

Aus dem Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister (B₂HIR e.V.)

DISSERTATION

**Charakterisierung der Sterblichkeit am Herzinfarkt außerhalb
und innerhalb des Krankenhauses in Berlin in der Zeit vom
01.07.2014 bis 30.06.2015 -
eine Analyse anhand von Leichenschauscheinen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annette Loewe
aus Berlin

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in „Maier B, Loewe A, Larscheid P, Behrens S, Bruch L, Busse R, Schaefer H, Schoeller R, Schühlen H, Theres H, Stockburger M. Herzinfarktsterblichkeit innerhalb und außerhalb der Kliniken in Berlin [Out-of-Hospital and in-Hospital Death from Myocardial Infarction in Berlin]. Gesundheitswesen. 2020 Jun 18. German. doi: 10.1055/a-1152-4662. Epub ahead of print. PMID: 32557445“.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungen	6
Abstrakt	8
1 Einleitung	11
1.1 Definition, Pathogenese und Folgen des Myokardinfarktes	11
1.1.1 Definition, klinische Einteilung und Behandlungsstrategie	11
1.1.2 Atherosklerose	13
1.1.3 Risikofaktoren.....	16
1.1.4 Funktionelle Folgen des überlebten Myokardinfarktes.....	17
1.1.5 Ursachen der Mortalität bei Myokardinfarkt	18
1.2 Inzidenz und Mortalität der koronaren Herzerkrankung	21
1.2.1 Weltweite Epidemiologie.....	21
1.2.2 Epidemiologie in Europa	22
1.2.3 Epidemiologie in Deutschland	22
1.3 Sterblichkeit bei Myokardinfarkt.....	25
1.3.1 Kurzfristige versus langfristige Sterblichkeit	25
1.3.2 Sterblichkeit außerhalb und innerhalb des Krankenhauses	25
1.4 Plötzlicher Herztod: Definition und Ursachen	27
1.5 Geschlechterspezifische Aspekte der Infarktmortalität	28
1.6 Todesursachenstatistik Berlin	29
1.7 Zentralarchiv für Leichenschauschein in Berlin	31
1.8 Berlin-Brandenburger Herzinfarkt Register	32
1.9 Ziel der Arbeit.....	33
2 Methodik	33
2.1 Datenakquisition und Datenschutz.....	33
2.2 Erhobene Variablen.....	35
2.3 Statistische Auswertung	37
3 Ergebnisse	37
3.1 Anzahl eingeschlossener Fälle und demographischer Basisvariablen	37

3.2	Weitere Variablen.....	39
3.2.1	Todesart.....	39
3.2.2	Obduktion und Diagnosevalidität.....	39
3.2.3	Sterbeortangabe.....	40
3.2.4	Variabilität nach Sterbemonat und Quartal.....	40
3.2.5	Variabilität nach Sterbeuhrzeit.....	41
3.3	Vergleich von außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten.....	43
3.3.1	Übersicht.....	43
3.3.2	Altersunterschiede zwischen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Infarktpatienten.....	45
3.3.3	Sterbeort außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbener Herzinfarktpatienten nach Altersklassen.....	48
3.3.4	Unterschiede in den Sterbemonaten zwischen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten.....	49
3.3.5	Unterschiede in der Sterbeuhrzeit zwischen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten.....	51
4	Diskussion.....	52
5	Limitationen der Arbeit.....	67
6	Schlussfolgerung.....	68
7	Literatur.....	70
	Eidesstattliche Erklärung.....	86
	Anteilerklärung.....	87
	Lebenslauf.....	88
	Publikationsliste.....	90
	Danksagung.....	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Top 10 Todesursachen weltweit 2016.....	21
Abbildung 2:	Rückgang der Sterblichkeit am Herzinfarkt (I21-I25) in Deutschland von 1998-2016 (Todesursachenstatistik).....	23
Abbildung 3:	Bevölkerungspyramide des Bundeslandes Berlin im Jahr 2018	24
Abbildung 4:	Herzinfarktverstorbene nach Sterbeort in der Modellregion Augsburg 1985-1987 vs. 2010-2012	26
Abbildung 5:	Am Herzinfarkt Verstorbene nach Altersgruppen in %	38
Abbildung 6:	Am Herzinfarkt Verstorbene nach Geschlecht über die Altersgruppen in %.....	39
Abbildung 7:	Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbemonat in absoluten Zahlen	41
Abbildung 8:	Verteilung aller am Herzinfarkt Verstorbenen nach Jahreszeit in %	41
Abbildung 9:	Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbeuhrzeit in %	42
Abbildung 10:	Mittleres Alter der am Herzinfarkt Verstorbenen nach Sterbeort und Geschlecht in Jahren.....	45
Abbildung 11:	Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbeort und Altersklassen in %	46
Abbildung 12:	Am Herzinfarkt verstorbene Männer nach Sterbeort und Altersklassen in %.....	47
Abbildung 13:	Am Herzinfarkt verstorbene Frauen nach Sterbeort und Altersklassen in %.....	47
Abbildung 14:	Sterbeort der Infarktpatienten je Altersklasse	48
Abbildung 15:	Sterbeort der Infarktpatienten je Altersklasse differenziert nach Männern und Frauen	49
Abbildung 16:	Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbeort und Sterbemonat in absoluten Zahlen.....	50
Abbildung 17:	Am Herzinfarkt Verstorbene <= 65 Jahre nach Sterbeort und Sterbequartal in %	50
Abbildung 18:	Am Herzinfarkt Verstorbene > 65 Jahre nach Sterbeort und Sterbequartal in %	51
Abbildung 19:	Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbeort und Sterbeuhrzeit in %	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vergleichende Darstellung von im Krankenhaus und prästationär an Herzinfarkt Verstorbenen.....	44
------------	--	----

Abkürzungen

ACS	Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
AED	Automatischer externer Defibrillator
AHA	American Heart Association (Amerikanische Herzgesellschaft)
ApoA1	Apolipoprotein A1
ApoB	Apolipoprotein B
AV	Atrioventrikulär
BestG	Bestattungsgesetz
B ₂ HIR	Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister
CK	Creatinkinase
DTB	Door-to-ballon time (Tür-bis-Ballon-Zeit)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
GDB	Gesundheitsbericht des Bundes
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events (Globale Registrierung akuter koronarer Ereignisse)
ICD	Implantable Cardioverter-Defibrillator (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
ICD-10	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	Low density Lipoprotein
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (Myokardinfarkt ohne Koronarobstruktion)
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (Überwachung von Trends und Determinanten bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
NO	Nitric Oxid (Stickstoffmonoxid)
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt)

OCT	Optical Coherence Tomography (optische Kohärenztomographie)
OHCA	Out-of hospital cardiac arrest (außerklinischer Herzstillstand)
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
PHT	Plötzlicher Herztod
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
tPA	Tissue Plasminogen Activator (Gewebe Plasminogen Aktivator)
VF	Ventricular Fibrillation (Kammerflimmern)
VT	Ventricular Tachycardia (Kammertachykardie)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfL	Zentralregister für Leichenschauscheine

Abstrakt

Die Verbreitung der perkutanen Koronarangioplastie zur Reperfusionstherapie sowie verbesserte begleitende medikamentöse Therapien haben in den letzten zwanzig Jahren weltweit zu einer deutlichen Reduktion der Sterblichkeit am akuten Myokardinfarkt geführt. Die Sterblichkeit der im Krankenhaus Verstorbenen, ist absolut und relativ gesehen gesunken. Im Gegensatz dazu haben verstärkte Anstrengungen in der Primärprävention und der Einsatz von AEDs den relativen Anteil der außerklinischen Sterblichkeit nicht in gleichem Maße beeinflussen können.

Für Berlin existierten bislang keine detaillierten Daten zur Mortalität des akuten Myokardinfarktes. Ziel dieser Studie war es, die an akutem Myokardinfarkt Verstorbenen hinsichtlich des Versterbeortes detailliert zu charakterisieren.

Auf Basis aller Sterbeurkunden von 07/2014 bis 06/2015 aus dem Zentralarchiv für Leichenschauscheine wurden diejenigen, die in Berlin an einem Myokardinfarkt verstarben, über ICD-Code (I21, I22, I23) oder Stichwortsuche ("Myokardinfarkt", "Infarkt", "Herzinfarkt", "NSTEMI", "STEMI", "Myokard") identifiziert. Für die so identifizierten Myokardinfarkt-Todesfälle wurden die wesentlichen Parameter Todesort, Alter, Geschlecht und Todeszeitpunkt anhand der Angaben in den Totenscheinen erhoben.

Insgesamt wurden im Analysezeitraum 1.094 Myokardinfarkt-Todesfälle identifiziert. Davon starben 712 (66%) außerklinisch und 364 (34%) stationär. Die außerklinisch Verstorbenen waren signifikant jünger als die im Krankenhaus Verstorbenen ($74,3 \pm 13,5$ vs. $77,4 \pm 12,3$ Jahre; $p < 0,001$). Das Überwiegen der außerklinischen Sterblichkeit war in allen Altersgruppen zu beobachten, war aber in den Altersgruppen < 65 Jahre stärker ausgeprägt. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung (weiblich out-of-hospital 39,0% vs. in-hospital 40,4%; $p = 0,671$), obwohl in der Gesamtkohorte weibliche Verstorbene im Durchschnitt älter waren als männliche ($80,7 \pm 13$ vs. $71,7 \pm 13$ y). Die Verteilung des jahreszeitlich bedingten Todeszeitpunktes out-of-hospital vs. in-hospital war unterschiedlich. Im Sommer starben absolut gesehen weniger Patienten als im Frühjahr, Herbst und Winter. Gleichzeitig kehrte sich aber in den Monaten Juli - Oktober das Verhältnis zwischen Out-of-Hospital- und In-Hospital-Mortalität um.

Hinsichtlich des Sterbeortes bestätigt diese Studie die Ergebnisse aus anderen Studien, wie z.B. dem MONICA-Register in der Pilotregion Augsburg. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass vor allem jüngere Myokardinfarkt-Todesfälle im außerklinischen Setting auftreten, unabhängig vom Geschlecht. Aus den Ergebnissen dieser Studie wird die Notwendigkeit weiterer intensiver Bemühungen um eine verbesserte Primärprävention, Symptomerkennung und Notfallversorgung von Herzinfarktpatienten abgeleitet, um die relativ hohe außerklinische Sterblichkeit des Herzinfarktes in Berlin zu reduzieren. Die Ergebnisse der Datenanalyse zeigen weiterhin, dass eine strukturierte Erfassung der Todesursachen sowie deren systematische Analyse wertvolle Hinweise für die Ausrichtung präventiver Maßnahmen liefern würde.

English Abstract

Distribution of percutaneous coronary angioplasty for reperfusion therapy, as well as improved drug therapies, have led to significant reduction in acute myocardial infarction mortality worldwide over the past twenty years. In-hospital mortality has declined in absolute and relative terms. In contrast, increased efforts in primary prevention and the use of AEDs have not been able to influence the relative proportion of out-of-hospital mortality to the same extent.

Detailed data on mortality from acute myocardial infarction did not previously exist for Berlin. The aim of this study was to characterize in detail acute myocardial infarction deaths with regard to the place of death.

On the basis of all death certificates from 07/2014 to 06/2015 from the "Zentralarchiv für Leichenschauischeine", myocardial infarction deaths in Berlin were identified by ICD code (I21, I22, I23) or keyword search ("myocardial infarction," "infarction," "myocardial infarction," "NSTEMI," "STEMI," "myocardium"). For cases identified in this way, the essential parameters place of death, age, sex, and time of death were collected from the information in the death certificates.

A total of 1.094 myocardial infarction deaths were identified during the analysis period.

Of these, 712 (66%) died out-of-hospital and 364 (34%) in-hospital. Out-of-hospital death were significantly younger than those who died in hospital (74.3 ± 13.5 vs. 77.4 ± 12.3

years; $p < 0.001$). Predominance of out-of-hospital mortality was seen in all age groups but was more pronounced in the < 65 years age groups. There were no significant differences in gender distribution (female out-of-hospital 39.0% vs. in-hospital 40.4%; $p = 0.671$), although in the overall cohort female decedents were on average older than males (80.7 ± 13 vs. 71.7 ± 13 y). The distribution of seasonal time of death out-of-hospital vs in-hospital was different. In absolute terms fewer patients died in summer than in spring, fall, and winter. Ratio between out-of-hospital and in-hospital mortality reversed in July-October.

Regarding the place of death, this study confirms the results from other studies, such as the MONICA registry. Furthermore, it was shown that mainly younger myocardial infarction deaths occur in the out-of-hospital setting, regardless of gender. From the results of this study, the need for further intensive efforts to improve primary prevention, symptom recognition and emergency care of myocardial infarction patients is inferred to reduce the relatively high out-of-hospital mortality of myocardial infarction in Berlin. The results further show that a structured recording of the causes of death as well as their systematic analysis would provide valuable information for the focus of preventive measures.

1 Einleitung

1.1 Definition, Pathogenese und Folgen des Myokardinfarktes

1.1.1 Definition, klinische Einteilung und Behandlungsstrategie

Nach der vierten internationalen universellen Definition des Myokardinfarkts sind entscheidende klinische Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt der Nachweis einer myokardialen Schädigung mit Untergang von Herzmuskelgewebe (Nekrose) gemessen an einer signifikanten Erhöhung des kardialen Biomarkers Troponin in Kombination mit dem klinischen Nachweis einer akuten myokardialen Ischämie (Symptome einer myokardialen Ischämie, neue EKG-Veränderungen, Entwicklung pathologischer Q-Zacken im Elektrokardiogramm (EKG) oder bildgebende Verfahren mit Nachweis eines Funktionsverlustes des Myokards oder Identifikation eines Koronarthrombus in Angiographie oder Autopsie). Nach dieser Definition wird der Myokardinfarkt in die Typen 1-5 eingeteilt. Für diese Einteilung spielen pathophysiologische, klinische sowie prognostische Aspekte vor dem Hintergrund unterschiedlicher therapeutischer Strategien eine Rolle. Als Typ 1 wird dabei der durch eine koronare Herzerkrankung verursachte akute Koronararterienverschluss definiert [1].

Prognostisch relevant bei der Versorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt sind die zeitnahe valide Diagnosestellung und die schnellstmögliche Einleitung der Reperfusionstherapie mit Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes, um den Verlust an vitalem Myokardgewebe möglichst gering zu halten. In den letzten Jahrzehnten sind hierzu unterschiedliche Reperusionsstrategien zur Anwendung gekommen, wobei die primäre perkutane Koronarangioplastie der thrombolytischen Therapie signifikant überlegen ist in Bezug auf Frühmortalität, Todesfälle, nicht tödliche Reinfarkte und Schlaganfälle sowie den kombinierten Endpunkt Tod, nicht tödliche Reinfarkte und Schlaganfall [2].

Anhand von EKG und kardialen Labormarkern wird das akute Koronarsyndrom in drei verschiedene Entitäten unterteilt. Diese Unterteilung hat bedeutsame Implikationen für die Behandlungsstrategie und die Prognose der von einem akuten Koronarsyndrom betroffenen Patienten. Man unterscheidet den ST-Strecken-Hebungsinfarkt (ST segment elevation myocardial infarction: STEMI), Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (Non

ST segment elevation myocardial infarction: NSTEMI) und instabile Angina pectoris. Frühere Klassifikationen unterschieden nach Transmuralität einer Infarzierung und anhand der Ausbildung von Q-Zacken („Q Pardee“) im EKG. Da diese Infarkteinteilungen nur ex posteriori nach Ablauf der akuten Phase anwendbar sind, können sie aber nicht akut handlungsanleitend sein und haben daher an Bedeutung verloren. Aus größeren Registern wird für die Gesamtheit akuter Koronarsyndrome eine Verteilung von ca. 40% STEMI, 40% NSTEMI und 20% instabile Angina pectoris berichtet [3].

Die aktuellen europäischen Leitlinien sehen für die Zeit zwischen Klinikaufnahme und katheterinterventioneller Rekanalisation der verschlossenen Koronararterie in der Behandlung des akuten STEMI eine Zeitspanne von weniger als 60 Minuten in Kliniken mit Herzkatheterbereitschaft vor [4]. Beim Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) entscheidet die mit Hilfe validierter Scores antizipierte Höhe des zu erwartenden Risikos über das erforderliche Zeitfenster für die koronare Revaskularisation [5].

Im Laufe der Jahre wurden eine Reihe von Prognosemodellen zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos entwickelt. Am besten validiert und etabliert im klinischen Alltag ist aktuell der GRACE-Score. Dieser ging aus dem 2001 begonnenen GRACE-Projekt hervor, das zum Ziel hatte, längerfristig die Behandlungsqualität von ACS-Patienten zu verbessern. In der multinationalen, prospektiven Beobachtungsstudie wurden demographische und klinische Charakteristika von Patienten mit ACS, sowie deren Behandlung und Outcome verglichen [6]. Der daraus entwickelte GRACE-Score (GRACE 1.0) wird aus acht Variablen (Alter, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck, Kreatinin, Herzinsuffizienzsymptome nach Killip Klassifikation, ST-Strecken-Abweichungen (Hebungen oder Senkungen) im EKG, erhöhter Troponin-Wert sowie Herzstillstand bei Aufnahme) berechnet, die sich als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität nach einem ACS herausgestellt haben [6, 7, 8]. Dieser klinische Score liefert im Vergleich mit anderen etablierten Scores die beste Risikostratifizierung sowohl in Bezug auf die Krankenhausmortalität als auch die Mortalität nach 6 Monaten [9, 10, 11, 12]. Seit 2014 steht nun die Weiterentwicklung des Scores (GRACE 2.0) zur Verfügung, der zusätzlich auch eine Berechnung des Mortalitätsrisikos sowie des Risikos für einen Myokardinfarkt ein Jahr und drei Jahre nach Krankenhausentlassung durchführt [13]. Der GRACE-Score wird in den europäischen Leitlinien zur Behandlung des Nicht-

ST-Streckenhebungsinfarktes empfohlen [5]. Im klinischen Alltag kann dieser Score webbasiert genutzt werden (<http://gracescore.org>).

Neben zahlreichen Erkenntnissen über die Charakteristika von ACS-Patienten, Unterschiede in Qualität, Verfügbarkeit und Outcome von Behandlungen hat das GRACE-Projekt außerdem bestehende Diskrepanzen zwischen Leitlinien und tatsächlicher klinischer Praxis deutlich gemacht. Daneben konnte aber auch gezeigt werden, dass durch den Einsatz von evidenzbasierten Therapien die Mortalität des ACS gesenkt werden kann [14].

Wird nun bei einem NSTEMI ein hohes Risiko abgeschätzt, sollte eine perkutane Koronarintervention innerhalb von 120 min durchgeführt werden, bei intermediärem Risiko innerhalb von 24 h und bei niedrigem Risiko innerhalb von 72 h. Dabei sind entscheidende klinische Kriterien für ein hohes Risiko mit sofortiger invasiver Therapiestrategie (innerhalb von 120 min) hämodynamische Instabilität, wiederkehrender Brustschmerz, lebensbedrohliche Arrhythmien oder Herzstillstand, akute Herzinsuffizienz, mechanische Komplikationen oder dynamische ST-Streckenveränderungen [5].

1.1.2 Atherosklerose

Mehr als 80% aller akuten Myokardinfarkte entstehen auf dem Boden atherosklerotischer Koronargefäßveränderungen mit konsekutivem, thrombotischem Verschluss dieses Gefäßes nach Plaqueruptur oder Plaqueerosion [15].

Pathophysiologische Grundlage der Atherosklerose ist ein chronischer Entzündungsprozess der arteriellen Gefäßwand [16,17].

Nach der initial angenommenen „Response-to-injury“-Theorie stellt die Atherosklerose eine „Antwort“ auf eine Läsion in der Intima der arteriellen Gefäßwand dar [18]. Diese Läsionen werden auf der Basis bestimmter, identifizierter Risikofaktoren hervorgerufen und gehen mit Schädigung der Endothelzellen, LDL-Cholesterin-Akkumulation und nachfolgender chronischer Entzündungsreaktion der Gefäßwand einher. In den geschädigten Gefäßabschnitt eingewanderte Entzündungszellen (Makrophagen und T-Lymphozyten) führen über Entzündungsmediatoren (hydrolytische Enzyme, Cytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren) zu Umbauprozessen und möglicher Destruktion

(Nekrose) der Gefäßwand. Initiale Veränderungen sind bereits im jugendlichen Alter als s.g. „fatty streaks“ zu erkennen. Nekroseprozesse unterhalten die lokale Entzündungsreaktion in der s.g. Plaque und vermitteln die Einwanderung und Proliferation von Myofibroblasten der Media, die durch Transformation zu Fibrozyten die s.g. atheromatöse Kappe bilden. Freigesetztes Calcium fällt im vorangeschrittenen Stadium der Arteriosklerose aus und führt zu starren, kalzifizierten Plaques. Im Verlauf des Atheroskleroseprozesses können nebeneinander Plaques unterschiedlicher Morphologie und Stabilität entstehen. Dabei sind stabilere intermediäre Läsionen von komplizierten Läsionen zu unterscheiden. Letztere sind durch nekrotische Areale innerhalb der Plaque charakterisiert, die zur Instabilität der Läsion durch Ausdünnung der s.g. fibrösen Kappe führen können [16].

Im Gegensatz zur Verletzungshypothese wird bei dem aktuell favorisierten Konzept der endothelialen Dysfunktion die Verminderung der Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) als Initiator des Atheroskleroseprozesses gesehen, in dessen Folge der gefäßprotektive Effekt von NO aufgehoben wird. NO-vermittelte Effekte sind Vasodilatation, Hemmung der Leukozytenadhäsion und Hemmung der Thrombozytenaggregation. Als Folge dieser endothelialen Dysfunktion migrieren Leukozyten in die Gefäßläsion, Makrophagen akkumulieren in der Gefäßwand, und es resultiert eine Initiierung und Steigerung der inflammatorischen Prozesse.

Nach AHA-Klassifikation werden atherosklerotische Läsionen nach histologischen Kriterien in der zeitlichen Abfolge ihrer Progression mit römischen Ziffern bezeichnet [19].

Ein protrahierter ausgeprägter Entzündungsprozess im Rahmen vorhandener Risikofaktoren kann, in einigen Fällen noch begünstigt durch Blutdruckspitzen mit konsekutiv gesteigert auf die Gefäßwand wirkenden Scherkräften, ein Einreißen der bereits ausgedünnten fibrösen Kappe begünstigen. Diesen Vorgang nennt man Plaqueruptur. Dabei kommt es konsekutiv zur Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten und infolgedessen zum thrombotischem Gefäßverschluß (Atherothrombose). Das Risiko für eine Plaqueruptur mit nachfolgender Atherothrombose wird durch die Plaquezusammensetzung und Vulnerabilität und nicht das Ausmaß bereits vorhandener Stenosen bestimmt [20]. Neben einer offenen Ruptur der fibrösen Kappe kann es auch zu einer Erosion dieser Deckschicht mit nachfolgender Atherothrombose der Koronararterie kommen. Entscheidende Kriterien für einen vulnerablen Plaque sind

nach Davies ein großer Lipidkern von mind. 50% des gesamten Plaquevolumens, eine hohe Makrophagendichte, eine geringe Dichte an glatten Muskelzellen in der Kappe, ein hoher Gehalt an Tissue-Faktor sowie eine dünne Plaque-Kappe, in der die Kollagenstruktur desorganisiert ist [21].

Das pathophysiologische Verständnis des akuten Koronarsyndrom hat sich in den letzten Jahrzehnten erweitert, von der Plaqueruptur als alleinige Ursache zu den neuen Definitionen von Plaque-Erosion oder kalzifizierten Knötchen, von der Vorstellung eines überlagernden Thrombus mit notwendigerweise letaler Konsequenz zum Konzept der geheilten Plaques und Thromben, die zur Plaque-Progression beitragen [22].

Plaqueruptur stellt häufiger die Ursache einer Koronarthrombose bei Männern (80%) als bei Frauen (60%) dar und ist besonders selten bei prämenopausalen Frauen [23].

Nach OCT-Studien beträgt die Inzidenz von Plaqueruptur, -erosion und kalzifizierten Knötchen als Auslöser eines ACS 44%, 31% und 8% [24].

Koronaratherosklerose beginnt frühzeitig, bereits in Kindheit und Adoleszenz [25]. Eine Autopsie-Studie in Olmstedt County konnte aufzeigen, dass 83% junger Erwachsener (medianes Alter 36 Jahre), die eines nichtnatürlichen Todes starben, bereits koronare Atherosklerose und 8% bereits eine stenosierende KHK aufwiesen [26].

Neben dem thrombotischen Verschluss auf dem Boden arteriosklerotischer Gefäßveränderungen spielen bei der Entstehung von Myokardinfarkten seltenere Ursachen wie Koronarspasmen, Koronarembolien und Thrombosen in nicht-arteriosklerotisch veränderten Koronargefäßen eine Rolle [15].

Zunehmendes Wissen um arterielles Remodeling hat den Fokus von der angiographisch erkennbaren Stenose auf die Biologie der nicht-stenotischen Plaque gelenkt. Zwar wird die Ischämie durch die Revaskularisierung kritischer Stenosen effektiv therapiert, die größte Gefahr akuter Koronarsyndrome geht jedoch von Plaques aus, die möglicherweise keine kritischen Stenosen verursachen. Insofern sollte das Konzept der "Interventionellen Kardiologie" neben der mechanischen Revaskularisierung ein aggressives Management modifizierbarer Risikofaktoren zur Plaquestabilisierung und damit Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beinhalten [27].

