

Aus dem Institut für Geschlechterforschung in der Medizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prä- und postoperative Variablen als Prädiktoren für
Geschlechterunterschiede in der Mortalität nach aortokoronarer
Bypass-Operation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dott. Sabine Oertelt-Prigione, MSc.

aus Nürnberg

Datum der Promotion: 22.6.2014

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abstrakt (deutsch) | 3 |
| Abstract (English) | 4 |
| Einführung..... | 6 |
| Methodik | 8 |
| Studienkohorte und Patientenrekrutierung (alle Studien) | 8 |
| Definitionen (Studie 1 und 3)..... | 8 |
| Datenanalyse (Studie 1) | 9 |
| Datenanalyse (Studie 2) | 10 |
| Datenanalyse (Studie 3) | 10 |
| Ergebnisse | 12 |
| Studie 1:..... | 13 |
| Studie 2:..... | 14 |
| Geschlecht und Frühmortalität | 14 |
| Multiple Regressionsanalyse zur Identifizierung von Mediatoren für Mortalität..... | 14 |
| Studie 3:..... | 15 |
| Geschlechterunterschiede im Revaskularisierungsgrad | 15 |
| Inkomplette Revaskularisierung assoziiert mit erhöhter Mortalität..... | 16 |
| Unterschiedliche Definitionen von inkompletter Revaskularisierung identifizieren unterschiedliche Subgruppen von Patienten | 16 |
| Diskussion | 18 |
| Literaturverzeichnis..... | 21 |
| Eidesstattliche Versicherung | 23 |
| Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen | 24 |
| Publikationen..... | 25 |
| Publikation 1 | 25 |
| Publikation 2 | 33 |
| Publikation 3 | 41 |
| Lebenslauf | 49 |
| Komplette Publikationsliste | 51 |
| Danksagung..... | 54 |

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund

Weibliche Übermortalität nach aortokoronarer Bypass-Operation (CABG) ist in zahlreichen Studien beschrieben worden, dennoch können die identifizierten Erklärungsansätze diese Geschlechterunterschiede nur begrenzt aufklären. Vor allem die Wichtigkeit psychosozialer Variablen und ihr potentieller prädiktiver Wert ist hierzulande limitiert erforscht worden.

Methoden

Im Rahmen der dargestellten Studien wurden prä- intra- und postoperative Variablen, die zur Erklärung und potentiellen Prädiktion von schlechten Outcomes und Übermortalität herangezogen werden könnten, untersucht. Ein Kollektiv von 1559 Patienten und Patientinnen, die sich einer CABG unterzogen, wurden für die Studie rekrutiert. Mortalitätsprädiktoren und die Rolle von inkompletter Revaskularisierung als kausaler Faktor wurden mittels univariater Analysen und folglich mittels multivariater Cox-Analysen untersucht. Die Identifikation von Prädiktoren für präoperative Depressivität wurde mittels fünf unabhängiger multipler logistischer Modelle untersucht.

Ergebnisse

Unsere Studien bestätigte die Rolle von weiblichem Geschlecht als unabhängiger und nicht modifizierbarer Risikofaktor für erhöhte Sterblichkeit nach CABG (HR = 2.91, 95% CI 1.70 - 4.96, $P < 0.001$). Ausgehend von diesem Punkt konnten außerdem selbsteingeschätzte körperliche Funktionalität, geringes postoperatives Herzzeitvolumen, respiratorische Insuffizienz und die Notwendigkeit postoperativer Reanimation als Prädiktoren identifiziert werden. Weiterhin stellte sich inkomplette Revaskularisierung als ein wichtiger Mortalitätsprädiktor heraus, der signifikant mit weiblichem Geschlecht korrelierte (HR=2.617, 95% CI 1.760 - 3.890; $P < 0.001$). Schließlich konnten Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Zustand nach Myokardinfarkt, Präsenz von Komorbiditäten und Therapie mit Beruhigungsmitteln als prädiktive Merkmale zur Vorhersage von präoperativer Depressivität identifiziert werden.

Schlussfolgerungen

Die dargestellten Ergebnisse ermöglichen die Identifikation mehrerer potentieller Interventionsmomente im Rahmen des versorgungstechnischen Kontinuums von Bypass-Patientinnen und -Patienten. Ausgehend von unseren Analysen wären die akkurate Befragung

zur Erkennung von präoperativer Depressivität und die standardisierte Abfragung der selbsteingeschätzten körperlichen Funktionalität zu empfehlen. Weiterhin sollten bildgebende Verfahren zur korrekten Einstufung der Gefäßkrankheit vor allem für Frauen optimiert werden, um letztendlich auch eine adäquate präoperative Einschätzung ihrer Herzfunktion zu gewährleisten.

Abstract (English)

Background

Female excessive mortality after coronary bypass graft surgery (CABG) has been widely reported, yet explanatory approaches are insufficient to fully explain this gender difference. Especially the impact of psychosocial variables and their potential predictive value has been seldom investigated.

Methods

The presented studies investigated the role of pre- intra- and postoperative variables as potential explanatory and causal factors for the female excess in post-CABG mortality. A cohort of 1559 CABG patients were recruited for the present study. Predictors of mortality and the role of incomplete revascularization as a possible cause were investigated by univariate and following multivariate Cox analyses. Predictors for preoperative depression were examined using five independent multiple logistic models.

Results

Our studies confirmed the role of female gender as an independent and non-modifiable risk factor for excessive mortality after CABG (HR = 2.91, 95% CI 1.70 - 4.96, $P < 0.001$). Starting with this finding we also identified self-reported physical functioning, low postoperative cardiac output, respiratory insufficiency and postoperative reanimation as additional predictors. Furthermore, we established the role of incomplete revascularization as a relevant predictor of mortality that significantly correlates with female gender (HR=2.617, 95%CI 1.760 - 3.890; $P < 0.001$). Finally, we were able to identify dyspnea at rest and on exertion, history of comorbidities and specifically myocardial infarction, as well as ongoing therapy with tranquilizers as predictors of preoperative depression.

Conclusions

The presented results allowed for the identification of several potential intervention targets in the context of the management and care of patients undergoing CABG surgery. We would advise the thorough investigation of potential preoperative depression as well as the standardized survey of self-reported physical functioning. Furthermore, we recommend the development of improved visual diagnostic protocols to correctly classify vessel disease, especially in women, in order to guarantee an adequate preoperative evaluation of their cardiac function.

Einführung

Die Untersuchung von Geschlechterunterschieden in Epidemiologie, Diagnostik, Symptomatik und Behandlung hat in den letzten zehn Jahren in Deutschland enorm an Bedeutung gewonnen. Nach der Definition von Gender Medicine in den Vereinigten Staaten ab den 90. Jahren [1] und Etablierung von zuständigen Forschungszentren, dauerte es ca. ein Jahrzehnt bis die Disziplin auch in Deutschland Anklang fand. Mittlerweile häufen sich jedoch die Ergebnisse aus internationalen Studien, die die biologischen und sozialen Grundlagen für diese Unterschiede untersuchen [2], wobei die Kardiologie die Vorreiter-Disziplin darstellt. Ausschlaggebend für die Erforschung von Geschlechterunterschieden als Wissenschaftsgegenstand in der Medizin, war die Erkenntnis dass Frauen keineswegs von kardiovaskulären Erkrankungen verschont blieben, wie lange angenommen wurde, sondern dass dieses Missverständnis des weiblichen Risikos, sowohl von den behandelnden Ärzten und Ärztinnen [3], als auch von Seiten der Patientinnen [4], kausal für eine überhöhte Mortalität der Betroffenen sein konnte. Anfängliche deskriptive Studien stellten dar, wie besonders junge Frauen, deren Risiko am meisten unterschätzt wurde und deren Symptome sich am erheblichsten von denen eines „typischen“ Herzinfarktes unterschieden, am meisten betroffen waren [5, 6]. Darauffolgende Untersuchungen offenbarten, dass neben Unterschieden in der Herzinfarkt-Symptomatik auch Unterschiede bei der Behandlung und vor allem bei Kurz- und Langzeitfolgen der akuten Zustände und ihrer Therapieformen bestanden [7, 8]. Bei der Mehrheit dieser Studien wurden primär klinische und biologische Grundlagen untersucht, während die psychosozialen Aspekte, die diesen Veränderungen zugrunde liegen und potentielle Erkennungsmarker darstellen könnten, weitgehend vernachlässigt wurden.

