz oder Hypoxie mit einer Sauerstoffsättigung unter 92% ist die Zufuhr von 4-8l/min Sauerstoff über eine Nasensonde oder Maske indiziert [17, 19]. Zur Reduktion der Beschwerden kann zusätzlich Glyceroltrinitrat sublingual (s.l.) indiziert sein, welches jedoch bei einem systolischen Blutdruck unter 90mmHg und höhergradigem AV-Block vermieden werden sollte [17, 19]. Intravenöse Betablocker sollten bei Bluthochdruck, Tachykardie und fehlenden Herzinsuffizienzzeichen frühzeitig eingesetzt werden [19]. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz, eines Vorderwandinfarktes oder Diabetes mellitus sollte innerhalb der ersten 24h eine Gabe von Angiotensin Converting Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmern), bei Unverträglichkeit die Gabe von Angiotensinrezeptorblocker (ARB), erfolgen [19]. In diesem Zusammenhang sind während des gesamten medizinischen Erstkontaktes eine Überwachung des Blutdrucks sowie das Rhythmusmonitoring unverzichtbar [17]. Die Wahl der gerinnungshemmenden Medikation ist wiederum abhängig von der primären Revaskularisationsstrategie.

1.2.6.2 Revaskularisationstherapie

Eine der bedeutendsten Einflüsse auf die Mortalität und Morbidität der STEMI-Patienten ist der Reperfusionbeginn [19]. Goldstandard der STEMI-Therapie stellt die primäre, d.h. notfallmäßig ohne vorangehende Fibrinolyse durchgeführte perkutane Koronarintervention (PCI) dar [30]. Selbst bei älteren STEMI-Patienten ergibt sich die PCI effektiver als die Fibrinolyse und sollte

bevorzugt werden [23]. Diese invasive Therapieoption wird für alle Patienten mit einer Symptombdauer von weniger als 24h angeraten, wenn die PCI nach dem ersten medizinischen Kontakt mit einer Zeitverzögerung von maximal 120 min. gewährleistet werden kann [30]. Scheint dies nicht möglich zu sein sollte prähospital innerhalb von 10 min nach Diagnosestellung und nach Ausschluss von Kontraindikationen wie z.B. intrakranielle Blutungen eine Fibrinolyse mit Wirkstoffen wie z.B. Streptokinase erfolgen [29]. Die von der Standardtherapie, der PCI, profitierenden Patienten sollten so früh wie möglich vor der Koronarangiographie eine duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) und eine Antikoagulation erhalten [19]. Die DAPT besteht aus der Gabe von 250-500mg Acetylsalicylsäure (ASS) i.v. oder oral, und einem Adenosindiphosphat-Rezeptorblocker (ADP-Rezeptorblocker) Ticagrelor (180mg) oder Prasugrel (60mg) [19, 20]. Beide erwähnten ADP-Rezeptorblocker sind effektiver und schneller wirksam als Clopidogrel (300-600mg), welches bei Kontraindikationen von Ticagrelor und Prasugrel eingesetzt wird [19, 20]. Ergänzend zur DAPT besteht eine dringende Empfehlung zur Applikation von einem intravenösen Antikoagulant, wofür nach den neuen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) die Verwendung von unfraktioniertem Heparin (UFH) empfohlen wird [29]. Auf regionalen Netzwerken der prähospitalen Versorgung basierend sollte ein Krankenhaus mit PCI-Möglichkeit unter ärztlicher Begleitung angefahren werden, welches über eine 24-h-/7-Tage-Bereitschaft des Herzkatheterlabors verfügt [17] [19]. Als Qualitätsmarker in der STEMI-Versorgung gelten Zeitfenster von maximal 90 min. zwischen erstem medizinischen Kontakt und primärer PCI [29]. Als invasiver Zugangsweg sollte statt der Femoralarterie die Radialarterie präferiert werden, da sie mit einer geringeren Misserfolgsrate und einem geringeren akuten Blutungsrisiko assoziiert ist [19, 33]. Auch Mehrgefäßerkrankungen mit inbegriffen sollte, ausgenommen eines kardiogenen Schocks, lediglich eine PCI der Hauptläsion erfolgen und ein zweizeitiges Procedere mit elektiver Versorgung der verbliebenen Gefäße bevorzugt werden [19]. Im Rahmen der PCI besteht die Empfehlung zur Implantation eines Stents gegenüber einer alleinigen Ballondilatation des okkludierten Koronargefäßes [19]. Grundsätzlich werden bei der Koronarangiographie 2 Stenttypen, der Medikamente freisetzende Stent (DES; „drug eluting stent“) und der unbeschichtete Metallstent (BMS; „bare

metall stent“) unterschieden. Charakteristisch für die je nach Wirkstoff, z.B. Sirolimus, und Hersteller unterschiedlich benannten DES ist die Freisetzung von Zytostatika zur Hemmung der überschießenden Reaktion des Gefäßendothels auf den implantierten Fremdkörper [20]. DES reduzieren damit im Vergleich zu BMS laut Metaanalysen das Risiko für die Notwendigkeit einer Revaskularisation aufgrund von Restenosen eines bereits gestenteten Gefäßes von ca. 30% bei BMS auf ca. 12% bei DES (RR=0,44) ohne jedoch während eines Beobachtungszeitraums von 2 Jahren die Todesrate oder Myokardinfarktrate zu erhöhen [34, 35]. Die verzögerte Reendothelialisierung bei Einsatz von DES hat wiederum zur Folge, dass sie mit einer höheren Thromboseneigung vergesellschaftet sind und daher einer längeren Thrombozytenaggregationshemmung im Rahmen der Langzeittherapie bedürfen, welche eine gewisse Blutungsneigung birgt [20]. Zusammenfassend wird daher von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie die Empfehlung zur Bevorzugung der DES ausgesprochen, sofern keine Kontraindikation gegen eine längere Plättchenhemmung, wie z.B. ein bekanntes erhöhtes Blutungsrisiko des Patienten, besteht [19].

Im Falle von einigen Komplikationen (siehe Kapitel 1.2.7) oder eines kardiogenen Schocks mit einer ähnlichen Überlebenswahrscheinlichkeit bei Durchführung eines ACVB und PCI kann die Kooperation von Kardiologen und Herzchirurgen in der Versorgung von STEMI-Patienten gefordert sein [36]. Angesichts der langen für den Outcome des STEMI kontraproduktiven Zeitintervalls bis zum Operationsbeginn, der hohen Erfolgsquote der primären PCI und dem Komplikationspotential, welches ein ACVB birgt, besitzt die kardiochirurgische Versorgung von STEMI-Patienten nur einen geringen Stellenwert.

1.2.6.3 Stationärer Aufenthalt

Bei einem komplikationslosen Verlauf des STEMI erfolgt die Überwachung nach Ablauf der PCI auf der Coronary Care Unit (CCU) bzw. Intensivstation für mindestens 24h, woran ein 24-48 stündiger Aufenthalt auf der Normalstation mit Monitorüberwachung oder ggf. eine Rückverlegung in das zuweisende Krankenhaus anschließt [19]. Der bei Patientenaufnahme bestimmte Blutzuckerwert sollte während des stationären Aufenthaltes zur Verhinderung

sowohl von Hyper- als auch Hypoglykämien in der Frühphase des STEMI zwischen 90-200mg/dl gehalten werden [19]. Ebenso gilt es den Zielwert des Low Density Lipoprotein (LDL) von ≤ 70 mg/dl einzuhalten [19]. Das STEMI-Ereignis rechtfertigt unabhängig von den Cholesterinwerten und bei fehlenden Kontraindikationen die möglichst frühzeitige und lebenslange Einnahme von hochdosiertem Statin [19]. Während des stationären Aufenthaltes ist auch die Überwachung der Nierenfunktion geboten [19]. Zur Abschätzung des Infarktausmaßes und der verbliebenen linksventrikulären Funktion ist die Durchführung einer Echokardiographie bei allen STEMI-Patienten empfehlenswert [19].

1.2.6.4 Langzeittherapie

Der Grundbaustein der Langzeittherapie von STEMI-Patienten wird gelegt durch die Änderung des Lebensstils bzw. Ausschaltung von kardiovaskulären Risikofaktoren, worin eine Raucherentwöhnung, Optimierung der Blutdruckeinstellung, Einstellung des Blutzuckers, Einstellung der Blutfette und lebenslange Statintherapie aller STEMI-Patienten, Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität mit inbegriffen sind [19]. Allen STEMI-Patienten ist eine lebenslange Einnahme von 75-100mg ASS angeraten, wobei bei einer Unverträglichkeit alternativ Clopidogrel angeordnet werden kann [19]. Die DAPT, d.h. die zusätzlich zum ASS erfolgende Therapie mit einem ADP-Rezeptorblocker, vorzugsweise Ticagrelor oder Prasugrel, sollte bei einer Implantation eines BMS oder DES mindestens 12 Monate betragen [19]. Aufgrund des letalitätssenkenden Effektes der Betablocker um 25-50% sollte bei allen STEMI-Patienten ohne Kontraindikationen, wenn nicht schon im Rahmen der Akuttherapie erfolgt, eine stationär begonnene und lebenslang fortgeführte orale Betablockertherapie erfolgen [19, 20]. Da eine Senkung der Letalität der STEMI-Patienten ebenso bei Einnahme von ACE-Hemmern bekannt ist, rechtfertigt die Diagnose des STEMI generell bei allen Patienten ohne Kontraindikationen, insbesondere im Falle von Herzinsuffizienz, systolischer linksventrikulärer Dysfunktion, Diabetes mellitus und Vorderwandinfarkt eine innerhalb von 24h begonnene Langzeittherapie mit ACE-Hemmern, als deren Alternative auch ARB in Frage kommen [19]. Die dritte bei STEMI-Patienten letalitätsreduzierende Effekte aufweisende

Medikamentengruppe beinhaltet die Aldosteronantagonisten wie Eplerenon, die daher bei einer stark geminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) \leq 40% und Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus ohne Niereninsuffizienz oder Hyperkaliämie als Langzeittherapie zum Einsatz kommen sollten [19]. STEMI-Patienten, bei denen eine PCI durchgeführt wurde, profitierten während des Krankenhausaufenthaltes und bei Entlassung häufiger von der leitliniengerechten medikamentösen Therapie als STEMI-Patienten mit Zustand nach fibrinolytischer Therapie [37].

1.2.7 Komplikationen des akuten Myokardinfarktes

Komplikationen im Rahmen eines STEMI können früh nach dem Ereignis bzw. unmittelbar durch das ischämische Krankheitsbild durch die Intervention oder als Spätkomplikation auftreten. Die schwerwiegendste akute Folge eines STEMI ist der Herzkreislaufstillstand, wobei der Patient reanimiert und bei Hinweisen auf einen STEMI im nach Wiedererlangen des Spontankreislaufes abgeleiteten EKG zügig in ein Zentrum mit PCI-Möglichkeit zur primären PCI transportiert werden sollte [19]. Der irreversible Untergang von Herzmuskelgewebe kann langfristig die linksventrikuläre Funktion, welche als wichtigster Faktor der Sterblichkeit nach ereignetem Herzinfarkt gilt, beeinträchtigen und die Folge von Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock sein, welcher mit einer hohen Mortalität einhergeht [19]. Die Abnahme der Pumpleistung kann vor allem bei großen Vorderwandinfarkten zur Ausbildung eines intrakardialen Thrombus mit Gefahr der Embolisation führen, weshalb in diesen Fällen der Einsatz von Antikoagulanzen zur Thrombusprophylaxe geboten ist [19]. Der Verlust von Herzmuskelgewebe kann auch anatomische Veränderungen des Organs wie Papillarmuskelabriss, Ventrikelseptumruptur oder herzwandrupturbedingte Herzbeutelamponade mit funktionellen Folgen hervorrufen. Der STEMI ist durch mögliche Störung des Reizleitungssystems auch mit einer Reihe von Herzrhythmusstörungen, wie dem Vorhofflimmern, assoziiert. Neben supraventrikulären Herzrhythmusstörungen können auch Kammerflimmern, welches meist frühzeitig auftritt und damit für die in den ersten Stunden nach Herzinfarkt gehäuft vorkommenden Todesfälle mit verantwortlich ist, oder symptomatische ventrikuläre Tachykardien den STEMI verkomplizieren [19].

Herzrhythmusstörungen können auch iatrogen bedingt durch die Wiedereröffnung des Infarktgefäßes als sogenannte Reperfusionarrhythmien auftreten. Daneben hat die rasche Wiedererlangung des Blutflusses die kontraproduktive Eigenschaft das Ausmaß des Infarktes zu vergrößern [38]. Die ischämische Postkonditionierung (IPOC) stellt einen Einsatz zur Reduzierung dieses Reperfusionsschadens dar, indem der Blutfluss wiederholt kurz oder langsam graduell wiederhergestellt wird [38]. Einer Metaanalyse von Zhou C. et al. zufolge hatte die IPOC über eine Minderung der Enzymfreisetzung und signifikante Verbesserung der (LVEF) um ca. 4% vor allem bei Männern und jungen Patienten kardioprotektive Effekte [39]. Eine ebenso interventionell bedingte Komplikation ist die Kontrastmittelinduzierte Nephropathie. Besonders bei bereits bekannter Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist ein möglichst geringer Kontrastmittelverbrauch und eine ausreichende Hydratation empfohlen [40]. Als Folge der Diagnostik bzw. Therapie können nach der Punktion und medikamentös getriggert durch plättchenhemmende Substanzen, Antikoagulanzen und Fibrinolytika vor allem bei Patientengruppen höheren Alters, niedrigem Körpergewicht oder reduzierter Nierenfunktion Blutungen auftreten [19]. Weibliche STEMI-Patienten sind im Vergleich zu Männern eher für Blutungskomplikationen prädisponiert [41]. Grundsätzlich sollte aus diesem Grund im Rahmen des Einsatzes von gerinnungshemmenden Medikamenten bei STEMI-Patienten stets eine Abwägung von Thromboserisiko und Blutungsrisiko erfolgen. Durch das häufig gegebene kardiovaskuläre Risikoprofil der STEMI-Patienten ist zu bedenken, dass langfristig gesehen mit dem potentiellen Auftreten von weiteren ischämischen Ereignissen bzw. Erkrankungen, wie periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Apoplex, Reinfarkt oder Stentthrombosen gerechnet werden kann. Als Risikofaktoren für die Entwicklung von Stentthrombosen nach Implantation von DES oder BMS gilt beispielsweise der Diabetes mellitus [42]. Als weitere Spätkomplikation tauchen bei ca. 10% der Herzinfarktpatienten Herzwandaneurysmen auf [18].

1.2.8 Prognosefaktoren

Der STEMI ist verglichen mit den übrigen Formen des ACS als prognostisch ungünstigste Phase der KHK mit einer Sterblichkeitsrate von 7-9% während des stationären Aufenthaltes behaftet, welche sich somit auf Werte weit über denen

der NSTEMI-Patienten beläuft [19].

1.2.8.1 Diagnostische Parameter

Die Echokardiographie nimmt als nicht invasives diagnostisches Mittel zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion nach abgelaufenem Myokardinfarkt eine zentrale Rolle in der Prognosebestimmung ein. Die 1-Jahres-Mortalität bei einer LVEF von >40% liegt bei <5%, wohingegen bei einer beträchtlichen Einschränkung der LVEF von <20% jeder zweite Patient nach Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres verstirbt [20]. Neben der Echokardiographie kann die auf die Prognose einflussnehmende Infarktgröße mithilfe der am 3. Tag nach STEMI gemessenen Troponin-Konzentration und der maximalen Creatin-Kinase (CK)- bzw. Creatin-Kinase muscle-brain (CK-MB) -Konzentration geschätzt werden [18, 20]. Daneben hat laut Pocket-Leitlinien des ACS die Troponinbestimmung die höchste prognostische Aussagekraft für das Infarktrisiko im 30-Tageverlauf [17]. Nicht etabliert, jedoch in einer Studie beschrieben, ist die Bestimmung von zirkulierenden Mikropartikeln aus dem Blut zur Einschätzung der kardiovaskulären Mortalität bei STEMI-Patienten nach PCI-Intervention [43]. Laut De Maria GL et al. kann die schwer voraussagbare Erfolgsrate der PCI bei STEMI-Patienten mithilfe des ATI-Scores, welches einem Akronym aus Alter des Patienten, Thrombus-Score und dem index of microvascular resistance (IMR) vor der Durchführung der PCI entspricht, abgeschätzt werden [44].

1.2.8.2 Patientenbedingte Faktoren

In diesem Kapitel soll zunächst das Geschlecht als einer der patientenbedingten Prognosefaktoren aufgegriffen werden.

Die geschlechtsabhängige Mortalität bei STEMI-Patienten ist laut Izadnegahdar M et al. abhängig von der Form des ACS und dem Alter bei Auftreten des ischämischen Ereignisses [45]. Geschlechtsabhängige Mortalitäten ergaben sich vor allem bei STEMI- und weniger bei NSTEMI-Patienten und Patienten mit iAP [45]. Er gab einen vor allem im jungen Erwachsenenalter bestehenden und mit zunehmendem Alter abnehmenden Unterschied bezüglich der Mortalität bei Frauen und Männern an. Dabei war die bei weiblichen ACS-Patienten zu verzeichnende verspätete Diagnose und Therapie, der seltenere Einsatz

invasiver Maßnahmen und evidenzbasierter Medizin sowie das häufigere Vorkommen von Blutungskomplikationen mit der höheren Sterblichkeit der Frauen zu vereinbaren [45]. Daneben zeigte sich im Rahmen einer Analyse von 5 italienischen Studien eine mehr als doppelt so hohe Krankenhausmortalität des STEMI bei Frauen (Frauen: 8,4%; Männer: 3,2%), welche mit steigendem Alter für beide Geschlechter zunahm [46]. Laut Valero- Masa MJ et al. scheint anlehnd an die gravierende Disparität des durchschnittlichen Alters bei Auftreten des STEMI bei Männern und Frauen (Männer: $62 \pm 13,4$ Jahre; Frauen: $70,1 \pm 14,4$ Jahre) das weibliche Geschlecht allein kein unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhaus- und Langzeitmortalität zu sein, da die meisten bestehenden Unterschiede wie die bei Frauen beobachtete längere Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Ankunft im Krankenhaus (Frauen: $5,2 \pm 4,1$ h; Männer: $4,2 \pm 3,7$ h), die ausgenommen des Tabakkonsums häufiger vorkommenden kardiovaskulären Risikofaktoren, die höhere Killip-Klassifikation, die seltener erreichte komplette Revaskularisation und innerhalb des ersten Monats nach Entlassung seltener eingesetzten ACE-Hemmer, häufiger vorkommenden ungünstigen Ereignisse wie Tod, Stent-Thrombose sowie Infektion und die höhere Langzeitmortalität (HR: 1,6) nach Altersadjustierung verschwanden [24]. Lundberg G. und King S. stellten ebenfalls anhand von neuesten Studien dar, dass die bei Frauen höher liegende Mortalität nach Durchführung einer PCI oder ACVB nach Adjustierung des Alters und der Komorbiditäten ein ähnliches Ausmaß annahm wie die der männlichen STEMI-Patienten [25].