1.1.3 Risikofaktoren

Die Atherosklerose ist als eine Systemerkrankung zu verstehen, deren Entstehung und Progress multifaktoriell ist und durch bestimmte Risikofaktoren im zeitlichen und klinischen Verlauf beeinflusst wird [28]. Das zugrundeliegende Risikofaktorenmodell ist in seinem Ursprung auf die Framingham-Studie zurückzuführen. In dieser wurden seit 1948 prospektiv bevölkerungsbezogen zahlreiche Faktoren identifiziert, die die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung begünstigen [29].

Damit führte die Framingham-Studie als eine in Massachusetts, USA, durchgeführte, epidemiologische Kohortenstudie in der Mitte des 20. Jahrhunderts zu einem Paradigmenwechsel von der Behandlung bereits Erkrankter hin zu primärpräventiven Strategien [30].

Zu Beginn der Jahrtausendwende wurde in der INTERHEART-Studie, einer in 52 Ländern durchgeführten standardisierten Fall-Kontroll-Studie mit über 30.000 Teilnehmern, die Auswirkung von neun Risikofaktoren: Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht als Waist/Hip Ratio, ernährungsspezifische Faktoren, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, ApoB/ApoA1- Ratio und psychosoziale Faktoren auf die Entstehung eines Myokardinfarktes untersucht. Dabei zeigten sich insbesondere eine erhöhte ApoB/ApoA1-Ratio, Rauchen, psychosoziale Faktoren und Diabetes mellitus als starke Risikofaktoren für einen Myokardinfarkt. Dagegen wirken sich ernährungsspezifische Faktoren wie regelmäßiger Obst- und Gemüsekonsum und regelmäßige körperliche Aktivität und auch ein regelmäßiger geringer Alkoholkonsum risikomindernd aus. Zusammengenommen erklären diese neun Risikofaktoren 90% des populationsbezogenen Risikos bei Männern und 94% bei Frauen [31].

Der europäischen EUROASPIREIII- Studie zufolge, die 8.966 Patienten mit koronarer Herzerkrankung in 22 europäischen Ländern in den Jahren 2006-2007 6 Monate nach Koronarereignis untersuchte, ist die Kontrolle der Risikofaktoren unter sekundärpräventiven Gesichtspunkten in Europa noch nicht optimal. Siebzehn Prozent der Patienten führten ihren Nikotinkonsum fort und 35% waren übergewichtig, 53% mit abdomineller Fettleibigkeit. Bei 56% der Befragten lagen die Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg ($\geq 130/80$ bei Patienten mit Diabetes mellitus). Bei 51% lag das

Gesamtcholesterin weiterhin $\geq 4,5$ mmol/l und 25% waren anamnestisch Diabetiker, davon nur 10% mit Nüchternblutglukose unter 6,1 mmol/l und 35% HbA1c unter 6,5%.

Bezüglich der Einnahme kardioprotektiver Medikamente fanden sich anteilmäßig antithrombozytäre Medikation bei 91%; Betablocker bei 80%; Angiotensin-converting-Enzym Inhibitoren/Angiotensin-Rezeptor Blocker bei 71%; Calcium-Kanal Blocker bei 25% und Statine bei 78% [32].

Demnach sind auch die sekundärpräventiven Möglichkeiten zur Verhinderung von Rezidiv-Ereignissen oder Tod nach akutem Koronarsyndrom derzeit bei weitem noch nicht optimal genutzt.

1.1.4 Funktionelle Folgen des überlebten Myokardinfarktes

Bereits 60 Sekunden nach Beginn der Ischämie kommt es durch die auftretende Sauerstoffminderversorgung im korrespondierenden Myokardareal zu Dysfunktion in der Herzmuskelzelle mit Einschränkung der myokardialen Kontraktilität. Ein irreversibler Funktionsverlust beginnt 20-40 Minuten nach komplettem Gefäßverschluss, und nach ca. 2-3 Stunden kommt es zu einer Nekrose der Myozyten. Unbehandelt führt dies im weiteren Verlauf über das Stadium einer Nekrose durch fibrosierende Umbauprozesse zur Ausbildung eines myokardialen Narbenareals.

Sind mehr als 50% der Ventrikelwand von subendokardialer zu epikardialer Oberfläche betroffen, bezeichnet man das Schädigungsmuster als transmuralen Infarkt. Meist finden sich dann auch typische EKG-Veränderungen in Form pathologischer Q-Zacken („Q Pardée, Dauer ≥ 30 ms, Tiefe $\geq \frac{1}{4}$ der korrespondierenden R-Zacke). Die Dauer des Vernarbungsprozesses ist abhängig von der Infarktgröße und kann zwischen 4-6 Wochen bei kleineren Infarkten und 2-3 Monaten bei größeren Infarkten benötigen [15]. Funktionell werden zwei Schädigungszonen unterschieden: die zentrale Infarktzone mit „no-flow“ or „very-low-flow“ und die umgebende Rand-Zone, in der durch kollaterale Gefäßversorgung noch eine Minimaldurchblutung aufrechterhalten werden kann. Somit stellt der kollaterale Koronarfluss eine wesentliche Determinante für die Infarktgröße dar [33].

1.1.5 Ursachen der Mortalität bei Myokardinfarkt

Während die Langzeitprognose nach akutem Myokardinfarkt überwiegend vom Auftreten einer Herzinsuffizienz bestimmt wird, spielen für die Frühmortalität, definiert als Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage, Herzrhythmusereignisse, kardiogener Schock und akute Herzinsuffizienz die entscheidende Rolle. Dabei ist die Inzidenz mechanischer Komplikationen in der Ära der perkutanen Koronarintervention auf unter 1% gesunken [34].

Eine linksventrikuläre Dysfunktion kann sowohl im akuten als auch protrahierten Infarktstadium auftreten. Sie kann transient im Sinne einer passageren Kontraktilitätsstörung („myocardial stunning“) nachweisbar sein oder langfristig persistieren, abhängig von der Dauer der auslösenden Ischämie und dem Ausmaß an Reperfusion. Eine Verbesserung der ventrikulären Funktion tritt in der Regel nach erfolgreicher myokardialer Reperfusion auf. Diese teilweise oder komplette Restitution kann aber Wochen in Anspruch nehmen [4].

Weniger als 5% aller STEMI-Patienten entwickeln ein ungünstiges Remodeling mit Ausbildung eines Aneurysmas der linksventrikulären Wand und nachfolgender Herzinsuffizienz [4]. Die Entstehung eines Ventrikelthrombus endokardial angrenzend an das infarzierte Muskelareal ist insbesondere bei Vorderwandinfarkt eine häufige Komplikation, die durch verminderte Blutflussgeschwindigkeit im Aneurysma begünstigt wird, aber auch ohne die Ausbildung eines Aneurysmas auftreten kann [35, 36, 37, 38].

Eine subakut oder akut auftretende schwere sekundäre Mitralklappeninsuffizienz durch Papillarmuskeldysfunktion, „leaflet tethering“ oder Klappenringdilatation im Rahmen eines LV- Remodelings bei Hinterwandinfarkt tritt heutzutage mit einer Häufigkeit von 0,3-3% auf [39] und ist ebenfalls mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet [40, 34]. Ein Papillarmuskelabriss im Rahmen eines inferioren oder posterolateralen Herzinfarktes führt als weitere mechanische Infarktkomplikation zur akuten schweren und kaum tolerierten Mitralinsuffizienz mit retrograder Volumenbelastung des kleinen Kreislaufes und Lungenödem. Diese Situation zeichnet sich klinisch ebenfalls durch eine schnelle hämodynamische Verschlechterung aus. Die Inzidenz des Papillarmuskelabrisses konnte durch die Verbreitung der perkutanen Koronarintervention von 1-3% auf 0,3% gesenkt werden, dennoch bleibt die spontane wie auch die postoperative Mortalität hoch

[41, 34]. Der akute Papillarmuskelabriss ist für 5% aller Infarktodesfälle verantwortlich [34].

50% aller Hinterwandinfarkte sind mit einer rechtsventrikulären Beteiligung verbunden [42]. Dabei besteht die Gefahr von Hypotension und Rechtsherzinsuffizienz. Ein kardiales low-output-Syndrom und ein kardiogener Schock sind typische Folgen der rechtsventrikulären Infarzierung, insbesondere bei zeitgleichem Volumenmangel. Die rechtsventrikuläre Beteiligung ist auch häufiger mit ventrikulären Arrhythmien, AV-Blockierungen und mechanischen Komplikationen assoziiert [43].

Die häufigste Komplikation im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes ist jedoch die Linksherzinsuffizienz [44, 45]. Sie kann sich als pulmonale Stauung, asymptomatische oder symptomatische Hypotension, Low-out-put-Syndrom bis hin zum kardiogenen Schock manifestieren. Das Vollbild eines kardiogenen Schocks tritt bei 6,9-7,2% aller STEMI-Patienten und 2,5-3,4% aller NSTEMI-Patienten auf und ist mit einer hohen Krankenhaussterblichkeit um 50% verbunden [46, 47].

Herzrhythmusstörungen in der frühen Postinfarktphase sind häufig (innerhalb von 48h) und von erheblicher prognostischer Bedeutung [48]. Hier sind sowohl supraventrikuläre als auch ventrikuläre Arrhythmien zu nennen. In der Gruppe der supraventrikulären Arrhythmien tritt am häufigsten Vorhofflimmern auf, mit einer Häufigkeit von bis zu 21% aller STEMI-Patienten. Periiinfarzielles Vorhofflimmern führt sowohl zu einer erhöhten Krankenhaus- als auch Langzeit-Mortalität [49, 50].

Als „elektrischer Unfall“ infolge elektrischer Instabilität insbesondere in Randgebieten von myokardialer Nekrose tritt Kammerflimmern im Sinne einer schweren und außerhalb des Krankenhauses meist tödlichen Komplikation zu einem frühen Zeitpunkt des Infarktgeschehens auf. Diese Rhythmusstörung ist daher maßgeblich verantwortlich für Sterbefälle außerhalb des Krankenhauses. Der Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb des Krankenhauses („out-of-hospital cardiac arrest: OHCA“) ist mit einer schlechten Überlebensrate von lediglich 10% verbunden [51].

Über die Jahre ist die Inzidenz von Kammerflimmern in der Frühphase des Myokardinfarktes durch verbesserte therapeutische Strategien zurückgegangen. Dennoch wird die Häufigkeit von Kammerflattern/-flimmern mit 6-8% angegeben [52].

Kammerflimmern in der Frühphase eines akuten Koronarsyndroms ist mit bis zu 5-fach erhöhter Krankenhaussterblichkeit verbunden [53]. Aktuelle Daten legen zudem ein nach frühem Kammerflimmern noch länger anhaltend erhöhtes Risiko im Verlauf und eine erhöhte 30-Tage-Mortalität nahe bei allerdings nicht erhöhtem Langzeit-Risiko [54].

Kammerflimmern in der Spätphase eines Myokardinfarktes (>48h nach Infarktbeginn), das nicht durch erneute Ischämien getriggert ist, ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Betroffene Patienten werden heutzutage leitliniengemäß mit einer sekundärprophylaktischen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator-Therapie (ICD) versorgt.

Risikopatienten mit hochgradig eingeschränkter, systolischer linksventrikulärer Funktion sollten 6-12 Wochen nach Infarkt erneut bezüglich einer primärprophylaktischen ICD-Indikation evaluiert werden, da einerseits große Narbenareale und eine chronisch eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfraction $\leq 30\%$ mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert sind, der mit einem ICD (implantierten Kardioverter-Defibrillator) begegnet werden kann, andererseits aber innerhalb der ersten 40 Tage nach Myokardinfarkt dieser Schutz im Vergleich zur optimalen medikamentösen Therapie nicht nachweisbar war [55].

Die Herzwandruptur der linken freien Ventrikelwand ist eine seltene subakute Komplikation (< 1 %) des Herzinfarktes. Höheres Alter, fehlende Reperfusion oder späte Thrombolysetherapie sind prädisponierende Faktoren hierfür. Die Inzidenz von Ventrikelrupturen der freien Wand ist in den letzten Dekaden ebenfalls rückläufig, sie enden jedoch auch mit chirurgischer Intervention weiterhin meist letal [56, 57]. Daten aus dem GRACE-Register ergaben eine Inzidenz von 0,2 % mit einer 80% Krankenhausmortalität [58]. Die Ruptur der freien Ventrikelwand ist für 15% aller Infarktodesfälle verantwortlich [34].

Daneben kann sowohl bei Vorderwandinfarkt als auch Hinterwandinfarkt ein Ventrikelseptumdefekt entstehen. Die Inzidenz ist durch Verbreitung der perkutanen Koronarintervention von 1-3% auf 0,3% gesunken [34]. Auch diese Komplikation tritt meist ein bis mehrere Tage nach einem nicht reperfundierten Koronarverschluss auf. Der dabei resultierende, meist hämodynamisch relevante Links-Rechts-Shunt führt konsekutiv zu einer schnellen klinischen Verschlechterung unter dem Bild einer schweren

Rechtsherzinsuffizienz. Die Sterblichkeit ist ohne operative oder interventionelle Therapie hoch, und auch unter Therapie bleibt die Prognose sehr ernst [4]. Der postinfarzielle Ventrikelseptumdefekt ist für 5% aller Infarktodesfälle verantwortlich [34].

Als inflammatorische perikardiale Komplikationen kommen frühe oder späte Perikarditis (Dressler Syndrom) und der Perikarderguss, mit möglicher, wenn auch seltener hämodynamischer Beeinträchtigung vor [59, 60].

1.2 Inzidenz und Mortalität der koronaren Herzerkrankung

1.2.1 Weltweite Epidemiologie

Nach wie vor führt die koronare Herzerkrankung die WHO-Liste der Todesursachen weltweit an. Danach verstarben im Jahr 2016 9,4 Millionen Menschen global an den Folgen der koronaren Herzerkrankung. Dies entspricht 16,6 % aller Sterbefälle oder 126,4 Verstorbenen/ 100.000 Einwohner. 52,5 % waren Männer etwas häufiger betroffen, 47,5 % waren Frauen.

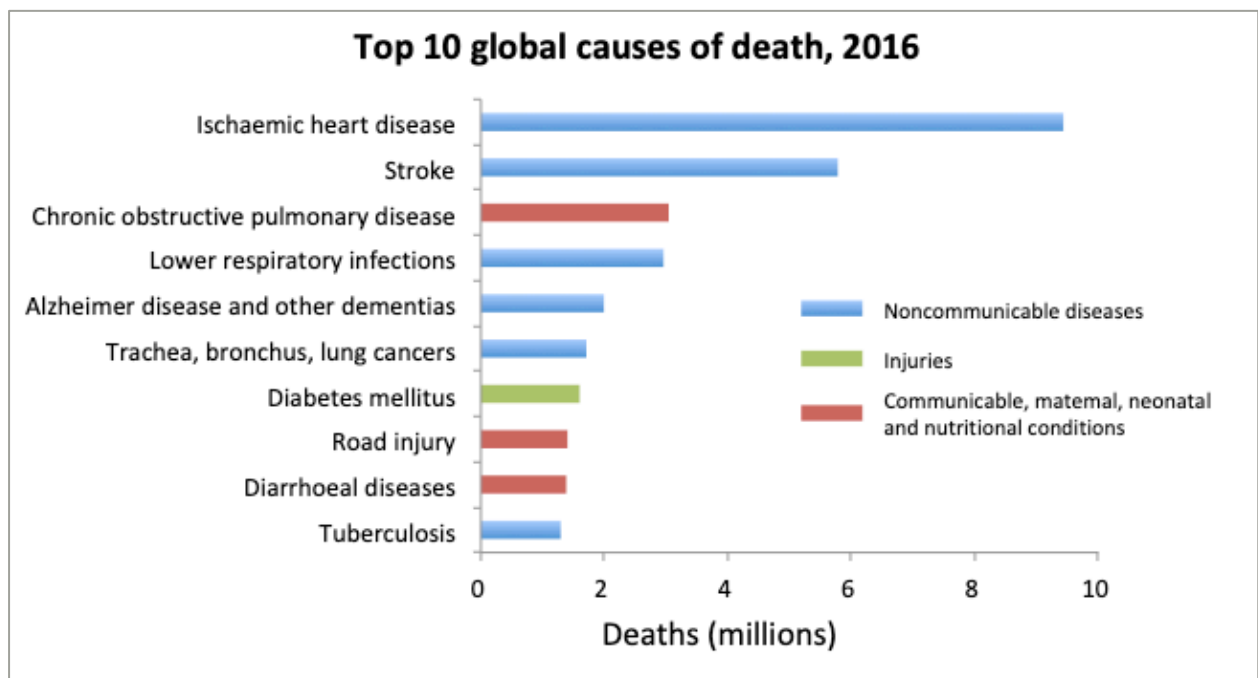


Abbildung 1: Top 10 Todesursachen weltweit 2016 [61]

Insgesamt wird eine deutliche relative und absolute Zunahme der Mortalität an koronarer Herzkrankheit über die letzten 16 Jahre weltweit verzeichnet. Im Jahre 2000 verstarben weltweit 7,03 Millionen Menschen an koronarer Herzkrankheit, dies entsprach noch 13,4 % aller Sterbefälle oder 114,5 Todesfälle/ 100.000 Einwohner, also einer im Vergleich zu 2016 deutlich niedrigeren Häufigkeit. Beachtet werden muss im Kontext der vorliegenden Arbeit, dass die am akuten Myokardinfarkt Verstorbenen lediglich eine Teilgruppe aller an der koronaren Herzerkrankung Verstorbenen darstellen.

In Ländern mit niedrigem Pro-Kopf- Einkommen ist der Anteil kardiovaskulär bedingter Todesfälle deutlich geringer. Dennoch zählen kardiovaskuläre Ereignisse auch dort mittlerweile zur häufigsten Sterbeursache [62].

1.2.2 Epidemiologie in Europa

In Europa war die koronare Herzerkrankung im Jahr 2014 für mehr als 1,6 Millionen Todesfälle verantwortlich. Dabei waren die Todesraten geographisch unterschiedlich verteilt. In Zentral- und Osteuropa lagen diese höher als in Nord-, Süd- oder Westeuropa [63]. Von 1985-2009 ist die absolute Zahl an kardiovaskulären Erkrankungen in Europa gestiegen, dies jedoch bei insgesamt abnehmender Mortalität [64].

1.2.3 Epidemiologie in Deutschland

Nach der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes lag in Deutschland die Sterblichkeit durch die koronare Herzerkrankung (ICD 10 Diagnosen I25 und I21) im Jahr 2016 bei 122.274 Fällen insgesamt. Von den an koronarer Herzerkrankung Verstorbenen waren 66.789 (54,6%) Männer und 55.485 (45,4%) Frauen.

Auf den akuten Myokardinfarkt (I21), mit dem sich die vorliegende Arbeit befasst, entfielen im Jahr 2016 allein 48.669 Todesfälle in Deutschland, entsprechend 5,34% aller Sterbefälle [65]. Im Jahr 2015 wurden noch 125.223 Todesfälle aufgrund von koronarer Herzerkrankung registriert, darunter 49.210 Todesfälle mit akutem Myokardinfarkt.

In Deutschland zeigt sich eine über die letzten Jahrzehnte rückläufige, jedoch zuletzt in etwa konstante Mortalität am Herzinfarkt [66] (Abbildung 2). Dies kann einerseits mit einer veränderten und verbesserten Versorgungssituation assoziiert werden. Andererseits sind aber auch demographische Aspekte zu bedenken und hierbei insbesondere die geringere

Geburtenzahl in den Jahren nach dem Zweiten Weltkrieg (1945 bis 1950) und die zuletzt konsekutiv etwas geringere Zahl von Personen im besonders durch inzidente Herzinfarkte und hierdurch verursachte Sterblichkeit betroffenen Alter (Abbildung 3). Mit dem Eintreten der geburtenstarken Jahrgänge 1955 bis 1969 in das durch Herzinfarktsterblichkeit gefährdete Alter kann sich trotz verbesserter Versorgung in den kommenden Jahren die in absoluten Zahlen ausgedrückte Herzinfarktsterblichkeit weiter erhöhen.

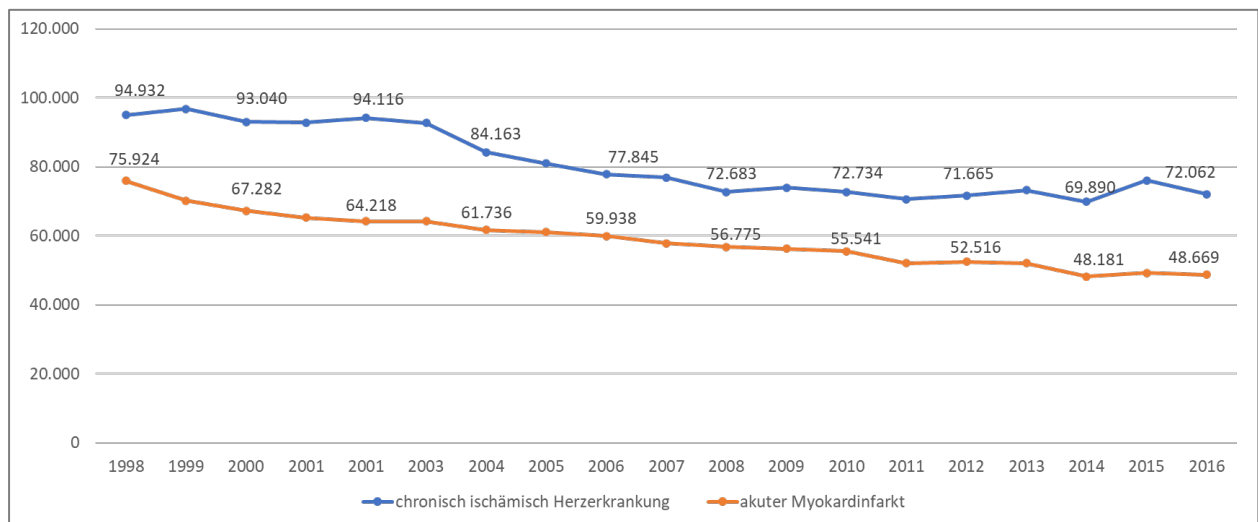


Abbildung 2: Rückgang der Sterblichkeit am Herzinfarkt (I21-I25) in Deutschland von 1998-2016 (Todesursachenstatistik) [67]

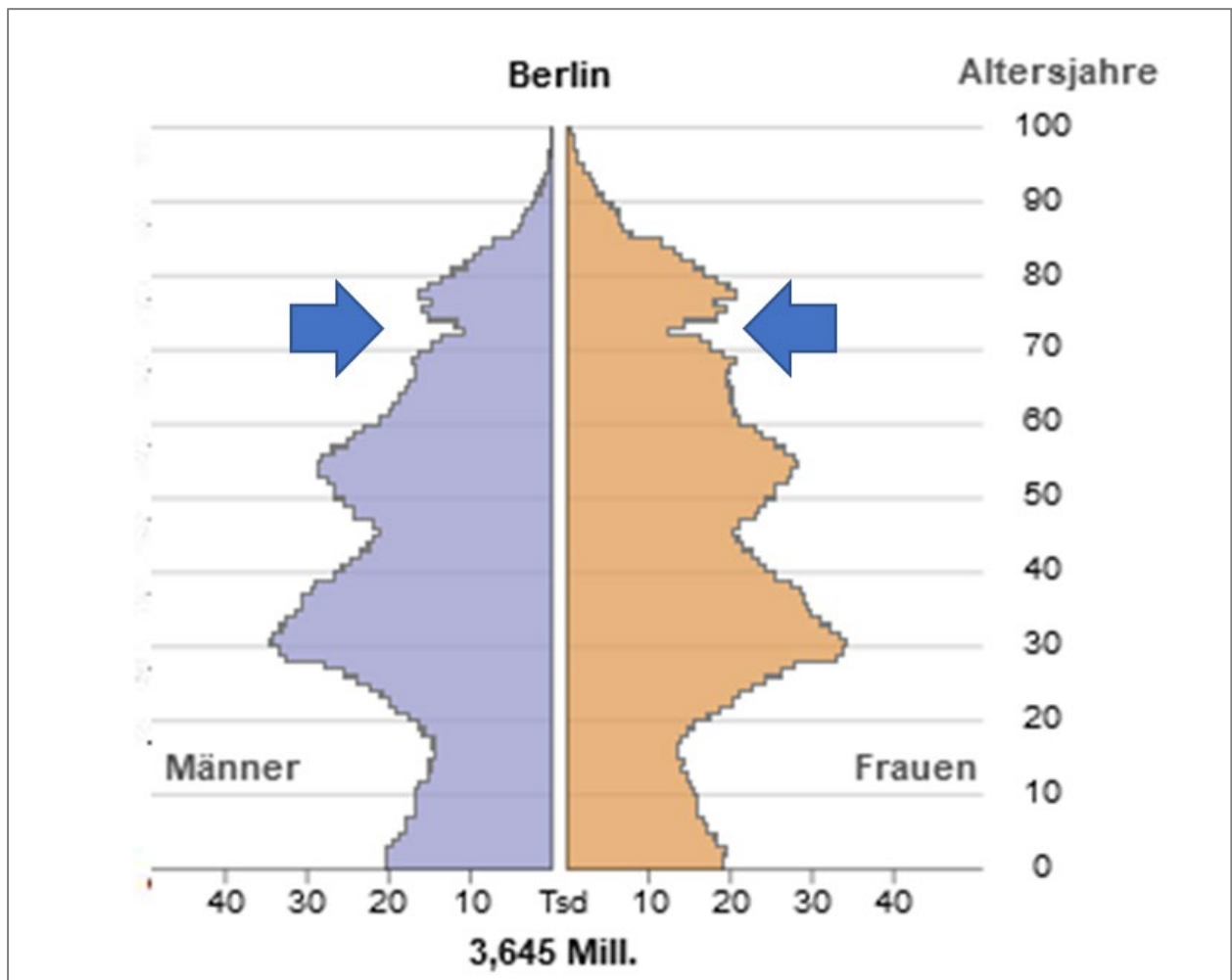


Abbildung 3: Bevölkerungspyramide des Bundeslandes Berlin im Jahr 2018 [68]. Die blauen Pfeile markieren den durch den Geburtenrückgang nach dem Zweiten Weltkrieg verursachten Einschnitt in der Altersverteilung der Bevölkerung.

