

Technische Universität München
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ. – Prof. Dr. A. Schömig)

**Der Einfluss des Geschlechts auf die myokardiale Rettung
nach Reperfusionstherapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Katharina Krimmer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv. - Doz. Dr. J. Mehilli

2. Univ. - Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 13.08.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund.....	4
1.1. Geschlechterforschung in der Medizin.....	4
1.2. WHO MONICA-Projekt und Epidemiologie.....	9
1.3. Studienbezug.....	12
1.4. Therapie des akuten Myokardinfarkts.....	16
1.4.1. Thrombolysetherapie.....	17
1.4.2. Mechanische Reperfusion.....	19
2. Zielsetzung der Arbeit.....	21
3. Methodik.....	22
3.1. Studiendesign.....	22
3.2. Studienpopulation.....	23
3.2.1. STOPAMI 1 und 2 - thrombolysefähige Patienten.....	24
3.2.2. STOPAMI 3 - nicht thrombolysefähige Patienten.....	25
3.3. Szintigraphische Untersuchung.....	26
3.4. Therapie.....	29
3.4.1. Koronare Stentimplantation und PTCA.....	29
3.4.2. Glykoprotein IIb/IIIa - Inhibitor.....	30
3.5. Studienendpunkte und Definitionen.....	31
3.6. Patientennachsorge.....	34
3.7. Statistische Analyse.....	34
4. Ergebnisse.....	36
4.1. Klinische Patientencharakteristika.....	36
4.2. Primärer Endpunkt: Geschlecht und myokardiale Rettung.....	39
4.3. Sekundäre Endpunkte: Klinische Ergebnisse nach sechs Monaten.....	40
5. Diskussion.....	42
5.1. Der myokardiale Rettungsindex als primärer Endpunkt.....	42
5.2. Hypoxische Toleranz.....	43
5.3. Östrogenrezeptoren in kardialen Zellen.....	44
5.4. Schlussfolgerung.....	45
6. Zusammenfassung.....	46
7. Literaturverzeichnis.....	47
8. Abbildungsverzeichnis.....	61
9. Tabellenverzeichnis.....	62
10. Danksagung.....	63

Abkürzungen:

ACE-Hemmer	= Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
AMI	= akuter Myokardinfarkt
GP IIb/IIIa	= Glykoprotein IIb/IIIa
GUSTO - I	= Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
LAD	= left anterior descending coronary artery
LCX	= left circumflex coronary artery
LV	= linker Ventrikel
PCI	= perkutane Koronarintervention
PTCA	= perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	= right coronary artery
Sestamibi	= Tc 99m-methoxyisobutylisonitrit
SPECT	= Single-Photon-Emissions-Computertomographie
STOPAMI - 1, 2	= Stent Versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction
STOPAMI - 3	= Stent or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction Ineligible for Thrombolysis trial
Tc	= Technetium
TIMI	= Thrombolysis in Myocardial Infarction

1. Hintergrund

1.1. Geschlechterforschung in der Medizin

Das Studienergebnis einer Münchner Universität sorgte im Januar 2008 für große Schlagzeilen. „Wenn das deutsche Team während der Fußball - WM 2006 spielte, gab es deutlich mehr Herzinfarkte als sonst“, berichtete die Zeitschrift 'Der Spiegel' [Dambeck 2008]. Und es waren vor allem die Männer, die sich die Spiele der deutschen Mannschaft „zu Herzen“ nahmen, 71% der Patienten waren männlich. In Vergleichsperioden 2003 und 2005 hingegen lag der Anteil männlicher Patienten bei ca. 57% [Dambeck 2008]. Männer waren während der Periode 2006 3,26mal häufiger betroffen als in den vorherigen Vergleichsperioden. Frauen hingegen nur 1,82mal so oft [Wilbert-Lampen 2008]. Diese Studienergebnisse geben einen entfernten Hinweis auf geschlechtsspezifisches Verhalten in der Medizin, was jedoch in diesem Fall mit dem Hintergrundwissen eines geringeren Interesses von Frauen an der Fußball-Weltmeisterschaft zu diskutieren wäre.

Die Geschlechterforschung in der Medizin ist jedoch ein wichtiger Themenbereich, dem bisher viel zu wenig Beachtung geschenkt wurde. Die gemeinsame Medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin und der Humboldt - Universität Berlin hat 2003 mit Hinblick auf diese Ausgangslage, in einem vorantreibenden Beschluss das erste Zentrum für Geschlechterforschung (GiM) in Deutschland gegründet. Ziel dieser Forschungsgemeinschaft ist es unter anderem biologische Grundlagen von Gesundheit und Krankheit, Auswirkungen des Geschlechts auf die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten, sowie die Rolle in der Krankenversorgung zu untersuchen [GiM 2003].

Im Rahmen des dritten Symposiums der GiM 2006 im Deutschen Herzzentrum Berlin erfolgte unter anderem eine ausführliche Darstellung der geschlechtsabhängigen Aspekte in der Versorgung kardiologischer Erkrankungen. Unter dem Thema, was eine geschlechtsspezifische Versorgungsforschung heutzutage leisten müsste, kristallisierten sich folgende grundlegende Erkenntnisse heraus. Geschlechtsspezifische Unterschiede bestünden sowohl in der Krankheitsentstehung als auch im Krankheitsverlauf und setzen sich in der Prävention und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen fort [Babitsch 2007]. Herzerkrankungen würden durchwegs als „männliche“ Erkrankungen wahrgenommen und es bestünde grundsätzlich ein „treatment delay“ in der gesundheitlichen Versorgung von Frauen mit Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere dem Herzinfarkt. Zudem mangle es an einer systematischen Erfassung der genannten Differenzen [Babitsch 2007].

Evaluation, Diagnostik und die Behandlung von ischämischen Herzerkrankungen erforderten als grundlegendes Verständnis, dass es „Schlüsselunterschiede“ zwischen Männern und Frauen gibt.

Frauen mit ischämischer Herzerkrankung präsentieren sich einerseits oft in Abwesenheit der typischen Symptomatik einer Angina pectoris und müssten auf der anderen Seite beim Auftreten einer persistierenden oder wiederkehrenden Symptomatik bei vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren, einer eingehenden Untersuchung nicht nur durch eine „normale“ Koronarangiographie, sondern weiteren Untersuchungen zur diagnostischen Einordnung einer mikrovaskulären Therapie unterzogen werden [Merz 2007].

Es ist seit langem bekannt, dass sowohl epidemiologische als auch klinische Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit kardiologischen Erkrankungen bestehen. Typischerweise entwickeln Frauen kardiovaskuläre Erkrankungen 10 bis 20 Jahre später als Männer, doch bei Auftreten in weniger fortgeschrittenem Alter, haben diese bei Frauen einen wesentlich maligneren klinischen Verlauf [Regitz-Zagrosek 2006]. In der Studie „Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease“ wird auf dieses Problem speziell hingewiesen. Geschlechtsabhängige Unterschiede bei kardiovaskulären Erkrankungen existieren und haben eine wachsende Rolle bei therapeutischen Entscheidungen in Zukunft. Schon in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen ist ein fundiertes Wissen über geschlechtsabhängige Unterschiede ein nicht zu unterschätzendes Instrument. In Tabelle 1 sind geschlechtsabhängige Unterschiede diagnostischer Überlegungen aufgeführt.

Syndrome	Gender differences	Specific features Refs
Myocardial infarction	Age-dependent prevalence, Risk factors	Develops 15 years later in women /Diabetes and hypertension are a greater risk in women
Hypertension	Age-dependent prevalence	Steep increase in prevalence after menopause
Heart failure	Lethality, Risk factors	Lower in women 15, Diabetes and hypertension are more important in women
Sudden death	Prevalence	More frequent in men

Tabelle 1 “Gender differences in the epidemiology of CV syndromes”

Auch in der Goldstandard-Untersuchung, der Koronarangiographie gibt es Unterschiede in der diagnostischen Anwendbarkeit zwischen Frauen und Männern. Es kann häufiger bei Frauen mit Brustschmerz keine Koronararterienstenose in der Herzkatheteruntersuchung eruiert werden, obwohl in der MR – Spectroscopy Defizite im Myokardmetabolismus nachgewiesen wurden [Buchthal S.D. et al. 2000]. Diese physiologischen Unterschiede und zudem eine weniger aggressive Diagnostik und Behandlung könnten laut [Daly C. et al. 2006] zusätzlich die schlechtere klinische Situation von kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen verstärken.

Auch variiert das klinische Auftreten des Myokardinfarkts zwischen Männern und Frauen. So tritt der typische linksseitige Brustschmerz weniger häufig bei Frauen mit Myokardinfarkt auf, hingegen respiratorische und abdominelle Symptome öfter. Eine mögliche Folge ist die Fehlinterpretation der klinischen Symptome als ein gastrointestinales Ereignis und kann mit einem Nichterkennen der richtigen Diagnose und somit einer höheren Letalität in Verbindung gebracht werden. In der Studie wird zudem darauf hingewiesen, dass bei Frauen häufiger Komplikationen in Form von Blutungen und höheren Restenoseraten (unter Beachtung der verschiedenen Ballongrößen bei den Geschlechtern) nach PCI auftreten. Dies konnte jedoch nicht in allen Studien berichtet werden [Antoniucci 2001]. Die Krankenhausmortalität von Frauen mit Myokardinfarkt sei höher als bei Männern und am höchsten bei Frauen im Alter von 45 – 60 Jahren [Vaccarino et al. 1999].

Diese Daten beschäftigte auch das Berliner Herzinfarktregister und es leitete eine neue Studie mit 5133 Patienten mit akutem Herzinfarkt ein, deren Daten zwischen 1999 und 2002 in 25 Berliner Krankenhäusern gesammelt wurden. Die Schlussfolgerung ergab nach Adjustierung in einer multivariaten Analyse, dass Frauen mit akutem Herzinfarkt weiterhin ein höheres Risiko haben, im Krankenhaus zu sterben als Männer. Zudem benötigen Frauen nach dem Eintreten des Infarktereignisses länger bis zum Eintreffen im Krankenhaus und erhielten weniger oft eine rekanalisierende Behandlung und die Gabe von Betablockern [Theres 2004].

Auch die REACH – Studie (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [Bhatt 2006] belegt diese Erkenntnisse mit eindeutigen Daten. Das Gesamtziel dieses Registers besteht in der Erkennung und Behandlung von Schlaganfall und Herzinfarkt und damit verbundenen Risikofaktoren für Atherosklerose. Es wurden in der internationalen Metaanalyse über 60.000 ambulante Patienten in 44 (40) Ländern erfasst [Ennker 2007]. Auf dem kardiologischen Jahreskongress in Paris 2005 wurden die ausgewerteten Daten das erste Mal präsentiert und es zeigte sich, dass Frauen mit KHK und entsprechenden Symptomen, sowohl mit medikamentösen (ASS, Statine) als auch invasiven Strategien seltener behandelt wurden. Bei entsprechender Indikation erhielten 35% der Frauen einen Stent oder Bypass, wohingegen 42% der Männer mit den beiden Alternativen versorgt wurden [Medical Tribune 2005]. Diese Daten müssten zudem mit dem Hintergrundwissen beachtet werden, dass Frauen häufig ein schwereres Krankheitsbild zeigen und öfter Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, arteriellen Hypertonus und Hypercholesterinämie als Männer haben. Frauen erreichten zudem in der Primär- als auch der Sekundärprävention weniger häufig Therapieziele der internationalen Leitlinien. Das Deutsche Herzzentrum München konnte in einer Untersuchung 2003 jedoch zeigen, dass sich die Überlebenschancen von Frauen durch die Anwendung moderner Maßnahmen durchaus verbessern lassen. Auf diese Studie wird später noch ausführlich eingegangen.

Wie unabdingbar die Geschlechterforschung in der Medizin ist zeigen die vorliegenden Daten des Statistischen Bundesamts. Der Anteil von kardiovaskulären Erkrankungen an der Gesamtsterblichkeit beträgt bei Männern 38,1% jedoch bei Frauen schon 49,3% [Statistisches Bundesamt 2006]. Laut Prof. Regitz-Zagrossek des Zentrums für Geschlechterforschung in der Medizin sei die Infarktsterblichkeit bei Frauen in allen Altersgruppen höher als bei Männern [Initiative Frauenherz 2004]. Dass das Alter eine wichtige Rolle spielt zeigen auch die auf dem Jahrestreffen 2004 der European Society of Cardiology vorgestellten Ergebnisse des kanadischen Herzregisters, in welchem insgesamt 32.000 Patienten zwischen 2000 und 2002 erfasst wurden, die sich einer Koronarangiographie wegen Brustschmerzen unterzogen. Die weiblichen Patienten waren im Durchschnitt sechs Jahre älter als die Männer und hatten zudem mehr Begleiterkrankungen [Medical Tribune 2005].

Dass Frauen in Deutschland weitaus häufiger von Myokardinfarkten betroffen sind und die Zahl stetig zunimmt, ist in der Bevölkerung weitgehend unbekannt. So startete die Initiative Frauenherz [Initiative Frauenherz 2004] über das Emnid-Institut eine Umfrage mit 531 Frauen zwischen 45 und 75 Jahren, deren Ergebnisse ein eindeutiges Wissensdefizit in der Bevölkerung belegten. 61% der Befragten Frauen vermuteten mehr Herzinfarkttote unter der männlichen Bevölkerung und nur 28% wussten, dass Frauen mindestens genauso häufig betroffen sind.

Frage: Sterben Ihrer Meinung nach an einem Herzinfarkt mehr Männer, mehr Frauen oder gleich viel Männer und Frauen?

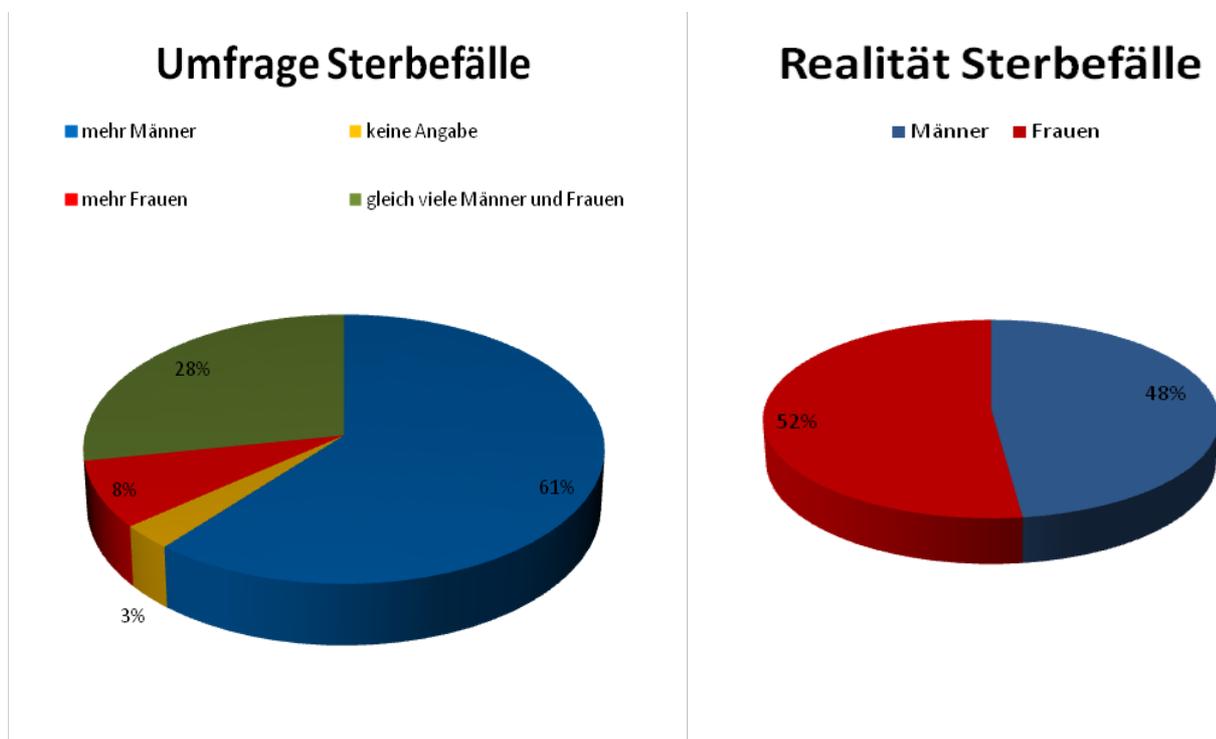


Abbildung 1 Umfrageergebnis des Emnid-Instituts: Sterbefälle durch Herzinfarkt

Zudem konnten 56% der Befragten richtig beantworten, dass es bei Männern und Frauen unterschiedliche Symptome eines akuten Herzinfarktes gebe, jedoch diese konkreten Anzeichen zu benennen, war kaum möglich. Der Brustschmerz wurde in 93% der Fälle genannt, die bei Frauen häufig vorkommenden Anzeichen wie Übelkeit, Erbrechen, sowie auch Nackenschmerzen konnten nur von wenigen Befragten mit einem Myokardinfarkt in Verbindung gebracht werden.