Einen zweiten bedeutenden patientenbedingten Risikofaktor stellt das Alter dar. Obwohl ältere Menschen einen maßgeblichen Anteil der ACS-Patienten ausmachen, sind sie in Studien minderpräsentiert, sodass Lücken in der evidenzbasierten Behandlung dieser Patientengruppe bestehen, zumal kardiovaskuläre, z.B. anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz, und nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten, beispielsweise initial erhöhtes Serum-Kreatinin, sowie die Polypharmazie Schwierigkeiten bei der Therapie darstellen [19, 23]. Einer retrospektiven Studie von STEMI-Patienten zufolge erhöhten Krebserkrankungen in der Anamnese, welche als vor allem bei älteren STEMI-Patienten auftauchende Komorbidität zu verstehen sind, zwar die nicht-kardiale Krankenhaus- und Langzeitmortalität, jedoch wurde keine signifikante

Assoziation zur kardialen 5-Jahres-Mortalität festgestellt [47]. De Luca L. et al. gaben eine signifikante Assoziation der Krankenhausmortalität und des Alters bei STEMI-Patienten an (Odds ratio= 1,09) [46]. Die Krankenhausmortalität der mit PCI behandelten STEMI-Patienten über 75 Jahre lag laut Peiyuan H. et al. im Gegensatz zur fibrinolytischen Therapie signifikant niedriger als die Krankenhausmortalität bei fehlender Reperfusion [37]. Stratifiziert nach Therapieoptionen ergab sich bei ≥ 75 Jährigen STEMI-Patienten eine Mortalität von 7,7% nach erfolgreicher PCI, 15% nach Fibrinolyse und 19,9% ohne stattgehabte Reperfusion, wobei die PCI seltener mit Herzinsuffizienz und Herzstillstand assoziiert war, während hämorrhagische Schlaganfälle und große Blutungskomplikationen bei allen 3 Therapiegruppen ähnlich häufig präsent waren [37]. Der Großteil der Todesfälle nach STEMI wurde trotz optimierter Therapiemöglichkeiten bei Patienten ≥ 65 Jahre verzeichnet, wobei Überlebende von einem ventrikulären *Remodeling* mit der Folge einer prognostisch ungünstigen Herzinsuffizienz gefährdet waren [48]. Außerdem waren ≥ 75 jährige STEMI- und NSTEMI-Patienten im Vergleich zu Patienten mit stabiler AP auch nach erfolgreicher PCI prädisponiert für eine abnehmende körperliche Aktivität und vermehrte Ausführung von Tätigkeiten in sitzender Haltung [49].

1.3 Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Risikofaktoren ermittelt und dahingehend untersucht, inwieweit sie einen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität, weitestgehend im Sinne der Mortalität, von STEMI-Patienten haben. Von diesen Ergebnissen ausgehend wurden einige Ansätze formuliert, die das Potenzial zur Senkung der Mortalität bzw. Verbesserung der Überlebenschance von STEMI-Patienten bieten könnten.

Wie in einigen Studien bereits oftmals thematisiert, wurde der Frage nachgegangen, ob das weibliche Geschlecht allein für eine höhere Sterblichkeitsrate der Frauen verantwortlich gemacht werden kann oder ob der geschlechtsspezifische Unterschied hinsichtlich der Sterblichkeit vielmehr der Differenz des Altersdurchschnitts von Männern und Frauen verschuldet ist. Ergänzend wurde untersucht, ob es Unterschiede bezüglich der Exposition gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren, die den Unterschied des Sterblichkeitsrisikos zwischen Männern und Frauen erklären können.

In ähnlicher Weise wurde analysiert, inwieweit das Alter zum Zeitpunkt des STEMI den Outcome negativ beeinflusst und ob es weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren gibt, die das höhere Sterblichkeitsrisiko im Alter begründen können.

Durch Kennzeichnung des Tages, an dem der STEMI diagnostiziert wurde, als Tag 0 konnte untersucht werden, ob sich vulnerable Phasen erhöhten Risikos zu versterben hervorheben.

Des Weiteren war es von Interesse zu ermitteln, ob während des Beobachtungszeitraums durch die Überarbeitung der Leitlinien auf der einen und durch die demographische Alterung auf der anderen Seite eine Steigerung oder Senkung der Mortalität im Jahresvergleich stattgefunden hat.

2 Methodik

2.1 Erhebung der Patientendaten

Die vorliegende Doktorarbeit umfasst 711 Patienten, die in den Jahren 2010 bis 2015 in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit der Aufnahmediagnose STEMI rekrutiert wurden. Dabei waren 73% (n=519) und damit der weitaus größere Teil der STEMI-Patienten dem männlichen Geschlecht zuzuordnen, 192 Probanden (27%) waren weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der Population lag bei $64,8 \pm 13,2$ Jahren und der Median entsprach 65 Jahren. Das digitale Patientenarchiv Medico der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des UKD wurde mithilfe des German Diagnosis related Groups (G-DRG) -Systems auf das International Classification of Diseases (ICD) -Kürzel für den „STEMI“ durchsucht. Daraus ergaben sich potentielle Fälle, die anhand der unten genannten Einschlusskriterien akzeptiert bzw. anhand der Ausschlusskriterien verworfen wurden. Alle Auswertungen beruhen auf dem „STEMI-Register“, welches eine Excel-Tabelle mit den untersuchten Patientendaten umfasst.

2.2 Einschlusskriterien

Entscheidend für die Aufnahme in die Arbeit war der erfolgte Nachweis eines STEMI. Eine durchgeführte Revaskularisationsmaßnahme stellte kein zwingendes Einschlusskriterium dar, d.h. auch konservativ behandelte Patienten wurden in die Doktorarbeit mit einbezogen. Berücksichtigung fanden Fälle zwischen dem 01.01.2010 und dem 13.09.2015, die sowohl selbstständig in der zentralen Notaufnahme des UKD vorstellig wurden oder über den Notarzt dort eintrafen. Von keiner Bedeutung war hierbei, ob der STEMI vor Ort oder auswärts diagnostiziert wurde und ob der STEMI die Aufnahmediagnose war oder der Herzinfarkt während eines stationären Aufenthaltes aufgrund einer anderen Aufnahmediagnose stattgefunden hat. Dabei stellt der zeitlich erste im Medico verzeichnete STEMI eines Patienten jeweils den zeitlichen Bezugspunkt für folgende Komplikationen wie z.B. den Todeszeitpunkt dar.

2.3 Ausschlusskriterien

Von den potentiellen STEMI-Fällen, die im Rahmen der Stichwortsuche „STEMI“ erschienen, wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die die Kriterien eines STEMI nicht erfüllten, also keine EKG-spezifischen Merkmale (wie ST-Hebungen von mindestens 1 mm in mindestens zwei peripheren EKG-Ableitungen oder mindestens 2 mm in mindestens einer Brustwandableitung) oder dynamische TnT-Werte aufwiesen, also fälschlicherweise unter die vorläufige Auswahlliste gelangt waren. Patienten, bei denen letztendlich keine sichere Diagnose erfolgte, konnten in diesem Register ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Nicht in die Studie mit einbezogen wurden auch diejenigen Patienten, bei denen die Kriterien eines STEMI zwar erfüllt waren und die Diagnose damit klargestellt war, jedoch die im Rahmen der Studie erhobenen Parameter größtenteils fehlten. Diese beschriebene Problematik kam beispielsweise bei STEMI-Patienten vor, die nach entsprechender notärztlicher Diagnosestellung trotz Reanimationsmaßnahmen nicht lebend am UKD eintrafen, sodass im System außer einem Sterbebrief keine Arztbriefe und durch den Ausfall weiterer Diagnostik bzw. Therapie auch keine Katheterberichte und laborchemischen Parameter zu finden waren.

2.4 Ablauf der Datenerfassung

Da es sich um eine rein retrospektive pseudonymisierte Studie handelt und kein Follow-up erfolgte, erübrigte sich die Einholung der Einverständniserklärung der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Ein Ethikantrag mit der Referenznummer 5286 wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Düsseldorf am 06.06.2016 genehmigt. Zur Datenerfassung, die mit dem Programm Microsoft Excel erfolgte, wurden in eine Excel-Tabelle lediglich die Patientennummern eingetragen, sodass der Patientename auf diesem Weg pseudonymisiert wurde, bei Unklarheiten oder Korrekturbedarf aber über die Patientennummer eine Rückverfolgung erfolgen konnte. Mithilfe des digitalen Patientenarchivs Medico wurden die benötigten Variablen aus Arztbriefen, Katheterberichten und Laborergebnissen sowohl in Zusammenhang mit der damaligen Aufnahmediagnose STEMI, als auch aus allen weiteren zeitlich folgenden Berichten etc. ab dem Zeitpunkt des

Herzinfarktes bis zum 13.09.2015 bzw. bis zum Tod des Patienten, gefiltert. Im Sinne der Doktorarbeit wurden Re-Infarkte unabhängig vom Zeitraum zwischen den Infarkten als Komplikation betrachtet und nicht als neuer Fall in die Studie aufgenommen. Auf zeitlich nach dem STEMI folgende Krankenhausaufenthalte außerhalb des UKD hatten wir keinen Zugriff. Allgemeine Patientendaten wie Geschlecht, Alter und Gewicht wurden erfasst. Persönliche Daten der Patientenfälle wie z.B. Name, Adresse oder Geburtsdatum hingegen wurden nicht erhoben. Die Fälle wurden mit der entsprechenden Patientenummer pseudonymisiert in der Tabelle sortiert nach dem Datum bzw. Jahr des stattgehabten STEMI geordnet. Aus den Entlassungsbriefen als eine der Hauptquellen dieser Doktorarbeit wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren wie bekanntes Vorhofflimmern, Bluthochdruck, Nikotinabusus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus sowie die Entlassungsmedikation besonders im Hinblick auf Blutverdünner erhoben. Im Zusammenhang mit dem Herzinfarkt bzw. der Koronarangiographie stehende laborchemische Parameter wie der Hämoglobinwert, Kreatininwert, TSH-Wert, maximales hs-TroponinT, maximale Kreatinkinase und maximale Kreatinkinase-MB ließen sich aus den Laborwerten ermitteln. Mithilfe der im Falle einer durchgeführten Herzkatheteruntersuchung im System dokumentierten Katheterberichte wurden linksventrikuläre Funktion, Zugangsweg des Katheters, verwendete Kontrastmittelmenge, Bestrahlungsdauer, Bestrahlungsdosis, Information über Eingefäß- oder Mehrgefäßverschluss, verschlossenes Herzkranzgefäß, verwendeter Stent und evtl. durchgeführte simultane PCI aufgezeichnet. Aus Arzt- bzw. OP-Berichten der kardiochirurgischen Abteilung konnte entnommen werden, ob im UKD eine Bypass-Operation (ACVB) bzw. Notfalloperationen z.B. bei Blutungskomplikationen stattgefunden haben. Alle zeitlich auf den STEMI folgenden stationären Aufnahmen im UKD wurden mithilfe der Arztbriefe auf Komplikationen wie postinterventionelles Nierenversagen, Blutung, Herzrhythmusstörungen, Ischämien im Sinne von Apoplex, Stent-Thrombose, Re-Infarkt etc. bis schließlich hin zum Tod durchsucht. Besonderes Augenmerk wurde dabei auch auf elektive bzw. notfallmäßig durchgeführte Herzkatheteruntersuchungen gelegt. Im Falle des Versterbens im UKD konnte das Todesdatum und die Todesursache in der Doktorarbeit berücksichtigt werden. Es wurde jedoch nicht recherchiert, ob die analysierten Fälle noch

leben oder bereits verstorben sind.

Im STEMI-Register wurden fehlende Informationen als „99“ angegeben. Die Codierung von kategorialen Variablen erfolgte mit „1-0“. Bei ordinalskalierten Variablen wählten wir entsprechend in der Legende aufgeführte Zahlen aus. Die Verschlüsselung von Zeitangaben ab STEMI-Ereignis erfolgte mittels „Datedif-Formel“.

Alle Daten wurden mit dem Programm Statistical Package for the Social Science (SPSS) 23.0 für Windows (2015) analysiert. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als signifikant erachtet. Bei allen verwendeten Tests wurden die jeweiligen Voraussetzungen für parametrische Tests geprüft und bei groben Verletzungen entsprechende Konsequenzen gezogen. Hierbei erfolgte der Test auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests.

Mittelwertsunterschiede zweier nicht parametrisch verteilter Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U Test abgesichert. Überlebensanalysen erfolgten mithilfe des Logrank-Tests.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

3.1.1 Alter

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Daten von insgesamt $n=711$ (100%) Patienten, die von 2010 bis 2015 mit der Diagnose STEMI in der Uniklinik Düsseldorf behandelt wurden, ausgewertet. Das durchschnittliche Alter der Population lag bei $64,8 \pm 13,2$ Jahren und der Median entsprach 65 Jahren. Dabei lief die Altersspanne von 23 bis 97 Jahren. Der STEMI-Patient mit dem niedrigsten Alter war männlich und die Person mit dem höchsten Alter war weiblichen Geschlechts. Die Altersvariable der Studienpopulation war nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov: $p < 0,05$). Das Histogramm in Abb. 2 zeigt die Altersverteilung der gesamten Studienpopulation.

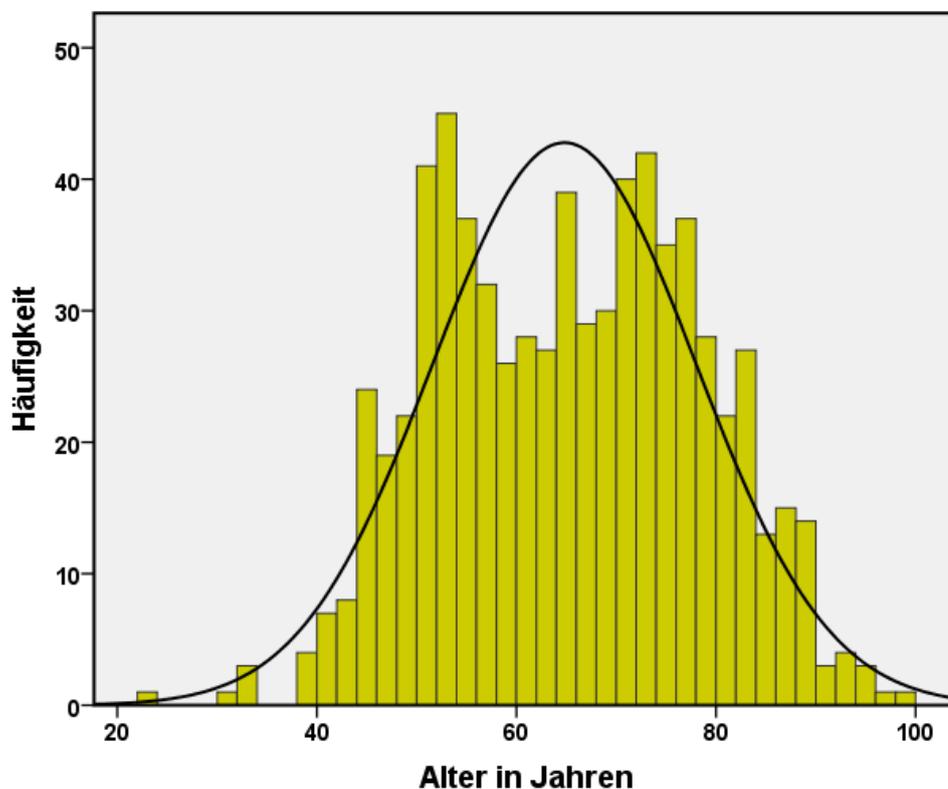


Abb. 1: Altersverteilung der Population

Der besseren Veranschaulichung und Vergleichbarkeit wegen wurde die Population in 3 Altersklassen eingeteilt (Altersklasse 1: <65 Jahre; Altersklasse 2: 65 bis 80 Jahre; Altersklasse 3: > 80 Jahre). Mehr als die Hälfte der STEMI-Patienten waren unter 65 Jahre alt (51,6%) (Abb. 3). Ca. jeder dritte Patient hatte ein Alter zwischen 65 und 80 Jahren (36%) und gehörte somit der zweitgrößten Altersklasse an. Am schwächsten vertreten war die höchste Altersklasse, wobei die Probanden über 80 Jahre einen Anteil von 12,4% einnahmen.

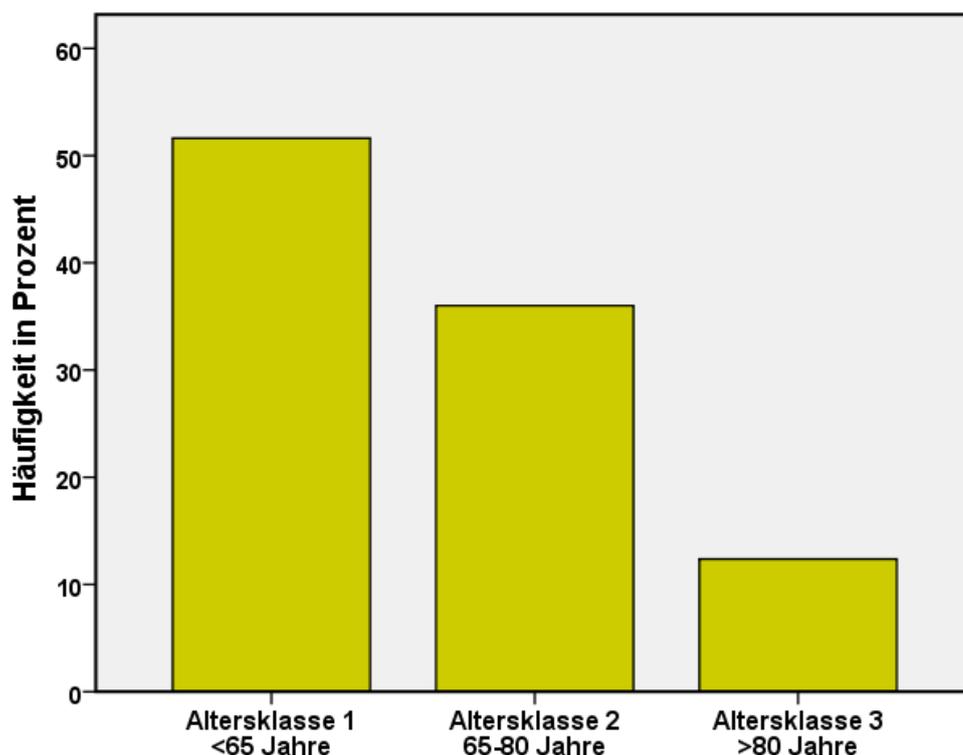


Abb. 2: Verteilung der Population auf die Altersklassen 1-3

3.1.2 Geschlecht

73% (n=519) und damit der weitaus größere Teil der STEMI-Patienten waren dem männlichen Geschlecht zuzuordnen, 192 Probanden (27%) waren weiblichen Geschlechts. Somit lag das Verhältnis von Männern zu Frauen bei ungefähr 3:1. Weder bei den Männern noch bei den Frauen war die Altersvariable normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov: $p < 0,05$) (Abb.4 und 5). Der Altersdurchschnitt der Männergruppe lag mit $62,58 \pm 12,36$ Jahren [CI: 61,51; 63,65] signifikant unter dem der Frauengruppe mit einem durchschnittlichen

Alter von $70,61 \pm 13,46$ Jahren [CI: 68,69; 72,53]; $U=32250$, $z=-7,06$, $p<0,001$ (Abb. 6). Der Median der männlichen STEMI-Patienten betrug 62 Jahre; der der weiblichen Fraktion betrug 73 Jahre. Der jüngste STEMI-Patient war 23 Jahre alt und stellte damit einen Ausreißer dar (Abb. 6). Der älteste STEMI-Patient hatte ein Alter von 91 Jahren (Abb. 5). Die Altersspanne der weiblichen STEMI-Patienten hingegen war versetzt und erstreckte sich von 30 Jahren bis 97 Jahren, wobei zuletzt genannte wie schon erwähnt der ältesten Person der Gesamtpopulation entsprach (Abb. 4).