Nach der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes wird für 2016 die Häufigkeit des akuten Myokardinfarktes (tödlich und nicht-tödlich) sowie der koronaren Sterbefälle in Deutschland für beide Geschlechter in der standardisierten Altersgruppe der 35-Jährigen bis unter 75-Jährigen mit 346,25 auf 100.000 Einwohner angegeben. Berlin liegt mit 304,31 auf 100.000 Einwohner unter dem Bundesdurchschnitt [66].

Im Rahmen des seit Mitte der 80er Jahre weltweit durchgeführten MONICA-Projekts wurde aus der Studienkohorte in der Modellregion Augsburg ein Herzinfarktregister etabliert. Dieses Herzinfarktregister liefert seit 1991 Morbiditäts-, Mortalitäts- und Letalitätsdaten. Danach lag die altersstandardisierte Sterberate (Alter 25 bis 74 Jahre) im Jahr 2016 für Männer bei 109/100.000 Einwohner und für Frauen bei 38/100.000 Einwohner. In der Altersgruppe der 25- bis 84-Jährigen liegt die alterststandardisierte

Sterberate erwartungsgemäß höher bei 259/100.000 Einwohner bei Männern und 137/100.000 Einwohner bei Frauen [66].

1.3 Sterblichkeit bei Myokardinfarkt

1.3.1 Kurzfristige versus langfristige Sterblichkeit

Unterschieden werden kurzfristige und langfristige Sterblichkeit am Myokardinfarkt. Dabei wird die kurzfristige Sterblichkeit je Datenquelle geringfügig unterschiedlich definiert. Im Rahmen des weltweit durchgeführten MONICA-Projekts in der Modellregion Augsburg mit dem etablierten Herzinfarktregister wird hierunter die 28-Tage-Letalität verstanden. Hierbei werden tödliche Herzinfarkte inklusive der plötzlichen Herztodesfälle in Prozent aller Fälle (tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte inklusive der plötzlichen Herztodesfälle) angegeben. Die Letalität wird unterteilt in die Phase vor Erreichen einer Klinik (Prähospitalphase), dem ersten Tag im Krankenhaus und dem 2. bis 28. Tag nach Krankenhausaufnahme [66]. Als langfristige Sterblichkeit werden je nach Literatur Zeiträume von 1 Jahr bis 5 Jahre bezeichnet. Für die Frühmortalität spielen Herzrhythmusereignisse, kardiogener Schock und die akute Herzinsuffizienz die entscheidende Rolle, demgegenüber wird die Langzeit-Prognose überwiegend vom Auftreten und Ausmaß einer Herzinsuffizienz bestimmt.

1.3.2 Sterblichkeit außerhalb und innerhalb des Krankenhauses

Bezüglich der kurzfristigen Letalität werden außerhalb und innerhalb des Krankenhauses Verstorbene zusammengefasst. Dies ist vor dem Hintergrund der Optimierung von Versorgungsstrukturen wenig sinnvoll. Auffallend ist, dass die Sterblichkeit außerhalb des Krankenhauses im Vergleich zur Sterblichkeit innerhalb des Krankenhauses über die Jahre nicht in gleichem Maße abgenommen hat. Die Sterblichkeit des akuten Myokardinfarktes außerhalb des Krankenhauses ist mit 30-50% weiterhin konstant hoch. Dem gegenüber konnte die Krankenhausletalität beim akuten Myokardinfarkt durch verbesserte interventionelle Therapie, verbessertes Patientenmonitoring und moderne Arzneimitteltherapie von 25-30% in den 60er Jahren auf aktuell 5-10% in randomisierten Studien und 10-20 % in Registerdaten bei unselektionierten Patienten gesenkt werden [69, 70].

Nach eigenen Berechnungen anhand der Daten aus dem MONICA/KORA-Register (Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zum Anteil außerhalb des Krankenhauses an Herzinfarkt Verstorbenen an allen am Herzinfarkt Verstorbenen im zeitlichen Vergleich für die Gruppe der 25- bis 74-jährigen Patienten und Krankenhausstatistik) zeigt sich bei absoluter Abnahme der Verstorbenen im Zeitverlauf ebenfalls eine Zunahme des relativen Anteils der außerhalb der Klinik Verstorbenen von 59,3% in 1985-87 auf 68,2% in 2010-2012 [67] (Abbildung 4).

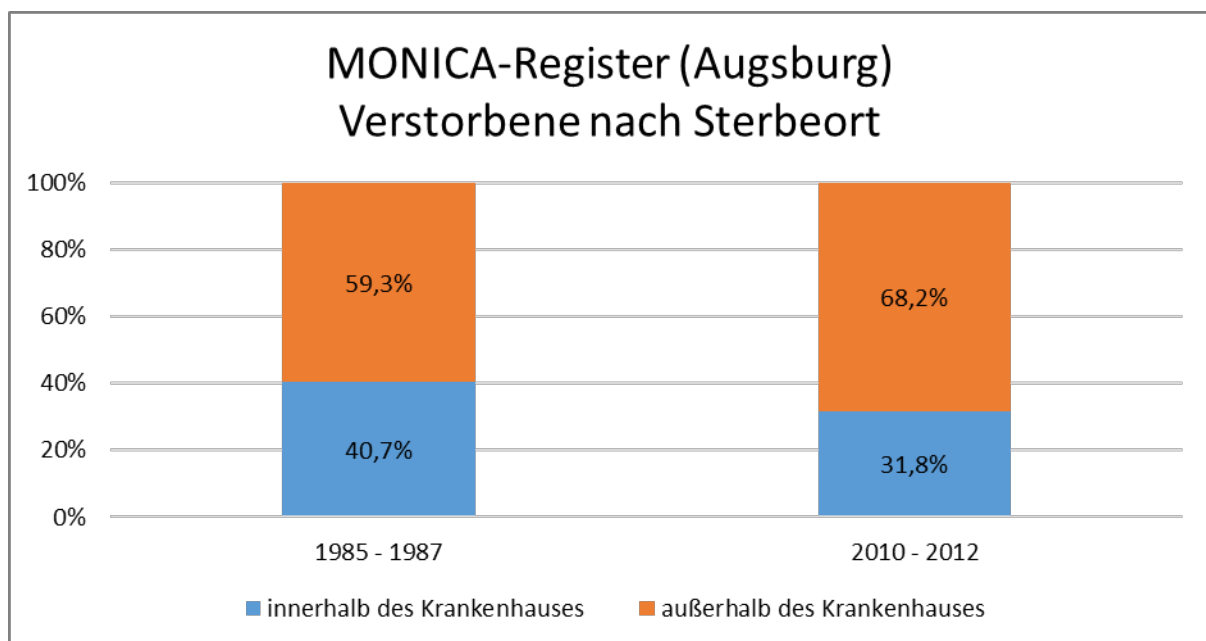


Abbildung 4: Herzinfarktverstorbene nach Sterbeort in der Modellregion Augsburg 1985-1987 vs. 2010-2012 [67]. Anzahl Verstorbener kumuliert für die Jahre 1985-1987 und die Jahre 2010-2012.

Nach Daten des Augsburger Herzinfarktregisters konnte zudem ein deutlicher Rückgang der Häufigkeit von Krankenhausbehandlung wegen Herzinfarkt in der Gruppe der 25- bis 74-jährigen zwischen den Erhebungszeiträumen 1991-1993 und 2001-2003 verzeichnet werden (Männer von 477 auf 389/100.000 Einwohner = -28%, Frauen von 164 auf 125/100.000 Einwohner = -24%). Die Mortalität an Herzinfarkt nahm im Vergleich dazu noch stärker ab (Männer von 281 auf 162/100.000 Einwohner = -42% und Frauen von 104 auf 52/100.000 Einwohner = -50%). Dieser Rückgang ist fast ausschließlich durch eine geringere Sterblichkeit am ersten Postinfarkttag aufgrund verbesserter, kurzfristig einsetzbarer Therapien bedingt. Die Mortalitätsrate vom 2. bis 28. Krankenhaustag sank dagegen bei den Männern nur von 24 auf 20 und bei den Frauen von 8 auf 7 Todesfälle

je 100.000 Einwohner. In Summe erhöhte sich dennoch der Prozentsatz an 28-Tage-Überlebenden bei Männern von 41 auf 58% und bei Frauen von 37 auf ebenfalls 58% [71].

Auch schwedische Registerdaten zeigen, dass der relative Anteil an außerhalb des Krankenhauses Verstorbener zunimmt bei gleichzeitiger Abnahme der absoluten Herzinfarktsterblichkeit. Dies ist auf einen stärkeren Rückgang der Sterblichkeit innerhalb des Krankenhauses zurückzuführen. Während 1991-1994 noch 71% aller am Herzinfarkt Verstorbenen außerhalb des Krankenhauses verstarben, waren es danach im Zeitraum von 2003-2006 bereits 79% [72]. Nach dem SWEDEHEART Register ist auch die 1-Jahres-Mortalität des akuten Myokardinfarktes durch Implementierung neuer Behandlungsmethoden in den Jahren 1995 bis 2009 von 25 auf 15% gesunken, erreicht jedoch aktuell ein Plateau [73].

Eine amerikanische Kohortenstudie aus Olmsted County (Minnesota, USA) zeigte für die Jahre 1995-2012 ebenfalls eine Abnahme der Infarkt-Mortalität mit einem durchschnittlichen jährlichen Prozentsatz von -3,3% [74].

1.4 Plötzlicher Herztod: Definition und Ursachen

Unter einem plötzlichen Herztod (PHT) wird nach WHO-Definition ein natürlicher Tod aus kardialer Ursache innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn verstanden [55]. Die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung liegt mit 0,2%/Jahr niedrig, erhöht sich jedoch in Abhängigkeit vom Vorhandensein kardiologischer Grunderkrankungen. Mit einem deutlich erhöhten Risiko sind das Vorhandensein einer komplexen koronaren Herzerkrankung, ein vorangegangenes koronares Ereignis, eine systolische Herzinsuffizienz mit hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion (LV-EF unter 30%), ein überlebter prähospitaler Herzstillstand sowie das Auftreten von Kammerflimmern oder Kammertachykardien (VT/VF) in der Postinfarktphase verbunden [75]. Insofern stellt die Gruppe der Patienten mit koronarer Herzerkrankung und akutem Myokardinfarkt die größte Untergruppe innerhalb der Patientengruppe mit plötzlichem Herztod dar.

Entgegen der Annahme, dass es sich fast ausschließlich um Patienten mit Kammerflimmern handelt, konnte anhand von Auswertungen von Patienten mit

plötzlichem Herztod, die ein Langzeit-EKG trugen, gezeigt werden, dass 84% der Patienten im Rahmen von ventrikulären Herzrhythmusstörungen verstarben. Bei 16 % der Patienten lag eine bradykarde Herzrhythmusstörung ursächlich vor. In der Gruppe der ventrikulären Herzrhythmusstörungen dominierte Kammerflimmern, häufig sekundär auf der Basis einer ventrikulären Tachykardie, gefolgt von primärem Kammerflimmern oder Torsade-de-pointes-Tachykardie. Bei den bradykarden Herzrhythmusstörungen zeigte sich häufiger ein Sinusarrest als AV-Blockierungen [76]. Es ist wahrscheinlich, dass Bradykardien bei plötzlichem Herztod häufig auch die Konsequenz von anhaltender Hypoxie sind und in einen hypoxisch-azidotischen Herzstillstand münden.

Während genetisch determinierte strukturelle Herzerkrankungen (wie die hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie) und primär elektrische Herzerkrankungen insbesondere bei jüngeren Patienten (<35 J.) in der Genese des plötzlichen Herztodes die dominierende Rolle spielen, ist bei den über 35-Jährigen, insbesondere bei Männern, der Herzinfarkt als Manifestation der koronaren Herzerkrankung die Hauptursache (70–80% der Fälle) des plötzlichen Herztodes [75, 77, 78]. Somit ist zwar die plötzliche Sterblichkeit bei über 35-Jährigen nicht deckungsgleich mit der Herzinfarktsterblichkeit, aber die vorhandenen Daten zum plötzlichen Herztod enthalten wesentliche Information zur prästationären Sterblichkeit bei akutem Myokardinfarkt in dieser Altersgruppe.

1.5 Geschlechterspezifische Aspekte der Infarktmortalität

Insgesamt sinkt die Infarktmortalität in Deutschland bei beiden Geschlechtern seit dem Jahre 2000 signifikant. Hinsichtlich der Auswirkungen von Risikofaktoren, Pathophysiologie, klinischer Präsentation, Behandlung und Prognose sind geschlechterspezifische Unterschiede gut untersucht. Diese Unterschiede bestehen beispielsweise in einem verzögerten Therapiebeginn sowie einer erhöhten Blutungs- und Komplikationsrate bei Frauen. Frauen erhalten zudem seltener eine leitliniengemäße Behandlung, was mit schlechterem Outcome, höherer Rehospitalisierungsrate und einer größeren Anzahl von Reinfarkten assoziiert ist [79, 80, 81]. Die erhöhte Mortalität von Frauen durch kardiovaskuläre Erkrankungen ist seit den 1980er Jahren bekannt. In eine frühe Analyse von Daten des Berliner Herzinfarktregisters wurden zwischen 1999-2002 Daten von 5.133 stationär behandelten Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen (3.330 Männer, 1.803 Frauen). Die Gesamtmortalität während des

Krankenhausaufenthaltes betrug in dieser Analyse bei den Männern 8,4% wohingegen die Mortalität bei den Frauen bei 18,6% lag [82].

Aufgrund hormoneller Schutzfaktoren und dem damit verbundenen späteren Auftreten bestimmter Risikofaktoren entwickelt sich die ischämische Herzerkrankung bei Frauen im Durchschnitt 7-10 Jahre später als bei Männern. Diese Altersverschiebung könnte zum Teil als Erklärung für eine weniger aggressive therapeutische Strategie dienen. Allerdings wurde in den letzten Jahren ein Anstieg der ischämischen Herzerkrankung und des akuten Koronarsyndroms insbesondere bei jüngeren Frauen beobachtet [83, 84].

1.6 Todesursachenstatistik Berlin

Die jährlich zur Verfügung stehende amtliche Todesursachenstatistik Berlin ist eine der wichtigsten Datenquellen zur epidemiologischen Beforschung von Krankheits- und Todesursachen. Die Todesursachenstatistik stellt zudem die am weitesten zurückreichende medizinische Statistik dar und existiert in Deutschland seit über 100 Jahren [85]. Demgegenüber stehen in Deutschland Morbiditätsdaten nur eingeschränkt zur Verfügung [86].

Wie das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ausführt, werden in Deutschland die Todesursachen aller mit Wohnsitz in Deutschland Verstorbenen in den statistischen Landesämtern erfasst und anschließend im Ergebnis als Summe der einzelnen Landesergebnisse in der Todesursachenstatistik des Bundes und der Länder zusammengefasst [87]. Die statistischen Landesämter erfassen die Todesursachen anhand der Leichenschauscheine. Form und Aufbau der Leichenschauscheine sind in Deutschland nicht vereinheitlicht, sondern unterliegen der Zuständigkeit der Bundesländer. Sie bestehen aus einem nichtvertraulichen und einem vertraulichen Teil. Der nichtvertrauliche Teil wird den Angehörigen zur Vorlage beim Standesamt übergeben. Der vertrauliche Teil wird an die statistischen Landesämter weitergeleitet. Die Durchführung der Leichenschau und das Ausfüllen der Leichenschauscheine sind auf Länderebene geregelt.

Ein einheitliches ausführliches Verzeichnis der Todesursachen wurde ab 1905 verwendet. 1932 erfolgte die Umstellung der Verschlüsselung der Todesursachen in der amtlichen Todesursachenstatistik auf die internationale Systematik der Krankheiten und

Todesursachen (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems- ICD), seit dem 01. Januar 1998 auf Basis der 10. Revision der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) [85]. Damit erfolgte die notwendige Anpassung an den aktuellen medizinischen Kenntnisstand. Darüber hinaus ermöglichte die ICD-10 eine wesentlich differenziertere Klassifikation für die Verschlüsselung der Todesursachen. Eine Folge des Übergangs von der ICD-9 auf die ICD-10 war allerdings, dass longitudinale Vergleiche aktueller Daten mit Resultaten der Todesursachenstatistik vor 1998 deutlich erschwert oder ganz unmöglich sind. Mit der 10. Revision der ICD wurden auch die Regeln zur statistischen Auswertung der Daten modifiziert.

Die Aufbereitung der (ICD-10) Diagnosen in der Todesursachenstatistik erfolgt nach den Regeln der WHO monokausal. Im Leichenschauchein wird eine vermutete oder beobachtete Kausalkette der todesursächlichen Erkrankungen mit bis zu 3 Diagnosen eingetragen. Diese enthält ein eventuelles Grundleiden, ein mittelbares den Tod bedingendes Leiden und in der ersten Zeile die unmittelbare Todesursache. Dagegen verwendet die Todesursachenstatistik für die Kodierung nur eine Diagnose und dokumentiert die Todesursachen so monokausal. Dies bedingt eine gewisse Unsicherheit in der Beurteilung der genauen Todesursachen, da bei der manuellen Kodierung Kenntnisstand und Erfahrung des Anwenders das Ergebnis mitbedingen [88, 89].

Um solche individuell abhängige Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der Todesursachenstatistik möglichst gering zu halten, wurde in internationaler Kooperation ein elektronisches System (IRIS) zur Erfassung und Verarbeitung der Informationen von Leichenschauceinen geschaffen. Prinzipielles Ziel dieses Systems ist die Sicherstellung einer einheitlichen Kodierung der Todesursachen zur Ermöglichung internationaler Vergleiche [90].

Das monokausale Dokumentationsverfahren spiegelt angesichts hoch prävalenter Multimorbidität und hierdurch komplex bedingter Todesfälle nicht in jedem Fall das Geschehen vollständig. Die Ableitung der Gesundheitsindikatoren beinhaltet hierdurch eine gewisse Unsicherheit. Umso wichtiger sind unter diesem Aspekt eine hohe Reliabilität und Validität der Daten der Todesursachenstatistik [91]. Dass die Interpretation der Daten problematisch sein kann, ergibt sich zu Beispiel aus dem Basisbericht der Gesundheitsberichterstattung für Berlin aus dem Jahr 2009, in dem

berichtet wird, dass ein systematischer Kodierfehler zu einer nicht zuverlässigen Darstellung der Herzinfarktsterblichkeit von 1998 bis 2007 in Berlin geführt hat [92].

1.7 Zentralarchiv für Leichenschauscheine in Berlin

Bestattung, Leichenschau und der Leichenschauschein sind in Berlin durch das Bestattungsgesetz (BestG) und die zugehörige Durchführungsverordnung (DVO-BestG) geregelt. Diese Verordnung wurde zuletzt am 01.10.2014 modifiziert [93, 94, 95]. Die letzte Änderung regelte die Einführung des Zentralarchives für Leichenschauschein (ZfL) als neue Organisationsstruktur. Zugleich wurde ein neuer Leichenschauschein eingeführt. Das ZfL hat die Aufgabe, die Leichenschauscheine auf Vollständigkeit zu überprüfen und erforderlichenfalls die Scheine zur Ergänzung an den dokumentierenden Arzt zurück zu übermitteln [96]. Sämtliche Berliner Leichenschauscheine werden durch das ZfL zusammengeführt und archiviert. Anonymisiert erfolgt eine Weiterleitung an das Amt für Statistik Berlin-Brandenburg. Die Daten des ZfL sind also die Basis für statistische Auswertungen und sind eine wichtige und nutzbare Quelle für wissenschaftliche Analysen. Wissenschaftliche Auswertungen aus den ZfL-Daten sind allerdings dadurch erschwert, dass dem ZfL die elektronische Archivierung und Bearbeitung der Information aus den Leichenschauscheinen nicht gestattet ist. Wissenschaftliche Auswertungen der ZfL-Daten wie auch die vorliegende Arbeit müssen daher auf manuelle Durchsicht und Erfassung der Leichenschauscheine basieren.

Nach der Vorgabe der Durchführungsverordnung zum Bestattungsgesetz ab dem 01.10.2014 sollte lediglich noch der neu definierte Leichenschauschein Verwendung finden. Dennoch wurden alte Leichenschauscheine noch bis zum Abschluss des Erhebungszeitraums für die vorliegende Untersuchung (03/2017) benutzt und dem ZfL übermittelt.

Ein Hauptunterschied des neuen zum alten Leichenschauschein in Berlin besteht in der Todesursachenbeschreibung. Der alte Leichenschauschein erlaubte Freitext zur Beschreibung der Todesursachen, während die verursachende Kette der zugrundeliegenden Leiden beim neuen Leichenschauschein anhand eines ICD-10 Kodes angegeben werden muss.

Um die Qualität der Leichenschau und die Dokumentation der Todesursachen zu verbessern, richtete die Kassenärztliche Vereinigung Berlin im Jahr 2004 einen spezifischen Leichenschaudienst ein. Hierbei ist vorgesehen, dass in der Leichenschau erfahrene Ärzte die Leichenschau durchführen und auch die Todesbescheinigung ausstellen.

Mit der Neufassung des Bestattungsgesetzes und der Durchführungsverordnung wurde die Bearbeitung von Forschungsfragen anhand der Todesursachenstatistik erstmals möglich. Daten aus Leichenschauscheinen können so anonymisiert Aufschluss darüber geben, wie viele Herzinfarktpatienten prästationär oder stationär verstorben sind, an welchem Ort die Betroffenen verstorben sind, ob der Tod unter Anwesenheit eines Arztes eintrat, ob sich die Alters- und Geschlechtsverteilung je nach Ort und prästationärer versus stationärer Bescheinigung des Todes unterscheiden und ob Schwankungen je nach Tages- oder Jahreszeit zu verzeichnen sind.

1.8 Berlin-Brandenburger Herzinfarkt Register

Das Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister (B₂HIR) erhebt seit 1999 kontinuierlich Daten zur stationären Versorgung von Herzinfarktpatienten [97]. Derzeit nehmen 25 Berliner Klinikstandorte und 7 Brandenburger Kliniken, bzw. Klinikverbünde freiwillig am B₂HIR-Register teil. So konnten seit Bestehen des Registers bis Ende 2018 Daten von mehr als 50.000 Patienten erhoben werden.

Ziel des Registers ist es, anhand der erhobenen Daten Versorgungsprozesse darzustellen und qualitätssichernde bzw. -verbessernde Elemente in den Versorgungsalltag einzuführen. Daneben können anhand der Daten auch Aussagen zur alltäglichen Behandlung von Patienten, zum Beispiel in Bezug auf die Häufigkeit der Anwendung bestimmter Medikamente oder invasiver Therapieverfahren, zu genderspezifischen Aspekten beziehungsweise altersspezifischen Behandlungsstrategien getroffen werden.

Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse ermöglichen Rückschlüsse für die tägliche Praxis und verbessern somit die Versorgung der Herzinfarktpatienten in Berlin und Brandenburg. Daneben trägt die Implementierung eines regelmäßigen Monitorings zur Qualität der Daten und der Erhebung in den beteiligten Kliniken bei.

Im B₂HIR werden Daten zur Demographie der Patienten, zum Symptombeginn und zur Erstversorgung, zu den anamnestisch bekannten Risikofaktoren, zur Akutdiagnostik bei Aufnahme, zur Therapie in den Kliniken, zu unerwünschten stationären Ereignissen und stationären Todesfällen, sowie zur Entlassungsmedikation erhoben und statistisch ausgewertet. Der bisherige Fokus des Registers lag auf der Darstellung der Versorgungssituation im stationären Bereich.

1.9 Ziel der Arbeit

Die Herzinfarktsterblichkeit außerhalb des Krankenhauses ist für Berlin bisher nicht bekannt. Nach Näherungsrechnung auf Basis der Krankenhaus- und Todesursachenstatistiken kann angenommen werden, dass es sich 2016 bei 64,3% aller am Infarkt Verstorbenen um außerhalb des Krankenhauses Verstorbene gehandelt haben könnte [67].

Ziel dieser Arbeit ist es, in Berlin während des Untersuchungszeitraumes vom 01.07.2014 bis zum 30.06.2015 an Herzinfarkt Verstorbene nach demographischen Basisvariablen sowie nach Ort und Zeit des Versterbens und eventuellen Begleitumständen anhand der aus Leichenschauscheinen verfügbaren Information genau zu beschreiben. Ein besonderer Schwerpunkt ist dabei, die Epidemiologie des Herzinfarktodes außerhalb des Krankenhauses abzubilden und mögliche Schritte zu Handlungsempfehlungen mit dem Ziel einer weiteren Verringerung der Sterblichkeit am Herzinfarkt in Berlin abzuleiten.

2 Methodik

2.1 Datenakquisition und Datenschutz

Zu Beginn des Projekts erfolgte eine Identifizierung derjenigen Personen, die im Zeitraum 01.07.2014 - 30.6.2015 in Berlin an einem Herzinfarkt verstorben sind durch die Mitarbeiterinnen des Zentralarchivs für Leichenschauscheine.