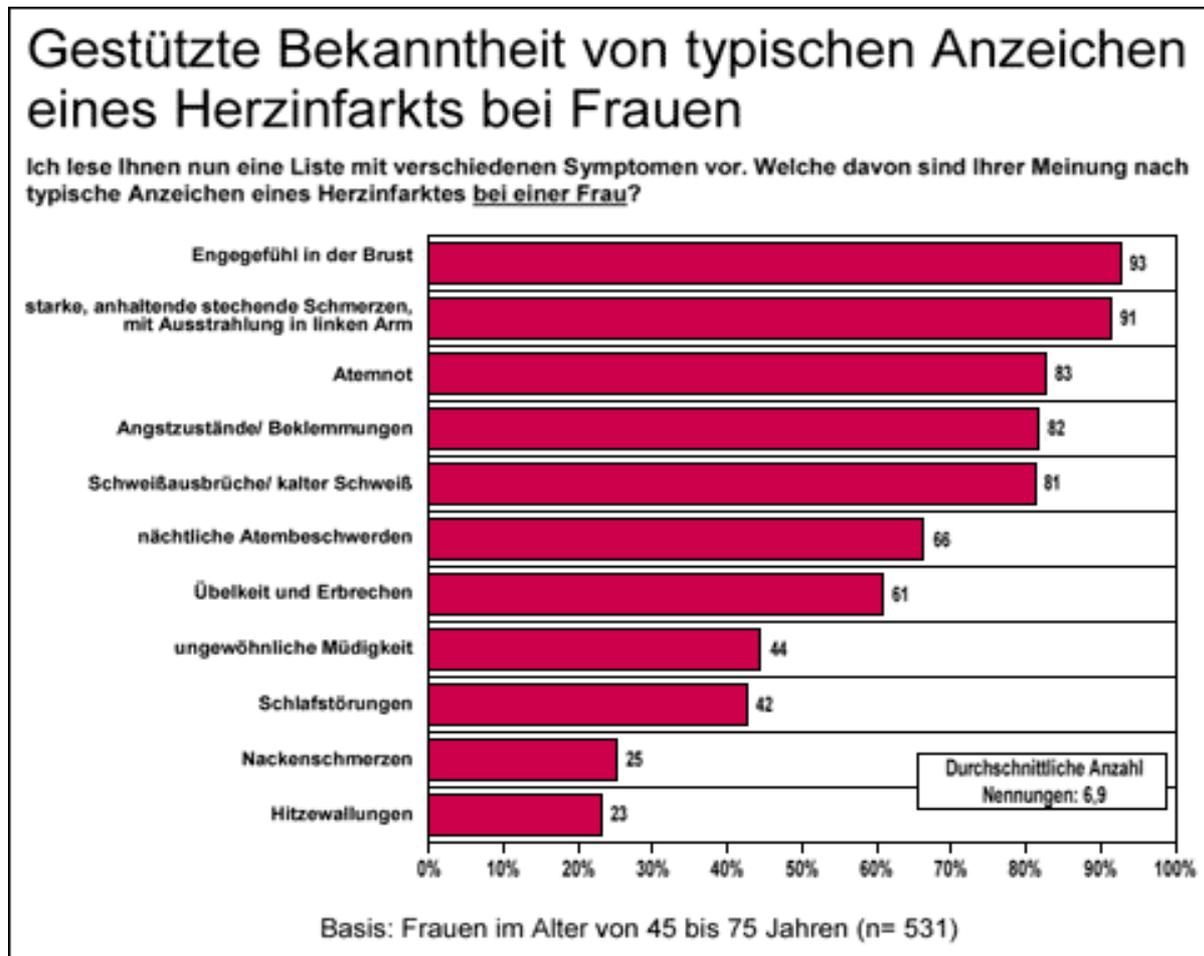


Abbildung 2 Umfrageergebnis zu: Anzeichen eines Herzinfarkts

Die Geschlechtermedizin in Deutschland wird auch in Zukunft eine immer bedeutendere Rolle einnehmen und es muss sowohl unter der ärztlichen Belegschaft, wie auch der Bevölkerung ein großes Potential zum Umdenken und Bereitschaft für Veränderungen aufkommen.

1.2. WHO MONICA-Projekt und Epidemiologie

Zur Erforschung der Differenzen liegen in der Kardiologie Daten als Ergebnisse breiter epidemiologischer Projekte, wie zum Beispiel das von der WHO eingeleitete MONICA-Projekt (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) vor. Das Projekt geht auf die Konferenz der National Institutes of Health 1978 zurück, bei der die Frage ob präventivmedizinische Programme oder Verbesserungen der Akutbehandlung zum Rückgang der altersspezifischen Mortalitätsraten an KHK geführt hatten, aufgrund mangelnder Datenlage, nicht geklärt werden konnte [Keil 2005]. Das MONICA – Projekt wurde daraufhin in 38 Populationen in 21 Ländern eingeleitet um von Mitte der 80er bis Mitte der 90er Jahre Trends und Determinanten der Herz-Kreislauf - Mortalität und - Morbidität zu erfassen. 13 Millionen Menschen wurden über 10 Jahre beobachtet, davon 166 000 registrierte Herzinfarktpatienten.

Das Studiendesign sah in allen MONICA-Zentren wie folgt aus: Es wurden voneinander unabhängige Zufallsstichproben für die drei Querschnittsstudien ausgewählt. Die Daten entstammten jeweils dem Beginn, der Mitte und dem Ende einer zehnjährigen Beobachtungsperiode und machten Schätzungen des kardiovaskulären Risikoprofils in dieser Zeitperiode möglich. Über diese Daten konnten Informationen über den Verlauf von Inzidenz, Letalität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen gemacht werden [Keil 2005].

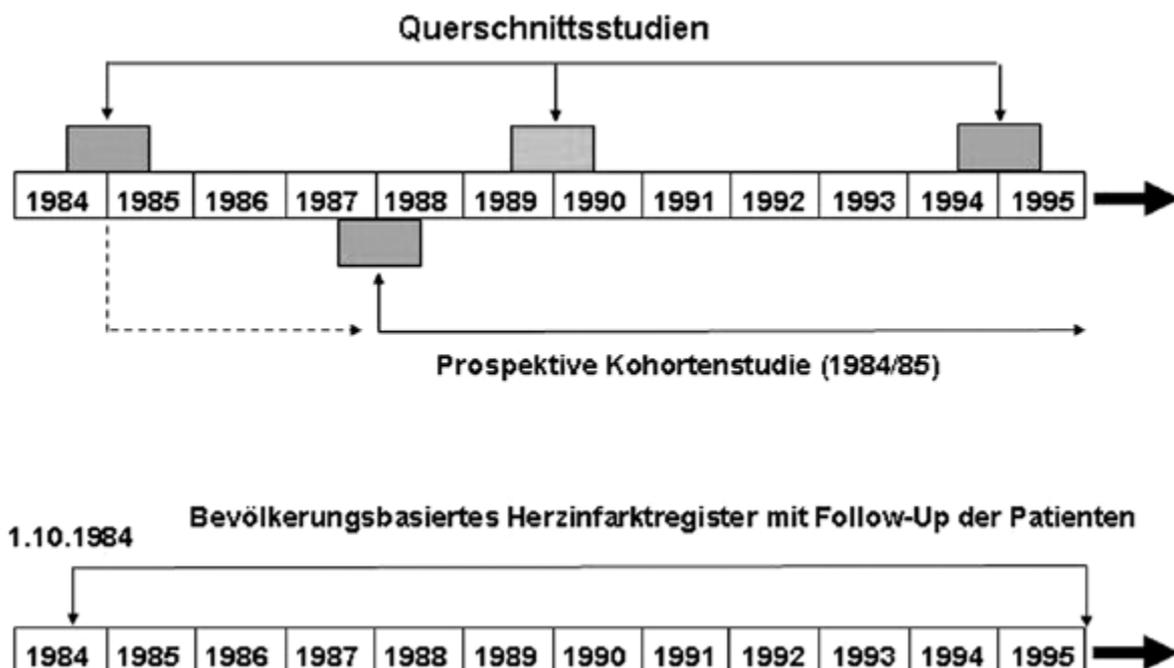


Abbildung 3 Studiendesign und Zeitplan

Über Stichprobenberechnungen kam man zu dem Ergebnis, dass in jedem MONICA-Zentrum mindestens 200 Todesfälle in der Altersgruppe von 25 - 64 Jahren auftreten müssten um genaue Daten pro Zentrum erstellen zu können. Des Weiteren wurden für die Querschnittsstudien in der gleichen Altersgruppe mindestens 1600 Patienten benötigt um repräsentative Daten zu erhalten.

Die MONICA-Zentren reichten von Auckland in Neuseeland bis Stanford in Kalifornien, jedoch mit deutlichem Schwerpunkt europäischer Zentren. An diesem weltweit größten medizinischen Forschungsprojekt war Deutschland mit den Regionen Augsburg, Bremen, Chemnitz, Erfurt und Zwickau beteiligt, wobei Augsburg die wohl bedeutendste Rolle einnahm.

Gewonnene Ergebnisse hinsichtlich der Risikofaktoren zeigten bei Männern in den westlichen Ländern eine Abnahme des Zigarettenrauchens, dem hohen Blutdruck und der hohen Cholesterinspiegel, jedoch aber eine Gewichtszunahme über 10 Jahre. Bei den Frauen hingegen zeigte sich eine Zunahme des Zigarettenrauchens und des Gewichts. Beim Betrachten der Daten aller Populationen kann der größte Beitrag der rückläufigen Herzinfarkt mortalität bei Männern auf den Rückgang des Rauchens zurückgeführt werden, bei Frauen hingegen mehr auf fallende Blutdruckwerte bzw. eine bessere Therapie des Blutdrucks. Insgesamt war der Rückgang der Herzinfarkt mortalität in Bezug auf die klassischen Risikofaktoren jedoch nicht so stark wie erwartet [Kuulasmaa 2000], was evtl. auf die Schwierigkeiten bei der Messung der Risikofaktoren und der KHK-Ereignisse in dem weltweiten Projekt zurückzuführen sein kann. Auf der anderen Seite könnte es aber auch mit Lebensstilfaktoren wie körperlicher Aktivität, Ernährungsweise, psychosozialen Faktoren und sozialen Bedingungen assoziiert sein [Keil 2005].

Zu Beginn des MONICA-Projektes Ende der 70er Jahre war man davon ausgegangen, dass ein Rückgang der Inzidenz auf die Verminderung dieser klassischen Risikofaktoren und der Rückgang der Infarkt mortalität in engem Zusammenhang mit den Fortschritten in der medizinischen Akutversorgung stünde. In den westlichen Ländern war der Rückgang der Mortalität in zehn Jahren mit 20 -30% zu sehen, was mit zwei Dritteln auf eine Verminderung der Inzidenz und einem Drittel der Letalität nach Infarkteintritt zurückzuführen ist. Somit hatte man Daten zur Beantwortung der Frage nach der Bedeutung von Prävention und Akutbehandlung gewonnen.

Die erworbenen Ergebnisse hinsichtlich der Behandlung zeigten eine starke Beziehung zwischen der intensivierten Anwendung evidenzbasierter Therapie und dem Rückgang von KHK - Mortalität, - Morbidität und - letalität [Tunstall-Pedoe 1999].

Insgesamt wurden aus den gepoolten Datenanalysen der MONICA-Zentren folgende Schlussfolgerungen gezogen. Um gar nicht erst eine KHK zu entwickeln, lohnt es sich die klassischen Risikofaktoren zu behandeln und zu beobachten. Wer jedoch an KHK leidet, sollte eine Behandlung mit den evidenzbasierten Therapiemöglichkeiten nutzen. Es wurden jedoch keine Schlüsse eines unterschiedlichen Ergebnisses zwischen Männern und Frauen gezogen.

Dass die evidenzbasierte Therapie einen Einfluss von einem Drittel auf die Überlebenschancen von Patienten mit Herzinfarkt hat, zeigt die Bedeutung einer

modernen, wissenschaftlich belegten Behandlung für beide Geschlechter. Die folgende Studie zeigt deutlich die Notwendigkeit einer optimalen Versorgung auch des weiblichen Geschlechts, welches mit einem ungünstigeren Risikoprofil und höherem Durchschnittsalter eine schlechtere Ausgangslage besitzt, jedoch gut behandelt werden kann.

In der Studie „Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting“ veröffentlicht von Mehilli et al. 2000 wurde die These untersucht, dass Frauen mit Koronararterienerkrankung ein höheres Risiko für ein schlechtes Outcome besitzen als Männer. Die Studie zeigte, dass Frauen mit Koronararterienerkrankung die gleichen 1-Jahres Ergebnisse aufwiesen, wie Männer. Es wurden jedoch einige geschlechtsabhängige Unterschiede bei den Ausgangskriterien, dem klinischen Verlauf nach der Intervention und den prognostischen Faktoren beschrieben [Mehilli 2000]. Somit rückt die Frage nach der geschlechterabhängigen Behandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt weiter in den Mittelpunkt und stellt auch die weit verbreitete Annahme, Frauen unterlägen einer weniger guten Behandlung, in Frage.

Zusammenfassend lieferte das WHO MONICA Projekt bezüglich geschlechtsspezifischen Unterschieden die folgenden Daten: Die durchschnittliche KHK nahm bei Männern mehr ab als bei Frauen. Die Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie nahmen in beinahe allen Populationen ab. Wieder war diese Abnahme, vor allem des Rauchens, bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen [von der Lohe 2002, S. 11]. Die kardiovaskuläre Mortalität ging geschlechtsunabhängig wahrscheinlich infolge einer reduzierten Inzidenz der KHK und nicht aufgrund einer verminderten Letalität zurück [Tunstall-Pedoe et al. 2000] und es bestand nur eine geringer Zusammenhang zwischen Abnahme der Risikofaktoren und der Inzidenz und Letalität der KHK [Kuulasmaa et al. 2000]. Dieser schwache Effekt war jedoch bei Frauen ausgeprägter als bei Männern. Eine starke Korrelation mit der Abnahme kardialer Ereignisse zeigte jedoch die Anwendung neuerer Therapiemodalitäten und sekundärer Präventionsmaßnahmen. Die Abnahme kardialer Ereignisse durch eine Modifikation der Risikofaktoren, war hingegen nur sehr gering [von der Lohe 2002, S.12].

Dies wird auch in weiteren Studien belegt. Obwohl Frauen zum Zeitpunkt des AMI älter sind und ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil besitzen, haben Studien, welche den Einfluss von Geschlecht auf das Outcome nach primärer PCI untersuchten, keinen Unterschied in der Kurz- bzw. Langzeitmortalität zwischen den beiden Geschlechtern berichtet [Tamis-Holland et al. 2004; Mehilli et al. 2002]. Das weibliche Geschlecht war jedoch nach Einbezug des Alters, mit einer 35%igen Mortalitätsreduktion assoziiert [Mehilli et al. 2002].

In einer neueren Studie, in welche ca. 2000 Patienten mit AMI eingeschlossen und größtenteils mit primärer PCI behandelt wurden, sind ähnliche Kurz- bzw. Langzeitprognosen bei beiden Geschlechtern gezeigt worden. Die Studie bildet sozusagen eine wichtige Basis für die folgenden Untersuchungen und soll deshalb hier ausführlich erörtert werden.

1.3. Studienbezug

Die Studie „Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention“ von Mehilli et al. (2002) wurde auf folgender Basis entwickelt: In den letzten 20 Jahren waren kardiovaskuläre Erkrankungen häufigere Todesursache bei Frauen als bei Männern [AHA 2000]. Von 1979 bis 1998 hat der Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei Männern stetig abgenommen, wohingegen sie bei Frauen konstant blieb, oder sogar zunahm [AHA 2000]. Der AMI ist momentan die häufigste kardiovaskuläre Todesursache bei Frauen und Männern. Eine beachtliche Anzahl an Studien haben die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Patienten mit dieser Erkrankung fokussiert.

Evidenzbasierte Quellen unterstützen die These einer höheren Kurz- und Langzeitmortalität bei Frauen als bei Männern [Vaccarino 1995]. Sowohl weniger intensiver Gebrauch von pharmakologischer und richtungsweisender Therapie bei Frauen, als auch biologische Faktoren, höheres Alter und ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil dienten dazu, die höhere Mortalitätsrate von Frauen zu erklären [Bell 2000]. Vorausgegangene Studien beinhalteten Einschränkungen der Thrombolysevoraussetzungen und den Einschluss von Patientenkohorten, bei denen Reperfusionstrategien relativ unregelmäßig angewandt wurden [Fiebich et al. 1999]. Randomisierte Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass PCIs effektivere Reperfusionstrategien sind, als die intravenöse Thrombolyse [Weaver 1992, Schömig et al. 2000].

Die Ergebnisse von primärer PCI bei Patienten mit AMI wurden zudem durch die Anwendung von Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren verbessert [Neumann et al. 1998]. Trotzdem wurde die PCI bei Patienten mit AMI weniger häufig eingesetzt als die Thrombolyse [Rogers 2000]. Daten bezüglich unterschiedlicher Ergebnisse zwischen Männern und Frauen mit AMI, die mit PCI behandelt wurden sind sehr begrenzt und auf ein sehr spezielles Patientengut beschränkt [Vacek 1995; Hannan 2000].

Eine wichtige Sekundäranalyse einer randomisierten Studie deutete an, dass ein Vorteil für Männer nur nach Thrombolyse nicht jedoch nach PCI gefunden werden konnte [Stone 1995]. Das Ziel der hier diskutierten Studie war es, die Auswirkungen des weiblichen Geschlechts auf das Ergebnis einer Datenreihe von Patienten mit AMI abzuschätzen, die mit einer aggressiven Reperfusionstrategie, hauptsächlich basierend auf PCI, behandelt wurden.

In die Studie eingeschlossen wurde eine Kohorte von 1937 Patienten, davon 502 Frauen und 1435 Männer, welche mit der Diagnose AMI zwischen Januar 1995 und Dezember 2000 an einer der Münchner Universitätskliniken Rechts der Isar und Deutsches Herzzentrum aufgenommen wurden. Als primärer Endpunkt wurde der Tod ein Jahr nach AMI festgelegt und alle Patientenverläufe wurden durch Follow-up Vereinbarungen verfolgt.

Verglichen mit den Männern waren Frauen älter (70 Jahre versus 61 Jahre, $p < 0,001$) und hatten

an Vorerkrankungen häufiger Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Unter den Frauen gab es weniger Raucherinnen und zudem hatten Frauen seltener vorausgegangene MI, koronar-bypasschirurgische Eingriffe oder eine stattgefundene PCI in der Vorgeschichte. Männer und Frauen wurden mit vollständig identischer Therapie behandelt. Die Mehrzahl der Patienten (86%) erhielten eine Reperfusionstherapie in Form von PCI. Zwei Drittel der Patienten erhielten zudem den Glykoprotein-Inhibitor Abciximab als Teil der Reperusionsmaßnahme. Nach der Erstbehandlung wurden gleich viele Männer und Frauen regelmäßig mit β -Blockern, ACE-Hemmern und Statinen versorgt. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der 1Jahres Kaplan-Meier-Todesrate zwischen Frauen (13,8% = 86 Fälle) und Männern (12,9% = 184 Fälle) (hazard Ratio 1,06 , 95% , Konfidenzintervall 0,80-1,39; p = 0,70). Nach Anpassung des Alters hatten Frauen jedoch ein geringeres Mortalitätsrisiko als Männer (hazard ratio 0,65 , 95%, Konfidenzintervall 0,49-0,87; p = 0,004) (Abbildung 4).