Besonders im Falle von chronischen Patienten, die therapeutische Eingriffe benötigen, spielen prä-operative Variablen eine potentiell prädiktive Rolle in der Identifikation von Hochrisikopatienten, während intra- und postoperatorische Unterschiede potentielle Erklärungsmarker für erhöhte Sterblichkeit darstellen können.

Ziel der dargestellten Studien war somit die Identifikation von potentiellen prädiktiven und erklärenden Variablen für die bestehende Übermortalität von Frauen in einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Herzerkrankung, die einer Bypassoperation unterzogen wurden.

Studie 1: Ziel dieser Studie war die Identifikation von Prädiktoren für prä-operative Depressivität bei Bypass-Patienten und Patientinnen. Die Präsenz post-operativer Depression korreliert mit schwerwiegenden Langzeitfolgen nach operativen Eingriffen und stellt somit einen potentiell therapierbaren Risikofaktor dar. Da die Depressivität häufig bereits vor dem Eingriff unerkant vorhanden ist, stellt ihre bessere Identifikation und prä-operative Therapie eine grundlegende Eingriffsmöglichkeit zur Verbesserung des Outcomes dar.

Studie 2: In dieser Studie sollten Erklärungsvariablen für die erhöhte Frühmortalität in der weiblichen Bevölkerung identifiziert werden. Ziel war es prä- und postoperative Prädiktoren zu identifizieren, die sowohl Interventionsziele als auch Kausalitätshypothesen darstellen könnten.

Studie 3: Ausgehend von der bekannten Übermortalität der weiblichen Studienbevölkerung wurde untersucht, ob inkomplette postoperative Revaskularisierung dabei eine Rolle spielen könne und ob dies von Klassifizierungstechniken abhängig sei. Bestätigung dieser Hypothese, würde eine weitere Interventionsmöglichkeit identifizieren, um diese Unterschiede und die Sterblichkeitsraten insgesamt zu reduzieren.

Methodik

Studienkohorte und Patientenrekrutierung (alle Studien)

Die untersuchte Kohorte wurde am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) im Rahmen eines Teilprojektes des nationalen Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) rekrutiert. Allen Patienten und Patientinnen mit bekannter koronarer Herzerkrankung, die zwischen Januar 2005 bis April 2007 für eine Bypass-Operation vorstellig wurden, wurde die Teilnahme an der Studie angeboten. Festgelegte Ausschlusskriterien waren (1) Alter unter 18 Jahren und (2) die Unfähigkeit den Fragebogen zu lesen oder adäquat zu beantworten (aufgrund von z. B. kognitiven oder sprachlichen Einschränkungen). Insgesamt wurden 1917 PatientInnen rekrutiert; von diesen lehnten 307 die Teilnahme ab und 51 waren nicht in der Lage den Fragebogen zu beantworten. Dies führte zu einer Teilnehmerzahl von 1559 Patienten, die für Studien 2 und 3 untersucht wurden. Studie 1 wurde vor der kompletten Fertigstellung des Follow-ups an einem Patientenkollektiv von 1272 Personen durchgeführt. Klinische prä- peri- und postoperative Daten wurden von erfahrenen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen erfasst. Selbst auszufüllende Fragebögen (Lebensqualität: SF-36, Depressivität: PHQ-9, ängstliche und depressive Symptomatik: HADS) wurden von den TeilnehmerInnen 1-3 Tage vor der Operation vervollständigt. Informationen bezüglich der Überlebenszeiten wurden telefonisch nach 2 Monaten, bzw. einem Jahr nach der Operation erfasst.

Definitionen (Studie 1 und 3)

Depressivität

Der PHQ-9 Fragebogen, deutsche Version, ist ein Mittel zur Diagnose von Depressivität innerhalb der letzten zwei Wochen. Die 9 Fragen bilden die diagnostischen Kriterien für schwere Depressivität nach DSM-IV direkt ab. Fragen sind 4-Punkt Likert Skalen und der Gesamtpunktwert befindet sich zwischen 0 und 27 Punkten, wobei höhere Punktzahlen schwerwiegendere Depression ausdrücken. Hierbei ist anhand der Häufigkeit der Antwort „mehr als die Hälfte der Zeit“ auch schwere Depression diagnostizierbar. Der PHQ-9 wurde innerhalb unserer Studien als dichotomer Wert (≥ 10) benutzt, wie bereits von anderen Autoren beschrieben [9]. Wie bereits beschrieben [10], wurden ein bis zwei fehlende Antworten mit den Mittelwerten der Gruppe ersetzt; falls mehr als 2 Fragen nicht beantwortet wurden oder der Fragebogen insgesamt nicht ausgefüllt wurde ($n=11$, bzw. $n=23$, für Studie 1) wurden die Patientendaten von der Analyse ausgeschlossen.

Inkomplette Revaskularisierung

Unabhängig von der angewandten Klassifizierung [11], wurden erkrankte Gefäße als diejenigen definiert, die bei einer zweidimensionalen Angiographie einen ungleichmäßigen Verlauf und einen Stenosegrad ab 50% aufwiesen. Die mathematische Definition erfasste den Revaskularisierungsstatus als die Differenz zwischen der Anzahl erkrankter und implantierter Gefäße. Bei dieser Berechnung wurde die Tatsache, dass eine Hauptstammstenose gewöhnlich zwei Bypässe benötigt, beachtet. Wenn die Anzahl der erkrankten Gefäße der der implantierten entsprach, ergab sich eine Differenz von 0. Alle Werte ≥ 1 stellten somit eine mathematisch inkomplette Revaskularisierung dar. Die Ergebnisse wurden mit der dichotomen Variable "komplette/inkomplette" Revaskularisierung verglichen, die von den ChirurgInnen nach der Operation angegeben wurde. In diesem Falle definierte der operative Verlauf den eingeschätzten Revaskularisierungsgrad.

Datenanalyse (Studie 1)

Für die dargestellten Analysen wurde die Komorbiditätenanzahl als Summenvariable dargestellt (0, 1, 2-6). Eigenschaften der depressiven und nicht depressiven Patienten und Patientinnen wurden mit Student's T Test (kontinuierliche Variablen) und Pearson's χ^2 -Tests oder Fisher's Exact Test (Prozentsätze und kategorische Variablen) verglichen. Zum Vergleich mehrerer unabhängiger Variablen im Rahmen der multivariaten Analyse wurden fünf Modelle entwickelt: (1) *ein soziodemographisches Modell* unter Einbeziehung aller soziodemographischen Variablen, (2) *ein Herzkrankheits-Modell* zur Darstellung aller klinischen Variablen und des Schweregrads der Erkrankung, (3) *ein Risikofaktor-Modell* unter Einbeziehung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten, (4) *ein Therapie-Modell* zum Einschluss früherer interventioneller Therapien und Pharmakotherapie, (5) als letztes wurde eine schrittweise logistische Regression durchgeführt um die relevantesten, mit Depression assoziierten, Variablen zu identifizieren (*best fit model*). Dazu wurde eine Rückwärts-Selektion durchgeführt mit Einschluss aller Variablen der o.g. Modelle. Zur Konstruktion des Modells wurden P Werte von 0.25 zum anfänglichen Einschluss und P Werte von 0.15 zum Ausschluss herangezogen. Alle Modelle wurden auf Multikollinearität getestet. Güte der Modellanpassung aller logistischen Modelle wurde mittels Hosmer-Lemeshow Test überprüft und die Assoziationsstärke wurde mittels Nagelkerke R^2 geschätzt. Für alle fünf

Modelle wurden Bonferroni adjustierte Interaktionseffekte zwischen den soziodemographischen Variablen und den modell-spezifischen Variablen untersucht. Zur statistischen Analyse wurde in allen Studien PASW 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) genutzt. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Datenanalyse (Studie 2)

Ziel dieser Studie war die Identifizierung von Variablen, die die erhöhte perioperative Mortalität in Frauen rechtfertigen konnten. Erklärungsvariablen sollten folgenden drei Kriterien entsprechen: (1) die Variable sollte statistisch mit Mortalität assoziieren; (2) die Prädiktoren der Mortalität sollten häufiger in der weiblichen Bevölkerung auftreten, und (3) der hazard ratio (HR) von weiblichem Geschlecht für Frühmortalität sollte signifikant abnehmen wenn bei einer Cox Regression besagte Variable in das Modell aufgenommen werde.