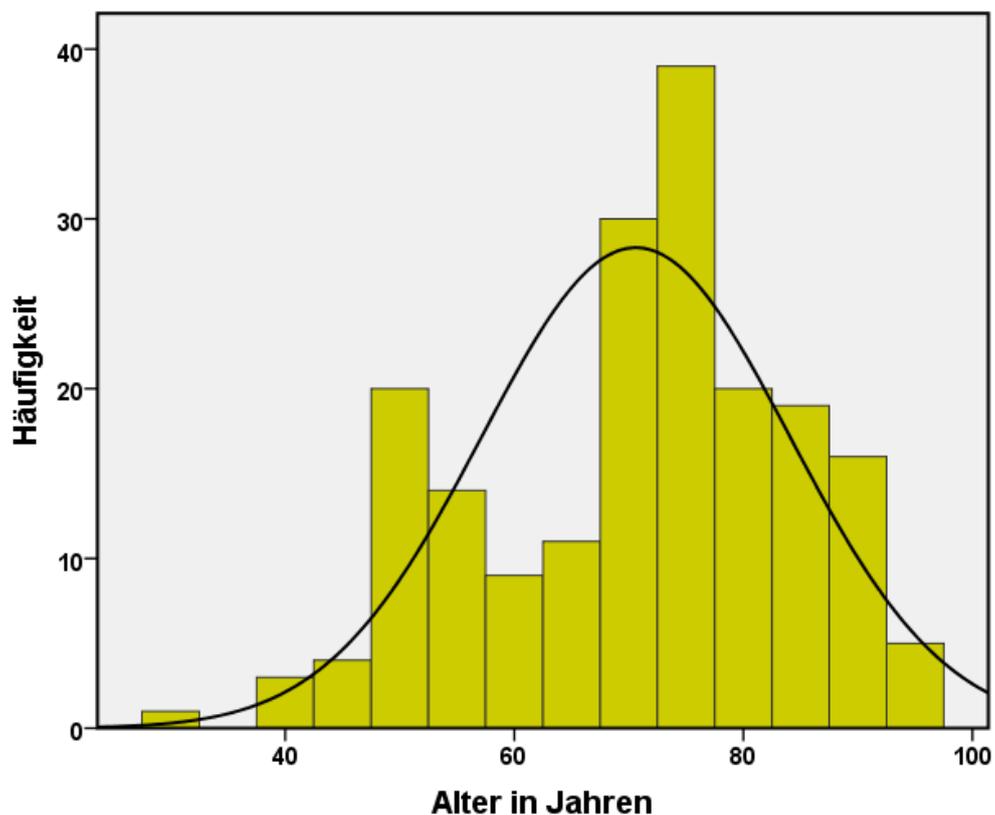


Abb. 3: Altersverteilung der Frauen

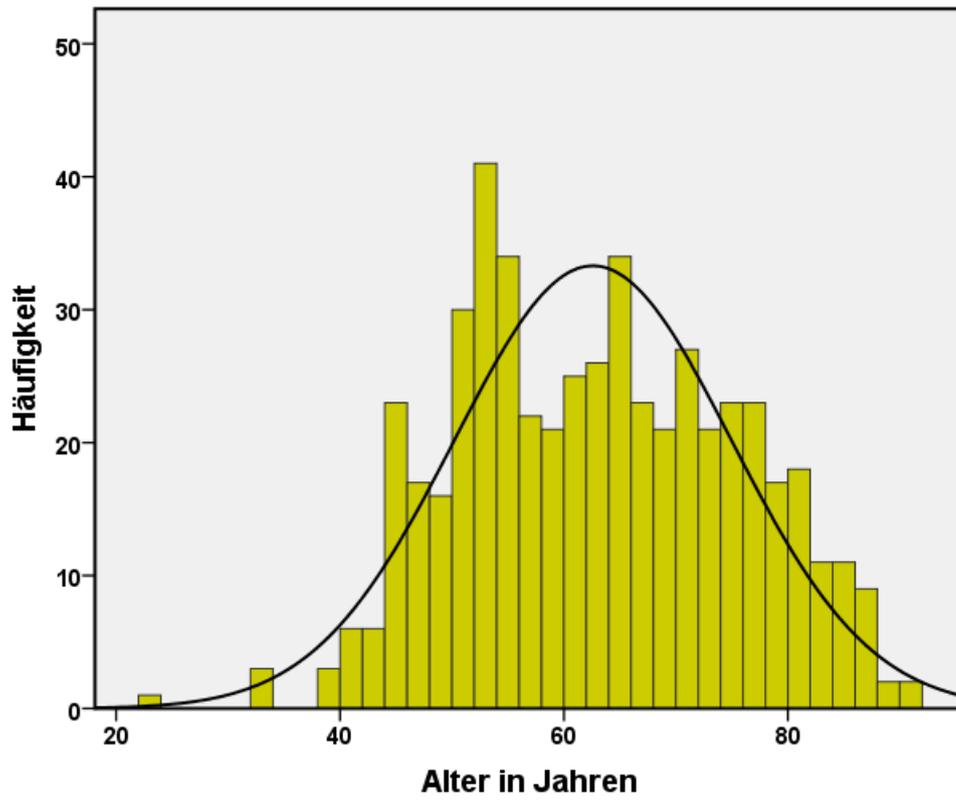


Abb. 4: Altersverteilung der Männer

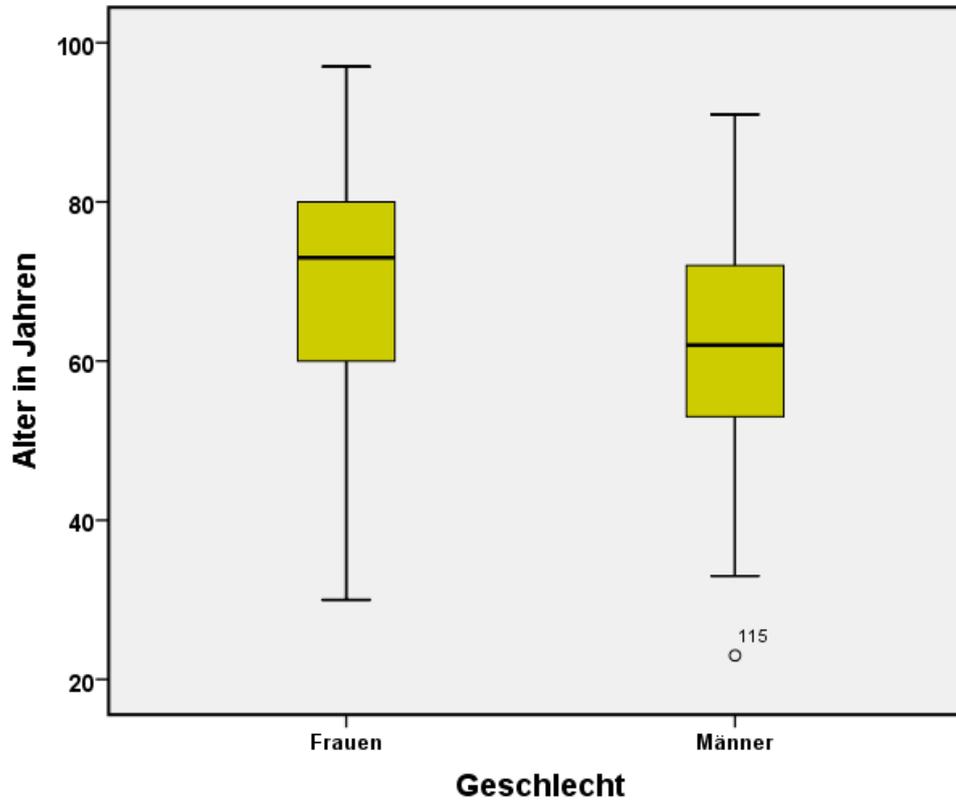


Abb. 5: Altersdurchschnitt der Frauen bzw. Männer

Werden beide Geschlechter getrennt jeweils nach den 3 genannten Altersklassen ausgewertet, lässt sich die unterschiedliche Altersverteilung der Männer und Frauen veranschaulichen (Tabelle 2). Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Männer- bzw. Frauenanteil und der prozentualen Verteilung dieser STEMI-Patienten/innen auf die 3 Altersklassen festgestellt werden ($X^2(2) = 59,14$, $p < 0,001$, Cramer's $V = 0,288$). Etwa die Hälfte der Frauen (46,9%) gehörte der Gruppe der 65 bis 85-Jährigen an, wohingegen mehr als die Hälfte der Männer (59,7%) jünger als 65 Jahre waren und somit der jüngsten Altersklasse zugeordnet werden konnten.

Alter	Männer	Frauen
<65 Jahre	59,7%	29,7%
65-80 Jahre	32,0%	46,9%
>80 Jahre	8,3%	23,4%
Gesamt	100%	100%

Tabelle 1: Verteilung der Männer bzw. Frauen auf die Altersklassen 1-3

Geht man vor wie Tabelle 3 aufgeführt und vergleicht diesmal die Männer- bzw. Frauenanteile innerhalb jeder Altersklasse für sich mit den entsprechenden Anteilen der anderen Altersklassen, so wird ersichtlich, dass mit steigender Altersklasse die Männerfraktion kleiner wurde bzw. der Frauenanteil mit steigender Altersklasse zunahm. So lag der Anteil der Männer bei den unter 65-Jährigen bei 84,5%, bei den 65 bis 80-Jährigen nur noch bei 64,8% und bei den über 80-Jährigen mit 48,9% sogar unter dem Anteil der Frauen. Das heißt also, dass in der Studie bei separater Betrachtung der Altersklasse 3 tatsächlich mehr Frauen als Männer vertreten waren.

	Altersklasse 1	Altersklasse 2	Altersklasse 3
Männer	84,5%	64,8%	48,9%
Frauen	15,5%	35,2%	51,1%
Gesamt	100%	100%	100%

Tabelle 2: Männer- bzw. Frauenanteile der Altersklassen 1-3

Ebenso nach den Kriterien Geschlecht und Altersklassen sortiert, im Gegensatz zu Tabelle 2 und 3 jedoch jeweils als Anteil der Gesamtpopulation angegeben, ergab sich als am stärksten vertretene Fraktion die Gruppe der unter 65-Jährigen Männer mit 43,6% aller Probanden und als kleinste Fraktion die Gruppe der über 80-Jährigen Männer (6,05%).

3.2 Risikofaktoren

Diverse Risikofaktoren spielen bei der Entstehung der KHK eine Rolle und wurden in dieser Arbeit sowohl in Abhängigkeit des Alters als auch des Geschlechtes ausgewertet.

3.2.1 Arterielle Hypertonie

Fast jeder Zweite von 3 STEMI-Patienten zeigte erhöhte Blutdruckwerte. In diese Studie wurden 383 Hypertoniker (62,9%) und 226 Normotoniker (37,1%) eingeschlossen. Bei 102 Patienten waren Daten zum Blutdruck nicht erhebbar.

3.2.2 Diabetes mellitus

Bei der Erhebung des Diabetes mellitus wurden der Typ sowie das Therapieregime hinsichtlich der Insulinabhängigkeit nicht erhoben. Unter der Population befanden sich 144 (23,9%) bereits zum STEMI-Zeitpunkt bekannte Diabetiker und 459 (76,1%) Nicht-Diabetiker. Bei 108 Patienten konnte keine Aussage über den Blutzucker getroffen werden.

3.2.3 Dyslipidämie

Der Dyslipidämie wurde in erster Linie nicht anamnestisch, sondern, soweit

vorhanden, nach den während des stationären Aufenthaltes der STEMI-Patienten am UKD durchgeführten Laboruntersuchungen bewertet. Bei jedem 5. STEMI-Patienten (20,9%) konnte dabei eine Dyslipidämie festgestellt werden. 541 Probanden (79,1%) hatten Lipidwerte im Referenzbereich. Bei 27 Patienten wurden die entsprechenden Laborwerte nicht bestimmt.

3.2.4 Vorhofflimmern

Bei ca. jedem 8. Patienten mit der Aufnahmediagnose STEMI war ein Vorhofflimmern vorbekannt oder es konnte im EKG im Rahmen der Basisdiagnostik des ACS ein Vorhofflimmern erstdiagnostiziert werden. Bei Letztgenanntem kann eine Aussage darüber, ob die Herzrhythmusstörung im Vorhof schon vor dem STEMI bestand oder als Komplikation des STEMI erst entstand, nicht getroffen werden. Insgesamt konnte bei 78 STEMI-Patienten im EKG ein Vorhofflimmern diagnostiziert werden (12,7%). Der weitaus größere Teil der Probanden zeigte kein Vorhofflimmern (87,3%). Bei 95 Patienten konnte keine Aussage diesbezüglich erfolgen.

3.2.5 Nikotinabusus

Der Nikotinabusus wurde unabhängig von der Menge bzw. unabhängig der pack years betrachtet. Die Anzahl der Raucher zum Zeitpunkt des STEMI lag bei 267 Probanden (44,4%). 334 Patienten und damit mehr als die Hälfte der Probanden waren Nicht-Raucher bzw. Ex-Raucher (55,6%). Bei 110 STEMI-Patienten fehlten anamnestic Angaben zum Nikotinabusus. Demnach war der Raucherstatus der am schlechtesten erfasste Risikofaktor.

3.2.6 Altersabhängigkeit der Risikofaktoren

Bekanntlich ist die Mortalität des STEMI im höheren Alter signifikant höher als im jungen Alter. Diese Tatsache ist zum einen auf den physiologischen Alterungsprozess der Gefäße zurückzuführen, zum anderen aber auch auf die höhere Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren im Alter. Hierfür wurden die 3 Altersklassen hinsichtlich des Vorkommens der Risikofaktoren untereinander verglichen. In diesem Zusammenhang zeigte sich unter den 3 Altersklassen ein signifikanter Unterschied in dem Anteil der Hypertoniker ($\chi^2(2) = 23,20$, $p < 0,001$, Cramer's $V = 0,2$). Je höher das Alter bzw. die Altersklasse

war, desto höher war der Anteil der STEMI-Patienten mit Blutdruckwerten über der Norm (Tabelle 4). Des Weiteren ergaben die Auswertungen der Altersklassen einen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils der Diabetiker ($X^2(2) = 11,41$, $p < 0,05$, Cramer's $V = 0,14$). Der Anteil der Probanden mit Diabetes mellitus lag bei der Altersklasse 65-80 Jahre am höchsten und um ca. 13% höher als bei Patienten unter 65 Jahren. Im Vergleich zur Altersklasse 2 war der Anteil der Diabetiker bei den über 80-Jährigen jedoch wieder um ca. 7,5% geringer. Der Zusammenhang zwischen der Altersklasse und dem Anteil der STEMI-Patientin mit Dyslipidämie war nicht signifikant. Der Zusammenhang zwischen der Altersklasse und dem Anteil der Probanden mit Vorhofflimmern war hingegen als signifikant zu erachten ($X^2(2) = 47,78$, $p < 0,001$, Cramer's $V = 0,28$). Je höher die Altersklasse war, desto mehr Patienten mit Vorhofflimmern waren dieser Fraktion zugeteilt (Tabelle 4). Der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern in der Altersklasse 1 war fast 6 Mal höher als in der Altersklasse 3. Es konnte außerdem ein signifikanter Unterschied in dem Anteil der Raucher der unterschiedlichen Altersgruppen gezeigt werden ($X^2(2) = 57,20$, $p < 0,001$, Cramer's $V = 0,31$). Dabei verhielt sich der Anteil der Probanden mit angegebenem Nikotinabusus invers zum Alter, d.h. mit steigender Altersklasse war der Risikofaktor weniger verbreitet (Tabelle 4). Diesbezüglich zeigt Tabelle 4, dass mehr als die Hälfte der STEMI-Patienten unter 65 Jahre Raucher waren, wohingegen in der Altersklasse der über 80-Jährigen nur noch jeder 8. Proband einen Nikotinabusus angab.

	Alter <65 Jahre	Alter 65-80 Jahre	Alter >80 Jahre
Hypertonie	54,5%	71,0%	78,6%
Diabetes mellitus	19,0%	31,8%	24,3%
Dyslipidämie	20,3%	22,3%	19,2%
Vorhofflimmern	6,3%	14,8%	35,6%
Nikotinabusus	57,1%	34,5%	13,0%

Tabelle 3: Prävalenz der Risikofaktoren in den Altersklassen 1-3

3.2.7 Geschlechtsspezifische Risikofaktoren

Im Anlehnung an die in Kapitel 4.3 thematisierte Mortalität der STEMI-Patienten wurden in dieser Arbeit für die Analyse des Mortalitätsunterschiedes von Männern und Frauen ihre Risikofaktoren verglichen und Unterschiede herausgestellt, die neben dem Geschlecht, als möglicherweise eigenständiger Risikofaktor, und dem Alter bei STEMI-Ereignis diese Differenzen eventuell erklären könnten.