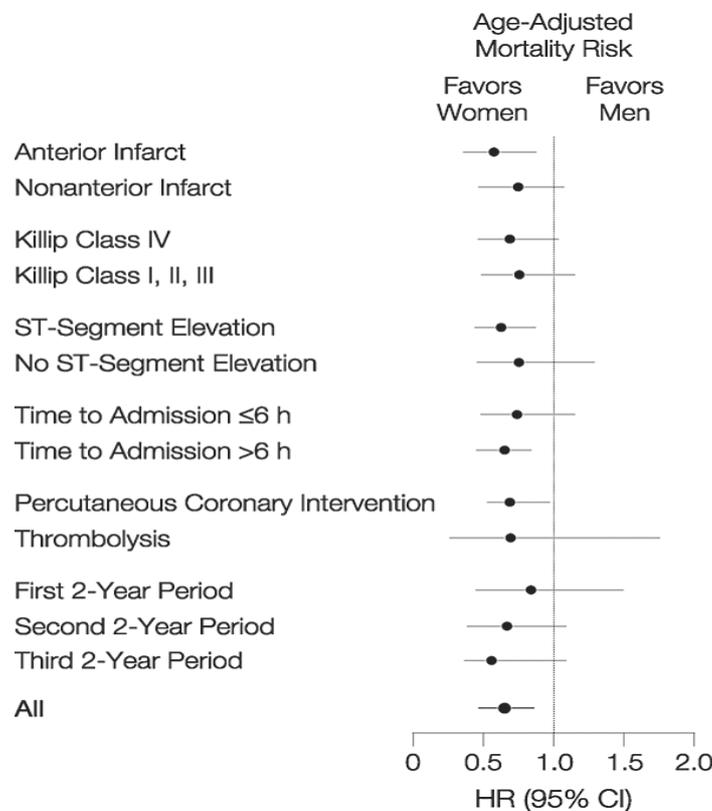


Abbildung 4 Altersadaptierte Hazard-Ratio für das Ereignis Tot während des ersten Jahres nach dem Eingriff

Diese Studie beinhaltete alle 1937 Patienten, die sich in den genannten Zentren zur primären Behandlung des AMI während der 6jährigen Laufzeit der Studie vorstellten. Um Bias zu vermeiden wurden keine Selektionskriterien bezüglich demographischer Charakteristiken, klinischem Status zum Zeitpunkt der Vorstellung und dem Zeitintervall vom Auftreten der Symptome bis zur

Behandlung angewandt. 26% der Patienten waren Frauen, davon bekamen 90% eine Not-Koronarangiographie und 86% erhielten eine primäre PCI als Reperfusionstrategie. Es ist wichtig zu erwähnen, dass Frauen und Männer eine identische Therapie ohne geschlechtsabhängigen Unterschied im Einsatz von PCI oder begleitender evidenzbasierter medizinischer Behandlung (Aspirin, β -Blocker, ACE-Hemmer, etc.) erhielten. Bezüglich des hohen Anteils an Patienten, die mit primärer PCI behandelt wurden, sollten die Ergebnisse dieser Studie so behandelt werden, wie man es von Ergebnissen einer systematischen interventionellen Methode der Behandlung von Patienten erwarten würde.

Die Hauptaussage dieser Studie ist, dass Frauen mit AMI, die mit primärer PCI behandelt wurden, die gleiche Prognose wie Männer haben, trotz ihres signifikant höheren Alters zum Zeitpunkt der Vorstellung. Diese Aussage unterstützt das Ergebnis einer weiteren Studie, welche Patienten ohne Infarktgeschehen aber mit Koronarstenose betraf, die mit Koronarstenting behandelt wurden [Mehilli 2000]. Diese Ergebnisse suggerieren, dass im Allgemeinen Frauen mit Koronararterienerkrankung von einer Not- bzw. elektiven PCI mindestens zum gleichen Anteil wie Männer profitieren.

Eine bedeutende Stärke dieser Studie ist der Einschluss einer unselektierten und konsekutiven Patientenpopulation mit AMI. Dies wurde erreicht, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, welche die primäre Behandlung in dieser Klinik erhielten. In dieser Hinsicht ähnelt die Studie vorausgegangenen Studien, die Patienten unabhängig von der erfahrenen Therapie einschlossen. Andere Studien haben ein beschränktes Design, um Populationen mit speziellen Reperfusionstherapien zu erreichen. In etwa auf gleicher Ebene mit den vorausgegangenen Berichten, unterschieden sich Frauen in dieser Studie dadurch von Männern, dass sie älter waren, häufiger die Diagnose Diabetes mellitus und arteriellen Hypertonus hatten, als Infarktlokalisierung häufiger die Vorderwand betroffen war und sie sich erst nach längerer Zeit nach dem Auftreten der initialen Symptome, vorstellten. Auf der anderen Seite hatten mehr männliche Patienten eine Vorgeschichte eines vorausgegangenen Myokardinfarkts und der Koronarintervention. Nach Angleichen all dieser Unterschiede, fand sich bei Frauen jedoch ein signifikant niedrigeres angepasstes Mortalitätsrisiko, als bei Männern.

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen 1995 und 2000 aufgenommen wurden. Für die Bilanz ist dies wichtig zu wissen, um den Bias neuester Behandlungsvorteile zu reduzieren. Es wurde eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 8,4% bei Frauen und 8,5% bei Männern gefunden. Basierend auf den Daten der NRM1 2 (gesammelt zwischen 1994 und 1998) berichtete die Studiengruppe Vaccarino et al. von einer Krankenhausmortalitätsrate von 16,7% und 11,5% zwischen Frauen und Männern. Es gibt jedoch einige wichtige Unterschiede der Patientencharakteristiken zwischen dieser Studienkohorte und dem Patientengut der vorliegenden Studie. Die Patienten der vorliegenden Studie waren etwas jünger und präsentierten sich wahrscheinlich häufiger mit kardiogenem Schock. Der Hauptunterschied ist jedoch in der Art und

Frequenz der Reperfusionstherapie zu erkennen: Weniger als 25% der Patienten in der Vaccarino et al. - Studie empfingen eine Reperfusionstherapie, und die meisten davon die Thrombolyse [Mehilli 2002].

In einer neueren Studie von Gottlieb et al., in welche Patienten eingeschlossen wurden, die zwischen 1992 und 1996 behandelt wurden, lag die 30-Tage-Mortalitätsrate bei 17,6% bei Frauen und 9,6% bei Männern. Die Patienten dieser Studie scheinen bezüglich des Alters und weiterer Einschlusskriterien vergleichbar mit den Patienten der vorliegenden Studie zu sein, jedoch wurde eine Reperfusion nur in 50% der Fälle versucht, meistens mit Thrombolyse [Mehilli 2002].

Alle diese Berichte besagen, dass Patienten mit AMI einem höheren Risiko ausgesetzt sind, wenn sie keine Reperfusionstherapie erhalten. Es ist möglich, dass Frauen mit AMI, die gewöhnlich älter sind als Männer, einen größeren Nachteil haben, wenn keine Reperfusionstherapie erfolgt. Obwohl die lebensrettende Maßnahme der Thrombolyse, als meist verbreitete Option der Reperfusion etabliert ist [FFT Collaborative Group 1994], sind viele Patienten nicht für eine Thrombolyse geeignet [Barron 1998] und diese Patienten haben ein besonders hohes Mortalitätsrisiko [French 1996]. Deshalb könnten die interventionellen Strategien, die bei Patienten angewandt wurden, welche nicht den geeigneten Kriterien für eine konventionelle Thrombolyse entsprachen, zu einer Reduktion des erhöhten Risikos für Frauen beitragen. Zusätzlich hat die weite Verbreitung des Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitors vermutlich eine positive Auswirkung auf die Ergebnisse der Studie. Cho et al. beobachtete, dass Abciximab besonders bei Frauen, die mit einem Koronarstent versorgt wurden, von Vorteil war.

Nach einem Jahr konnte kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen Männern und Frauen mit AMI entdeckt werden. Im Vergleich zu vorangehenden ähnlichen Studien [Gottlieb et al. 2000; Rogers et al. 2000], war die Anwendung der konservativen Therapie in der vorliegenden Studie wesentlich regelmäßiger. Es könnte sein, dass die intensivere pharmakologische Therapie das Gesamtergebnis beeinflusst hat, jedoch ist nicht klar, ob Frauen dadurch einen Vorteil gegenüber Männern hatten.

Die Beurteilung der Studienergebnisse sollte, laut Autoren, kritisch gesehen werden, da es eine Single-Center-Studie war und durch die geringe Stichprobengröße, die Stärke der Untergruppenanalyse reduziert wird. Zudem seien die Ergebnisse wahrscheinlich nicht für Zentren anwendbar, die einer weniger aggressiven Therapie mit Reperfuisionsmaßnahmen in Form von PCIs nachgehen.

Diese grundlegenden Ergebnisse veranlassten uns somit, uns mit dem Thema auseinanderzusetzen, ob eine geschlechtsabhängige Myokardrettung nach PCI vorhanden sei und ob Frauen möglicherweise mehr von einer Reperfuisionsmaßnahme profitieren als Männer. Um diese Thematik zu behandeln wird im Folgenden auf die Unterschiede der verschiedenen Reperfuisionsstrategien eingegangen.

1.4. Therapie des akuten Myokardinfarkts

Beinahe alle Myokardinfarkte haben als pathophysiologische Ursache einen akuten Gefäßverschluss von einer oder mehreren atherosklerotisch veränderter Koronararterien gemeinsam. Die Atherosklerose entwickelt sich langsam im Laufe der Lebenszeit aufgrund multifaktoriell bedingter Veränderungen. Somit spielen exogene Risikofaktoren, als auch die genetische Disposition in dem Zusammenhang eine Rolle [Nickenig 2004, S.221]. Neben den klassischen Risikofaktoren zählt unter anderem die Postmenopause zu den Atherosklerose begünstigenden Faktoren. Durch den zugrunde liegenden Östrogenmangel kommt es zur Entwicklung von arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie, die wiederum zu den klassischen Risikofaktoren einer Atherosklerose zählen. Eine Hormonersatztherapie ist aufgrund mangelnder Validität retrospektiver Studien auf die Gesamtbevölkerung nicht zu empfehlen [Nickenig 2004, S.225].

Die Atherogenese läuft in mehreren Stufen ab. Durch die Schädigung der Endothelzelle kommt es zur endothelialen Dysfunktion, die sich über die Einlagerung von Lipiden, sowie die Einwanderung von Makrophagen, T-Lymphozyten und glatten Muskelzellen zu einem atherosklerotischen Plaque entwickelt (Abbildung 5). Wird die Plaqueoberfläche instabil, kommt es zur Ruptur (Abbildung 6) und daraufhin zur Bildung eines Thrombus, was mit einer Lumeneinengung des Gefäßes und im Falle eines Myokardinfarktes, zur Infarzierung, führt. Eine solche Plaqueruptur ist für ca. 60% aller Myokardinfarkte verantwortlich [Nickenig 2004, S.222].

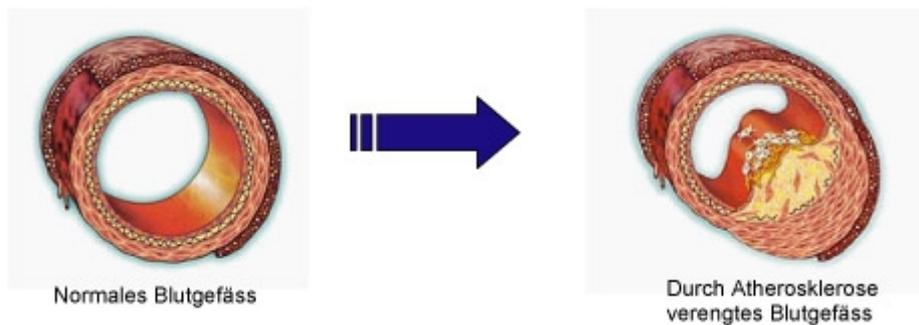


Abbildung 5 Plaqueentstehung

Die Nekrosebildung des Subendokards und des Subepikards entsteht durch eine verminderte oder vollständige Unterbrechung des Blutflusses zum versorgten Myokardareal. Das Ausmaß der geschädigten Myokardregion ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Es bestimmt nicht nur der Ort des Verschlusses das Ausmaß der Schädigung, sondern auch der Sauerstoffbedarf des myokardialen Gewebes, unerwünschte Stoffwechselprodukte und Mediatorbildung, wie zum Beispiel freie Sauerstoffradikale. Zudem spielen das Vorhandensein von Kollateralkreisläufen und die Zeit, welche das Gefäß reduziert durchblutet war, eine Rolle. Das Ausmaß der Schädigung, bzw. die Infarktgröße ist ein bedeutender prognostischer Faktor für Komplikationen wie Rhythmusstörungen und die Mortalität nach Myokardinfarkt [Edwards et al. 1996; Nickenig 2004, S.226]. Das geschädigte Myokard besteht aus zwei unterschiedlichen Bereichen. Zum Einen, die zentrale Nekrosezone, die nicht mehr gerettet werden kann und zum Anderen das, die zentrale Zone umgebende Gewebe, welches durchaus durch moderne Reperfusionstrategien beeinflussbar ist. Durch den Eingriff mit verschiedenen Reperfusionstrategien, wird die Wiedereröffnung beschleunigt.

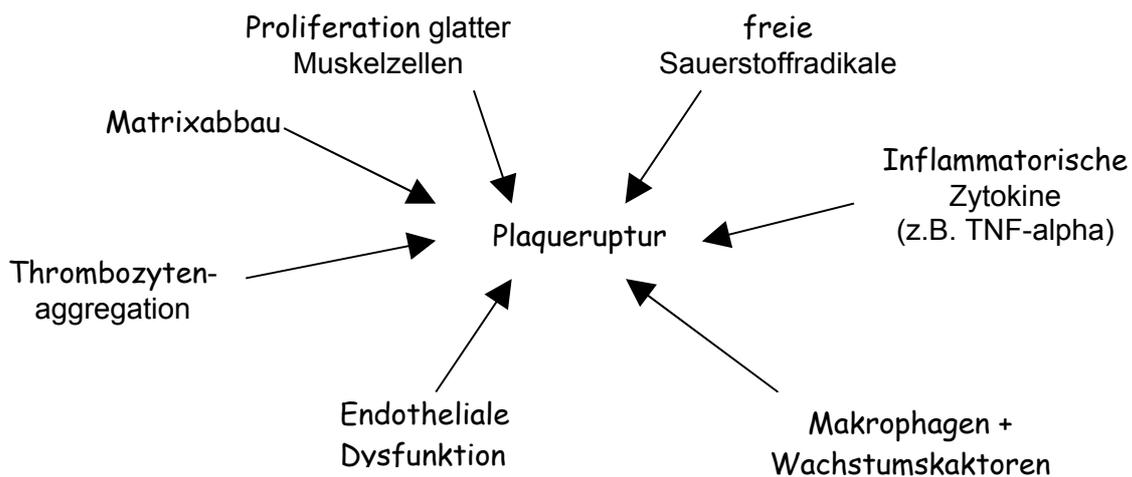


Abbildung 6 Einflüsse auf die Plaquerruptur

1.4.1. Thrombolysetherapie

Durch die systemische intravenöse Thrombolysetherapie wurde eine erhebliche Reduktion der Krankenhaussterblichkeit erreicht [Nickenig 2004, S.248], jedoch ist sie erheblich vom Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und Therapiebeginn abhängig. In der Zeitspanne zwischen 20 Minuten bis sechs Stunden nach Koronararterienverschluss ist die Reperfusion von größtem Nutzen. Bei 20% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt tritt eine spontane endogene Fibrinolyse durch das körpereigene Fibrinolyse-System auf [von der Lohe 2002, S. 97]. Wie effizient die verabreichte

Substanz wirkt, ist von mehreren Faktoren abhängig. Es spielen die Pharmakokinetik, der Zeitpunkt der Injektion, die Begleitmedikation und die Patientenpopulation eine Rolle. Grundsätzlich ist ein Effekt jedoch nur in den ersten zwölf Stunden zu erwarten, welcher sich stündlich reduziert. Die TIMI-3-Flussrate ist ein Faktor für die genaue Bestimmung des therapeutischen Nutzens der Reperfusionstrategie.

Für die Thrombolyse stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung. Das kostengünstigste Thrombolytikum ist die Streptokinase. Es ist ein extrazelluläres Protein, welches durch β -hämolyisierende Streptokokken im Nährmedium ausgeschieden wird. Die Substanz kann kostengünstig aufgereinigt und als Aktivator der Fibrinolyse angewandt werden. Die Substanz bildet mit dem zirkulierenden Plasminogen einen Komplex, wobei dieses in wirksames Plasmin übergehen kann und somit seine thrombolytische Wirkung entfaltet. Die Wirkung setzt nach ca. 70 – 90 Minuten ein [Ärzte Woche 2002]. Wegen der antigenen Eigenschaften der Streptokinase ist eine Folgebehandlung nicht möglich, jedoch kann Urokinase, auch ein älteres Thrombolytikum, verwendet werden.

Aufgrund einiger Nachteile der Fibrinolytika der ersten Generation, entwickelte man Folgepräparate wie Alteplase (rT-PA) oder Reteplase. Diese Substanzen hatten nun den Vorteil fibrinspezifisch am Ort des Thrombus zu wirken und konnten mit dem Einsetzen der Thrombolyse in 30 -45 Minuten, eine raschere Öffnung des verschlossenen Gefäßes bieten [Ärzte Woche 2002]. Im Vergleich zu der 31%igen Rekanalisation durch Streptokinase, konnten durch Alteplase 54-61% der verschlossenen Koronararterien rekanalisiert werden (TIMI 3) [The GUSTO Investigators 1993]. Die lokale Wirksamkeit der Präparate der zweiten Generation hatte zudem den Vorteil einer geringen systemischen Beteiligung und dadurch traten weniger Blutungskomplikationen im Verlauf auf [The GUSTO Investigators 1993].

Nach statistischer Korrektur von Alter und Risikofaktoren weisen Frauen eine gleich hohe Reperfusionrate nach Thrombolyse auf wie Männer [von der Lohe 2002, S. 97]. In der GUSTO-I-Studie lag die Reperfusionrate (für TIMI III) nach 90 Minuten für Frauen bei 39% und für Männer bei 38% [The GUSTO-Investigators 1993, Weaver et al 1996]. Die TAMI (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction) - Studie konnte ebenfalls von keinem Geschlechtsunterschied in der Reperfusionrate des Infarktgefäßes berichten. Die Werte lagen für Frauen bei 74,3% und bei den Männern bei 72,2% [Lincoff et al 1993].