Bei der ersten Analyse wurden alle diese Bedingungen für präspezifizierte Variablen untersucht. Die Bedingungen (1) und (2) wurden mittels Fisher's Test für kategorische Variablen und T-Test für kontinuierliche Variablen erfasst. Um die Bedingung (3) zu erfassen, wurde der HR für Mortalität in Assoziation mit weiblichem Geschlecht – adjustiert für die jeweiligen Kovariablen – mit dem univariaten HR für weibliches Geschlecht verglichen. Eine Reduktion des logarithmischen HRs um >20 % wurde als Einschlusskriterium gewählt. Um eine Überanpassung der multiplen Regressionsmodelle zu vermeiden, wurden nur Variablen, die allen drei Kriterien entsprachen aufgenommen.

In dem zweiten Schritt wurden Geschlecht, Mortalität und die ausgewählten Mediator-Kandidaten, die in Schritt 1 identifiziert wurden, in eine hierarchische Ordnung gebracht bezüglich der Erscheinungszeit und der Relevanz während der Operation. Logistische und Cox Regressionen wurden für die Mediatorvariablen und Mortalität gerechnet unter Einschluss aller Prädiktorvariablen der vorhergehenden Ebene. Im dritten Schritt wurde das gesamte Mortalitätsmodell vereinfacht durch den Ausschluss aller nicht signifikanten Prädiktoren mittels Cox Regression mit Vorwärtsselektion.

Datenanalyse (Studie 3)

Unterschiede zwischen Männern und Frauen zum Zeitpunkt des Einschusses wurden mittels T-Test für kontinuierliche Variablen und χ^2 Test für kategorische Variablen ermittelt. Primärer Endpunkt dieser Studie war postoperative 1-Jahres-Mortalität. Mortalität wurde als die Anzahl von verstorbenen Patienten aufgrund jeglicher Ursache (kardial und nicht-kardial) erfasst. Wir

haben das mit inkompletter Revaskularisierung verbundene Todesrisiko mittels univariatem Cox Proportionalitätsrisikomodell erfasst. Die Assoziation zwischen Outcome und den untersuchten Variablen wurde als Hazard Ratio (HR) dargestellt und 95% Konfidenzintervalle (95%CI) wurden angegeben. Ein multiples Cox Regressionsmodell wurde erstellt um zu definieren ob der Einfluss von inkompletter Revaskularisierung unabhängig von anderen Variablen sei.

Ergebnisse

Studienbevölkerung (alle Studien)

Innerhalb der Studienbevölkerung konnten klinische Unterschiede zwischen Frauen und Männern festgestellt werden, dennoch entsprachen diese den in anderen Studien beschriebenen [5, 12, 13]. Zusammengefasst sind die Patientencharakteristika in der folgenden Tabelle.

| Variable | Gesamt (n=1559) | Männer (n=1196) | Frauen (n=363) | P-Wert |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|
| <i>Soziodemographie</i> | | | | |
| Alter | 66.9±9.1 | 65.8±8.7 | 70.5±9.4 | <0.001 |
| Niedriger Bildungsstatus | 656 (42.1) | 456 (38.1) | 200 (55.1) | <0.001 |
| Allein lebend | 425 (27.3) | 224 (18.7) | 201 (55.4) | <0.001 |
| Geringe soziale Unterstützung | 242 (15.5) | 167 (14.0) | 75 (20.7) | 0.003 |
| <i>Kardiovaskuläre Anamnese</i> | | | | |
| Z.n. Myokardinfarkt | 725 (46.5) | 564 (47.2) | 161 (44.4) | 0.368 |
| Revaskularisierung | 500 (32.1) | 383 (32.0) | 117 (32.2) | 0.949 |
| Zerebrovaskuläres Ereignis | 182 (11.7) | 139 (11.6) | 43 (11.8) | 0.926 |
| Z.n. Synkope | 251 (16.1) | 168 (14.0) | 83 (22.9) | <0.001 |
| <i>Aktuelle Herzerkrankung</i> | | | | |
| Koronare Drei-Gefäßerkrankung | 944 (60.6) | 751 (62.8) | 193 (53.2) | 0.001 |
| Hauptstammerkrankung | 254 (16.3) | 203 (17.0) | 51 (14.0) | 0.195 |
| NYHA Klasse III oder IV | 166 (10.6) | 113 (9.4) | 53 (14.6) | 0.007 |
| LVEF <45% | 314 (20.1) | 249 (20.8) | 65 (17.9) | 0.233 |
| <i>Komorbiditäten und Risikofaktoren</i> | | | | |
| Obesitas (BMI >30 kg/m ²) | 419 (26.9) | 304 (25.4) | 115 (31.7) | 0.021 |
| RaucherIn (Lebenszeit) | 1103 (70.8) | 925 (77.3) | 178 (49.0) | <0.001 |
| Diabetes mellitus | 556 (35.7) | 409 (34.2) | 147 (40.5) | 0.033 |
| Hypertonie | 1364 (87.5) | 1023 (85.5) | 341 (93.9) | <0.001 |
| Hypercholesterolämie | 1219 (78.2) | 931 (77.8) | 288 (79.3) | 0.563 |
| Hyperurikämie | 214 (13.7) | 178 (14.9) | 36 (9.9) | 0.015 |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit | 354 (22.7) | 277 (23.2) | 77 (21.2) | 0.475 |
| Niereninsuffizienz | 433 (27.8) | 264 (22.1) | 169 (46.6) | <0.001 |
| Schilddrüsenerkrankung | 204 (13.1) | 113 (9.4) | 91 (25.1) | <0.001 |
| <i>Physische Einschränkungen</i> | | | | |
| Physische Funktionalität | 52.2±26.8 | 55.9±26.3 | 39.8±24.8 | <0.001 |
| <i>Angst und Depression</i> | | | | |
| HADS Angstskaala | 5.5 (3.8) | 5.2±3.7 | 6.5±3.9 | <0.001 |
| PHQ Depressivitätsskala | 6.0±4.6 | 5.6±4.4 | 7.4±5.0 | <0.001 |
| Schwere Depressivität | 168 (10.8) | 99 (8.3) | 69 (19.0) | <0.001 |

Tabelle 1. Charakteristika des Patientenkollektivs (aus Kendel et al., Clin Res, Cardiol., 2012)

Studie 1:

268 (21.6%) der 1238 Patienten hatten einen PHQ Wert von ≥ 10 , d.h. ein erhöhtes Risiko für klinische Depression, 9% erfüllten die Kriterien für schwere Depression.

Die bivariate Analyse identifizierte bereits mehrere Unterschiede zwischen den depressiven und nicht depressiven PatientInnen, die sich innerhalb der einzelnen Modelle bestätigten.

Soziodemographisch assoziierte jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, geringer Bildungsstatus und alleine leben mit erhöhtem Depressivitätsrisiko. Die klinischen Variablen Dyspnoe in Ruhe und unter Belastung und ein Zustand nach Myokardinfarkt assoziierten ebenfalls mit einem erhöhten präoperativen Depressivitätsrisiko. Prinzipiell hatten PatientInnen ohne Komorbiditäten (OR:0.58; 95% CI: 0.39-0.86; p=.00) ein geringeres Risiko für Depressivität im Vergleich zu Patienten mit einer oder mehrerer Komorbiditäten, hierbei war die Assoziation mit Niereninsuffizienz besonders relevant (OR:1.62; 95% CI: 1.13-2.32; p=.008). Erstaunlicherweise war ein Zustand nach kardiovaskulären Interventionen (CABG, PCI und andere) nicht unabhängig mit einem erhöhten Risiko für Depressivität verbunden, während im Rahmen der Pharmakotherapie die Einnahme von Schleifendiuretika (OR:1.78; 95% CI: 1.26-2.50; p=.001), Nitraten (OR: 1.40; 95% CI: 1.02-1.92; p=.039), und Beruhigungsmitteln (OR: 1.78; 95% CI: 1.20-4.87; p=.013) mit erhöhtem präoperativen Depressionsrisiko korrelierten.