Der Anteil der Probanden mit erhöhten Blutdruckwerten lag bei den Frauen bei 70,2% und damit signifikant höher als bei der Männerfraktion mit einem Hypertonikeranteil von 60,3% ($X^2(1) = 5,00$, $p < 0,05$, $\Phi = -0,091$). Ebenso war der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus bei den Frauen (30,8%) signifikant höher als bei den Männern (21,4%) ($X^2(1) = 5,72$, $p < 0,05$, $\Phi = -0,97$). Der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der STEMI-Patienten und der Dyslipidämie war in dieser Studie nicht signifikant ($X^2(1) = 0,025$, $p > 0,05$). Der Anteil der Patienten mit erhöhten Fettwerten lag bei den Männern bei 20,8% und bei den Frauen bei 21,3%. Ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der STEMI-Patienten und dem Vorhandensein von Vorhofflimmern konnte ebenfalls nicht festgestellt werden ($X^2(1) = 0,198$, $p > 0,05$). Der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern lag bei den Männern mit 12,3% nicht signifikant niedriger als bei den Frauen (13,7%). Der einzige untersuchte Risikofaktor, der bei Männern signifikant häufiger vorkam als bei Frauen war der Nikotinabusus ($X^2(1) = 9,80$, $p < 0,05$, $\Phi = 0,13$). Der Raucheranteil lag bei der Männerfraktion mit 48,2% signifikant höher als bei der Frauengruppe (33,8%). Das heißt, dass jeder 2. männliche STEMI-Patient eine Raucheranamnese aufwies, wohingegen nur jede 3. Frau mit der Diagnose STEMI rauchte.

3.3 Mortalität

Von 711 ausgewerteten Fällen wurde bei 591 STEMI-Patienten in der Uniklinik Düsseldorf kein Tod registriert (83,1%). Es wurden insgesamt 120 Todesfälle verzeichnet. Während des gesamten Beobachtungszeitraums lag die Mortalität damit mindestens bei 16,9%.

3.3.1 Mortalität im zeitlichen Zusammenhang

Ca. 8% der STEMI-Patienten verstarben innerhalb der ersten 24h nach stationärer Aufnahme bzw. Diagnosestellung. Das heißt, dass sich fast die Hälfte aller Todesfälle innerhalb des ersten Tages ereigneten. Bei Betrachtung von Abb.7 fallen 2 Intervalle auf, innerhalb derer gehäuft Sterbefälle bei STEMI-Patienten zu beobachten waren. Sie entsprachen ca. dem 0-30. Tag und dem 150.-240. Tag bzw. 5—8. Monat nach STEMI-Ereignis.

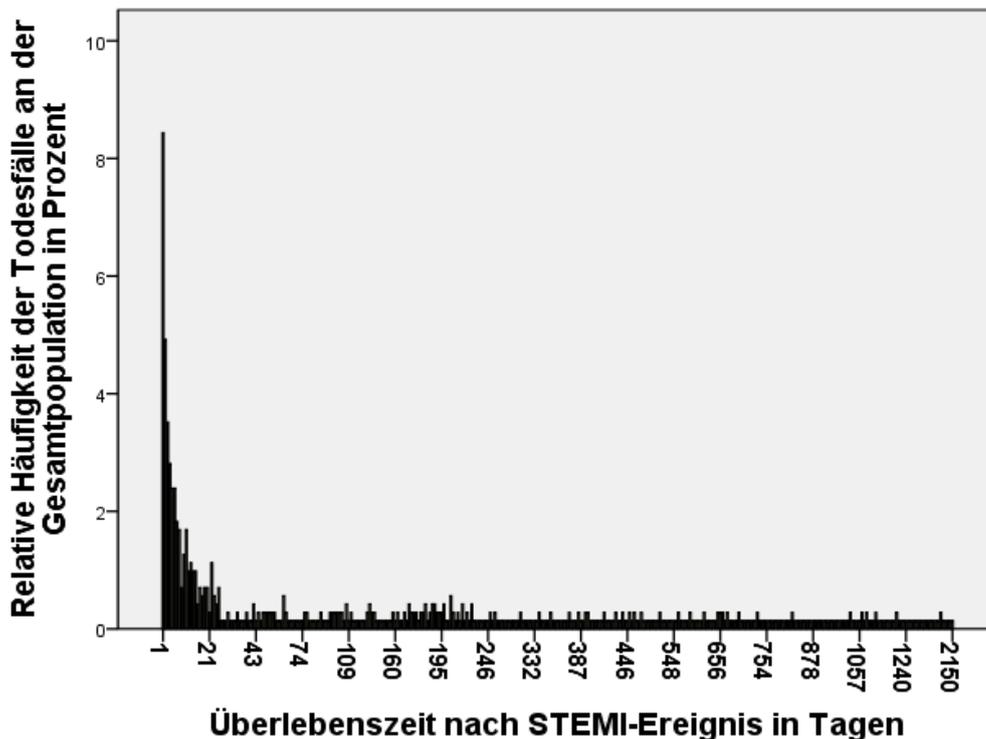


Abb. 6: Mortalitätsrisikos in Abhängigkeit der vergangenen Zeit nach STEMI-Ereignis.

Dargestellt ist für jeden einzelnen Tag nach STEMI-Ereignis der Anteil der verstorbenen Patienten an der Gesamtpopulation (Mortalität). Es heben sich zwei Hauptrisikointervalle hervor.

Vergleicht man die jahresspezifischen Mortalitäten, indem die Probanden nach dem Jahr, in dem sich der STEMI ereignete, gruppiert werden, so lässt sich von 2011 (16,7%) bis 2015 (17,2%) ein langsam kontinuierlicher Anstieg der Mortalität erkennen (Tabelle 5). Dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant ($p > 0,05$).

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015
Mortalität	16,7%	16,3%	17,0%	17,0%	17,2%

Tabelle 4: Jahresspezifische Mortalitäten der Jahre 2011-2015

3.3.2 Altersabhängige Mortalität

Die Analysen ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mortalität der STEMI-Patienten und den 3 Altersklassen ($X^2(2) = 36,07$, $p < 0,001$, Cramer's $V = 0,23$). Während bei den unter 65-Jährigen 9,0% der Patienten verstarben, lag die Mortalität bei den 65-80-Jährigen mit 23,4% deutlich höher. Die höchste Mortalität zeigte die Gruppe über 80 Jahren, in der fast jeder 3. Patient zu Tode kam (30,7%) (Tabelle 6)).

Auch getrennt nach beiden Geschlechtern konnte immer noch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Altersklasse und Mortalität gezeigt werden ($X^2(2) = 25,4$, $p < 0,001$, Cramer's $V = 0,22$ bei den Männern und $X^2(2) = 7,841$, $p < 0,05$, Cramer's $V = 0,20$ bei den Frauen). Bei beiden Geschlechtern war der Anteil der Todesfälle signifikant höher, je höher die Altersklasse war (Tabelle 6).

Alter	<65 Jahre	65-80 Jahre	>80 Jahre	Gesamt
Gesamt	9%	23,4%	30,7%	16,9%
Männer	8,4%	24,1%	25,6%	14,8%
Frauen	12,3%	22,2%	35,6%	22,4%

Tabelle 5: Mortalität der Altersklassen 1-3 insgesamt sowie jeweils getrennt für Männer und Frauen

3.3.3 Geschlechtsabhängige Mortalität

Von den 519 männlichen Patienten starben insgesamt 77 Personen und bei 442 Personen wurde kein Tod registriert. Bei der kleineren weiblichen Fraktion hingegen, bestehend aus 192 Patientinnen, verstarben insgesamt 43 Frauen

und damit absolut betrachtet im Vergleich zur Männerfraktion weniger Personen. Relativ gesehen, d.h. bei Berechnung der Mortalität in Prozent, ergab sich eine signifikant geringere Sterblichkeit der Männer (14,8%) als die der Frauen (22,4%) (Tabelle 6). Es konnte ein schwacher signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Geschlecht der STEMI-Patienten gezeigt werden ($X^2(1) = 5,709$, $p < 0,05$, $\Phi = -0,09$). Aufgrund der Tatsache, dass der Altersdurchschnitt der Frauenfraktion wie in Kapitel 4.1 thematisiert signifikant höher lag als der der Männer und aufgrund des festgestellten signifikanten Zusammenhangs zwischen dem Alter und der Mortalität (Kapitel 4.3.2), wurde zusätzlich die altersadjustierte Mortalität analysiert, um herauszustellen, ob das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor einer erhöhten Mortalität festgehalten werden kann. Unter Kontrolle des Alters ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Mortalität ($p > 0,05$), d.h. unter Kontrolle der Altersvariable jeweils der Männerfraktion sowie der Frauenfraktion hat sich kein signifikanter Mortalitätsunterschied mehr zwischen beiden Geschlechtern ergeben.

3.3.4 Risikofaktoren und Mortalität

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Odds Ratios der in Kapitel 4.2 aufgeführten Risikofaktoren berechnet und untersucht, inwieweit diese mit der Mortalität der STEMI-Patienten in Zusammenhang stehen (Tabelle 8). Die Hypertonie bei STEMI-Patienten stellte keinen signifikanten Risikofaktor dar; $OR = 0,9$ [95% CI: 0,523; 1,548]. Im Vergleich zu Normotonikern (10,6%) lag die Mortalität der Hypertoniker (9,7%) nicht signifikant höher oder niedriger (Tabelle 7). Der Sterblichkeit der STEMI-Patienten mit Diabetes mellitus berechnete sich auf 14,6%, während bei Probanden mit normwertigen Blutzuckerwerten die Mortalität fast halb so hoch lag (7,4%). Somit stellte sich der Diabetes mellitus als signifikanter Risikofaktor für die Mortalität der STEMI-Patienten heraus und erhöhte die Sterblichkeit um den Faktor 2; $OR = 2,006$ [95% CI: 1,130; 3,563]. Den Auswertungen dieser Studie zufolge zeigten Patienten mit gestörtem Fettstoffwechsel (7,7%) eine signifikant geringere Mortalität als Patienten ohne eine Dyslipidämie (16,8%); $OR = 0,412$ [95% CI: 0,214; 0,793]. D.h. also, dass sich die Dyslipidämie, aus den Daten der in diese Studie eingeschlossenen STEMI-Patienten berechnet, als protektiver Faktor

erwies. Im Vergleich zu Probanden ohne Vorhofflimmern (8,4%) hatten Patienten mit Vorhofflimmern (21,8%) ein ca. dreifach erhöhtes Risiko zu versterben; OR= 3,053 [95% CI: 1,645; 5,665]. Das Vorhofflimmern ergab sich als signifikanter Risikofaktor für die Mortalität bei STEMI-Patienten. Das Rauchen als am schlechtesten erfasster Risikofaktor ging mit einer Mortalität von 5,2% einher, während Nichtraucher bzw. Ex-Raucher eine Sterblichkeit von 12,9% aufwiesen. Anders als erwartet ließ sich der Nikotinabusus somit neben der Dyslipidämie als zweiter protektiver Faktor festhalten; OR= 0,374 [95% CI: 0,2; 0,7].

	Exponierte	Nicht-Exponierte
Hypertonie	9,7%	10,6%
Diabetes mellitus	14,6%	7,8%
Dyslipidämie	7,7%	16,8%
Vorhofflimmern	21,8%	8,4%
Nikotinabusus	5,2%	12,9%

Tabelle 6: Mortalität bei Risikofaktorexposition im Vergleich zu fehlender Exposition

	Hypertonie	Diabetes mellitus	Dyslipidämie	Vorhofflimmer n	Rauchen
Odds Ratio	Keine Signifikanz	2,006	0,412	3,05	0,374

Tabelle 7: Odds Ratios der Risikofaktoren

3.3.5 Kardiovaskuläre Mortalität und Alter

Wie in den obigen Ergebnissen dargelegt, nahm die Mortalität der STEMI-Patienten mit zunehmendem Alter signifikant zu. Es wurde anlehnend an diese Beobachtung untersucht, ob der Mortalitätszuwachs der älteren Probanden auf kardiovaskulärer Genese beruhte oder ob vermehrt nicht-kardiovaskuläre Ursachen im Alter zu der höheren Sterblichkeit führten.

Wie in Tabelle 9 aufgeführt wurde dabei für jede Altersklasse separat nach den Outcomes kardiovaskulärer Tod wie kardiovaskuläre Dekompensation, nicht-kardiovaskulärer Tod wie Pneumonie oder Nierenversagen, Tod basierend sowohl auf kardiovaskulären als auch nicht-kardiovaskulären Ursachen und keine Todesverzeichnung eingeteilt. Insgesamt ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den 3 Altersklassen und den genannten Outcomes ($\chi^2(6) = 40,37$, $p < 0,01$, Cramer's $V = 0,17$). In jeder Altersklasse lag der Anteil der an kardiovaskulären Ursachen verstorbenen Patienten höher als der an nicht-kardiovaskulären Ursachen oder dem Tod basierend auf beiden Formen verstorbenen Personen. Der Anteil der an Ursachen des Herzkreislaufsystems zu Tode gekommenen Patienten lag bei den unter 65-Jährigen bei nur 6,0%, war in der Altersklasse 2 mehr als 3 Mal so hoch (19,2%) und mit 25,0% am höchsten bei den Patienten über 80 Jahren. Der Anteil der an nicht-kardiovaskulären Ursachen verstorbenen Patienten betrug in der Altersklasse 3 nur 3,4% und war damit nur ca. 2% höher als in der jüngsten Gruppe. Ebenso war der Anteil der Tode mit sowohl kardiovaskulärer als auch nicht-kardiovaskulärer Genese in der Altersklasse 3 (2,3%) nur geringfügig größer als bei den unter 65-Jährigen (0,8%). Veranschaulicht heißt dies, dass nur jeder 17. STEMI-Patient unter 65 Jahren im Beobachtungszeitraum an Ursachen des Herzkreislaufsystems verstorben ist, bei den 65-80-Jährigen schon jeder 5. Patient und bei den über 80-Jährigen jeder 4. Patient.

	Kardiovaskulärer Tod	Nicht-kardiovaskulärer Tod	Kardiovaskuläre sowie nicht-kardiovaskuläre	Keine Todesverzeichnung	Gesamt
Altersklasse 1	6,0%	1,4%	0,8%	91,8%	100%
Altersklasse 2	19,2%	2,7%	1,2%	76,9%	100%
Altersklasse 3	25,0%	3,4%	2,3%	69,3%	100%

Tabelle 8: Relative Häufigkeit der Outcomes in Abhängigkeit der Altersklassen 1-3

3.3.6 Kaplan-Meier Kurven

In die Überlebenszeitanalyse wurden alle 711 Patienten eingeschlossen (Abb.a8). Insgesamt wurden 120 Ereignisse im Sinne eines Todes registriert. Bei 591 Probanden wurde während des Beobachtungszeitraums, der 71,67 Monate umfasste, kein Tod im UKD verzeichnet. Diese Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraums entweder am Leben oder die Todesfeststellung erfolgte außerhalb des UKD. Somit erfolgte bei allen diesen 591 Patienten eine Zensierung am letzten Datum, an dem sie am UKD vorstellig waren. Der Anteil der Zensierungen lag bei 83,1%. Die mittlere Überlebenszeit lag bei $M= 54,51 \pm 1,73$ Monaten [95% CI: 51,12; 57,904]. Das kumulative Überlebensrisiko lag nach 71,67 Monaten Beobachtungszeit bei knapp über 70% und somit über den gesamten Zeitraum über 50%, sodass sich kein Median berechnen ließ.

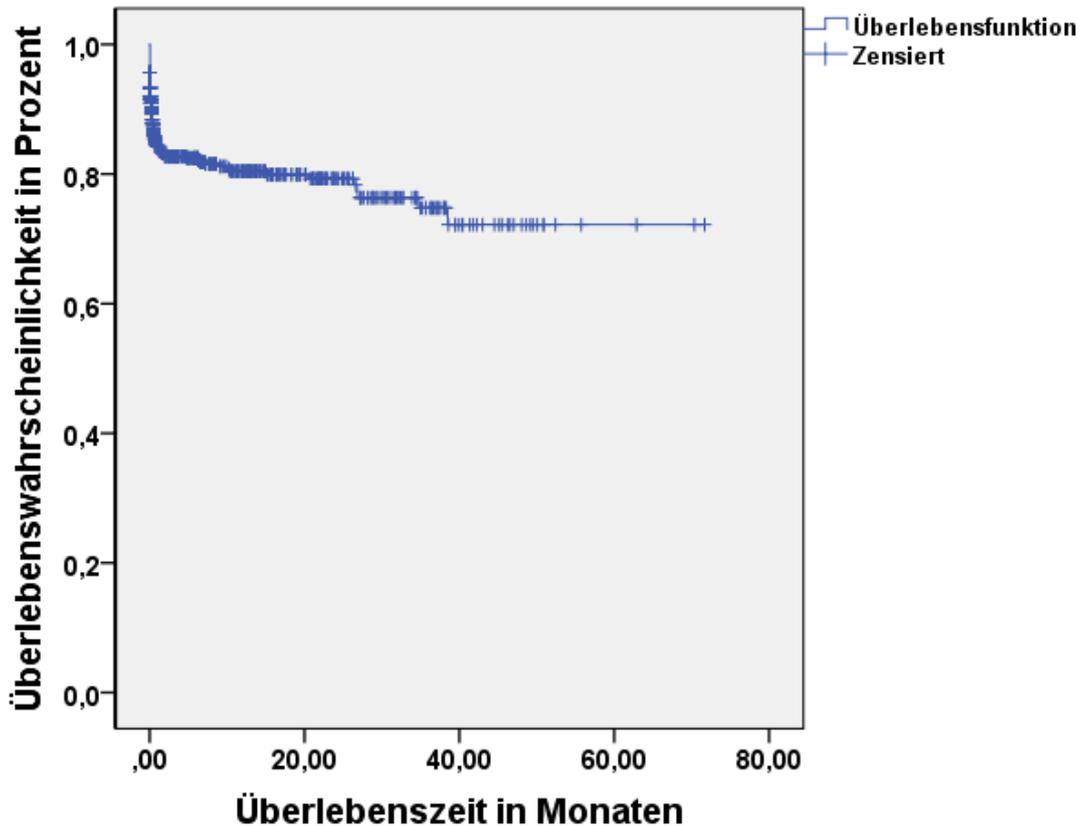


Abb. 7: Überlebenszeitkurve der Gesamtpopulation

3.3.6.1 Altersabhängige Überlebenszeit

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse ließ sich zwischen den Altersklassen ein signifikanter Unterschied feststellen (Log Rank $X^2(2) = 42,46$, $p < 0,001$). Die mittlere Überlebenszeit berechnete sich für die Altersklasse 1 auf $M = 58,10 \pm 2,67$ Monate [95% CI: 52,87; 63,33], für die Altersklasse 2 auf $M = 51,03 \pm 2,46$ Monate [95% CI: 46,21; 55,85] und für die Altersklasse 3 auf $M = 26,89 \pm 2,90$ Monate [95% CI: 21,22; 32,56] (Abb.9). Die mittlere Überlebenszeit war in der Altersklasse <65 Jahre am längsten und mehr als doppelt so hoch wie bei den über 80-Jährigen. Das Überlebensrisiko lag für alle 3 Altersklassen im gesamten Beobachtungszeitraum über 50%, sodass kein Median bestimmt werden konnte.