Hierzu wurden die in Aktenordnern abgehefteten Leichenschauscheine aller in Berlin Verstorbenen aus dem genannten Zeitraum (~33.000 Todesfälle) nach folgenden Suchworten bzw. ICD-Kodierungen durchgesehen: „Herzinfarkt“, „Myokardinfarkt“, „Akutes Koronarsyndrom“ oder ACS, „Herzmuskelinfarkt“, „STEMI“ oder „ST-

„Hebungsinfarkt“, „NSTEMI“ oder „Nicht-ST-Hebungsinfarkt“, „Vorderwandinfarkt“, „Hinterwandinfarkt“, „Reinfarkt“ bzw. ICD 10 Code I21, I22, I23.

Im untersuchten Zeitraum vom 01.07.2014 bis 30.06.2015 fielen sowohl „alte“ als auch „neue“ Leichenschauscheine an.

Die Leichenschauscheine wurden in der Kategorie „unmittelbare Todesursache“ durchgesehen. Fand sich eines der genannten Schlagworte oder einer der genannten ICD-Codes als unmittelbare Todesursache auf dem Leichenschauschein, wurde der Patient anonymisiert in die Untersuchung eingeschlossen. So konnten im genannten Untersuchungszeitraum 1.121 Patienten identifiziert werden, die den o.g. Kriterien entsprachen.

Zu diesen 1.121 verstorbenen Infarktpatienten wurden dem B₂HIR für diese Studie anonymisiert Daten zu Patientenalter, Geschlecht, Todesdatum und -uhrzeit, Sterbeort (prästationär oder im Krankenhaus), Angaben zu den Todesumständen (z.B. Reanimation, soweit vermerkt), Todesart (natürlich, nicht natürlich, ungewiss), auf dem Leichenschauschein angegebene Diagnosen und Angaben in Bezug auf eine durchgeführte Obduktion für weitere Auswertungen zur Verfügung gestellt. Die so ermittelten Fälle wurden einzeln auf Plausibilität überprüft.

Von den 1.121 verstorbenen Patienten mussten 27 Patienten ausgeschlossen werden. Bei 7 der 27 ausgeschlossenen Patienten konnte im Rahmen der durchgeführten Obduktion kein Herzinfarkt als Todesursache bestätigt werden. Bei weiteren 19 Patienten zeigte eine Plausibilitätsprüfung der auf dem Leichenschauschein angegebenen Diagnosen, dass ein Herzinfarkt als Todesursache unwahrscheinlich war. 1 Patient verstarb außerhalb Berlins im Land Brandenburg.

Die Daten wurden dem Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister anonymisiert vom Zentralregister für Leichenschauscheine zur Auswertung zur Verfügung gestellt, so dass der Datenschutz gewährt war. Die anonymisierte Freigabe der Daten durch das ZfL zu Forschungszwecken ist nach neuem BestG rechtskonform.

2.2 Erhobene Variablen

Der anonymisierte Datensatz, der dem B₂HIR vom Zentralarchiv für Leichenschauschein zur Verfügung gestellt wurde, enthielt die folgenden Variablen:

Lfd. Nr	Variable	Beschreibung
1)	Todesursache	<p>Für die Variable „Todesursache“ wurden vier Kategorien gebildet:</p> <ul style="list-style-type: none">• akuter Myokardinfarkt nach ICD (I21-I23),• akuter Myokardinfarkt nach Sektionsbefund,• akuter Myokardinfarkt (nach den sprachlich erwähnten Schlagworten, rezidivierender Myokardinfarkt eingeschlossen)• Verdacht auf Myokardinfarkt (nach den sprachlich erwähnten Schlagworten)
2)	Obduktion	<p>Es wurde gekennzeichnet, ob bei den Verstorbenen eine Obduktion durchgeführt wurde oder nicht.</p>
3)	Todesart	<p>Die Variable „Todesart“ wurde entsprechend der Dokumentation im Leichenschauschein unterteilt in die Kategorien „natürlicher Tod“, „nicht natürlicher Tod“ und „Todesart „ungewiss“. Bei einem „natürlichen“ Tod handelt es sich per definitionem um ein Versterben aus körperlicher Ursache infolge von Krankheiten oder Missbildungen ohne schädliche Fremdeinwirkung in der Krankheitsentwicklung.</p> <p>„Nicht natürlich“ ist demgegenüber ein Todesfall, der auf ein anderes, von außen einwirkendes Ereignis zurückzuführen ist, unabhängig davon, ob dieses selbst- oder fremdverschuldet ist.</p> <p>„Ungewiss“ ist die Todesart, wenn weder ein „natürlicher“ noch ein „nicht natürlicher“ Tod im vorgenannten Sinne bescheinigt werden kann. Dies ist z.B. bei plötzlichen Todesfällen ohne erkennbares, einwirkendes Ereignis oder bei nicht mehr gegebener Erkennbarkeit äußerer Verletzungen (z.B. infolge Fäulnisveränderung) der Fall. Bei 17 Fällen fehlte die Todesartangabe auf dem Leichenschauschein.</p>

- 4) Sterbeort Es wurde zwischen „verstorben innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses“ differenziert. Bei 18 Fällen konnte die genaue Sterbeortangabe dem Leichenschauschein nicht entnommen werden.
- 5) Geschlecht Als weitere Variable wurde die Geschlechterdifferenzierung Mann und Frau vorgenommen.
- 6) Alter Das Alter der Verstorbenen wurde in verschiedene Altersklassen eingeteilt: Verstorbene < 55 J, 55-64-Jährige, 65-74-Jährige, 75-84-Jährige und > 85-Jährige. Diese Einteilung in Klassen ermöglicht eine Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Registern (z.B. KORA-Herzinfarktregister Augsburg).
Bei 3 Fällen fehlte das Geburtsdatum auf dem Leichenschauschein, so dass das Alter nicht ermittelt werden konnte.
- 7) Sterbemonat Der Sterbemonat wurde als Monatsvariable, entsprechend Januar bis Dezember, analysiert und nach Quartalen ausgewertet. In 3 Fällen konnte anhand der Angaben im Leichenschauschein kein genauer Sterbemonat festgelegt werden.
- 8) Todesuhrzeit Die Todesuhrzeit wurde aus Datenschutzgründen 4 verschiedenen Klassen zugeordnet, die auch wiederum einen Vergleich mit anderen Daten ermöglichen. Folgende Klassen wurden analysiert: 00:01-06:00 Uhr, 06:01-12:00 Uhr, 12:01-18:00 Uhr und 18:01-24:00 Uhr.
81 Fälle mussten aus der Untersuchung ausgeschlossen werden, weil der genaue Todeszeitpunkt auf den Leichenschauscheinen nicht vermerkt war und sich die Todeszeitspanne damit nicht einer der gebildeten Klassen zuordnen ließ.
- 9) Reanimation In Bezug auf die Variable „Reanimation“ konnten nur im Freitext getätigte Angaben verwertet werden und in „keine Angaben“ oder „erfolglose Reanimation“ unterteilt werden. Eine systematische Abfrage, ob die Person reanimiert wurde, existiert auf dem Berliner Leichenschauschein aktuell nicht.

2.3 Statistische Auswertung

Kategoriale Variablen wurden als Prozentwerte und stetige Variablen als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt und mittels deskriptiver und vergleichender Statistik ausgewertet. Abweichungen von 100% in der Gesamtsumme relativer Häufigkeiten ergeben sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen. Bei kategorialen Variablen wurde für vergleichende Analysen der Pearson's Chi-Quadrat-Test angewandt und zur Überprüfung der Gleichverteilung der Chi-Quadrat-Anpassungstest verwendet. Bei Normalverteilung wurde zum Vergleich stetiger Variablen der T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Die Überprüfung der Verteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Ein p-Wert von $< 0,05$ galt als signifikant [98]. Die Auswertung erfolgte explorativ. Entsprechend anderen Registern gab es auch im erhobenen Datensatz fehlende Angaben zu singulären Parametern, obwohl ein kompletter Datensatz in Bezug auf die Patientenzahl erhoben wurde. Diese fehlenden Werte wurden in den Tabellen nicht gesondert dargestellt, sondern sind ablesbar an der Differenz zwischen Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten zu den angegebenen n-Werten in den Abbildungsunterschriften. Die Anzahl der fehlenden Werte war sehr gering und die Basischarakteristika der Patienten mit fehlenden Werten unterschieden sich nicht vom Gesamtkollektiv. Die Datenauswertung erfolgte mit SPSS 24.0 der Firma IBM [99].

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl eingeschlossener Fälle und demographischer Basisvariablen

Im Erhebungszeitraum vom 01.07.2014 bis 30.06.2015 verstarben 1.094 Menschen in Berlin an einem akuten Herzinfarkt als unmittelbare Todesursache nach Leichenschauschein. Das mittlere Alter aller Verstorbenen betrug 75,2 Jahre (SD: ± 13), wobei der jüngste am Herzinfarkt Verstorbenen 23 Jahre, der älteste 106 Jahre alt war. Die prozentuale Verteilung nach Altersgruppen variierte. Es zeigte sich eine Häufung in der Altersgruppe der 75-84-Jährigen (Abbildung 5).

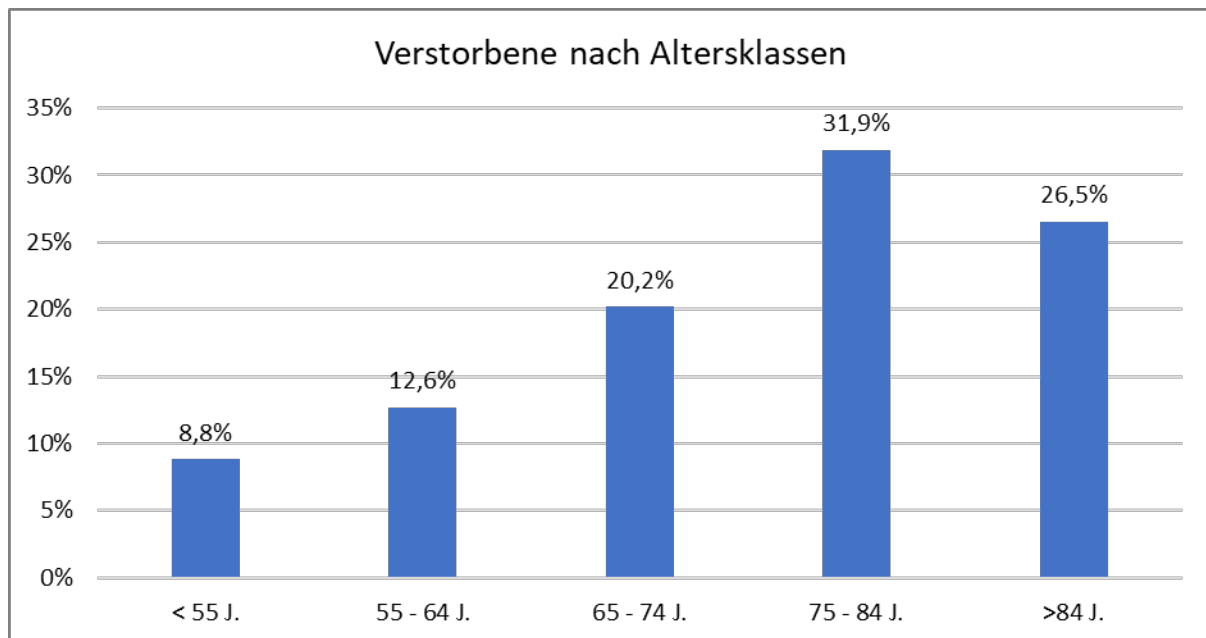


Abbildung 5: Am Herzinfarkt Verstorbene nach Altersgruppen in % (n=1.091).

Die am Herzinfarkt verstorbenen Männer waren mit 71,7 Jahren (SD: ± 13) signifikant jünger als die verstorbenen Frauen mit im Mittel 80,7 Jahren (SD: ± 13) ($p < 0,001$).

In der prozentualen Verteilung nach Altersgruppen und Geschlecht (n=1.091) konnte eine deutliche Häufung bei den Männern bereits ab dem 65. Lebensjahr festgestellt werden. Bei den Frauen zeigte sich diese 10 Jahre später ab dem 75. Lebensjahr. Der Altersgipfel bei den Männern lag in der Gruppe der 75-84Jährigen, bei den Frauen in der Gruppe der ≥ 85 Jährigen. Die Verteilung der Verstorbenen über die Altersgruppen ist geschlechtsabhängig signifikant inhomogen mit einem höheren relativen Frauenanteil in der höchsten Altersklasse und relativem Überwiegen verstorbener Männer in den jüngeren Altersklassen ($p < 0.001$) (Abbildung 6).

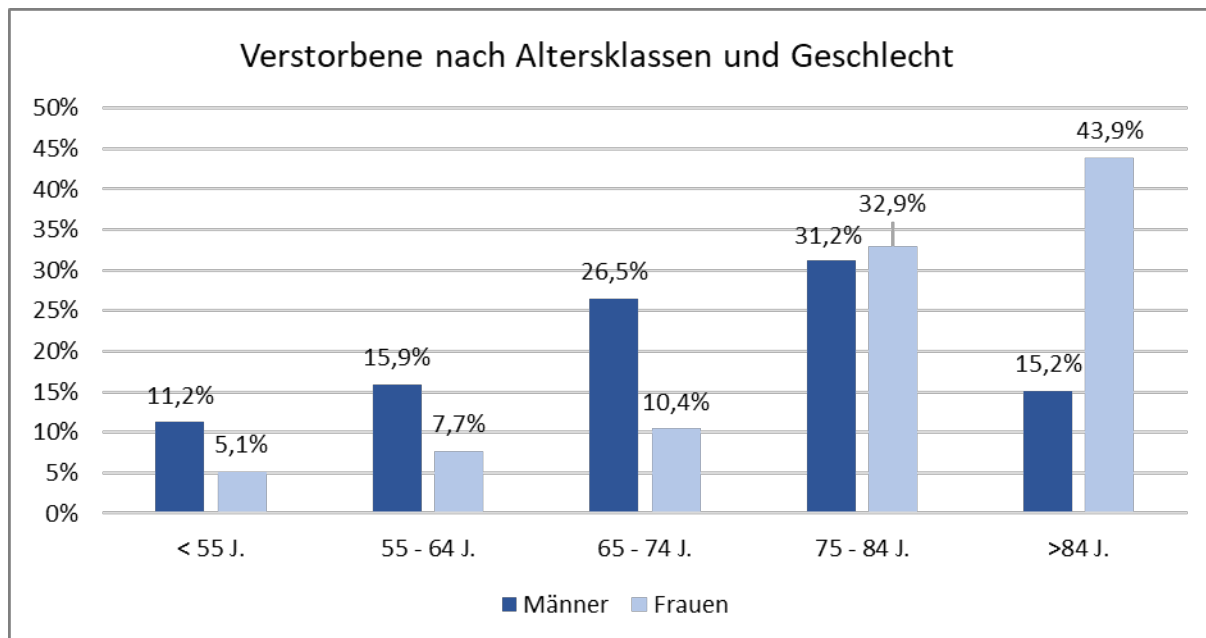


Abbildung 6: Am Herzinfarkt Verstorbene nach Geschlecht über die Altersgruppen in % (n=1.091, davon Männer n= 660, Frauen n= 431). Die Abweichung in der Gesamtsumme bei den Frauen ergibt sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen.

3.2 Weitere Variablen

3.2.1 Todesart

In 81% der nach der Variablen „Todesart“ ausgewerteten Fälle wurde eine natürliche Todesart im Leichenschauschein angegeben. Ein Anteil von 17% der Fälle wurde einer ungewissen Todesart zugeordnet, und bei 2% wurde auf dem Leichenschauschein ein „nicht natürlicher Tod“ vermerkt. Entgegen der Erwartung erfolgte nicht in allen Fällen eines im Leichenschauschein dokumentierten, „nicht natürlichen Todes“ eine Diagnosesicherung durch Obduktion (14 von 20 Fällen). Bei den am Herzinfarkt verstorbenen Frauen wurde signifikant seltener die Todesursache als „unklar“ klassifiziert, als bei den am Herzinfarkt verstorbenen Männern (12,5 vs. 22,8%, $p < 0,001$).

3.2.2 Obduktion und Diagnosevalidität

Eine Sicherung der Diagnose durch Obduktion erfolgte bei 17% der verstorbenen Herzinfarktpatienten. In der obduzierten Gruppe stimmten bei 96,4% der Fälle die klinische und die vom Pathologen ermittelte Todesursache überein. Auch in der Obduktionshäufigkeit zeigte sich ein genderspezifischer signifikanter Unterschied. So

wurden bei 12,2 % aller am Herzinfarkt verstorbenen Frauen und bei 20,1 % der am Herzinfarkt verstorbenen Männer eine Obduktion durchgeführt ($p= 0,001$).

3.2.3 Sterbeortangabe

Im Erhebungszeitraum vom 01.07.2014 bis 30.06.2015 verstarben aus der Studienkohorte 364 Herzinfarktpatienten während eines Krankenhausaufenthaltes (34%) und 712 (66%) außerhalb des Krankenhauses. Bei 18 Fällen war die Sterbeortangabe nicht eindeutig zuzuordnen.

3.2.4 Variabilität nach Sterbemonat und Quartal

In der monatsbezogenen und jahreszeitlich bezogenen Verteilung der Todeszeitpunkte von Herzinfarktpatienten zeigte sich eine deutliche Variation (siehe Abbildung 7). Von November bis Mai war die Zahl der Todesfälle deutlich höher gegenüber den Monaten Juni bis September mit der höchsten Inzidenz von Todesfällen im Februar und März. In der Analyse der quartalsweise zusammengefassten Fallzahlen war die Abnahme der Herzinfarkttodesfälle im dritten Quartal (Juli bis September) gegenüber den übrigen Quartalen signifikant (Abbildung 8). Während mit 28,6% der Fälle überzufällig viele Herzinfarkttote für das erste Quartal zu verzeichnen waren, lagen der Anteil für das zweite und das vierte Quartal mit 25,2% und 25,8% in dem Bereich, der bei gleichmäßiger zeitlicher Verteilung zu erwarten war, und im dritten Quartal lag der Anteil mit 20,4% deutlich und signifikant unterhalb des statistischen Erwartungswertes.

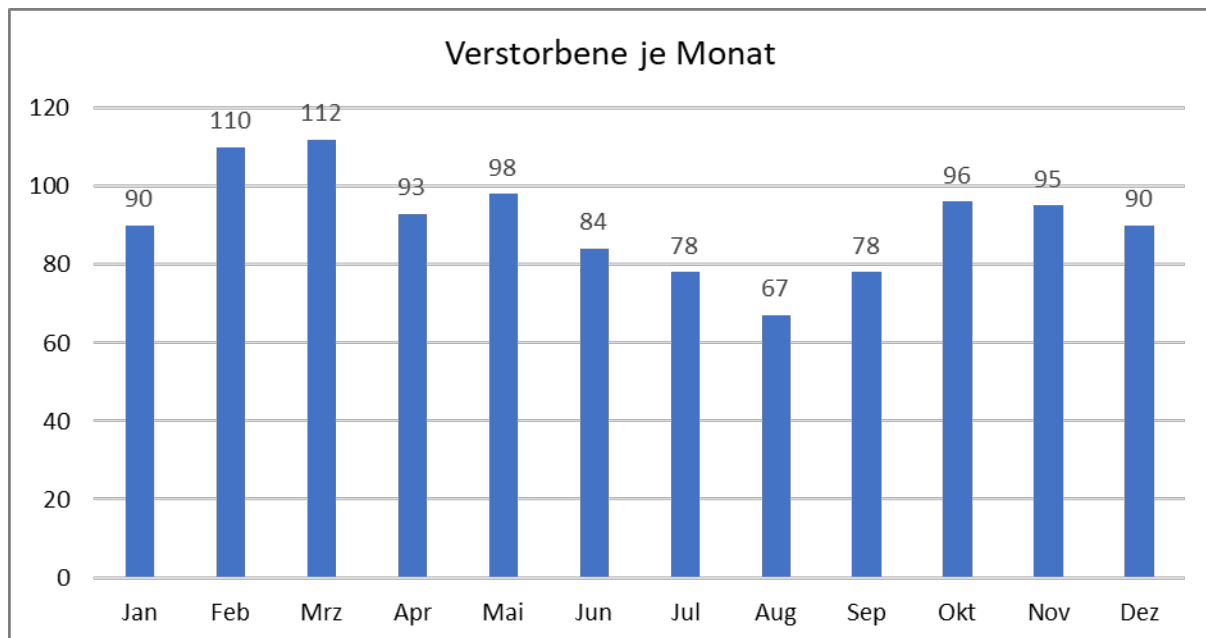


Abbildung 7: Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbemonat in absoluten Zahlen (n= 1.091).

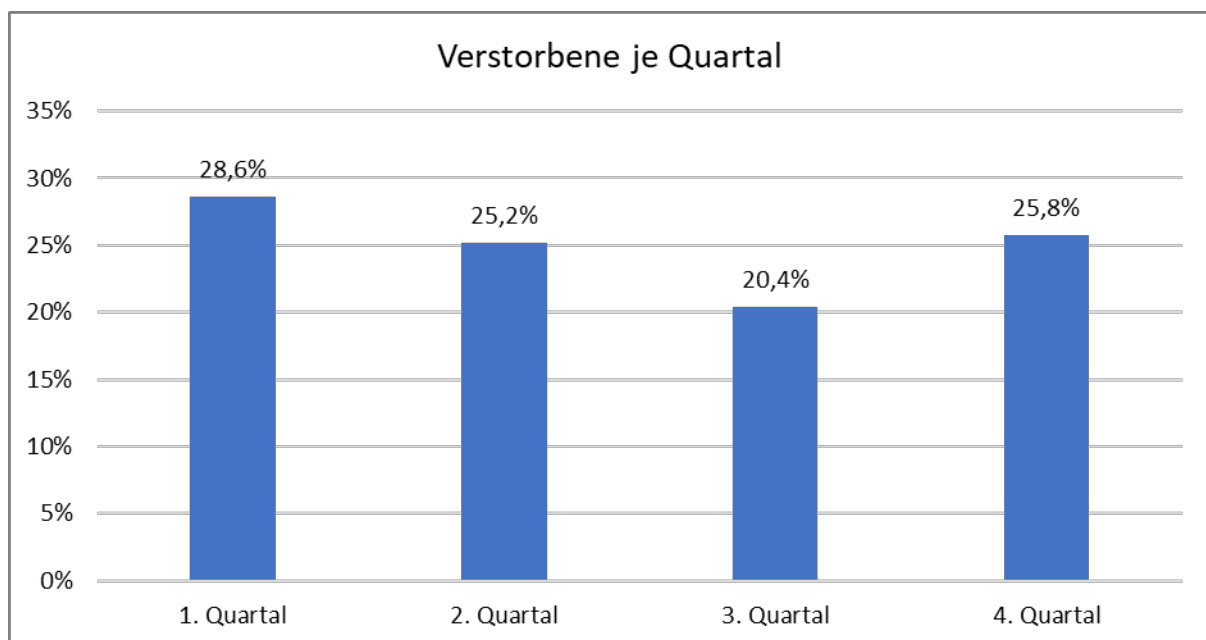


Abbildung 8: Verteilung aller am Herzinfarkt Verstorbenen nach Jahreszeit in % (n=1.091)

3.2.5 Variabilität nach Sterbeurzeit

Tageszeitlich wurden als Zeitperioden die Nacht (00.01 Uhr bis 06.00 Uhr), der Vormittag (06.01 Uhr bis 12.00 Uhr), der Nachmittag (12.01 Uhr bis 18.00 Uhr) und der Abend (18.01 Uhr bis 24.00 Uhr) zusammengefasst. Die Verteilung der tageszeitlich bezogenen Todeszeitpunkte wurde für die genannten Zeitperioden vergleichend

analysiert. Bezüglich der Sterbeuhrzeit war eine im Vergleich zum Erwartungswert bei gleichmäßiger Verteilung verminderte anteilige Sterbehäufigkeit während der Nacht (20,7%) und eine überzufällige Häufung während des Vormittags (28,1%) zu verzeichnen. Die Verteilung war signifikant inhomogen mit einem Maximum in den Vormittagsstunden ($p= 0,007$) (Abbildung 9).