In der finalen schrittweisen Regressionsanalyse (Modell 5; *best fit model*) erwiesen sich folgende Variablen als signifikant mit Depressivitätsrisiko verbunden: Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Z.n. Myokardinfarkt, Präsenz von Komorbiditäten und Therapie mit Beruhigungsmitteln (Tabelle 2).

| | OR | 95% CI | P |
|---------------------------------|------|-----------|-------|
| Ruhedyspnoe | 1.69 | 1.11-2.57 | .015 |
| Belastungsdyspnoe | 2.48 | 1.61-3.81 | <.001 |
| Z.n. Myokardinfarkt | 1.53 | 1.12-2.08 | .007 |
| Body mass index | 0.97 | 0.94-1.01 | .096 |
| RaucherIn (aktuell) | 0.76 | 0.51-1.14 | .190 |
| Niereninsuffizienz | 1.34 | 0.91-1.96 | .136 |
| Komorbiditäten | | | |
| Keine Komorbiditäten | 0.65 | 0.44-0.96 | .032 |
| Eine Komorbidität | 0.76 | 0.52-1.11 | .151 |
| Einnahme von Betablockern | 1.40 | 0.92-2.15 | .117 |
| Einnahme von Schleifendiuretika | 1.43 | 1.00-2.04 | .051 |
| Einnahme von Nitraten | 1.25 | 0.90-1.73 | .182 |
| Einnahme von Beruhigungsmitteln | 2.34 | 1.17-4.70 | .017 |

Tabelle 2 Prädiktoren für präoperative Depression. OR=Odds Ratio, CI= Konfidenzintervall n=1160, Hosmer-Lemeshow: $X^2=6.319$, FG=8, p=.603. Nagelkerke $R^2=.185$ (aus Dunkel et al., Clin Res, Cardiol., 2009)

Beim Vergleich der fünf Modelle, zeigte sich dass das finale Modell prä-operative Depressivität am besten voraussagte, gefolgt von dem Herzkrankheitsmodell.

Studie 2:

Geschlecht und Frühmortalität

Von den 1559 eingeschlossenen PatientInnen, waren 363 (23.3%) Frauen. Innerhalb von 28 Tagen nach der Operation starben 29 Männer (2.4%) und 25 Frauen (6.9%; HR = 2.91, 95% CI 1.70, 4.96, P< 0.001). Präoperative Charakteristika und deren Frequenzen oder Mittelwerte in der Gesamtbevölkerung sind in Tabelle 1 aufgezählt. Von allen identifizierten Grundlagenvariablen, waren folgende mit weiblichem Geschlecht und Frühmortalität assoziiert: höheres Alter, allein leben, Zustand nach Synkope, NYHA Klasse III oder IV, selbsteingeschätzte körperliche Funktionalität, Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankung und Depressivität (nach dem PHQ Summenwert). Adjustierung für Alter und körperliche Funktionalität führten zu der markantesten Reduktion des HR von Geschlecht bei der Vorhersage von Mortalität (jeweils –31.0% and –32.9% logarithmisch). Somit wurden Alter und körperliche Funktionalität in die multiple Regression eingeschlossen.

Bei der Analyse von operativen Risikofaktoren und postoperativen Komplikationen als Ursache für Geschlechterunterschiede ergab sich folgendes: Männer und Frauen unterschieden sich nicht in der Inzidenz von Notfalloperationen, Revaskularisierungsvollständigkeit nach chirurgischer Definition und postoperativem Herzinfarkt. Nutzung der inneren Mammararterie und eine Anzahl von ≥ 3 Gefäßtransplanten assoziierten signifikant mit männlichem Geschlecht und niedriger Mortalität, während eine Operationsdauer von >180 Min, postoperatives niedriges Herzzeitvolumen, respiratorische Insuffizienz, und Reanimation signifikant mit weiblichem Geschlecht und erhöhter Mortalität assoziierten. Die Adjustierung für niedriges Herzzeitvolumen, respiratorische Insuffizienz und Reanimation führte zu einer signifikanten Reduktion des HR von Geschlecht in der Prädiktion von Mortalität (Reduktion des logarithmischen HRs um jeweils 29.9%, 24.7% und 32.6%); daher wurden die Variablen in die multiple Regression eingeschlossen.

Multiple Regressionsanalyse zur Identifizierung von Mediatoren für Mortalität

Die Variablen, die in die multiplen Regressionsmodelle eingeschlossen wurden, wurden anhand ihrer zeitlichen prä- peri- und postoperativen Einordnung folgendermaßen strukturiert: (1) körperliche Funktionalität; (2) geringes postoperatives Herzzeitvolumen (3) respiratorische Insuffizienz; (4) Reanimation und (5) Mortalität. Jede dieser Variablen wurde nun als Outcome

mittels ordinaler Regression (1-4) oder Cox Regression (5) analysiert. Auch nach Adjustierung für Alter, stellte weibliches Geschlecht immer noch einen unabhängigen Prädiktor für Frühmortalität dar. Wenn präoperative körperliche Funktionalität einbezogen wurde, war die Assoziation mit Geschlecht nicht mehr signifikant. Als Zusammenfassung aller Analysen stellt Abb. 1 die vorgeschlagenen Mechanismen dar, die anhand von Mediatorvariablen zur Übermortalität von Frauen führen können.

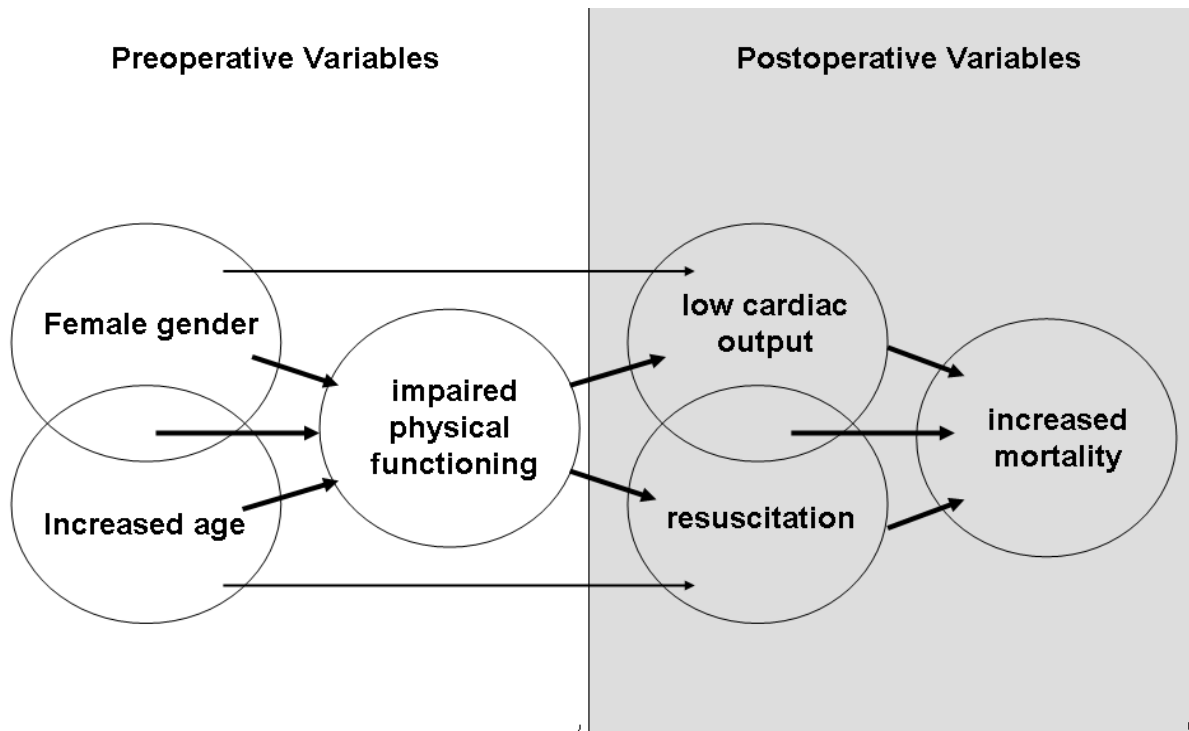


Abbildung 1 (modifiziert aus Kendel et al., Clin Res Cardiol., 2012)