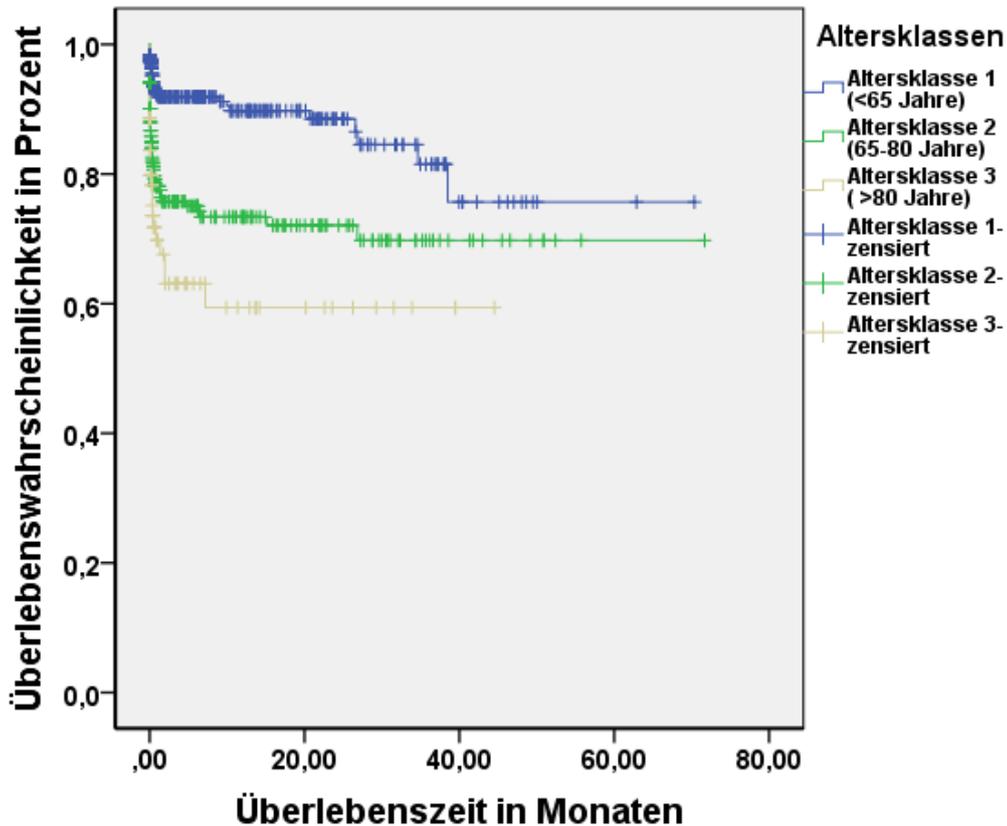


Abb. 8: Überlebenszeitkurve getrennt nach Altersklassen 1-3

3.3.6.2 Geschlechtsabhängige Überlebenszeit

Auch im geschlechtsabhängigen Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven konnte ein signifikanter Effekt des Geschlechts auf die Überlebenszeit der STEMI-Patienten demonstriert werden. Die Überlebenszeit der männlichen STEMI-Patienten lag im Vergleich zu der der Frauen signifikant höher; Log Rank $\chi^2(1) = 76,41$, $p < 0,05$. Die Analyse ergab eine mittlere Überlebenszeit der Männerfraktion von $M = 54,13 \pm 2,15$ Monaten [95% CI: 49,92; 58,34] und der Frauenfraktion eine um ca. 2 Monate kürzere mittlere Überlebenszeit von $M = 52,35 \pm 2,6$ Monaten [95% CI: 47,18; 58,34] (Abb.10). Das Überlebensrisiko lag im gesamten Beobachtungszeitraum sowohl für die Männer- als auch für die Frauengruppe über 50%, sodass kein Median bestimmt werden konnte.

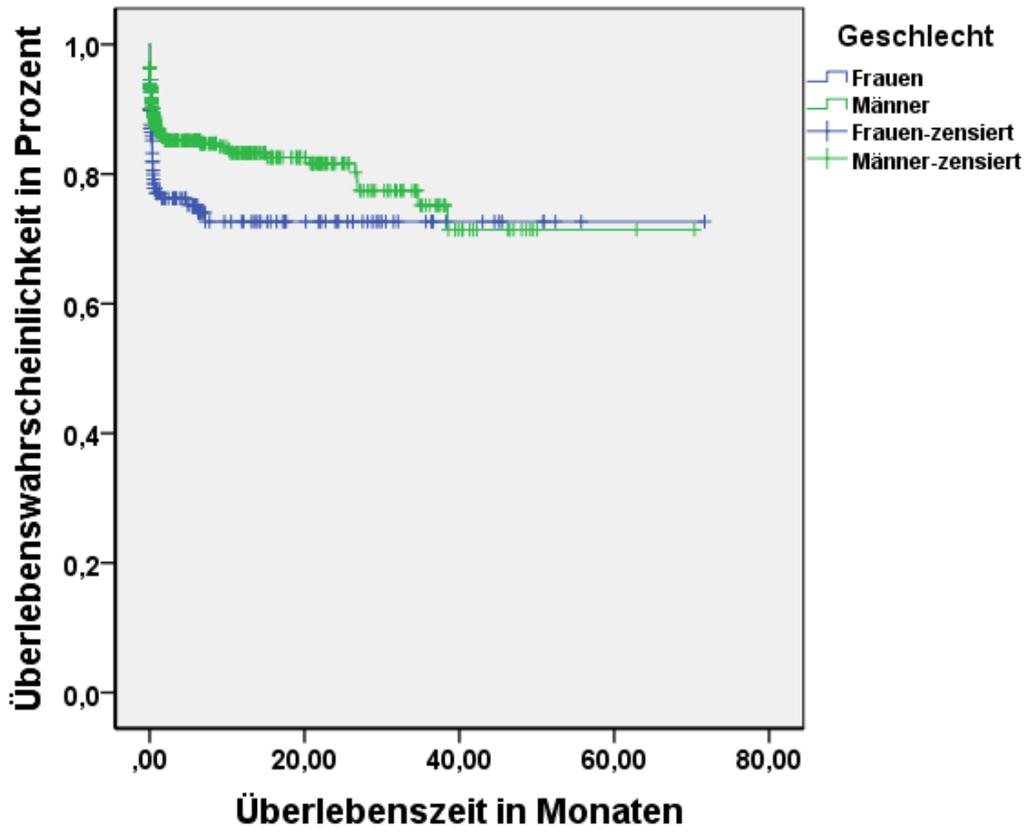


Abb. 9: Überlebenszeitkurve getrennt nach Geschlecht

4 Diskussion

Die Erfassung von Risikofaktoren eines STEMI bzw. Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität eines STEMI sind aus epidemiologischer, gesundheitspolitischer aber auch aus individueller Sicht eines jeden Patienten von Interesse und wurden im Rahmen dieser Dissertation vor dem Hintergrund der Bedeutung kardiovaskulärer Krankheiten in der heutigen Zeit besonders beleuchtet. Risikofaktoren spielen nicht nur in der Primärprävention eines STEMI eine Rolle, sondern sollten auch in der Diagnostik berücksichtigt werden, zumal sie Einfluss auf das primäre Therapieregime als auch die Langzeittherapie und Nachsorge haben. Zu 95% beruhend auf einer Arteriosklerose der Herzkranzgefäße sind die bekannten Risikofaktoren einer KHK wie Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, positive Familienanamnese, Nikotinabusus und geringe körperliche Aktivität analog auch als Risikofaktoren eines Risikofaktoren anzunehmen [18].

4.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Gesamtpopulation

Verglichen mit Studien ähnlicher Thematik ist die Größe der Studienpopulation mit $n=711$ als mittelgroß einzuordnen. Obwohl die Altersvariable der STEMI-Patienten nicht normalverteilt war und sich ein Ausreißer in der Männergruppe ergab, kann bei Betrachtung der Abb. 2 dennoch eine annähernd glockenförmige Alterskurve erkannt werden. Ein Altersmittelwert von 64,8 Jahren bei einem Median von 65 Jahren sprach ebenfalls für eine nahezu symmetrische Altersverteilung. Trotz dessen wurden nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests der Korrektheit wegen parametrische Tests zugunsten nicht parametrischer Tests der Altersvariable abgelehnt. Der Altersmittelwert der Studienpopulation zeigte nochmals auf, dass der STEMI, wie viele andere kardiovaskuläre Erkrankungen auch, als eine Krankheit des Alters zu werten ist. Dennoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass auch junge Patienten durchaus einen STEMI erleiden können (Abb.2), wie beispielsweise der jüngste an dieser Studie teilnehmende Proband mit 23 Jahren. Es besteht allgemein die Gefahr, dass in der Praxis das junge Alter gar

als Ausschlusskriterium eines STEMI aufgefasst wird und zur Fehldiagnose mit konsekutiver schlechterer Prognose junger STEMI-Patienten führen kann.

Vorstellbar ist in diesem Falle beispielsweise ein als muskuloskelettale Erkrankung fehlgedeuteter Brustschmerz.

Wie in einigen anderen Publikationen problematisiert, war auch in dieser Studie die Population der Älteren unterrepräsentiert [28, 48, 49]. Die >80-Jährigen nahmen mit 12,4% der Gesamtpopulation nur einen kleinen Teil der Studienpopulation ein. Es stellt sich daher die Schwierigkeit heraus, dass sich gerade in der Population mit der höchsten Mortalität Grauzonen im klinischen Leitfadens ergeben könnten. Hinzu kommt bezüglich der Therapie von älteren STEMI-Patienten die Herausforderung durch altersspezifische biologische Veränderungen, Komorbiditäten und Polypharmazie [48].

Das Verhältnis der Männer (73%) zu Frauen (27%) war mit 3:1 ähnlich wie in der Studie von Lloyd A. et al. mit einem Männeranteil von 72,1% und Frauenanteil von 27,9% [27]. Die Überlegung, dass aufgrund dieser Geschlechterverteilung ein Herzinfarkt in der Praxis mehr mit dem männlichen als mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert wird, könnte mitverantwortlich für die bei den Frauen verzögert ablaufende Diagnostik und Therapie sowie die seltenere Anwendung evidenzbasierter Therapie sein [45]. Es stellte sich ähnlich wie bei der Population der Älteren auch bei der Frauenpopulation das Problem der Störanfälligkeit durch einen geringen Stichprobenumfang mit n=192 Frauen heraus. Vorstellbar ist eine additive Reduktion des Stichprobenumfangs durch Fehldiagnosen des STEMI aufgrund atypischer Symptomatik wie Übelkeit bei Frauen und Stigmata aufgrund der eben thematisierten Geschlechterverteilung, sodass der reale Umfang der Frauenstichprobe höher liegen mag. Der Altersdurchschnitt der Frauen belief sich ca. 8 Jahre über den der Männerpopulation. Männer erlitten dem zu Folge, neben der Tatsache, dass sie ungefähr 3 Mal häufiger als Frauen von einem Herzinfarkt betroffen waren, bereits in jüngeren Jahren einen STEMI. Einen ähnlichen Altersmittelwert für Frauen mit einer größeren Mittelwertdifferenz von ca. 14 Jahren zwischen beiden Geschlechtern durch einen niedrigeren Altersmittelwert der Männerpopulation ergab die Studie von Ann DH. et al. [21]. Somit stellt sich die Frage, ob das männliche Geschlecht einen unabhängigen biologischen Risikofaktor für das STEMI-Ereignis darstellt oder ob sich beide

Geschlechter vielmehr hinsichtlich ihres vermeidbaren Risikoverhaltens, welches einen Herzinfarkt triggern bzw. zu einer früheren Manifestation führen könnte, unterscheiden. In Kap. 4.2.7 wurde durch den Vergleich der Prävalenz von verschiedenen Risikofaktoren zwischen Männern und Frauen auf die Überlegung eingegangen, ob es Anhaltspunkte dafür gibt, dass das spätere Manifestationsalter weiblicher STEMI-Patienten durch ein gesundheitsbewussteres Verhalten erklärbar ist und der STEMI bei Frauen evtl. sogar eher eine Alterserscheinung als ein auf exogenen Risikofaktoren beruhendes Krankheitsbild ist. Des Weiteren stellt sich die bereits mehrfach in Publikationen thematisierte Frage, ob die signifikant höhere Mortalität der Frauen dem signifikant höheren Altersmittelwert der Frauen verschuldet ist und somit das weibliche Geschlecht bei Korrektur der Altersvariable keinen eigenständigen Risikofaktor für die STEMI-Mortalität darstellt [24, 25] (siehe Kap. 5.3.4.2).

Bei Betrachtung von Tabelle 3 fällt bei der Männerpopulation anders als bei der Frauenpopulation auf, dass je höher die Altersklasse ist, desto geringer diese auch in der Arbeit repräsentiert ist. Ursachen könnte zum einen die geringere Lebenserwartung der Männer (77 Jahre) im Vergleich zu den Frauen (85 Jahre) sein [11]. Zum anderen wurde bei der Erhebung des Alters lediglich das Alter bei erstem STEMI berücksichtigt. Mögliche zeitlich folgende STEMI-Ereignisse wurden als Komplikation gewertet und nicht als separater Fall in die Studie aufgenommen. Insofern könnte der niedrigere Altersmittelwert der Männer zum Zeitpunkt des ersten STEMI-Ereignisses - sogar trotz weiterer folgender Herzinfarkte im höheren Alter - zu einer Ausdünnung der höheren Altersklassen geführt haben. Diese Überlegung würde auch vereinbar sein mit der Feststellung, dass in dieser Arbeit die Männergruppe >80 Jahren die am wenigsten vertretene Gruppe war.

4.2 Verbreitung der Risikofaktoren

4.2.1 Altersabhängigkeit der Risikofaktoren

Um Erkenntnisse über die Ursachen der höheren Mortalität älterer STEMI-Patienten zu gewinnen wurde die Population in 3 Altersklassen eingeteilt und untersucht, inwieweit sich diese hinsichtlich der Prävalenz ausgewählter

Risikofaktoren unterscheiden und im weiteren Schritt durch Berechnung deren Odds Ratios bewertet, ob diese auch mit einer signifikant höheren Mortalität bei STEMI-Patienten einhergehen. Mithilfe dieser Analyse wurde sich der Fragestellung zugewandt, ob die Mortalität im Alter vielmehr physiologischen Alterungsprozessen der Gefäße verschuldet ist bzw. ob das Alter als ein alleiniger Risikofaktor gelten kann oder ob Risikofaktoren, die sowohl mit der STEMI-Mortalität als auch dem Alter korrelieren, einen Erklärungsansatz bieten (siehe Kap. 5.3.4.1).

Bei jeglichen Untersuchungen zur Altersvariable sollte nicht strikt das chronologische Alter, sondern insbesondere das physiologische Alter Berücksichtigung finden [23]. Letzt Genanntes steht unter dem Einfluss der individuellen physikalischen Kondition des Patienten und seiner Komorbiditäten, welche aufgrund der Komplexität der Auswertung nicht in die Berechnungen mit eingingen.

Es stellte sich bei den STEMI-Patienten eine signifikant höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus und des Vorhofflimmerns im Alter heraus. Vorstellbar ist eine Potenzierung der Arteriosklerose durch den Bluthochdruck und Hyperglykämie sowie eine hämodynamische Beeinträchtigung und strukturelle Veränderungen des Herzens durch das Vorhofflimmern.

Neben chronisch erhöhten Blutzuckerwerten im Sinne eines vorbekannten Diabetes mellitus konnte eine Studie ein häufigeres Vorkommen akuter Blutzuckerentgleisungen bei alten ACS-Patienten im Vergleich zu jüngeren ACS-Patienten aufzeigen [28]. Hierbei wurde festgestellt, dass myokardialer Stress im Alter zu höheren Glukosewerten und stärkeren Insulinresistenz führt und die Kontrolle der Glukosewerte schlechter ausfällt. Obwohl akute Blutzuckerentgleisungen im Rahmen eines ACS im Alter häufiger vorkamen, wurden diese in dieser Gruppe seltener behandelt.

Die Korrelation zwischen dem Alter und der Dyslipidämie war nicht signifikant. Das heißt, dass die Fettstoffwechselstörung bei STEMI-Patienten dieser Studie keine Alterserscheinung war, wohingegen sie in der Normalbevölkerung als solche aufgefasst wird. Die Population der STEMI-Patienten scheint schon im jungen Alter laborchemische Veränderungen der Fettwerte aufzuweisen. Im Umkehrschluss lässt dies durchaus annehmen, dass eine im jungen Alter

auftretende Dyslipidämie und eine konsekutiv längere Expositionsdauer ein STEMI-Ereignis durch den Beitrag zum Mechanismus der Arteriosklerose begünstigen. Es stellt sich als Weiterüberlegung die Frage, ob die frühe Manifestation der Fettstoffwechselstörung bei der Studienpopulation anlagebedingt ist oder vielmehr auf Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen ist. Familienanamnestische Angaben und Daten zum Essverhalten lagen zur Auswertung jedoch nicht vor.

Der Zusammenhang zwischen dem Alter und Nikotinabusus war signifikant, jedoch ergab sich ein inverser Zusammenhang. Je höher die Altersklasse war, desto geringer war der Anteil der Raucher. Eine Abnahme des Raucheranteils im Alter ließ sich auch in der Normalbevölkerung wiederfinden [11]. Diese Beobachtung lässt naheliegen, dass die Exposition gegenüber dem Risikofaktor Rauchen im Gegensatz zu den anderen untersuchten Risikofaktoren hauptsächlich im jungen Alter erfolgt und größtenteils vor dem Seniorenalter endet. Zudem war das relative Risiko der STEMI-Inzidenz bei Rauchern zu Nichtrauchern bzw. Ex-Rauchern der Altersgruppe unter 50 Jahren verglichen mit anderen Altersklassen mit 8,47 am höchsten [27]. Je höher das Alter war, desto weniger betrug der Unterschied der STEMI-Inzidenz zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Im Vergleich zu Probanden ohne aktuellen Nikotinabusus trugen also vor allem die jungen Raucher unter 50 Jahren ein Risiko für einen STEMI. Folglich sollten vor allem junge Altersklassen die Adressaten für Raucherentwöhnungen sein und bergen in diesem Zusammenhang das meiste Potential für die STEMI-Prävention. Der Raucheranteil der gesamten Studienpopulation lag mit 44,4% mehr als doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung (21%) [11]. Einen ähnlich hohen Raucheranteil mit 48,5% einer STEMI-Population bestehend aus 1795 Probanden konnte eine britische Studie zeigen [27]. In der Arbeit war der Nikotinabusus der am schlechtesten erfasste Risikofaktor. Der Grund hierfür war eine unbefriedigende Anamnese durch den Arzt, in der der Raucherstatus -möglicherweise aufgrund der Akutheit des STEMI-Falls- nicht erfragt wurde. Um bei den Analysen bezüglich des Raucherstatus die Stichprobengröße dennoch möglichst groß zu halten wurde daher nur nach den 2 Gruppen Raucher und Nichtraucher/ Ex-Raucher differenziert. Zudem fehlten oftmals Angaben zu den pack years, sodass eine Quantifizierung des Nikotinkonsums nicht möglich war, bei der Untersuchung

des Risikofaktors Rauchen jedoch nützlich gewesen wäre. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass der reale Raucheranteil höher liegt, da ein Verschweigen des Nikotinabusus durch den Patienten durchaus vorstellbar ist. Es lässt sich also festhalten, dass diese Arbeit eine Altersabhängigkeit der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus sowie Vorhofflimmerns und eine inverse Korrelation des Alters und des Rauchens zeigen konnte.