Die Daten großer Lysestudien wie ISIS-2 und GUSTO-I zeigten für Frauen eine doppelt so hohe Frühmortalität (21-35Tage), die allerdings nach statistischer Korrektur des Alters und der Komorbiditäten, bis auf widersprüchliche Daten in der GUSTO I - Studie, keinen signifikanten Unterschied der Letalität zwischen Männern und Frauen mehr zeigten [von der Lohe, S. 110].

Es ließ sich jedoch feststellen, dass bei Frauen mit akutem Myokardinfarkt die primäre PTCA der Thrombolyse überlegen ist.

1.4.2. Mechanische Reperfusion

Seit Andreas Grüntzig im Jahre 1977 das Verfahren der Ballonkatheterangioplastie von Koronarstenosen (PTCA) eingeführt hat, lässt sich in den letzten Jahren jedoch ein Trend in Richtung Stentimplantation beobachten, die vor ungefähr 20 Jahreneingeführt wurde. Durch die Anzahl nicht mit PTCA behandelbarer Läsionen, 5%iger Dissektionsraten der Gefäßwand [Black et al 1998] und die unverändert verhältnismäßig hohe Rezidivrate nach PTCA, wurden Alternativverfahren, wie auch die Stentimplantation entwickelt [Hombach 2001, S.328]. Es konnte die Anzahl notfallmäßiger Bypassoperationen aufgrund akut drohender Gefäßverschlüsse nach alleiniger PTCA durch die Stenttherapie deutlich gesenkt werden [Pepine et al. 1996]. Jedoch führten hohe Einjahresmortalitätsraten durch subakute Stentverschlüsse und hämorrhagische Komplikationen vorerst zu einer Ernüchterung der anfangs guten Ergebnisse [Serruys et al. 1991; Schömig et al. 1996; Gawaz et al. 1996].

Schömig et al. konnten jedoch in einer Studie zeigen, dass bei Patienten mit fehlgeschlagener Thrombolyse, die Stentimplantation der PTCA in Bezug auf die Größe des geretteten Myokardgewebes überlegen ist [Schömig et al. 2004]. Von 181 eingeschlossenen Patienten erhielten 90 einen Stent und 91 eine Behandlung mit PTCA. Der Rettungsindex betrug in der PTCA- Gruppe 0,25 und in der Stentgruppe 0,35 bei einem $p=0,005$. Dieses Ergebnis zeigte eine signifikant größere myokardiale Rettung des Risikogewebes nach akutem Myokardinfarkt [Schömig et al. 2004].

Durch die Einführung der Thienopyridine konnte die Okklusionsrate nach Stentimplantation im Vergleich zur Behandlung mit Phenprocoumon jedoch deutlich reduziert werden und sich in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts etablieren [Schömig et al. 1996]. Auch die hämorrhagischen Komplikationen konnten dadurch drastisch gesenkt werden.

Durch den verzögerten Wirkungseintritt des gängigen Thienopyridins Ticlopidin war jedoch das periinterventionelle Risiko nicht genug gedeckt und die notwendige Erhöhung der Dosis führte zu einem vermehrten Auftreten teilweise schwerster Nebenwirkungen, wie der Neutropenie und der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura [Deutsches Ärzteblatt 1999]. Mit dem Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor Abciximab konnten diese therapiebegrenzenden Eigenschaften und somit die lange Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt, nun umgangen werden.

Auch mit der Einführung von beschichteten Stents konnte wieder ein großer Schritt in Richtung Reduzierung des Risikos einer Restenose gegangen werden. In der Sirius-Studie 2003 [Moses et al. 2003] konnte an einer Kohorte von 1058 Patienten gezeigt werden, dass beim Einsatz der mit Sirolimus-Rapamycin-beschichteten Stents und üblicher Begleitmedikation plus GP-IIb/IIIa-Antagonist eine signifikant niedrigere Restenoserate zu erzielen ist. Insgesamt lag die

Restenoserate in der Sirolimusgruppe bei 3,2%, gegenüber den Standardstents mit 35,4% (bei einem jeweiligen $p < 0,001$). Zwar ist der Anschaffungspreis der beschichteten Stents sehr hoch, es scheinen jedoch die niedrigen Restenoseraten, mit dadurch verbundenen sehr geringen Folgekosten, die Investition in beschichtete Stents zu rechtfertigen [Tschörpe 2003].

Eine Reperfusionstherapie hat somit erheblichen Einfluss auf die finale Infarktgröße und demnach bedeutet eine rechtzeitige und rasche Wiederherstellung der Durchblutung eine unabdingbare Maßnahme. Doch auch andere Faktoren beeinflussen die Ausdehnung des ischämischen Gewebes. Sowohl pharmakologische, als auch metabolische Einflüsse bestimmen das Ausmaß der myokardialen Rettung. Thrombozyten tragen in erheblichem Maße zur Aufrechterhaltung und Ausdehnung des Ischämieareals bei [Gawaz et al. 2004]. Es wurde gezeigt, dass die Thrombozyten von Frauen vermehrt auf aggregierende Stimuli reagieren [Faraday et al. 1997].

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde in keiner Studie behandelt, ob aber geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Umfangs, des durch mechanische Reperfusion geretteten Risikomyokards bei Patienten mit AMI vorliegen.

Wir veranlassten folglich diese Studie um den Einfluss von Geschlecht auf die myokardiale Rettung zu beurteilen, welches durch primäre PCI und zusätzliche antithrombotische Therapie bei Patienten mit AMI erreicht wurde.

2. Zielsetzung

Ziel vorliegender Studie war es, den Einfluss des Geschlechts auf die myokardiale Rettung zu beurteilen, welche durch primäre PCI und zusätzliche antithrombotische Therapie bei Patienten mit AMI erreicht wurde.

3. Methodik

3.1. Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Studie um eine Kombination von drei prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien. Diese Studien lassen sich in Stent versus thrombolytische Therapie bei verschlossenen Koronararterien bei Patienten mit AMI (STOPAMI 1 und 2), und Stent oder PTCA bei verschlossenen Koronararterien bei Patienten mit AMI, nicht fähig zur thrombolytischen Therapie (STOPAMI 3), unterteilen [Schoemig et al. 2000; Kastrati et al. 2002; Kastrati et al. 2004]. Die Patienten mit AMI wurden mit Hilfe eines computergesteuerten Randomisierungsschemas den verschiedenen Reperfusionstherapiegruppen zugeordnet. Alle Patienten der vorliegenden Studie erhielten innerhalb von 48 Stunden die primäre PCI.

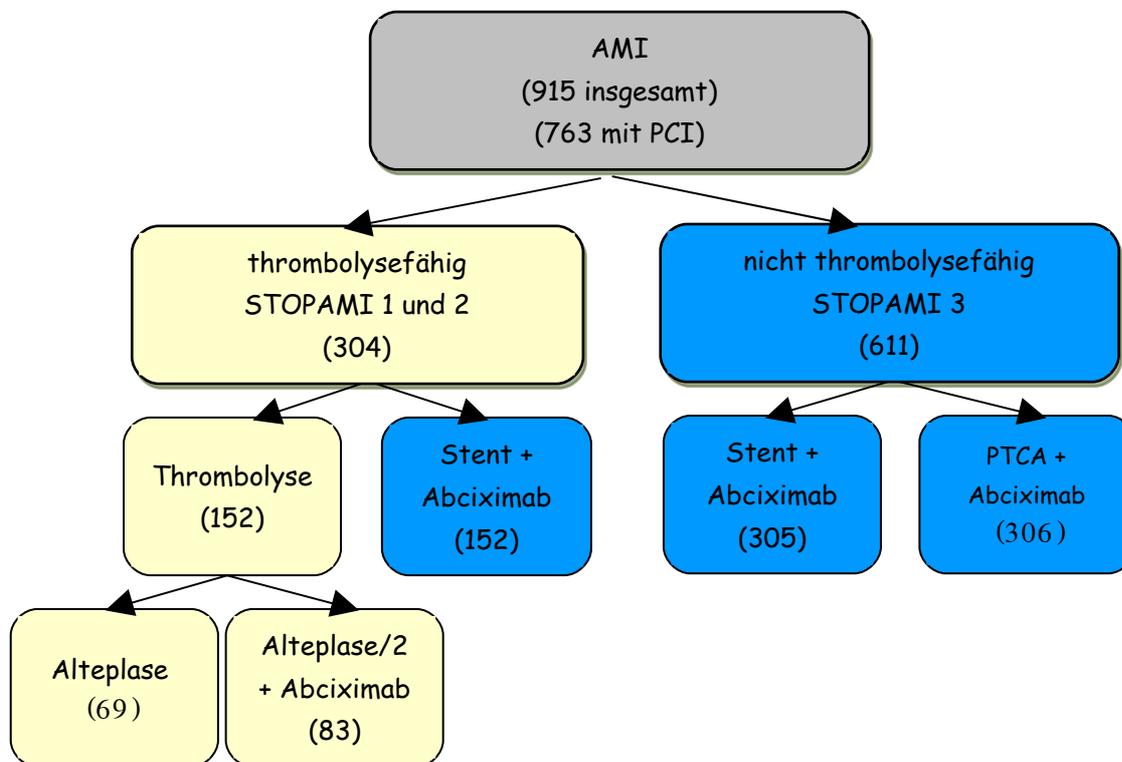


Abbildung 7 Randomisierungsschema der Studie

Auf die akute Myokardszintigraphie folgte direkt die primäre Reperfusionstherapie. Nach sieben bis zehn Tagen fand die Kontrollszintigraphie, das sogenannte 10 - Tage - Follow - up, statt. Es folgte 30 Tage nach der PCI eine telefonische Follow - up - Untersuchung. Der Ablauf der Studie ist in Abbildung 8 dargestellt.



Abbildung 8 Ablauf der Studie

3.2. Studienpopulation

Zwischen Dezember 1997 und Februar 2002 wurden im Rahmen dieser drei Studien 763 Patienten mit AMI eingeschlossen, davon 202 Frauen und 561 Männer. Alle Patienten erhielten innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten von Symptomen, die primäre PCI. Die Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ lag bei Erfüllung folgender Kriterien vor:

- ✓ Zeitintervall seit Schmerzbeginn < 48 Stunden
- ✓ Mindestens 20 Minuten andauernder Thoraxschmerz
- ✓ EKG: ST-Streckenhebung 0,1mV in mindestens zwei Extremitätenableitungen, bzw. 0,2 mV in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Brustwandableitungen
- ✓ Erhöhung CK-MB um mehr als das Doppelte des normalen oberen Grenzwertes

Für alle eingeschlossenen Patienten war eine schriftliche Einverständniserklärung die Voraussetzung, an einer der drei Studien teilzunehmen. Die Ethikkommission der Technischen Universität München hat dem Studienprotokoll zugestimmt. Detaillierte Informationen bezüglich Patientenregistrierung und Studiendesign wurden vorher veröffentlicht [Schoemig et al. 2000; Kastrati et al. 2002; Kastrati et al. 2004].

3.2.1. STOPAMI 1 und 2 - thrombolysefähige Patienten

In den hier zusammengefassten Studien STOPAMI 1 und 2 wurden thrombolysefähige Patienten mit AMI per Zufall mit Hilfe eines geschlossenen Umschlags den verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Patienten erhielten entweder einen Koronarstent plus Abciximab (152 Patienten), oder eine thrombolytische Therapie in Form einer alleinigen Gabe von Alteplase (69 Patienten) oder einer Halbdosis Alteplase plus Abciximab (83 Patienten) [Schoemig et al. 2000; Kastrati et al. 2002].

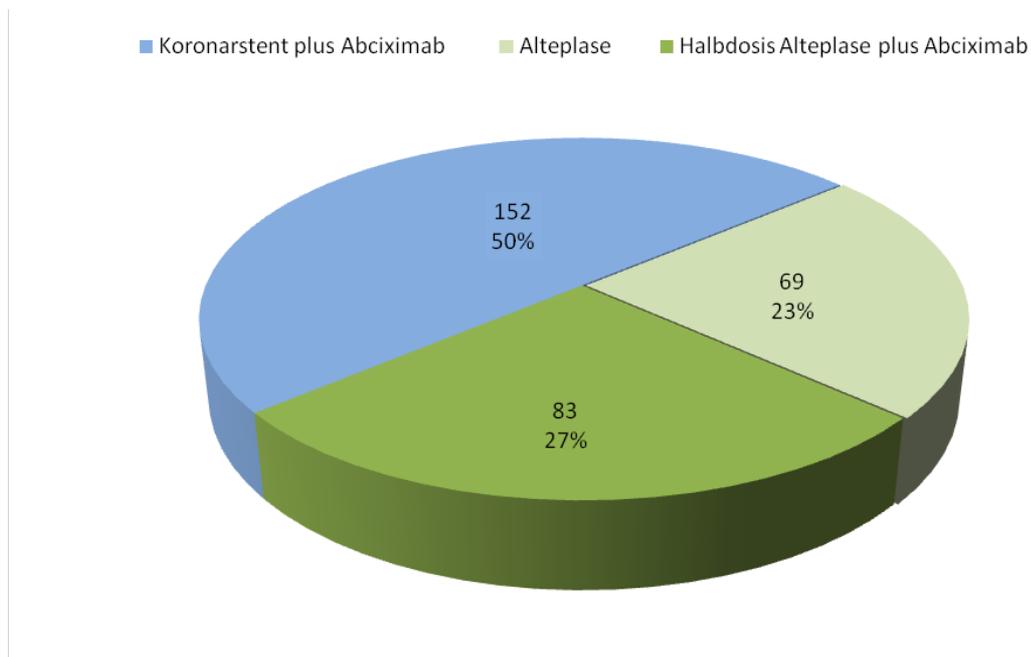


Abbildung 9 Übersicht der Therapieanwendungen in den Studien STOPAMI 1 und 2

In der STOPAMI 1 - Studie wurden insgesamt 140 Patienten eingeschlossen, von denen 69 Alteplase intravenös erhielten und 71 mit einem Stent plus Abciximab versorgt wurden. Wir berücksichtigten in der Auswertung dieser Studie nur die Patienten, die den Stent plus Abciximab erhielten.

In der STOPAMI 2 - Studie wurden 162 Patienten mit akutem Herzinfarkt eingeschlossen, die innerhalb von 12 Stunden nach Auftreten der Symptome mit einer PCI behandelt wurden. 81 Patienten erhielten einen Stent plus Abciximab und 81 Patienten Alteplase plus Abciximab. Für die Auswertung dieser Studie wurden wiederum nur die Patienten berücksichtigt, die mit dem Koronarstent plus Abciximab versorgt wurden.

3.2.2. STOPAMI 3 – nicht thrombolysefähige Patienten

In der STOPAMI 3 - Studie wurden nicht thrombolysefähige Patienten mit AMI zufällig ausgewählt und entweder dem Koronarstenting (305 Patienten) oder alleiniger Ballonangioplastie (306 Patienten) unterzogen [Kastrati et al. 2004].

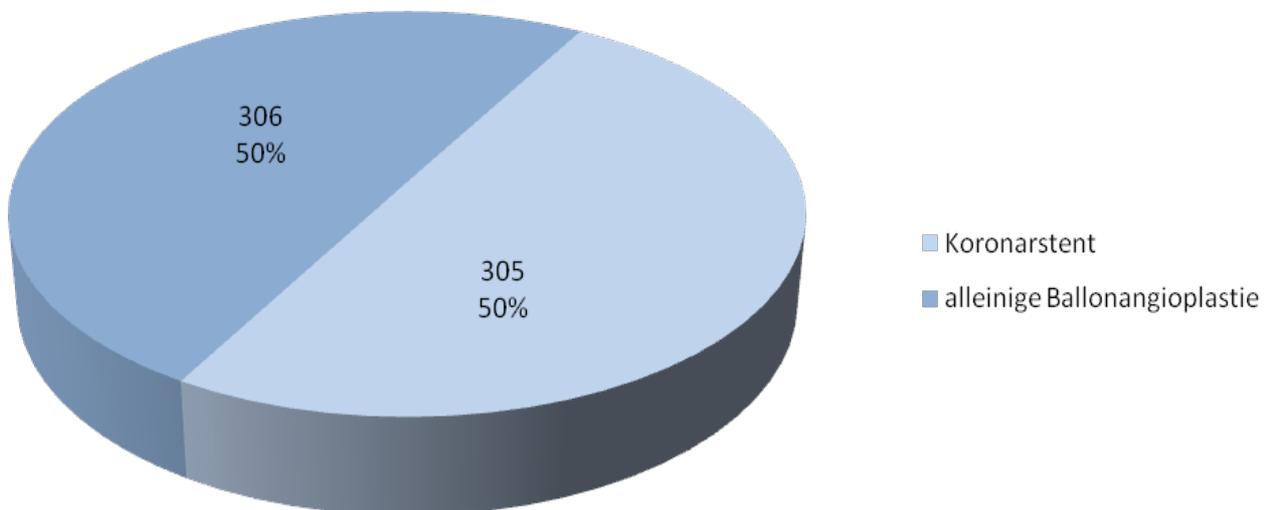


Abbildung 10 Übersicht der Therapieanwendungen in der STOPAMI-3-Studie

Die Teilnehmer der Studie wurden zwischen 1996 und 2002 in den Kliniken Deutsches Herzzentrum München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar in München in die STOPAMI 3 – Studie eingeschlossen. Alle Patienten der Studie wurden in unserer Auswertung berücksichtigt.