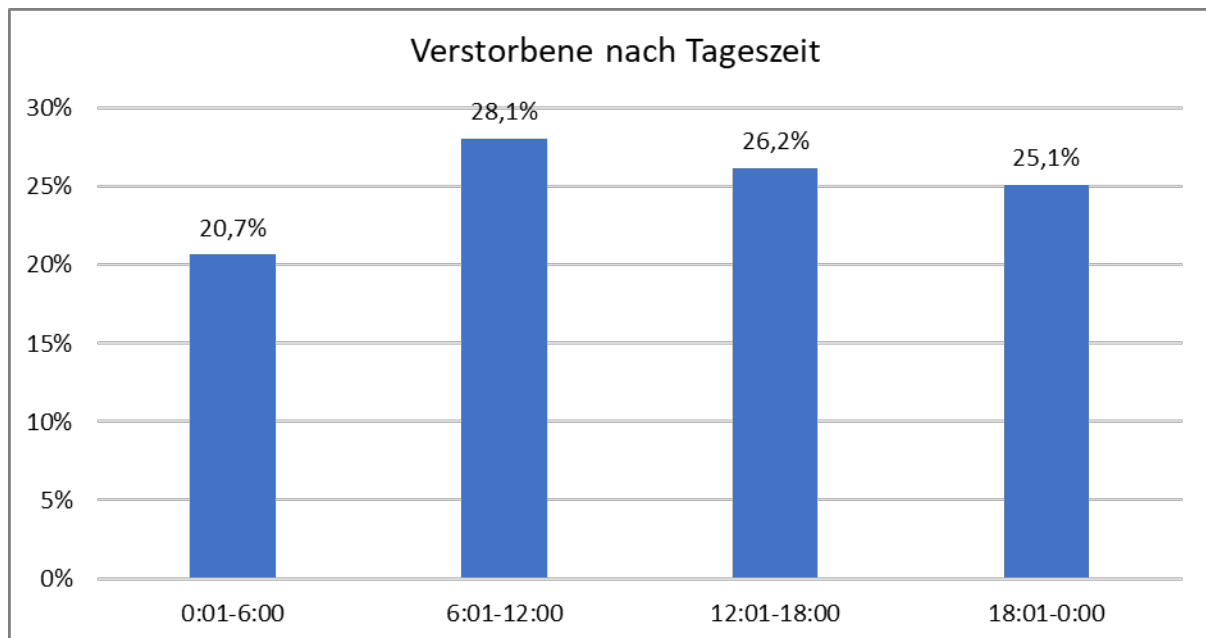


Abbildung 9: Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbeuhrzeit in % (n=1.012). Die Abweichung in der Gesamtsumme ergibt sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen.

Weder im „alten“ noch im „neuen“ Berliner Leichenschauscheins wurden eventuell durchgeführte Reanimationen systematisch erfasst. Deshalb konnte der Fragestellung nach dem Anteil an reanimierten Patienten nur dann nachgegangen werden, wenn entsprechende zusätzliche Angaben im Freitext auf dem Leichenschauschein gemacht wurden. Es ist zu vermuten, dass die Zahl der Reanimationen anhand dieser Angaben unterschätzt ist. Bei 109 Patienten wurde eine Reanimation dokumentiert. Den Angaben zufolge wurden in den Krankenhäusern 56 der am Herzinfarkt verstorbenen Patienten zuvor reanimiert (15,4%), außerhalb des Krankenhauses waren es lediglich 53 (7,4%). Von den insgesamt 432 am Herzinfarkt verstorbenen Frauen wurden 6,9% reanimiert, von den insgesamt 662 am Herzinfarkt verstorbenen Männern 11,9%. In der Altersgruppe der unter 75-Jährigen (n= 454) war die geschlechtsspezifische Reanimationshäufigkeit mit 12% bei Frauen (n=100 vs 12,4 % bei Männern (n=354) nicht signifikant verschieden.

3.3 Vergleich von außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten

3.3.1 Übersicht

Außerhalb des Krankenhauses verstarb im Untersuchungszeitraum ein wesentlich höherer Anteil der insgesamt Herzinfarktverstorbenen im Vergleich zum Anteil der Todesfälle an Herzinfarkt im Krankenhaus (prästationär $n = 712$, entsprechend 66%, versus im Krankenhaus $n = 364$, entsprechend 34%).

Die prästationär am Herzinfarkt Verstorbenen waren durchschnittlich und statistisch signifikant jünger im Vergleich zu den im Krankenhaus Verstorbenen.

Das oben bereits benannte, nach Quartalen des Jahres unterschiedliche Verteilungsmuster der Todeszeitpunkte mit einer Minderung in den Sommermonaten (3. Quartal) und einer Häufung der Todesfälle im ersten Jahresquartal war im Vergleich zur Gesamtkohorte akzentuiert bei den prästationär Verstorbenen nachweisbar, wogegen ein jahreszeitlicher Unterschied in der Häufigkeitsverteilung bei den im Krankenhaus Verstorbenen nicht eindeutig zu verzeichnen war. Der Unterschied in der jahreszeitlichen Verteilung war signifikant ($p=0,003$).

In Bezug auf die Sterbeuhrzeit zeigte sich innerhalb der Gesamtkohorte ($p=0,007$) sowie innerhalb der Gruppe der außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen ($p=0,005$) ein signifikant inhomogenes Verteilungsmuster mit einem Überwiegen des Vormittags und deutlich geringen Todesfallzahlen während der Nachtstunden. Bei den im Krankenhaus Verstorbenen war das Verteilungsmuster nicht-signifikant inhomogen ($p=0,498$), mit numerisch leichtem Überwiegen der Todesfallzahlen am Nachmittag. Die Interaktion bezüglich des Sterbeortes war nicht signifikant ($p=0,498$).

Sterbeort nach	innerhalb des Krankenhauses (n=364)	außerhalb des Krankenhauses (n=712)	p
Alter in Jahren (MW \pm SD)	77,4 (\pm 12,3)	74,3 (\pm 13,5)	<0,001
Frauen (%)	40,4	39	0,671
Obduktion (%)	16,8	16,6	0,938
Todesart „nicht natürlich“ bzw. ungewiss (%)	17,1	19,3	0,388
Sterbemonat			
Jan-März (%)	23,6	31,5	0,003
April-Juni (%)	21,2	27,5	
Jul-Sept (%)	29,4	15,4	
Okt-Dez (%)	25,8	25,7	
Sterbeuhrzeit			
0:01- 6:00 (%)	22,0	19,9	0,498
6:01-12:00 (%)	25,1	29,9	
12:01-18:00 (%)	28,1	25,0	
18:01-0:00 (%)	24,8	25,3	
Reanimationen (%)	15,4	7,4	

Tabelle 1: Vergleichende Darstellung von im Krankenhaus und prästationär an Herzinfarkt Verstorbenen. Die Abweichung in der Gesamtsumme bei den außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen in Bezug auf Sterbemonat und Sterbeuhrzeit ergibt sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen.

Bezüglich der Geschlechterverteilung ergaben sich keine Unterschiede zwischen prästationär und im Krankenhaus Verstorbenen. Ein Anteil von 40,4% aller im Krankenhaus verstorbenen Infarktpatienten und 39% aller prästationär an Herzinfarkt Verstorbenen waren Frauen.

Auch in der Obduktionshäufigkeit fand sich mit 16,6% vs. 16,8% kein signifikanter Unterschied zwischen außerhalb und innerklinisch Verstorbenen.

Die Klassifizierung der Todesart in „ungewiss“ bzw. „nicht natürlich“ erfolgte ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich in Bezug auf den Sterbeort mit 19,3% zu 17,1%.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Parametern Alter, Geschlecht, Sterbemonat und tageszeitlichem Todeszeitpunkt in weiteren Details dargestellt. Die Reanimationshäufigkeit unterschied sich signifikant in Bezug auf den Sterbeort. Außerhalb des Krankenhauses verstorbene Herzinfarktpatienten waren zu 7,4% zuvor

reanimiert worden, innerhalb des Krankenhauses 15,4%. Wobei keine systematische Erfassung einer Reanimation auf altem und neuen Leichenschauschein erfolgt.

3.3.2 Altersunterschiede zwischen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Infarktpatienten

Die außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten waren im Durchschnitt 3 Jahre jünger als die innerhalb des Krankenhauses Verstorbenen (74,3 Jahre vs. 77,4 Jahre; $p < 0,001$, siehe auch Tabelle 1).

In der nach Geschlechtern getrennten Analyse der Altersunterschiede zwischen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses Verstorbenen konnte gezeigt werden, dass dieser Altersunterschied überwiegend durch die männlichen Verstorbenen zustande kommt. Die außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Männer waren mit im Mittel 70,5 Jahren jünger als die innerhalb des Krankenhauses verstorbenen mit im Mittel 74,5 Jahren ($p < 0,001$). Bei den Frauen ist die Differenz nicht so ausgeprägt und statistisch nicht signifikant mit 80,3 Jahren mittleres Sterbealter außerhalb und 81,7 Jahren innerhalb des Krankenhauses ($p = 0,297$) (Abbildung 10).

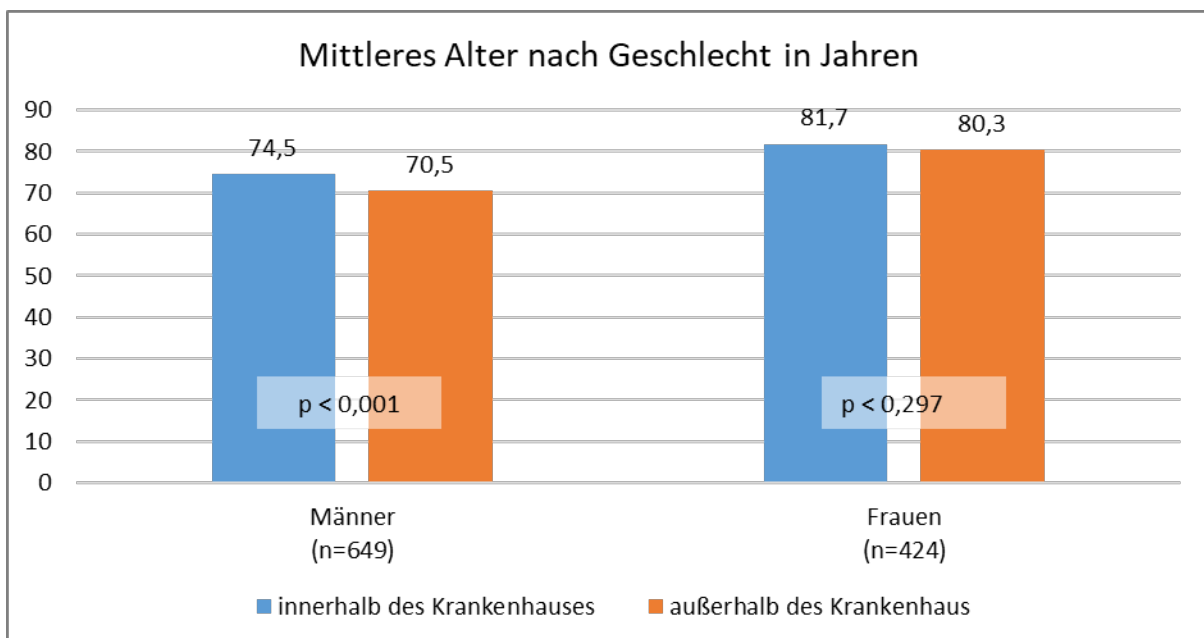


Abbildung 10: Mittleres Alter der am Herzinfarkt Verstorbenen nach Sterbeort und Geschlecht in Jahren (n=1.073)

In der Analyse nach Altersklassen zeigt sich noch einmal deutlicher, dass die außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen häufiger den jüngeren, die im Krankenhaus Verstorbenen vergleichsweise häufiger den älteren Altersklassen angehörten (Abbildung 11).

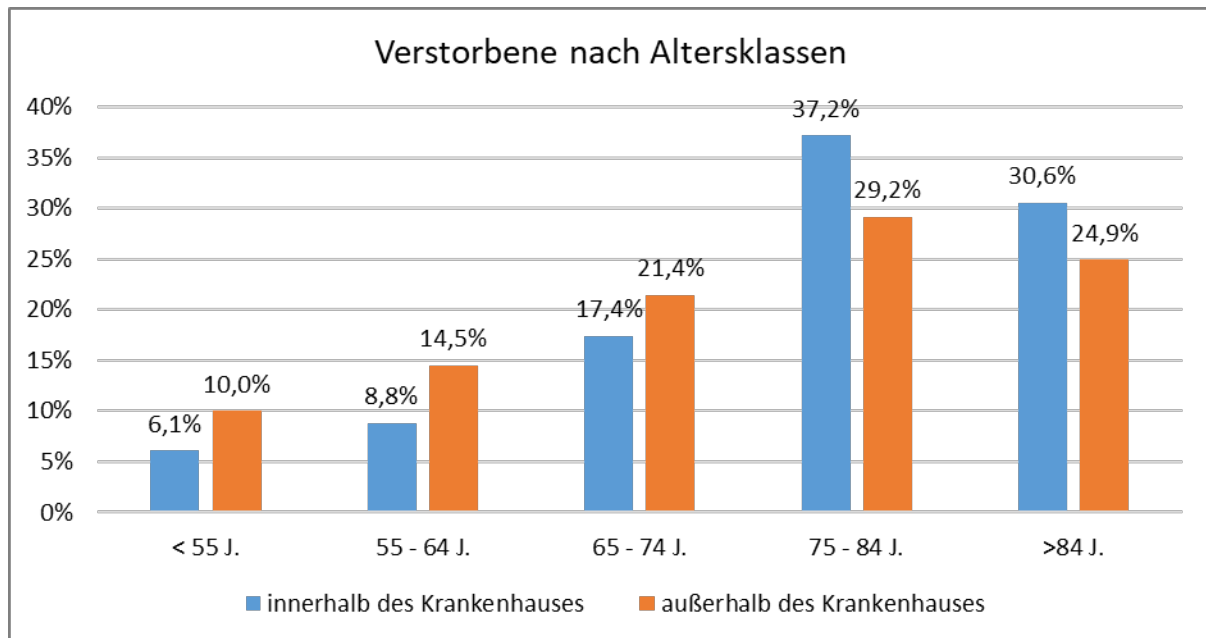


Abbildung 11: Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbeort und Altersklassen in % (n=1.073, davon n=363 im Krankenhaus verstorben, n=710 außerhalb des Krankenhauses verstorben) (p <0,001). Die Abweichung in der Gesamtsumme bei den innerhalb des Krankenhauses Verstorbenen ergibt sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen.

Betrachtet man die Altersunterschiede zwischen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses Verstorbenen nach Altersklassen für Männer und Frauen getrennt, sind die Differenzen zwischen außerhalb und innerhalb der Krankenhauses Verstorbenen bei Männern und Frauen gleichermaßen zu erkennen, wobei der Unterschied bei den Frauen statistisch nicht signifikant ist, wie Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen.

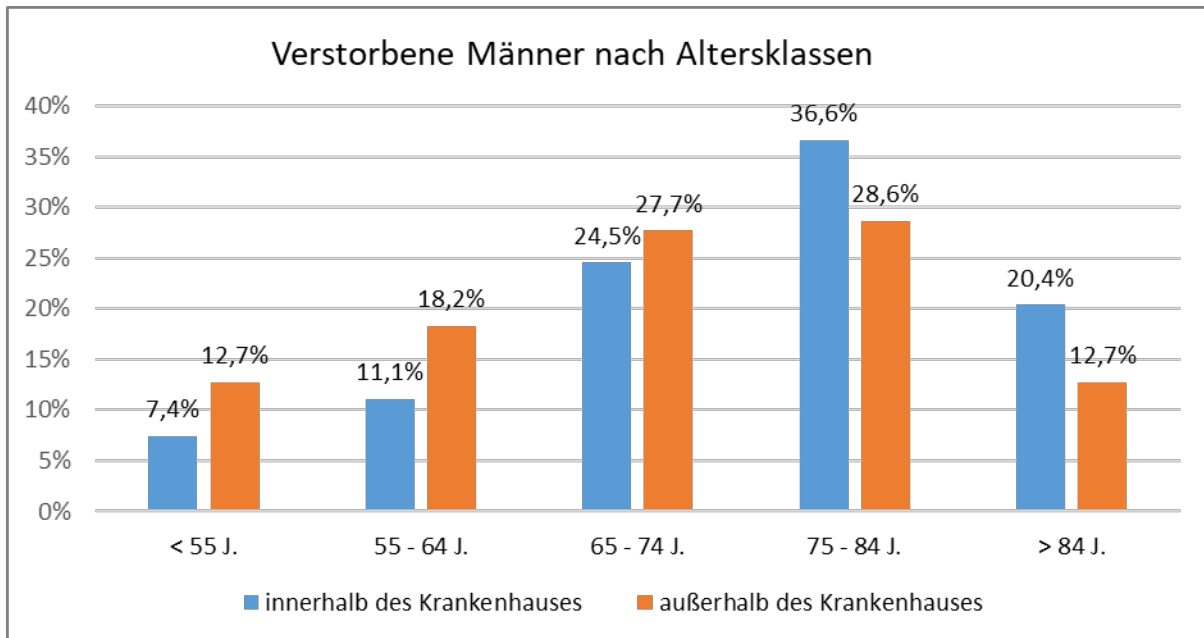


Abbildung 12: Am Herzinfarkt verstorbene Männer nach Sterbeort und Altersklassen in % (n=649) ($p < 0,001$). Die Abweichung in der Gesamtsumme bei den außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Männern ergibt sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen.

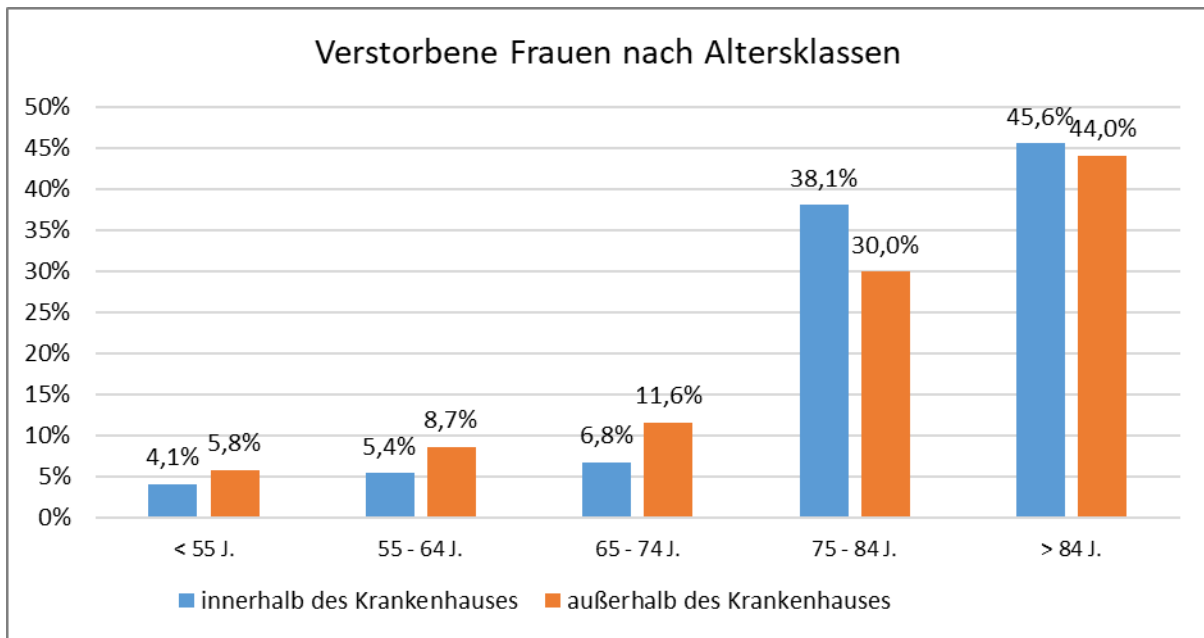


Abbildung 13: Am Herzinfarkt verstorbene Frauen nach Sterbeort und Altersklassen in % (n=424) ($p = 0,128$). Die Abweichung in der Gesamtsumme bei den außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Frauen ergibt sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen.

3.3.3 Sterbeort außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbener Herzinfarktpatienten nach Altersklassen

In der Analyse des Sterbeortes innerhalb der einzelnen Altersklassen zeigt sich ein signifikant höherer Prozentsatz außerhalb des Krankenhauses verstorbener Herzinfarktpatienten in der Altersklasse jünger als 65 Jahre wie der Abbildung 14 zu entnehmen ist.

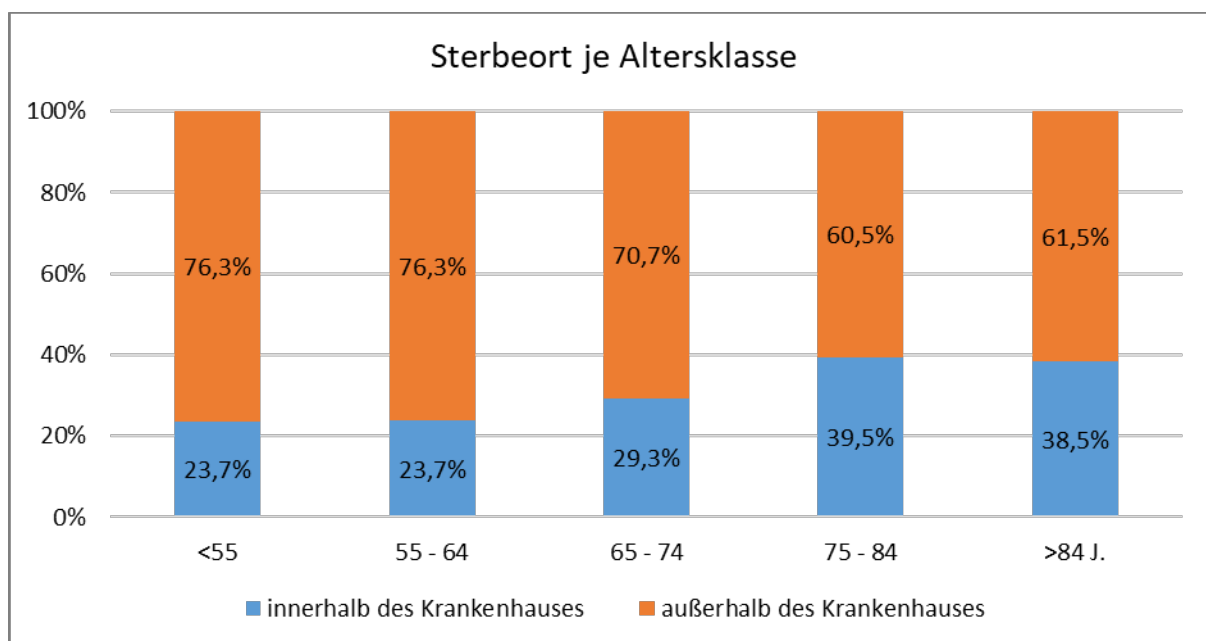


Abbildung 14: Sterbeort der Infarktpatienten je Altersklasse (n=1.073)

In der geschlechtergetrennten Analyse der Altersklassen nach Sterbeort ist bei den Männern der relative Anteil derer, die außerhalb des Krankenhauses versterben, mit 77,5% am größten in der Altersklasse < 55 Jahren und sinkt ab bis auf 55,6% bei den > 85-jährigen. Bei Frauen ist dieser Unterschied am stärksten in der Altersgruppe der 65-74-jährigen ausgeprägt, hier findet sich ein relativer Anteil von 76,2% außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Frauen. Bei den Frauen nimmt der Anteil derer, die innerhalb des Krankenhauses versterben in der Altersklasse > 85 Jahren wieder zu.

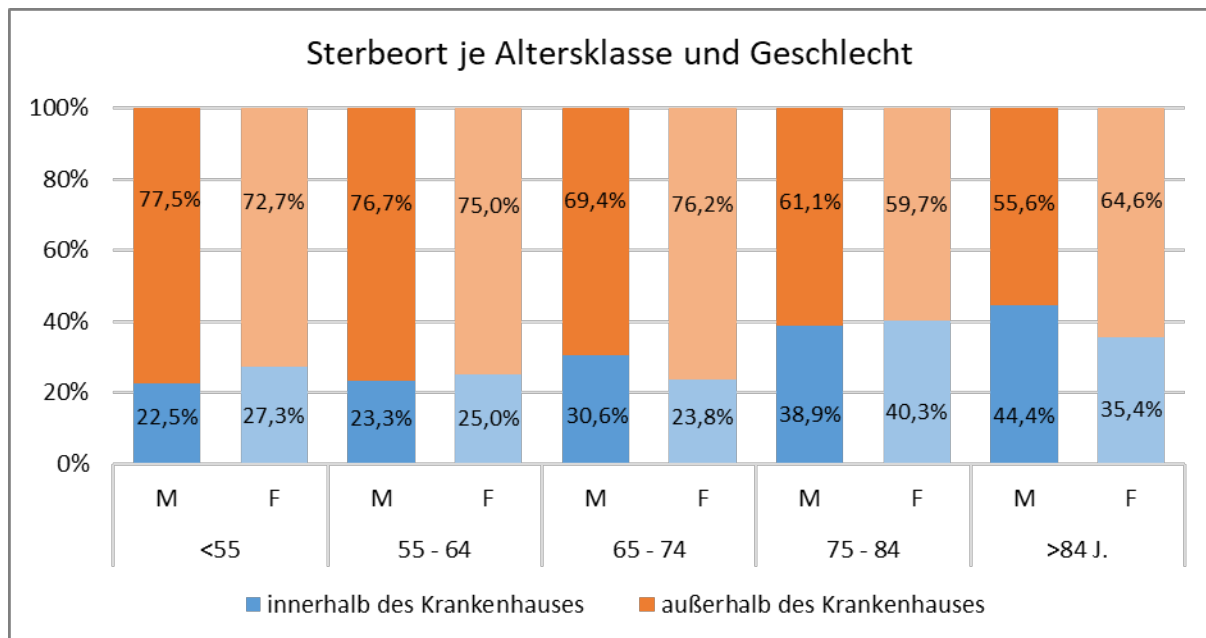


Abbildung 15: Sterbeort der Infarktpatienten je Altersklasse differenziert nach Männern und Frauen (n=1.073)

3.3.4 Unterschiede in den Sterbemonaten zwischen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten

Für den jahreszeitlich bezogenen Todeszeitpunkt ergab sich eine unterschiedliche Verteilung in Bezug auf den Sterbeort (Tabelle 1).

In den Monaten Juni-Oktober war die absolute Zahl der außerhalb des Krankenhauses an einem Herzinfarkt Verstorbenen rückläufig. Bei im Krankenhaus Verstorbenen war die absolute Zahl der an einem Infarkt Verstorbenen in den Monaten Juli-Oktober ansteigend (Abbildung 16).