4.2.2 Geschlechtsabhängigkeit der Risikofaktoren

Des Weiteren wurden die 5 ausgewählten Risikofaktoren hinsichtlich ihres Vorkommens in der Männergruppe verglichen mit der Frauengruppe untersucht, um Unterschiede im Risikoprofil aufzudecken. Die Überlegung hierbei war die, dass eine seltenere Exposition der weiblichen Fraktion gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren möglicherweise einen Erklärungsansatz für die geringere STEMI-Inzidenz und das spätere Manifestationsalter eines STEMI bei Frauen bieten könnte. Andererseits stünde ein Ergebnis mit einer höheren Prävalenz von Risikofaktoren in der Frauengruppe, vorausgesetzt dass diese signifikant mit der Mortalität korrelieren, in Einklang mit der höheren STEMI-Mortalität der weiblichen Patienten. Letztere Fragestellung wird in Kap. 5.3.4.2 abgehandelt.

Die Ergebnisse zeigten ein signifikant höheres Vorkommen von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie bei weiblichen Probanden. Der Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und dem Geschlecht sowie Dyslipidämie und dem Geschlecht war nicht signifikant. Der einzige Risikofaktor, der in der Männergruppe signifikant häufiger aufzufinden war als in der Frauengruppe war der Nikotinabusus. Eine retrospektive Analyse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Herzinfarktpatienten zeigte ähnlicher Weise bei Frauen ein häufigeres Vorkommen von kardiovaskulären Risikofaktoren bis auf den Nikotinabusus [24].

Von den Ergebnissen dieser Arbeit ausgehend und rückgreifend auf die Eingangsfragestellung lässt sich die höhere STEMI-Inzidenz und das frühere Erkrankungsalter der Männer also lediglich durch das Rauchen erklären und scheint nicht ausreichend durch den im Rahmen dieser Studie festgestellten Unterschied im Risikoprofil erklärbar zu sein.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die analysierten Risikofaktoren

arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Nikotinabusus und Dyslipidämie die geringere STEMI-Inzidenz und das spätere Alter der Frauen bei erstem STEMI-Ereignis außer mit der höheren Raucherprävalenz bei Männern nicht ausreichend erklären.

4.3 Mortalität

Eines der Hauptschwerpunkte dieser Arbeit war die Befassung mit Einflussfaktoren auf die Mortalität der STEMI-Patienten. Der Tod stellt in Studien des STEMI, analog zu Studien zu anderen Krankheitsbildern, den härtesten Endpunkt dar und hat bei Analysen zu Outcomes die größte Bedeutung. Mit Hilfe von Auswertungen zur Mortalität der STEMI-Patienten und unterschiedlicher Variablen war es das Ziel, Faktoren zu identifizieren, die eine signifikante Korrelation mit einer erhöhten Mortalität aufgezeigt haben, um im zweiten Schritt Überlegungen zur Mortalitätsreduktion anzustellen. Diese Ansätze zur Mortalitätsreduktion sind nicht ausschließlich als Teil der Tertiärprävention nach stattgehabtem STEMI zu verstehen, sondern schon im primärpräventiven Ansatz mit inbegriffen, da die langjährige Exposition gegenüber solchen Risikofaktoren möglicherweise nicht nur mit einer Manifestation eines STEMI, sondern im Folgenden auch mit einer höheren Sterblichkeit nach ereignetem STEMI einhergeht. Die Ausschaltung von Risikofaktoren im Rahmen eines primärpräventiven Ansatzes schon vor der Diagnose eines STEMI mag - abgesehen von zusätzlichen tertiärpräventiven Maßnahmen - neben der Senkung der STEMI-Inzidenz also gleichzeitig auch zur Mortalitätsreduktion nach stattgehabtem STEMI beitragen. Hinzu kommt, dass es bei einem nicht unerheblichen Teil der STEMI-Population schon in der Akutphase zum Tod kommt und somit der entsprechende Zeitraum zur Tertiärprävention kein bis ein nur geringes Potential zur Modulation bietet (siehe Kap. 5.3.1).

Anzumerken ist an dieser Stelle jedoch die fehlende Möglichkeit der Identifizierung von Risikofaktoren, die mit einer höheren STEMI-Inzidenz einhergehen, da die untersuchte Population dieser retrospektiven Arbeit ausschließlich aus STEMI-Patienten bestand und somit keine Daten über die Normalbevölkerung zum Vergleich erhoben werden konnten. Im Folgenden werden Probleme erläutert, die sich hinsichtlich der Analyse der Mortalität der

STEMI-Population ergeben haben.

4.3.1 Einschränkungen der Mortalitätsanalyse durch das Studiendesign

Die Datenrecherche umfasste als Informationsquelle lediglich das Datensystem der UKD. Eine Kontaktierung der Probanden oder der behandelnden Ärzte, um vorliegende Informationslücken zu decken oder außerhalb des UKD verzeichnete Ereignisse wie einen Sterbefall auszuschließen, fand nicht statt. Somit ist bei fehlender Angabe eines Todes im Datensystem des UKD nicht gewährt, dass der Proband tatsächlich zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch lebte. Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Werte, die sich aus den Mortalitätsanalysen ergeben haben, jeweils den Mindestwert darstellen und die realen Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität tatsächlich höher liegen. Bedeutung findet dieser Aspekt auch bei der Berechnung des Überlebenszeitrisikos sowie der graphischen Darstellung durch Kaplan-Meier-Kurven und schlägt sich im hohen Anteil der Zensierungen wieder. Bei Probanden mit fehlender Todesverzeichnung wurde dabei als Zensierungszeitpunkt jeweils das letzte Anwesenheitsdatum am UKD gewählt, an welchem der Proband mit Sicherheit noch am Leben war. Ausgehend von der Überlegung, dass ein nicht unerheblicher Teil gerade der gesünderen Patienten nur einmalig für die Akuttherapie des STEMI notwendigerweise im Haus der Maximalversorgung vorstellig war und dementsprechend frühzeitig zensiert wurde, stellt sich die Frage, inwieweit die Überlebensraten bei der Menge an Zensierungen realitätsnah geschätzt wurden. Des Weiteren sind im Allgemeinen Endpunkte wie der Tod im Einzelnen schwerer gewichtet, je kleiner die Population ist. Bei Berechnungen, die sich auf die Gesamtpopulation von $n=711$ bezogen, mag der genannte Aspekt weniger zugetroffen haben. Die Arbeit enthielt jedoch auch der Identifikation von signifikanten Risikofaktoren wegen Untersuchungen zu kleineren Untergruppen mit bestimmten Eigenschaften. Diese Kohorten hatten nicht zuletzt dadurch einen kleinen Umfang, da oftmals zusätzliche Informationslücken bestanden. Diese Problematik lässt sich beispielsweise damit veranschaulichen, dass im Rahmen der Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden der Mortalität ein einzelner Todesfall in der Frauengruppe von $n=192$ im Vergleich zu der

Männergruppe von n=519 viel schwerer gewichtet war und die Frauengruppe damit insgesamt ein höheres Potential für eine Störanfälligkeit bot.

4.3.2 Mortalität im zeitlichen Zusammenhang

Die Erhebung der Daten zur Mortalitätsanalyse beinhaltete außerdem die Berechnung der Anzahl der Tage zwischen dem STEMI-Ereignis und dem Tag des Todes. Diese Angabe bildete zum einen die Grundlage der Überlebenszeit eines Probanden bzw. der Erstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abb. 8,9,10), zum anderen wurde untersucht, ob sich nach erlittenem STEMI kritische Zeitspannen erhöhten Sterblichkeitsrisikos ergeben, die besonders sorgfältiger Betreuung bedürfen. Hierzu wurde das Mortalitätsrisiko jeden einzelnen Tages nach einem STEMI, welcher als Zeitpunkt 0 gewählt wurde, erhoben und das Ergebnis in Abb. 7 zusammengefasst. Bei genauerer Betrachtung hoben sich 2 Intervalle hervor, die im Vergleich Tage mit höherem Mortalitätsrisiko beinhalteten. Die erste kritische Zeitspanne erstreckte sich vom Tag des STEMI bis ca. zum 30. Tag und entsprach somit dem ersten Monat nach dem Vorfall. Die ersten 24 Stunden nach STEMI ergaben sich dabei als den Tag der höchsten Mortalität während des gesamten Beobachtungszeitraums. Hiermit lässt sich nochmals die Wichtigkeit der Einhaltung zeitlicher Vorgaben wie „door-to-balloon-time“ für den Outcome eines STEMI-Patienten betonen. Außerdem scheint anlehnend an dieses Ergebnis die in die Leitlinien aufgenommene und nach Durchführung einer PCI für mindestens 24 Stunden andauernde Überwachung der Patienten auf der CCU bzw. Intensivstation gut begründet zu sein. Die Tage der zweit- und dritthöchsten Sterblichkeit waren, wie aus Abb. 7 entnehmbar, der zweite und dritte Tag nach STEMI. Entsprechend findet sich in den Leitlinien für diesen Zeitraum die Vorgabe der Überwachung auf der Normalstation mit Monitorüberwachung oder ggf. die Rückverlegung in das zuweisende Krankenhaus. In den ECS Pocket Guidelines 2012 wurde eine Krankenhausmortalität von 7-9% angegeben [19]. In 2 Studien zu Geschlechterdifferenzen von STEMI-Patienten lag dieser Wert bei Frauen (8,4% und 10,1%) signifikant höher als bei Männern (3,2% und 4,0%) [24, 46]. Da in der vorliegenden Arbeit die Dauer des stationären Aufenthaltes bei der Analyse der Mortalität nicht berücksichtigt wurde, lässt sich nur vermuten, dass

bei einer Sterblichkeit von 8% bereits am ersten Tag nach STEMI die Krankenhausmortalität der Probanden im Vergleich zu den genannten Quellen höher lag (Abb. 7). Nicht nur die in den Leitlinien erwähnten ersten 3 Tage nach einem STEMI fordern eine intensive medizinische Betreuung. Sich berufend auf Abb.7 scheint eine Rehabilitationsmaßnahme, die grundsätzlich jedem Patienten nach einem Herzinfarkt zusteht, den größten Nutzen bei unmittelbarem Beginn nach der Akutphase zu haben. Diese Überlegung spricht also für ein Rehabilitationskonzept im Sinne einer Anschlussheilbehandlung, die bestenfalls direkt auf die stationäre Behandlung folgen bzw. bis spätestens 14 Tage nach der Entlassung anfangen sollte.

Auch nach stationärer Akuttherapie und etwaiger Rehabilitation, die wie eben erläutert in die erste kritische Phase des ersten Monats fallen bzw. fallen sollten, findet sich in Abb. 7 eine zweite kritische Phase 5-8 Monaten nach Diagnose des STEMI und fordert eine Abdeckung durch engmaschige ambulante Verlaufskontrollen. Diese setzen eine Aufklärung des Hausarztes bzw. Kardiologen über das abgelaufene stationäre Prozedere und die Rehabilitationsmaßnahmen bzw. -erfolge ohne Informationsverlust an Querschnittsstellen voraus. Patienten sollten auf das weiterbestehende Mortalitätsrisiko trotz erfolgreicher Primärtherapie aufmerksam gemacht und zur Wahrnehmung ambulanter Kontrollen motiviert werden.

In Bezug auf die medikamentöse Langzeittherapie bedeutet dies, dass die einmonatige Einnahme der DAPT bei Einsatz von BMS die erste kritische Phase abdeckt und das Ende der 6 Monate lang angesetzten DAPT im Falle der Nutzung von DES auf die zweite kritische Phase fällt (Abb. 7). Die Dauer der DAPT scheint an die in Abb. 7, die jedoch keine Differenzierung nach Stenttypen enthält, illustrierten Charakteristika der STEMI-Mortalität angepasst zu sein.

Hinweisend auf veröffentlichte Daten über die Abhängigkeit der Mortalität des STEMI von der Tageszeit bzw. von den Wochentagen bei Diagnosestellung sei erwähnt, dass in dieser Arbeit die Tageszeit, Wochenenden oder Feiertage keine Berücksichtigung fanden [50]. Somit könnte dieser Faktor bei Zusammenstellung der Abb. 7 als Störfaktor fungiert haben. Metaanalysen zufolge ging der Herzinfarkt bei Fällen zur Nacht und an Wochenenden vermutlich aufgrund der Unterbesetzung der Katheterlabore mit einer um ca.

5 % höheren Mortalität einher [50]. Ausgehend davon, dass sich die Mehrzahl der Herzinfarkte zu den Morgenstunden hin ereignen, wäre vorstellbar, dass dieser störende Effekt auf die Abb. 7 nur gering war. Dieses Phänomen der Häufung von Herzinfarkte während der frühen Stunden kann also als ein biologischer protektiver Faktor gegenüber Mängeln der Infrastruktur und der Mortalität aufgefasst werden.

4.3.3 Jahresspezifische Mortalitäten

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie eines ACS werden ständig überdacht und in überarbeiteter Version veröffentlicht. Es stellt sich die Frage, ob im Jahresvergleich eine signifikante Änderung der Mortalität der STEMI-Patienten zu beobachten war. Eine Minderung der Sterblichkeit wäre erklärbar durch Errungenschaften in der Diagnostik wie dem hochsensitivem Troponin T-Test, neue Medikamente und Stenttypen sowie eine an neue Erkenntnisse randomisierter kontrollierter Studien angelehnte Modulierung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Andererseits muss vor Augen geführt werden, dass im Zuge der deutschen Bevölkerungsentwicklung die steigende Lebenserwartung (Kap. 1.1.5), angelehnt an die in Kap. 4.3.2 dargelegte Korrelation zwischen Alter und Mortalität, auch in den kommenden Jahren durch Zunahme des Anteils der älteren STEMI-Patienten durchaus das Potential zur Steigerung der Gesamtmortalität des STEMI bietet. Die Sortierung der Probanden nach den Jahren, in denen sich der STEMI jeweils ereignete, und der Vergleich des Endpunkts „Tod“ ergab keinen signifikanten Unterschied der Mortalität von 2011 bis 2015 und lag über diese 5 Jahre bei ca. 17%. Zum einen verleitet der nicht signifikante Einfluss medizinischer Fortschritte während der letzten Jahre auf die Mortalität des STEMI zur Kritik an Überarbeitungen der Leitlinien. Zum anderen könnte eine mögliche signifikante Mortalitätsreduktion durch den demographischen Wandel relativiert worden sein bzw. eine Stabilisierung der Mortalitätsrate über mehrere Jahre als medizinischer Erfolg zu werten sein. Dem hingegen konnten Ergebnisse einer Analyse von 5 prospektiven italienischen Studien zeigen, dass sich über die Jahre sowohl für Männer als auch für Frauen eine Abnahme der Krankenhaussterblichkeit präsentierte [46]. Anzumerken ist jedoch, dass diese Arbeit älter war und sich mit Daten von 2001 bis 2014 befasste. Der Unterschied könnte zum anderen

auch damit zusammenhängen, dass im Gegensatz zu der italienischen Arbeit die Krankenhaussterblichkeit in der vorliegenden Dissertation keine Berücksichtigung fand und es sich um Angaben der Langzeitmortalität handelte.

4.3.4 Einfluss von Risikofaktoren auf die Mortalität

Zusammenfassend ergab sich für die Gesamtpopulation lediglich hinsichtlich des Diabetes mellitus und des Vorhofflimmerns ein signifikanter Zusammenhang zur Mortalität mit einem ca. zweifach erhöhten Sterblichkeitsrisiko bei zuckerkranken STEMI-Patienten und ca. dreifach erhöhten Sterblichkeitsrisiko bei STEMI-Patienten mit Herzrhythmusstörung im Vorhof. Auch diese Arbeit bestätigte also die in den Leitlinien hervorgehobene Bedeutung der Blutzuckereinstellung bei STEMI-Patienten für den Outcome [19]. Zusätzlich standen diese Ergebnisse auch mit dem CHA2DS2-VASc-Score in Einklang. Dieser beinhaltet den Faktor „vorausgegangener Herzinfarkt“ unter der Kategorie „vascular disease“ und gewichtet diesen mit einem Punkt. Somit ist bei Frauen und Männern nach erlittenem Herzinfarkt die Indikation einer medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns, welches für diese Kohorte wie die Ergebnisse der Arbeit gezeigt haben ein Faktor dreifach erhöhter Mortalität ist, gerechtfertigt.

4.3.4.1 Alter und Mortalität

Es liegen einige Studien vor, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter von STEMI-Patienten und der Mortalität belegen [37, 46].

Beispielsweise konnte in einer italienischen Arbeit für beide Geschlechter eine gesteigerte Krankenhausmortalität im Alter gezeigt werden [46]. Auch die Analysen der vorliegenden Arbeit ergaben bei Vergleich des Mortalitätsrisikos der 3 Altersklassen eine signifikant höhere Sterblichkeit für die ältere Studienpopulation. Die Mortalität der über 80-Jährigen belief sich dabei mit 30,7% auf das mehr als dreifache Sterberisiko der unter 65-Jährigen (Tabelle 6).

An dieser Stelle bietet es sich an die Überlegung aufzustellen, ob das Alter basierend auf kardiovaskulären Alterungsprozessen ein unabhängiger Risikofaktor für eine gesteigerte Mortalität ist oder ob andere Risikofaktoren, die sowohl mit dem Alter als auch der Mortalität korrelieren, im Sinne von

Störfaktoren fungieren und den beobachteten Zusammenhang erklären könnten.

Um nochmals auf die italienische Studie zurückzukommen, wurde hierbei auch nach Adjustierung von Risikofaktoren ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Krankenhaussterblichkeit mit einer Odds Ratio von 1,09 [95%CI: 1.07-1,93, p=0,009) nachgewiesen [46].

Die Abhandlung der Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Vorhofflimmern und Nikotinabusus in Abhängigkeit des Alters erfolgte bereits in Kap.5.2. Es stellte sich eine im Alter signifikant höhere Prävalenz der Risikofaktoren Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und arterielle Hypertonie heraus. Bei anschließender Betrachtung der Odds Ratios ergaben die Analysen für den Diabetes mellitus ein ca. 2-fach und für das Vorhofflimmern ein ca. 3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Der Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und Mortalität war nicht signifikant. Das heißt also, dass in dieser Studie die Mortalität im Alter insbesondere mit der Exposition gegenüber dem Diabetes mellitus und Vorhofflimmern in Einklang zu bringen ist.