Die Lysefähigkeit der Patienten wurde gemäß den GUSTO-Kriterien ermittelt [The GUSTO Investigators 1993]. Demnach waren Ausschlussgründe:

Absolute Kontraindikationen:

- Bekanntes intrazerebrales Neoplasma
- Hämorrhagischer Hirninfarkt oder ischämischer Infarkt während der letzten 6 Monate
- Aktive innere Blutung (ausgenommen Menses)
- Verdacht auf Aortendissektion
- Erhebliches Trauma oder größerer chirurgischer Eingriff (< 3 Wochen)
- Bekannte Gerinnungsstörung

Relative Kontraindikationen:

- Nicht kontrollierbarer Hypertonus bei Aufnahme (> 180/110 mmHg)
- Vorbestehende Antikoagulation mit Phenprocoumon in therapeutischer Dosis (INR 2 - 3), bekannte Blutungsneigung
- Trauma innerhalb der letzten 2 - 4 Wochen, incl. Kopfverletzungen oder prolongierter CPR > 10 Minuten
- Nicht komprimierbare Punktionsstelle eines Gefäßes
- Schwangerschaft
- Aktives Ulcus ventriculi/duodeni
- Akute Pankreatitis
- Infektiöse Endokarditis
- Kavernöse Tuberkulose
- Für Streptokinase: Frühere Exposition oder frühere allergische Reaktion oder Streptokokken-Angina in den letzten 2 bis 4 Wochen

Tabelle 2 Kontraindikationen der Thrombolysetherapie

3.3. Szintigraphische Untersuchung

Vor der Randomisierung erhielt jeder Patient eine intravenöse Injektion von 27mCi des ^{99m}Tc-Technetium(Tc)-Sestamibi, welche für die szintigraphische Baseline-Aufnahme 6-8 Stunden nach der Gabe benötigt wurde. Die Follow - up Aufnahme erfolgte 7-10 Tage nach der Reperfusionstherapie.

Die mit Tc-99m markierten Nitrile (z.B. Tc-99m-Sestamibi) diffundieren nach Gabe passiv in die Herzmuskelzellen und werden dort in den Mitochondrien, die ein niedrigeres Membranpotential besitzen, angereichert [Mannting 1999]. Tc-99m ist durch seine 18 Methylgruppen ein lipophiles Molekül, was ihm die Eigenschaft der schnellen Diffusion durch Membranen verleiht. Unter der Voraussetzung einer intakten Zellmembran spiegelt die Verteilung der Aktivität somit die regionale

Durchblutung wider. Sestamibi wird im Gegensatz zu Thallium-201-Chlorid, ein Kaliumanalogon, welches ebenfalls zur Myokardszintigraphie eingesetzt wird und eine hohe Affinität zur Myokardzelle aufweist, nicht aus dem Myokard ausgewaschen. Thallium-201 hingegen ist abhängig vom koronaren Blutfluss und diffundiert somit mit der Zeit wieder aus den Myokardzellen und verteilt sich entsprechend dem Kalium, im Körper. Diese Eigenschaft macht es z.B. möglich, dass trotz durchgeführter Lysetherapie nach der MIBI-Injektion noch die regionale Perfusionsminderung untersucht werden kann [Hombach 2001, S.52]. Zudem besitzt es mit einer kurzen Halbwertszeit von 6 Stunden, im Gegensatz zu Thallium-201 mit 73 Stunden [Schunkert 1999, S.70] sehr günstige physikalische Eigenschaften. Die große Anreicherung des Radiotracers Tc-99m in der Leber mit nachfolgender biliärer Elimination erfordert ein Intervall von mindestens 45 Minuten zwischen Injektion und Akquisition. Tc-99m als reiner γ -Strahler ist jedoch insofern ein ideales Radiodiagnostikum, da es bei niedriger Strahlenexposition, durch seinen hohen Energiegehalt von 140keV sehr gute Abbildungseigenschaften aufweist [Reiser 2006, S.142]. Um als Diagnostikum zu fungieren muss das Radionuklid jedoch an ein Trägermolekül gekoppelt werden, in diesem Fall an Hexakis-2-methoxyisobutyl-isonitril (=MIBI). Tc-99m wird nur zur Ischämie-Diagnostik, nicht zur Vitalitätsdiagnostik, eingesetzt und ist Thallium-201 aufgrund seiner günstigen physikalischen Eigenschaften überlegen.

Für die Myokardperfusionsszintigraphie verwendeten wir Multihead Kamerasysteme mit low - energy - high - resolution - Kollimatoren. Die Bilder wurden bei einer Akquisitionszeit von 40 Sekunden pro Bild, in einer 64 x 64 Matrix erzeugt und mit Hilfe einer speziellen Software für transversale Schnitte erstellt.

Mit Hilfe der Gamma-Kamera wird die aus dem Körper austretende γ -Strahlung gemessen und das, über einen Photomultiplier um den Faktor 10^5 verstärkte Signal kann aufgezeichnet werden. Die Kollimatoren vor dem Szintillationsdetektor wirken wie ein Streustrahlenraster, wodurch sich der Ursprung jedes γ -Quants bestimmen lässt und somit die Aktivitätsverteilung in einem Organ zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellt [Reiser 2006, S. 143].

Beim SPECT-Verfahren rotieren eine oder mehrere Gamma-Kameras im Winkel von 180° bzw. 360° um den Körper des Patienten und nehmen die Aktivitätsverteilung aus bis zu 120 verschiedenen Winkelpositionen auf. Aus den Messwerten werden sagittale, transversale und koronare Schnittbilder errechnet, die einer dreidimensionalen Abbildung der Aktivitätsverteilung im Myokard entsprechen. Zur Beurteilung werden Schnittbilder des linken Ventrikels parallel und senkrecht zur Herzachse erstellt. Überlagerungen der Radioaktivität, wie es bei einem planaren Szintigramm auftreten kann, können durch die SPECT-Technik vermieden werden [Reiser 2006, S. 144].

Die relative Verteilung der radioaktiven Aktivität, der zuvor injizierten Tc 99m-Sestamibi und somit indirekt die Perfusion über den gesamten linken Ventrikel, konnten wir mit Hilfe besonderer

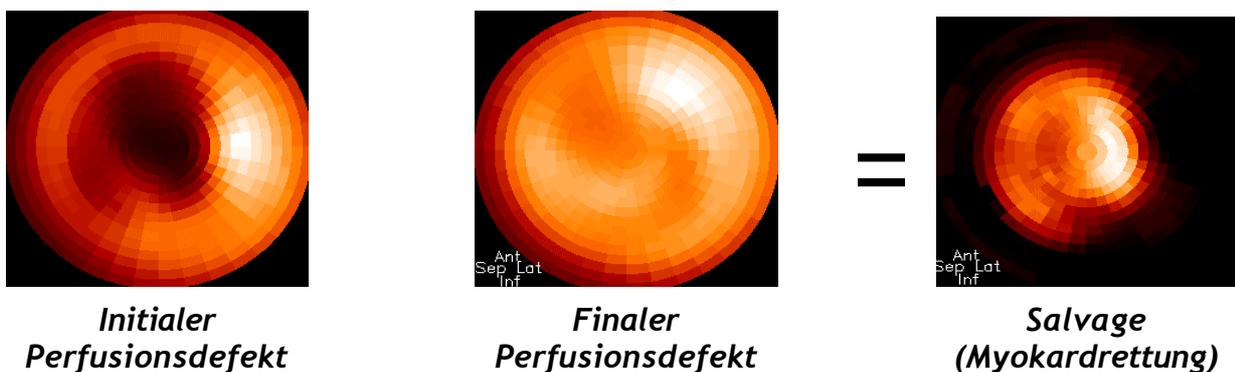
Messverfahren wie auf einer Landkarte, darstellen. Wir eichten jede dieser „polar maps“ auf ihren eigenen Maximalwert. Das Ausmaß des Perfusionsdefekts wurde so, unter Benutzung eines Grenzwertes von 50 % bestimmt, der aus früheren Studien abgeleitet wurde [Gibbons 1989; O'Connor 1995].

Die Messung der szintigraphischen Images wurde off - line im szintigraphischen Herzlabor von Mitarbeitern durchgeführt, welche weder Kenntnisse der Behandlung, noch der Charakteristiken der Patienten, besaßen.

Die Kenntnis über die genaue Größe des Infarktareals ist beim akuten Myokardinfarkt für uns von besonderer Bedeutung. Mit dem Wissen über das Ausmaß des geretteten Myokards bei Männern und bei Frauen lässt sich eine Aussage über die PCI im Vergleich erstellen. Mit dem Radiotracer Tc-99m haben wir somit einen Marker, der durch die Möglichkeit einer hohen Dosierung und somit einer höheren Qualität der Abbildungen, eine bessere Darstellung und dadurch auch Vergleichbarkeit des Ausmaßes der Perfusionsdefekte bietet.

Mit den szintigraphischen Aufnahmen konnten wir die folgenden drei Parameter ermitteln: Der initiale Perfusionsdefekt und die finale Infarktgröße (je in Prozent des LV), sowie den Anteil an gerettetem Myokard („Myocardial Salvage“, ermittelt aus der Differenz zwischen initialem und endgültigem Perfusionsdefekt; ebenfalls angegeben in Prozent des LV). Aus den Daten ließ sich der myokardiale Rettungsindex („Salvage Index“) berechnen, der sich aus dem Verhältnis zwischen gerettetem Myokard und dem initialen Perfusionsdefekt (in Prozent des LV), ergibt.

$$\text{Salvage (Myokardrettung)} = \text{Initialer Perfusionsdefekt} - \text{Finaler Perfusionsdefekt}$$



$$\text{Salvage Index} = \frac{\text{Gerettetes Myokard}}{\text{Gefährdetes Myokard}}$$

Abbildung 11 Myocardial Salvage und Salvage Index

Von den 763 Patienten, welche mit primärer PCI in den STOPAMI Studien behandelt wurden, hatten 634 (83%) technisch zufriedenstellende szintigraphische Aufnahmen, die für die Bestimmung des Rettungsindex erforderlich waren. Es gab keinen geschlechtsabhängigen Unterschied in der Anzahl an vollständig paarweisen szintigraphischen Aufnahmen. Bei einer Anzahl von 161 Frauen, das entspricht 80% und 473 Männern (84,3%), ergibt das ein $p=0,14$.

3.4. Therapie

Alle Patienten bekamen 500 mg Aspirin und einen 60 U/kg Bolus Heparin intravenös. Bei Patienten ohne Kontraindikation wurde Abciximab als Zusatztherapie eingesetzt. Die postinterventionelle orale antithrombotische Therapie bestand für vier Wochen entweder aus Ticlopidine, verabreicht in einer Dosis von 250 mg zweimal täglich oder aus Clopidogrel, welches in einer Dosis von 75 mg täglich gegeben wurde. Außerdem wurde Aspirin in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich auf unbegrenzte Dauer angesetzt.

3.4.1. Koronare Stentimplantation und PTCA

Die Herzkatheteruntersuchung erfolgte im Regelfall durch die Punktion der A. femoralis nach der Seldinger-Technik. Sowohl die Ballonangioplastie als auch die Stentimplantation erfolgten nach dem Standardverfahren. Abhängig vom klinischen Schweregrad wurde zunächst eine Koronarangiographie beider Koronararterien mit Darstellung des Infarktgefäßes und der vorhandenen Kollateralen vorgenommen. Daraufhin wurde ein Führungskatheter entweder in der rechten oder linken Koronararterie platziert, über den ein Führungsdraht bis über die Stenose des Infarktgefäßes vorgeschoben wurde. Anschließend wurde der Ballonkatheter über den liegenden und gehaltenen Führungsdraht bis zur Spitze der Stenose vorgebracht und konnte anhand der Markierung des Ballonkatheters in der Mitte der Stenose platziert werden [Krakau 1999, S.255]. Der Ballon wurde dann langsam und unter Sicht aufgedehnt.

Die Stentimplantation erfolgte nach ein - oder mehrmaliger Vordehnung mit dem Ballon. Durch die radiologisch markierten Enden der Ballonkatheter konnte die Stentplatzierung visuell eingeschätzt werden. Der Stent sollte die Läsion möglichst vollständig abdecken. Desweiteren gelten als Kriterien der Stentauswahl die Stenose - und Dissektionslänge, die Stenoselokalisierung und vorhandene Seitenäste im Stentbereich [Krakau 1999, S.259]. Sobald die PTT auf weniger als 60 Sekunden gefallen war, konnte die arterielle Schleuse gezogen werden. Die Punktionsstelle wurde manuell komprimiert und anschließend mit einem Druckverband versorgt, welcher mindestens 6-12h auf der Punktionsstelle belassen wurde [Schömig et al. 2000].

In den STOPAMI-Studien 1 und 2 wurden 152 Patienten mit einem Stent versorgt. In der STOPAMI-Studie 3 erhielten 305 Patienten eine alleinige PTCA und 306 Patienten einen Koronarstent.

3.4.2. Glykoprotein IIb/IIIa - Inhibitor

Abciximab ist das chimäre Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers gegen den GP IIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozyten. [Fülgraff 2004, S.120] Die Substanz ist somit ein indirekter Thrombozytenaggregationshemmer, indem sie das Fibrinogen-Bindeprotein Glykoprotein IIIb/IIIa blockiert. [Lüllman 2006, S.190]. Die physiologischen Mechanismen der Thrombozytenaktivierung werden jedoch nicht gehemmt, was eine zusätzliche Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern sinnvoll macht.

Nach intravenöser Zufuhr von Abciximab kommt es innerhalb von Minuten zu einer reversiblen Hemmung der Thrombozytenaggregation. Trotz einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 30 Minuten [Estler 2000, S.517], geht Abciximab eine sehr viel längere Bindung mit den thrombozytären Fibrinogenrezeptoren ein, was dazu führen kann, dass auch noch bis zu 5 Tagen später eine Thrombozytenaggregationshemmung vorliegen kann [Fülgraff 2004, S.120]. Dadurch können z.B. auch Thrombozyten, welche neu in die Blutbahn eingetreten sind, gebunden werden [Coller 1997]. Um eine klinisch relevante Wirkung zu erzielen, müssen mindestens 80-85% der verfügbaren Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren blockiert werden [Fülgraff 2004, S.120]. Jedoch wird bei einer Blockade der Rezeptoren von mehr als 90% eine klinisch relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet.

Als unerwünschte Wirkung fiel somit bei der Behandlung mit Abciximab eine erhöhte Rate an schweren Blutungskomplikationen auf [Fülgraff 2004, S.120]. Jedoch zeigte sich, dass durch eine an das Körpergewicht adaptierte begleitende Heparinisierung, die Vorfälle deutlich reduzierte [Coller 1997]. Als weitere Nebenwirkungen wurden Kopfschmerzen, Hypotonie und Erbrechen beschrieben [Estler 2000, S.517].

In den STOPAMI-Studien 1 und 2 wurden 152 Patienten mit Abciximab behandelt. Die Patienten erhielten Abciximab als Bolus von 0,25mg/kg Körpergewicht und anschließend kontinuierlich als 12-stündige Infusion 0,125µg/kg KG/Min bis zu einer Höchstdosis von 10µg/Min.

In der STOPAMI-1 Studie erhielten von 140 Patienten, 71 einen Stent plus Abciximab und 69 Patienten Alteplase. Es konnte gezeigt werden, dass in der Stent plus Abciximab - Gruppe ein größerer Myokardanteil gerettet werden konnte, als in der Alteplase-Gruppe (p=0,02). Zudem war das Auftreten von Tod, Reinfarkt oder Apoplex innerhalb der folgenden 6 Monate in der Stent plus Abciximab-Gruppe geringer [Schömig et al. 2000].

3.5. Studienendpunkte und Definitionen

Den primären Endpunkt der Studie stellte der myokardiale Rettungsindex dar (definiert als das Verhältnis des geretteten Myokards zum initialen Perfusionsdefekt), welchen man durch paarweise szintigraphische Aufnahmen ermittelte.

Als Diagnosekriterien der sekundären Endpunkte Tod (Mortalität), Reinfarkt und Apoplex innerhalb der folgenden sechs Monate galten:

Reinfarkt

- Typische Brustschmerzen
- Neue ST-Streckenveränderung
- Ansteigen der CK-Werte auf mindestens 50% des vorausgegangenen Wertes in wenigstens zwei Stichproben, wobei mindestens ein Wert von 240 U/l erreicht werden musste

Apoplex

- Akutes neurologisches Ereignis von mindestens 24 Std. Dauer
- Fokale Zeichen und Symptome, die nicht anderweitig zu erklären sind
- Sicherung der Diagnose mittels einer CT- oder MRT-Aufnahme des Kopfes
- Gemäß GUSTO-Kriterien [The GUSTO Investigators 1993] umfasste diese Diagnose primär den hämorrhagischen Apoplex (einschl. zerebraler Blutungen und subduraler Hämatome), den sekundär eingebluteten oder rein ischämischen Apoplex, sowie Schlaganfälle unklarer Genese.

Tabelle 3 Diagnosekriterien

Folgende Definitionen galten für die Charakterisierung der Studienpopulationen:

- *Hypertonie*

Die arterielle Hypertonie wurde definiert als ein Blutdruck von 140/90 mmHg oder höher und bzw. oder bei aktueller antihypertensiver Therapie.

- *Rauchen*

Der Nikotinkonsum wurde anhand der WHO - Kriterien beurteilt. Demnach gilt als Nichtraucher, wer seit mindestens 10 Jahren nicht (mehr) regelmäßig Zigaretten konsumiert hat. Personen, die mindestens sechs Monate vor Einschluss in die Studie den Nikotinkonsum gestoppt hatten galten als Exraucher, und diejenigen, welche innerhalb der letzten sechs Monate vor Studieneinschluss noch Zigaretten geraucht hatten, als Raucher.

- *Cholesterin*

Eine Hypercholesterinämie wurde ab einem Plasmacholesterinwert über 240 mg/dl diagnostiziert.

- *Diabetes mellitus*

Ein Diabetes mellitus bestand bei Patienten mit vordiagnostizierter Erkrankung (durch den Hausarzt), bei Patienten mit Insulintherapie oder Therapie mit oralen Antidiabetika bei Aufnahme, oder bei Patienten, die innerhalb des Aufenthaltes mindestens zweimal einen Nüchternblutzuckerwert über 140 mg/dl hatten.

- *KILLIP-Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Infarkt:*

Jeder Patient wurde bei Klinikaufnahme körperlich untersucht und je nach klinischem Befund einem Stadium der KILLIP-Klassifikation zugeordnet:

Stadium 1 Keine pulmonale Stauung

Stadium 2 Rasselgeräusche über < 50% der Lunge, 3. Herzton, erhöhter zentraler Venendruck

Stadium 3 Lungenödem, Rasselgeräusche über < 50% der Lunge

Stadium 4 Kardiogener Schock

Tabelle 4 KILLIP – Klassifikation

- *TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) – Fluss – Klassifikation:*

Um den Erfolg einer Reperfusionstherapie quantifizieren zu können, wurde während einer Koronarangiographie der Fluss in dem entsprechenden Koronargefäß mittels Kontrastmittelinjektion gemessen und nach der TIMI – Fluss – Klassifikation eingeordnet.