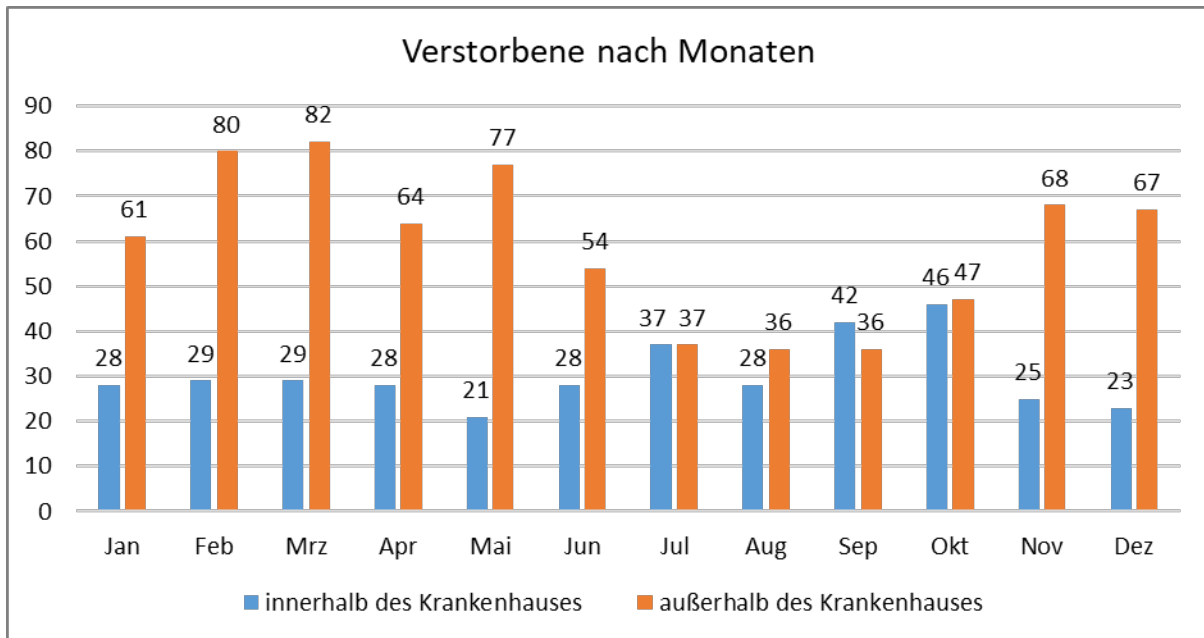


Abbildung 16: Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbeort und Sterbemonat in absoluten Zahlen (n=1.073) (p =0,012)

Außerhalb des Krankenhauses verstarben in der Gruppe der ≤65-Jährigen am häufigsten von Januar bis Juni, am wenigsten Menschen in den Monaten Juli bis September (Abbildung 17). Die Gruppe der ≤65-Jährigen war allerdings insgesamt klein mit einer Fallzahl von n=247.

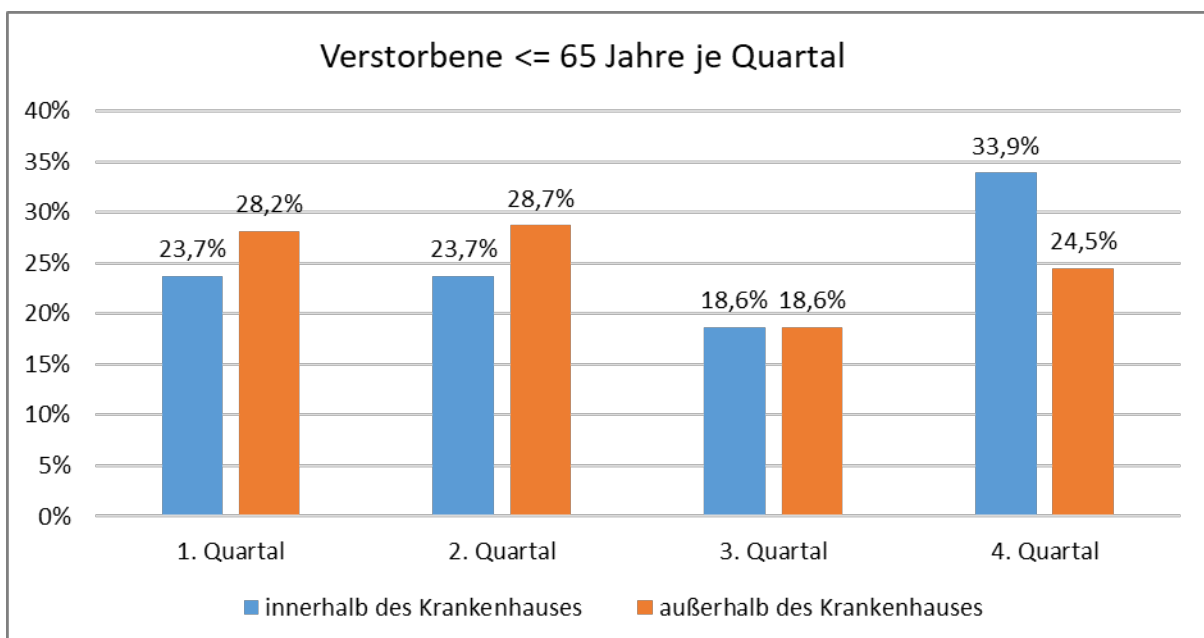


Abbildung 17: Am Herzinfarkt Verstorbene ≤ 65 Jahre nach Sterbeort und Sterbequartal in % (n=247) (p =0,012). Die Abweichung in der Gesamtsumme bei den innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Männern ergibt sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen.

In der Gruppe der über 65-Jährigen verstarben die meisten Herzinfarktpatienten außerhalb des Krankenhauses in den Monaten Januar bis März, die wenigsten zwischen Juli und September. Innerhalb dieser Altersgruppe verstarben die meisten Infarktpatienten im Krankenhaus in den Monaten Juli bis September, die wenigsten von Oktober bis Dezember (Abbildung 18).

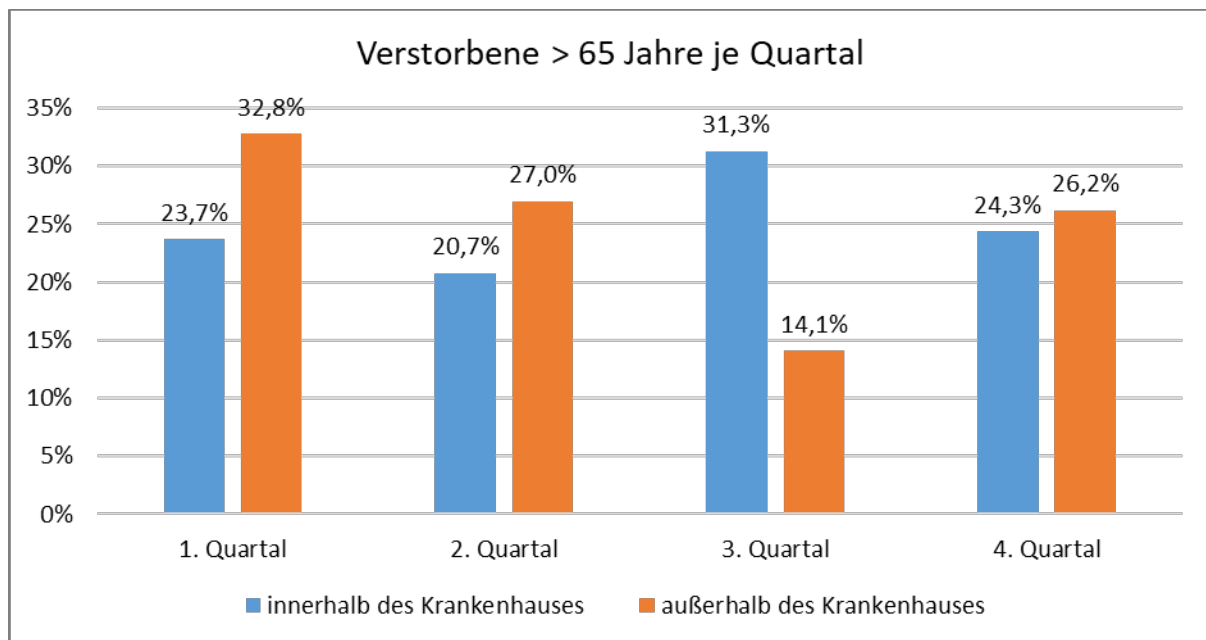


Abbildung 18: Am Herzinfarkt Verstorbene > 65 Jahre nach Sterbeort und Sterbequartal in % (n=823) (p =0,012). Die Abweichung in der Gesamtsumme bei den außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen ergibt sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen.

3.3.5 Unterschiede in der Sterbeurzeit zwischen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten

In der Gruppe der außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen ergab sich eine signifikant inhomogene Verteilung mit Häufung im Zeitraum zwischen 6 und 12 Uhr (p =0,005). Bei den im Krankenhaus Verstorbenen war die Verteilung nicht signifikant inhomogen (p =0,439), es zeigte sich jedoch eine etwas zeitversetzte Häufung zwischen 12 und 18 Uhr. Die Unterschiede in Bezug auf die Sterbeurzeit zwischen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Infarktpatienten waren statistisch nicht signifikant (Abbildung 19).

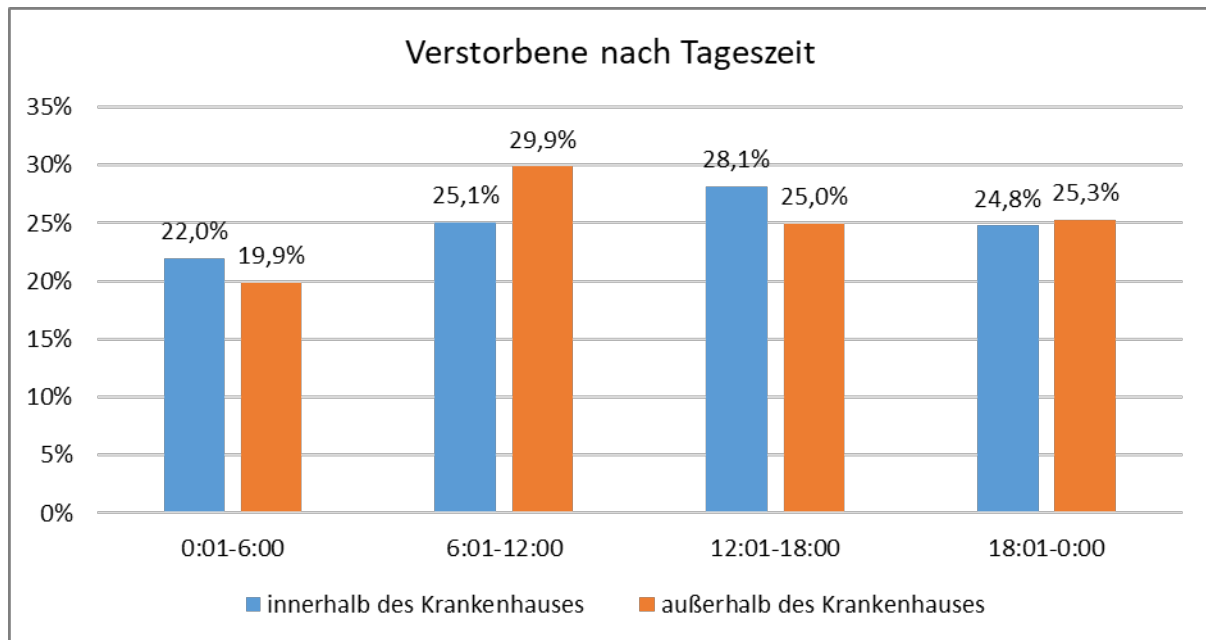


Abbildung 19: Am Herzinfarkt Verstorbene nach Sterbeort und Sterbeurzeit in % (n=1.008) ($p=0,498$). Die Abweichung in der Gesamtsumme bei den außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen ergibt sich aus Rundungsdifferenzen der Nachkommastellen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die außerhalb des Krankenhauses an einem Herzinfarkt Verstorbenen signifikant jünger waren als die im Krankenhaus Verstorbenen. Die Todesfallzahlen außerhalb des Krankenhauses waren höher in den Monaten Februar bis Mai und signifikant niedriger in den Monaten Juni bis Oktober.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht die Sterblichkeit an Herzinfarkt in Berlin während des Zeitraumes von 12 Monaten, charakterisiert die Verstorbenen demographisch und klassifiziert sie nach Sterbeort, tageszeitlicher Sterbezeit und Sterbemonat. Im Erhebungszeitraum der Studie vom 01.07.2014 bis 30.06.2015 wurden anhand des zugrundeliegenden Einschlussverfahrens 1.094 Menschen in Berlin identifiziert, die an einem Herzinfarkt verstorben waren. Hierfür wurde im Berliner Zentralregister für Leichenschauscheine eine manuell geführte Liste nach unmittelbarer Todesursache im Leichenschauschein durchgesehen. Es ergibt sich eine Differenz zu den in der Todesursachenstatistik von Berlin für 2014 angegebenen Herzinfarktodesfällen (121) (n=1.465) von 25% [67]. Diese Differenz lässt sich methodisch erklären. Sie ergibt sich

daraus, dass in der Erhebung lediglich nach der unmittelbaren Todesursache im Leichenschauschein eingeschlossen wurde. Weder die mittelbare den Tod bedingende Ursache noch die Grunderkrankung gingen mit ein. Dies ist die Folge der nach den Regeln der WHO gewählten monokausalen Definition der Todesursache in der Todesursachenstatistik.

Die wichtigsten epidemiologischen Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Von den im Erhebungszeitraum vom 01.07.2014-30.06.2015 verstorbenen 1.076 Herzinfarkt-toten mit Angabe zum Sterbeort im Leichenschauschein, verstarben 66% außerhalb des Krankenhauses und 34% innerhalb des Krankenhauses. Der relative Anteil der prästationär verstorbenen Herzinfarktpatienten liegt in der Altersgruppe der unter 65-Jährigen am höchsten (76,3%) und nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab (60,5 % bei den über 75-Jährigen).
2. Die außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten waren im Mittel 3,1 Jahr jünger als die im Krankenhaus Verstorbenen. Dieser Effekt geht insbesondere auf den Altersunterschied bei den männlichen Verstorbenen zurück. Die außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Männer waren im Mittel 70,5 Jahren deutlich jünger als die innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Männer mit 74,5 Jahren im Mittel. Bei den Frauen betrug die durchschnittliche Differenz lediglich 1,4 Jahre (mittleres Alter der im Krankenhaus am Herzinfarkt verstorbenen Frauen 81,7 J. vs. 80,3 J. der prästationär verstorbenen Frauen).
3. Es fand sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Sterbeort bei Männern und Frauen. Sowohl in der Altersklasse von 65 bis 74 Jahren als auch jenseits des 85. Lebensjahres war der prozentuale Anteil an Frauen, die außerhalb des Krankenhauses starben, größer als der Anteil der prästationär verstorbenen Männer.
4. In Bezug auf die jahreszeitliche Verteilung zeigte sich in der Gesamtkohorte eine statistisch signifikante Abnahme der Herzinfarkt-todesfälle in den Sommermonaten. Dabei war dieser Befund bestimmt durch die prästationär an

Herzinfarkt Verstorbenen. Die absolute Zahl der außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten war während der Monate Juni-Oktober deutlich und statistisch signifikant rückläufig. Demgegenüber zeigte sich numerisch sogar ein Anstieg bei den im Krankenhaus Verstorbenen in denselben Monaten.

5. Auch bezüglich der Sterbeuhrzeit zeigte sich eine signifikant inhomogene Verteilung mit Häufung in den Morgenstunden zwischen 06:01 und 12:00 Uhr bei den außerhalb der Klinik verstorbenen Infarktpatienten. Demgegenüber war die Verteilung bei den im Krankenhaus Verstorbenen nicht signifikant unterschiedlich, numerisch zeichnete sich ein leichtes Überwiegen der Todesfallzahlen in den Mittags- bis Nachmittagsstunden von 12:01 bis 18:00 Uhr ab.

Nachfolgend werden die Befunde im Detail und im Zusammenhang der wissenschaftlichen Literatur diskutiert.

Differentielle Sterblichkeit und Dynamik der Sterblichkeit an Herzinfarkt je nach Sterbeort (außerhalb des Krankenhauses versus innerhalb des Krankenhauses)

Der prozentuale Anteil der außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktstoten im Erhebungszeitraum entspricht mit $\frac{2}{3}$ der Größenordnung der im Vorfeld der Studie unternommenen Näherungsrechnung auf Basis der Todesursachen- und Krankenhausstatistik für das Jahr 2013, die diesen Anteil mit insgesamt 59% angenommen hatte [67].

Ein ähnlich hoher Anteil an außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten findet sich in den Daten des Augsburger Herzinfarktregisters für 25-84jährige im Jahr 2015, deren relativer Anteil prästationär Verstorbener mit 68,4% tendenziell noch etwas höher lag [67]. Dieser Effekt ist möglicherweise der geographischen Struktur der Modellregion des Augsburger Registers geschuldet. Neben der Stadt Augsburg gehört auch noch der Landkreis Augsburg sowie der Landkreis Aichach-Friedberg dazu. In ländlicheren Gebieten ist von einer längeren Anfahrt des Rettungsdienstes und von einer geringeren Krankenhausedichte auszugehen. Aus dieser Sicht kann eine anteilig etwas überproportional höhere prästationäre Sterblichkeit im Augsburger Register plausibel werden.

Im zeitlichen Verlauf wird im Augsburger Register parallel zur Abnahme der Sterblichkeit bei Herzinfarkt insgesamt eine relative Zunahme der prästationären Sterblichkeit beobachtet, die durch die im stationären Rahmen verbesserte Herzinfarktbehandlung nicht gemindert werden kann. Auch anhand der Daten aus dem Augsburger Herzinfarktregister wird eine Zunahme des relativen Anteils der außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten im Vergleich zu den im Krankenhaus Verstorbenen deutlich.

Eine Aussage über die longitudinale Veränderung des relativen Anteils von prästationär zu im Krankenhaus Verstorbenen über unterschiedliche Altersklassen ist anhand des vorliegenden Datensatzes des Augsburger Herzinfarktregisters nicht möglich.

Für Schweden berichteten Dudas et al. anhand von Registerdaten für 35- 84jährige analog bereits im Zeitraum von 1991-2006 eine Zunahme des relativen Anteils außerhalb des Krankenhauses am ersten Koronarereignis (PHT oder akuter Myokardinfarkt) verstorbener Patienten über die Jahre bei insgesamt rückläufiger Herzinfarktsterblichkeit. Während der relative Anteil der außerhalb der Klinik Verstorbenen im Zeitraum 1991-1994 noch bei 77,1% lag, stieg dieser im Zeitraum 2003-2006 auf 79,0%. Insgesamt konnte zeitgleich über diesen Beobachtungszeitraum in Schweden auch eine rückläufige Sterblichkeit durch plötzlichen Herztod bei erstem Koronarereignis außerhalb des Krankenhauses von 30,5% auf zuletzt 25,6% beobachtet werden, entsprechend einem jährlichen Rückgang der prästationären Sterblichkeit von 2,2 %. Zugleich ging jedoch die Sterblichkeit der hospitalisierten Patienten mit einem koronaren Erstereignis in Schweden von 1991 bis 2006 deutlich stärker zurück und halbierte sich nahezu von 17,7% auf 9,1%. Hierdurch erhöhte sich wie oben erwähnt der relative Anteil prästationär an einem koronaren Erstereignis Verstorbener [72].

Gerber et al analysierten für die Region Olmstedt County, Minnesota, USA, die zeitliche Entwicklung kardiovaskulärer Sterbefälle von 1979 bis 2003. Hierin war ein großer Teil an Sterbefällen durch koronare Herzkrankheit enthalten. Auch wenn Myokardinfarkte als häufigste kardiovaskuläre Todesursache hier nicht gesondert spezifiziert sind, enthält diese Studie dennoch vergleichbare Information zur dortigen regionalen Herzinfarktsterblichkeit in der Stadt Rochester und dem umgebenden Landkreis mit einer Gesamtbevölkerung von etwa 125.000 Menschen. Die Daten wurden ebenfalls im Hinblick auf den Sterbeort longitudinal untersucht.

Gegenüber dem Zeitraum 1979-1983 mit einem prästationären Anteil kardiovaskulär Verstorbener von 55% lag dieser Anteil in den Jahren 1999-2003 bei 72%. Das Risiko, prästationär kardiovaskulär zu versterben, verminderte sich um mehr als ein Drittel. Zugleich hatte sich insgesamt das Risiko, überhaupt kardiovaskulär zu versterben, in Olmstedt County um die Hälfte und das Risiko, im Krankenhaus kardiovaskulär zu versterben, um 69% reduziert. Die stationäre kardiovaskuläre Sterblichkeit reduzierte sich stetig um 4,8%/Jahr, die prästationäre Sterblichkeit jedoch nur um 1,8%/Jahr. In Bezug auf das Versterben außerhalb des Krankenhauses war über den Zeitverlauf die deutlichste Risikoreduktion in der Gruppe der < 75Jährigen und bei Männern (44% vs. bei Frauen 29%) zu verzeichnen [100].

Eine Verlaufsbeobachtung für Berlin anhand der erhobenen Daten ist aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums von einem Jahr nicht möglich. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Untersuchung eine tendenzielle Übereinstimmung mit der vorhandenen Studienlage. Der größere prozentuale Anteil an außerhalb der Klinik Verstorbenen in den schwedischen und amerikanischen Registerdaten ist möglicherweise methodischen Unterschieden und möglicherweise auch Unterschieden in der regionalen Versorgungsstruktur geschuldet. Der relevante Anstieg der Herzinfarktsterblichkeit außerhalb des Krankenhauses bei insgesamt abnehmender Herzinfaktmortalität impliziert, dass für eine weitere Reduktion letzterer, insbesondere in den jüngeren Altersgruppen, ein besonderer Fokus auf die Verbesserung der Prävention von potentiell tödlicher Kononartherosklerose und auf eine verbesserte Versorgung im außerklinischen Bereich gelegt werden muss. Die eindrucksvolle Abnahme der Krankenhaussterblichkeit lässt sich insbesondere der verbesserten Akuttherapie durch frühe koronare Reperfusion, antithrombotische Behandlung und konsequentes Monitoring mit akuter Behandlung von Kammerarrhythmien zuschreiben, während die in geringerem Maße verminderte prästationäre Sterblichkeit eher auf eine insgesamt verminderte Inzidenz akuter Koronarsyndrome durch verbesserte Primärprävention und möglicherweise durch eine bereits etwas verbesserte Reagibilität des prästationären Managements (z.B. Anwendung von AEDs, verbesserte Information der Bevölkerung über Herzinfarktsymptome) beeinflusst sein könnte [101].

Aus der weiterhin überproportional hohen prästationären Sterblichkeit lässt sich der gesellschaftliche Auftrag ableiten, sowohl durch weitere Optimierung der Prävention,

durch perpetuierte Information der Bevölkerung über Herzinfarktsymptome und Wiederbelebensmaßnahmen bei plötzlichem Herztod, als auch durch verbesserte prästationäre Frühdiagnose, z.B. mit Hilfe telemedizinischer Methoden, die Zahl prästationärer koronarer Todesfälle zu vermindern und das prästationäre Überleben bei Herzinfarkt zu verbessern.

Differentielle Sterblichkeit nach Versterbeort (außerhalb des Krankenhauses versus stationär) und Lebensalter

Die Auswertung des Alters in Bezug auf den Versterbeort zeigte, dass die außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarktpatienten im Mittel 3,1 Jahr jünger waren als die im Krankenhaus Verstorbenen. Zustande kommt dieser Altersunterschied überwiegend durch den Altersunterschied bei den männlichen Verstorbenen, da die außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Männer mit im Mittel 70,5 Jahren deutlich jünger waren als die im Krankenhaus verstorbenen Männer mit 74,5 Jahren im Mittel. Bei den Frauen war die Differenz numerisch geringer ausgeprägt und nicht statistisch signifikant. Sie betrug lediglich 1,4 Jahre im Mittel (mittleres Alter der im Krankenhaus am Herzinfarkt verstorbenen Frauen 81,7 J. vs. 80,3 J. bei prästationär verstorbenen Frauen). In Bezug auf die Altersklassen fand sich eine nichtlineare Verteilung mit kontinuierlicher Abnahme des Anteils der prästationär Verstorbenen in den Altersgruppen <64 J., 65-74 J. bis 75-84 J., jedoch wieder relative Zunahme in der Altersgruppe der >85-jährigen. Diese biphasische Verteilung spiegelt am ehesten in den jüngeren Altersklassen vornehmlich die Inzidenz des plötzlichen Herztodes aus koronarer Ursache, während die relative Zunahme bei den Hochbetagten (mit hohem Anteil alter weiblicher Patienten) möglicherweise auf einen relevanten Anteil multimorbider Patienten zurückzuführen ist, die aufgrund der klinischen Gesamtsituation keiner stationären Therapie mehr zugeführt werden.