Studie 3:

Geschlechterunterschiede im Revaskularisierungsgrad

Basierend auf die mathematische Berechnung inkompletter Revaskularisierung (der Unterschied zwischen der Anzahl erkrankter und implantierter Gefäße) war 16.7% der Kohorte davon betroffen. Patienten und Patientinnen zeigten unterschiedliche Verteilungen der Anzahl erkrankter Gefäße und Revaskularisierungsstruktur. Frauen litten häufiger unter ein- und zwei-Gefäßerkrankung (jeweils, 11.2% und 21.2%) und Männer unter drei-Gefäßerkrankung (63.1% Männer bzw. 53.4% Frauen, $P < 0.001$). Kein Unterschied konnte bei Hauptstammerkrankung identifiziert werden. Die erhöhte Präsenz von mehrfacher Gefäßerkrankung bei Männern assoziierte nicht mit unvorteilhafteren Revaskularisierungsergebnissen. Unter Nutzung der mathematischen Berechnung erhielten 23.5% der Frauen und 15.2% der Männer inkomplette

Revaskularisierung ($P < 0.001$). 7% der Frauen mit zwei-Gefäßerkrankung erhielten inkomplette Revaskularisierung im Vergleich zu 2% der Männer ($P < 0.001$). Keine statistisch signifikanten Geschlechterunterschiede wurden bei drei-Gefäßerkrankung identifiziert.

Inkomplette Revaskularisierung assoziiert mit erhöhter Mortalität

Basierend auf der mathematischen Definition war der Hazard Ratio (HR) für inkomplette Revaskularisierung 2.617 (95%CI 1.760 - 3.890; $P < 0.001$). Inkomplette Revaskularisierung erhöhte das 1-Jahresmortalitätsrisiko signifikant bei Patienten und Patientinnen mit zwei- und drei-Gefäßerkrankung. Die Assoziation betraf beide Geschlechter.

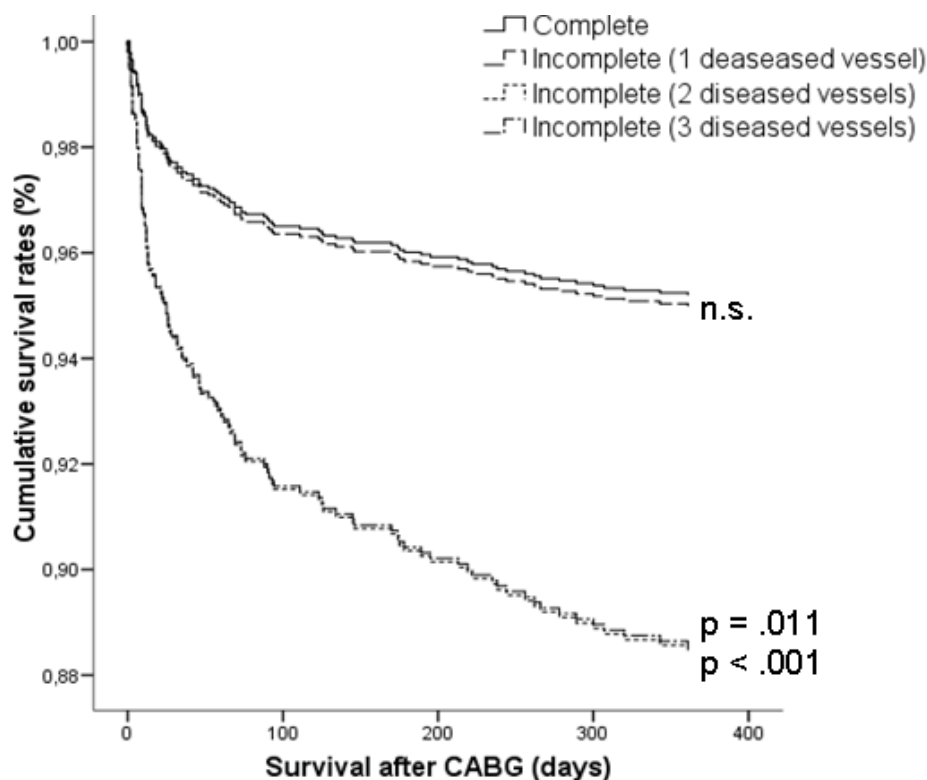


Abbildung 2 (übernommen aus Oertelt-Prigione et al., Biomed Res Int., 2013)

Unterschiedliche Definitionen von inkompletter Revaskularisierung identifizieren unterschiedliche Subgruppen von Patienten

Die Ergebnisse der Berechnung mittels mathematischer Definition wurden mit denen der chirurgischen Definition verglichen. Beide Definitionen identifizierten genau 16.7% des Kollektivs als inkomplett revaskularisiert, jedoch stimmten die erfassten Patienten und Patientinnen nur zu 50% überein. Die chirurgische Definition assoziierte im Vergleich zur mathematischen mit einer relativen Unterschätzung des Mortalitätsrisikos (geschätzter HR=2.044; 95%CI 1.347-3.890, $p = 0.001$), weiterhin unterschieden sich die erfassten

PatientInnen. Die mathematische Definition identifizierte häufiger ältere (Alter >70 Jahren; 39.2% bzw. 22.9%, $p = 0.005$), weibliche (32.3% bzw. 21.4%, $p = 0.05$) und Patienten und Patientinnen mit schwerwiegenderer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV; 15.4% bzw. 6.9%, $p = 0.031$). Die Chirurgen und Chirurginnen identifizierten mehr Männer (78.6% bzw. 67.7%, $p = 0.05$) und einen signifikant höheren Anteil von Patienten und Patientinnen, denen drei oder mehr Gefäße implantiert wurden (75% bzw. 0%, $p < 0.001$).

Diskussion

Die dargestellten Studien unterstreichen die Relevanz psychosozialer Aspekte und versorgungstechnischer Unterschiede zur Erklärung der weiblichen Übermortalität nach Bypass-Operation. Die identifizierten Variablen beinhalten prä-, intra- und postoperative Aspekte im Rahmen des Versorgungskontinuums und identifizieren somit verschiedene und potentiell integrierbare Identifikations- und Eingriffsmöglichkeiten zur Verbesserung des Outcomes und Reduktion der Mortalität.

Im Rahmen unserer Studien stellt weibliches Geschlecht einen primären und nicht modifizierbaren Grund zur Übermortalität dar. Dies bestätigt Ergebnisse aus zahlreichen anderen Studien [6, 7, 12, 14, 15] und stellte den Ausgangspunkt für unsere Analysen dar. Ein zweiter häufig benannter, aber in sich nicht ausreichender Erklärungsfaktor, ist hohes Alter bei der Operation. Prinzipiell erkranken Frauen später an Herzkrankheiten und sind somit auch erst später vor die Notwendigkeit eines potentiellen operativen Eingriffs gestellt. Alter stellt an sich einen negativen Prädiktor für operative Outcomes dar, unabhängig von dem Geschlecht des zu Operierenden, in unseren Analysen wirkte sich Alter jedoch nur verstärkend auf den Effekt von weiblichem Geschlecht aus, stellte aber keinen unabhängigen Interaktionsparameter dar.