In Kap. 5.2 wurde neben chronischer Störung des Blutzuckerhaushalts auch auf die signifikante Korrelation des Alters mit akuten Blutzuckererhöhungen im Rahmen eines STEMI hingewiesen. Diese Studie konnte weiterführend zeigen, dass hohe Blutzuckerwerte mit einer gesteigerten ACS-Mortalität einhergingen. Schlussfolgernd lässt sich also festhalten, dass die evidenzbasierte Therapie des ACS allein aufgrund der Bedeutung sowohl akuter als auch chronisch erhöhter Blutzuckerwerte für den Outcome eines ACS vor allem bei alten Patienten den Bedarf hat auf die Kontrolle der Glukosewerte sensibilisiert zu werden.

Die Dyslipidämie korrelierte wie in Kap. 5.2 aufgegriffen nicht mit dem Alter und wird somit nicht in die Diskussion mit eingeschlossen.

Um auf die Eingangsfrage einzugehen, ob das Rauchen als Störfaktor zwischen Alter und Mortalität eine Rolle spielt, lässt sich in Bezugnahme auf Kap. 5.2 im ersten Schritt festhalten, dass dieser Risikofaktor bei STEMI-Patienten im Alter seltener vorkam. Das Risikoverhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern bzw. Ex-Rauchern ergab mit einer Odds ratio von 0,374 anders als erwartet eine signifikant protektive Funktion des Rauchens hinsichtlich der Mortalität bei

STEMI-Patienten. Erklärt werden kann dies möglicherweise damit, dass die Altersklasse 1 den höchsten Raucheranteil und das geringste Mortalitätsrisiko aufwies bzw. dass rauchende STEMI-Patienten häufig jünger waren und daher eine entsprechend geringere Sterblichkeit hatten. Es wäre also ratsam, die Korrelation zwischen der Mortalität und dem Rauchen unter Kontrolle der Altersvariable zu analysieren. Es soll angenommen werden, dass sich hierbei, neben dem bereits in Kap. 5.2.1 abgehandelten Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der STEMI-Inzidenz, bei Alterskontrolle ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität der STEMI-Patienten und deren Nikotinabusus ergibt. In diesem Fall wäre es, anders als in dieser Arbeit ausgeführt, durchaus nützlich auch die Ex-Raucher von Nichtrauchern zu separieren, um zu untersuchen, ob ein einen gewissen Zeitraum anhaltender Rauchstopp überhaupt präventive Auswirkungen auf die Mortalität bei STEMI-Patienten hat oder ob er aufgrund langfristiger irreversibler Folgen für Gefäße und das Herz, anders als es für die Lunge bzw. die Bronchialkarzinominzidenz beschrieben ist, zu keiner Abnahme des Outcomes bei STEMI-Patienten führt. Als Abschluss der Diskussion, ob das Alter allein ein Risikofaktor für eine höhere Mortalität bei STEMI-Patienten ist, lässt sich also formulieren, dass weitere komplexere und detailliertere Studien hinsichtlich der Erhebung und Auswertung von Risikofaktoren erforderlich sind.

Neben dem selteneren Rauchen scheint ein weiteres Verhalten für ältere Patienten charakteristisch zu sein. Über 75-jährige Patienten nach ACS und PCI gingen im Vergleich zu gleichaltrigen Patienten mit stabiler AP gehäuft sitzenden Tätigkeiten nach und waren seltener körperlich aktiv [49].

Untersuchungen zur Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und Mortalität dieser Gruppe fehlen derzeit zwar, sprächen bei entsprechendem Nachweis aber für eine Förderung angemessener regelmäßiger sportlicher Aktivitäten durch Motivation und Edukation während des Aufenthaltes in Rehabilitationseinrichtungen oder durch den Hausarzt bzw. Kardiologen.

In Anlehnung an Kap. 5.3.4.3 und in der Annahme, dass maligne Tumorerkrankungen im Allgemeinen als eine Erkrankungen des Alters gelten und analog häufiger im älteren STEMI-Kollektiv vorzufinden sind, könnte die Hypothese eines nicht unerheblichen Beitrags maligner Tumorerkrankungen zur im Vergleich zu jüngeren STEMI-Patienten höheren Mortalität der alten STEMI-

Patienten aufgestellt werden [47].

Nicht nur Erkrankungen wie das Vorhofflimmern und der Diabetes mellitus, die schon zum Zeitpunkt eines STEMI präsent sind, sondern auch Komorbiditäten im Sinne einer Komplikation eines STEMI scheinen einen Einfluss auf die Mortalität der älteren Fraktion zu haben. So konnte gezeigt werden, dass insbesondere ältere Patienten, die die Akutphase eines STEMI überlebten, über den Prozess des progressiven *Remodeling* im Verlauf vermehrt an einer Herzinsuffizienz erkrankten, welche durchaus das Potential einer Korrelation mit einer höheren Mortalität bergen könnte [48].

Abgesehen von patientenseitigen Risikofaktoren gibt es auch einige Aspekte bezüglich der altersabhängigen Behandlung von STEMI-Patienten, die das höhere Sterblichkeitsrisiko der höheren Altersgruppe begründen können. Zu nennen sind beispielsweise wie bereits erwähnt die sich in der Praxis ergebende Herausforderung durch Komorbiditäten und Polypharmazie. Hinsichtlich des Therapieregimes gibt es Daten dafür, dass auch für die älteren STEMI-Patienten die PCI den besten Outcome bietet [23]. Eine 2016 veröffentlichte Studie zu >75-Jährigen chinesischen STEMI-Patienten ergab, differenziert nach PCI, Fibrinolyse und erfolgloser Reperfusion, eine Mortalität von 7,7%, 15% und 19,9% [37]. Vergleichsweise ergaben die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine Mortalität von 23,4% für die Altersklasse 2 (65-80 Jahre) und 30,7% für die Altersklasse 3 (>80 Jahre). Die gewählte Therapieoption fand dabei keine Berücksichtigung. Dennoch lässt sich absehen, dass das Risiko zu versterben in der chinesischen Studie geringer war, da die Mortalität sogar im Falle einer fehlenden Reperfusion (19,9%) geringer als in der Altersklasse 2 (23,4%), die zum einen auch bis zu 10 Jahre jüngere Patienten einschloss und zum anderen auch mit einer PCI und Fibrinolyse therapierte Patienten enthielt, ausfiel. Diese merkliche Mortalitätsdifferenz weist auf deutliche internationale Unterschiede hin. Trotz Hinweisen auf einen Überlebensvorteils durch die PCI auch für die ältere Generation scheint eine Revaskularisation in diesem Kollektiv im Vergleich zu jüngeren Patienten seltener vorzukommen [23]. Auch Peijuan H. et al. konnten zeigen, dass sowohl die PCI als auch die Fibrinolyse häufiger bei jungen STEMI-Patienten durchgeführt wurden [37]. Daneben waren eine leitliniengerechte Therapie während des Krankenhausaufenthaltes und nach

Entlassung sowie eine geringere Krankenhaussterblichkeit mit einer PCI und Fibrinolyse, schlussfolgernd also mit den jüngeren STEMI-Patienten, assoziiert [37]. Auch liegt eine weitere Studie vor, die zeigen konnte, dass ältere STEMI-Patienten seltener von einer medikamentösen Kurz- und Langzeittherapie profitierten [23]. Nicht nur in der interventionellen Therapie, sondern auch in der medikamentösen Behandlung scheinen also für diese Altersgruppe Defizite vorzuliegen, die unabhängig von anderen Faktoren die höhere Krankenhausmortalität und Langzeitmortalität der älteren Fraktion erklären können. Vorstellbar wäre, dass die genannten Aspekte der Polypharmazie und Komorbidität zu ärztlicherseits aufkommender Zurückhaltung in der Verordnung von Medikamenten führen. Andererseits muss in diesem Zusammenhang auch auf das höhere Blutungsrisiko der älteren STEMI-Patienten im Vergleich zur jüngeren Fraktion bei Einnahme von Blutverdünnungsmitteln verwiesen werden [41]. Das häufigere Vorkommen von Blutungskomplikationen begründet ebenfalls die Korrelation zwischen Alter und Mortalität.

4.3.4.2 Geschlecht und Mortalität

Es gibt diverse Studien, die weiblichen STEMI-Patienten eine höhere Sterblichkeit zuordnen [25, 45, 46]. Männern wird dabei oft ein risikofreudigeres und Frauen ein gesundheitsbewussteres Verhalten nachgesagt. In diesem Zusammenhang wies eine retrospektive Studie bei Frauen eine häufigere Exposition gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren nach [24]. In Kap. 5.2.2 wurden zu diesem Aspekt bereits geschlechtsspezifische Unterschiede im Risikoprofil der in diese Arbeit eingeschlossenen STEMI-Patienten abgehandelt. Ausgehend von der dargelegten signifikant höheren Prävalenz des Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie bei Frauen sei sich nun der Frage gewidmet, ob sich diese als eine der Ursachen der höheren Mortalität weiblicher STEMI-Patienten erweisen und die Hypothese entkräften, dass das Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor der Sterblichkeit sei. Dabei ergab sich zwischen der arteriellen Hypertonie und der Mortalität kein signifikanter Zusammenhang. Lediglich der Diabetes mellitus konnte als einziger der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren durch das häufigere Vorkommen in der Frauengruppe und durch die Korrelation mit einer höheren Mortalität mit einer Odds Ratio von 2,01 die höhere Sterblichkeit der weiblichen Fraktion

erklären. Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die analysierten Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Nikotinabusus und Dyslipidämie die höhere Mortalität der Frauen außer mit dem Diabetes mellitus nicht ausreichend erklären konnten.

Izadnegahdar M. et al. behaupteten, dass die geschlechtsabhängige Mortalität unter anderen im Einfluss des Alters stünde [45]. Der Mortalitätsunterschied zwischen Männern und Frauen erwies sich in seiner Arbeit im jungen Erwachsenenalter am größten und nahm im Alter ab. Tabelle 6 der vorliegenden Arbeit hingegen zeigt keine solche Charakteristik auf und bekräftigt diese Behauptung nicht. Es stellt sich zurückgreifend auf die Eingangsüberlegung die Frage, ob - neben dem Diabetes mellitus - der Risikofaktor Alter möglicherweise den Unterschied der Sterblichkeit zwischen Männern und Frauen explizieren kann und das weibliche Geschlecht demzufolge nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit angenommen werden kann [24]. Der signifikante Unterschied im Altersdurchschnitt mit einem Mittelwert von $70,61 \pm 13,46$ Jahren [CI: 68,69; 72,53] für die Frauen und $62,58 \pm 12,36$ Jahren [CI: 61,51; 63,65] für die Männer befürwortet vorerst diese Hypothese. Auch Lundberg G. und King S. berichteten, dass nach Korrektur des Alters und der Komorbiditäten die Mortalitätsdifferenz zwischen Männern und Frauen ausgeglichen wurde [25]. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde im Anschluss an diese Überlegung und Kenntnisnahme der genannten Studie die geschlechtsabhängige Mortalität nochmals nach Korrektur der Altersvariable, jedoch ohne Korrektur von Komorbiditäten, berechnet. Dabei ergab die Berechnung der altersadjustierten Mortalität zum Signifikanzniveau von $p < 0,05$ keinen Unterschied. Die höhere Mortalität der Frauengruppe war also auch in dieser Arbeit hauptsächlich auf das höhere Alter der Frauen zum Zeitpunkt eines STEMI-Ereignisses zurückzuführen. Dies heißt wiederum, dass ausgehend von diesen Ergebnissen das weibliche Geschlecht nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine höhere Sterblichkeit von STEMI-Patienten angenommen werden kann. Auch in den Leitlinien, die letztendlich auf die Optimierung des Outcomes und Reduzierung der Mortalität abgezielt sind, finden sich in den Empfehlungen keine weitere Differenzierung zwischen Männern und Frauen.

Möglicherweise gibt es neben dem Alter weitere Faktoren, die für die

schlechtere Prognose der Frauen verantwortlich sind. Eine retrospektive Studie ergab, dass bei Frauen das Zeitintervall zwischen dem Symptombeginn eines STEMI und Ankunft am Krankenhaus länger ausfiel als bei Männern [24]. Die Zögerung zur hospitalen Vorstellung bei Frauen könnte zum einen an einer Manifestation des STEMI mit atypischer Symptomatik oder zum anderen an einer höheren Toleranzschwelle der Frauen gelegen haben. Neben der in Kap 5.1 vermuteten Assoziation eines Herzinfarktes mehr mit dem männlichen als mit dem weiblichen Geschlecht ärztlicherseits wäre auch vorstellbar, dass ähnliche patientenseitig bestehende Vorstellungen zu dem zögernden Verhalten führten.

Außerdem erfolgte bei weiblichen STEMI-Patienten die Diagnose und Therapie sowohl später als auch seltener als bei Männern [45]. Betont sei an dieser Stelle, dass in den Leitlinien dem hingegen keinerlei geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich angewandter evidenzbasierter Medizin bei Männern und Frauen vorliegen. Frauen wurden seltener einer invasiven Maßnahme bzw. kompletten Revaskularisation unterzogen und es wurde bei ihnen eine seltenere Verordnung einer medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern verordnet [24, 45]. Anzumerken ist hierbei die konsekutive Benachteiligung der Frauen hinsichtlich des bekannten mortalitätsreduzierenden Effektes der genannten Medikamentengruppe. Andererseits scheint die Aufnahme einer geschlechtsabhängigen Verordnung von blutverdünnenden Medikamenten in die Leitlinien durchaus erwägenswert zu sein, da bereits mehrfach ein häufigeres Vorkommen von Blutungskomplikationen bei Frauen angegeben wurde [24, 41, 45].

Als letzten Punkt dieses Kapitels soll auf den zeitlichen Aspekt der Mortalitätsdifferenz zwischen Männern und Frauen eingegangen werden. Es gibt 2 Studien, die eine signifikant höhere Krankenhaussterblichkeit der Frauen (8,4% bzw. 10,1%) im Vergleich zu den Männern (3,2% bzw. 4%) nachgewiesen haben, wobei sich für das weibliche Geschlecht in diesem Zusammenhang eine Odds ratio von 1,44 ergab [45, 46]. Im Gegensatz zur Mortalität über einen kurzen Zeitraum herrscht hinsichtlich der Langzeitmortalität unter den Publikationen eine Uneinigkeit darüber, ob auch diese sich zwischen Männern und Frauen unterscheidet [24, 45]. Da im Rahmen der Mortalitätsanalyse dieser Arbeit der Entlassungszeitpunkt keine

Berücksichtigung fand, liegen von der untersuchten STEMI-Population entsprechende Auswertungsdaten zur Krankenhausmortalität nicht vor. Lediglich Aussagen zu Unterschieden in der Langzeitmortalität konnten bei Erhebung der Mortalität während des gesamten Beobachtungszeitraums und mithilfe der Kaplan-Meyer-Kurven getroffen werden. Bei Betrachtung der Abb.10 kann bei grob überschlagener Annahme einer Krankenhausaufenthaltsdauer von weniger als einem Monat gesagt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Männer während des Krankenhausaufenthaltes auch in dieser Arbeit weit über dem der Frauen gelegen haben mag. Zur Beantwortung der Frage, ob in dieser Arbeit geschlechtsabhängige Differenzen auch bezüglich der Langzeitmortalität vorliegen, muss auf die Überkreuzung der Überlebenskurven der Männer und Frauen in Abb. 10 verwiesen werden. Zwar wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der STEMI-Patienten und der Mortalität festgestellt und es ergab sich eine insgesamt signifikant höher geschätzte mittlere Überlebenszeit der Männerfraktion von $M= 54,13 \pm 2,15$ Monaten [95% CI: 49,92; 58,34] im Vergleich zu einer um ca. 2 Monate kürzeren mittleren Überlebenszeit von $M= 52,35 \pm 2,6$ Monaten [95% CI: 47,18; 58,34] für die Frauengruppe, doch ist mit Verweis auf Abb.10 die Signifikanz dieser Ergebnisse möglicherweise dem kurzfristigen Zeitraum nach dem STEMI-Ereignis verschuldet. Über einen langen Beobachtungszeitraum lässt sich eine Angleichung beider Überlebenskurven erkennen, sodass auch diese Arbeit sich eher für keinen Unterschied der Langzeitmortalität zwischen Männern und Frauen aussprach.

4.3.4.3 Weitere studienbelegte Risikofaktoren und Mortalität

Wang F. et al. befassten sich mit dem Effekt einer positiven Tumoranamnese auf die Mortalität der STEMI-Patienten, die einer primären PCI unterzogen wurden, und stellte damit die Bedeutung von Komorbiditäten für das Überlebensrisiko von STEMI-Patienten heraus [47]. Er konnte mithilfe einer retrospektiven Kohortenstudie eine höhere Krankenhaus- und Langzeitsterblichkeit bei Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung in der Anamnese nachweisen. Insbesondere bei Patienten mit einer Krebsdiagnose bis zu 6 Monate vor dem STEMI bestand ein Risiko zu versterben. Bei den

Tumorpatienten war die Mortalität basierend auf nicht-kardialen Ursachen erhöht, die kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von 5 Jahren Beobachtungszeitraum jedoch bot keinen signifikanten Unterschied. An dieser Stelle soll auf Tabelle 9 verwiesen werden, aus der sich entnehmen lässt, dass in der untersuchten Kohorte die Zunahme der Mortalität im Alter hauptsächlich kardiovaskulärer Genese war, wohingegen in der eben aufgeführten Studie keine Korrelation zwischen Tumorerkrankungen und kardiovaskulärer Mortalität gezeigt werden konnte. Die Bedeutung von Tumorerkrankungen auf die altersassoziierte Mortalität von STEMI-Patienten schien also ausgehend von diesen Überlegungen eher gering gewesen zu sein.

Des Weiteren ist die Mehrgefäß-KHK in einigen Studien als ein signifikanter Risikofaktor für die Mortalität von STEMI-Patienten beschrieben, fand jedoch in den Mortalitätsanalysen der vorliegenden Arbeit keine Berücksichtigung [51, 52]. In diesem Kontext könnte ein Zusammenhang zwischen häufigerem Vorkommen von Komplikationen im Sinne von Blutungsereignissen und Schlaganfällen bei erhöhtem Kontrastmittelverbrauch, wie es bei Mehrgefäß-KHK der Fall ist, eine Rolle spielen [51]. Dabei wurden chronische Koronarverschlüsse als unabhängiger Prädiktor für die Langzeitmortalität von STEMI-Patienten aufgeführt [52].

Ebenso scheint neben dem Gefäßstatus und der verbrauchten Kontrastmittelmenge während einer Koronarangiographie der eingesetzte Stenttyp eine Auswirkung auf die Prognose des Patienten zu haben, wonach in den Berechnungen dieser Arbeit nicht differenziert wurde. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei Nutzung von DES im Gegensatz zu BMS die Todesrate innerhalb eines Jahres Beobachtungszeit geringer war [34].

4.3.4.4 Einfluss eines STEMI-Ereignisses auf die Überlebenszeit

In diesem Kapitel soll geschätzt werden, inwieweit die durch das statistische Bundesamt ermittelte und herausgegebene Lebenserwartung eines deutschen Bürgers durch ein STEMI-Ereignis eingeschränkt wird. Wie in Kap. 1.1.5 bereits aufgeführt wurde für die deutsche Bevölkerung eine Lebenserwartung von durchschnittlich 78,1 Jahren angegeben, wobei die Lebenserwartung für Männer 77 Jahre und die der Frauen 82 Jahre betrug.