In den schwedischen Registerdaten waren die außerhalb des Krankenhauses am Herzinfarkt Verstorbenen ebenfalls jünger als die im Krankenhaus Verstorbenen. Allerdings war der Unterschied mit durchschnittlich 2,2 Jahren geringer ausgeprägt als in den vorliegenden Daten aus Berlin. Das mittlere Alter der außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen lag in der schwedischen Kohorte bei 72,7 Jahren gegenüber 74,9 Jahren bei den im Krankenhaus Verstorbenen. Der relative Anteil an außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen variierte wie in unseren Daten auch im schwedischen

Register mit dem Alter der Verstorbenen und war in der Altersgruppe der <55-jährigen stärker ausgeprägt. Eine erneute Zunahme prästationärer Todesfälle durch Herzinfarkt bei sehr Hochbetagten jenseits des 85. Lebensjahres konnte im schwedischen Register nicht gesehen werden, da es nur Patienten bis 84 Jahre umfasste [72].

In Olmstedt County, Minnesota waren die außerhalb des Krankenhauses kardiovaskulär Verstorbenen mit einem mittleren Alter von 74,3 Jahren ebenfalls signifikant jünger als die im Krankenhaus Verstorbenen mit 77,4 Jahren. Die graduelle Altersabhängigkeit des Sterbeortes war auch in diesem Register nachweisbar mit dem deutlichsten Unterschied in der Altersgruppe der <65-jährigen (in dieser Altersgruppe 76% prästationär Verstorbene) [100]. Eine anteilige Zunahme der prästationären Todesfälle bei sehr Hochbetagten wird aus Olmstedt County nicht berichtet, was auch mit dem breiteren Einschlusskriterium erklärbar sein kann.

Differentielle Sterblichkeit nach Versterbeort (außerhalb des Krankenhauses versus stationär) und Geschlecht

Die altersbezogene Verteilung des Sterbeortes an Herzinfarkt ist bei Männern und Frauen verschieden. Während bei den Männern der relative Anteil derer, die prästationär am Herzinfarkt versterben, mit zunehmendem Alter (über die Altersklassen hinweg) kontinuierlich abnimmt, bleibt der Anteil der prästationär Verstorbenen bei den Frauen in den Altersklassen <55 Jahre, 55 – 64 Jahre und 65 -74 Jahre hoch (72,7 – 76,2%) und nimmt numerisch sogar etwas zu, so dass er sein numerisches Maximum (76,2%) bei den 65 -74-Jährigen erreicht. Erst in der Altersklasse von 75 – 84 Jahren sinkt auch bei Frauen der prästationäre Anteil der Herzinfarktsterblichkeit ab. Bei den sehr hochbetagten Frauen (>84 Jahre) nimmt dann der prästationäre Anteil der Verstorbenen wieder zu, wie bereits oben erwähnt. Diese Zunahme fand sich nicht für die sehr hochbetagten Männer. Allerdings ist anzumerken, dass in der Gruppe der über 84-jährigen Verstorbenen die große Mehrzahl weiblich war, so dass der Trend in dieser Altersgruppe durch die weiblichen Verstorbenen bestimmt war. Nur 15,2% der verstorbenen Männer, aber 43,8% der verstorbenen Frauen gehörten dieser Altersklasse an. Die konstant sehr hohe prästationäre anteilige Sterblichkeit der Frauen bis in die Mitte der 8. Lebensdekade ist ein alarmierender Befund und kann möglicherweise durch eine weniger valide Zuordnung der Herzinfarktsymptome durch die Patientinnen selbst und ihr Umfeld bedingt sein, so dass mehr letztlich fatale Herzinfarkt ereignisse auch bei

Patientinnen im fortgeschrittenen Lebensalter nicht korrekt erkannt werden. Eine verzögerte Erkennung und Behandlung bei weiblichen Patienten mit Myokardinfarkt sind bekannt [102]. Auch wurde beschrieben, dass gerade jüngere Frauen aus Sorge vor hypochondrischer Übertreibung eigener Symptome zu spät auf die Zeichen des Herzinfarktes reagieren [103]. Die schwedischen Registerdaten geben nicht differenziert Aufschluss über den geschlechtsspezifischen Anteil der Herzinfarktsterblichkeit in verschiedenen Alterskohorten. Die Analyse der kardiovaskulären Sterblichkeit in Olmstedt County fand ebenfalls erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede [100]. Insbesondere zeigte es sich, dass Frauen weniger als Männer von der Minderung der Sterblichkeit an Herzinfarkt über die vergangenen Jahrzehnte profitiert haben. Als Konsequenz aus den Befunden sollten Maßnahmen entwickelt werden, um gerade bei Frauen die Erkennung von Risikmerkmalen für Herzinfarkt aufmerksamer wahrzunehmen, und es sollten gerade Frauen über die teils typischen und teils atypischen Thoraxbeschwerden informiert werden, die mit einem Herzinfarkt einhergehen können.

Differentielle Sterblichkeit nach Versterbeort (außerhalb des Krankenhauses versus stationär) und Jahreszeit

Insgesamt zeigte sich in der Verteilung der Herzinfarktstoten über die einzelnen Monate eine deutliche jahreszeitliche Schwankung der Infarktsterblichkeit. Die Inzidenz der prästationär an Herzinfarkt Verstorbenen war in den Sommermonaten deutlich niedriger als während der übrigen Jahreszeiten. Für die im Krankenhaus Verstorbenen fand sich diese jahreszeitliche Variation nicht. Die absolute Zahl der stationär an Herzinfarkt Verstorbenen war numerisch in den Sommermonaten sogar höher.

Untersuchungen zum Einfluss klimatischer Bedingungen auf die Inzidenz von akuten Myokardinfarkten gehen bereits auf das Jahr 1938 zurück [104]. Mittlerweile sind diese Zusammenhänge vielfach in unterschiedlichen geographischen Regionen und Kohorten untersucht. Spencer et al konnten in der US-amerikanischen Observationsstudie des Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2) im Zeitraum 07/1994 bis 07/1996 anhand von 259.891 Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen 53% Anstieg der Fallzahlen im Winter aufzeigen. Es konnte eine abnehmende Häufigkeit von Winter über Herbst, Frühling bis hin zum Sommer sowohl bei Männern als auch Frauen, in unterschiedlichen Altersgruppen und in 9 von 10 Regionen dokumentiert werden. Nicht

nur die Fallzahl, sondern auch die Krankenhausletalität war mit 9% im Winter in den USA nach dieser Analyse am höchsten. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen das saisonale Muster im Auftreten akuter Myokardinfarkte mit Anstieg in den Wintermonaten und Abnahme in den Sommermonaten sowohl in allen Subgruppenanalysen sowie unterschiedlichen geographischen Regionen. Letzteres veranlasste zu der Annahme, dass die Chronobiologie der saisonal unterschiedlichen Infarkthäufigkeit unabhängig vom Klima ist [105]. Demgegenüber konnten Marti-Soler et al in ihrer 2014 veröffentlichten Studie zur saisonalen Variabilität der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität Daten aus 19 Ländern und unterschiedlichen Breitengraden erheben. Hierbei zeigte die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität in Ländern mit saisonaler Variation ein ebenfalls saisonales Verteilungsmuster mit höherer Sterblichkeit im Winter als im Sommer. Für die Krebsmortalität wurde dies im Gegenzug nicht nachgewiesen [106].

Shet et al konnten in einer kanadischen Studie anhand von Mortalitätsdaten zu 300.000 Todesfällen mit akutem Myokardinfarkt und Schlaganfall in den Jahren 1980 bis 1982 und 1990 bis 1992 in Bezug auf Alter und Sterbemonat aufzeigen, dass die höchste Mortalität für beide atherosklerotisch bedingten Erkrankungen (Myokardinfarkt und Schlaganfall) in den Wintermonaten und spezifisch im Januar liegt. Dabei zeigten ältere Menschen (> 65 Jahre) eine stärker ausgeprägte jahreszeitliche Schwankung als jüngere [107].

Welche meteorologischen Parameter dabei einen Einfluss auf die Inzidenz von Myokardinfarkten haben können, ist mittlerweile auch vielfach systematisch untersucht. Goerre et al erforschten im Zeitraum 1990 bis 1994 in der Schweiz den Einfluss von meteorologischen Daten auf die Herzinfarktinzidenz. Die Arbeitsgruppe konnte eine signifikante Zunahme der Infarktinzidenz bei hohem Umgebungsluftdruck, hohem Druckgradienten und starker Windaktivität nachweisen. Schnee-, Regenfälle hatten uneinheitliche Auswirkungen, der Einfluss von Temperatur, Föhn und Blitzschlag war statistisch nicht signifikant [108]. Demgegenüber konnten Mohammad et al in einer prospektiven bevölkerungs- und landesweiten schwedischen Studie (SWEDEHEART) im Zeitraum 1998 bis 2013 anhand von 274.029 Patienten mit einem mittleren Alter von 71,7 Jahren zeigen, dass die Inzidenz von Myokardinfarkten mit niedriger Lufttemperatur, niedrigerem atmosphärischen Druck, höherer Windgeschwindigkeit und kürzerer Sonnenscheindauer zunimmt. Dabei ergab sich in dieser Untersuchung die größte

Assoziation mit der Lufttemperatur, wobei ein 1-SD-Anstieg der Lufttemperatur (7,4°C) mit einer 2,8% Verminderung des Infarkt-Risikos (MI ohne und MI mit ST-Streckenhebung) assoziiert war [109].

Inwieweit zugrundeliegende Risikofaktoren ebenfalls saisonalen Mustern folgen, ist in Bezug auf den Blutdruck, die Fettstoffwechselfparameter und Gerinnungsfaktoren untersucht. Brennan et al konnten bereits 1982 eine Erhöhung sowohl des systolischen als auch diastolischen Blutdrucks in den Wintermonaten nachweisen. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig von Geschlecht und Alter, wobei sich bei älteren Probanden eine größere jahreszeitliche Variation zeigte. Der Einfluss hing hochsignifikant mit den maximalen und minimalen täglichen Lufttemperaturschwankungen, nicht aber mit dem Ausmaß von Regen zusammen [110].

Radtko et al. konnten anhand von aufgrund von hämodynamischen und hormonellen Messungen bei 34 Probanden (27 Männern, 7 Frauen) ursächlich für die saisonalen Blutdruckschwankungen ein im Winter gegenüber den Sommermonaten signifikant um 10-15% geringeres Schlag- und Herzzeitvolumen, bei Zunahme der Herzfrequenz und des systemischen Gefäßwiderstandes um 5 bzw. 11% nachweisen. Dies wurde auf einen signifikanten Anstieg des Plasma-Aldosteron von Sommer zu Winter um 59% zurückgeführt. Plasma-Noraldosteron-, Plasma-Adrenalin- und Plasma-Renin-Aktivität nahmen um 19,2 bzw. 17% zu. Über die vier Jahreszeiten hinweg korrelierte der mittlere arterielle Druck signifikant mit der Plasma-Renin-Aktivität und dem Plasma-Aldosteron-Spiegel, während der systemische Gefäßwiderstand signifikant mit dem Plasma-Noraldosteron-Spiegel und der Plasma-Renin-Aktivität zusammenhing. Ausgeprägte gegenregulatorische hämodynamische und hormonelle Anpassungen sind an der Aufrechterhaltung eines relativ konstanten Blutdrucks beteiligt. Dabei haben Norepinephrin, Plasma-Renin-Aktivität und Aldosteron eine Funktion bei der Vermittlung der Veränderungen in der Hämodynamik [111].

In Bezug auf die Lipide wiesen Gordon et al in einer Fall-Kontroll-Studie zur Primärprävention anhand von 1446 männlichen Probanden im Alter zwischen 35-59 Jahren eine hochsignifikante Erhöhung des Plasma-Cholesterins um 7,4 mg/dl im Dezember im Vergleich zum Juni nach [112].

In einer englischen Studie zur erhöhten Herzinfarktmortalität in den Wintermonaten an 96 Probanden im Alter von 65 bis 74 Jahren wurden die saisonalen Variationen von Gerinnungsparametern untersucht. Es zeigten sich für die Plasma-Fibrinogen- und die Faktor VII- Aktivität signifikant höhere Werte in den Wintermonaten. Die Erhöhung des Fibrinogens korrelierte dabei mit der Höhe der Leukozyten, C-reaktivem Protein, alpha-1-Antichymotrypsin, Angabe von Husten und Schnupfen, jedoch nicht zur Umgebungstemperatur. Insofern scheint die saisonale Erhöhung des Fibrinogens mit dem verstärkten Auftreten respiratorischer Infekte in den Wintermonaten zusammenzuhängen [113].

Gerber et al. konnten in Olmstedt County, Minnesota (USA) für den Zeitraum 1979 bis 2002 bereits eine Wetterabhängigkeit für das Auftreten von Myokardinfarkten und plötzlichem Herztod aufzeigen [114].

In Zusammenschau legen diese Ergebnisse eine Assoziation von externen Faktoren wie z. B. klimatischen Bedingungen und endogenen rhythmischen Schwankungen vegetativer Funktionen nahe [115].

Die in unserer aktuellen Untersuchung gezeigte jahreszeitliche Verteilung spiegelt somit die Ergebnisse der mittlerweile vielfach dokumentierten jahreszeitlichen Schwankungen wider. Dass auch angesichts der Verlagerung der Aktivitäten des Alltagslebens von öffentlichen Räumen in die eigenen Wohnbereiche die Wahrscheinlichkeit im Winter im Falle eines Herz-Kreislauf- Stillstandes aufgefunden zu werden geringer ist als während der Sommermonate, ist eine weitere, aber bisher nicht wissenschaftlich belegbare Erklärungsmöglichkeit für die jahreszeitliche Variation. In den Daten der vorliegenden Studie fand sich die im Sommer niedrigere Herzinfarktsterblichkeit vornehmlich bei den jüngeren Betroffenen (< 65 Jahre) und insbesondere prästationär. Dies kann dadurch erklärbar sein, dass durch Herzinfarkt verursachte Todesfälle bei älteren multimorbiden Patienten eher multikausal mitbedingt sind und weniger jahreszeitlich variabel sind als die Todesfälle der Jüngeren, die eher dem jahreszeitlichen Verteilungsmuster des koronar verursachten plötzlichen Herztodes folgen.

Differentielle Sterblichkeit nach Versterbeort (außerhalb des Krankenhauses versus stationär) und tageszeitlichen Schwankungen

Bezüglich der Sterbeuhrzeit zeigte sich in unserer Untersuchung bei den außerhalb des Krankenhauses an Herzinfarkt Verstorbenen eine signifikante Häufung in den Morgenstunden zwischen 06:01 und 12:00 Uhr. Hingegen zeichnete sich für die im Krankenhaus Verstorbenen eine Verschiebung der Sterbeuhrzeit in die Mittags- bis Nachmittagsstunden von 12:01 bis 18:00 Uhr ab. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Epidemiologische und klinische Hinweise auf eine zirkadiane Variation im Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wurden vielfach beschrieben [116]. Muller et al hatten bereits in den 80er Jahren 2.999 Patienten, die mit einem Myokardinfarkt stationär aufgenommen wurden, auf den Zeitpunkt des Schmerzbegins hin analysiert. Hierbei wurde eine ausgeprägte zirkadiane Ungleichverteilung mit Spitzenwerten für die Inzidenz des Schmerzbegins zwischen 6:00 und mittags ($p < 0,01$) festgestellt. Bei einem Teil der Patienten wurde der Beginn des Herzinfarktes durch die erste Erhöhung des damals als Herzinfarktmarker verwendeten CK-MB-Spiegels objektiviert. Hierbei konnte der Befund bestätigt werden, dass der laborchemisch gesehene Beginn des Herzinfarktes dreimal so häufig beim Maximum morgens um 09:00 Uhr lag im Vergleich zum Minimum um 23:00 Uhr abends. Dieses zirkadiane Verteilungsmuster wurde bei Patienten, die bereits vor dem Myokardinfarkt mit einem Betarezeptorenblocker behandelt wurden, nicht festgestellt [117].

Fournier et al konnten in einer neueren Studie an STEMI-Patienten, die mittels PCI behandelt wurden, höhere CK-Spitzenwerte bei Patienten mit Symptombeginn zwischen 00:00 Uhr und 05:59 Uhr im Vergleich zu den CK-Spitzenwerten bei Patienten mit Symptombeginn in einer anderen Zeitgruppe feststellen. Zudem lag die 30-Tage-Mortalität bei STEMI-Patienten mit Symptombeginn zwischen 00:00 und 05:59 Uhr signifikant höher als in jeder anderen Zeitgruppe [118].

Bagai et al konnte anhand einer Registerdatenanalyse von 18.588 Patienten mit außerhalb des Krankenhauses erlittenem Herz-Kreislaufstillstand Unterschiede sowohl in der saisonalen als auch wochentags bezogenen als auch tageszeitlichen Verteilung aufzeigen. Hierbei war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines

Herzkreislaufstillstandes am Tage zwischen Freitag bis Montag im Dezember am größten. Dabei war die Wahrscheinlichkeit zu Überleben bei Eintritt eines Herzkreislaufstillstandes zwischen 19:00 und 7:00 Uhr geringer als zu den übrigen Tageszeiten und im Winter geringer als während der anderen Jahreszeiten [119].

Der wichtigste pathophysiologische Prozess, der akuten Herzinfarkten, thrombosebedingten Schlaganfällen und auch den überwiegenden Fällen von plötzlichem Herztod zugrunde liegt, ist die Ruptur der vulnerablen Plaque. Hierdurch werden intimales Kollagen und Gewebefaktoren freigesetzt, die wiederum als Initiatoren für die Thrombozytenaggregation und die daraus resultierende Thrombusbildung dienen [21].

Es scheint, dass die Häufung von Ereignissen in den Morgenstunden durch exogene Faktoren, wie z.B. die Einnahme aufrechter Körperhaltung und die Einleitung täglicher Aktivitäten, sowie endogene Faktoren mitbedingt wird.

Diesbezüglich spielen Thrombozytenaggregationsfähigkeit, morgendlicher Blutdruckanstieg, Anstieg der Katecholamine im Blut mit Erhöhung des Vasotonus, Erhöhung des Plasma-Cortisol-Spiegels sowie Erhöhung der Blutviskosität und der Gewebe-Plasminogen-Aktivator-Aktivität (tPA) eine nachgewiesene Rolle.

Damian et al konnten aufzeigen, dass die Einnahme einer aufrechten Körperhaltung, die morgendliche Zunahme der Thrombozytenaggregationsfähigkeit verursachen kann [120].

Für die Blutdruckregulation konnte bereits in den 70er Jahren ein typisches tageszeitliches Schwankungsmuster mit niedrigsten Werten um 3 Uhr nachts, ansteigenden Werten in den frühen Morgenstunden, Höchstwerten am Vormittag und über den Tag abfallenden Werten gezeigt werden [121].

Für dieses Blutdruckverhalten ist möglicherweise eine zirkadiane Rhythmik in Bezug auf den basalen Vasotonus und erhöhte alpha-sympathomimetische Vasokonstriktorenaktivität in den Morgenstunden verantwortlich [122].

Daneben erhöht der Anstieg des Plasma-Cortisol-Spiegels in den Morgenstunden die Empfindlichkeit der Koronararterien für den vasokonstriktorischen Effekt der Katecholamine [123].

Zuletzt spielt auch die Erhöhung der Blutviskosität im Vergleich zur tPA-Aktivität mit daraus resultierender Hyperkoagulabilität in den Morgenstunden eine Rolle [124, 125].

Die in den Daten der vorliegenden Studie sichtbare tageszeitliche Verteilung der prästationär am Herzinfarkt Verstorbenen mit tendenzieller Häufung im Zeitraum von 06:01-12:00 Uhr entspricht also der Verteilung aus anderen Untersuchungen. Der Eintritt des prästationären Todes bei Herzinfarkt ist in der Regel plötzlich und rhythmogen und liegt zeitlich meist nah am Zeitpunkt des Infarktbeginns. Insofern ist die Verteilung der prästationären Todesfälle im Rahmen der oben diskutierten zirkadianen pathophysiologischen Phänomene plausibel. Dagegen versterben die Herzinfarktpatienten, welche das Krankenhaus initial erreichen, meist an Herzinfarktkomplikationen wie schwerer Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock oder an den nach Tagen eintretenden mechanischen Herzinfarktkomplikationen wie Ventrikelruptur, Ventrikelseptumdefekt, schwerer Mitralinsuffizienz bei Papillarmuskeldysfunktion bis hin zum -abriss nach einer unterschiedlich langen stationären Therapiephase. Es ist wahrscheinlich, dass der komplikationsbezogene Tod an Herzinfarkt im Krankenhaus dann nicht mehr der zeitlichen Verteilung des initialen Ereignisses folgt. Insofern kann der Unterschied in der tageszeitlichen Verteilung von prästationären und stationären Todesfällen aus der unterschiedlichen Todesart erklärlich sein.

Herzinfarktsterblichkeit und plötzlicher Herztod

Nicht alle plötzlichen Todesfälle gehen ursächlich auf einen Herzinfarkt zurück, aber bei 80% aller Patienten ist der Herztod die katastrophale Manifestation einer koronaren Herzerkrankung. Insofern ist es naheliegend, dass sich Überschneidungen in epidemiologischen Daten zum plötzlichen Herztod und zum akuten Myokardinfarkt ergeben.

Chugh et al konnten in einer Übersichtsarbeit neben einem verstärkten Auftreten im Kleinkindalter (als plötzlicher Kindstod) eine Häufung der altersbezogenen Prävalenz des

plötzlichen Herztodes zwischen 75 und 85 Jahren feststellen. Nachdem frühere Studien eine 25:75 Ratio im Verhältnis Frauen zu Männern berichtet hatten, liegt der aktuelle prozentuale Anteil von Frauen bei ca. 40%, was möglicherweise die erhöhte Prävalenz und Mortalität der koronaren Herzerkrankung bei Frauen widerspiegelt [77].

Auch der plötzliche Herztod weist verschiedenen Untersuchungen zufolge eine zirkadiane Rhythmik auf. Wie aus Ergebnissen der Framingham Heart-Studie bekannt ist, zeigt auch die Häufigkeitsverteilung des plötzlichen Herztodes über den Tag einen morgendlichen Gipfel zwischen 7 und 9 Uhr mit einer um 70% erhöhten mittleren Auftretenswahrscheinlichkeit gegenüber den übrigen 22 Stunden des Tages [126]. In einer Auswertung von Sterbeurkunden von 2.203 Personen, die 1983 stationär in Massachusetts verstarben, konnte ebenfalls eine auffällige zirkadiane Variation des plötzlichen Herztodes mit einer geringen Inzidenz während der Nacht und einer erhöhten Inzidenz von 7 bis 11 Uhr morgens nachgewiesen werden. Die Feststellung, dass die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes am Morgen erhöht ist, ist gut mit der Hypothese vereinbar, dass der plötzliche Herztod regelhaft auf ein akutes Koronarsyndrom zurückzuführen ist [127].

Arntz et al analysierten die tageszeitliche, wochentagsbezogene und monatsbezogene Inzidenz des plötzlichen Herztodes anhand von mehr als 24.000 Fällen in Berlin von 1987-1991. Es zeigte sich in dieser Analyse eine sehr stabil über die Wochentage ausgeprägte zirkadiane Variation im Auftreten des plötzlichen Herztodes mit einer primären Häufung der Todesfälle am Morgen (6-12 Uhr) und einer sekundären geringeren Häufigkeitszunahme am späten Nachmittag (15-19 Uhr), während die plötzlichen Todesfälle nachts wesentlich seltener auftraten [115]. In einer weiteren Untersuchung fand die gleiche Forschergruppe, dass insbesondere die Untergruppe der Patienten mit Kammerflimmern als anfänglich dokumentierte Arrhythmie eine zirkadiane Variation aufwies. In signifikantem Kontrast hierzu waren plötzliche Todesfälle bei Patienten mit Asystolie oder elektromechanischer Entkopplung gleichmäßiger über den Tag verteilt. Da Kammerflimmern auch die häufigste dem plötzlichen Herztod bei Herzinfarkt zugrundeliegende Arrhythmie darstellt, ist es wahrscheinlich, dass auch die in der vorliegenden Arbeit dokumentierten prästationären Todesfälle bei Herzinfarkt in erster Linie durch Kammerflimmern verursacht waren. Die verschiedenen zirkadianen Muster von Kammerflimmern, pulslosen Bradyarrhythmien und Asystolie deuten auf

unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen der Todesursache hin [128]. Behrens et al konnten anhand der Analyse von ICD-Therapieepisoden bei Patienten mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator aufzeigen, dass eine Betablockertherapie das zirkadiane Verteilungsmuster maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien abmildern kann. Dies lässt den Rückschluss auf eine Beteiligung erhöhter Sympathikusaktivität an dem morgendlichen Ereignisgipfel zu [129].

5 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat einige methodisch bedingte Limitationen. Die Güte der dokumentierten Todesursachen ist von der Kompetenz und Genauigkeit des die Leichenschau durchführenden Arztes abhängig. Die Dokumentationsqualität der Leichenschauscheine wurde vielerorts bemängelt. Im Land Berlin wurde daher ein gesondert qualifizierter Leichenschaudienst der Kassenärztlichen Vereinigung eingerichtet. Allerdings verweist die hohe Übereinstimmung der Diagnosen aus dem Leichenschauschein mit der nach Obduktion ermittelten Todesursache auf eine hoch ausgeprägte Zuverlässigkeit der Angaben auf den Leichenschauscheinen.

Die fehlende Möglichkeit zur elektronischen Speicherung aller auf den Leichenschauscheinen zur Verfügung stehenden Daten im Zentralarchiv für Leichenschauscheine hat die Auswertung erschwert und die Einordnung der Todesfälle nur nach der unmittelbaren Todesursache ermöglicht.

