

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit
Schwerpunkt Kardiologie
des Klinikum Brandenburg – akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Mortalität von Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkten im Vergleich zu ST-Hebungs-Myokardinfarkten anhand des Myokardinfarktregisters Brandenburg

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Till Moritz Brand

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. M. Oeff
2. Prof. Dr. H.-R. Arntz
3. Prof. Dr. H. Theres

Datum der Promotion: 30.01.2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	9
1.1 Leitlinienänderung	9
1.2 Historischer Überblick	10
1.3 Akutes Koronarsyndrom	11
1.4 Brandenburg / Myokardinfarktregister	12
1.5 Zielsetzung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Patientengut	15
2.1.1 Allgemein	15
2.1.2 Krankenhäuser	15
2.1.2.1 Herzkatheter mit 24h-Betrieb	15
2.1.2.2 Grund- und Regelversorgung	15
2.1.3 Einschlußkriterien	16
2.1.4 Ausschlußkriterien	16
2.1.5 Zeitliche Parameter	16
2.1.6 Datensatz	16
2.2 Spezifische Einschlußkriterien	17
2.2.1 Angina pectoris	17
2.2.2 12-Kanal-EKG	17
2.2.2.1 STEMI	17
2.2.2.2 NSTEMI	17
2.2.3 Enzymdiagnostik	18
2.3 Datensammlung	18
2.3.1 Basisdaten	18
2.3.2 Vorerkrankungen	18
2.3.3 Vorstationäre Parameter	18
2.3.4 Symptome	18
2.3.5 Maßnahmen	19
2.3.6 Zeitliche Abläufe	19
2.3.7 Follow up	19
2.4 Statistik	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Infarktart	21
3.1.1 STEMI / NSTEMI	21
3.1.2 Infarktlokalisierung	22

3.2 Demographische Daten	22
3.3.1 Nikotinabusus	24
3.3.2 Arterielle Hypertonie	24
3.3.3 Diabetes mellitus	24
3.3.4 Hyperlipidämie	24
3.4 Vorerkrankungen und Vorbehandlungen	25
3.4.1 Kardiale Faktoren	25
3.4.1.1 Stattgehabter Herzinfarkt	25
3.4.1.2 PTCA / PCI	25
3.4.1.3 Bypassoperation	26
3.4.1.4 Herzinsuffizienz	26
3.4.1.5 Keine kardiale Vorerkrankung	26
3.4.2 Nicht-kardiale Faktoren	27
3.4.2.1 Niereninsuffizienz	27
3.4.2.2 COPD	27
3.4.2.3 Apoplex	27
3.4.2.4 pAVK	27
3.5 Pharmakologische Therapie	28
3.5.1 Pharmakologische Basistherapie	28
3.5.1.1 ASS	28
3.5.1.2 Betablocker	29
3.5.1.3 Normalmolekulares Heparin	29
3.5.1.4 Niedermolekulares Heparin	29
3.5.2 Spezielle Pharmakologische Therapie	29
3.5.2.1 ACE-Hemmer	29
3.5.2.2 Clopidogrel	29
3.5.2.3 CSE-Hemmer	30
3.5.2.4 GPIIb/IIIa-Antagonisten	30
3.6 Symptome und Reanimationspflichtigkeit in der Akutphase	31
3.6.1 Angina pectoris	31
3.6.2 Dyspnoe	31
3.6.3 Herzinsuffizienz	31
3.6.4 Schockzustand	31
3.6.5 Reanimationspflicht	31
3.6.6 Keine Symptome	32
3.7 Transport und Einweisung ins Krankenhaus	33
3.7.1 Transport zum Krankenhaus	33
3.7.2 Art der Einweisung ins Krankenhaus	34
3.8 Lävokardiographie	35
3.9 Zeitverläufe	36
3.9.1 Prähospitalzeit	36
3.9.1.1 Prähospitalzeiten von STEMI und NSTEMI im Vergleich	36
3.9.2 Herzkatheter	38
3.9.2.1 Pain-to-balloon	38
3.9.2.2 Door-to-balloon	40
3.9.3 Lyse	41
3.9.3.1 Pain-to-needle	41

3.10 Interventionen	42
3.10.1 Rekanalisierende Therapie	42
3.10.2 Katheterprozeduren und Bypassoperationen	44
3.11 Mortalität	46
3.11.1 Unadjustierte Mortalität	46
3.11.2 Stratifizierung	48
3.11.3 Untersuchung der Gründe für eine Behandlung mit Linksherzkatheter	51
3.11.4 Mortalität STEMI und NSTEMI	52
3.11.4.1 Kaplan-Meier-Analyse	52
3.11.4.2 Regressionsmodelle Mortalität NSTEMI vs. STEMI	54
3.11.5 Mortalität - Untergruppe NSTEMI	59
3.11.5.1 Untersuchung der Behandlung	59
3.11.5.2 Kaplan-Meier-Analyse	61
3.11.5.3 Logistische Regression	62
4 Diskussion	64
4.1 Basischarakteristika und Symptome	64
4.2 Pharmakologische Therapie	66
4.3 Zeitverläufe	69
4.4 Invasive Therapie	70
4.5 Einflußfaktoren	74
4.6 Mortalität	75
4.7 Kritische Bewertung und Ausblick	79
5 Zusammenfassung	81
6 Literaturverzeichnis	83
7 Lebenslauf	96
8 Danksagung	97

1 Einleitung

1.1 Leitlinienänderung

Mit dem Wandel der Myokardinfarkt-Definition Anfang dieses Jahrzehnts von einer Einteilung Q-Wellen-Infarkt / Nicht-Q-Wellen-Infarkt hin zum Oberbegriff des akuten Koronarsyndroms (acute coronary syndrome / ACS) begann ein neuer Abschnitt in der Akutdiagnose und –behandlung des Herzinfarktes. Dabei wird zwischen instabiler Angina pectoris (unstable angina pectoris / UAP), Myokardinfarkt ohne persistierende ST-Streckenhebung (non-ST elevation myocardial infarction / NSTEMI) und Myokardinfarkt mit persistierender ST-Streckenhebung (ST elevation myocardial infarction / STEMI) im EKG unterschieden.

Dies resultierte aus der Leitlinienänderung der European Society of Cardiology im Jahre 2000 und in der Folge für Deutschland durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (2004) [11, 50, 51, 91].

So wird nun jedes akute Koronarsyndrom, das mit einer Erhöhung von spezifischen Herzenzymen (allen voran Troponin T und I sowie der CK-MB) als Myokardinfarkt angesehen [97]. Dadurch fällt jede noch so kleine Läsion des Herzmuskels nicht mehr in die Kategorie Angina pectoris. Hierdurch wird eine spezifischere Behandlung der einzelnen Unterformen möglich – je nach Risikokonstellation wird innerhalb der Subgruppen eine weitere Stratifizierung und somit genauere Einschätzung erreichbar [45, 68].

Neuere, seit der Änderung der oben genannten Richtlinien durchgeführte, Studien zur Infarkttherapie zeigen als Trend einerseits einen sprunghaften Anstieg von NSTEMI, herbeigeführt durch die wesentlich enger gefaßte Definition eines Infarktes und andererseits starke Variationen der Mortalität eines akuten Infarktes:

Randomisierte klinische Studien wiesen in allen Infarktgruppen eher niedrige Mortalitätsraten auf [12, 28, 60, 74], unselektierte Kohortenstudien hingegen zeigten ein sehr heterogenes Bild [1, 4, 25, 29, 36, 38, 76, 81, 85, 95, 98]. So lagen die Mortalitäten teilweise bei NSTEMI deutlich über denen von STEMI, teilweise waren sie denen in den klinischen Studien ähnlich. Nach Angleichung der Basischarakteristika wird in manchen Arbeiten über eine vorherrschende Beeinflussung der Mortalität durch das Patientenkollektiv berichtet. Einflüsse der Krankenhäuser und noch weniger der jeweiligen Länder scheinen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen [30].

Als Konsequenz werden durch die Anpassung der Leitlinienempfehlungen zum akuten Myokardinfarkt, insbesondere durch die Bestimmung der Troponine, je nach Autorenschaft zwischen 20 und 60% zusätzliche Patienten mit einer Ischämie identifiziert [4, 70, 98].

1.2 Historischer Überblick

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zeichnete sich der akute Myokardinfarkt durch eine sehr hohe Letalität von 30-40% aus.

Von 1945 bis 1965 stieg mit Verbesserung der allgemeinen Lebenssituation nach dem zweiten Weltkrieg die Anzahl ischämischer Ereignisse insgesamt; dementsprechend resultiert hieraus auch ein höherer Anteil dieser an der Gesamtmortalität [75].

Exaktere Daten liegen erst ab dem Jahr 1970 vor. In jenem betrug die Sterblichkeit innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infarkt 23%, nach einem Monat lag sie bei 30% [24]. Im Laufe der Jahre konnte sie zunächst durch die Erkennung und Behandlung begleitender Herzrhythmusstörungen, interventionelle Revaskularisierung oder Bypässe und auch über den Einsatz neu- und weiterentwickelter Medikamente (Lysetherapeutika, neue Thrombozytenaggregationshemmer etc.) sowie die sich ständig weiter entwickelnde Intensivmedizin deutlich (1-Monats-Sterblichkeit circa 20% in den 1980er Jahren) gesenkt werden [57]. Auch die kurzfristige Mortalität nahm deutlich auf unter 10% binnen der ersten 48 Stunden ab [92].

Seit den späten 1980er Jahren scheint sich auch die Herzinfarkterkrankungsrate wieder zu reduzieren, laut Löwel et al. allerdings vor allem aufgrund der Abnahme an Re-Infarkten [64].

Durch die Entwicklung verfeinerter Diagnosemöglichkeiten wie kardialer MRTs, hochauflösender Echokardiographien sowie vor allem der Nutzung der hochspezifisch kardialen Enzymmarker Troponin T und I, die selbst bei kleinsten Myokardläsionen freigesetzt werden, konnten Ende der 1990er Jahre die Behandlungsstrategien zielgerichteter umgesetzt werden [7, 44].

So erschien im Jahre 2000 der erste Taskforce Report des Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology - Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction [3]. Bald folgten entsprechende Entschlüsse zur Änderung der Leitlinien.

In den alten Empfehlungen orientierte man sich am Entwickeln oder dem Ausbleiben von Q-Wellen im Elektrokardiogramm. Da Q-Wellen sich jedoch erst in einem fortgeschritteneren Infarktstadium nachweisen lassen, ist diese Diagnose in der Akutphase kaum zu stellen.

Einen weitaus größeren Nutzen zu jenem frühen Zeitpunkt versprechen die bei der irreversiblen Schädigung von Herzmuskelgewebe freiwerdenden Troponine, hochsensitiv und hochspezifisch, sowie relativ früh nachzuweisen [59]. Auf Troponin-Bestimmungen stützen sich inzwischen sowohl die amerikanischen als auch die europäischen Empfehlungen zu Diagnosestellung und Risikoeinschätzung. In Verbindung mit einer entsprechenden Klinik des Patienten, einer Infarkt diagnose im EKG und eventueller weiterer Untersuchungen kann nun die Therapie zeitnah und auf den Infarkttyp abgestimmt eingeleitet werden [3].

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ergänzt darüber hinaus die europäisch-amerikanischen Empfehlungen durch eigene Anmerkungen, welche den deutschen Verhältnissen Rechnung tragen sollen [50, 51].

1.3 Akutes Koronarsyndrom

Ausgehend von einem ischämischen Geschehen mit dem Leitsymptom „akuter Thoraxschmerz“, welches länger als 20 Minuten anhält, wird bei Ausschluß der entsprechenden Differentialdiagnosen von einem acute coronary syndrome (ACS) gesprochen.

Mittels 12-Kanal-EKG findet dann eine Aufteilung in die jeweilige Subgruppe statt: STEMI, NSTEMI und UAP. Dies erlaubt laut Savonitto et al. bereits eine Risiko-Stratifizierung - so könnten bestimmte EKG-Veränderungen als Prädiktoren der Mortalität verwendet werden[73]. Zeitgleich sollte eine Troponin-Bestimmung erfolgen, um bei unklaren Fällen zwischen instabiler Angina pectoris (UAP) und einem NSTEMI entscheiden zu können.

Letzterer wurde bis vor wenigen Jahren durchweg als weniger gravierend eingeschätzt als ein STEMI. So ging und geht man davon aus, daß vor allem ST-Hebungen als Marker der Schädigungstiefe auf Komplikationen und Prognose der Ischämie schließen lassen, da bei STEMI sich in der Mehrzahl ein Q-Wellen-Infarkt („transmural“) entwickelt, bei NSTEMI hingegen in der Minderzahl [54, 83]. Hingewiesen werden muß

explizit darauf, daß jeweils auch der umgekehrte Fall eintreten kann [6]. Es gilt in den deutschen Leitlinien, daß bei STEMI eine sofortige Reperfusionstherapie erfolgen sollte, bei NSTEMI hingegen eine Koronarangiographie binnen 48 Stunden [50, 51]. Braunwald et al. unterstreichen allerdings in ihrem 2002 erschienenen Update den Nutzen einer ebenfalls frühzeitigen invasiven Vorgehensweise bei NSTEMI und UAP [17]. Belegt wird die Aussage durch die FRISC II-Studie, die TACTICS-TIMI 18-Studie und die RITA-3-Studie [27, 41, 43].

Auch eine Studie um den Dänen Terkelsen aus dem Jahr 2005 legt nahe, daß Infarkte, die ohne ST-Hebungen einhergehen, durchaus ernst zu nehmen sind. Sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr verstarben signifikant mehr Patienten mit NSTEMI als mit STEMI. Terkelsen sieht die gesteigerte Mortalität besonders durch eine hohe Rate an Patienten mit schwerwiegenden Nebenerkrankungen und durch ein verlängertes Zeitfenster bis zur endgültigen Diagnose und folgendem Therapiebeginn bedingt [85].

1.4 Brandenburg / Myokardinfarktregister

In einem Flächenbundesland wie Brandenburg mit gesteigerter sozialer Problematik, die unter anderem durch eine im Bundesdurchschnitt überhohe Arbeitslosigkeit katalysiert wird, liegen vermehrt Risikofaktoren und daraus entstehende Nebenerkrankungen wie Nikotin- und Alkoholabusus vor. Zusätzlich kommt es zu vergleichsweise langen Transportzeiten. Wenn nun bei Infarkten ohne ST-Hebung die initiale Diagnose und die Hospitalisierung an sich erschwert sind, könnte eine erhöhte Mortalität resultieren, ähnlich wie sie von Terkelsen et al. beschrieben wird.

In Brandenburg - mit etwa 2,6 Mio. Einwohnern in den Jahren 2000-2002 - wurden 5296 (2000), 5456 (2001) und 6182 (2002) Patienten wegen eines akuten Myokardinfarkts hospitalisiert, jenes entspricht für die genannten Jahre einer Fallzahl von 204 / 210 / 216 pro 100.000 Einwohner. Im Bundesdurchschnitt lagen die entsprechenden Werte bei 205 / 189 / 203.

Die Anzahl der Sterbefälle mit der Diagnose Myokardinfarkt betrug in Brandenburg 2000: 3230 Patienten, 2001: 3088, sowie 2002: 2985, was wiederum einer Rate je 100.000 Einwohner von 124,2 / 118,9 / 115,4 entspricht.

Im Bundesdurchschnitt lagen die Werte mit 89,2 / 86,2 / 84,0 deutlich darunter [26].

Aus den Herzberichten 2000-2002 geht hervor, daß die Sterblichkeit durch Myokardinfarkte in den alten Bundesländern durchweg niedriger ist als die in den neuen Bundesländern [20-22]. Brandenburg hält mit obengenannten Zahlen den Negativrekord. Die Akutsterblichkeit beträgt in Berlin beispielsweise nur gut ein Drittel derer in Brandenburg [26].

Insbesondere aus diesem Grund wurde das Herzinfarktregister Brandenburg ins Leben gerufen. Es sollen unter anderem landesspezifische Besonderheiten erfaßt, ausgewertet und schlußendlich gedeutet werden.

Ziel ist die Entwicklung nachhaltiger therapeutischer Konzepte für Herzinfarktpatienten, die auch den heutzutage immer wichtiger werdenden Faktor der Qualitätssicherung in Diagnose und Therapie im Fokus haben soll. In einem ersten Schritt sollen zunächst Fehler und Versäumnisse aufgedeckt werden und gleichzeitig Felder für kurzfristige Verbesserungen erarbeitet werden.

Die Ergebnisse könnten Wege zu einer verbesserten Diagnostik und Akutbehandlung aufzeigen und letztendlich Morbidität wie Mortalität senken. Damit könnten (Nach-) Behandlungskosten sinken sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten steigen. Andere deutsche Register, wie beispielsweise das der Region Augsburg (MONICA/KORA), sind hierbei bereits seit Jahrzehnten auch international führend [64].

1.5 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand des Myokardinfarktregisters von Brandenburg, mittels des Vergleiches der Mortalität von NSTEMI gegen STEMI, zu überprüfen, ob die durch die vorgegebenen Leitlinien festgelegte Strategie sich in beiden Subgruppen bewährt.

Hierzu soll unter anderem untersucht werden, ob die Gruppe der Patienten mit NSTEMI überhaupt eine leitliniengemäße Behandlung erfährt und welche Faktoren eine Verweigerung dieser Therapie in welchem Maße begünstigen.

Zunächst werden die Kollektive deskriptiv untersucht und mögliche Einflußfaktoren identifiziert. Folgend werden diese Faktoren statistisch untersucht. Angeschlossen wird ein Sterblichkeitsvergleich nach Subgruppierungen und abschließend mehrere multivariate Analysen zur Auswirkung signifikanter Parameter auf Behandlungskonzepte und Sterblichkeit.

Im Anschluß sollen Vergleiche zu Daten anderer klinischer Studien und Register gezogen werden. Parallelen sollen aufgedeckt und hinterfragt werden, Unterschiede betrachtet und bewertet werden. Abschließend soll auf aktuelle Entwicklungen und Diskussionen eingegangen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

2.1.1 Allgemein

Die vorliegenden Daten entstammen einer Untersuchung der Brandenburgischen Arbeitsgemeinschaft für Kardiologie e.V. aus den Jahren 2000 und 2001. Im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.07.2001 wurden insgesamt 2391 Patienten mit akutem Koronarsyndrom konsekutiv erfaßt.

2.1.2 Krankenhäuser

Zur Teilnahme am Myokardinfarktregister Brandenburg hatten sich zunächst alle 53 Akutkrankenhäuser des Landes registrieren lassen. Zur letztlichen Teilnahme kam es im Verlauf jedoch nur bei 30 von ihnen. Hiervon wurden durch unregelmäßige Einschlüsse von Patienten nochmals 12 nicht zur Analyse zugelassen zwecks Qualitätssicherung der Daten.

2.1.2.1 Herzkatheter mit 24h-Betrieb

Fünf Krankenhäuser (Städtisches Klinikum Brandenburg GmbH, Klinikum Frankfurt/Oder, Klinikum Uckermark GmbH Schwedt/Oder, Herzzentrum Brandenburg in Bernau, Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam) mit 24-Stunden-Bereitschaft zur interventionellen Therapie im Herzkatheter-Labor beteiligten sich und wurden zur Analyse zugelassen.

2.1.2.2 Grund- und Regelversorgung

Weitere 13 Krankenhäuser (Achenbach Kreiskrankenhaus Königs-Wusterhausen, Luise Henrietten Stift Lehnin, Evangelisches Krankenhaus Ludwigsfelde-Teltow gGmbH, Havelland Kliniken GmbH Paracelsus-Krankenhaus Rathenow, Kreiskrankenhaus Belzig GmbH, Kreiskrankenhaus Prenzlau GmbH, Havelland Klinik Nauen, Evangelisch-Freikirchliches Krankenhaus Rüdersdorf, St. Marienkrankenhaus

Brandenburg, HUMAINE Klinikum Bad Saarow/Fürstenwalde, Landesklinik Lübben Spreewald, Werner-Portßmann-Krankenhaus Luckenwalde, Paritätisches Krankenhaus Templin) der Grund- und Regelversorgung beteiligten sich letztlich an der gemeinsamen Untersuchung.

2.1.3 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die Entlassungsdiagnosen ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Non-STEMI) und Instabile Angina (UAP) innerhalb von 7 Tagen vor lebender Krankenhausaufnahme. Es wurden Informationen zu Anamnese, Risikofaktoren, Aufnahmebedingungen, logistischen Abläufen und der durchgeführten akuten Therapie von den behandelnden Ärzten in standardisierten Erhebungsbögen dokumentiert.

2.1.4 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterium war ein länger als sieben Tage zurückliegendes Infarktgeschehen.

2.1.5 Zeitliche Parameter

Besondere Aufmerksamkeit galt der Erfassung der zeitlichen Parameter: Prähospitalzeit, d.h. der Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zum Eintreffen des Patienten im Krankenhaus und der Zeitabläufe bis zur Durchführung einer reperfundierenden Therapie (Thrombolyse oder akute perkutane koronare Intervention (PCI)).

2.1.6 Datensatz

Die Plausibilität der eingegebenen Daten wurde kontrolliert und die Kontinuität des Einschlusses in den einzelnen Häusern überprüft, um etwaige Selektionsverzerrungen zu vermeiden. Bei großen Schwankungen in der Kontinuität des Einschlusses wurden nur die Zeitintervalle berücksichtigt, in denen die Einschlussfrequenz der mittleren Einschlussrate des jeweiligen Krankenhauses entsprach, was im Einzelfall dazu führte, daß alle Daten eines Krankenhauses ausgeschlossen wurden.

Weiterhin wurden Krankenhäuser mit weniger als 20 Einschlüssen über die gesamte Studienperiode hinweg nicht einbezogen. So wurden aus den anfänglichen 2391 Fällen 375 (15,7%) ausgeschlossen.

Durch diese Auswahl der Fälle wurde die Repräsentativität der Untersuchung erhöht. Der reduzierte Datensatz, der der vorliegenden Analyse zugrunde liegt, enthält 2016 Fälle. Hiervon scheiden für diese Arbeit nochmals 323 Patienten mit der Entlassungsdiagnose einer instabilen Angina pectoris (UAP) aus, so daß in der Arbeit von 1693 Patienten auszugehen ist.

2.2 Spezifische Einschlußkriterien

2.2.1 Angina pectoris

Gefordert wurde eine mindestens 20-minütige persistierende, typische Angina pectoris-Episode.

2.2.2 12-Kanal-EKG

2.2.2.1 STEMI

- ST-Streckenhebung von $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei Extremitätenableitungen
- oder $\geq 0,2$ mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen
- oder neu aufgetretener Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik [51]

2.2.2.2 NSTEMI

- Jeder andere Infarkt mit spezifischer Enzymerhöhung
- ST-Streckensenkung von $> 0,1$ mV in zwei und mehr Ableitungen hat dabei leitliniengemäß den höchsten diagnostischen und prognostischen Stellenwert [50]

2.2.3 Enzymdiagnostik

Laborchemisch wurde entweder eine Troponin I- oder T-Erhöhung über die jeweiligen Referenzbereiche des entsprechenden Labors hinaus oder ein erhöhter Wert der CK-MB gemäß den gültigen Leitlinien gefordert [50].

2.3 Datensammlung

2.3.1 Basisdaten

Die folgenden Variablen wurden anhand des Fragebogens registriert: Geschlecht, Alter, endgültige Diagnose (nach den jeweils gültigen Leitlinien), Infarktlokalisierung.

2.3.2 Vorerkrankungen

Des Weiteren wurden bei den Patienten bestehende Vorerkrankungen erhoben: Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzerkrankung bzw. vorheriger Ausschluß einer koronaren Vorerkrankung, koronarer Bypass, stattgehabter akuter Myokardinfarkt, stattgehabter Apoplex.