Grad 0 *Keine Perfusion:*

Kein antegrader Kontrastmittelfluss distal der Stenose.

Grad 1 *Penetration des Kontrastmittels ohne Perfusion:*

Das Kontrastmittel penetriert die Stenose, wird aber dahinter nicht weiterverteilt und füllt das Koronargefäß nicht aus.

Grad 2 *Partielle Perfusion:*

Das Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das dahinter liegende Koronargefäß aus, wird aber langsamer verteilt, bzw. ausgewaschen, als proximal der Stenose und in den anderen Koronararterien.

Grad 3 *Komplette Perfusion:*

Der antegrade Fluss und die Clearance des Kontrastmittels sind im betroffenen Gefäß gleich schnell wie proximal der Stenose und in nicht betroffenen Koronararterien.

Tabelle 5 TIMI – Klassifikation

3.6. Patientennachsorge

Sowohl während des Aufenthaltes in der Klinik, wie auch nach Entlassung wurde ein Monitoring durchgeführt. Die gewonnenen Daten wurden in der jeweiligen Datenbank des Patienten dokumentiert.

Das klinische Monitoring beinhaltete die Kontrolle der Laborparameter Creatinkinase, CK-MB-Isoenzym, Hämoglobin, Anzahl der Thrombozyten vor der Intervention und 8, 16, 24 Stunden nach dem Eingriff. Danach wurden die Parameter täglich kontrolliert. Zudem wurde vor dem Eingriff und im weiteren Verlauf täglich ein EKG abgeleitet. Die Punktionsstelle in der Leiste betreffend, wurde am Tag nach der angiographischen Untersuchung mit der Duplex-Sonographie eine vaskuläre Komplikation ausgeschlossen.

Nach dem stationären Aufenthalt erfolgte eine Weiterbehandlung durch den Hausarzt, oder in einer Rehabilitativen Einrichtung. Das klinische Follow up nach Entlassung setzte sich aus den Telefoninterviews nach einem Monat, entweder mit dem Patienten persönlich oder mit dem behandelnden Arzt und einer Kontrolle im Krankenhaus, sechs Monate nach dem initialen Eingriff, zusammen. Bei klinischen Beschwerden eines Patienten empfahlen wir eine Untersuchung durch den behandelnden Arzt oder unserer Klinik. Informationen über durchgeführte Untersuchung ermittelten wir über den Patienten, den behandelnden Arzt und andere beteiligte Kliniken.

3.7. Statistische Analyse

Die Daten liegen entweder als Mediane (25. oder 75. Perzentile), als absolute Zahlen oder als Proportionen vor. Gruppenunterschiede, in unserem Fall Unterschiede zwischen Frauen und Männern, wurden mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat Test berechnet. Kontinuierliche Daten ermittelten wir mit dem nonparametrischen Wilcoxon-Lank Test. Statistische Signifikanz wurde angenommen für ein zweigeteiltes $p < 0,05$.

Bezüglich Unterschiede des klinischen Ergebnisses zwischen Männern und Frauen, werteten wir die Daten mit dem Mantel - Haenszel - Verfahren mit Stratifizierung für die STOPAMI - Studien aus.

Die multiple lineare Regressionsanalyse wurde verwendet um den unabhängigen Einfluss von Geschlecht auf die myokardiale Rettung, während des Anpassens an andere Variablen, abzuschätzen. Die folgenden Parameter sind in das Modell eingegangen:

- Alter
- Diabetes mellitus
- arterielle Hypertonie
- Cholesterinstatus
- Rauchen
- Anamnestische Myokardinfarkte
- Vorausgegangene Koronarangioplastie oder Koronarbypass-Operationen
- Killip-Klasse
- Vorderwandinfarkt
- Zeitintervall vom Schmerzbeginn bis zur Aufnahme
- Initialer koronarer TIMI-Flussgrad
- Angina pectoris Beschwerden vor dem Infarkt

Tabelle 6 Parameter für die Regressionsanalyse

Die Qualitäts- und Quantitätsbewertung von digitalen Angiogrammen wurde off - line, mit dem automatisierten Flankenerkennungssystem CMS (Medis Medical Imaging Systems, Niederlande) im angiographischen Herzlabor durchgeführt. Die Klassifikation des anterograden Koronarflusses der infarkt betroffenen Arterie wurde entsprechend der TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Fluss-Klassifikation vorgenommen [Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group 1985]. Kollateralkreisläufe wurden entsprechend Rentrop et al quantifiziert [Rentrop et al. 1985].

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Patientencharakteristika

Von den 763 Patienten, welche die primäre PCI als Reperfusionstherapie an den STOPAMI-Studien 1, 2 und 3 erhielten, waren 202 Frauen (26%) und 561 Männer (74%). Die Patientencharakteristiken sind aus der Tabelle 7 ersichtlich. Frauen waren im Vergleich zu Männern älter, hatten häufiger arteriellen Hypertonus, Angina pectoris vor dem Herzinfarkt und erschienen nach Auftreten der Symptome später im Krankenhaus. Darüber hinaus gab es bei Frauen einen Trend zu einer höheren Inzidenz von Diabetes, als bei Männern.

Mit Ausnahme der Gefäßgröße und des finalen minimalen Lumendurchmessers wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Hinsicht auf die angiographischen bzw. interventionellen Eigenschaften, vermerkt (Tabelle 9).

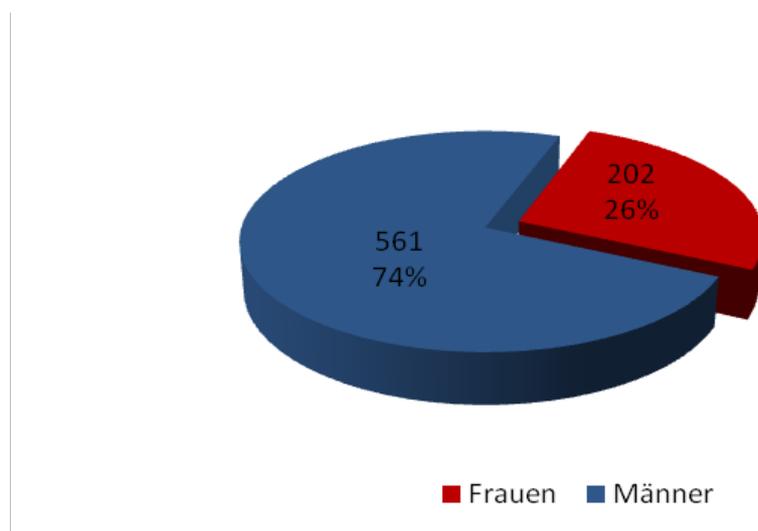


Abbildung 12 Studienpopulation

	Frauen	Männer
Alter (Jahre)	72,9	60,0
Art. Hypertonus (%)	78,2	63,8
Angina pectoris (%)	49,0	40,0
Zeit bis Aufnahme (h)	10,3	8,0
Diabetes mellitus, insulinpflichtig (%)	7,4	3,6

Tabelle 7 Ausgewählte klinische Patientencharakteristika im Vergleich Frauen und Männer

Demographische Daten, kardiovaskuläres Risikoprofil, Infarktcharakteristika			
	Frauen (n=202)	Männer (n=561)	p Wert
Alter (Jahre)	72,9 [60,7; 87,6]	60,0 [51,5; 80,3]	<0,001
Arterielle Hypertonie	158 (78,2)	358 (63,8)	<0,001
Diabetes mellitus	50 (24,8)	109 (19,4)	0,11
Insulinpflichtig	15 (7,4)	20 (3,6)	0,08
Raucher, aktuell	51 (25,2)	249 (44,4)	<0,001
Cholesterinstatus (mg/dl)	200 [173; 240]	199[170; 234]	0,12
Vorausgegangener Myokardinfarkt	21 (10,4)	89 (15,9)	0,06
Vorausgegangene Bypassoperation	4 (2,0)	24 (4,3)	0,14
Vorausgegangene PTCA	6 (7,6)	56 (10,7)	0,04
Vorderwandinfarkt	88 (44,0)	238 (42,6)	0,78
Preinfarkt Angina	98 (49,0)	224 (40,0)	0,03
Killip-Klasse			0,14
1	132 (65,4)	396 (70,6)	-
2	44 (21,8)	109 (19,4)	-
3	12 (5,9)	15 (2,7)	-
4	14 (6,9)	41 (7,3)	-
Zeit bis zur Aufnahme (Stunden)	10,3 [4,4; 40,9]	8,0 [2,4; 37,1]	0,004
Zeit von Tür bis Ballon (Stunden)	1,58 [1,3; 2,0]	1,59 [1,3; 1,9]	0,52
Initialer Perfusionsdefekt, % des LV*	22,0 [12,0; 40,0]	24,0 [14,0; 39,0]	0,26
Therapie bei Entlassung			
Statine	170 (84,7)	489 (87,7)	0,27
Betablocker	182 (91,1)	515 (92,3)	0,56
ACE-Hemmer	176 (88,1)	500 (89,7)	0,54

Alle Daten sind absolute Zahlen (Prozent) oder Median (25.:75. Perzentile)

*Ermittelt bei 161 Frauen und 473 Männern

Tabelle 8 Demographische Daten, kardiovaskuläres Risikoprofil, Infarktcharakteristika

Angiographische und prozedurale Charakteristiken der Patienten			
	Frauen (n = 202)	Männer (n = 561)	p-Wert
Multigefäßerkrankung	129 (63,9)	363 (64,7)	0,83
Läsionslokalisation			0,21
LAD	89 (44,0)	242 (43,1)	-
LCX	48 (23,8)	112 (20,0)	-
RCA	62 (30,7)	183 (32,6)	-
Venenbypass	3 (1,5)	24 (4,3)	-
Initialer TIMI-Flussgrad			0,25
0	113 (55,9)	324 (57,8)	-
1	13 (6,5)	51 (9,1)	-
2	38 (18,8)	110 (19,6)	-
3	38 (18,8)	76 (13,5)	-
Kollateralen-Verteilungsgrad			0,43
0	118 (58,4)	313 (55,8)	-
1	54 (26,7)	164 (29,2)	-
2	24 (11,9)	76 (13,6)	-
3	6 (3,0)	8 (1,4)	-
Gefäßgröße (mm)	2,79 [2,5; 3,1]	3,0 [2,7; 3,4]	<0,001
Initialer minimaler Lumendurchmesser (mm)	0 [0; 0,5]	0 [0; 0,5]	0,52
Ballon-zu-Gefäß Verhältnis	1,07 [1,0;1,1]	1,05 [1,0;1,1]	0,29
Finaler minimaler Lumendurchmesser (mm)	2,5 [2,1; 2,9]	2,7 [2,3; 3,1]	<0,001
Koronarstenting	123 (61,0)	334 (60,0)	0,74
Abciximab	188 (93,1)	516 (92,0)	0,62
Finaler TIMI-Flussgrad			0,67
0	4 (2,0)	13 (2,2)	-
1	4 (2,0)	7 (1,3)	-
2	11 (5,5)	42 (7,5)	-
3	183 (90,5)	499 (89,0)	-

Alle Daten sind absolute Zahlen (Prozent) oder Median (25.; 75. Perzentile)

Tabelle 9 Angiographische und prozedurale Charakteristiken der Patienten

4.2. Primärer Endpunkt: Geschlecht und myokardiale Rettung

Der initiale Perfusionsdefekt oder das Risikomyokard unterschied sich nicht signifikant zwischen Frauen und Männern (22% [12,0; 40,0] vs. 24% [14,0; 39,0] des LV, $p=0,26$). Die finale Infarktgröße war signifikant kleiner bei Frauen als bei Männern (6,0% [0,71; 18,7] vs. 10% [3,9; 21,8] des LV, $p=0,001$). Der Rettungsindex betrug 0,64 [0,35; 0,95] bei Frauen vs. 0,5 [0,26; 0,77] bei Männern ($p<0,001$) (Abbildung 13). Dieser Vorteil des weiblichen Geschlechts bezüglich des Rettungsindex' bestand sogar, wenn Untergruppen von Patienten mit AMI (0,69 [0,37; 0,96] bei Frauen vs. 0,52 [0,31; 0,69] bei Männern, $p=0,005$) separat analysiert wurden.

	Frauen	Männer	p
Initialer Perfusionsdefekt %	22.0 [12,0;40,0]	24.0 [14,0;39,0]	0,26
Finaler Perfusionsdefekt %	6.0 [0,71;18,7]	10.0 [3,9;21,8]	0,001
Salvage Index	0,64 [0,35;0,95]	0,5 [0,26;0,77]	<0,001

Daten in %LV , Median [25.;75. Perzentile]

Tabelle 10 Szintigraphische Daten

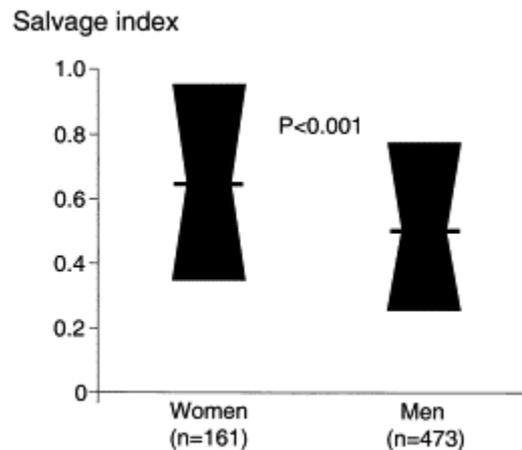


Abbildung 13 Median (25te, 75te Perzentile) des myokardialen Rettungsindex' („Salvage Index“) bezüglich des Geschlechts (Primärer Endpunkt)

In der Untergruppe der Patienten mit Angina pectoris vor dem Herzinfarkt, hatten Frauen (0,71 [0,32; 0,97]) den Trend zu einem höheren Rettungsindex als Männer (0,57 [0,29; 0,83], $p=0,08$) (Abbildung 14). Nach der Anpassung im multivariaten Modell, wurden das weibliche Geschlecht und die Angina pectoris ($p=0,03$) als unabhängige Faktoren eines höheren Rettungsindex' ermittelt. Die Einstufung in eine höhere Killip-Klasse bei der Erstvorstellung ($p<0,001$), ein längeres Zeitintervall vom Auftreten der Symptome bis zur Aufnahme ($p=0,01$) und eine positive Krankengeschichte bezüglich vorangegangener Myokardinfarkte ($p=0,02$) sind unabhängig mit einem niedrigeren Rettungsindex verbunden.

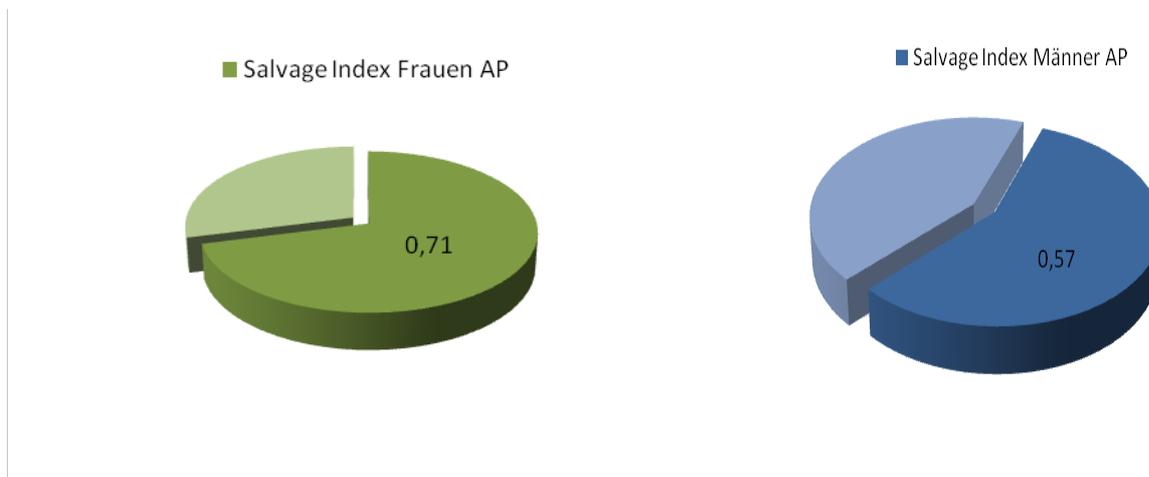


Abbildung 14 Salvage Index bei vorausgegangenen Angina pectoris Beschwerden ($p=0,08$)

4.3. Sekundäre Endpunkte: Klinische Ergebnisse nach sechs Monaten

Bei sechs weiblichen und 15 männlichen Patienten traten rezidivierende Myokardinfarkte auf (3,0% vs. 2,7% jeweils; $p=0,82$). Ein Schlaganfall trat bei fünf Frauen und zwei Männern auf (2,5% vs. 0,4% jeweils; $p=0,02$). Innerhalb dieser Periode starben 18 Frauen und 42 Männer (8,9% vs. 7,5% jeweils; $p=0,64$). Die nicht durch den Apoplex bedingte Mortalität betrug 6,9% für Frauen ($n=14$) und 7,3% für Männer ($n=41$) ($p=0,97$). 12 Frauen (5,9%) und 37 Männer (6,6%) verstarben aufgrund kardialer Ursachen ($p=0,74$).

	Frauen	Männer	p
Reinfarkt	6 (3,0%)	15 (2,7%)	0,82
Apoplex	5 (2,5%)	2 (0,4%)	0,02
Mortalität + Apoplex	18 (8,9%)	42 (7,5%)	0,64
Mortalität - Apoplex	14 (6,9%)	41 (7,3%)	0,97
Mortalität kardial	12 (5,9%)	37 (6,6%)	0,74

Tabelle 11 Reinfarkt, Apoplex, Mortalität

5. Diskussion

Diese Studie demonstriert erstmalig einen signifikanten Geschlechtsunterschied in der Größe der myokardialen Rettung nach mechanischer Reperfusion bei AMI. Es wurde gezeigt, dass Frauen einen höheren Anteil an gerettetem Risikomyokard aufweisen, als Männer. Das Ausmaß des anterograden Koronarflusses vor und nach der Reperfusion, wie ebenso das Vorhandensein koronarer Kollateralgefäße, welche als Vorhersagewerte des Ausmaßes der myokardialen Rettung bei Reperfusion vorgeschlagen wurden [Christian et al. 1992; The TIMI Investigators 1991], unterschieden sich, in unserer Studie nicht bei den Geschlechtern und erklären somit auch nicht die vermerkten Unterschiede.