Da sich die Studie allein auf Informationen aus den Leichenschauscheinen bezieht, konnten genauere Todesbegleitumstände, die hier nicht dokumentiert wurden, nicht mit einbezogen werden. Es ist daher wahrscheinlich, dass einige Todesfälle an Herzinfarkt aufgrund von Diagnosekodierungen in den weiteren Zeilen des Leichenschauscheines nicht in die Studie mit aufgenommen werden konnten.

Die Informationen beziehen sich allein auf den Berliner Raum, spiegeln die Versorgungssituation einer deutschen Großstadt wider, und sind daher nicht auf andere Regionen übertragbar.

Da in dieser Studie ausschließlich ein Erhebungszeitraum von 12 Monaten betrachtet wurde, können keine Aussagen zur longitudinalen Entwicklung über längere Zeiträume gemacht werden.

6 Schlussfolgerung

Im Untersuchungszeitraum 07/2014 bis 06/2015 sind in Berlin zwei Drittel der am Herzinfarkt verstorbenen Patienten außerhalb der Klinik verstorben. Anhand der erhobenen Variablen konnte aufgezeigt werden, dass die außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Herzinfarkt-toten jünger sind. Sie unterschieden sich auch in Hinblick auf die tageszeitliche und jahreszeitliche Verteilung im Vergleich zur Gruppe der innerhalb des Krankenhauses Verstorbenen.

Dieser hohe relative Anteil an außerhalb des Krankenhauses am Herzinfarkt Verstorbenen zeigt, dass die Primärprävention, die Symptomerkennung und die Erstversorgung von Infarktpatienten in Berlin weiter verbessert werden sollte. In Bezug auf die Primärprävention wurde neben den Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherungen im Jahr 2016 das Präventionsprogramm der Deutschen Rentenversicherung ins Leben gerufen. Die Kampagnen der Deutschen Herzstiftung zur gesellschaftlichen Aufklärung bezüglich klassischer Herzinfarktsymptome zur schnelleren Symptomerkennung und Alarmierung des Rettungswesens und die flächendeckende Ausstattung öffentlicher Orte (z.B. U-Bahnhöfe) mit AEDs zur Frühdefibrillation durch Laien sind diesbezüglich zu nennende Maßnahmen. Weiterhin kann eine telemedizinisch-unterstützte Vernetzung der Rettungssysteme zu einer Verbesserung prästationärer valider Infarkt Diagnosen beitragen. Im Rahmen einer Pilotstudie des B₂HIR konnte bereits gezeigt werden, dass die valide Beurteilung der durch den Rettungsdienst gestellten EKG-Erstdiagnose maßgeblich die Versorgungszeiten und damit das Outcome von Herzinfarktpatienten beeinflusst. Im Rahmen des Innovationsfondsprojekt „QS-Notfall“ des B₂HIR in Kooperation mit dem Rettungsdienst Oberhavel GmbH, den Oberhavel Kliniken GmbH Hennigsdorf, dem Rettungsdienst Havelland GmbH, den Havelland Kliniken GmbH Nauen, der Berliner Feuerwehr sowie dem Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf soll nun die Sicherheit

der Diagnosestellung im Rahmen einer interventionellen Studie erhöht werden mit der Zielsetzung einer schnelleren Notfallversorgung der Herzinfarktpatienten.

Um das Ergebnis all dieser Bemühungen wissenschaftlich zu evaluieren, bedarf es valider, vergleichender Daten, die eine longitudinale Analyse ermöglichen. Die Änderung der Berliner Bestattungsverordnung zum 01.12.2014 mit zentraler Archivierung der Leichenschauscheine und Erlaubnis zur Nutzung dieser Daten zu Forschungszwecken, war hierzu ein erster wichtiger Schritt. Wünschenswert wäre nun eine adäquate elektronische Speicherung der Daten, um weitere epidemiologische Forschung zu vereinfachen.

In der Datenerhebung für diese Studie zeigte sich zudem, dass Daten in Bezug auf die Auffindesituation anhand des aktuell verwendeten Leichenschauscheins nicht systematisch erfasst werden. Dadurch lassen sich keine direkten Handlungsempfehlungen für eine weitere Verringerung der Gesamtmortalität am Herzinfarkt in Berlin entwickeln. Hier wäre z.B. die systematische Erfassung von eingeleiteten Laienreanimationen ein wesentlicher Aspekt.

7 Literatur

- 1 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(18):2231-2264
- 2 Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003; 361(9351):13-20
- 3 Zeymer U, Zahn R, Senges J, Gitt A: Herzinfarktregister in Deutschland. Konsequenzen für die Arzneimitteltherapie bei Patienten mit akutem ST-Strecken-Hebungsinfarkt. *Der Internist* 2010; 51:1324-29
- 4 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-177
- 5 Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet, Christian Mueller, Marco Valgimigli, Felicita Andreotti, Jeroen J. Bax, Michael A. Borger, Carlos Brotons, Derek P. Chew, Baris Gencer, Gerd Hasenfuss, Keld Kjeldsen, Patrizio Lancellotti, Ulf Landmesser, Julinda Mehilli, Debabrata Mukherjee, Robert F. Storey, Stephan Windecker, ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(3):267–315

- 6 GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2001; 141(2):190-9
- 7 Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006; 333(7578):1091
- 8 Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003; 163(19):2345-53
- 9 Littnerova S, Kala P, Jarkovsky J, Kubkova L, Prymusova K, Kubena P, Tesak M, Toman O, Poloczek M, Spinar J, Dusek L, Parenica J. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0123215
- 10 Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One.* 2009; 4(11):e7947
- 11 D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omede P, Sciuto F, Presutti DG, Modena MG, Gasparini M, Reed MJ, Sheiban I, Gaita F. TIMI, GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials.* 2012; 33(3):507-14
- 12 Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart.* 2009; 95(3):221-7

- 13 Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014; 4(2):e004425
- 14 Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA; GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart*. 2010 Jul;96(14):1095-101
- 15 Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction; *Med Clin North Am*. 2007; 91(4):553-72
- 16 Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2):115- 26
- 17 Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105(9):1135-43
- 18 Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973; 180(4093):1332-9
- 19 Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92(5):1355-74
- 20 Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherothrombosis: mechanisms and clinical therapeutic approaches. *Vasc Med*. 1998; 3(3):231-9
- 21 Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000; 83(3):361-6
- 22 Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimón JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16(4):401
- 23 Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation*. 1998; 97(21):2110-6

- 24 Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, Kato K, Yonetsu T, Vergallo R, Hu S, Tian J, Lee H, Park SJ, Jang YS, Raffel OC, Mizuno K, Uemura S, Itoh T, Kakuta T, Choi SY, Dauerman HL, Prasad A, Toma C, McNulty I, Zhang S, Yu B, Fuster V, Narula J, Virmani R, Jang IK. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(19):1748-58
- 25 Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338(23):1650-6
- 26 Nemetz PN, Roger VL, Ransom JE, Bailey KR, Edwards WD, Leibson CL. Recent trends in the prevalence of coronary disease: a population-based autopsy study of nonnatural deaths. *Arch Intern Med.* 2008; 168(3):264-70
- 27 Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease, *Circulation.* 2005;111(25):3481-8
- 28 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37(29):2315-2381
- 29 Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Sokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961; 55:33-50
- 30 Mammood S, Levy D, Ramachandran S, Wang T: The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014; 383(9921):999-1008

- 31 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937–52
- 32 Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(5):530-40
- 33 Abbate A, Bussani R, Biondi-Zoccai GG, Santini D, Petrolini A, De Giorgio F, Vasaturo F, Scarpa S, Severino A, Liuzzo G, Leone AM, Baldi F, Sinagra G, Silvestri F, Vetrovec GW, Crea F, Biasucci LM, Baldi A. Infarct-related artery occlusion, tissue markers of ischaemia, and increased apoptosis in the peri-infarct viable myocardium. *Eur Heart J*. 2005; 26(19):2039-45
- 34 Bajaj A, Sethi A, Rathor P, Suppogu N, Sethi A. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *J Investig Med*. 2015; 63(7):844-55
- 35 Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, Ma CL, Codella NC, Kukar N, Alaref S, Kim RJ, Devereux RB. Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus: A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(5):505-15
- 36 Pöss J, Desch S, Eitel C, de Waha S, Thiele H, Eitel I. Left Ventricular Thrombus Formation After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Insights From a Cardiac Magnetic Resonance Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(10):e003417
- 37 Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart*. 2012; 98(23):1743-9

- 38 Bulluck H, Chan M H, Paradies V, Yellon RL, Ho HH, Chan MY, Chin CW, Tan JW, Hausenloy DJ. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-Segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta analysis. *J Cardiovasc Magn Reason*. 2018; 20(1):72
- 39 Alajaji WA, Akl EA, Farha A, Jaber WA, AlJaroudi WA. Surgical versus medical management of patients with acute ischemic mitral regurgitation: a systematic review. *BMC Res Notes*. 2015; 8:712
- 40 Abate E, Hoogslag GE, Al Amri I, Debonnaire P, Wolterbeek R, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Time course, predictors, and prognostic implications of significant mitral regurgitation after ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016; 178:115-25
- 41 Fasol R, Lakew F, Wetter S. Mitral repair in patients with a ruptured papillary muscle. *Am Heart J*. 2000;139(3):549-54
- 42 Isner JM, Roberts WC. Right ventricular infarction complicating left ventricular infarction secondary to coronary heart disease. Frequency, location, associated findings and significance from analysis of 236 necropsy patients with acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1978; 42(6):885–894
- 43 Mehta SR, Eikelboom JVV, Natarajan MK, Diaz R, Yi C, Gibbons RJ, Yusuf S. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(1):37-43
- 44 Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118(20):2057-62
- 45 Desta L, Jernberg T, Löfman I, Hofman-Bang C, Hagerman I, Spaak J, Persson H. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(3):234-42

- 46 Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008; 117(5):686–97
- 47 Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarctions: a population-based perspective. *Circulation*. 2009;119(9):1211-9
- 48 Gorenek B, Blomstrom Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, Kirchhof P, Kuck KH, Kudaiberdieva G, Lin T, Raviele A, Santini M, Tilz RR, Valgimigli M, Vos MA, Vrints C, Zeymer U, Lip GY, Potpara T, Fauchier L, Sticherling C, Roffi M, Widimsky P, Mehilli J, Lettino M, Schiele F, Sinnaeve P, Boriani G, Lane D, Savelieva I. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014; 16(11):1655–73
- 49 Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009; 30(9):1038–45
- 50 Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016; 102(12):926–33
- 51 Benedek T, Gyöngyösi M. Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Acute Myocardial Infarction and STEMI Networks. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2016; 2(1):3–5
- 52 Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2011; 39(1):78-83
- 53 Bougouin W, Marijon E, Puymirat E, Defaye P, Celermajer DS, Le Heuzey JY, Boveda S, Kacet S, Mabo P, Barnay C, Da Costa A, Deharo JC, Daubert JC, Ferrieres J, Simon T, Danchin N; FAST-MI Registry Investigators. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J*. 2014; 35(2):116–22

- 54 Masuda M, Nakatani D, Hikoso S, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Kitamura T, Minamiguchi H, Okuyama Y, Uematsu M, Yamada T, Iwakura K, Hamasaki T, Sakata Y, Sato H, Nanto S, Hori M, Komuro I, Sakata Y; OACIS investigators. Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation During the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortality Rates in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Circ J*. 2016; 80(7):1539-47
- 55 Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015; 36(41):2793-2867
- 56 Figueras J, Alcalde O, Barrabes JA, Serra V, Alguersuari J, Cortadellas J, Lidon RM. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period. *Circulation*. 2008; 118(25):2783–2789
- 57 Haddadin S, Milano AD, Faggian G, Morjan M, Patelli F, Golia G, Franchi P, Mazzucco A. Surgical treatment of postinfarction left ventricular free wall rupture. *J Card Surg*. 2009; 24(6):624–31
- 58 López-Sendón J, Gurfinkel EP, Lopez de Sa E, Agnelli G, Gore JM, Steg PG, Eagle KA, Cantador JR, Fitzgerald G, Granger CB; Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Factors related to heart rupture in acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2010; 31(12):1449-56
- 59 Imazio M, Negro A, Belli R, Beqaraj F, Forno D, Giammaria M, Trincherro R, Adler Y, Spodick D. Frequency and prognostic significance of pericarditis following acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009; 103(11):1525–9

- 60 Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristic AD, Sabaté Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015; 36(42):2921-2964
- 61 https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GHE2016_Deaths_Global_2000_2016.xls. Abgerufen am 27.12.2018
- 62 WHO Fact Sheet N310 updates January 2017, www.who.int/medicentre/factsheet/fs310/en/ Abgerufen am 27.12.2018
- 63 Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Euro Heart J.* 2016; 37(42):3232-3245
- 64 Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
- 65 Statistisches Bundesamt: Zahlen und Fakten, www.destatis.de/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen. Abgerufen am 27.12.2018
- 66 <https://www.gbe-bund.de>. Abgerufen am 27.12.2018
- 67 Eigene Berechnungen auf der Basis von <https://www.gbe-bund.de>. Abgerufen am 27.12.2018
- 68 <https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/grundlagen/bevoelkerungsprognose.asp?Ptyp=260&Sageb=12000&creg=BBB&anzwer=5>. Abgerufen am 28.02.2021
- 69 Zeymer U, Gitt A, Senges J. Akuter ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt. Aktuelle Versorgungssituation der Patienten in Deutschland [Acute ST-segment-elevation myocardial infarction. Current treatment situation for patients in Germany]. *Herz.* 2005; 30(3):241-3

- 70 Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, Wellmann J, Keil U et al: german nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trial and real-life. *Eur Heart J.* 2014; 35(15):979-88
- 71 Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hörmann A, von Scheidt W: Herzinfarkt und koronare Sterblichkeit in Süddeutschland. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(10): A616-A622
- 72 Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation.* 2011; 123(1):46-52
- 73 Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndigegn T, Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J.* 2017; 38(41):3056-3065
- 74 Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Roger VL. The changing epidemiology of myocardial infarction in Olmstedt County, Minnesota, 1995-2012. *Am J Med.* 2015; 128(2):144-51
- 75 Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol.* 1997; 80(5B):10F-19F
- 76 Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989; 117(1):151-9
- 77 Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, Mariani R, Gunson K, Jui J. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008; 51(3):213-28
- 78 Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearse LA, Potter RN, Tremaine L, Gentlesk PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG; Department of Defense Cardiovascular Death Registry Group. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(12):1254-61

- 79 Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(9):916-47
- 80 Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, Koller A, Marzilli M, Pries A, Bugiardini R; Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011; 90(1): 9–17
- 81 EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016; 37(1):24-34
- 82 Theres H, Maier B, Matteucci Gothe R, Schnippa S, Kallischnigg G, Schüren KP, Thimme W; Berliner Herzinfarktregister e. V. Influence of gender on treatment and short-term mortality of patients with acute myocardial infarction in Berlin. *Z Kardiol*. 2004; 93(12):954-63
- 83 Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(22):2128–32
- 84 Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N, Usik Usic Investigators; Fast MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012; 308(10):998–1006

- 85 https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/todesursachen.pdf?__blob=publicationFile. Abgerufen 07.03.2021
- 86 Basisbericht 2010/2011 Gesundheitsberichterstattung Berlin, Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz, 2011 (S.66)
- 87 <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/mortalitaet/index.htm>. Abgerufen am 26.02.2017
- 88 Andersohn F, Müller-Riemenschneider F, Willich SN. Kodierungsprobleme in der deutschen Todesursachenstatistik am Beispiel ischämische Herzkrankheiten. Gesundheitswesen 2011; 73(7):416-422
- 89 Illing G. Lessing R. Stang A. Analyse der Kodierungsqualität der Leichenschauscheine und Obduktionsraten in Chemnitz, 2010-2013.(Analysis of Coding Quality of Death Certificates an Autopsy Rates in Chemnitz: 2010-2013). Gesundheitswesen 2020; 82(4):354-360
- 90 Witting, Björn: Erste Ergebnisse aus den Testläufen des elektronischen Kodiersystems IRIS in der Todesursachensstatistik, in: METHODEN – VERFAHREN – ENTWICKLUNGEN Nachrichten aus dem Statistischen Bundesamt 1/2008 (oder statistisches Bundesamt 2017) (S.9-12)
- 91 Schelhase T.; Weber S. Die Todesursachenstatistik in Deutschland - Probleme und Perspektiven. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2007; 50:969-976
- 92 Basisbericht 2009 Gesundheitsberichtserstattung Berlin, Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz, 2009. (S.199)
- 93 Gesetz über das Leichen- und Bestattungswesen Berlin vom 02.11.1973 (GVBl. S. 1830), zuletzt geändert durch Artikel X des Gesetzes vom 15.12.2010 (GVBl. S. 560)
- 94 Verordnung zur Durchführung des Bestattungsgesetzes vom 22.10.1980 (GVBl. S. 2403)
- 95 Verordnung zur Änderung der Verordnung zur Durchführung des Bestattungsgesetzes und der Gesundheitsdienst-Zuständigkeitsverordnung vom 29.07.2014 (GVBl. S. 294)

- 96 <https://www.berlin.de/ba-reinickendorf/politik-und-verwaltung/aemter/gesundheitsamt/zentralarchiv-fuer-leichenschauscheine/zentralarchiv-fuer-leichenschauscheine-692197.php>.
Abgerufen am 07.03.2021
- 97 Maier B, Behrens S, Busse R, Jonitz G, Schoeller R, Schuehlen H, Theres H. Das Berliner Herzinfarktregister als Beispiel für ein klinisches Register. *Public Health Forum* 2012; 20(3):18-19
- 98 Armitage P, Berry G, Matthews J N. *Statistical Methods in Medical Research*. 4th ed. Malden. Blackwell Science. 2002
- 99 IBM Corp. Released 2016. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0*. Armonk, NY: IBM Corp
- 100 Gerber Y, Jacobsen SJ, Frye RL, Weston SA, Kilian JM, Roger VL. Secular Trends in Death from Cardiovascular Disease A 25-Year Community Study, *Circulation*. 2006; 113(19):2285-92
- 101 McGovern PG, Jacobs DR, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 bis 1997. *Circulation*. 2001; 104(1):19-24
- 102 Ting HH, Bradley EH, Wang Y, Lichtman JH, Nallamothu BK, Sullivan MD, Gersh BJ, Roger VL, Curtis JP, Krumholz HM. Factors associated with longer time from symptom onset to hospital presentation for patients with ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(9): 959–68
- 103 Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Watanabe E, Allen NB, Garavalia B, Garavalia LS, Spertus JA, Krumholz HM, Curry LA. Symptom recognition and healthcare experiences of young women with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8(suppl 1): S31–8
- 104 Bean WB, Mills CA. Coronary occlusion, heart failure and environmental temperature. *Am Heart J*. 1938; 16(6): 701-713
- 105 Spencer F A, Goldberg R J, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J AM Coll Cardiol* 1998; 31(6):1226-33

- 106 Marti-Soler H, Gonseth S, Gubelmann C, Stringhini S, Bovet P, Chen PC, Wojtyniak B, Paccaud F, Tsai DH, Zdrojewski T, Marques-Vidal P. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One*. 2014; 9(11):e113500
- 107 Shet T, Nair C, Muller J, Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7):1916-9
- 108 Goerre S, Egli C, Gerber S, Defila C, Minder C, Richner H, Meier B. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2007; 118(1):36-40
- 109 Mohammad MA, Koul S, Rylance R, Fröbert O, Alfredsson J, Sahlén A, Witt N, Jernberg T, Muller J, Erlinge D. Association of Weather With Day-to-Day Incidence of Myocardial Infarction: A SWEDEHEART Nationwide Observational Study. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(11):1081-1089
- 110 Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285(6346):919-23
- 111 Radtke KJ, Izzo JL Jr. Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones. *J Hum Hypertens*. 2010;24(6):410-6
- 112 Gordon DJ, Trost DC, Hyde J, Whaley FS, Hannan PJ, Jacobs DR Jr, Ekelund LG. Seasonal cholesterol cycles: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial placebo group. *Circulation*. 1987; 76(6):1224-31
- 113 Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*. 1994; 343(8895):435-9
- 114 Gerber Y, Jacobsen SJ, Killian JM, Weston SA, Roger VL. Seasonality and daily weather conditions in relation to myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, 1979 to 2002. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(2):287-92
- 115 Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2000 Feb;21(4):315-20
- 116 Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens*. 1999; 12(2 Pt 2):35S-42S

- 117 Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985; 313(21):1315-22
- 118 Fournier S, Eeckhout E, Mangiacapra F, Trana C, Lauriers N, Beggah AT, Monney P, Cook S, Bardy D, Vogt P, Muller O. Circadian variations of ischemic burden among patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2012; 163(2):208-13
- 119 Bagai A, McNally BF, Al-Khatib SM, Myers JB, Kim S, Karlsson L, Torp-Pedersen C, Wissenberg M, van Diepen S, Fosbol EL, Monk L, Abella BS, Granger CB, Jollis JG. Temporal differences in out-of-hospital cardiac arrest incidence and survival. *Circulation.* 2013; 128(24):2595-602
- 120 Brezinski DA, Tofler GH, Muller JE, Pohjola-Sintonen S, Willich SN, Schafer AI, Czeisler CA, Williams GH. Morning increase in platelet aggregability. Association with assumption of the upright posture. *Circulation.* 1988; 78(1):35-40
- 121 Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet.* 1978; 1(8068):795-7
- 122 Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Eng J Med.* 1991; 325(14):986-90
- 123 Reiss DJ: Potentiation of the vasoconstrictor action of topical norepinephrine on the human bulbar conjunctival vessel after topical application of certain adrenocortical hormones *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 20: 446-56
- 124 Ehrly AM, Jung G: Circadian rhythm of human blood viscosity. *Biorheology.* 1973; 10(4):577-83
- 125 Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart AC, Aber VR, Maseri A, Kluff C. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol.* 1988; 62(9):635-7
- 126 Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol.* 1987; 60(10):801-6

- 127 Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*. 1987 Jan;75(1):131-8
- 128 Arntz HR, Willich SN, Oeff M, Brüggemann T, Stern R, Heinzmann A, Matenaer B, Schröder R. Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation. *Circulation*. 1993; 88(5 Pt 1):2284-9
- 129 Behrens S, Ehlers C, Brüggemann T, Ziss W, Dissmann R, Galecka M, Willich SN, Andresen D. Modification of the circadian pattern of ventricular tachyarrhythmias by beta-blocker therapy. *Clin Cardiol*. 1997; 20(3):253-7

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Annette Loewe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakterisierung der Sterblichkeit am Herzinfarkt außerhalb und innerhalb des Krankenhauses in Berlin in der Zeit vom 01.07.2014 bis 30.06.2015 -eine Analyse anhand von Leichenschauscheinen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum und Unterschrift Annette Loewe

Anteilerklärung

Im Rahmen der Publikation „Maier B, Loewe A, Larscheid P, Behrens S, Bruch L, Busse R, Schaefer H, Schoeller R, Schühlen H, Theres H, Stockburger M. Herzinfarktsterblichkeit innerhalb und außerhalb der Kliniken in Berlin [Out-of-Hospital and in-Hospital Death from Myocardial Infarction in Berlin]. Gesundheitswesen. 2020 Jun 18. German. doi: 10.1055/a-1152-4662. Epub ahead of print. PMID: 32557445“ wurden Daten der Teilkohorte mit bekanntem Sterbeort berücksichtigt.

Frau Loewe war maßgeblich beteiligt an der Akquisition, epidemiologischen Aufarbeitung und Auswertung der der Veröffentlichung zugrundeliegenden Daten in Zusammenarbeit mit den Mitarbeiterinnen der wissenschaftlichen Dokumentationsstelle des B2HIR Frau Dr. med. B. Maier, MPH, Dipl. Soz., und Frau K. Wagner, MPH. Aus ihrer statistischen Auswertung gingen die Tabelle 1 sowie Abbildung 11 hervor.

Datum und Unterschrift Annette Loewe

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Oelmann E, Kraemer A, Serve H, Reufi B, Oberberg D, Patt S, Herbst H, Stein H, Thiel E, Berdel WE. Autocrine interleukin-1 receptor antagonist can support malignant growth of glioblastoma by blocking growth-inhibiting autocrine loop of interleukin-1. *Int J Cancer*. 1997 Jun 11;71(6):1066-76

Maier B, Loewe A, Larscheid P, Behrens S, Bruch L, Busse R, Schaefer H, Schoeller R, Schühlen H, Theres H, Stockburger M. Herzininfarktsterblichkeit innerhalb und außerhalb der Kliniken in Berlin [Out-of-Hospital and in-Hospital Death from Myocardial Infarction in Berlin]. *Gesundheitswesen*. 2020 Jun 18. German. doi: 10.1055/a-1152-4662. Epub ahead of print. PMID: 32557445

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen eines Projektes zur Versorgungsforschung zum akuten Myokardinfarkt des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters, gefördert durch die Friede Springer Herz Stiftung.

An dieser Stelle bedanke ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Stockburger, für seine exzellente Betreuung und konstruktive Unterstützung der Arbeit.

Frau Dr. med. Birga Maier vom Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister bin ich zu besonderem Dank verpflichtet, sowohl für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung als auch bei der epidemiologischen Aufarbeitung und statistischen Auswertung.

Herrn Prof. Dr. med. Steffen Behrens danke ich für seinen Anstoß zur Promotion und für seine Motivation zur Fertigstellung der Arbeit.

Ich möchte mich auch bei Herrn Dr.med. Larscheid und den Mitarbeiter:innen des Zentralregister für Leichenschauscheine bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt zu guter Letzt meiner Familie- insbesondere meinem Lebenspartner und meinen beiden Kindern, für ihre fortwährende Unterstützung und vor allem stetigen liebevollen Zuspruch.

Annette Loewe

Berlin, im Dezember 2021