2.3.3 Vorstationäre Parameter

Hinzu kamen Fragen nach einweisender Person / Institution, Art des Transportmittels, Durchführung einer prästationären Lyse.

2.3.4 Symptome

Es wurden Symptome wie Angina pectoris oder Dyspnoe ermittelt.

Weiterhin wurden Zeichen einer Herzinsuffizienz, Schockanzeichen oder die Notwendigkeit einer Reanimation registriert.

2.3.5 Maßnahmen

In der Rettungsstelle wurden erfaßt: Akutmedikation bei Aufnahme, speziell Gabe von ASS, Betablocker, ACE-Hemmer, Heparin, Niedermolekulares Heparin, Clopidogrel, CSE-Hemmer sowie die Gabe von GPIIb/IIIa-Antagonisten.

Auch registriert wurden die Durchführung einer PCI (percutaneous coronary intervention) mit Differenzierung rein diagnostisch vs. Angioplastie / Stent, Durchführung einer systemischen Thrombolysetherapie, Durchführung oder feste Planung einer Bypassoperation. Wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, so wurde die prozentuale Ejektionsfraktion ermittelt.

2.3.6 Zeitliche Abläufe

Besondere Aufmerksamkeit galt der Erfassung der zeitlichen Parameter: Prähospitalzeit, das heißt der Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zum Eintreffen des Patienten im Krankenhaus und der Zeitabläufe bis zur Durchführung einer reperfundierenden Therapie (Thrombolyse oder perkutane koronare Intervention (PCI)): Pain to balloon bzw. Lyse, Door to balloon / Lyse. Es wurde sowohl die Pain-to-Herzkatheter-Zeitspanne als auch die Zeit von Einlieferung bis zum Beginn der Intervention bestimmt, um zusätzliche Vergleiche durchführen zu können. Das gilt besonders, da nicht in allen Fällen ein exaktes Schmerzmaximum bestimmt werden konnte.

2.3.7 Follow up

Die Patienten wurden nachstationär nach einem Jahr zur Registrierung der Sterblichkeit kontaktiert.

Das mediane Follow up der Mortalitätsrate betrug 1,35 Jahre (Interquartilsbereich 1,04-1,91 Jahre), der maximale Follow up Wert lag bei 3,62 Jahren.

Insgesamt konnten 1684 von 1693 Patienten kontaktiert werden (99,5%).

2.4 Statistik

Kategorielle Variablen werden in Prozentzahlen (%) angegeben, zusätzlich sind absolute Zahlen (n) genannt. Für die Berechnung signifikanter Differenzen wurde bei dichotomer Merkmalsausprägung der Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei kontinuierlichen Variablen ist der Median und der Interquartilsabstand (IQR) angegeben, für die Berechnung signifikanter Differenzen wurde der Student's t-Test hinzugezogen.

Um die für den t-Test nötige Normalverteilung sicherzustellen, wurde vorher ein Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt.

Als statistisch signifikantes Niveau für Differenzen wurden p-Werte kleiner 0,05 definiert.

Für die Überlebenszeitanalyse wurde zunächst zur Berechnung der nicht-adjustierten Sterblichkeit das Modell nach Kaplan-Meier verwendet. Um signifikante Prädiktoren für die Durchführung bzw. das Vorenthalten einer rekanalisierenden Therapie zu errechnen, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse angestrengt (Durchführung analog zur unten beschriebenen Cox-Regression). Zur Berechnung der 7-Tages-, 1-Monats- und 1-Jahresmortalität gilt o.g. gleichfalls, allerdings wurde hierbei die Odds ratio (OR) bestimmt.

Im Folgenden wurden Variablen mit statistisch signifikantem Unterschied im Vergleich der überlebenden gegenüber verstorbenen Patienten nach erfolgter Stratifizierung (s. Kapitel 3.11.2) in die multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Hierbei wurde die schrittweise Rückwärts-Eliminierungsmethode (stepwise backward conditional method) nach SPSS-Vorgaben angewandt. Dabei werden sukzessive Variablen mit einem p-Wert $> 0,10$ ausgeschlossen. Es erfolgte die Berechnung der Hazard ratio (HR) und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls. Die HR gibt das relative Risiko an, wenn die entsprechende Variable um eine Einheit erhöht wird (z.B. von 0=Nichtraucher zu 1=Raucher oder die Erhöhung um 1 Lebensjahr von beispielsweise 65 auf 66).

Die Durchführung der statistischen Berechnungen erfolgte mittels SPSS Version 13.0 der SPSS Inc.© .

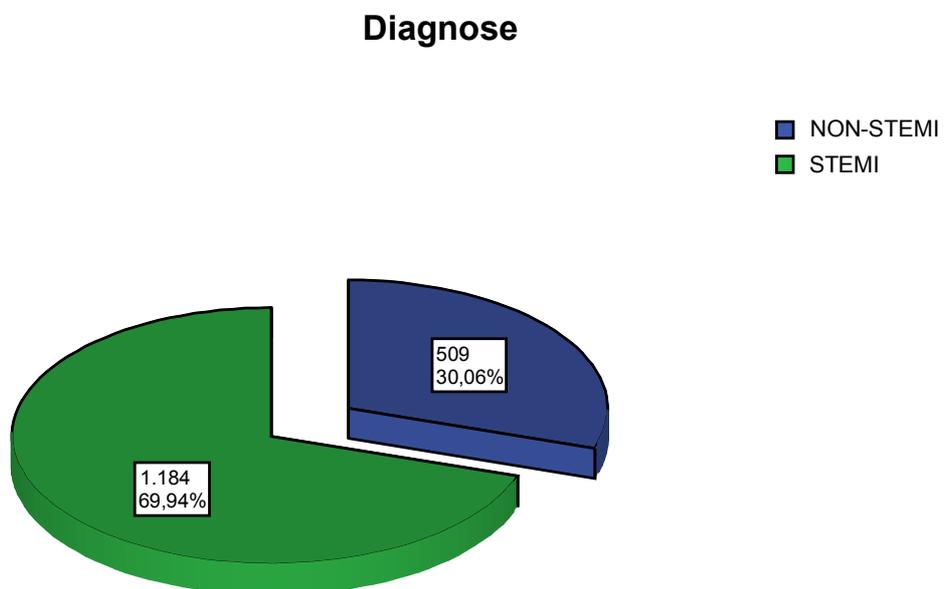
3 Ergebnisse

3.1 Infarktart

3.1.1 STEMI / NSTEMI

Von den 1693 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten fallen 1184 (rd. 69,9%) in die Kategorie STEMI, 509 (rd. 30,1%) in die Kategorie NSTEMI, dargestellt in Abbildung 1.

Abbildung 1: Verteilung der Fraktionen STEMI und NSTEMI



3.1.2 Infarktlokalisierung

Die Lokalisation des Infarktes wurde auf Basis des initialen EKG vorgenommen. Die Daten sind aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Insgesamt am häufigsten wurde ein Infarkt der Vorderwand diagnostiziert, gefolgt vom Hinterwandinfarkt. Zusammengenommen ergeben diese fast drei viertel der Lokalisationen. Auffallend ist der hohe Anteil von unklaren Einordnungen bei NSTEMI, was durch die unspezifischen EKG-Veränderungen erklärbar wird.

Tabelle 1: Lokalisierung des Myokardinfarktes im initialen EKG

LOKALISATION		Diagnose		Gesamt
		NON-STEMI	STEMI	
Vorderwandinfarkt	Anzahl	140	516	656
	% von Diagnose	27,5%	43,6%	38,7%
Hinterwandinfarkt	Anzahl	81	515	596
	% von Diagnose	15,9%	43,5%	35,2%
unklare Lokalisation	Anzahl	228	71	299
	% von Diagnose	44,8%	6,0%	17,7%
Lateral-Infarkt	Anzahl	42	75	117
	% von Diagnose	8,3%	6,3%	6,9%
Rechtsherzinfarkt	Anzahl	0	3	3
	% von Diagnose	0,0%	0,3%	,2%
Fehlend	Anzahl	18	4	22
	% von Diagnose	3,5%	0,3%	1,3%
Gesamt	Anzahl	509	1184	1693

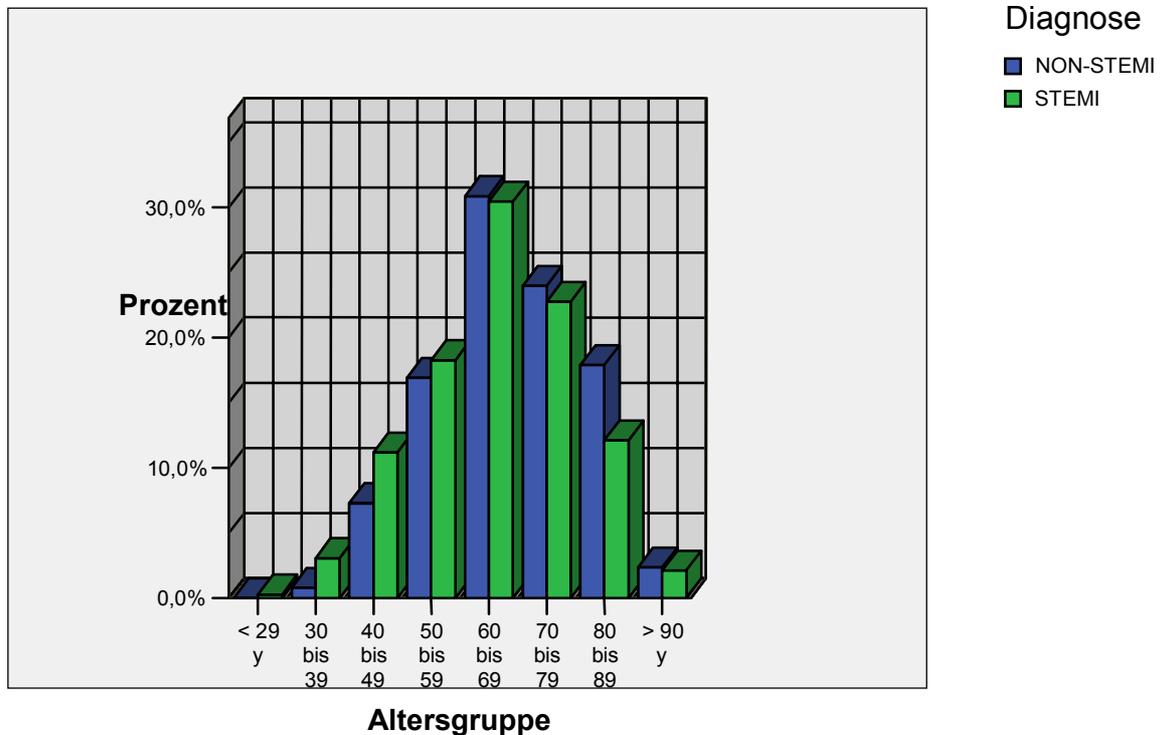
3.2 Demographische Daten

In der Gruppe der ST-Hebungs-Infarkte (STEMI) liegt das Alter zwischen 21 und 100 Jahren (y), der Mittelwert beträgt $64,66 \pm 13,13$ Jahre.

Bei den NSTEMI liegt das Alter zwischen 36 und 96 Jahren, es kann ein Mittelwert von $67,70 \pm 12,26$ Jahre berechnet werden. Das Alter ist jeweils normalverteilt. Der Altersunterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Anschaulich ist das in Abbildung 2 zu betrachten, es wird eine Eingruppierung in 10-Jahres-Klassen vorgenommen. Hier wird ersichtlich, daß gut 70% aller Patienten

zwischen 50 und 79 Jahre alt sind. Weiterhin scheinen ST-Hebungsinfarkte bei sehr jungen Patienten (zwischen 30 und 49) häufiger zu sein.

Abbildung 2: Altersgruppenverteilung in Prozent



Bezüglich des Geschlechts waren in der STEMI-Gruppe 377 (31,8%) weibliche Patienten, sowie 807 (68,2%) männliche vertreten.

In der Fraktion der NSTEMI gab es 202 (39,7%) Frauen. 307 (61,3%) Patienten waren Männer. Der Unterschied in der Geschlechterverteilung besitzt mit $p < 0,05$ statistische signifikante Relevanz.

Die Subgruppenanalyse nach Alter und Geschlecht läßt sich aus Tabelle 2 entnehmen. Es fällt auf, daß weibliche Patienten im Durchschnitt 8-10 Jahre älter sind, als ihre männlichen Pendanten. Auch das ist statistisch signifikant untermauert.

Tabelle 2: Alter getrennt nach Geschlecht für STEMI und NSTEMI:

	Non-ST-Elevations-Myokardinfarkt	n	ST-Elevations-Myokardinfarkt	n	P
Alter (Mittelwert in Jahren)	67,70 y ($\pm 12,255$ y) M 64,43 y W 72,68 y	509	64,66 y ($\pm 13,127$ y) M 61,46 y W 71,50 y	1184	< 0,05 < 0,05 < 0,05

Legende: y = Jahre, M = männlich, W = weiblich, n = Anzahl

3.3 Grunderkrankungen und Risikofaktoren

3.3.1 Nikotinabusus

Unter den Patienten mit STEMI befanden sich 431 Raucher (36,4%), wohingegen sich unter den NSTEMI-Patienten nur 125 (24,6%) finden ließen, die Nikotinabusus betrieben. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.3.2 Arterielle Hypertonie

Der Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie ist in der STEMI-Gruppe mit 63,1% (747 Pat.) geringer als in der NSTEMI-Gruppe mit 69,7% (355 Pat.). Es liegt eine statistisch signifikante Differenz vor ($p < 0,05$).

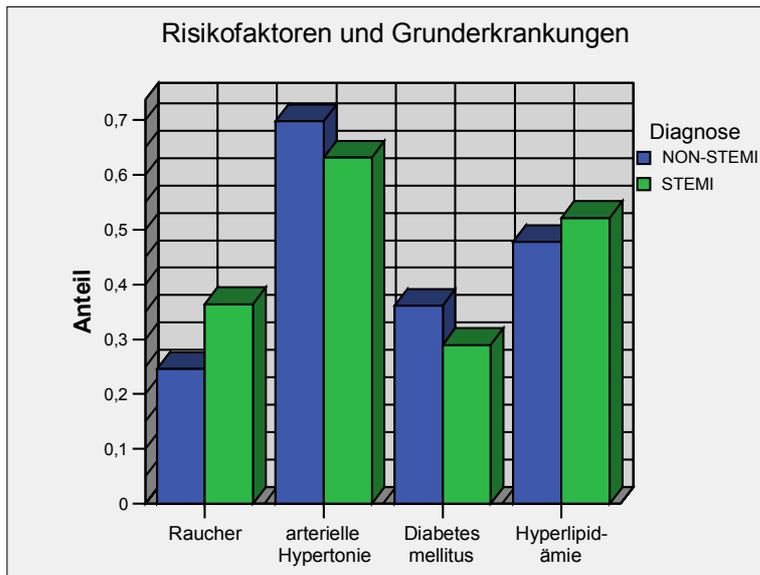
3.3.3 Diabetes mellitus

Gleiches gilt für Diabetes mellitus: Der Anteil innerhalb der STEMI-Gruppe ist mit 29,0% (343 Pat.) geringer als in der NSTEMI-Gruppe mit 36,1% (184 Pat.). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.3.4 Hyperlipidämie

Nicht statistisch signifikant ist hingegen die Ausprägung des Merkmals Hyperlipidämie. Hier fanden sich bei STEMI 617 Patienten (52,1%), bei NSTEMI 243 Patienten (47,7%), $p = 0,099$, siehe auch Abbildung 3.

Abbildung 3: Risikofaktoren und Grunderkrankungen



3.4 Vorerkrankungen und Vorbehandlungen

Eine graphische Übersicht der Vorerkrankungen und Vorbehandlungen kardialer und nicht-kardialer Faktoren bietet die nachstehende Abbildung 4.

3.4.1 Kardiale Faktoren

3.4.1.1 Stattgehabter Herzinfarkt

Einen Herzinfarkt erlitten bereits 10,2% (STEMI, n = 121) vs. 15,3% (NSTEMI, n = 78), auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

3.4.1.2 PTCA / PCI

Mit einer PTCA / PCI (percutaneous transluminal coronary angioplasty / intervention) vorbehandelt waren 2,1% (STEMI, n = 25) der Patienten vs. 3,5% (NSTEMI, n = 18), wobei mit $p = 0,088$ keine statistisch signifikante Differenz auszumachen ist.

3.4.1.3 Bypassoperation

Zumindest einen koronaren Bypass in der Vorgeschichte hatten 0,6% (STEMI, n = 7) vs. 2,0% (NSTEMI, n = 10) Patienten erhalten, hier ist ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen ($p < 0,05$).

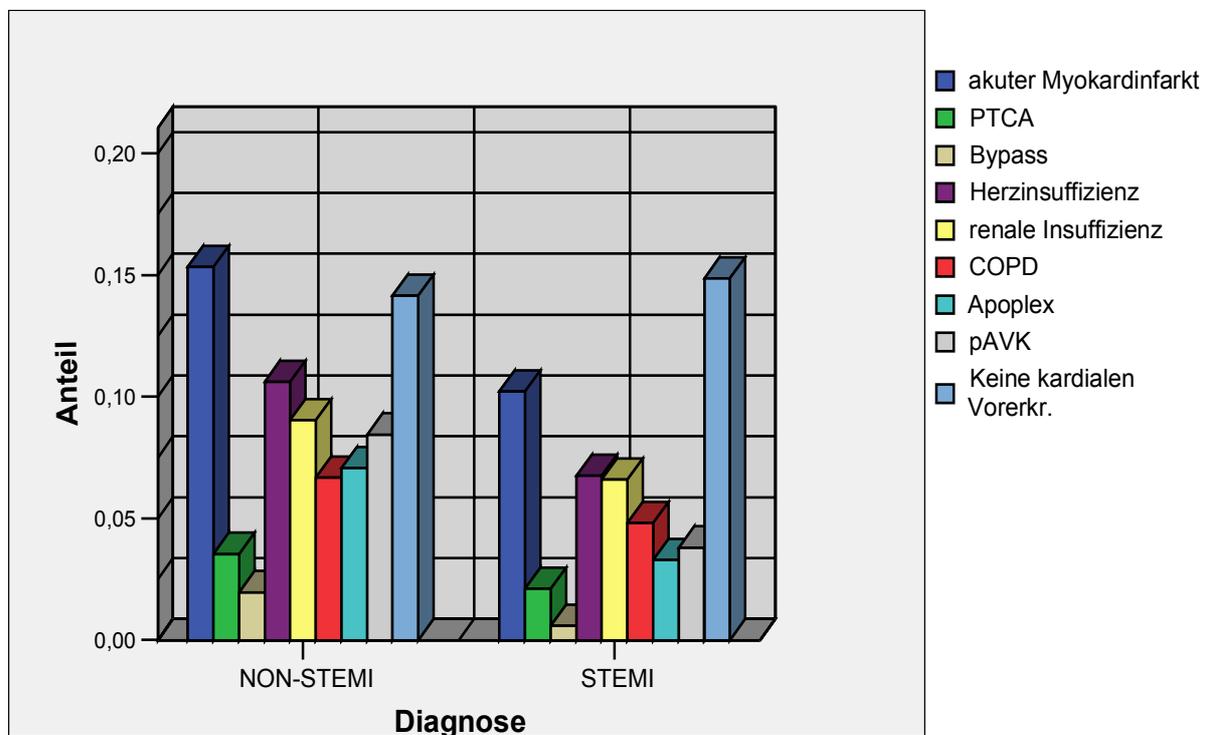
3.4.1.4 Herzinsuffizienz

An Herzinsuffizienz litten 6,8% (STEMI, n = 80) vs. 10,6% (NSTEMI, n = 54) der Kranken, auch hier zeigt sich ein statistisch signifikant Unterschied ($p < 0,05$).

3.4.1.5 Keine kardiale Vorerkrankung

Ohne jede kardiale Vorerkrankung waren 14,9% (STEMI, n= 176) der Myokardinfarktpatienten vs. 14,1% (NSTEMI, n = 72), mit $p = 0,701$ jedoch ohne statistische Signifikanz des Unterschieds.

Abbildung 4: Vorerkrankungen und Vorbehandlungen



Legende: PTCA perkutane transluminale Coronarangioplastie, COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.4.2 Nicht-kardiale Faktoren

3.4.2.1 Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz lag in der STEMI-Gruppe bei 6,6% (n = 78) Patienten vor, bei NSTEMI waren es 9,0% (n = 46). Der Unterschied besitzt jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,076$).

3.4.2.2 COPD

4,8% der Patienten litten an einer COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) bei Vorliegen eines STEMI (n = 57), bei NSTEMI waren es 6,7% (n = 34), was ebenfalls ohne statistische Signifikanz ist ($p = 0,119$).

3.4.2.3 Apoplex

Einen Schlaganfall in der Krankheitsgeschichte hatten bei STEMI 3,3% (n = 39), bei NSTEMI waren es 7,1% (n = 36), mit $p < 0,05$ fällt hierbei eine statistische signifikante Differenz auf.

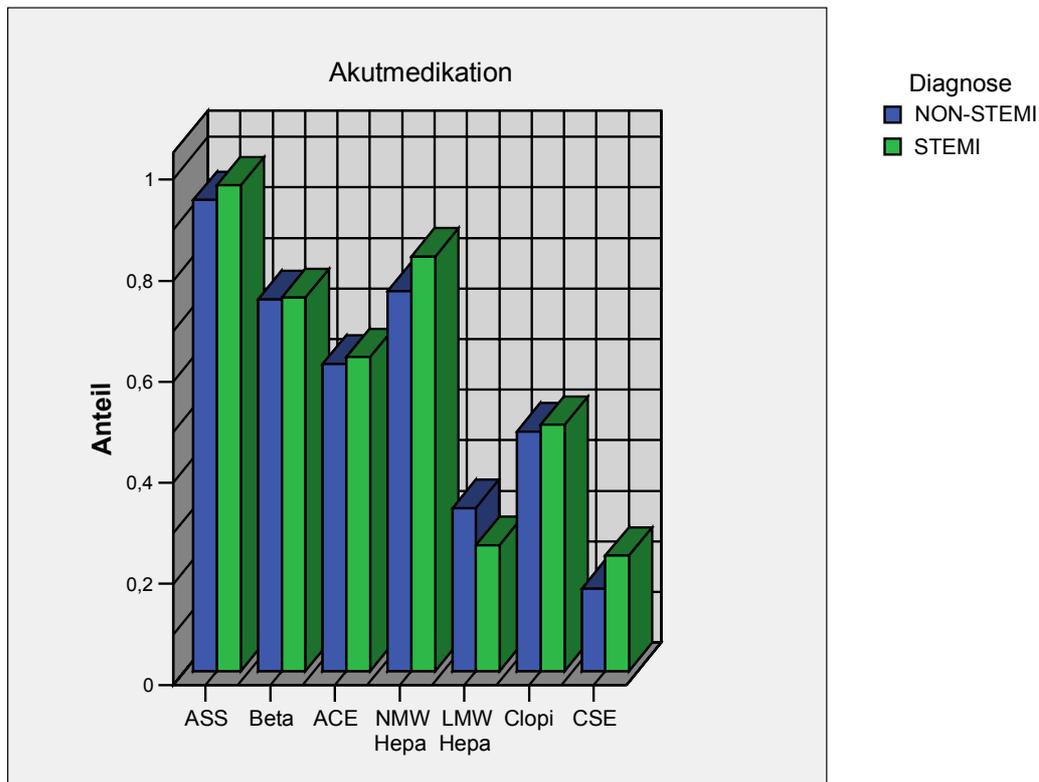
3.4.2.4 pAVK

Schließlich waren 3,8% (n = 45) der STEMI-Patienten von einer pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) betroffen, bei NSTEMI waren es mit 8,4% (n = 43) mehr als doppelt so viele. Die Differenz ist mit $p < 0,05$ auch statistisch signifikant.