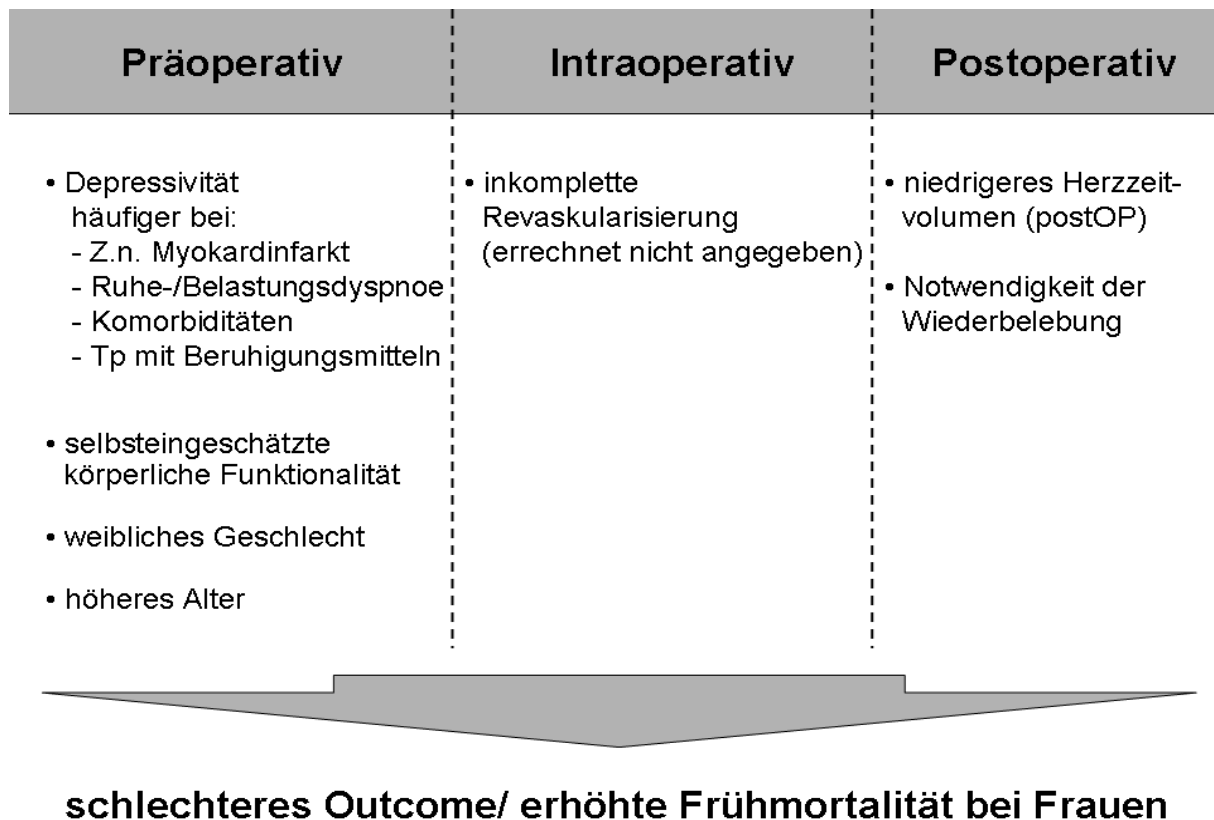


Abbildung 3. Prä-, intra- un postoperative Erklärungsansätze für weibliche Übermortalität

Prä- und postoperative Depressivität assoziiert, ebenso wie erhöhtes Alter, mit negativen postoperativen Kurz- und Langzeitfolgen [16] und stellt somit eine direkte Interventionsmöglichkeit dar. Ziel unserer Studie war nicht die Bestätigung dieser bekannten Assoziation, sondern die Identifikation von Patientencharakteristika, die die Identifikation von präoperativer Depressivität erleichtern könnten. Es zeigte sich dass sowohl physische Symptome, wie z.B. die Präsenz von Ruhe- und Belastungsdyspnoe, als auch klinische Komplikationsmerkmale, wie z.B die Präsenz von Komorbiditäten oder einem vorangegangenen Herzinfarkt, sich bei Patienten und Patientinnen mit präoperativer Depressivität häuften. Prinzipiell könnte man hierbei die Empfehlung aussprechen, PatientInnen zunehmenden klinischen Komplexitätsgrades besonders genau auf vorhandene Depressionssymptome zu untersuchen, um den postoperativen Erholungsprozess so weit wie möglich zu optimieren. Die Identifikation der Rolle des selbsteingeschätzten physischen Funktionalitätszustandes als Prädiktor für Frühmortalität stellte eine überraschende Neuigkeit dar. Einerseits war man sich lange der Wichtigkeit klinischer Symptome zur Einschätzung des möglichen Outcomes bewusst, wie es sich am besten in der Definition und breiten Anwendung der NYHA Klassifikation darstellt, andererseits nutzte man zur Klassifizierung stets die ärztliche und nicht die subjektive Einschätzung des Patienten oder der Patientin. Eine Studie hatte bereits den Nutzen des selbsteingeschätzten klinischen Zustandes beschrieben [17], hier wurden aber komplette SF-36 Fragebögen genutzt uns nicht kompakte Einzelaspekte, die sich im klinischen Alltag als praktikabler erweisen würden. In unserer Studie wurden sowohl die NYHA Eingruppierung (aus medizinischer Sicht) als auch die physische Funktionalität (aus subjektiver Patientensicht) erhoben und somit war die Möglichkeit eines direkten Vergleiches gegeben. Während die NYHA Klasse der PatientInnen irrelevant zur Prädiktion der Frühmortalität war, stellte sich die subjektive Einschätzung von Seiten der zu Operierenden als extrem signifikant in der Prognose der Frühmortalität heraus. Im Rahmen der angestrebten Hinwendung zur „Person Centered Care“ [18], die in jüngeren Jahren immer mehr an Zuspruch gewinnt, und die mündige Einbindung von Patienten und Patientinnen auf allen Ebenen des Versorgungskontinuums fordert, könnte dieses Ergebnis eine erstaunliche und sehr signifikante Bestätigung dieser Einbindungsnotwendigkeit zur Optimierung des medizinischen Handelns sein.

Die intraoperativen Unterschiede, die im Rahmen der Studien identifiziert wurden, stellten inkomplette Revaskularisierung als einen primären und kausalen Unterschied für die weibliche Übermortalität dar. Interessanterweise, hing die Prädiktion von erhöhter Mortalität mit der Art der Klassifizierung der inkompletten Revaskularisierung zusammen. Während eine rein mathematische Berechnung, d.h. der Unterschied zwischen erkrankten und implantierten

Gefäßen, sehr signifikant mit dem Mortalitätsrisiko korrelierte und hierbei eine erheblich höhere Anzahl von Patientinnen identifizierte; assoziierte bei der Einschätzung durch die Operateure inkomplette Revaskularisierung weniger signifikant mit dem Mortalitätsrisiko und der identifizierte Geschlechterunterschied wurde auch weniger signifikant erfasst. Prinzipiell lies sich somit die Relevanz von inkompletter Revaskularisierung zur Erklärung der erhöhten weiblichen Mortalität bestätigen, die entdeckten definitionsabhängigen Unterschiede offenbaren jedoch eine Schwierigkeit bei der Erkennung von Betroffenen und die Notwendigkeit objektiverer Strategien zur Identifikation des Operationsergebnisses.

Niedriges postoperatives Herzzeitvolumen und Notwendigkeit der Wiederbelebung stellten beide signifikante postoperative Komplikationen und Kausalitäten für erhöhte Frühsterblichkeit dar.