5.1. Der myokardiale Rettungsindex als primärer Endpunkt

Der myokardiale Rettungsindex wurde aus bestimmten Gründen als primärer Endpunkt festgelegt. Die Mortalität wäre als traditionsreicher primärer Endpunkt sicherlich die beste Methode gewesen, um die STOPAMI-Studien nach geschlechtsabhängigen Unterschieden in der Rettung des Risikomyokards zu untersuchen. Da jedoch sowohl die modernen mechanischen, als auch die pharmakologischen Reperusionsstrategien die Mortalität um einen erheblichen Faktor senken, bräuchte man sehr hohe Fallzahlen um einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Geschlechtern erkennen zu können. Darum haben sich in den letzten Jahren weitere Messgrößen etabliert, wie die globale linksventrikuläre Funktion, das endsystolische Volumen, der Creatinkinasespiegel im Serum, regionale Wanbewegungsstörungen oder die szintigraphisch bestimmte Infarktgröße [Gibbons et al. 2000]. Die Abschätzung der Infarktgröße über die Perfusionsszintigraphie zeigt deutliche Vorteile. Bei der Darstellung der Perfusion werden die Bilder im Gegensatz zur Messung der linksventrikulären Funktion nicht durch Arrhythmien, Kardiomyopathien, Ventrikelfüllung und Herzveränderungen durch Klappenfehler, verfälscht. Zudem werden die Ergebnisse der Perfusionsszintigraphie weniger durch „stunned“ oder „hibernating“ Myokard beeinflusst [Gibbons et al. 2000]. Des weiteren erlaubt die Überwachung des Therapiebenefits durch die Perfusionsszintigraphie geringere Stichprobengrößen. Diese und weitere Vorteile veranlassten uns, den myokardialen Rettungsindex durch die szintigraphisch bestimmte Infarktgröße, als primären Endpunkt der STOPAMI-Studien festzulegen.

In unserer Studie bekamen mehr als 90% der Patienten zusätzlich zur PCI, eine aggressive antithrombotische Therapie mit Abciximab. Man hat bewiesen, dass Thrombozyten von Frauen eine höhere Sensitivität gegenüber aggregierenden Stimuli aufzeigen. Variationen in der Höhe der

Serumkonzentration von Östrogen oder bzw. und Progesteron könnten die Funktion von GP-IIb/IIIa womöglich beeinflussen [Agarwal 1993; Faraday et al. 1997]. Dadurch profitieren Frauen eventuell zu einem höheren Grad von einer effektiven antithrombotischen Inhibition durch Abciximab.

5.2. Hypoxische Toleranz

Die mit AMI vorstelligen Frauen unserer Studie, berichteten häufiger von Angina pectoris vor dem Infarkt als Männer. Angina pectoris Beschwerden könnten einen protektiven Effekt in Richtung Begrenzung der Infarktgröße haben und eine höhere myokardiale Überlebensfähigkeit nach Reperfusion aufweisen. Ebenso wäre eine Verbesserung des Langzeitüberlebens, sowie der linksventrikulären Funktion denkbar. Angina pectoris Beschwerden vor dem Auftreten eines AMI gilt als signifikanter Vorhersagewert einer geringen Infarktgröße. Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass Angina pectoris Beschwerden ein wichtiger physiologischer Marker ist, der in Zukunft routinemäßig zur Risikostratifizierung herangezogen werden sollte [Ottani et al. 1995; Christenson et al. 2003].

Ebenso beschrieben Bahr et al. in einer Studie, Angina pectoris Beschwerden als starken Vorhersagewert für das Ausmaß der Infarktgröße und das Überleben, und weisen ebenfalls auf die klinische Bedeutung hin [Bahr et al. 2000]. Die Studie entstand mit dem Hintergrund, dass 50% der Patienten mit Herzinfarkt an vorangehender instabiler Angina pectoris litten und es diskutiert wurde, ob Patienten mit Angina pectoris Beschwerden ein reduziertes Risiko der Kurz- oder Langzeitmortalität aufweisen. In der GUSTO-I-Studie wurden 207 Patienten eingeschlossen, von denen 196 Patienten 24 Stunden nach Vorstellung in der Klinik überlebten. Die Ergebnisse zeigten in jeder Follow-up-Periode eine bessere Überlebenschance bei vorausgegangenem Angina pectoris Beschwerden.

Die ischämische Frühbehandlung und Steigerung der spontanen Thrombolyse bezüglich Adenosin-abhängiger Plättchenaggregationsinhibition während der Angina, weist auf eine Verbesserung der hypoxischen Toleranz des Myokardgewebes hin. Dies wird als grundlegender erklärender Mechanismus angenommen. Experimentelle Studien liefern Beweise, dass die hypoxische Toleranz und ihr grundlegender Mechanismus geschlechtsspezifisch sind [Knoferl et al. 2000; Jovanovic et al. 2000].

Knoferl et al. untersuchten die Feststellung, dass nach Traumata und schweren Hämorrhagien eine geschlechtsabhängige Immunantwort abläuft, die mit einer Gewebshypoxämie assoziiert sein soll. Es ging darum, mit einem Mausmodell herauszufinden, ob diese Entzündungsreaktion geschlechtsabhängig ist oder nicht. Es zeigte sich, dass eine systemische Entzündungsreaktion

nach Hypoxämie in männlichen Mäusen, jedoch nicht in Weiblichen nachzuweisen war. Dies weist auf eine bessere Hypoxämietoleranz von weiblichen Modellen hin [Knoferl et al. 2000].

Weibliche Zellen zeigen im Gegensatz zu männlichen Zellen, eine höhere erbliche hypoxische Toleranz und eine größere basale Expression des Proteins bcl-2, welches mit einer positiven Prognose bezüglich des Überlebens assoziiert ist. Zudem entwickeln weibliche Zellen nach der Frühbehandlung eine höhere Toleranz gegenüber induzierter Hypoxie als männliche Zellen, da weibliche Zellen eine signifikant niedrigere Aktivierung von Signalwegen aufweisen, welche die Zellapoptose kontrollieren [Zhao et al. 2002]. Diese Unterschiede weisen weiter auf geschlechtsabhängige Unterschiede im Signaltransduktionsweg hin, welche die proliferative Antwort dieser Zellen unter hypoxischen Zuständen regulieren. Schon in einer Studie von Griffin et al. aus dem Jahre 2000 wiesen die Autoren auf die Rolle von Östrogen und einen Östrogen-Rezeptor abhängigen Mechanismus hin, der die Antwort von weiblichen und männlichen kardialen Zellen auf eine Hypoxie weitgehend beeinflusst [Griffin et al. 2000].

5.3. Östrogenrezeptoren in kardialen Zellen

Ein anderer Faktor, der möglicherweise eine Rolle spielt, scheint die Aktivierung des Östrogenrezeptors in kardialen Zellen nach Frühbehandlung zu sein. Diese steht in Beziehung zu der gesteigerten hypoxischen Toleranz. Wegen der ausgeprägten Funktion und der höheren Dichte von Östrogenrezeptoren, verleihen eventuell sogar niedrigere Östrogenspiegel im Blut, weiblichen Herzmuskelzellen, jedoch nicht Männlichen, eine Resistenz gegenüber intrazellulärer Ca²⁺-Belastung, ausgelöst durch hypoxische Reoxygenierung [Jovanovic et al. 2000].

Die Studie 'Low concentration of 17beta-estradiol protect single cardiac cells against metabolic stress-induced Ca²⁺ loading' von Jovanovic et al. befasste sich hauptsächlich mit der Frage, ob niedrige physiologische Werte von Östrogen (17-beta-Estradiol, E2), die Kardiomyozyten direkt vor metabolischem Stress zu schützen vermögen. Sie verwendeten isolierte ventrikuläre Kardiomyozyten, die mit Ca²⁺-sensibler Fluoreszenzfärbung (Fluo 3) belastet wurden. Daraufhin wurden die Kardiomyozyten metabolischem Stress in Form von DNP (2,4-Dinitrophenol) ausgesetzt. Die nicht mit E2 behandelten Kardiomyozyten, die einer drei-minütigen chemischen Hypoxie mit anschließender Reoxygenierung ausgesetzt waren, produzierten intrazellulär angefärbtes Ca²⁺ - Konzentrationen unabhängig vom Geschlecht (weiblich 729±88 nmol/l; männlich 778±97 nmol/l). Eine Vorbehandlung mit E2 (10 nmol/l) hingegen reduzierte signifikant die Höhe der durch Hypoxie/Reoxygenierung induzierten Ca²⁺- Belastung in weiblichen (mit E2 behandelt: 298±39 nmol/l), jedoch nicht in männlichen Kardiomyozyten (1029±177 nmol/l). Das Ergebnis wurde wie folgt interpretiert: E2 schützt auf eine geschlechtsabhängige Art, die Kardiomyozyten direkt vor einer Schädigung durch Hypoxie mit

folgender Reoxygenierung. Dies geschieht wahrscheinlich durch einen Östrogenrezeptor vermittelten Mechanismus. Solch eine Eigenschaft trägt eventuell zur Kardioprotektion des weiblichen Geschlechts bei. Diese geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Hypoxietoleranz könnten in einer besseren lokalen Myokardantwort bei Frauen auf die ischämische Schädigung resultieren und erklären eventuell die höhere myokardiale Rettung bei Frauen als bei Männern.

In einer neueren tierexperimentellen Studie von [Kuhar et al., 2007] wurden die Effekte von Testosteron und Östrogen auf eine Ischämieschädigung mit Reperfusion an isolierten Rattenherzen untersucht. Die Rattenherzen wurden einer Ischämie-Reperfusionsbelastung von 40 Minuten unterzogen und anschließend die Schädigungen verglichen, nachdem ein Teil der Herzen zehn Tage mit Östrogen, ein weiterer Teil mit Testosteron und eine Kontrollgruppe mit beiden Hormonen vorbehandelt wurde. Die Myokardschädigung wurde mittels Veränderungen im Koronarfluss, Inzidenz und Dauer von Arrhythmien und Laktat-Dehydrogenase-Ausschüttung während der Reperfusion ermittelt. Als Schlussfolgerung ergab sich, dass die Herzen von den Tieren, die zehn Tage lang mit Östrogen vorbehandelt wurden einen größeren kardioprotektiven Effekt während der Reperfusion aufzeigten, als die mit Testosteron vorbehandelten Herzen. Obwohl die Vorbehandlung mit Testosteron eine weniger effektive Kardioprotektion aufwies, konnte sie dennoch vergleichbar mit der Östrogenvorbehandlung den Koronarfluss verbessern und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arrhythmien senken.

Die Wirkung von Östrogenen und speziell des 17-beta-Estradiols kann durch verschiedene Mechanismen zu dem kardioprotektiven Effekt führen. Bei prämenopausalen Frauen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ist die Inzidenz der KHK vernachlässigbar klein, steigt aber nach der Menopause signifikant an [von der Lohe, 2002]. Zu den kardioprotektiven Effekten von Östrogen zählen eine verbesserte endothelabhängige Gefäßreaktivität, eine verminderte LDL-Oxidation, eine Abnahme des thrombotischen Potentials, eine verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen und eine vermehrte fibrinolytische Aktivität.

5.4. Schlussfolgerung

Wir konnten somit feststellen, dass Frauen mit akutem Myokardinfarkt, welche mit mechanischer Reperfusion und zusätzlicher antithrombozytärer Therapie mit Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptor Inhibitoren behandelt wurden, einen höheren Grad an myokardialer Rettung aufweisen als Männer. Der Effekt von primärer PCI bei Patienten mit AMI scheint somit geschlechtsabhängig zu sein.

6. Zusammenfassung

Der Effekt von primärer PCI bei Patienten mit AMI scheint geschlechtsabhängig zu sein. Trotzdem Frauen ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil besitzen, zeigen sie im Gegensatz zu Männern einen gleichwertigen oder sogar höheren Anteil an gerettetem Myokardgewebe nach primärer PCI. Das Ziel dieser Studie war, das Vorliegen geschlechtsbezogener Unterschiede, anhand der Größe des geretteten Myokardgewebes (= Myocardial Salvage) nach primärer PCI bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, zu untersuchen.

In die Studie wurden 202 Frauen und 561 Männer mit AMI eingeschlossen, welche sich der primären PCI im Rahmen von drei randomisierten Studien unterzogen. Den primären Endpunkt der Studie stellte der myokardiale Rettungsindex (=Salvage Index) dar, definiert als das Verhältnis des geretteten Myokards zum initialen Perfusionsdefekt, welches durch paarweise szintigraphische Aufnahmen ermittelt wurde. Die erste szintigraphische Aufnahme erfolgte akut bei Aufnahme und es folgte eine Follow-up- Aufnahme zwischen dem siebten und zehnten Tag nach der Reperfusionstherapie.

Die Ausprägung des Risikomyokards bzw. des initialen Perfusionsdefektes (Median [25.; 75. Perzentilen]), unterschied sich mit 22,0% [12,0; 40,0] versus 24,0% [14,0; 39,0] des linken Ventrikels ($p=0,26$), nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. Die endgültige Infarktgröße, gemessen in der szintigraphischen follow-up-Aufnahme, war bei Frauen im Vergleich zu Männern signifikant kleiner (6,0% [0,71; 18,7] vs. 10,0% [3,9; 21,8] des LV, $p=0,001$). Der myokardiale Rettungsindex betrug bei Frauen 0,64 [0,35; 0,95], im Gegensatz zu 0,5 [0,26; 0,77] bei Männern ($p<0,001$). Nach Festlegung der Baseline Kriterien zeigte sich, dass das weibliche Geschlecht ein unabhängiger Vorhersagewert für eine größere myokardiale Rettung nach PCI ($p=0,002$) war.

Somit konnte festgestellt werden, dass Frauen mit akutem Myokardinfarkt, welche mit mechanischer Reperfusion und zusätzlicher antithrombozytärer Therapie mit Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptor Inhibitoren behandelt wurden, nach Adjustierung des Alters, einen höheren Anteil an gerettetem Risikomyokard aufweisen als Männer. Das vermag die Überlebenschancen von Frauen, trotz ihres ungünstigeren kardiovaskulären Risikoprofils, verbessern.

7. Literaturverzeichnis

Agarwal K.C.

Modulation of vasopressin actions on human platelets by plasma adenosine and theophylline: gender differences

J Cardiovasc Pharmacol 21 (1993) 1012–1018.

American Heart Association 2001

Heart and Stroke Statistical Update.

Dallas, Tex: American Heart Association; 2000:6-10

Antoniucci D., Valenti R., Moschi G., Migliorini A., Trapani M., Santoro G.M., Bolognese L., Dovellini E.V.

Sex-based differences in clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 87 (2001) 289–293

Ärzte Woche 8/2002

Grundzüge der Thrombolysetherapie

(<http://www.aerztewoche.at/viewArticleDetails.do?articleId=2300>)

Stand: 2002

Babitsch B.

Referat am 19.10.2006 über:

„Soziale Ungleichheit, Geschlecht und Gesundheit.“

Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle, 2005

Bahr R.D., Leino E.V., Christenson R.H.

Prodromal unstable angina in acute myocardial infarction: prognostic value of short- and long-term outcome and predictor of infarct size.

Am Heart J 140 (1) (2000) 126-133

Barron H.V., Bowlby L.J., Breen T., Rogers W.J., Canto J.G., Zhang Y., Tiefenbrunn A.J., Weaver W.D.,

Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2

Circulation 97 (1998) 1150-1156

Bell D.M., Nappi J.

Myocardial infarction in women: a critical appraisal of gender differences in outcomes.

Pharmacotherapy 20 (2000) 1034-1044

Bhatt D.L., Steg P.G., Ohmann E.M., Hirsch A.T., Ikeda Y., MasJ.L., Goto S., Liao C.-S., Richard A.J., Rother J., Wilson P.W.F.

The REACH Registry Investigators, International Prevalence, Recognition and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients with Atherothrombosis

JAMA (2006) 295:180-9

(www.REACHregistry.org)

Black A.J., Namay D.L., Niederman A.L., Lembo N.J., Roubin G.S., Douglas J.S., King S.B.

Tear or dissection after coronary angioplasty: morphologic correlates of an ischemic complication.

Circulation (1998) 79:103

Brachmann J., Medau H.J.

„Die koronare Herzkrankheit der Frau“

Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2002

Brener S.J., Barr L.A., Burchenal J.E.B., Katz S., George B.S., Jones A.A., Cohen E.D., Gainey P.C., White H.J., Cheek H.B., Moses J.W., Moliterno D.J., Effron M.B., Topol E.J.

Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction.

Circulation 98 (1998) 734-741.

Buchthal S. D., den Hollander J.A., Merz C.N.B., Rogers W.J., Pepine C.J., Reichek N., Sharaf B.L., Reis S., Kelsey S.F., Pohost G.M.

Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms.

N. Engl. J. Med. (2000) 342, 829–835

Cho L., Marso S.P., Bhatt D.L., Topol E.J.

Optimizing percutaneous coronary revascularization in diabetic women: analysis from the EPISTENT trial.

J Womens Health Gend Based Med 9 (2000) 741-746

Christenson R.H., Leino E.V., Giugliano R.P., Bahr R.D.

Usefulness of prodromal unstable angina pectoris in predicting better survival and smaller infarct size in acute myocardial infarction (the InTIME-II Prodromal Symptoms Substudy)

Am J Cardiol 92 (2003) 598–600.

Christian T.F., Schwartz R.S., Gibbons R.J.

Determinants of infarct size in reperfusion therapy for acute myocardial infarction

Circulation 86 (1992) 81–90.

Nickenig G., Böhm M.

Kapitel 5.3 Atherosklerose

In „Innere Medizin“

Classen M., Diek, Kochsiek (Hrsg.)

Urban und Fischer, München, 2004, 5. Auflage

Coller B.S.

GP IIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from Studies of c7E3 Fab.

Thromb Haemost 78 (1997) 730-735

Daly C., Clemens F., Lopez Sendon J.L., Tavazzi L., Boersma E., Danchin N., Delahaye F., Gitt A., Julian D., Mulcahy D., Ruzylo W., Thygesen K., Verheugt F., Fox K.M. (The Euro Heart Survey Investigators)

Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina.

Circulation 113 (2006) 490–498

Faraday N., Goldschmidt-Clermont P.J., Bray P.F.