3.5 Pharmakologische Therapie

Ein erster Überblick nach Pharmaka und Diagnose getrennt ergibt sich aus Abbildung 5.

Abbildung 5: Akutmedikation



Legende: ASS Acetylsalicylsäure, Beta Betablocker, ACE ACE-Hemmer, NMW-Hepa Normalmolekulares Heparin, LMW-Hepa Niedermolekulares Heparin, Clopi Clopidogrel, CSE Cholesterinsynthesehemmer

3.5.1 Pharmakologische Basistherapie

3.5.1.1 ASS

In der prästationären oder stationären akuten Phase des Myokardinfarktes erhielten 96% (n = 1137) der Patienten mit STEMI Acetylsalicylsäure (ASS) zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, bei NSTEMI waren es 93,1% (n = 474), siehe Abbildung 4. Die Differenz ist mit $p < 0,05$ statistisch signifikant.

3.5.1.2 Betablocker

Betablocker (β -Rezeptoren-Blocker) wurden in diesem Abschnitt der Behandlung bei 73,9% (STEMI, n = 875) der Fälle vs. 73,5% (NSTEMI, n = 374) eingesetzt. Der Unterschied ist mit $p = 0,855$ nicht signifikant.

3.5.1.3 Normalmolekulares Heparin

Normalmolekulares Heparin erhielten 81,9% (STEMI, n = 970) vs. 75% (NSTEMI, n = 382) der Infarktpatienten. Der Unterschied ist mit $p < 0,05$ statistisch signifikant.

3.5.1.4 Niedermolekulares Heparin

Ebenfalls unterschiedlich mit $p < 0,05$ ist die Verteilung der Gabe von niedermolekularem (LMW-) Heparin: STEMI-Patienten erhielten es mit 24,8% (n = 294) signifikant seltener als NSTEMI-Patienten (32,2%, n = 164).

3.5.2 Spezielle Pharmakologische Therapie

3.5.2.1 ACE-Hemmer

Es wurden weiterhin bei der Mehrzahl aller Patienten ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer) eingesetzt, in 62,1% (n = 735) der Fälle bei STEMI sowie zu 60,7% (n = 309) bei NSTEMI. Es läßt sich hierbei keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen feststellen ($p = 0,595$).

3.5.2.2 Clopidogrel

Nicht signifikant unterschiedlich war ebenfalls die Quote der Clopidogrel-Gabe ($p < 0,623$). STEMI-Patienten erhielten es zu 48,6% (n = 576), NSTEMI-Patienten zu 47,3% (n = 241).

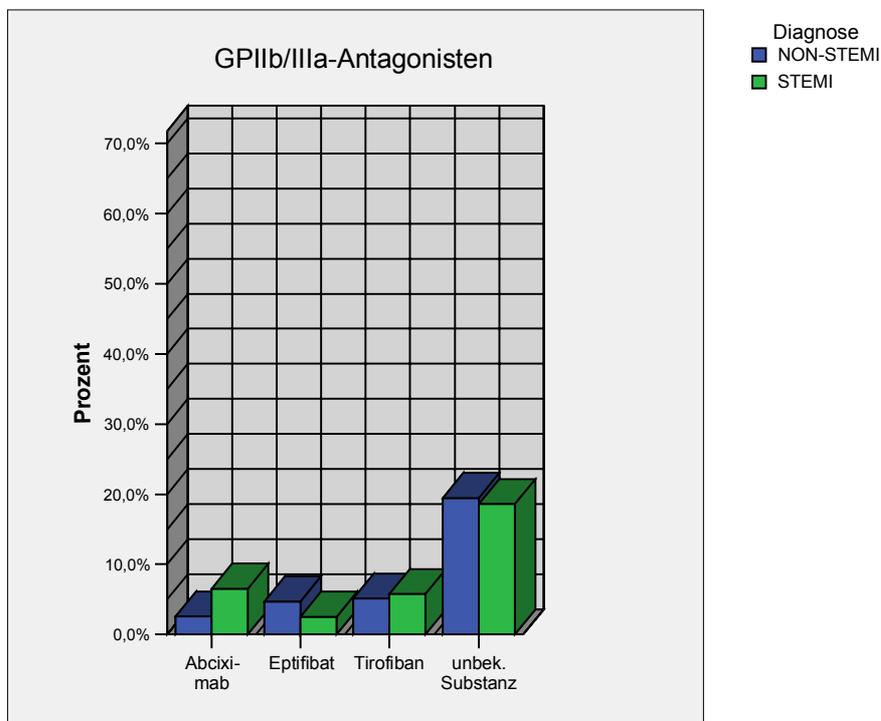
3.5.2.3 CSE-Hemmer

CSE-Hemmer (Cholesterin-Synthese-Hemmer / Statin-Gruppe) wurden in 22,8% (STEMI, n = 270) vs. 16,3% (NSTEMI, n = 83) verabreicht. Hier lässt sich eine statistisch signifikante Differenz feststellen ($p < 0,05$).

3.5.2.4 GPIIb/IIIa-Antagonisten

Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation wurden indes in 32,9% (n = 389) der Fälle bei STEMI und in 30,6% (n = 156) bei NSTEMI der Fälle GPIIb/IIIa-Antagonisten (z.B. ReoPro®, Integrilin®, Aggrastat®) eingesetzt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,373$). Die Verteilung der einzelnen Substanzen ist aus Abbildung 6 ersichtlich, weiterhin dort ist die prozentuale Verteilung zwischen STEMI und NSTEMI zu entnehmen, die Verteilung der einzelnen Substanzen ist statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$), es fällt ein häufiges Fehlen der Substanzbeschreibung auf.

Abbildung 6: GPIIb/IIIa-Antagonisten



3.6 Symptome und Reanimationspflichtigkeit in der Akutphase

3.6.1 Angina pectoris

Unter dem Beschwerdebild einer Angina pectoris litten im STEMI-Zweig 88,4% (n = 1047) der Patienten, im NSTEMI 85,3% (n = 434), wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant ist ($p = 0,071$).

3.6.2 Dyspnoe

Dyspnoe erlebten 25,4% (n = 301) STEMI-Patienten vs. 29,5% (n = 150) der NSTEMI-Patienten als Symptom in der Akutphase. Auch dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,084$).

3.6.3 Herzinsuffizienz

Unter den Symptomen einer Herzinsuffizienz litten 23,4% (n = 277) der Patienten mit Diagnose STEMI, bei NSTEMI waren es 19,3% (n = 98). Mit $p = 0,060$ erweist sich der Unterschied statistisch als nicht signifikant.

3.6.4 Schockzustand

Auch mit den Symptomen eines Schocks wurden prozentual mehr STEMI-Patienten eingeliefert (5,8%, n = 69) als NSTEMI-Patienten (1,6%, n = 8). In der Analyse fällt dann auch ein statistisch signifikanter Unterschied auf ($p < 0,05$).

3.6.5 Reanimationspflicht

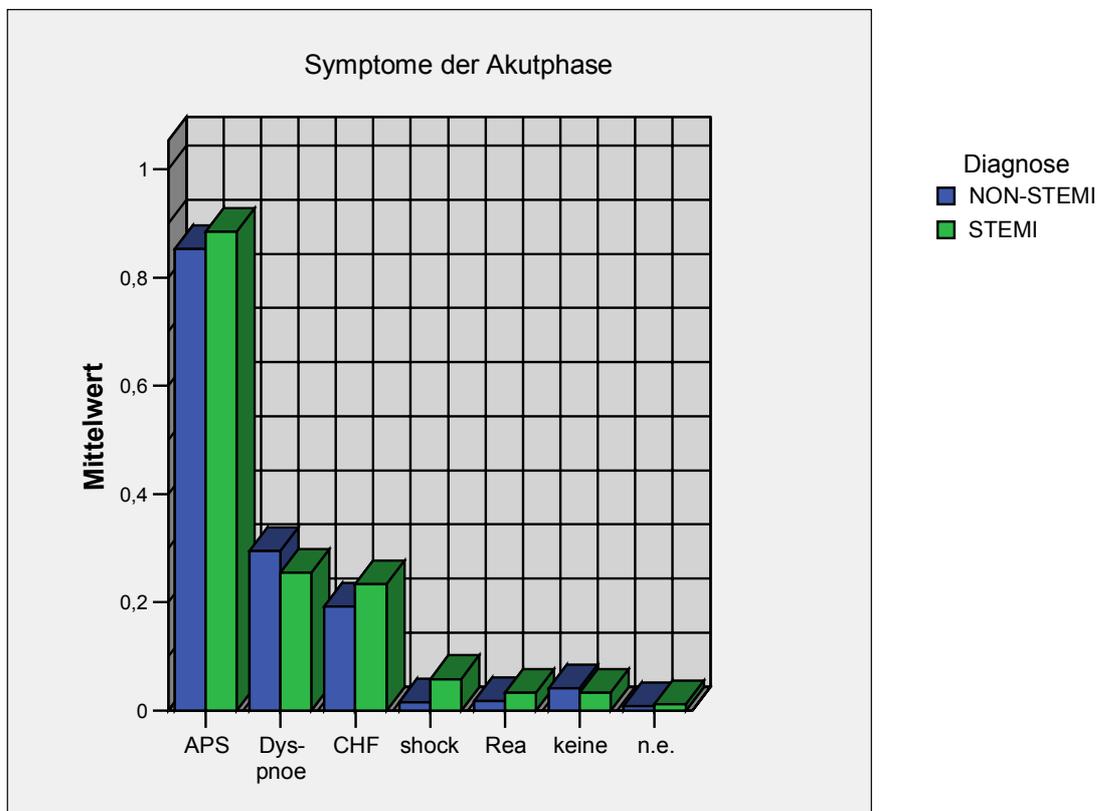
Von den 1184 Patienten mit STEMI wurden 39 (3,3%) reanimationspflichtig, bei den 509 Patienten mit NSTEMI waren es 9 (1,8%). Die Differenz zeigt keine statistisch signifikante Bedeutsamkeit ($p = 0,083$).

3.6.6 Keine Symptome

Völlig ohne Symptome zeigten sich indes bei STEMI mit 3,3% (n = 39) weniger Patienten als bei NSTEMI mit 4,1% (n = 21). Die Differenz zeigt keine statistische signifikante Bedeutsamkeit (p = 0,396).

Nicht zu erfragen waren akute Symptome bei 14 STEMI-Patienten (1,2%) und 4 NSTEMI-Patienten (0,8%). Die graphische Aufarbeitung als Überblick ist in Abbildung 7 zu sehen.

Abbildung 7: Symptome der Akutphase



Legende: APS Angina pectoris Symptomatik, CHF congestive heart failure (Herzinsuffizienz), shock Schock, Rea Reanimationspflichtigkeit, n.e. nicht erfragbar

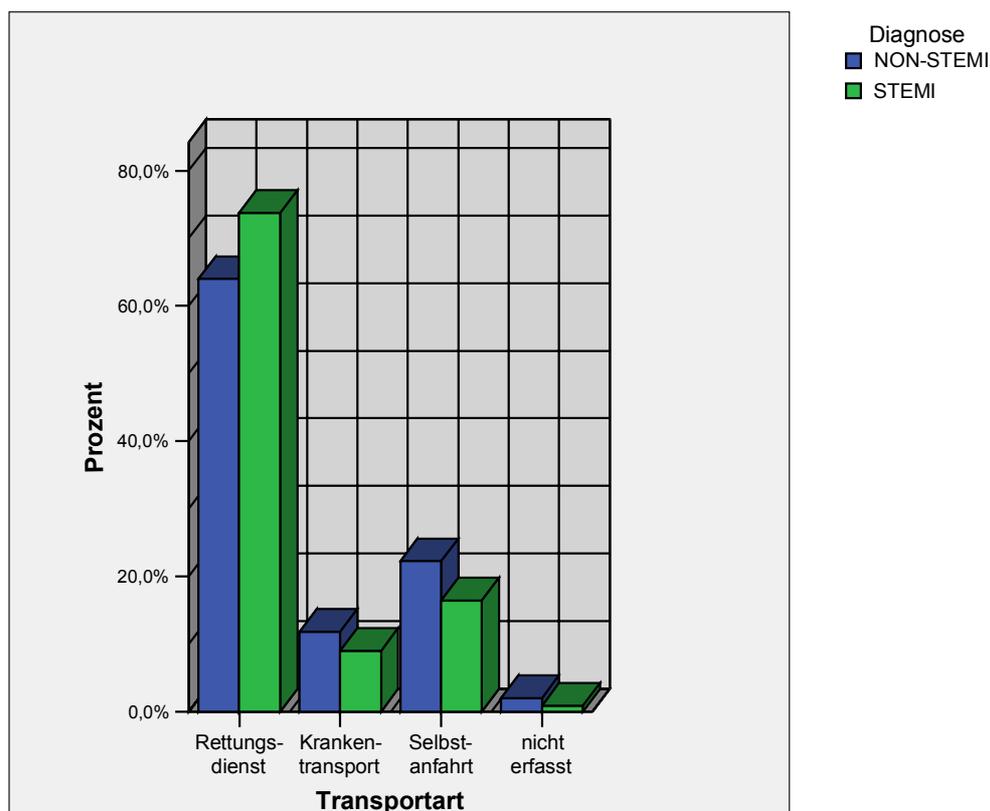
3.7 Transport und Einweisung ins Krankenhaus

3.7.1 Transport zum Krankenhaus

Um zum behandelnden Krankenhaus zu gelangen, wurde bei STEMI-Patienten in 73,5% der Fälle (n = 870) und bei NSTEMI zu 63,9% (n = 325) der Rettungsdienst genutzt. Die Differenz von knapp 10% ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

In 9,0% (n = 106) wurde bei STEMI die Anfahrt mittels Krankentransportwagen durchgeführt, bei NSTEMI waren es 11,8% (n = 60), der Unterschied ist statistisch allerdings nicht signifikant ($p = 0,072$). STEMI-Patienten führten die Anfahrt signifikant seltener ($p < 0,05$), nämlich in 16,4% (n = 194) selbst durch, als NSTEMI-Patienten (22,2%, n = 113). Nicht erfaßte oder fehlende Daten lagen zu 1,2% (n = 14) bei STEMI vs. 2,2% (n=11) bei NSTEMI vor. Die gestaffelte Übersicht zeigt Abb. 8.

Abbildung 8: Transportart



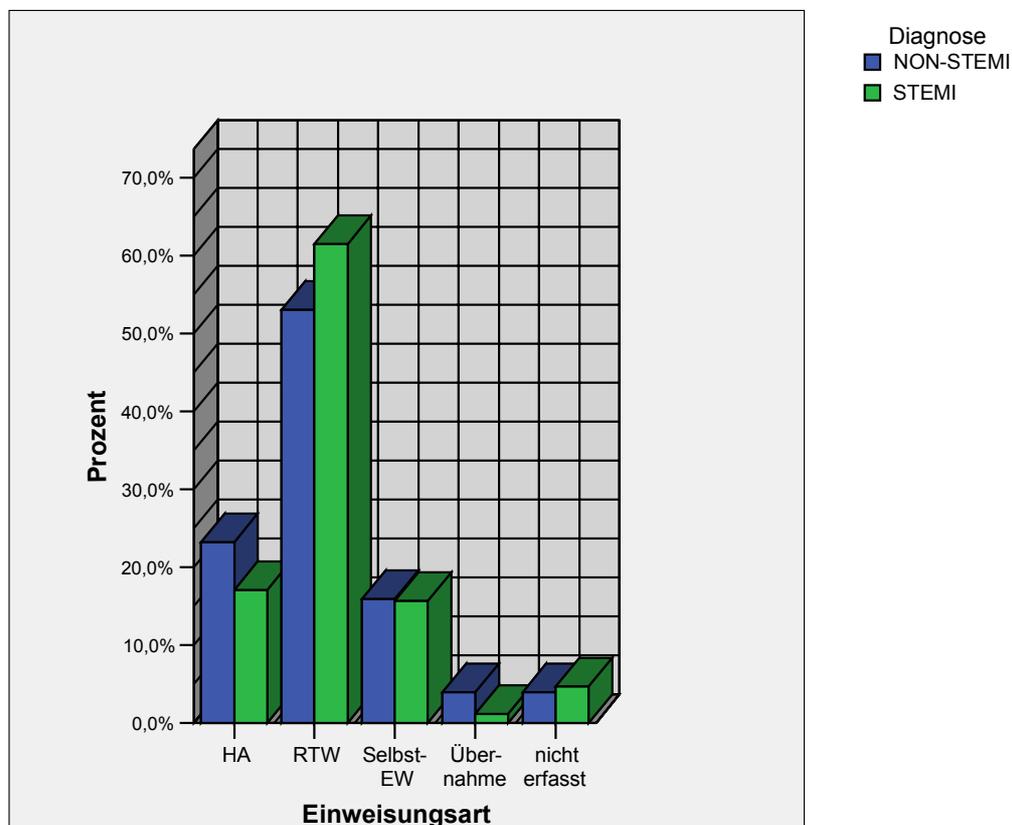
3.7.2 Art der Einweisung ins Krankenhaus

Durch ihren Hausarzt eingewiesen wurden 17,0% (n = 201) der Myokardinfarktpatienten mit STEMI vs. 23,2% (n = 118) bei NSTEMI. Diese Differenz ist auch statistisch signifikant ($p < 0,05$). In 61,2% (n = 725) der Fälle erfolgte die Krankenhauseinweisung direkt durch den Rettungsdienst bei STEMI vs. 53,0% (n = 270) bei NSTEMI. Die Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Als statistisch nicht signifikant erweist sich hingegen mit $p = 0,881$ der Unterschied in der Gruppe der Selbsteinweiser. Bei STEMI waren es 15,6% (n = 185), bei NSTEMI 15,9% (n = 81). Als Übernahme aus einem anderen Krankenhaus kamen in der STEMI-Fraktion 1,2% (n = 14) der Patienten, bei NSTEMI waren es 3,9% (n = 20). Das ist statistisch signifikant bei einem $p < 0,05$.

Nicht erfaßt oder mit fehlenden Daten behaftet war die Einweisung bei STEMI in 5,0% (n = 59) der Fälle, bei NSTEMI in 3,9% (n = 20). Die Übersicht in Abb. 9 verdeutlicht die o.g. Unterschiede.

Abbildung 9: Einweisungsart

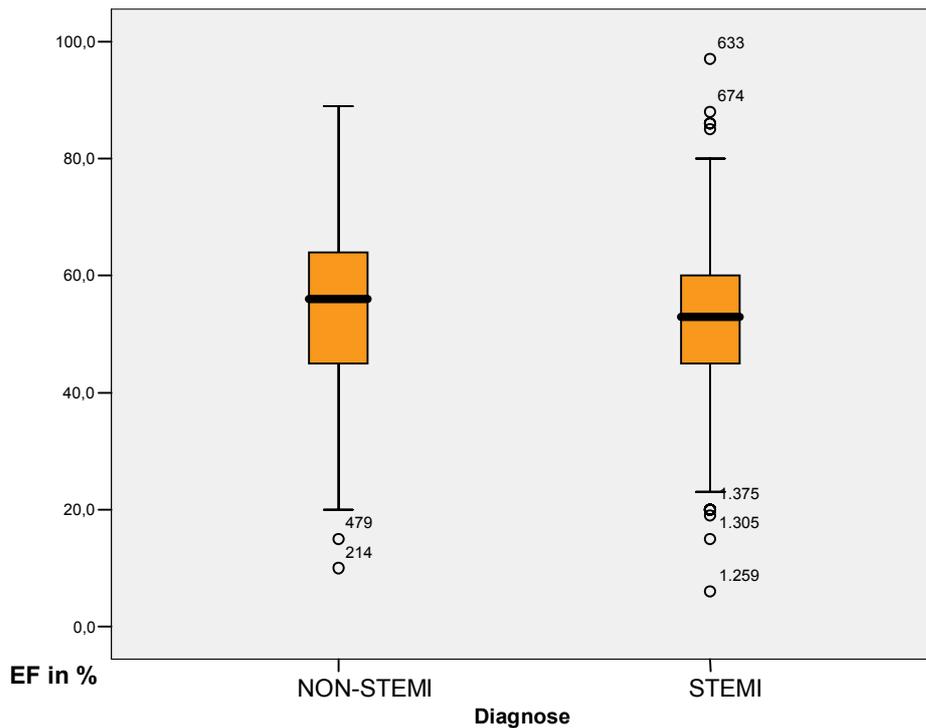


Legende: HA Hausarzt, RTW Rettungsdienst, EW Einweisung

3.8 Lävokardiographie

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion konnte bei 630 STEMI-Patienten und 246 NSTEMI-Patienten lävokardiographisch bestimmt werden (Gesamtzahl 876). Die Verteilung der Werte gibt der Boxplot in Abbildung 12 wieder.

Abbildung 12: Boxplot der Ejektionsfraktionen



Der Mittelwert der prozentualen Ejektionsfraktion bei STEMI-Patienten beträgt $52,3 \pm 12,7\%$, der Median 56%. Bei NSTEMI betragen die Werte $54,7 \pm 13,9\%$ bzw. 53%. Es liegt eine Normalverteilung vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.9 Zeitverläufe

3.9.1 Prähospitalzeit

3.9.1.1 Prähospitalzeiten von STEMI und NSTEMI im Vergleich

Die Prähospitalzeit, das heißt die Differenz zwischen maximalem Schmerzzeitpunkt und dem Eintreffen im Krankenhaus konnte in insgesamt 1420 Fällen ermittelt werden, die minimale Zeit lag bei 0,08h, das Maximum bei 507,25 h. Für STEMI liegt der Median bei 2,92 h, IQR* = 7,43h, für NSTEMI bei 3,00 h, IQR = 7,61h. Bei Ausschluß von Werten größer als 24 h (n = 156) zur Maximierung der Datenqualität, d.h. um eine noch als akut zu bezeichnende Situation zu gewährleisten, liegen zur Diagnose STEMI 911 Fälle (23,1% unbekannt oder ausgeschlossen), zu NSTEMI 353 Fälle (30,6% mit unbekanntem oder ausgeschlossenen Werten) vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Prähospitalzeit (bis 24 h)

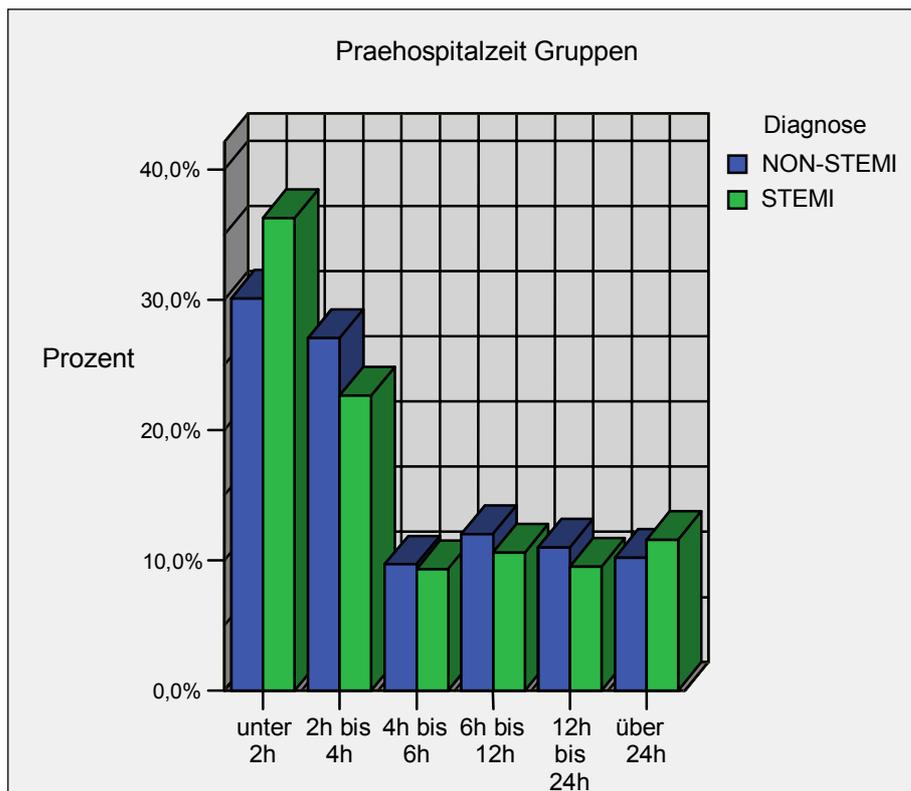
	n	Median (h)	IQR*	Mittelwert (h)*
STEMI	911	2,50 h	4,08h	4,57 h ± 5,10 h
	weiblich (n = 257)	2,58h	5,33h	4,95 h ± 5,27 h
	männlich (n = 654)	2,40h	3,67h	4,42 h ± 5,03 h
NSTEMI	353	2,75 h	4,50h	4,87 h ± 5,18 h
	weiblich (n = 124)	3,00h	5,30h	5,58 h ± 5,63 h
	männlich (n = 229)	2,51h	3,88h	4,48 h ± 4,88 h

* IQR = Interquartilsabstand (Abstand zwischen 25 und 75 Perzentile)

Mittelwert: Für den Mittelwert ist zusätzlich die Standardabweichung angegeben.