Die Assoziation zwischen niedrigem Herzzeitvolumen und weiblichem Geschlecht kann partiell auf die Erkenntnis dass Patientinnen mit Herzinsuffizienz kleinere und weniger dehnbare Herzen aufweisen [19], zurückgeführt werden. Es würde sich somit die epidemiologische Erfahrung dass Frauen häufiger Herzinsuffizienz mit normalen Ejektionsvolumen aufweisen, die dann erst postoperativ zur Komplikation des niedrigen Herzzeitvolumens führt, bestätigen. Dennoch sind molekulargenetische Untersuchungen zur Bestätigung dieser Hypothese notwendig, nicht zuletzt um potentielle therapeutische Leistungen zu optimieren. Wiederbelebensnotwendigkeit stellt an sich ein klinisches Schwermerkmal dar, das offensichtlich mit schlechterem Outcome korreliert. Zusammenfassend konnten die dargestellten Studien einige versorgungstechnische

Optimierungsmöglichkeiten identifizieren. Einerseits bietet sich die genauere Untersuchung auf präoperative Depressionsmerkmale an, dies stellt einen limitierten klinischen Aufwand mit potentiell hoher Wirksamkeit dar. Außerdem könnte eine systematische Abfragung des subjektiven physischen Statuses eingeführt werden, da sich dies als signifikant prädiktiv erwiesen hat und sich ebenfalls kosten- und wirkungstechnisch positiv auswirken würde.

Weiterhin könnte vor allem die präoperative Diagnostik, z.B. durch akkuratere bildgebende Verfahren oder die allgemeine Nutzung von fraktioneller Flussreservenberechnung [20], optimiert werden und die intra- und postoperative Festlegung des Revaskularisierungsgrades und somit des potentiellen langfristigen klinischen Verlaufes überprüft werden. Letztendlich könnte die präoperative Einstufung der Patientinnen, die einer Bypass-Operation unterzogen werden sollen, besonders in Bezug auf die Einstufung des Schweregrades ihrer Herzinsuffizienz verbessert werden. Falls diese Maßnahmen ineinandergreifend implementiert werden könnten, wäre eine Reduktion der weiblichen Übermortalität, oder zumindest eine bessere Prädiktion der Outcomes bei Patientinnen zu erwarten.

Literaturverzeichnis

- [1] Legato MJ. *Beyond women's health the new discipline of gender-specific medicine*. Med Clin North Am 2003;**87**:917-37, vii.
- [2] Oertelt-Prigione S, Parol R, Krohn S, Preissner R, Regitz-Zagrosek V. *Analysis of sex and gender-specific research reveals a common increase in publications and marked differences between disciplines*. BMC Med 2010;**8**:70.
- [3] Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW *et al*. *National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines*. Circulation 2005;**111**:499-510.
- [4] Mosca L, Mochari H, Christian A, Berra K, Taubert K, Mills T *et al*. *National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health*. Circulation 2006;**113**:525-34.
- [5] Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V *et al*. *Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality*. Jama 2012;**307**:813-22.
- [6] Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. *Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women*. Circulation 2002;**105**:1176-81.
- [7] Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. *A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions*. Clin Cardiol 2007;**30**:491-5.
- [8] Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. *Gender aspects in cardiovascular pharmacology*. J Cardiovasc Transl Res 2009;**2**:258-66.
- [9] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. J Gen Intern Med 2001;**16**:606-13.
- [10] Lowe B, Schenkel I, Bair MJ, Gobel C. *Efficacy, predictors of therapy response, and safety of sertraline in routine clinical practice: prospective, open-label, non-interventional postmarketing surveillance study in 1878 patients*. J Affect Disord 2005;**87**:271-9.
- [11] Vander Salm TJ, Kip KE, Jones RH, Schaff HV, Shemin RJ, Aldea GS *et al*. *What constitutes optimal surgical revascularization? Answers from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)*. J Am Coll Cardiol 2002;**39**:565-72.
- [12] Guru V, Fremes SE, Austin PC, Blackstone EH, Tu JV. *Gender differences in outcomes after hospital discharge from coronary artery bypass grafting*. Circulation 2006;**113**:507-16.

- [13] Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED, Rogers WJ, Kiefe CI, Canto J. *Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006*. Arch Intern Med 2009;**169**:1767-74.
- [14] Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Hoher B, Goesmann D, Lehmkuhl HB, Hausmann H *et al*. *Gender as a risk factor in young, not in old, women undergoing coronary artery bypass grafting*. J Am Coll Cardiol 2004;**44**:2413-4.
- [15] Tamburino C, Angiolillo DJ, Capranzano P, Dimopoulos K, La Manna A, Barbagallo R *et al*. *Complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel disease undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents*. Catheter Cardiovasc Interv 2008;**72**:448-56.
- [16] Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, White W, Smith PK, Mark DB *et al*. *Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery*. Lancet 2003;**362**:604-9.
- [17] Farkas J, Nabb S, Zaletel-Kragelj L, Cleland JG, Lainscak M. *Self-rated health and mortality in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail 2009;**11**:518-24.
- [18] Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E *et al*. *Person-centered care--ready for prime time*. Eur J Cardiovasc Nurs 2011;**10**:248-51.
- [19] Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschöpe C. *Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction*. Prog Cardiovasc Dis 2007;**49**:241-51.
- [20] Kim HS, Tonino PA, De Bruyne B, Yong AS, Tremmel JA, Pijls NH *et al*. *The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) substudy*. JACC Cardiovasc Interv 2012;**5**:1037-42.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sabine Oertelt-Prigione, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prä- und postoperative Variablen als Prädiktoren für Geschlechterunterschiede in der Mortalität nach aortokoronarer Bypass-Operation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sabine Oertelt-Prigione hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Sabine Oertelt-Prigione***, Friederike Kendel*, Martin Kaltenbach, Roland Hetzer, Vera Regitz-Zagrosek, Rufus Baretti, Detection of gender differences in incomplete revascularization after coronary artery bypass surgery varies with classification technique, *Biomed Res Int*, 2013. (* equal contribution)

Beitrag im Einzelnen (60% Datenbereinigung, Hypothesenformulierung, Datenanalyse, Manuskripterstellung):

Publikation 2: Lehmkuhl E, Kendel F, Gelbrich G, Dunkel A, **Oertelt-Prigione S**, Babitsch B, Knosalla C, Bairey-Merz N, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Gender-specific predictors of early mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Res Cardiol*. 2012.

Beitrag im Einzelnen (30% Hypothesenformulierung, Datenanalyse, Manuskripterstellung):

Publikation 3: Dunkel A, Kendel F, Lehmkuhl E, Babitsch B, **Oertelt-Prigione S**, Hetzer R, Vera Regitz-Zagrosek. Predictors of preoperative depressive risk in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Clin Res Cardiol*. 2009.

Beitrag im Einzelnen (20% Datenanalyse, Manuskripterstellung):

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Publikationen

Publikation 1:

Sabine Oertelt-Prigione^{*}, Friederike Kendel^{*}, Martin Kaltenbach, Roland Hetzer, Vera Regitz-Zagrosek, Rufus Baretta, Detection of gender differences in incomplete revascularization after coronary artery bypass surgery varies with classification technique, *Biomed Res Int*, 2013. (* equal contribution)

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/108475>

Publikation 2:

Lehmkuhl E, Kendel F, Gelbrich G, Dunkel A, **Oertelt-Prigione S**, Babitsch B, Knosalla C, Bairey-Merz N, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Gender-specific predictors of early mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Res Cardiol.* 2012.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0454-0>

Publikation 3:

Dunkel A, Kendel F, Lehmkuhl E, Babitsch B, **Oertelt-Prigione S**, Hetzer R, Vera Regitz-Zagrosek. Predictors of preoperative depressive risk in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Clin Res Cardiol.* 2009.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-009-0050-0>

Lebenslauf Sabine Oertelt-Prigione

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

Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten als Erst- bzw. Letztautorin