Gender differences in platelet GP IIb/IIIa activation

Thromb Haemost 77 (1997) 748–754.

Dambeck H.

Elfmeter-Krimi gegen Argentinien sorgte für mehr Herzinfarkte

(<http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,532219,00.html>)

Stand: 31.01.2008

Dave R.H., Hale S.L., Kloner R.A.

Hypothermic, closed circuit pericardioperfusion: a potential cardioprotective technique in acute regional ischemia.

J Am Coll Cardiol (1998) 31:1667-1671

Deutsches Ärzteblatt (3/1999)

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura nach Gabe von Ticlopidin

(<http://www.akdae.de/20/20/Archiv/1999/19990122.html>)

Stand: 22.01.1999

Edwards W.D.

Pathology of myocardial infarction and reperfusion.

In "Acute Myocardial Infarction"

Gersh B.J., Rahimtoola S.H. (Hrsg.), Chapman & Hall, (1996) 16-50

Ennker J.

REACH - Register

(www.ennker.de/aktuelles/reach-register.htm)

Stand: 08.12.2007

Estler C.J., Schmidt H.

Kapitel 6

In „Pharmakologie und Toxikologie“

Schattauer VerlagsGmbH, 2000

Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group.

Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients.

The Lancet 343 (1994) 311-322

Fiebach N.H., Viscoli C.M., Horwitz R.I.

Differences between women and men in survival after myocardial infarction: biology or methodology?

JAMA 263 (1990) 1092-1096

First International Study of Infarct Survival Collaborative Group.

Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1.

The Lancet 2 (1986) 57-66.

French J.K., Williams B.F., Hart H.H., French J.K., Williams B.F., Hart H.H., Wyatt S., Poole J.E., Ingram C., Ellis C.J., Williams M.G., White H.D.

Prospective evaluation of eligibility for thrombolytic therapy in acute myocardial infarction.

BMJ 312 (1996) 1637-1641.

Fülgraff G., Palm D.

Therapie mit Antikoagulanzen, Plättchenfunktionshemmern und Thrombolytika

Lemmer B., Brüche K. (Hrsg.)

In „Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie

Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2004, 12. Auflage

Gibbons, R.J., Miller, T.D., Christian, T.F.

Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with Tc-99m sestamibi.

Circulation 101 (2000) 101-108

Gottlieb S., Harpaz D., Shotan A., Boyko V., Leor J., Cohen M., Mandelzweig L., Mazouz B., Stern S., Behar S., for the Israeli Thrombolytic Survey Group.

Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: a prospective observational community-based study.

Circulation 102 (2000) 2484-2490

Griffin M., Lee H.W., Zhao L., Eghbali-Webb M.

Gender related differences in proliferative response of cardiac fibroblasts to hypoxia: effects of estrogen.

Mol Cell Biochem 215(1-2) (2000) 21-30

Habib G.B., Heibig J., Forman S.A., Brown B.G., Roberts R., Terrin M.L., Bolli R.
Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans Results of phase I
Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators
Circulation 83 (1991) 739–746.

Hannan E.L., Racz M.J., Arani D.T., Ryan T.J., Walford G., McCallister B.D.
Short- and long-term mortality for patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial
infarction.
J Am Coll Cardiol 36 (2000) 1194-1201

Hombach V.
„Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie“
Schattauer VerlagsGmbH, 2001

Initiative Frauenherz (2004)
Emnid-Umfrage
(<http://www.frauenherz.info/symptome-eva-infarkt.asp>)
Stand: 07.09.2007

Institut für Geschlechterforschung in der Medizin, Berlin (GiM)
(http://www.charite.de/gender/deutsch/index_de.htm)
Stand: 12.12.2003

Jovanovic S., Jovanovic A., Shen W.K. and Terzic A.
Low concentrations of 17-beta-estradiol protect single cardiac cells against metabolic stress-
induced Ca²⁺ loading
J Am Coll Cardiol 36 (2000) 948–952.

Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J., Schricke U., Neerve J., Pache J., Martinoff S., Neumann F.-
J., Nekolla S., Blasini R., Seyfarth M., Schwaiger M., Schömig A.
Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in
patients with acute myocardial infarction: a randomized trial (STOPAMI-2)
The Lancet 359 (2002) 920–925.

Kastrati A., Mehilli J., Nekolla S., Bollwein H., Martinoff S., Pache J., Schühlen H., Seyfarth M., Gawaz M., Neumann F.-J., Dirschinger J., Schwaiger M., Schömig A.

A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy (STOPAMI-3)

J Am Coll Cardiol 43 (2004) 734–741.

Keil U. (2005)

Das weltweite WHO-MONICA-Projekt: Ergebnisse und Ausblick

Gesundheitswesen 2005; Sonderheft 1: S. 38-45

(<http://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/gesu/doi/10.1055/s-2005-858240.pdf>)

Stand 25.09.2006

Knoferl M.W., Jarrar D., Schwacha M.G., Angele M.K., Cioffi W.G., Bland K.I., Chaudry I.H.

Severe hypoxemia in the absence of blood loss causes a gender dimorphic immune response

Am J Physiol Cell Physiol 279 (2000) C2004–C2010.

Krakau I.

„Das Herzkatheterbuch – Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken“

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999

Kuhar P., Lunder M., Drevensek G.

The role of gender and sex hormones in ischemic-reperfusion injury in isolated rat hearts.

Eur J Pharmacol 561 (1-3) (2007) 151-159

Kuulasmaa K., Tunstall-Pedoe H., Dobson A., Fortmann S., Sans S., Tolonen H., Evans A., Ferrarion M., Tuomilehto J.

Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across WHO MONICA Project populations.

The Lancet 355 (2000) 675-687

Lüllmann H., Mohr K., Hein L. (Hrsg.)

Kapitel 14 Blut

In „Pharmakologie und Toxikologie“

Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2006, 16. Auflage

Mannting F.

In „Atlas of Myocardial Perusion Spect“

(<http://brighamrad.harvard.edu/education/online/Cardiac/sestamibi.htm>)

Stand: 26.04.1999

Medical Tribune 38 (2005)

Jahrestreffen der European Society of Cardiology:

Vom komplexen Schlag der Frauenherzen

(<http://www.medical-tribune.at/dynasite.cfm?dssid=4170&dsmid=83632&dspaid=662364>)

Stand: 08.12.2007

Mehilli J., Kastrati A., Dirschinger J., Pacher J., Seyfarth M., Blasini R., Hall D., Neumann F-J., Schömig A.

Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention

JAMA 287 (2002) 210–215.

Mehilli J., Kastrati A., Dirschinger J., Bollwein H., Neumann F-J., Schömig A.

Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing Coronary Artery Stenting

Jama 284 (2000) 1799-1805

Merz C.N., Kelsey S.F., Pepine C.J., Reichek N., Reis S.E., Rogers W.J., Sharaf B.L., Sopko G..
The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report.

J Am Coll Cardiol (1999) 33(6):1453-61.

Moses J.W., Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O'Shaughnessy C., Caputo R.P., Kereiakes D.J., Williams D.O., Teirstein P.S., Jaeger J.L., Kuntz R.E.
SIRIUS Investigators.

Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery.

N Engl J Med 349 (2003) 1315–23.

Nakagawa Y., Iwasaki Y., Kimura T., Tamura T., Yokoi H., Hamasaki N., Nosaka H., Nobuyoshi M.
Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction.

Am J Cardiol (1996) 78:980-984

Neumann F.J., Blasini R., Schmitt C., Alt E., Dirschinger J., Gawaz M., Kastrati A., Schömig A.
Effect of glykoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery flow and left ventricular function after
the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction.
Circulation 98 (1998) 2695-2701

O'Connor MK, Gibbons FJ, Juni JE, O'Keefe J Jr, Ali A.
Quantitative myocardial SPECT for infarct sizing: feasibility of a multicenter trial evaluated using a
cardiac phantom
J Nucl Med 36 (1995) 1130-1136

Ottani F., Galvani M., Ferrini D., Sorbello F., Limonetti P., Pantoli D., Rusticali F.
Prodromal angina limits infarct size A role for ischemic preconditioning
Circulation 91 (1995) 291–297

Regitz-Zagrossek V.
Therapeutic implications of the gender specific aspects of cardiovascular disease,
Nature Reviews Drug Discovery/ AOP, published online 21 April 2006; doi:10.1038/nrd2032

Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J.
Nuklearmedizin
In: "Duale Reihe Radiologie"
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2006, 2. Auflage

Rentrop K.P., Cohen M., Blanke H., Phillips R.A.
Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an
angioplasty balloon in human subjects
J Am Coll Cardiol 5 (1985) 587–592.

Rogers W.J., Canto J.G., Lambrew C.T., Tiefenbrunn A.J., Kinkaid B., Shoultz D.A., Frederick
P.D., Every N. for the Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction 1 2 and 3
Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US
from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3.
J Am Coll Cardiol 36 (2000) 2056-2063

Schömig A., Kastrati A., Dirschinger J., Mehilli J., Schricke U., Pache J., Martinoff S., Neumann F.-J., Schwaiger M.

Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction (STOPAMI-1)

N Engl J Med 343 (2000) 385–391.

Schömig A., Ndrepepa G., Mehilli J., Schwaiger M., Schuhlen H., Nekolla S., Pache J., Martinoff S., Bollwein H., Kastrati A.

Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis.

Circulation (2003) 108:1084-1088.

Schömig A., Neumann F.J., Kastrati A., Schühlen H., Blasini R., Hadamitzky M., Walter H., Zitzmann-Roth E.-M., Richardt G., Alt E., Schmitt C., Ulm K.

A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents.

N Engl J Med 334 (1996) 1084-1089

Schunkert H., Kromer E.P.

„Rationelle Diagnostik und Therapie bei koronarer Herzerkrankung“

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1999

Schulz S.-S.

Untersuchungen zum myokardialen Sauerstoffradikal-Stoffwechsel am Tiermodell 30-36 Stunden und 6 Wochen nach Myokardinfarkt unter medikamentöser Therapie mittels Ramipril, Metoprolol und Kombinationstherapie Metoprolol/Ramipril

(<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/schulz-sabine-susan-2005-01-04/HTML/>)

Stand : 11.12.2007

Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P., Belardi J., Sigwart U., Colombo A., Goy J.J., van den Heuvel P., Delcan J., Morel M.-A.

The Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease.

N Engl J Med (1994) 331:489-495

Serruys P.W., Strauss B.H., Beatt K.J., Bertrand M.E., Puel J., Rickards A.F., Meier B., Goy J.J., Vogt P., Kappenberger L.

Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent.

N Engl J Med (1991) 324:13-17

Serruys P.W., Wijns W., van den Brand M., Ribeiro V., Fioretti P., Simoons M.L., Kooijman C.J., Reiber J.H., Hugenholtz P.G.

Is transluminal coronary angioplasty mandatory after successful thrombolysis? Quantitative coronary angiographic study.

Br Heart J (1983) 40:257-265

Statistisches Bundesamt 2006

Gestorbene: Deutschland, Jahr, Todesursachen, Geschlecht

(https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/dWerteabruf_Page;jsessionid=87CBEEE1D446589F0769CDE8D678AB31.tc1)

Stand: 01.03.2008

Stone G.W., Grines C.L., Browne K.F., Marco J., Rothbaum D., O'Keefe J., Hartzler G.O., Overlie P., Donohue B., Chelliah N., Vlietstra R., Puchrowicz-Ochocki S., O'Neill W.W.

Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 75 (1995) 987-992.

Tamis-Holland J.E., Palazzo A., Stebbins A.L., Tamis-Holland J.E., Palazzo A., Stebbins A.L., Slater J.N., Boland J., Ellis S.G., Hochman J.S.; GUSTO II-B Angioplasty Substudy Investigators.

Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty

(GUSTO II-B) Angioplasty Substudy

Am Heart J 147 (2004) 133–139.

The EPISTENT Investigators

Randomised Placebo-Controlled and Balloon-Angioplasty-Controlled Trial to Assess Safety of Coronary Stenting with Use of Platelet Glycoprotein-IIb/IIIa Blockade.

The Lancet 352 (1998) 87-92

The GUSTO Investigators

An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.

N Engl J Med 329 (1993) 673-682

The GUSTO Angiographic Investigators

The effects of tissue plasminogen activator, Streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction.

N Engl J Med 329 (1993) 1615-1622

Theres H. et al. for the BHIR, Germany

Influence of gender on treatment and short-term mortality of patients with acute myocardial infarction in Berlin

Kardiol 93 (2004) 954-963

Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group

The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial

N Engl J Med 312 (1985) 932-936.

Tschörpe R. (2003)

Beschichtete Stents weisen gegenüber Standardstents eine Reihe von Vorteilen auf, so die Ergebnisse der Sirius-Studie. Selbst bei komplexen Koronarläsionen ist unter den Sirolimus-Stents die Restenoserate deutlich geringer und eine Neointima-Hyperplasie tritt wesentlich seltener auf.

Ergebnisse der SIRIUS - Studie

(<http://www.cardiovasc.de/hefte/2003/07/50.htm>)

Stand 15.02.2008

Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mähönen M., Tolonen H., Ruokokoski E., Amouyel P.

Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations.

The Lancet 353 (1999) 1547-1557

Vaccarino V., Krumholz H.M., Berkman L.F., Horwitz R.I.

Sex differences in mortality after myocardial infarction: is there evidence for an increased risk for women?

Circulation 91 (1995) 1861-1871

Vaccarino V., Krumholz H.M., Yarzebski J., Gore J.M., Goldberg R.J.

Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction.

Ann Intern Med 134 (2001) 173-181

Vaccarino V., Parsons L., Every, N. R., Barron H. V., Krumholz H. M.

Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants.

N Engl J Med 341, 217–225 (1999)

Vacek J.L., Rosamond T.L., Kramer P.H., Crouse L.J., Porter C.B., Robuck O.W., White J.L.,
Beauchamp G.D.

Sex-related differences in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction.

Am Heart J 126 (1993) 521-525

Vacek J.L., Handlin L.R., Rosamond T.L., Beauchamp G.

Gender-related differences in reperfusion treatment allocation and outcome for acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 76 (1995) 226-229

von der Lohe E.

„Koronare Herzkrankheit bei Frauen, Prävention-Diagnostik-Therapie“

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2002

Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A., Grines C.L., Zijlstra F., Garcia E., Grinfeld L., Gibbons R.J.,
Ribeiro E.E., DeWood M.A., Ribichini F.

Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review

JAMA 278 (1997) 2093-2098

Winkler H.

Ticlopidin und Clopidogrel

(<http://www2.i-med.ac.at/pharmakologie/info/info13-3.html>)

Stand: 15.02.2008

Wilbert-Lampen U., Leistner D., Greven S., Pohl T., Sper S., Völker C., Gütthlin D., Plasse A., Knez A., Küchenhoff H., Steinbeck G.

Cardiovascular Events during World Cup Soccer

N Engl J Med 358 (2008) 475 – 483

Zhao X., Eghbali-Webb M.

Gender-related differences in basal and hypoxia-induced activation of signal transduction pathways controlling cell cycle progression and apoptosis, in cardiac fibroblasts

Endocrine 18 (2002) 137–145.

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Umfrageergebnis des Emnid-Instituts: Sterbefälle durch Herzinfarkt
Quelle: www.frauenherz.info/emnid-umfrage.asp
- Abbildung 2 Umfrageergebnis zu: Anzeichen eines Herzinfarkts
Quelle: www.frauenherz.info/emnid-umfrage.asp
- Abbildung 3 Studiendesign und Zeitplan des Zentrums MONICA Augsburg [Keil 2005]
- Abbildung 4 Altersadaptierte Hazard-Ratio für das Ereignis Tot während des ersten Jahres nach dem Eingriff
- Abbildung 5 Plaqueentstehung
Quelle: http://www.hgz-ccv.ch/Kardiologie/patienteninformation_k.html#Anchor-59110
- Abbildung 6 Einflüsse auf die Plaqueruptur (Quelle:Tübinger Curriculum Herz und Gefäße,S. 41)
- Abbildung 7 Randomisierungsschema der Studie
- Abbildung 8 Ablauf der Studie
- Abbildung 9 Übersicht der Therapieanwendungen in den Studien STOPAMI 1 und 2
- Abbildung 10 Übersicht der Therapieanwendungen in der STOPAMI 3 - Studie
- Abbildung 11 Myocardial Salvage und Salvage Index
- Abbildung 12 Studienpopulation
- Abbildung 13 Median (25te, 75te Perzentile) des Salvage Index' bezüglich des Geschlechts
- Abbildung 14 Salvage Index bei vorausgegangenen Angina pectoris Beschwerden (p=0,08)

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Gender differences in the epidemiology of CV syndromes (Quelle: Therapeutic implications -Studie)
Tabelle 2	Kontraindikationen der Thrombolysetherapie
Tabelle 3	Diagnosekriterien
Tabelle 4	KILLIP - Klassifikation
Tabelle 5	TIMI – Klassifikation
Tabelle 6	Parameter für die Regressionsanalyse
Tabelle 7	Ausgewählte klinische Patientencharakteristika im Vergleich Frauen und Männer
Tabelle 8	Demographische Daten, kardiovaskuläres Risikoprofil, Infarktcharakteristika
Tabelle 9	Angiographische und prozedurale Charakteristiken der Patienten
Tabelle 10	Szintigraphische Daten
Tabelle 11	Reinfarkt, Apoplex, Mortalität

10. Danksagung

Ich bedanke mich für die freundliche Bereitstellung des Themas meiner Dissertation bei Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig, Direktor der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar und des Deutschen Herzzentrums der Technischen Universität München.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati möchte ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sehr herzlich bedanken.

Meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Julinda Mehilli möchte ich mich für die fachliche Unterstützung, für die Korrektur dieser Arbeit und für ihre Geduld sehr herzlich bedanken.

Ein weiteres Dankeschön möchte ich Frau Holle und Frau Hösl als Mitarbeiterinnen der Stentgruppe für die optimale Unterstützung bei der Datenerstellung und den Follow - up Untersuchungen, widmen.

Dem Pflegepersonal und den Ärztinnen und Ärzten im Herzkatheterlabor und auf den Stationen danke ich für die freundliche Zusammenarbeit während der klinischen Arbeit für die Studie.

Meinem Freund und meiner Familie mit Partnern danke ich für die liebevolle und ermutigende Unterstützung beim Anfertigen dieser Arbeit und der Zeit meines Medizinstudiums.