Die Differenz des Mittelwerts zwischen STEMI und NSTEMI ist dabei statistisch mit $p = 0,354$ nicht signifikant, ebenso wenig findet sich eine signifikante Differenz bei Geschlechteranalyse. In Abbildung 13 ist eine Eingruppierung in sechs Fraktionen dargestellt. Es zeigt sich hierbei, daß Patienten mit einem STEMI über 5% häufiger binnen zwei Stunden in der Notaufnahme erscheinen ($p < 0,05$).

Abbildung 13: Gruppenverteilung der Prähospitalzeiten mit cut-off bei 24h



3.9.1.2 Charakterisierung der Kollektive mit einer Prähospitalzeit größer / kleiner 24h

An dieser Stelle erfolgt eine Beschreibung der Patientenkollektive mit einer Prähospitalzeit größer respektive kleiner als 24 Stunden anhand der wichtigsten Basisdaten, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, um aufzuzeigen, welches Patientengut nicht innerhalb eines Tages trotz oder wegen fehlender Symptome im Krankenhaus vorstellig wird. Von den 1693 Datensätzen weisen 273 (16,1%) keine oder fehlerhafte Angaben bezüglich der Prähospitalzeit auf. Bei 1261 (88,8%) liegt sie unter, bei 159 (11,2%) über 24 Stunden. Es sind jeweils die Anzahl (n) und der prozentuale Anteil angegeben, beim Alter der Mittelwert mit Standardabweichung.

Tab. 4 Charakterisierung des Patientengutes anhand der Prähospitalzeit

	PHZ kleiner 24h (n=1261)	PHZ kleiner 24h (%)	PHZ größer 24h (n=159)	PHZ größer 24h (%)	p-Wert
NSTEMI	352	27,9	40	25,2	0,464
STEMI	909	72,1	119	74,8	0,464
Alter (in Jahren)	1261	64,49±12,78y	159	65,82±12,94y	0,214
Weiblich	380	30,1	63	39,6	<0,05
Nikotin	825	34,6	99	37,7	0,431
Arterielle Hypertonie	801	63,5	107	67,3	0,350
Diabetes mellitus	365	28,9	51	32,1	0,414
Hyperlipidämie	668	53,0	76	47,8	0,218
Z.n. Herzinfarkt	144	11,4	15	9,4	0,454
Z.n. ACB	13	1,0	0	0,0	0,198
Z.n. PCI	32	2,5	2	1,3	0,320
keine kardialen VE	193	15,3	23	14,5	0,718
CHF	81	6,4	6	3,8	0,198
Niereninsuffizienz	71	5,6	11	6,9	0,512
COPD	65	5,2	4	2,5	0,145
Z.n. Apoplex	42	3,3	8	5,0	0,273
pAVK	56	4,4	6	3,8	0,698

Legende: PHZ Prähospitalzeit; Z.n. Zustand nach; ACB aorto-koronarer Bypass; PCI perkutane koronare Intervention; VE Vorerkrankung; CHF Herzinsuffizienz; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Bei Fällen mit einer Prähospitalzeit von über 24 Stunden ist der Anteil von Patienten mit Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes, Niereninsuffizienz, pAVK, Frauen und STEMI-Infarkten größer. Bis auf den unterschiedlichen Frauenanteil sind die genannten Unterschiede statistisch aber nicht signifikant.

3.9.2 Herzkatheter

3.9.2.1 Pain-to-balloon

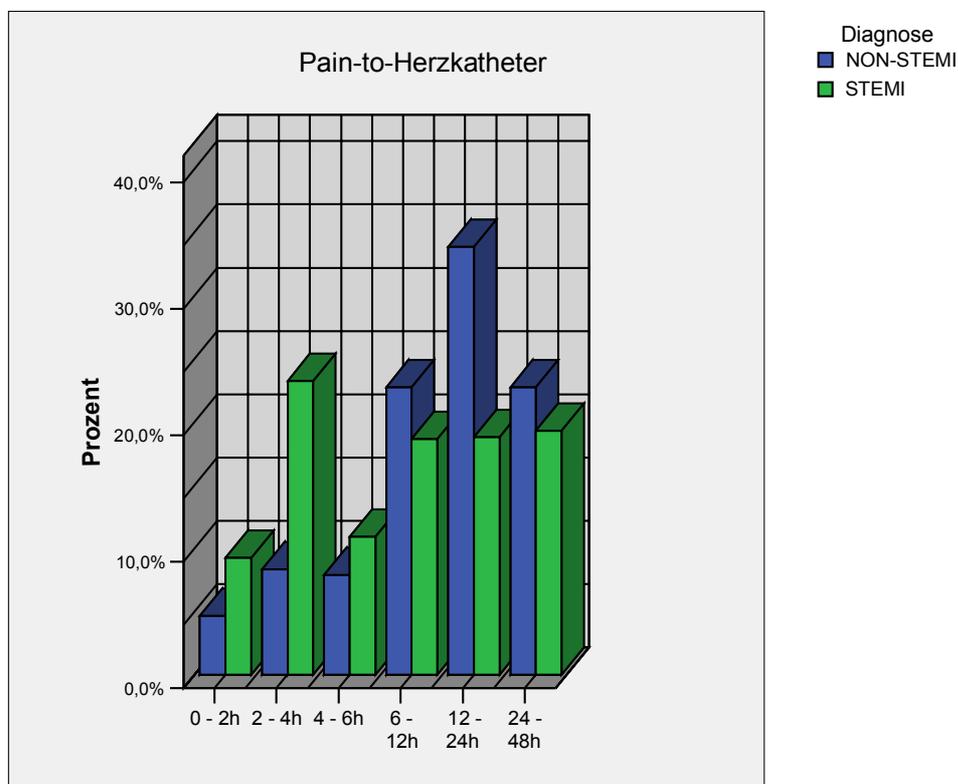
Bei der Berechnung des Abstandes zwischen Zeitpunkt des Schmerzmaximums und Beginn einer Koronarangiographie erfolgt ein Ausschluß von Werten > 48 h zur Verbesserung der Datenqualität; hierdurch werden nur Infarktpatienten berücksichtigt, welche ein noch als akut zu bezeichnendes Ereignis erfahren haben und in einem eng gesteckten Rahmen koronarangiographiert wurden. Zur Analyse lagen somit bei STEMI 586 (49,5% aller STEMI-Patienten) Fälle vor, bei NSTEMI 216 (42,4% aller NSTEMI-

Patienten). Diese niedrige Quote ergibt sich auch daraus, wie unter 3.9.1.2 beschrieben, daß bei 16% aller Patienten keine Angaben zur Prähospitalzeit erhoben werden konnten. Daher finden sich an jener Stelle auch weniger Patienten als bei der Berechnung der door-to-balloon-Zeiten. Das Minimum betrug nun 0,5h, das Maximum 48,0h.

- STEMI (n = 586):
 - Median = 7,50 h, IQR* = 16,16h
 - Mittelwert = 12,38 h ± 11,52 h
- NSTEMI (n = 216):
 - Median = 14,28 h, IQR* = 15,94 h
 - Mittelwert = 16,01 h ± 10,96 h

Die Differenz der Mittelwerte ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Eine Übersicht nach sechs Zeitabschnitten geordnet bietet Abbildung 14. Bereits optisch zeigt sich hier, daß STEMI-Patienten mehr als doppelt so häufig in den ersten 4h nach Schmerzmaximum im Katheterlabor aufliegen. In der entsprechenden Berechnung werden innerhalb der ersten 4h ST-Hebungsinfarkte in 32,4% (n=190), Infarkte ohne Hebungen jedoch nur in 13,0% (n=28) aller Fälle koronarangiographiert ($p < 0,05$).

Abbildung 14: Pain-to-Herzkatheter mit zeitlich getrennten Gruppen



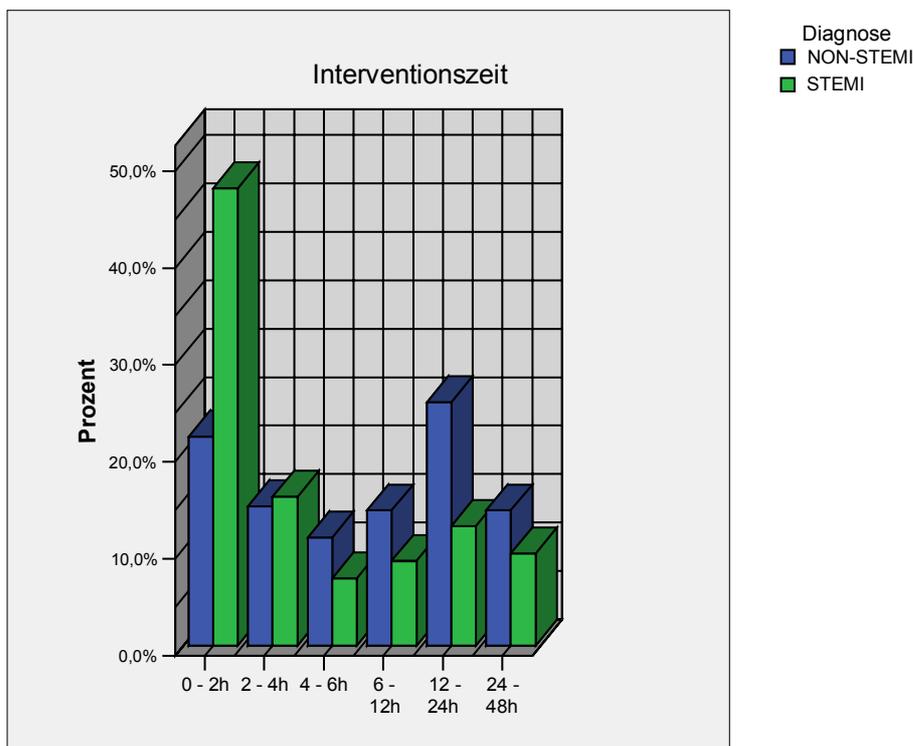
3.9.2.2 Door-to-balloon

Bei der Betrachtung des Aufnahmezeitpunkt bis zum Beginn des Herzkatheters erfolgt wiederum ein Ausschluß von Werten > 48 h (n=53 bei NSTEMI, n=89 bei STEMI) zur Verbesserung der Datenqualität. Zur Analyse liegen somit bei STEMI 664 (56,1% aller STEMI-Patienten) Fälle vor, bei NSTEMI 251 (49,3% aller NSTEMI-Patienten). Das Minimum beträgt nun 0,0 h, das Maximum 47,7 h.

- STEMI (n = 664):
 - Median = 2,18 h, IQR* = 8,40 h
 - Mittelwert = 7,24 h ± 10,23 h
- NSTEMI (n = 251):
 - Median = 7,13 h, IQR* = 14,17 h
 - Mittelwert = 10,92 h ± 10,76 h

Die Differenz der Mittelwerte ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Eine Übersicht nach Zeiten geordnet bietet Abbildung 15. Durch die Grafik wird deutlich, daß STEMI-Patienten zwei Mal häufiger innerhalb der ersten beiden Stunden nach Aufnahme koronarangiographiert werden ($p < 0,05$).

Abbildung 15: Interventionszeit mit zeitlich getrennten Gruppen



3.9.3 Lyse

3.9.3.1 Pain-to-needle

Bei der Zeitberechnung vom Abstand des maximalen Schmerzzeitpunktes bis zur Einleitung einer rekanalisierenden Lysetherapie werden zur Verbesserung der Datenqualität wiederum Werte > 24 h ausgeschlossen (Ausschluß von 8 Werten). Damit liegen 390 Datensätze zur statistischen Analyse vor, das Minimum beträgt 0,12 h, das Maximum 17,50 h. Ein Signifikanzniveau wird nicht bestimmt, da leitliniengemäß NSTEMI-Infarkte nicht lysiert werden sollen.

- STEMI (n = 358):
 - Median = 2,50 h, IQR* = 4,08h
 - Mittelwert = 2,97 h ± 2,42 h
- NSTEMI (n= 32):
 - Median = 2,13 h, IQR* = 3,42h
 - Mittelwert = 3,60 h ± 3,01 h

3.10 Interventionen

3.10.1 Rekanalisierende Therapie

Mittels Herzkatheter wurden in den ersten 24h 490 (41,4%) der STEMI und 210 (41,3%) der NSTEMI behandelt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,938$).

Eine primäre Lyse und Herzkatheter binnen 24h erhielten 124 (10,5%) aller STEMI gegenüber 10 NSTEMI (2,0%) was sich als statistisch signifikant unterschiedlich erweist ($p<0,05$).

Nach Ablauf von 24 Stunden erhielten nochmals 11,8% ($n = 140$) der STEMI-Patienten eine Herzkatheter-Untersuchung (ohne vorherige Lyse), wohingegen es bei NSTEMI 25,0% ($n = 127$) waren. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p<0,05$). Primäre Lyse und Herzkatheter nach 24h erhielten 157 (13,3%) aller STEMI gegenüber 15 NSTEMI (2,9%) was sich als statistisch signifikant unterschiedlich erweist ($p<0,05$).

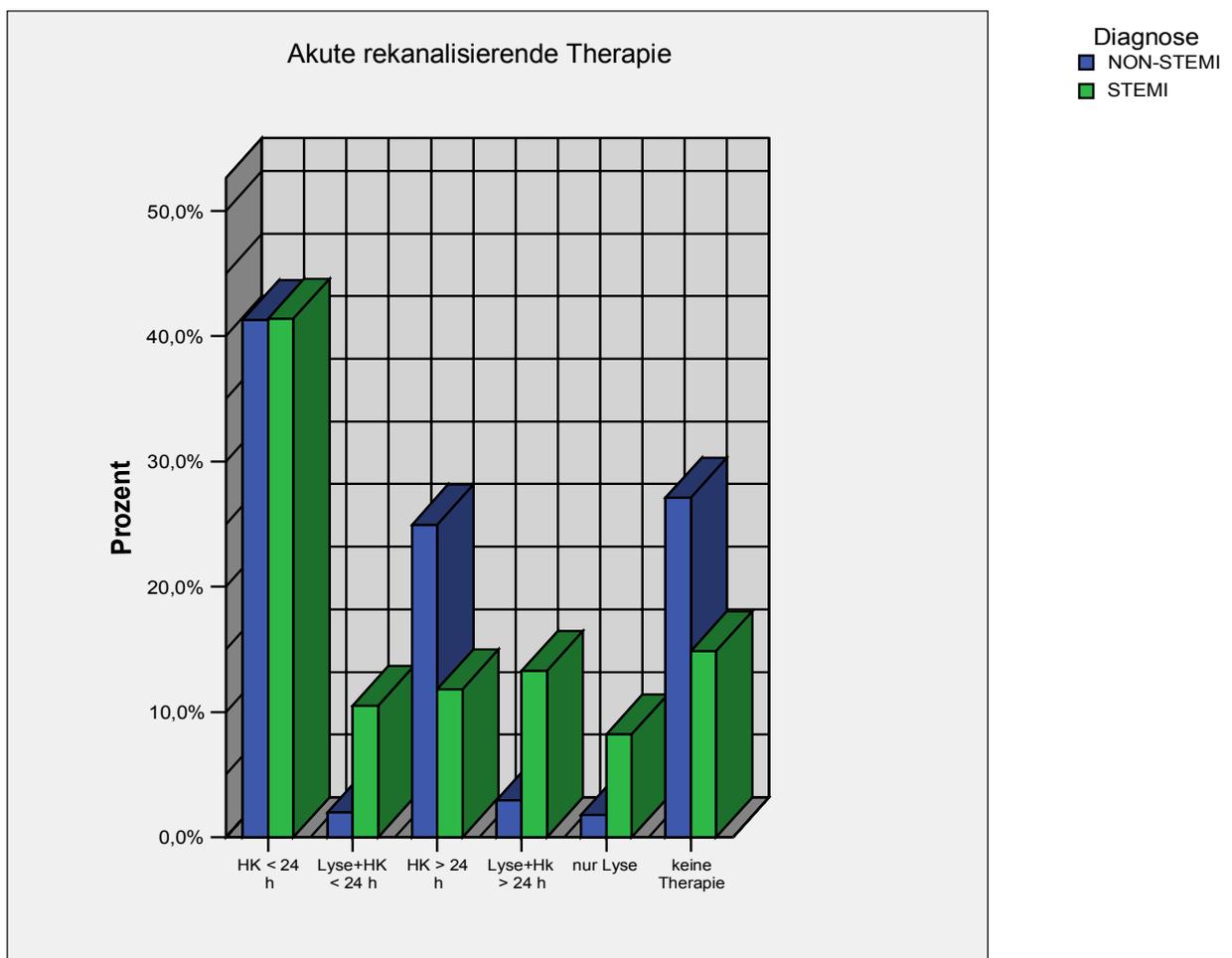
Ausschließlich thrombolysiert wurden 97 STEMI (8,2%) vs. 9 NSTEMI (1,8%). Insgesamt wurde eine Lyse bei 31,9% ($n = 378$) der STEMI-Patienten durchgeführt vs. 6,7% ($n = 34$) bei NSTEMI.

Keine rekanalisierende Therapie erhalten 176 STEMI-Patienten (14,9%) und 138 (27,1%). Werden nur die ersten 24h betrachtet, erhöht sich die Zahl bei STEMI auf 20,4% ($n = 241$) der Fälle, bei NSTEMI auf 38,5% ($n = 196$). Die Differenz zwischen den beiden Myokardinfarktgruppen ohne rekanalisierende Therapie ist in beiden Fällen statistisch signifikant (beide $p < 0,05$).

Eine rekanalisierende Therapie innerhalb der ersten 24h (Lyse und / oder PCI) erhielten 711 (60,1%) der STEMI bzw. 229 (45,0%) der NSTEMI, was sich als statistisch signifikant erweist ($p < 0,05$).

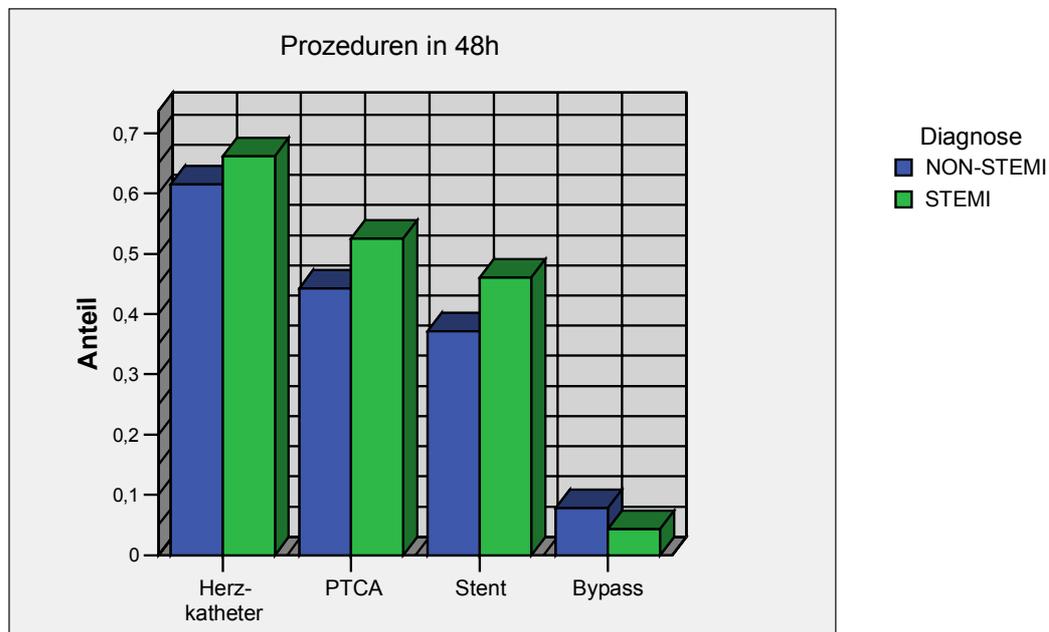
Nach Ablauf von 24h erhielten nochmals 297 STEMI (25,1%) und 142 NSTEMI (27,9%) eine PCI mit oder ohne Lyse, das ist nicht statistisch signifikant. Grafisch sind diese Ergebnisse in Abbildung 17 dargestellt.

Abbildung 17: Akute rekanalisierende Therapie



3.10.2 Katheterprozeduren und Bypassoperationen

Abbildung 18: Katheterprozeduren und Bypassoperationen



Eine Linksherzkatheteruntersuchung wurde bei STEMI-Patienten in 66,1% (n = 783) der Fälle durchgeführt vs. 61,5% (n = 313) bei NSTEMI. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,067$).

In diesem Rahmen wurde bei STEMI in 52,4% (n = 621), bei NSTEMI in 44,2% (n = 225) eine Angioplastie (PTCA) vorgenommen. Der Unterschied ist mit $p < 0,05$ statistisch signifikant.

Ein Stent wurde in diesem Rahmen bei 46,0% (n = 545) der STEMI-Patienten eingesetzt, bei NSTEMI waren es 37,1% (n = 189). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Hieraus rückschließend wurde in über zwei drittel der Koronarangiographien auch interveniert, ein Vergleich mit aktuellen Studien findet sich im Diskussionsteil.

Schließlich wurde bei STEMI in 4,3% (n = 51) eine koronare Bypassoperation vorgenommen oder fest geplant, bei NSTEMI waren es 7,9% (n = 40). Der Unterschied hierbei ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die o.g. Zahlen beziehen sich auf einen (leitliniengerechten) Interventionszeitraum von unter 48h, die dazugehörige Abbildung 18 befindet sich obenstehend.

3.10.3 Keine Therapie

An dieser Stelle folgt eine Charakterisierung des Patientengutes, welches keine akut rekanalisierende Therapie erhält (PCI und / oder Lyse), um vermeintlich „benachteiligte“ Patienten deskriptiv zu beschreiben. Zur Verdeutlichung der unterschiedlichen Risikofaktorenverteilung siehe Tabelle 5. Von 1184 STEMI-Patienten verbleiben 176 (14,9%) ohne Reperfusionstherapie gegenüber 138 (27,1%) bei NSTEMI (für beide Gruppen ohne vorgenommene zeitliche Einschränkungen).