1. **Oertelt-Prigione S***, Kendel F*, Kaltenbach M, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V, Baretta R. Detection of gender differences in incomplete revascularization after coronary artery bypass surgery varies with classification technique. *BioMed Res Int*, 2013 (*equal contribution)
2. **Oertelt-Prigione S**, Wiedmann S, Endres M, Nolte CH, Regitz-Zagrosek V, Heuschmann PU. Sex and gender-specific aspects in vascular disease research: a comparative systematic review of published studies in stroke and myocardial infarction. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(4):373-81.
3. **Oertelt-Prigione S**, Parol R, Krohn S, Preißner R, Regitz-Zagrosek V. Analysis of sex and gender-specific research reveals a common increase in publications and marked differences between disciplines. *BMC Med*. 2010 Nov 10;8(1):70.
4. **Oertelt-Prigione S**, Mao TK, Selmi C, Tsuneyama K, Ansari AA, Coppel RL, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. Impaired indoleamine 2,3-dioxygenase production contributes to the development of autoimmunity in primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity*. 2008 Feb;41(1):92-9.
5. **Oertelt S**, Rieger R, Selmi C, Invernizzi P, Ansari AA, Coppel RL, Podda M, Leung PS, Gershwin ME. A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA negative PBC. *Hepatology* 2007 Mar;45(3):659-65
6. **Oertelt S***, Lian ZX*, Cheng CM, Chuang YH, Padgett KA, He XS, Ridgway WM, Ansari AA, Coppel RL, Li MO, Flavell RA, Kronenberg M, Mackay IR, Gershwin ME. Anti-mitochondrial antibodies and primary biliary cirrhosis in TGF-beta receptor II dominant-negative mice. *J Immunol*. 2006 Aug 1;177(3):1655-60 (*equal contribution)
7. **Oertelt S**, Kenny TP, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. SNP analysis of genes implicated in T cell proliferation in primary biliary cirrhosis. *Clin Dev Immunol*. 2005 Dec;12(4):259-63.
8. **Oertelt S**, Invernizzi P, Selmi C, Podda M, Gershwin ME. Soluble CD40L in plasma of patients with primary biliary cirrhosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1051:205-10

Koautorenschaften

1. Lleo A, **Oertelt-Prigione S**, Bianchi I, Calzari L, Finelli P, Miozzo M, Lazzari R, Floreani A, Donato F, Colombo M, Gershwin ME, Podda M, Invernizzi P. Y chromosome loss in male patients with primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2013 Jan 31
2. Lehmkuhl E, Kendel F, Gelbrich G, Dunkel A, **Oertelt-Prigione S**, Babitsch B, Knosalla C, Bairey-Merz N, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Gender-specific predictors of early

mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Res Cardiol.* 2012 Sep;101(9):745-51.

3. Dunkel A, Kendel F, Lehmkuhl E, Babitsch B, **Oertelt-Prigione S**, Hetzer R, Vera Regitz-Zagrosek. Predictors of preoperative depressive risk in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Clin Res Cardiol.* 2009 Oct;98(10):643-50.
4. Mattner J, Savage PB, Leung P, **Oertelt S**, Wang V, Trivedi O, Scanlon ST, Pendem K, Teyton L, Hart J, Ridgway WM, Wicker LS, Gershwin ME, Bendelac A. Liver autoimmunity triggered by microbial activation of natural killer T cells. *Cell Host Microbe.* 2008 May 15;3(5):304-15.
5. Invernizzi P, Miozzo M, **Oertelt-Prigione S**, Meroni PL, Persani L, Selmi C, Battezzati PM, Zuin M, Lucchi S, Marasini B, Zeni S, Tabano S, Maitz S, Pasini S, Gershwin ME, Podda M. X Monosomy in Female Systemic Lupus Erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Sep;1110:84-91
6. Miozzo M, Selmi C, Gentilin B, Grati FR, Sirchia S, **Oertelt S**, Zuin M, Gershwin ME, Podda M, Invernizzi P. Preferential X Chromosome loss but random inactivation characterize primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007 Aug;46(2):456-62
7. Bellucci R, **Oertelt S**, Gallagher M, Li S, Zorn E, Weller E, Porcheray F, Alyea EP, Soiffer RJ, Munshi NC, Gershwin ME, Ritz J. Differential epitope mapping of antibodies to PDC-E2 in patients with hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and primary biliary cirrhosis. *Blood* 2007 Mar 1;109(5):2001-7.
8. Rieger R, **Oertelt S**, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. Decreased serum leptin levels in primary biliary cirrhosis: a link between metabolism and autoimmunity? *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1051:211-7.

Übersichtsarbeiten

1. **Oertelt-Prigione S**. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6-7):A479-85.
2. **Oertelt-Prigione S**. Immunology and the menstrual cycle. *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6-7):A486-92
3. Regitz-Zagrosek V, **Oertelt-Prigione S**, Seeland U, Hetzer R. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Circ J.* 2010;74(7):1265-73.
4. **Oertelt-Prigione S**, Regitz-Zagrosek V. Gender Aspects in Cardiovascular Pharmacology. *J Cardiovasc Transl Res.* 2009 Sep;2(3):258-266.
5. **Oertelt S**, Ridgway WM, Ansari AA, Coppel RL, Gershwin ME. Murine models of primary biliary cirrhosis: Comparisons and contrasts. *Hepatol Res.* 2007 Oct;37 Suppl 3:S365-9

6. **Oertelt S**, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. Genes and goals: an approach to microarray analysis in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2005 Sep;4(7):414-22.

Fallbeschreibungen

1. **Oertelt-Prigione S**, Crosignani A, Gallieni M, Vassallo E, Podda M, Zuin M. Severe hepatic encephalopathy in a patient with liver cirrhosis after administration of ACE inhibitor/ATII receptor blocker combination therapy: a case report. *J Med Case Reports.* 2010 May 19;4:141.

Editorials/Comments/Letters to the editor

1. **Oertelt-Prigione S**, Regitz-Zagrosek V. Women's cardiovascular health – prevention is key. *Arch Intern Med.* 2009 Oct 26;169(19):1740-1741.

Buchherausgeberschaften

1. “Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine”, **Oertelt-Prigione S** and Regitz-Zagrosek V (Eds.), Springer, 2012

Buchkapitel

1. **Oertelt-Prigione S**. Sex and Gender in Medical Literature. In “Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine”, Oertelt-Prigione S and Regitz-Zagrosek V (Eds.), Springer, 2012
2. **Oertelt S**, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. What is an autoantibody? In “Autoantibodies”, Shoenfeld Y; Gershwin ME; Meroni PL. (Eds.), Elsevier, 2007.
3. **Oertelt S**, Podda M, Gershwin ME. Antinucleolar Antibodies. In “Autoantibodies”, Shoenfeld Y; Gershwin ME; Meroni PL. (Eds.), Elsevier, 2007.
4. **Oertelt S**, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Coppel RL, Gershwin ME. PBC and Biliary Destruction; 2005, A Liver Odyssey. In “Gut-Liver Interactions: Basic and Clinical Concepts. Falk Symposium, 146”, Blumberg, R; Gangl, A; Manns, MP; Tilg, H; Zeitz, M. (Eds.), Springer, 2006.
5. Selmi C, **Oertelt S**, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. Autoantibody recognition of functional sites. In “Autoantibodies and Autoimmunity: Molecular Mechanisms in Health and Disease”, Pollard KM (Editor), Wiley, 2006.

Danksagung

Mein Dank gebührt Frau Prof. Regitz-Zagrosek, die es mir ermöglicht hat an dem Institut für Geschlechterforschung in der Medizin, die Arbeit, die in diese Publikation mündete, durchzuführen und dabei viele neue Denkanstösse zu gewinnen. Besonders dankbar bin ich für die Möglichkeit, meinen eigenen wissenschaftlichen Weg definieren zu können und die Freiheit in der Wahl zusätzlicher Projekte. Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen, die mich für kürzere oder längere Zeiten begleitet und unterstützt haben bei der dargestellten Arbeit, insbesondere PD Dr. Friederike Kendel, Dr. Anne Dunkel, Dr. Elke Lehmkuhl, PD Dr. Rufus Baretti. Nicht zuletzt bin ich meinen Kolleginnen auch jenseits des Instituts dankbar für die Unterstützung, den dunklen Humor und die hierarchische Unbeeindruckbarkeit, danke Mirjam, Sabine, Dagmar, Christine, Sabine und Eva.

Und natürlich gebührt mein ganz besonderer Dank Alessandro für unendliche Geduld, stete Unterstützung und genderindifferente Aufgabenteilung und Helena für die tagtäglichen Offenbarungen der wirklichen Bedeutung von Forschung und die Erfindung alternativer Nutzungen für diese Schrift.