Wurde zu dem durchschnittlichen Alter von 64,8 Jahren bei Auftreten eines

STEMI-Ereignisses aus Kap. 4.1.1 (Männer: 62,58 Jahre, Frauen: 70,61 Jahre) die durchschnittliche Überlebenszeit von 4,5 Jahren nach einem erfolgten STEMI-Ereignis aus Kap. 4.3.6 (Männer: 4,5 Jahre, Frauen: 4,3 Jahre) addiert, so ergab sich für einen STEMI-Patienten ein überschlagenes durchschnittlich erreichtes Alter von 69,3 Jahren (Männer: 67 Jahre, Frauen: 75 Jahre). Verglichen mit der Lebenserwartung von 78,1 Jahren eines deutschen Bürgers, lebte ein STEMI-Patient also grob geschätzt um 8,8 Jahre weniger. Differenziert nach Geschlecht war die Lebenserwartung der weiblichen Probanden mit einem erlittenen STEMI ca. 7 Jahre kürzer als die der durchschnittlichen weiblichen Gesamtbevölkerung. Die Lebenserwartung eines Mannes mit einem STEMI in der Krankengeschichte war dieser Rechnung zufolge um ungefähr 10 Jahre kürzer als es vom statistischen Bundesamt für die männliche Bevölkerung ermittelt wurde. Demnach scheint ein STEMI-Ereignis für die Lebenserwartung eines Menschen von nicht unbeachtlicher Bedeutung zu sein und einen Einfluss auf die Demographie zu haben. Im Umkehrschluss ergibt sich für die Tertiärprävention die Aufgabe, diese herausgestellte Differenz in der Lebenserwartung weitestgehend aufzuheben und zeigt auf, dass Investitionen in mortalitätssenkende Maßnahmen im Rahmen der STEMI-Langzeittherapie durchaus lohnenswert sind.

4.4 Schlussfolgerungen

Bei der Ermittlung von Risikofaktoren eines STEMI ergab sich für die gesamte Population lediglich hinsichtlich des Diabetes mellitus ein zweifach und des Vorhofflimmerns ein dreifach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Es bestätigte sich also die in den Leitlinien hervorgehobene Bedeutung der Blutzuckereinstellung bei STEMI-Patienten. Zudem standen diese Ergebnisse mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score in Einklang, wonach bei Männern und Frauen nach erlittenem Herzinfarkt eine medikamentöse Therapie indiziert ist.

Das ca. dreifach häufigere Vorkommen eines Herzinfarktes bei Männern und das jüngere Manifestationsalter bei erstem STEMI konnte lediglich durch das häufigere Rauchen der männlichen Probanden und dementsprechend nicht ausreichend erklärt werden. Eine differenziertere Auswertung beispielsweise der Komorbiditäten im Geschlechtervergleich scheint sinnvoll zu sein. Auch in dieser Arbeit waren die Frauen zwar seltener von einem STEMI betroffen, dieser war jedoch mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet als bei Männern. Lediglich der Diabetes mellitus konnte als einziger der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren die höhere Sterblichkeit der Frauen erklären. Hierbei stellte sich die bereits mehrfach in Publikationen thematisierte Frage, ob bei einem signifikant höheren Altersmittelwert der Frauen der mit höherer Mortalität assoziierte Risikofaktor Alter die Beobachtung weitestgehend explizieren könnte. Dabei ergab die altersadjustierte Mortalität auch in dieser Arbeit keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied. Die signifikant höhere Mortalität der Frauen war also hauptsächlich auf deren signifikant höheres Alter zum Manifestationszeitpunkt zurückzuführen und das weibliche Geschlecht konnte somit nicht als unabhängiger Risikofaktor der Mortalität angenommen werden. Auch in den Leitlinien fehlt eine geschlechtsspezifische Differenzierung. Dementsprechend sollten in der klinischen Praxis die Frauen mindestens ebenso leitliniengerecht therapiert werden, zumal der STEMI bei Frauen u.a. durch den höheren Altersdurchschnitt mit einer höheren Mortalität einherging.

Auch diese Arbeit ergab im Vergleich der 3 Altersklassen eine signifikant höhere Sterblichkeit der älteren Probanden, welche neben der Frauenpopulation als zweite vulnerable Kohorte deklariert werden soll. Die Mortalität im Alter konnte

insbesondere mit der Exposition gegenüber dem Diabetes mellitus und Vorhofflimmern in Einklang gebracht werden. Vor allem bei alten Patienten sollte daher aufgrund der Bedeutung sowohl akuter als auch chronischer Blutzuckerentgleisungen für den Outcome eines ACS die Therapie auf die Kontrolle der Glukosewerte sensibilisiert werden. Die inverse Korrelation zwischen dem Alter und dem Nikotinabusus war hinweisend dafür, dass präventive Maßnahmen hinsichtlich des Rauchverhaltens vor allem auf jüngere Altersgruppen abzielen sollten. Daneben stellte sich in dieser wie auch anderer Studien aufgrund der Unterrepräsentierung der älteren STEMI-Population die Schwierigkeit heraus, dass sich gerade für diese Kohorte mit der höchsten Mortalität Grauzonen im klinischen Leitfaden ergeben und die Notwendigkeit weiterer Studien bezüglich der älteren STEMI-Population gegeben ist. Da die kritischste Zeitspanne nach einem STEMI ungefähr dem ersten Monat nach dem Ereignis entsprach, scheint eine Rehabilitationsmaßnahme im Sinne einer Anschlussheilbehandlung mit unmittelbarem Beginn nach der Akutphase den größten Nutzen zu haben. Dennoch sollten Patienten trotz erfolgreicher Primärtherapie auf das weiterbestehende Mortalitätsrisiko aufmerksam gemacht und zur Wahrnehmung ambulanter Kontrollen motiviert werden. Im Jahresvergleich von 2011 bis 2015 änderte sich die STEMI-Mortalität nicht signifikant. Einerseits verleitet die trotz ständiger Optimierung der Leitlinien fehlende Reduktion der Mortalität zur Kritik an Überarbeitungen dieser. Zum anderen könnte die Stabilisierung der Mortalitätsraten einer alternden Bevölkerung im Sinne des demographischen Wandels auf die Verbesserung der Leitlinien zurückzuführen sein. Nicht nur die Demographie birgt das Potenzial des Einflusses auf die STEMI-Mortalität. Verglichen mit der Lebenserwartung eines deutschen Bürgers lebte ein STEMI-Patient grob geschätzt um 8,8 Jahre weniger. Demnach scheint ein STEMI für die Lebenserwartung eines Menschen und die Demographie von nicht unbeachtlicher Bedeutung zu sein. Im Umkehrschluss ergibt sich für die Prävention die Aufgabe, diese herausgestellte Differenz in der Lebenserwartung weitestgehend aufzuheben und zeigt auf, dass Investitionen in mortalitätssenkende Maßnahmen im Rahmen der Langzeittherapie durchaus lohnenswert sind.

5 Quellenverzeichnis

1. *Gesundheit - Die 10 häufigsten Todesursachen insgesamt.* 19.01.2017;
Available from:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>.
2. *Pressemitteilungen - Zahl der Todesfälle im Jahr 2014 um 2,8 % gesunken.* 2015;
Available from:
https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/12/PD15_465_232.html.
3. *Die soziale Situation in Deutschland - Todesursachen.* 2013; Available from:
<http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61832/todesursachen>.
4. *Gesundheit - Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen.*
Available from:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Sterbefaelle_HerzKreislaufErkrankungenWeiblich.html.
5. Gößwald, A., et al., *Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health*

Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 650-5.

6. *Gesundheit - Krankenhauspatienten*. Available from:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaus/Tabellen/20DiagnosenInsgesamt.html>.
7. *Gesundheit - Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen bei Männern*. Available from:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaus/Tabellen/20DiagnosenMaennlich.html>.
8. *Gesundheit - Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen bei Frauen*. Available from:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaus/Tabellen/20DiagnosenWeiblich.html>.
9. *Gesundheit - Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen insgesamt*. Available from:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitationseinrichtungen/Tabellen/Reha_DiagnosenInsgesamt.html.
10. *Die soziale Situation in Deutschland - Gesundheitsausgaben*. 2013; Available from:
<http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen->

- und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61804/gesundheitsausgaben.
11. *Gesundheit im Alter*. Januar 2012, Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
 12. *Bevölkerungsentwicklung in Deutschland 1950 - 2060*. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2015; Available from: http://www.sozialpolitik-aktuell.de/tl_files/sozialpolitik-aktuell/_Politikfelder/Bevoelkerung/Datensammlung/Vorschau-Dateien/abbVII100.png.
 13. Länder, S.Ä.d.B.u.d., *Demographischer Wandel in Deutschland - Auswirkungen auf Krankenhausbehandlungen und Pflegebedürftige im Bund und in den Ländern*. 2010(2): p. 5-8.
 14. *Lebenserwartung von Neugeborenen laut Sterbetafeln 1901/1910 - 2009/2011*. 2015; Available from: <http://www.bpb.de/politik/innenpolitik/rentenpolitik/162783/finanzierungsprobleme-unter-den-bedingungen-des-demografischen-und-oekonomischen-wandels>.
 15. *Fernere Lebenserwartung im Alter von 65 Jahren 1901-2060*. 2015; Available from: <http://www.bpb.de/politik/innenpolitik/rentenpolitik/162783/finanzierungsprobleme-unter-den-bedingungen-des->

demografischen-und-oekonomischen-wandels.

16. Karin Böhm, D.S.M., T.S. Manuela Nöthen, and S. Bundesamt, *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit und Krankheit im Alter*. 2009, Berlin: Karin Böhm, Statistisches Bundesamt Clemens, Tesch-Römer, Deutsches Zentrum für Altersfragen, Thomas Ziese, Robert Koch-Institut.
17. Hamm, C.W., et al., *Akutes Koronarsyndrom (ACS)*. Pocket-Leitlinien, ed. D.G.f. Kardiologie. 2004. 5-22.
18. Angstwurm, M., *Mediscript StaR : Kardiologie und Angiologie*. 2. Auflage ed, ed. M. Angstwurm and T. Kia. 2014, München: Elsevier, Urban & Fischer. 25-37.
19. Zeymer, U., et al., *Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit persistierender ST-Streckenhebung (STEMI)*. ECS Pocket Guidelines, ed. D.G.f. Kardiologie. 2012: Berlin Heidelberg. 6-43.
20. *AllEx - Alles fürs Examen : das Kompendium für die 2. ÄP/ A: Innere Medizin*. 2., überarb. und erw. Aufl. ed. 2014, Stuttgart u.a.: Thieme. 53-61.
21. Ann, S.H., et al., *Gender differences in plaque characteristics of culprit lesions in patients with ST elevation myocardial*

- infarction*. Heart Vessels, 2016. **31**(11): p. 1767-1775.
22. Schünke, M., *Prometheus : LernAtlas der Anatomie : Innere Organe*. 2., überarb. und erw. Aufl. ed, ed. M. Schünke, et al. 2009, Stuttgart u.a.: Thieme.
 23. Kyriakides, Z.S., S. Kourouklis, and K. Kontaras, *Acute coronary syndromes in the elderly*. Drugs Aging, 2007. **24**(11): p. 901-12.
 24. Valero-Masa, M.J., et al., *Sex differences in acute myocardial infarction: Is it only the age?* Int J Cardiol, 2016.
 25. Lundberg, G. and S. King, *Coronary revascularization in women*. Clin Cardiol, 2012. **35**(3): p. 156-9.
 26. Neuhauser, H., et al., *Bluthochdruck in Deutschland*. Deutsches Ärzteblatt, 2016. **113**(48): p. 809-815.
 27. Lloyd, A., et al., *Pronounced increase in risk of acute ST-segment elevation myocardial infarction in younger smokers*. Heart, 2016.
 28. Lazzeri, C., et al., *Acute glucose dysmetabolism in the elderly with ST elevation myocardial infarction submitted to mechanical revascularization*. Int J Cardiol, 2012. **155**(1): p. 66-9.
 29. Stefan Agewall (Norway), M.J.A.P., et al., *Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung*. ESC

- Pocket Guidelines, ed. D.G.f. Kardiologie. 2017.
30. Zeymer, U., et al., *Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Therapie des akuten Herzinfarkts bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI)*, ed. D.G.f. Kardiologie and Springer-Verlag. Vol. 7. 2013, Berlin Heidelberg. 410-422.
 31. *AllEx - Alles fürs Examen : das Kompendium für die 2. ÄP / C : [Diagnosefindung, Grundlagen- und Querschnittsfächer] : [Leitsymptome, Anamnese, Allgemeinmedizin, Arbeits- und Sozialmedizin, Rechtsmedizin, Pathologie, Pharmakologie, Radiologie, klinische Chemie, Mikrobiologie, Querschnittsfächer]*. 2., überarb. und erw. Aufl., ed. 2012, Stuttgart u.a.: Thieme.
 32. Herold, G., *Innere Medizin 2017*, ed. G. Herold. 2017, Köln: G. Herold.
 33. Dahm, J.B. and F. van Buuren, *Transradial percutaneous coronary interventions: indications, success rates & clinical outcome*. Indian Heart J, 2010. **62**(3): p. 218-20.
 34. Brar, S.S., et al., *Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(18): p. 1677-89.

35. Kastrati, A., et al., *Kommentar zu den „2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*, ed. D.G.f. Kardiologie and S.M. Verlag. Vol. 10. 2016, Berlin. 359-370.
36. Mehta, R.H., et al., *Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease?* Am Heart J, 2010. **159**(1): p. 141-7.
37. Peiyuan, H., et al., *The Comparison of the Outcomes between Primary PCI, Fibrinolysis, and No Reperfusion in Patients \geq 75 Years Old with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry.* PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0165672.
38. Heusch, G., J. Peters, and H. Jakob, *Herzschutz auf Distanz: Herzferne Konditionierung durch wiederholtes Aufblasen einer Blutdruckmanschette verringert Herzmuskelschäden.* Essener Unikate, 2013(44): p. 76-83.
39. Zhou, C., et al., *Stenting technique, gender, and age are associated with cardioprotection by ischaemic postconditioning in primary coronary*

- intervention: a systematic review of 10 randomized trials.* Eur Heart J, 2012. **33**(24): p. 3070-7.
40. Kastrati, A., et al., *Myokardrevaskularisation.* ESC/EACTS Pocket Guidelines, ed. D.G.f. Kardiologie and B.B.V. GmbH. 2014.
41. Manoukian, S.V., *Predictors and impact of bleeding complications in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction.* Am J Cardiol, 2009. **104**(5 Suppl): p. 9C-15C.
42. Scheller, B., et al., *Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter: Positionspapier der DGK 2011.* Positionspapier der DGK 2011, ed. D.G.f. Kardiologie and Springer-Verlag. Vol. 5. 2011. 411-435.
43. Chiva-Blanch, G., et al., *Monocyte-derived circulating microparticles (CD14+, CD14+/CD11b+ and CD14+/CD142+) are related to long-term prognosis for cardiovascular mortality in STEMI patients.* Int J Cardiol, 2017. **227**: p. 876-881.
44. De Maria, G.L., et al., *A tool for predicting the outcome of reperfusion in ST-elevation myocardial infarction using age, thrombotic burden and index of microcirculatory*

- resistance (ATI score)*. EuroIntervention, 2016. **12**(10): p. 1223-1230.
45. Izadnegahdar, M., et al., *Basis for sex-dependent outcomes in acute coronary syndrome*. Can J Cardiol, 2014. **30**(7): p. 713-20.
 46. De Luca, L., et al., *Contemporary Trends and Age-Specific Sex Differences in Management and Outcome for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. J Am Heart Assoc, 2016. **5**(12).
 47. Wang, F., et al., *Cancer History Portends Worse Acute and Long-term Noncardiac (but Not Cardiac) Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. Mayo Clin Proc, 2016. **91**(12): p. 1680-1692.
 48. Jelani, A. and B.I. Jugdutt, *STEMI and heart failure in the elderly: role of adverse remodeling*. Heart Fail Rev, 2010. **15**(5): p. 513-21.
 49. Charman, S.J., et al., *The effect of percutaneous coronary intervention on habitual physical activity in older patients*. BMC Cardiovasc Disord, 2016. **16**(1): p. 248.
 50. Vogel, U., *Herzinfarkt möglichst nicht nach Feierabend! Erhöhte Mortalität MMW - Fortschritte der Medizin*, 01.02.2014.

51. Mukete, B.N., et al., *Multivessel Revascularization Does Not Increase Contrast-Induced Acute Kidney Injury Incidence in Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis*. Am J Cardiovasc Drugs, 2016. **16**(6): p. 419-426.
52. Lesiak, M., et al., *Impact of the presence of chronically occluded coronary artery on long-term prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction*. Cardiol J, 2016.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung der Population	25
Abb. 2: Verteilung der Population auf die Altersklassen 1-3	26
Abb. 3: Altersverteilung der Frauen.....	27
Abb. 4: Altersverteilung der Männer	28
Abb. 5: Altersdurchschnitt der Frauen bzw. Männer.....	28
Abb. 6: Mortalitätsrisikos in Abhängigkeit der vergangenen Zeit nach STEMI- Ereignis.	34
Abb. 7: Überlebenszeitkurve der Gesamtpopulation	40
Abb. 8: Überlebenszeitkurve getrennt nach Altersklassen 1-3	41
Abb. 9: Überlebenszeitkurve getrennt nach Geschlecht	42

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Männer bzw. Frauen auf die Altersklassen 1-3	29
Tabelle 2: Männer- bzw. Frauenanteile der Altersklassen 1-3	30
Tabelle 3: Prävalenz der Risikofaktoren in den Altersklassen 1-3	32
Tabelle 4: Jahresspezifische Mortalitäten der Jahre 2011-2015.....	35
Tabelle 5: Mortalität der Altersklassen 1-3 insgesamt sowie jeweils getrennt für Männer und Frauen.....	35
Tabelle 6: Mortalität bei Risikofaktorexposition im Vergleich zu fehlender Exposition.....	37
Tabelle 7: Odds Ratios der Risikofaktoren	37
Tabelle 8: Relative Häufigkeit der Outcomes in Abhängigkeit der Altersklassen 1-3.....	39

Danksagung

Mein größter Dank gilt an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Erol Saygili und Dr. med. Dimitrios Dimitroulis für den Entwurf des Dissertationsthemas und die fachliche Unterstützung sowie sorgsame Betreuung.

Ebenso habe ich mich vielmals bei meiner Familie, meinem Vater Sahin Gönen, meiner Mutter Lale Gönen, meinem Bruder Ali Ercan Gönen und meiner Schwester Dilara Isra Gönen zu bedanken, die mich mit viel Geduld moralisch unterstützt haben.