Tabelle 5: Patienten mit und ohne reperfundierende Therapie

	Ohne reperf. Therapie		Mit reperf. Therapie		p-Wert
	314 (n)	%	1379 (n)	%	
Diagnose NSTEMI	138	43,9	371	26,9	<0,05
Diagnose STEMI	176	56,1	1008	73,1	<0,05
Alter (years)	77,12 ± 11,44 y		62,95 ± 11,77 y		<0,05
Weiblich	187	59,6	392	28,4	<0,05
Nikotin	48	15,3	508	36,8	<0,05
Arterielle Hypertonie	230	73,2	872	63,2	<0,05
Diabetes mellitus	132	42,0	395	28,6	<0,05
Hyperlipidämie	124	39,5	736	53,4	<0,05
anamn. Herzinfarkt	56	17,8	143	10,4	<0,05
anamnest. ACB	1	0,3	16	1,2	0,177
anamnest. PCI	4	1,3	39	2,8	0,114
CHF	70	22,3	64	4,6	<0,05
keine kardialen VE	15	4,8	233	16,9	<0,05
Niereninsuffizienz	57	18,2	67	4,9	<0,05
COPD	24	7,6	67	4,9	<0,05
Apoplex	33	10,5	42	3,0	<0,05
pAVK	24	7,6	64	4,6	<0,05

Legende: ACB aorto-koronarer Bypass; PCI perkutane koronare Intervention; VE Vorerkrankung; CHF Herzinsuffizienz; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die größten statistisch signifikanten Unterschiede finden sich in der Geschlechterverteilung: Fast 60% aller Patienten ohne Reperfusionstherapie waren weiblich. Weiterhin sind die Patienten signifikant älter (Differenz = 14 Jahre), häufiger Diabetiker, herzinsuffizient, niereninsuffizient und bereits häufiger von einem Schlaganfall betroffen. Ebenfalls fällt eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Infarktarten auf, in der Gruppe ohne reperfundierende Therapie finden sich knapp 44% NSTEMI, in der Gruppe mit Reperfusionstherapie hingegen nur knapp 27%.

Die Patienten mit Reperfusionstherapie rauchten statistisch signifikant häufiger und waren öfter frei von jeder kardialen Vorerkrankung.

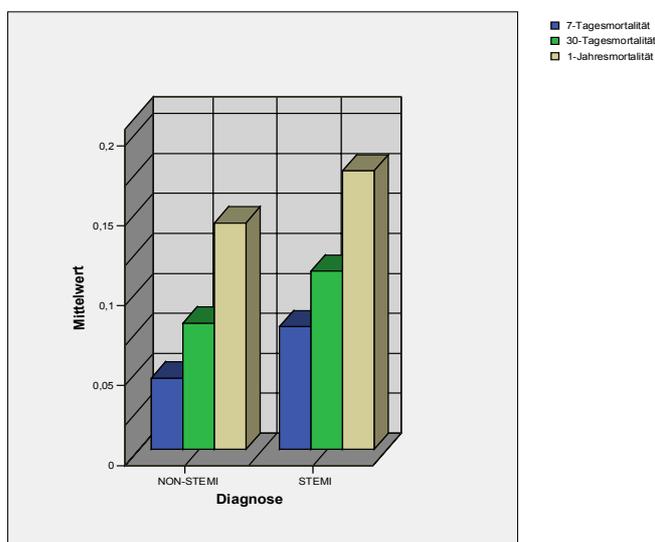
3.11 Mortalität

3.11.1 Unadjustierte Mortalität

Zur Untersuchung von Mortalitätsdifferenzen zwischen STEMI und NSTEMI wird zunächst die nichtadjustierte, „reine“ Sterblichkeit bestimmt. Das bedeutet, daß in diesem Falle unter anderem keine Selektion zwischen sehr früh und spät eingelieferten Patienten stattfindet, die jeweilige Therapie unberücksichtigt bleibt und Risikofaktoren nicht gesondert ausgewiesen werden.

Zur Analyse liegen bei der Berechnung der nichtadjustierten 7- und 30-Tage-Mortalität je 1681 Fälle vor (1176 Patienten mit STEMI / 505 Patienten mit NSTEMI), 12 Patienten konnten nicht nachverfolgt werden (0,7%). Die Berechnung der 1-Jahresmortalität erfolgte mit 1642 Fällen (1148 STEMI / 494 NSTEMI), 51 Patienten konnten nicht nachverfolgt werden (3,0%). Die Mortalität innerhalb der ersten Woche betrug bei STEMI-Infarkten 7,5% (n = 88) gegenüber 4,4% (n = 22) bei NSTEMI-Infarkten. Die Differenz ist mit $p < 0,05$ statistisch signifikant. Binnen des ersten Monats verstarben in der STEMI-Fraktion 10,9% (n = 128) der Patienten vs. 7,7% (n = 39) bei NSTEMI. Die Differenz ist mit $p < 0,05$ statistisch signifikant. Innerhalb eines Jahres sind 17,4% (n = 200) aller STEMI-Patienten verstorben, bei NSTEMI sind es 14,2% (n = 70). Die Differenz ist mit $p = 0,103$ nicht mehr statistisch signifikant. Die graphische Gegenüberstellung ist aus Abbildung 19 zu entnehmen.

Abbildung 19: Nichtadjustierte Mortalität



In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigt sich mit $p=0,255$ im log rank (Mantel-Cox), wie bereits in der obigen 1-Jahres-Mortalität, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen STEMI und NSTEMI, wie aus Abb. 20 ersichtlich wird. Auch in der Cox-Regression (Abbildung 21) kann über den gesamten Zeitraum der Erhebung (knapp drei Jahre) keine statistisch signifikante Differenz des Überlebens in den beiden Infarktgruppen (STEMI vs. NSTEMI) ausgemacht werden ($p=0,257$).

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse STEMI/NSTEMI

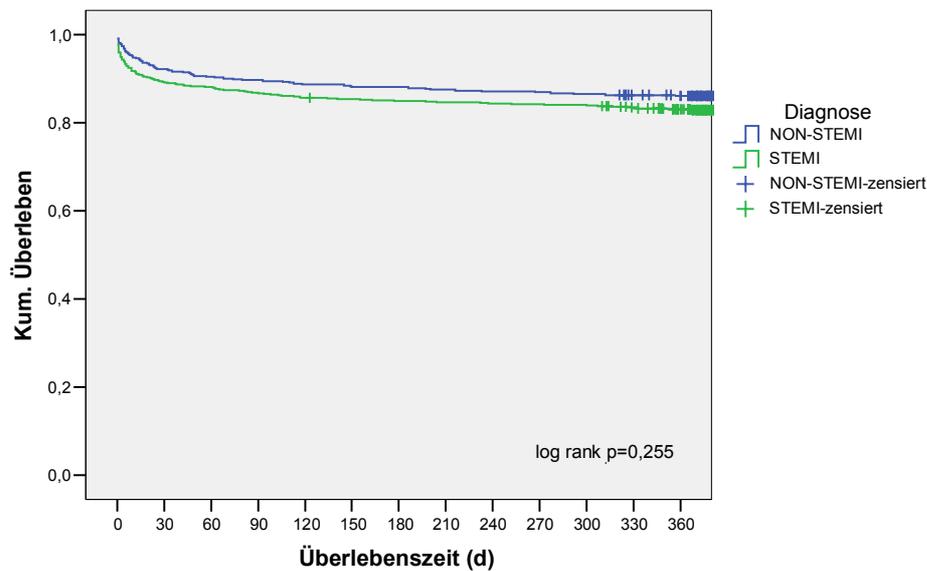
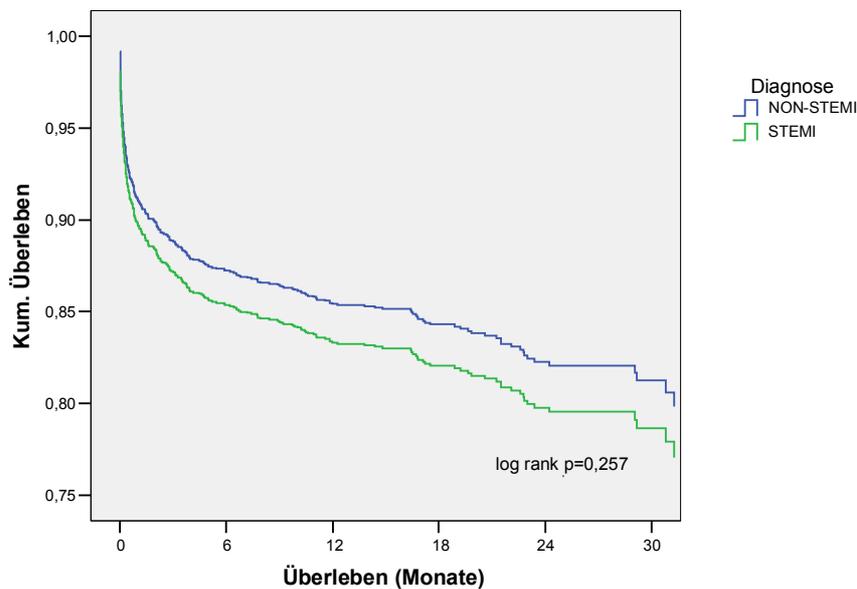


Abbildung 21: Cox-Regression STEMI/NSTEMI



3.11.2 Stratifizierung

Im Vergleich NSTEMI versus STEMI - insbesondere bei Betrachtung der Sterblichkeit - sollen in der Folge nur noch Fälle betrachtet werden, bei denen vom Zeitpunkt des Schmerzmaximums bis zur stationären Aufnahme und zusätzlich bis zum Interventionsbeginn (pain to PCI) weniger als 48h vergangen sind. Hiermit soll vermieden werden, daß nicht leitliniengerecht behandelte „Ausreißer“ die Ergebnisse verfälschen. Für STEMI und NSTEMI gelten unterschiedliche Empfehlungen zum Zeitpunkt einer koronaren Intervention, wie in der Einleitung beschrieben. Um beide Gruppen sinnvoll miteinander vergleichen zu können, wurde hier die 48h-Grenze gewählt.

Hinzugezogen werden außerdem nur Fälle, welche mittels Koronarangiographie untersucht wurden, da eine systemische Lysetherapie für Patienten mit NSTEMI nicht vorgesehen ist.

In einem ersten Schritt fallen von den 1693 Datensätzen mittels oben angegebener Selektion zunächst 1359 in die Grenze mit einer Prähospitalzeit kleiner 48h (380 NSTEMI, 979 STEMI). Ausgeschlossen werden hiermit 12 NSTEMI-Patienten (3,1%) und 49 STEMI-Fälle (4,8%), keine vollständigen Daten liegen für 273 (16,1%) vor. Es erfolgt eine Charakterisierung der Kollektive mit vollständigen Daten, um darzustellen, welche Patienten sich in der folgenden Analyse nicht mehr wieder finden, also nicht binnen 48h in einer Rettungsstelle vorstellig wurden.

In Tabelle 6 sind jeweils die Anzahl (n) und der prozentuale Anteil angegeben, beim Alter der Mittelwert mit Standardabweichung.

Tabelle 6: Charakterisierung des Patientengutes anhand der Prähospitalzeit

	PHZ < 48h (n=1359)	PHZ < 48h (%)	PHZ > 48h (n=61)	PHZ > 48h (%)	p-Wert
NSTEMI	380	28,0	12	19,7	0,157
STEMI	979	72,0	49	80,3	0,157
Alter (years)	1359	64,71±12,86 y	61	63,00±11,35 y	0,247
Weiblich	424	31,2	19	31,1	0,993
Nikotin	466	34,3	30	49,2	<0,05
Arterielle Hypertonie	871	64,1	37	60,7	0,585
Diabetes mellitus	397	29,2	19	31,1	0,745
Hyperlipidämie	718	52,8	26	42,6	0,118
anamn. Herzinfarkt	156	11,5	3	4,9	0,112
anamnest. ACB	13	1,0	0	0	0,443
anamnest. PCI	34	2,5	0	0	0,211
keine kardialen VE	204	15,0	12	19,7	0,321
CHF	86	6,3	1	1,6	0,135
Niereninsuffizienz	79	5,8	3	4,9	0,769
COPD	68	5,0	1	1,6	0,232
Apoplex	49	3,6	1	1,6	0,415
pAVK	61	4,5	1	1,6	0,287

Legende: PHZ Prähospitalzeit; Z.n. Zustand nach; ACB aorto-koronarer Bypass; PCI perkutane koronare Intervention; VE Vorerkrankung; CHF Herzinsuffizienz; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Ein statistisch signifikanter Unterschied läßt sich nur für die Variable Nikotinabusus herausarbeiten. Zu beachten ist, daß die Stichprobe für die Prähospitalzeit (PHZ) größer 48h mit 61 Patienten sehr klein ist, hierdurch werden statistisch signifikante Niveaus mittels Chi-Quadrat-Test nur für große Differenzen ersichtlich.

In einem zweiten Schritt wird nun innerhalb des oben beschriebenen Kollektives mit einer PHZ kleiner 48h eine Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Koronarangiographie innerhalb von 48h unternommen (pain to PCI). Die Darstellung erfolgt analog zur vorhergehenden Berechnung. 784 Patienten – 57,7% (210 NSTEMI, 574 STEMI) werden binnen 48h koronarangiographisch untersucht, 575 – 42,3% (170 NSTEMI, 405 STEMI) nicht. In Tabelle 7 sind jeweils die Anzahl (n) und der prozentuale Anteil angegeben, beim Alter der Mittelwert mit Standardabweichung.

Tabelle 7: Charakterisierung des Patientengutes anhand der pain to PCI-Zeit

	Pain to PCI < 48h (n=784)	Pain to PCI < 48h (%)	Pain to PCI > 48h (n=575)	Pain to PCI > 48h (%)	p-Wert
NSTEMI	210	26,8	170	29,6	0,259
STEMI	574	73,2	405	70,4	0,259
Alter (years)	784	61,67±12,05 y	575	68,85±12,79 y	<0,05
Weiblich	203	25,9	221	38,4	<0,05
Nikotin	301	38,4	165	28,7	<0,05
Arterielle Hypertonie	490	62,5	381	66,3	0,153
Diabetes mellitus	210	26,8	187	32,5	<0,05
Hyperlipidämie	430	54,8	288	50,1	0,082
anamn. Herzinfarkt	81	10,3	75	13,0	0,121
anamnest. ACB	12	1,5	1	0,2	<0,05
anamnest. PCI	27	3,4	7	1,2	<0,05
CHF	24	3,1	62	10,8	<0,05
keine kardialen VE	169	21,6	35	6,1	<0,05
Niereninsuffizienz	32	4,1	47	8,2	<0,05
COPD	34	4,3	34	5,9	0,188
Apoplex	21	2,7	28	4,9	<0,05
pAVK	31	4,0	30	5,2	0,266

Legende: PHZ Prähospitalzeit; Z.n. Zustand nach; ACB aorto-koronarer Bypass; PCI perkutane koronare Intervention; VE Vorerkrankung; CHF Herzinsuffizienz; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Patienten, die keiner Koronarangiographie binnen 48h unterzogen werden, sind statistisch signifikant älter -rund 7 Jahre-, häufiger weiblich, Diabetiker, niereninsuffizient, Apoplex-vorgeschädigt und herzinsuffizient. Signifikant seltener wurden sie bereits einer Bypass-Operation oder PCI unterzogen und sind seltener frei von kardialen Vorerkrankungen.

3.11.3 Untersuchung der Gründe für eine Behandlung mit Linksherzkatheter

An dieser Stelle soll überprüft werden, ob Patienten entsprechend den Leitlinienempfehlungen mittels Herzkatheter binnen 48h behandelt wurden und welche Faktoren bzw. Variablen Einfluß auf die Entscheidung für oder gegen eine solche Therapie hatten. Bedacht werden muß hierbei, daß wie zuvor oben beschrieben eine Stratifizierung erfolgte. Alle statistisch signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich verteilten Variablen werden im folgenden in eine binäre logistische Regression eingeschlossen; mittels der schrittweise-rückwärts-Methode (stepwise backward conditional method) erfolgt der sukzessive Ausschluß nichtsignifikanter Variablen.

Die Variable „Diagnose“ wird aus der Zielsetzung der Dissertation gesondert eingeschlossen, um eine signifikante Differenz der Mortalität der beiden Infarktgruppen zu überprüfen. Aus Tabelle 8 wird ersichtlich, daß nach dem schrittweisen Ausschluß (jeweils bei einem $p > 0,10$) 6 Variablen bestehen bleiben.

Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr steigt hiernach die Wahrscheinlichkeit, keinen Linksherzkatheter binnen 48h zu erhalten, um 4,5%; zusätzlich ist das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Der Odds ratio nahe 0 des Merkmals Zustand nach ACB-Operation zeigt, daß hier ein Merkmal vorliegt, durch welches fast alle Patienten binnen 48h koronarangiographiert wurden. Auch Patienten, die bereits eine PCI in der Vergangenheit hatten, wurden über dreimal häufiger erneut invasiv untersucht. Herzinsuffizienz als Merkmal ließ die Ärzte 2,3 Mal häufiger zögern zu koronarangiographieren. Schließlich werden Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen mehr als viermal häufiger invasiv untersucht als Patienten mit kardialer Vorbelastung. Die Diagnosestellung der Infarktart scheint kein unabhängiger Faktor zu sein, da kein signifikantes Niveau berechnet werden kann.

Tabelle 8 Logistische Regression keine Koronarangiographie in 48h

	Sig.	OR	95,0% Konfidenzintervall für OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1				
Alter	,000	1,045	1,035	1,055
ACB-OP	,018	,081	,010	,649
Vor-PCI	,008	,308	,129	,737
Keine kardiale VE	,000	,230	,155	,341
Herzinsuffizienz	,002	2,290	1,362	3,851
Diagnose	,794	,966	,745	1,252

Legende: OR=odds ratio, ACB-Op=Z.n. Bypass-Operation

3.11.4 Mortalität STEMI und NSTEMI

3.11.4.1 Kaplan-Meier-Analyse

Es erfolgt zunächst die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für alle Patienten gesamt, danach eine Unterteilung in NSTEMI und STEMI. Die Unterschiede, ob eine PCI binnen 48h durchgeführt wurde, sind in den Abbildungen 22 bis 23 im Gegensatz zur unselektierten Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Einteilung in Diagnosen (Kapitel 3.11) statistisch signifikant ($p < 0,05$), was auch für die Unterschiede innerhalb der beiden Diagnosekollektiven gilt. In Abb. 23 kann bei NSTEMI aufgrund der zu geringen Fallzahl keine Interpolation der Kurve erfolgen.

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überleben bei Koronarangiographie kleiner / größer 48h NSTEMI und STEMI

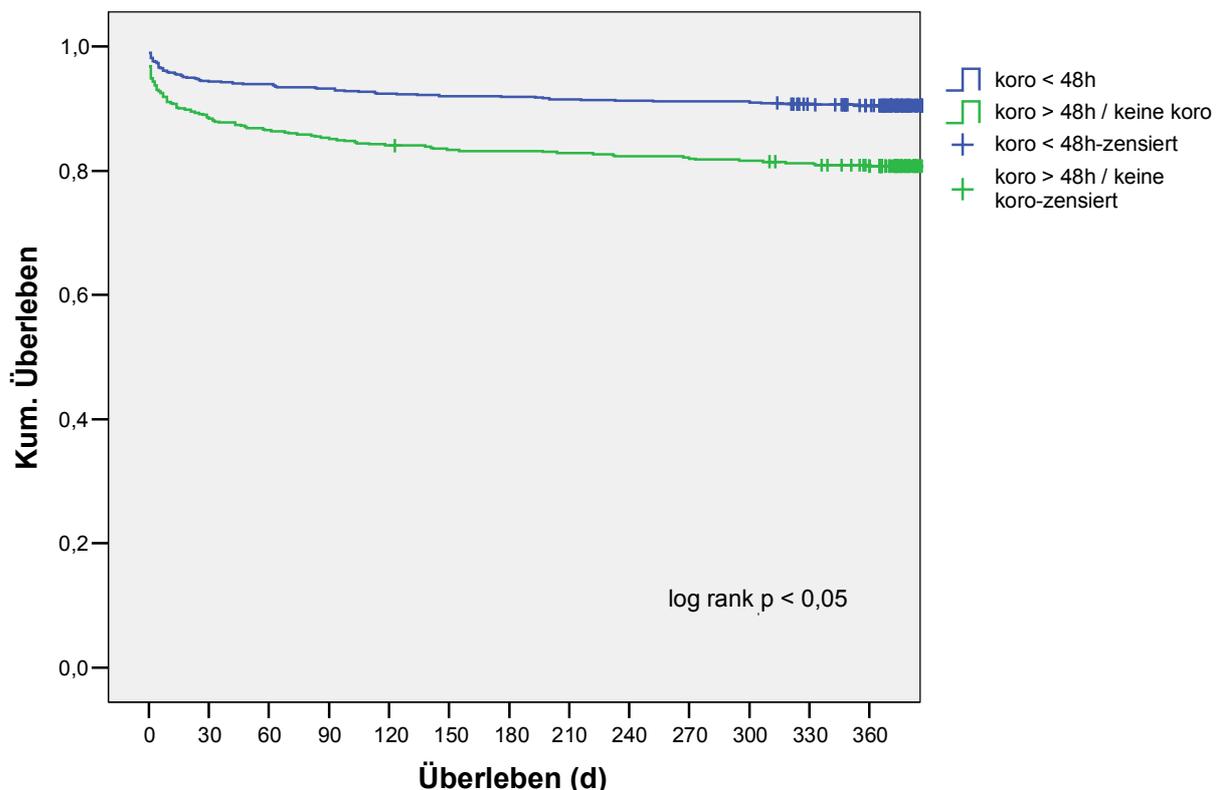
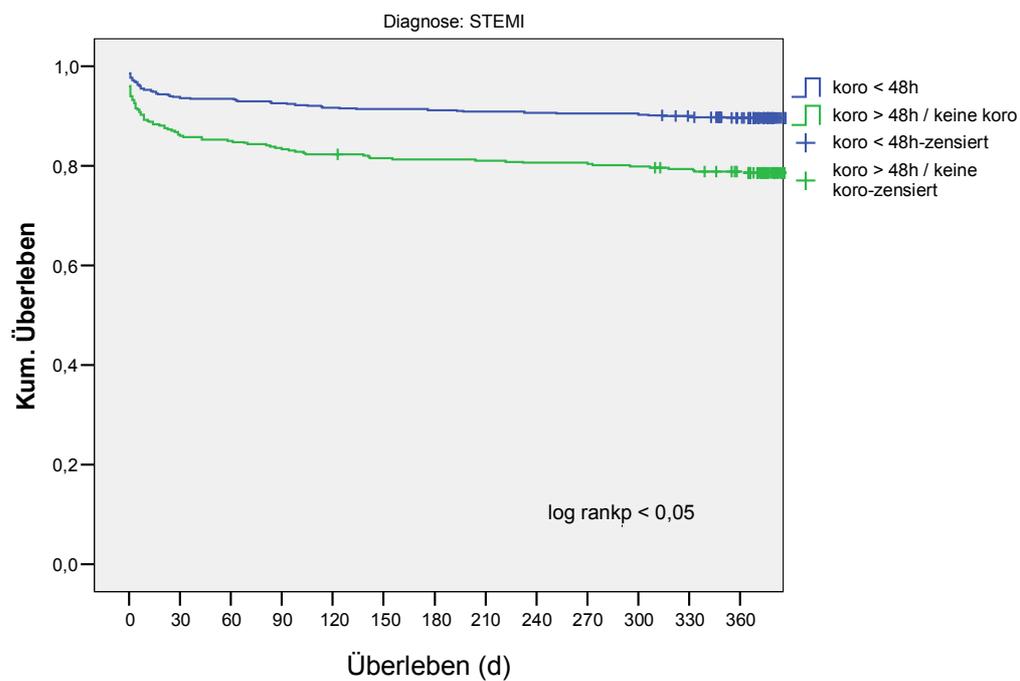
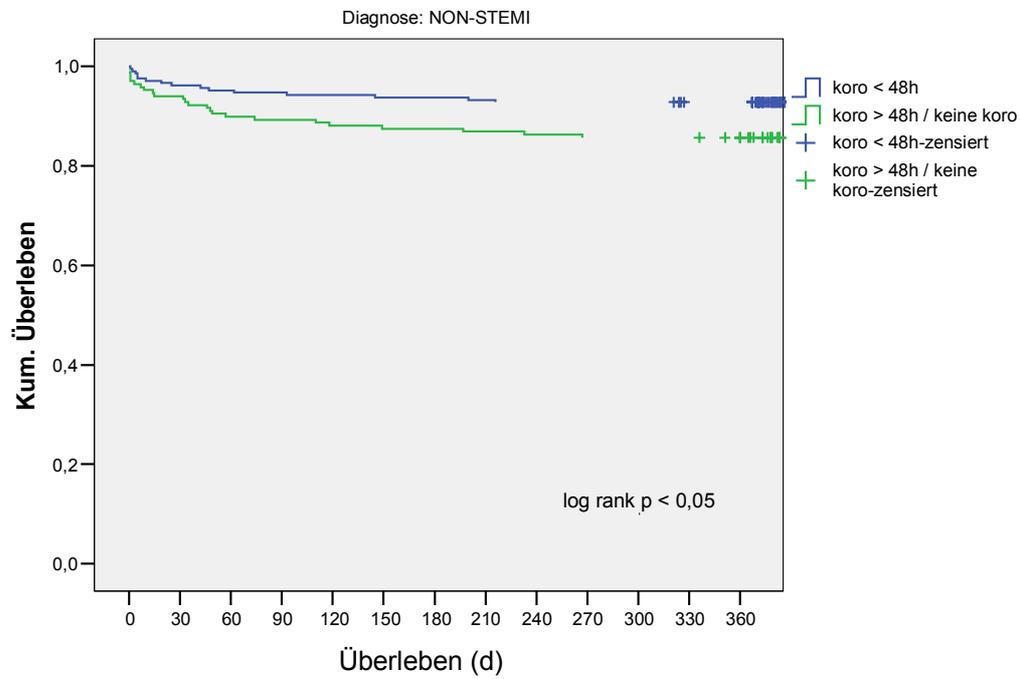


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überleben bei Koronarangiographie kleiner / größer 48h nach Diagnosen unterteilt (in Tagen)



3.11.4.2 Regressionsmodelle Mortalität NSTEMI vs. STEMI

Auch in diesem Abschnitt wurden wie oben beschrieben Patienten mit einer Prähospitalzeit größer 48h und unbekanntem Zeiten ausgeschlossen. Es soll untersucht werden, wie sich die leitliniengerechte Behandlung mittels Herzkatheteruntersuchung binnen 48h auf die Mortalität auswirkt. 42 (3,1%) Patienten konnten nicht bezüglich ihres Status (lebend/tot) nachverfolgt werden, 1317 liegen somit zur Analyse vor.

Tabelle 9: Gegenüberstellung Verstorbene und Überlebende anhand der Einjahres-Mortalität

	Überlebende		Verstorbene		p-Wert
	1133 (n)	%	184 (n)	%	
NSTEMI	329	29,0	39	21,2	<0,05
STEMI	804	71,0	145	78,8	<0,05
Alter (years)	63,11 ± 12,42 y		75,05 ± 10,52 y		<0,05
HK < 48h	684	60,4	74	40,2	<0,05
Kein HK / > 48h	449	39,6	110	59,8	<0,05
Weiblich	325	28,7	89	48,4	<0,05
Nikotin	423	37,3	29	15,8	<0,05
Arterielle Hypertonie	714	63,0	131	71,2	<0,05
Diabetes mellitus	309	27,3	78	42,4	<0,05
Hyperlipidämie	623	55,0	79	42,9	<0,05
anamn. Herzinfarkt	112	9,9	39	21,2	<0,05
anamnest. ACB	10	0,9	3	1,6	0,341
anamnest. PCI	25	2,2	7	3,8	0,192
CHF	47	4,1	38	20,7	<0,05
keine kardialen VE	175	15,4	23	12,5	0,300
Niereninsuffizienz	45	4,0	33	17,9	<0,05
COPD	50	4,4	18	9,8	<0,05
Apoplex	37	3,3	10	5,4	0,141
pAVK	39	3,4	20	10,9	<0,05

Legende: HK < 48h=Herzkatheter binnen 48h; ACB aorto-koronarer Bypass; PCI perkutane koronare Intervention; VE Vorerkrankung; CHF Herzinsuffizienz; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Aus Tabelle 9 kann entnommen werden, daß die Überlebenden (1-Jahres-Mortalität) signifikant häufiger einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt hatten, häufiger rauchten und unter Hyperlipidämie litten. In der Gruppe der Verstorbenen fällt auf, daß die Patienten wesentlich älter waren (im Schnitt 12 Jahre), des weiteren sind mehr als doppelt so häufig Frauen vertreten und auch die Merkmale arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, COPD, pAVK und stattgehabter Herzinfarkt sind statistisch signifikant vermehrt anzutreffen (alle p < 0,05).

Diese signifikanten Variablen werden in eine logistische Regressionsanalyse mittels schrittweiser-rückwärts-Eliminierungs-Methode übernommen, abgebildet in Tabelle 10 bis 13, um zu überprüfen, ob und wie Einfluß auf die Mortalität genommen wird. Es werden mittels binärer logistischer Regression die Mortalitätsraten für eine Woche, einen Monat, ein Jahr und mittels Cox-Regression für den gesamten Studienzeitraum berechnet. Dargestellt ist jeweils der letzte Schritt jeder Berechnung mit den gültigen Ergebnissen.

Tabelle 10: Binäre logistische Regression der 7-Tage-Mortalität

Tabelle 14 Binäre logistische Regression der 7-Tage-Mortalität

		Sig.	OR	95,0% Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 10 ^a	Diagnose	,002	2,713	1,426	5,162
	Alter	,000	1,063	1,040	1,087
	Hyperlipidämie	,028	,575	,351	,941
	kein Akut-HK	,102	1,533	,918	2,558

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: diagnose, sex, alter, raucher, hyperten, diabmell, hyperlip, vormi, herzinsu, reninsu, copd, pavk, akuthk.

Für die Variable Diagnose gilt für die Odds ratio (OR) der Übergang von NSTEMI zu STEMI

Bei der Betrachtung der Sterblichkeit in der ersten Woche (Tabelle 10) stellen sich als statistisch signifikante Einflußfaktoren die Diagnose (für STEMI 2,7fach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko), das Alter (mit jedem zusätzlichen Lebensjahr 6% höhere Sterblichkeit) und Hyperlipidämie (bei Vorliegen nahezu Halbierung der Mortalität) dar. Die Durchführung einer dringlichen Koronarangiographie (binnen 24 h) zeigt keine signifikanten Werte an, das Konfidenzintervall der Odds ratio deutet aber auf eine mögliche erhöhte Mortalität bei Verzögerung oder Unterlassung der Koronarangiographie hin.

Tabelle 11: Binäre logistische Regression der 30-Tage-Mortalität

	Sig.	OR	OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 9 ^a Diagnose	,000	2,838	1,648	4,889
Alter	,000	1,069	1,049	1,089
Hyperlipidämie	,006	,551	,361	,842
Herzinsuffizienz	,015	2,111	1,160	3,844
pAVK	,047	2,154	1,010	4,598

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: diagnose, sex, alter, raucher, hyperton, diab mell, hyperlip, vormi, herzinsu, reninsu, copd, pavk, akuthk.

Für die Variable Diagnose gilt für die Odds ratio (OR) der Übergang von NSTEMI zu STEMI

Für die Mortalität im ersten Monat nach Herzinfarkt (Tabelle 11) gelten für Diagnose, Alter und Hyperlipidämie ähnliche Werte wie in den ersten sieben Tagen. Leidet der Patient allerdings unter Herzinsuffizienz oder einer pAVK, erhöht sich die Odds ratio um über 200%.

Tabelle 12: Binäre logistische Regression der Einjahres-Mortalität

	Sig.	OR	95,0% Konfidenzintervall für OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 5 ^a Diagnose	,000	2,471	1,610	3,792
Sex	,073	1,409	,968	2,051
Alter	,000	1,079	1,060	1,098
Hyperlipidämie	,018	,651	,457	,928
Vor-AMI	,013	1,871	1,144	3,059
Herzinsuffizienz	,003	2,325	1,342	4,027
Niereninsuffizienz	,022	1,947	1,102	3,438
COPD	,020	2,159	1,129	4,131
pAVK	,003	2,742	1,421	5,291

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: diagnose, sex, alter, raucher, hyperton, diab mell, hyperlip, vormi, herzinsu, reninsu, copd, pavk, akuthk.

Für die Variable Diagnose gilt für die Odds ratio (OR) der Übergang von NSTEMI zu STEMI

In der logistische Regression der Mortalität binnen einen Jahres nehmen mehr Variablen signifikant Einfluß auf die Mortalität (Tabelle 12): Wie in der Einmonatsmortalität sind Diagnose, Alter und Hyperlipidämie verteilt. Besitzt der Patient

allerdings das Merkmal eines stattgehabten Herzinfarktes / Herzinsuffizienz / Niereninsuffizienz / COPD oder pAVK, verdoppelt sich die Odds ratio jeweils.

Tabelle 13: Cox-Regression

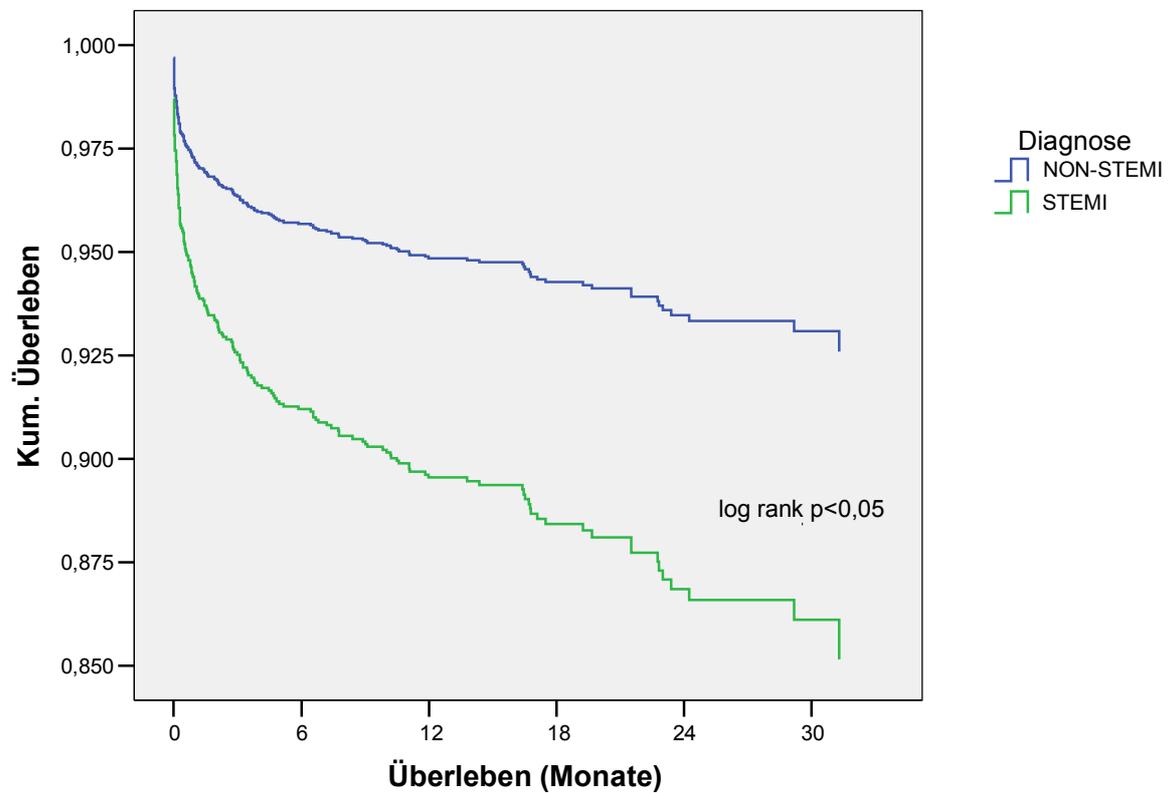
		Signifikanz	HR	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
				Untere	Obere
Schritt 4	Alter	,000	1,061	1,046	1,076
	Diagnose	,000	2,087	1,491	2,920
	kein Akut-HK	,020	1,433	1,057	1,943
	Raucher	,025	,619	,407	,940
	Hyperlipidämie	,011	,693	,523	,919
	Vor-AMI	,063	1,424	,981	2,067
	Herzinsuffizienz	,008	1,718	1,152	2,563
	Niereninsuffizienz	,090	1,430	,946	2,161
	COPD	,010	1,913	1,170	3,130
	pAVK	,005	1,977	1,235	3,164

Für die Variable Diagnose gilt für die Hazard ratio (HR) der Übergang von NSTEMI zu STEMI, für die Variable Akut-HK gilt der Übergang von HK < 24h zu HK > 24h.

In der Berechnung der Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum mittels Cox-Regression stellt sich pro Altersjahr zusätzlich eine um 6,1% erhöhte Hazard ratio dar. 1,5 bis 2fach erhöht wird das Risiko durch Herzinsuffizienz, COPD und pAVK (Tabelle 13). Rauchen und erhöhten Blutfette senken hingegen die Hazard ratio (HR). Die Diagnose eines STEMI verdoppelt die HR. Die Verzögerung oder Unterlassung eines invasiven Vorgehens mittels Linksherzkatheter (keine Koronarangiographie binnen 24h) führt zu einer signifikanten Erhöhung der Sterblichkeit um 43,3%. Die Variablen Niereninsuffizienz und bereits stattgehabter Myokardinfarkt können nicht als signifikant betrachtet werden.

Wie bereits zuvor bei der Betrachtung der unadjustierten Mortalität (Kap. 3.11.1) wird in Abbildung 24 durch die Darstellung der Cox-Regression (Überlebensfunktion) über den totalen Studienzeitraum hinweg eine höhere Mortalität bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt ($p < 0,05$) beobachtet.

Abbildung 24: Cox-Regression NSTEMI vs. STEMI



3.11.5 Mortalität - Untergruppe NSTEMI

3.11.5.1 Untersuchung der Behandlung

An dieser Stelle soll überprüft werden, ob Patienten mit einem Nicht-ST-Hebungs-Infarkt entsprechend den Leitlinienempfehlungen mittels Herzkatheter binnen 48h behandelt wurden und welche Faktoren Einfluß auf die Entscheidung für oder gegen eine solche Therapie hatten. Hierzu wird zunächst ein Ausschluß von Patienten mit einer Prähospitalzeit von mehr als 48h vorgenommen, um nur Patienten zu untersuchen, die mit einem noch als akut zu bezeichnenden Infarktgeschehen im Krankenhaus vorstellig werden. Das führt zu einer Nichtberücksichtigung von 129 Patienten; es werden schließlich 380 eingeschlossen, 217 davon erhalten eine Koronarangiographie.

Tabelle 14 NSTEMI – Koronarangiographie

	Koronarangiographie < 48h		Keine oder Koronarangiographie > 48h		p-Wert
	217 (n)	%	163 (n)	%	
Alter (years)	63,83 ± 11,22 y		71,01 ± 12,23 y		<0,05
Weiblich	63	29,0	74	45,4	<0,05
Nikotin	65	30,0	29	17,8	<0,05
Arterielle Hypertonie	141	65,0	121	74,2	<0,05
Diabetes mellitus	61	28,1	66	40,5	<0,05
Hyperlipidämie	121	55,8	71	43,6	<0,05
anamn. Herzinfarkt	33	15,2	27	16,6	0,720
anamnest. ACB	7	3,2	0	0,0	<0,05
anamnest. PCI	8	3,7	3	1,8	0,288
CHF	9	4,1	20	12,3	<0,05
keine kardialen VE	46	21,2	12	7,4	<0,05
Niereninsuffizienz	9	4,1	17	10,4	<0,05
COPD	12	5,5	67	4,9	0,467
Apoplex	10	4,6	12	7,4	0,255
pAVK	16	7,4	15	9,2	0,519

Legende: ACB aorto-koronarer Bypass; PCI perkutane koronare Intervention; VE Vorerkrankung; CHF Herzinsuffizienz; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Aus der Tabelle 14 geht hervor, daß sich in der Gruppe der frühen Reperfusion statistisch signifikant jüngere und häufiger männliche Patienten befinden. Weiterhin sind signifikant mehr Patienten mit Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Bypass-Operation und ohne kardiale Vorerkrankung vertreten.

Signifikant seltener finden sich hingegen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz.

Nicht statistisch signifikant unterschiedlich verteilt sind stattgehabter Herzinfarkt und PCI, sowie COPD, Schlaganfall und pAVK.

Alle statistisch signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich verteilten Variablen werden im folgenden in eine binäre logistische Regression (log reg) eingeschlossen; mittels der schrittweise-rückwärts-Methode (stepwise backward conditional method) erfolgt der sukzessive Ausschluß nichtsignifikanter Variablen. Aus Tabelle 15 wird ersichtlich, daß nach dem schrittweisen Ausschluß (jeweils bei einem $p > 0,10$) fünf Variablen bestehen bleiben.

Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr steigt hiernach die Wahrscheinlichkeit, keinen Linksherzkatheter binnen 48h zu erhalten, um 4,6%; zusätzlich ist das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Träger des Merkmals Hyperlipidämie werden im Gegensatz hierzu fast doppelt so häufig untersucht wie Nicht-Träger.

Der Signifikanz-Wert nahe 1 bei einer OR von 0 des Merkmals „Zustand nach ACB-Operation“ bedeutet, daß alljene Patienten binnen 48h koronarangiographiert wurden. Die Variable Herzinsuffizienz erreicht mit $p=0,094$ schließlich kein signifikantes Niveau. Schlußendlich werden Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen fast viermal so häufig invasiv untersucht wie Patienten mit kardialer Vorbelastung.

Tabelle 15 log reg keine Koronarangiographie NSTEMI < 48h

		Sig.	OR	95,0% Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 6	Alter	,000	1,046	1,026	1,067
	Hyperlipidämie	,016	,573	,364	,902
	Herzinsuffizienz	,094	2,130	,880	5,154
	ACB-Op	,999	,000	,000	.
	keine kardiale VE	,000	,264	,129	,540

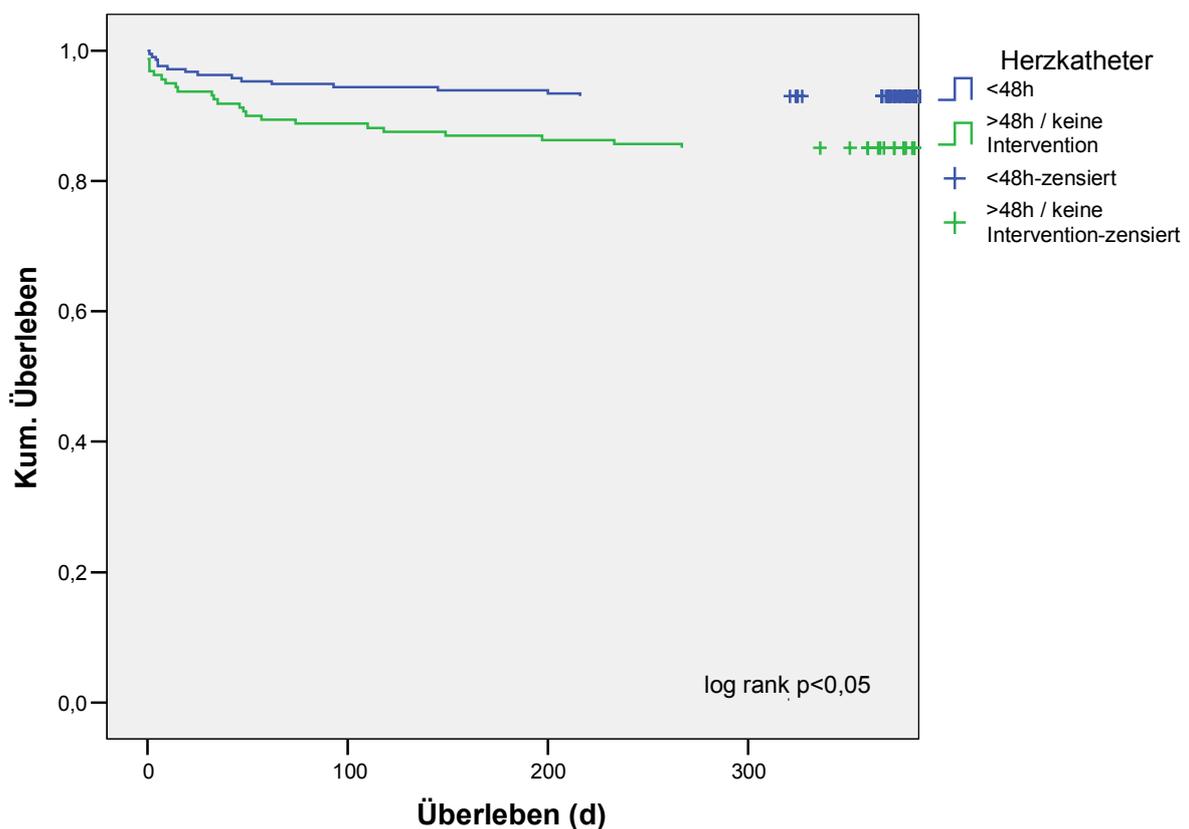
Legende: OR=odds ratio, ACB-Op=Z.n. Bypass-Operation

3.11.5.2 Kaplan-Meier-Analyse

Auch in diesem Abschnitt wurden, wie oben beschrieben, Patienten mit einer Prähospitalzeit größer 48h ausgeschlossen. Es soll untersucht werden, wie sich die leitliniengerechte Behandlung mittels Herzkatheteruntersuchung binnen 48h auf die Mortalität auswirkt.

Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Abb. 25) zeigt mit einem log rank $p < 0,05$ eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen. In der Abbildung kann bei NSTEMI aufgrund der zu geringen Fallzahl keine Interpolation der Kurve erfolgen.

Abbildung 25 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse NSTEMI Herzkatheter innerhalb 48h vs. später / kein Herzkatheter



3.11.5.3 Logistische Regression

Bei zwölf von 380 Patienten liegen keine oder unvollständige Daten vor, so daß 368 zur Analyse hinzugezogen werden können. Nach einem Jahr sind noch 329 Patienten am Leben (89,4%). Tabelle 16 zeigt zunächst eine Deskription des Kollektives.

Tabelle 16 Einjahres-Mortalität bei NSTEMI

	Überlebende		Verstorbene		p-Wert
	Von 329 (n)	%	Von 39 (n)	%	
Alter (years)	66,19 ± 11,81 y		73,64 ± 12,29 y		<0,05
HK < 48h	196	59,6	15	38,5	<0,05
Kein HK / > 48h	133	40,4	24	61,5	<0,05
Weiblich	116	35,3	19	48,7	0,099
Nikotin	86	26,1	5	12,8	0,068
Arterielle Hypertonie	224	68,1	30	76,9	0,259
Diabetes mellitus	100	30,4	22	56,4	<0,05
Hyperlipidämie	169	51,4	19	48,7	0,754
anamn. Herzinfarkt	46	14,0	11	28,2	<0,05
anamnest. ACB	4	1,2	3	7,7	<0,05
anamnest. PCI	8	2,4	2	5,1	0,327
CHF	22	6,7	6	15,4	0,055
keine kardialen VE	51	15,5	4	10,3	0,385
Niereninsuffizienz	17	5,2	8	20,5	<0,05
COPD	18	5,5	6	15,4	<0,05
Apoplex	17	5,2	3	7,7	0,511
pAVK	22	6,7	7	17,9	<0,05

Legende: HK < 48h=Herzkatheter binnen 48h; ACB aorto-koronarer Bypass; PCI perkutane koronare Intervention; VE Vorerkrankung; CHF Herzinsuffizienz; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$) fallen dabei das Alter, Herzkatheteruntersuchung binnen 48h, Diabetes mellitus, Angabe eines früheren Herzinfarktes oder ACB-OP, Niereninsuffizienz, COPD und pAVK aus. Jene werden in die folgende binäre logistische Regression mittels schrittweiser-rückwärts-Eliminierungs-Methode übernommen, abgebildet in Tabelle 9, um zu überprüfen, ob und wie Einfluß auf die Mortalität ausgeübt wird.

Tabelle 17 Binäre logistische Regression der Mortalität bei NSTEMI

		Signifikanz	OR	95,0% Konfidenzinterv. der OR	
				Untere	Obere
Schritt 4	HK > 48h	,164	1,604	,824	3,121
	Alter	,012	1,038	1,008	1,068
	Diabetes	,027	1,942	1,078	3,499
	Z.n. ACB-OP	,002	7,432	2,134	25,888
	Niereninsuffizienz	,034	2,285	1,065	4,904

Es zeigt sich, daß die Odds Ratio des Faktors Herzkatheter binnen 48h kein statistisch signifikantes Niveau erreicht. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 16% führt eine Verzögerung bzw. das Ausbleiben jedoch zu einer um 60% erhöhten Mortalität (OR 1,6; 95%-CI 0,82-3,12). Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr steigt die Wahrscheinlichkeit, die nächsten 12 Monate nicht zu überleben, um 3,8%. Das ist auch statistisch signifikant. Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz verdoppeln das Sterberisiko nahezu; wenn der Patient Bypass-operiert ist, versiebenfacht es sich sogar.

4 Diskussion

4.1 Basischarakteristika und Symptome

Das Gesamtkollektiv der Patienten des Brandenburger Myokardinfarktregisters entspricht in der Verteilung der Basischarakteristika, Vorerkrankungen und Risikofaktoren anderen großen Untersuchungen [36, 38, 67]. Hieraus ergibt sich eine Vergleichbarkeit mit den Daten dieser Studien.

Die Mittelwerte des Alters mit 64,7 Jahren bei STEMI und 67,7 Jahren bei NSTEMI unterscheiden sich signifikant, was auch für die Geschlechterverteilung gilt. In der NSTEMI-Gruppe waren knapp 8 Prozentpunkte mehr Frauen vertreten (39,7%) als bei STEMI (31,8%).

Die Altersverteilung ist nahezu identisch mit dem Berliner Myokardinfarktregister [89].

Wie in Berlin fällt auf, daß weibliche Patienten deutlich älter waren als männliche. Eine Erklärung könnte aus der Annahme erfolgen, daß Arteriosklerose bzw. Koronarsklerose bei Frauen eher später, nach einigen Literaturangaben rund 10 Jahre, auftritt als bei Männern [79].

Da besonders bei jungen, alten und weiblichen Patienten ein Myokardinfarkt vermehrt atypische Symptome wie Mattigkeit, Kurzatmigkeit, exzessives Schwitzen, Übelkeit oder Erbrechen verursacht, kann eine frühe Diagnosestellung verzögert oder auch gänzlich vereitelt werden [19].

Im GRACE-Register (global registry of acute coronary events) wurde bei 23,8% der Patienten die Diagnose "akutes Koronarsyndrom" initial nicht gestellt. Sie erhielten seltener kardial wirksame Medikamente, wurden seltener einer Koronarangiographie oder einer perkutanen Koronarintervention unterzogen und starben häufiger im Krankenhaus als Patienten mit typischen Symptomen [49].

Aus den hier vorliegenden Daten geht hervor, daß in der Tendenz Patienten mit NSTEMI eher seltener typische AP-Beschwerden haben (85,3 zu 88,4%) und häufiger unter dem eher unspezifischen Symptom der Dyspnoe leiden (29,5 zu 25,4%). Beide Variablen verfehlen zwar knapp ein statistisch signifikantes Niveau, bei einer größeren Fallzahl wäre aber möglicherweise auch eine signifikante Differenz zu erheben gewesen.

STEMI-Patienten zeigen laut Myokardinfarktregister Brandenburg allerdings häufiger schwere Symptome wie Herzinsuffizienz, Schockzustand oder werden

reanimationspflichtig, was die alte These eines umfassenderen/ transmuralen Infarktgeschehens bei Ausbilden von ST-Hebungen stützen könnte [35].

Im Euroheart ACS Survey wird beobachtet, daß ältere Patienten auffallend weniger intensiv/ aggressiv untersucht und behandelt werden. Zusätzlich zeigt sich bezüglich des Erstkontaktes eine mit steigendem Alter korrelierende seltenere Ausprägung von ST-Hebungen [72]. Das führt zu einer erschwerten initialen Diagnose und bereits hierdurch zu einer per se schlechteren Versorgung.

Auffällig ist laut Lee et al., daß ältere und weibliche Patienten in randomisierten klinischen Studien (RCT) unterrepräsentiert sind: In den USA sind 43% der Infarktpatienten weiblich, aber nur zu 25% in RCT vertreten. Das könnte zur Folge haben, daß in RCT weniger NSTEMI vertreten sind, als eigentlich zu erwarten wäre. Weiterhin bemängelt die Forschergruppe, daß in über der Hälfte aller Studien Patienten über 75 Jahre nicht eingeschlossen werden [62]. Im Brandenburger Herzinfarktregister ist das nicht der Fall, die Basischarakteristika sind vergleichbar zu anderen unselektierten Untersuchungen verteilt [36, 39, 67].

Die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren liegen ungleich verteilt vor, in der NSTEMI-Gruppe befinden sich signifikant mehr Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus. Bemerkenswert ist, daß STEMI-Patienten deutlich häufiger Nikotinabusus betreiben (36,4% vs. 24,6%). Bestätigt werden beide Beobachtungen wiederum durch die o.g. Studien. Ursächlich könnte angenommen werden, daß die Patienten, die bereits einen Infarkt erlitten haben, häufiger das Rauchen aufgeben und daß bei NSTEMI mehr alte Patienten vertreten sind, die seltener Nikotinabusus betreiben. Das gilt gleichermaßen für Frauen [9].

Bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen sind NSTEMI-Patienten in Brandenburg statistisch signifikant höher belastet (häufiger bereits bestehende KHK, mehr bereits stattgefundene Herzinfarkte, mehr Bypass-Operierte und mehr Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden) als diejenigen mit einem ST-Hebungsinfarkt.

Auch andere vaskuläre Erkrankungen sind häufiger vertreten. Ein statistisch signifikantes Niveau erreichen dabei pAVK und Schlaganfälle.

Zusammen betrachtet fällt auf, daß NSTEMI-Patienten deutlich „kränker“ sind als ihre Pendanten in der STEMI-Gruppe. Andere große Studien untermauern das: GRACE, BLITZ und OPERA stellen die entsprechenden Werte in einem korrespondierendem Verhältnis dar.

Aufschlußreich ist eine Untersuchung anhand des CRUSADE-Kollektives, in welcher gezeigt werden kann, daß alte Patienten, Frauen, Diabetiker, Herzinsuffiziente und Patienten mit erhöhten Serum-Troponinkonzentrationen eine schlechtere pharmakologische und auch seltenere invasive Therapie erhalten. Diese Hochrisikopatienten, weisen Ohman et al. nach, werden letztlich in allen therapeutischen Bereichen signifikant unterversorgt [69].

4.2 Pharmakologische Therapie

Die Empfehlungen der verschiedenen oben genannten Gesellschaften für Kardiologie bezüglich der pharmakologischen Therapie stützen sich einerseits auf große Kohortenstudien und andererseits auf klinisch kontrollierte, randomisierte Studien.

Wie auch in anderen Studien war in Brandenburg die Rate einer initialen Acetylsalicylsäure-Gabe (ASS) hoch (STEMI 96%, NSTEMI 93%), dennoch besteht ein signifikanter Gruppenunterschied: Jene hier signifikante Minderversorgung von Patienten ohne ST-Hebungen wird auch in anderen Registern so beobachtet; in GRACE beispielsweise 95% zu 91%.

ASS wird bereits seit langem in der Akutphase des Myokardinfarktes zur Thrombozytenaggregationshemmung erfolgreich eingesetzt und ist dementsprechend gut untersucht bzw. der Nutzen durch Studien belegt [5, 58].

Die für ASS berechnete Minderversorgung bei NSTEMI zeigt sich auch im weiteren der empfohlenen Akutmedikation: CSE-Hemmer (16 zu 22%) und Heparin i.v. (75 zu 82%) werden STEMI-Patienten signifikant häufiger verschrieben; dabei ist für den Einsatz von Cholesterinsynthesehemmern zur Sekundärprophylaxe durch LDL-Reduktion, HDL-Anhebung und ihrer zusätzlich postulierten antiinflammatorischen Wirkung die Indikation klar gegeben [71]. Außerdem sollen sie zu einer Stabilisierung von Koronarplaques führen [93].

Eine Bolusgabe von unfraktioniertem Heparin intravenös wird zumindest vor geplanter koronarer Intervention empfohlen und gehört in Deutschland zur Standardmedikation

bei akutem Myokardinfarkt [86, 87, 90]. Heparin inhibiert indirekt eine über Thrombin vermittelte arterielle Thrombose sowie das Wachstum des Thrombus in den Koronarien [66]. In einem mit Antithrombin III (ATIII) gebildeten Komplex wird über verschiedene Mechanismen die Antikoagulation verstärkt.

Die Gabe von β -Blockern, ACE-Hemmern und Clopidogrel in Brandenburg ist entgegen den oben genannten Pharmaka in beiden untersuchten Diagnosekollektiven gleich verteilt.

Für die Verwendung von β -Blockern lag noch bis Ende der 1990er Jahre aufgrund fehlender Studien und pathophysiologischer Bedenken keine Indikation in der Akutphase des Herzinfarktes vor. Sie senken nach heutiger Lehrmeinung den Sauerstoffbedarf des Myokards durch Absenken der Herzfrequenz und der Inotropie. Weiterhin können durch β -Rezeptorenblockade lebensbedrohliche Arrhythmien vermindert und damit eine weitere Senkung der Frühsterblichkeit erreicht werden. In der Folge konnten die entsprechenden Studien geliefert und ein Benefit erwiesen werden [56, 88, 100]. Es gelten allerdings weiterhin Kontraindikationen bei kardiogenem Schock, Bradykardie oder AV-Block und allergischem Asthma bronchiale.

Anhand der HOPE-Studie (Heart Outcomes Prevention Evaluation) wurde gezeigt, daß ACE-Hemmer (in der genannten Untersuchung Ramipril) das Mortalitätsrisiko senken und das Neuauftreten eines Diabetes mellitus vermeiden können [101]. Diese Beobachtungen sollten Anlaß dazu geben, Risikopatienten frühzeitig mit ACE-Hemmern zu therapieren.

Enttäuschend mutet in Brandenburg die Verwendung von Clopidogrel als weiterem Hemmer der Thrombozytenaggregation (via ADP-Rezeptor) an. „Nur“ rund 48% aller Infarktpatienten erhalten es, bei allerdings kontroverser Diskussion in den Leitlinien, so gibt es eine klare Indikation derzeit nur für UAP/NSTEMI sowie bei STEMI nur vor geplanter Stentimplantation [63, 77, 102]. Die Unterversorgung des Gesamtkollektives wiederholt sich bei β -Blockern (rund 73%) und i.v.-Heparin (rund 80%).

Im Vergleich mit anderen Myokardinfarktregistern zeigt sich in Brandenburg eine vergleichbare Verschreibungsrate. Im Berliner Myokardinfarktregister lag die Gabe von ASS bei 92%, für β -Blocker bei 72% (für die Jahre 1999-2002) [89].

In der GRACE-Studie war die ASS-Gabe vergleichbar (93%), β -Blocker wurden mit ca. 80% deutlich häufiger verwendet, seltener jedoch i.v.-Heparin (64%) und Clopidogrel (37% bei STEMI, 29% bei NSTEMI) [81].

Im ACOS-Register (Acute Coronary Syndromes) lag in den Jahren 2000-2002 in Deutschland für reine NSTEMI-Infarkte die Rate einer ASS-Gabe bei rund 90%, für Clopidogrel bei 44% und für β -Blocker bei 77% [95].

Die Klasse der GPIIb/IIIa-Antagonisten verhindert über eine Blockade des gleichnamigen Rezeptors eine Fibrinogen-Vernetzung der Thrombozyten und damit eine weitere Thrombosierung der Herzkranzgefäße. Es muß allerdings erwähnt werden, daß trotz mehrerer Studien nur ein Nutzen bei ebenfalls stattfindender Revaskularisierung belegt werden konnte [13].

Die Gabe von GPIIb/IIIa-Antagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibat, Tirofiban) unterscheidet sich in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant in den beiden Gruppen, die Gründe hierfür könnten darin liegen, daß zur Zeit noch kein abschließender Konsens für oder gegen den Einsatz besteht. Eine Metaanalyse zeigt bei konservativ behandeltem NSTEMI einen geringen Überlebensvorteil [13].

Auch der Gebrauch niedermolekularer Heparine ist nach wie vor Gegenstand intensiver Diskussionen. Die leichtere Handhabung ohne PTT-Kontrolle bei Vollheparinisierung vereinfacht zumindest das Procedere. Da einige Präparate (z.B. Enoxaparin / Clexane®) für die Therapie (der alten Definition) eines Non-Q-Wellen-Infarktes zugelassen sind [23] verwundert die signifikant häufigere Gabe bei NSTEMI (32,2 zu 24,8%) nicht.

Schließlich muß konstatiert werden, daß im Brandenburger Herzinfarktregister Aussagen über weitere Pharmaka wie Opiate zur Schmerzbekämpfung oder Nitrate zur antianginösen Therapie und Blutdruckregulation fehlen.

Im Follow up des Brandenburger Myokardinfarktregisters wurde die weitere Verschreibung oder gar die Einnahmecompliance der Medikation nicht registriert. Inwieweit daraus ein Einfluß auf die Mortalität entsteht, ist unbekannt.

Zusammengenommen läßt sich erkennen, daß nicht nur eine nationale, sondern auch große internationale Varianz in der Akutmedikation besteht. Es wird deutlich, daß allseits eine weitere Steigerung der empfohlenen pharmakologischen Therapie möglich ist. Der bestehende Dissens bezüglich des Einsatzes einiger Pharmaka-Klassen sollte auf unabhängigen Studien fundiert mit klaren Empfehlungen in den Leitlinien Einzug halten.

4.3 Zeitverläufe

Die Prähospitalzeiten (PHZ) - also die Zeit von Schmerzmaximum bis zur Aufnahme im Krankenhaus - von NSTEMI und STEMI unterscheiden sich statistisch im Mittelwert nicht signifikant. Dies ist insofern interessant, als daß die initiale Diagnose durch fehlende oder eher unspezifische EKG-Veränderungen bei NSTEMI erschwert sein sollte. Allerdings treffen Patienten mit STEMI häufiger binnen zwei Stunden nach maximalem Schmerz in der Rettungsstelle ein (rund 35% bei STEMI vs. 30% bei NSTEMI). Mitverantwortlich sind sicherlich auch die signifikant unterschiedlich verteilten typischen und untypischen Symptome in den beiden Infarktgruppen. Andere Charakteristika (Vorerkrankungen, Alter etc.) scheinen keinen Einfluß auf eine besonders frühe oder späte Einlieferung zu haben, allein der Frauenanteil ist in der Gruppe mit einer Prähospitalzeit größer 24h erhöht.

In einem Vergleich mit einer rein städtischen Region wie Berlin zeigen sich gravierende Unterschiede: Fast 50% der Patienten werden in der Hauptstadt binnen zwei Stunden nach Schmerzmaximum vorstellig. In Brandenburg liegt der Median für STEMI bei 2,9h und für NSTEMI bei 3,0h (bei Ausschluß von Patienten mit einer PHZ > 24h bei STEMI 2,5h, bei NSTEMI 2,75h). Die Besonderheiten im Berliner Rettungswesen mit einem kaum vergleichbaren Notarztsystem, kurzen Anfahrtswegen und einer Vielzahl von Herzkatheterlaboren mit 24h-Bereitschaft müssen hierbei aber berücksichtigt werden [18].

Wird allerdings mit einer ebenfalls als ländlich zu beschreibenden Region wie Aarhus verglichen (PHZ für STEMI 3,3h, NSTEMI 4,8h), zeigen sich analoge Prähospitalzeiten. [85]. Auch in Frankreich lagen für das Jahr 2000 tendenziell lange prähospitalen Zeiten vor: 5h bei STEMI und 6,5h bei NSTEMI [52].

In der internationalen multizentrischen GRACE-Studie lag die mediane prähospitalen Zeitverzögerung für STEMI bei 2,3h, für NSTEMI bei 3,15h [81].

In der Interventionszeit (door-to-balloon-time) zeigt sich, daß NSTEMI-Patienten rund fünf Stunden später koronarangiographiert werden (2,1h versus 7,1h). Fast 50% der STEMI-Patienten erhalten eine solche Therapie in den ersten zwei Stunden, bei NSTEMI sind es die Hälfte (knapp 25%). Hierzu muß gesagt werden, daß diese Praxis formell den gültigen Leitlinien entspricht (Koronarangiographie bei NSTEMI binnen 48h).

Vor allem durch jene Verzögerung bedingt, steigt vor allem die Zeit „pain-to-PCI“ an, der Median bei STEMI beträgt mit 7,5h nur knapp die Hälfte des Intervalls bei NSTEMI. Es wird dabei offenbar, daß Patienten mit STEMI deutlich häufiger als NSTEMI in den ersten 4h nach Schmerzmaximum koronarangiographiert werden.

Insgesamt besteht Konsens darüber, daß je früher eine reperfundierende Therapie beginnt, desto geringer Mortalität und Folgemorbidität ausfallen. Geprägt wird die Annahme durch den Leitsatz „time is muscle“ [46]. Weiterhin spricht man auch von der „golden hour“. Wird in den ersten ein bis zwei Stunden eine Reperfusionstherapie durchgeführt, ist das Myokard von irreversiblen Schädigungen noch weitgehend frei und die Mortalität kann signifikant gesenkt werden [14].

Nicht vergessen werden darf, daß hierdurch sekundäre Kosten wie für Rehabilitation, Wiedereingliederung in das Berufsleben und Lohnfortzahlung im Krankheitsfall deutlich gesenkt werden können [48].

4.4 Invasive Therapie

In Brandenburg wurden im Untersuchungszeitraum bei Patienten mit STEMI 66,1%, bei Patienten mit NSTEMI 61,5% akut koronarangiographiert. Bei STEMI wurde häufiger eine PTCA durchgeführt (52,4% zu 44,2%) und gestentet (46,0% zu 37,1%).

Durch die unterschiedlichen Regressionsanalysen zeigt sich im Brandenburger Myokardinfarktregister ein Mortalitätsvorteil durch eine frühzeitige invasive Therapie (Intervention innerhalb von 24h). In der Cox-Regression über den gesamten Studienzeitraum ist der Unterschied in der Mortalität signifikant ($p < 0,05$; Hazard ratio 1,43 bei Nichtdurchführung). Das bedeutet eine um 43% erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben. Werden nur die ersten sieben postinfarziellen Tage betrachtet, beträgt die Odds ratio der Mortalität 1,53 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10%.

Wie bereits in der Einleitung besprochen, hat sich sowohl für STEMI als auch für NSTEMI der Nutzen einer möglichst frühen invasiven (PCI bzw. Lyse) Vorgehensweise bewährt und durchgesetzt, da hierdurch das Risiko eines Reinfarktes und erneuter Hospitalisierung vermindert wird, wobei laut einer Metaanalyse nach Choudry et al. kein Einfluß auf die Gesamtsterblichkeit erfolge [32]. Die jüngere GUSTO IIb-Studie weist demgegenüber auch eine signifikant niedrigere Gesamtsterblichkeit bei invasiver

Therapie bei NSTEMI nach. Als Gründe führen die Autoren unter anderem die durch Koronardarstellung mögliche weitere Risikostratifizierung und Leitung der Therapie an. Ferner könnten Koronargesunde zeitnah wieder entlassen werden [31]. Auch zwei weitere Metaanalysen kommen zu dem selben Schluß [10, 60].

Insgesamt bestätigen neuere größere Studien Vorteile einer aggressiven Therapie wie die italienische BLITZ-Studie (rd. 2000 Patienten in 2001) oder die aktuelle OPERA-Studie (rd. 2150 Patienten 2002-2003) [36, 67].

Noch 1998-1999 zeigte das britische Infarktregister PRAIS-UK (Prospective registry of acute ischaemic syndromes in the United Kingdom) eine deutlich schlechtere Versorgung von NSTEMI-Patienten mit pharmakologischer und invasiver Therapie [33]. Selbst im Jahre 2004 wird noch in einer norwegischen Studie berichtet, daß nur 3% NSTEMI-Patienten eine PCI binnen 48h erhalten [8]. Das ist besonders bemerkenswert, da die europäischen Leitlinien, wie bereits beschrieben, eigentlich jeden der Patienten einer Koronarangiographie zuführen sollen.

Diskutiert wird nach wie vor, bis wann eine zeitnahe systemische Lysetherapie (evtl. mit folgender PCI) sinnvoll ist, bzw. wie viel Zeitverlust bis zum Beginn der PCI noch tolerabel ist. Aktuell wird postuliert, daß eine Lyse binnen drei Stunden einer invasiven Revaskularisierung gleichwertig ist, falls hierdurch ein Zeitgewinn von $\geq 1,5$ h erfolgt [16, 80, 94].

In Kapitel 3.9.3 wurden die Zeitverläufe einer systemischen Lysetherapie auch für Myokardinfarkte ohne ST-Hebung angegeben. Da eine solche Therapie für NSTEMI laut Leitlinien nicht vorgesehen ist, wurde auch kein Signifikanzniveau bestimmt. Daß eine Lyse überhaupt durchgeführt wurde – bei immerhin 32 Patienten – mag an einem sehr eindrucksvollen Krankheitsbild gelegen haben oder an Notfall-Lysen bei therapieresistentem Kammerflimmern. Interessant ist hierbei, daß sich die pain-to-needle-Zeiten zwischen STEMI und NSTEMI kaum unterscheiden. Hieraus könnte abgeleitet werden, daß, wenn entsprechende Bedingungen vorliegen, auch bei NSTEMI eine schnelle Revaskularisierung versucht wird.

International besteht eine große Variabilität im Einsatz von invasiven Therapieansätzen [38]. Die höchsten Raten erzielen einer Studie von 1998 mit knapp 8000 Patienten zufolge dabei Brasilien und die USA (jeweils rund 60%), am Ende steht mit deutlichem Abstand Polen (2%) [99].

Innerhalb der ersten 24h wurden in Brandenburg deutlich mehr der STEMI-Patienten einer invasiven Therapie (Lyse und / oder PCI) unterzogen als NSTEMI-Patienten (60,1% zu 45,0%).

Der Anteil der NSTEMI-Patienten, die in dem Zeitraum keine rekanalisierende Therapie erhielten (Lyse, Linksherzkatheter), ist folgerichtig auch deutlich höher: Mit 27,1% verbleiben fast doppelt so viele Patienten ohne invasive Therapie.

Nicht bewertet kann anhand der vorliegenden Daten, ob alte und multimorbide Patienten von einer sehr frühzeitigen rekanalisierenden Therapie profitieren.

Die oben genannte Rate der Interventionen (welche aus den Jahren 2000-2001 stammt) können auch einem Vergleich mit der französischen OPERA (Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caractéristiques de patients présentant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q) – Studie aus 2002-2003 standhalten. Darin wurden 71% der STEMI-Patienten und 51,6% der NSTEMI-Patienten invasiv untersucht [67].

Auch für Italien lagen 2001 vergleichbare Daten vor, bei STEMI wurde in 65% eine Linksherzkatheteruntersuchung vorgenommen [36]. Die multizentrische internationale GRACE-Untersuchung zeigt für STEMI eine Koronarangiographie-Rate von 55%, für NSTEMI 53%. Eine PTCA wurde in 40 zu 28% vorgenommen, es wurde in jenem Fall jeweils in 87% gestentet [81]. Zusammengenommen wird in Brandenburg also eine nicht weniger aggressive Therapie als in anderen Industriestaaten angegangen.

Nicht zuletzt wird in einigen Studien eine signifikant kürzere Verweildauer im Krankenhaus nachgewiesen, wenn eine invasive Therapie durchgeführt wird [33, 36]. Unterstellt werden hierdurch niedrigere hospital- und Folgekosten.

Besonders auffallend ist das Ergebnis der Tabelle 5 (Charakterisierung der Patienten mit und ohne reperfundierende Therapie). Patienten, denen eine solche Therapie vorenthalten wird bzw. für die sie nicht in Frage kommt, sind signifikant häufiger mit schweren Vorerkrankungen belastet und wesentlich älter. In einer Arbeit zum Berliner Herzinfarktregister (BHIR) stellt sich eine parallele Situation dar [78]. Nachdenklich muß stimmen, daß in der konservativ behandelten Gruppe knapp 60% weibliche Patienten vertreten sind.

Bei einigen dieser vermeintlich benachteiligten Patienten bestehen gewiß Kontraindikationen für eine zeitnahe Koronarangiographie. Bei anderen muß unter

zunehmenden ökonomischen Gesichtspunkten eine Diskussion über den Nutzen einer solchen Therapie geführt werden. Es fehlen an jener Stelle entsprechende Richtlinien, an denen sich der behandelnde Arzt orientieren kann.

In der oben genannten Arbeit (Present treatment of acute myocardial infarction in patients over 75 years) zu älteren Patienten im BHIR wird als zentrale Schlußfolgerung gezogen, die Anstrengungen mit klarer Leitlinienbefolgung inklusive reperfundierender Therapie bei Patienten über 75 Jahren zu verdoppeln, da hierdurch ein signifikanter Benefit erzielt werden könne [78].

Auch im gesamtdeutschen Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) wird beobachtet, daß sich bei NSTEMI Ärzte zu einem weniger aggressiven Handeln veranlaßt sehen, obwohl dort ein klarer Überlebensvorteil durch eine invasive Therapie beobachtet wird [95].

In den neuesten Publikationen wird ein weiteres Paradoxon offenbar. Anhand der GRACE-Daten wurde eine Einteilung in drei Risikoklassen vorgenommen. Patienten mit dem höchsten Risiko und der größten Infarktausdehnung, welche von invasiven Maßnahmen am stärksten profitieren würden (was durch andere Untersuchungen gestützt wird [28]), werden am seltensten koronarangiographiert und umgekehrt. Das gelte unabhängig von einer von den einzelnen Krankenhäusern bevorzugten mehr oder weniger aggressiven Strategie. Die Autoren fordern, diese „Risiko-adverse Strategie“ zu ändern und insbesondere bei Patienten mit niedrigem Risiko, für die laut Leitlinien keine harte Indikation zur Revaskularisierung besteht, ein vorsichtigeres Regime zu führen [37].

4.5 Einflußfaktoren

In der vorliegenden Arbeit wurde besonderes Augenmerk auf den „Goldstandard“ der Therapie des akuten Myokardinfarktes, die Herzkatheteruntersuchung, gelegt. Bei der Beschreibung der Kollektive, welche sich an einer 48h-Grenze scheiden, fällt ein besonders stigmatisierter Patiententypus auf, der seltener in den Genuß einer akut rekanalisierenden Therapie kommen kann. Er würde am besten durch eine alte, nieren- und herzinsuffiziente diabetische Frau, die bereits einen Apoplex erlitt, beschrieben. In der zur Überprüfung durchgeführten logistischen Regression zeigt sich dann in der Tat, daß vor allem das Alter ein unabhängiger Faktor hierfür ist, aber auch herzinsuffiziente Patienten werden benachteiligt behandelt. Positiv fällt auf, daß weder das Geschlecht noch die Diagnose einen signifikanten Einfluß ausüben.

Fragwürdig bleibt hingegen, warum gerade Patienten, die keine kardiale Vorerkrankung aufweisen, bevorzugt invasiv untersucht werden. Möglicherweise erscheinen ebenjene als besonders schützenswert. Weiterhin erscheint logisch, daß Ärzte sich an bereits bestehenden Diagnosen orientieren: Wenn eine KHK (bei bypassoperierten oder bereits intervenierten Patienten) bekannt ist, wird hierdurch ein erneuter Herzkatheter bevorzugt durchgeführt.

In der Subgruppenanalyse für NSTEMI-Patienten wiederholen sich die Annahmen, allerdings stellt die Variable Hyperlipoproteinämie einen Faktor pro Koronarangiographie dar. Erklärbar könnte das aus den stets erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperurikämie, positiver Familienanamnese und eben Hyperlipoproteinämie - welche hier stellvertretend durch letzteres repräsentiert - den Ausschlag für oder gegen eine frühe invasive Therapie geben könnten.

In einer deutschen Arbeit anhand des MIR und MITRA-Patientengutes zeigt sich, daß der herausragende Faktor für das Versagen einer revaskularisierenden Therapie eine Einlieferung mehr als 12h nach Schmerzmaximum ist – lediglich bei 12% der Patienten hätten dabei Kontraindikationen bestanden – aber auch die oben genannten Variablen wie Alter und Herzinsuffizienz, ein unspezifisches EKG und vorhergehende Wiederbelebungsmaßnahmen spielen eine Rolle [47].

4.6 Mortalität

Bezüglich der nicht adjustierten Mortalität zu allen Beobachtungszeitpunkten sind in der vorliegenden Arbeit für STEMI höhere Werte als für NSTEMI zu beobachten. Das ist besonders erstaunlich, da, wie oben beschrieben, die Patienten mit einem Infarkt ohne ST-Hebung signifikant gravierender vorerkrankt sind und möglicherweise hierdurch bedingt der umgekehrte Fall zu erwarten gewesen wäre. In der Akutphase nach Infarkt (zum Zeitpunkt von 7 bzw. 30 Tagen) ist, wie oben beschrieben, der Unterschied zu STEMI signifikant. Das zeigt sich auch in der dazugehörigen Kaplan-Meier-Analyse. Der Verlauf der beiden Kurven ist spätestens ab dem 30. Tag nahezu parallel. Eine Schlußfolgerung hieraus könnte lauten, daß die Unterschiede der Mortalität in eben jenem Akutzeitraum entstehen.

Nach erfolgter Stratifizierung (siehe Kapitel 3.11.2) zeigt sich in den Kaplan-Meier-Kurven analog dazu eine höhere Sterblichkeit für STEMI-Patienten. Interessant ist, daß durch die Durchführung einer frühen Herzkatheterintervention für beide Infarktgruppen eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit erzielt werden kann ($p < 0,05$ in den Kaplan-Meier-Analysen).

In der Gegenüberstellung der Verstorbenen und Überlebenden ist in erster Linie ein signifikanter Altersunterschied zu beobachten: Mit 75 Jahren in der Verstorbenenengruppe ist das demografische Sterbealter Brandenburgs fast erreicht [96]. Nachdenklich stimmt, daß in der Gruppe der Toten fast 50% der Patienten weiblich waren (gegenüber rd. 35% im Gesamtkollektiv). Es stellt sich dadurch die Frage, ob eine Beeinflussung etwa durch generell schlechtere Behandlung der Frauen vorliegt oder andere Gründe (höheres Alter der Frauen etc.) bestimmend sind.

Wie zu erwarten war, sind die verstorbenen Patienten durchweg mit gravierenderen Vorerkrankungen belastet.

Durch die logistische Regression kann dann allerdings ein Einfluß des Geschlechtes auf die Mortalität entkräftet werden. Als stärkster Faktor wirkt an dieser Stelle die Diagnose, entgegen der These in der Einleitung (Erhöhte Mortalität bei NSTEMI) verschlechtern gerade ST-Hebungen im initialen EKG (STEMI) die Prognose deutlich.

In der Akutsterblichkeit (binnen 7 bzw. 30 Tagen) scheinen relevante schwere Begleiterkrankungen keinen signifikanten Einfluß zu nehmen, wohl aber nach einem Jahr. Ob das dann noch in einen Zusammenhang mit dem Geschehen des stattgehabten Myokardinfarkts zu bringen sein kann, ist zu hinterfragen.

Wie schon bei der Analyse zur Durchführung eines Herzkatheters erfahren Patienten durch das Merkmal Hyperlipidämie eine scheinbare Protektion, die Sterblichkeit wird nahezu halbiert. Da das in Widerspruch zu gültigen Forschungsergebnissen einer beschleunigten Arteriosklerose und daraus entstehenden Komplikationen steht, müßte erneut die These einer besseren medizinischen Versorgung bei bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren hinzugezogen werden [55]. Im Umkehrschluß könnte auch angenommen werden, daß Patienten mit einer Hyperlipidämie eher in den Genuß einer Statintherapie kamen und von deren Benefit profitierten [82].

Auch in anderen Arbeiten stellen sich einzelne Faktoren mit unabhängigem, signifikantem Einfluß auf die Mortalität dar. In GRACE wurden acht Faktoren als prognostisch wirksam identifiziert: Alter, Killip-Klassifikation, Blutdruck, Herzfrequenz, ST-Strecken-Veränderungen, Herzstillstand, Kreatinin und positives Myokardenzymlevel [49]. In PURSUIT werden ebenfalls Alter, Blutdruck, Herzfrequenz, ST-Streckenveränderungen, Herzinsuffizienz und Herzenzyme als Determinanten herausgearbeitet [15]. Es existieren hierzu unterschiedliche Scores, welche mit hinreichender Genauigkeit eine Prädiktion der Mortalität anhand verschiedener Faktoren vornehmen. Bekanntester Ableger ist wohl der Braunwald's simple risk index, welcher sich auf Alter, Blutdruck und Herzfrequenz bezieht [34].

Eine frühe interventionelle Therapie hingegen führt laut logistischer Regression zu keiner signifikanten Veränderung der Mortalität. Werden die ersten sieben Tage betrachtet, scheint mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10% eine nichtinvasive Therapie innerhalb von 24h aber einen Nachteil zu ergeben (Odds ratio 1,53; 95%-Konfidenzintervall 0,918-2,59). Erst wenn mittels Cox-Regression der komplette Studienzeitraum untersucht wird, ergibt sich durch eine schnelle Linksherzkatheteruntersuchung ein signifikanter Überlebensvorteil mit einem $p < 0,05$. Hierdurch erhöht sich die Hazard ratio bei nichtinvasivem Vorgehen auf 1,43 (95%-CI 1,06-1,94).

In der Cox-Regression wirken sich erhöhtes Alter, Herzinsuffizienz, COPD und pAVK ebenfalls signifikant als mortalitätserhöhend aus. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 6% bzw. 9% reihen sich zusätzlich bereits stattgehabter Herzinfarkt und Niereninsuffizienz ein. Wie bereits weiter oben diskutiert, kann durch die Merkmale Hyperlipidämie und Nikotinabusus paradoxerweise kein Nachteil abgeleitet werden.

In der NSTEMI-Subgruppenanalyse sollte beachtet werden, daß in der Gruppe der Verstorbenen zum Teil sehr kleine Fallzahlen vorliegen, mitunter weniger als zehn. Es wurden zwar Signifikanzniveaus bestimmt, inwieweit bei nur insgesamt sieben Bypass-operierten Patienten jedoch zufällige Ereignisse eintraten, mag dahingestellt bleiben. Das Alter, welches hiervon nicht betroffen ist, tritt erneut als unabhängiger Faktor auf. Zwar nicht mehr mit statistischer Signifikanz ($p=0,16$), aber mit einer Odds ratio von 1,6 belegt, tritt der Faktor „kein Herzkatheter binnen 48h“ auf. Bei einer größeren Fallzahl (und hierdurch dann signifikantem Niveau) könnte möglicherweise ein Benefit durch Koronarangiographie bei NSTEMI bereits nach einem Jahr gezeigt werden.

In zwei Metaanalysen aus dem Jahr 2005 zeigt sich für NSTEMI unter einer frühen invasiven Therapie eine signifikante Reduktion nicht-fataler Reinfarkte. Die Mortalität werde jedoch nicht positiv beeinflusst [32, 65]. Eine signifikante Reduktion des aus Reinfarkt und Tod kombinierten Endpunktes bei aggressivem Vorgehen scheint in Langzeit-Studien besonders zu späten Zeitpunkten der Studien aufgedeckt zu werden, wohingegen während der hospitalen Phase durch prozedurale Komplikationen sogar teilweise eine leichte Erhöhung zu beobachten ist. So zeigt sich in RITA-3 nach fünf Jahren eine Herabsetzung von 20,0% im konservativen Arm auf 16,6% im invasiven Arm [40]. In FRISC-II fallen jene Werte von 24,5% auf 19,9% [61].

Eine Untersuchung der Langzeit-Sterblichkeit über fast 10 Jahre nach Leitlinien-konformer Therapie an UAP- und NSTEMI-Patienten weist eine deutliche Reduktion der Mortalität nach, die Hazard ratio (HR) sinkt auf 0,49, nach Adjustierung der Risiken in beiden Gruppen beträgt die HR immerhin noch 0,61 [2].

Die BLITZ-Studie (knapp 2000 Patienten im Jahre 2001) zeigt für Italien bei STEMI eine 30-Tages-Mortalität von 9,5% ohne statistisch signifikanten Unterschied zu NSTEMI (7,1%), ohne allerdings eine Analyse zu möglichen Einflußfaktoren durchzuführen [36]. Im Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE, rd. 11000 Patienten 1999-2000) wird für STEMI im gleichen Zeitraum eine Sterblichkeit 7%, für NSTEMI von 5% berechnet [81].

In der internationalen Euro Heart Survey ACS Studie mit über 10000 Patienten in den Jahren 2000-2001 zeigt sich für die unadjustierte Mortalität nach 30 Tagen bei STEMI eine Rate von 8,4% Verstorbenen, bei NSTEMI 3,5% und für die dort aufgeführte Gruppe von Patienten mit völlig fehlenden oder unspezifischen EKG-Veränderungen

13,3% [53]. Es zeigt sich, daß letztere Patienten eine signifikant schlechtere Therapie (medikamentös und invasiv) erhalten, da die initiale Diagnose erschwert ist.

In der OPERA-Studie beträgt die Einjahres-Mortalität bei STEMI 9,0% respektive 11,6% bei NSTEMI.

Die unadjustierten Brandenburger Werte liegen somit jeweils einige Prozentpunkte höher als die in vergleichbaren anderen Arbeiten.

Ein völlig anderes Bild zeichnet die in der Einleitung angesprochene dänische Arbeit um C.J. Terkelsen. Die intrahospitale Mortalität beträgt dort für STEMI 10,9%, für NSTEMI allerdings 13,3%. Wird der Patient mit einer Prähospitalzeit kleiner 12h eingeliefert, liegen die Werte bei 9,8% für STEMI respektive 9,0% für NSTEMI. Ein dramatischer Rückgang der intrahospitalen Mortalität zeichnet sich durch eine frühzeitige interventionelle Therapie ab: Bei STEMI sinkt sie auf 4,9%, bei NSTEMI auf 1,8%. Korrespondierende Werte werden nach einem Jahr beobachtet [85].

Die Einjahres-Mortalität beträgt für STEMI 21%, für NSTEMI 31%. Die dort durchgeführte Cox-Regression zeigt nach drei Jahren eine Sterblichkeit von ca. 25% bei STEMI und 45% bei NSTEMI. In Brandenburg liegen in der gleichen Analyse deutlich niedrigere Werte vor, dabei sind NSTEMI konträr mit einem besseren Outcome behaftet.

Diese zum althergebrachten Konzept des transmuralen / nicht-transmuralen Infarktes bzw. STEMI / NSTEMI konträren Beobachtungen der dänischen Arbeit würden durch eine ausgeprägtere Komorbidität und häufiger auftretende Mehrgefäßerkrankung bei NSTEMI erklärt. Ersteres stellt sich im Myokardregister Brandenburg ebenfalls dar. Eine hierdurch bedingte höhere Sterblichkeit läßt sich jedoch nicht beobachten. Als weitere Erklärung stellen Terkelsen et al. die häufigere invasive Therapie bei STEMI-Patienten dar, durch welche die Mortalitätsunterschiede mitverursacht würden.

In den einsehbaren Daten fällt aber auf, daß NSTEMI-Patienten etwa 10 Jahre älter sind, als in anderen Untersuchungen, was eine höhere Mortalität erklären könnte. Gegen diese These spricht allerdings, daß der (international beobachtete) Abstand zum durchschnittlichen STEMI-Alter nahezu gewahrt bleibt.

Arbeiten mit einer längeren Beobachtungsdauer und mit aktuelleren Daten wie eine Zeitraum-vergleichende Arbeit mit den internationalen GRACE-Registerdaten von 1999 bis Ende 2005 zeigt bei STEMI einen Rückgang der intrahospitalen Letalität von 8,4 auf 4,6%, binnen sechs Monaten von 4,9 auf 4,5% (2005 gegenüber 1999). Für NSTEMI

verringern sich die Werte von 2,9 auf 2,2% respektive 4,9 auf 3,3% [42]. Größere Unterschiede zwischen einzelnen Regionen und Ländern bestehen hierbei nicht. Insofern müßte untersucht werden, welche speziellen Begebenheiten in der Region Aarhus vorlagen, die die eklatant unterschiedlichen Ergebnisse hervorgebracht haben.

4.7 Kritische Bewertung und Ausblick

Registerdaten bergen generell die Gefahr von Verzerrungen, sei es durch Entscheidungen des einzelnen Arztes vor Ort, sei es durch die eingeschränkte statistische Aussagekraft. In der vorliegenden Arbeit liegen bei der Analyse von Subgruppen zum Teil sehr kleine Fallzahlen vor, was fast zwangsläufig bei der Betrachtung und Bewertung regionaler Besonderheiten wie in Brandenburg in Kauf genommen werden muß. Randomisierte klinische Studien bieten zwar statistische und methodische Vorteile, durch die nötigen Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in den Kollektiven jedoch ein hochselektives Patientengut wieder.

In Bezug auf die erhobenen Herzenzyme (CK, Troponin) wurde zwar eine initiale Ringtestung in den verschiedenen Labors mittels positiven Proben vorgenommen, die verschiedenen Referenzbereiche aber nicht angeglichen. Letztlich wurde für die vorliegende Arbeit daher nur registriert, ob Enzymerhöhungen vorlagen, um die Diagnose zu verifizieren.

Es liegen im Brandenburger Register Daten zur Anzahl und der Lokalisation der betroffenen Herzkranzgefäße vor, wenn eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Die Verwendung jener Informationen in Form einer weiteren Selektion hätte die Fallzahlen der vorliegenden Dissertation allerdings noch weiter reduziert. Zusätzlich wurde keine Erfassung der culprit lesion vorgenommen.

Obwohl in der Zielsetzung zum Aufbau des Myokardinfarktregisters explizit der Wunsch nach einer regelmäßigen Erfassung der jeweiligen Zeitabläufe geäußert wurde, ließ sich dennoch in 16% aller Fälle ebendiese nicht erheben.

Für das Flächenbundesland Brandenburg wären mehrere Punkte erstrebenswert: Erleichterung der initialen Diagnosestellung (auch durch nicht-ärztliches Personal) eines akuten Koronarsyndroms (ACS), um einen direkten Transport in ein Katheterzentrum zu ermöglichen, was besonders angesichts der langen Anfahrtswege erstrebenswert wäre. Das wurde später auch in den Leitlinien der DGK implementiert.

Weiterhin sollte eine mögliche Reduzierung der intrahospitalen Verzögerung (door-to-balloon) angestrebt werden, vor allem bei NSTEMI scheinen hier noch Reserven vorzuliegen.

Die Notierung weiterer verabreichter Pharmaka, wie beispielsweise der nicht mehr empfohlenen Calciumantagonisten, hätte diesen Bereich komplettiert. Auch im Follow up fehlen Daten zur Medikation im poststationären Verlauf. Es ist zu konstatieren, daß in einem kleinen Herzinfarktregister wie in Brandenburg mit prinzipiell begrenzten personellen und monetären Mitteln nicht alle Akut- und Follow up-Daten erfaßt werden können. Hinzu kommt, daß durch einen überbordenden Fragebogen der Rahmen der Praktikabilität für den akut versorgenden Arzt gesprengt würde. Das spiegelt sich auch in den meisten anderen regional begrenzten Registern wider.

Besonders positiv fällt auf, daß mehr als 99% der Patienten nachverfolgt werden konnten.

In zuletzt veröffentlichten Publikationen nimmt der Gebrauch der empfohlenen Medikation – insbesondere der von Betablockern, Statinen, ACE-Hemmern und Thienopyridinen (z.B. Clopidogrel) – laut Fox et al. im Zeitraum von 1999 bis 2006 stetig zu. Ebenfalls wird ein steigender Gebrauch einer rekanalisierenden Therapie registriert. Invers hierzu sinken sowohl schwere Komplikationen wie Lungenödem und Herzinsuffizienz als auch die Gesamtmortalität. Bemängelt wird jedoch nach wie vor, daß der Anteil von Patienten, die keine Reperfusionstherapie erhalten, nicht abnimmt. Die weithin befürchtete Zunahme von cerebralen Blutungskomplikationen scheint dagegen nicht einzutreten [42].

Es ist nachgewiesen worden, daß das Ausmaß der Implementierung der Leitlinien in direktem Zusammenhang mit der resultierenden Mortalität steht [76].

Dennoch scheint ein übereiltes Handeln auch Gefahren zu bergen. Im Hotline-Bericht des European Cardiology Society-Kongresses von 2007 wird aus der OASIS-5 Studie von Swahn et al. über eine erhöhte Mortalität bei Frauen mit NSTEMI berichtet, die sich im Studienarm mit routinemäßiger invasiver Therapie befinden gegenüber denen im Studienarm ohne routinemäßige PCI [84]. Insofern sollte hier ein allzu forscher Einsatz gut bedacht werden. Es zeigt sich, daß weiterhin Studien und Registeruntersuchungen vonnöten sind, auch gerade nach weitgehender Implementierung der veränderten Leitlinien in den klinischen Alltag.

5 Zusammenfassung

Seit im Jahr 2000 die Leitlinien zum akuten Koronarsyndrom (ACS) seitens der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) geändert wurden, werden vor allem durch die routinemäßige Bestimmung der Troponine deutlich mehr Patienten mit akutem Myokardinfarkt identifiziert.

Um die akute Versorgungssituation dieser Patienten zu untersuchen und zu verbessern, wurde das Myokardinfarktregister Brandenburg ins Leben gerufen. Zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.07.2001 wurden 2391 Patienten in 5 Katheterzentren und 13 Häusern der Grund- und Regelversorgung erfaßt. In der vorliegenden Dissertation wird mit den Daten von 1184 ST-Hebungsinfarkten (STEMI, 70%) und 509 Nicht-ST-Hebungsinfarkten (NSTEMI, 30%) gearbeitet. Zum Ausschluß führte ein länger als sieben Tage zurückliegendes Infarktgeschehen. Im Follow-up konnten mehr als 99% der Patienten verfolgt werden.

Signifikante Unterschiede (alle $p < 0,05$) der Baseline-Charakteristika zwischen STEMI und NSTEMI zeigen sich beim Alter (STEMI 65 ± 13 y vs. NSTEMI 68 ± 12 y), Frauenanteil (32% vs. 40%), Rauchern (36% vs. 25%), arterieller Hypertonie (63% vs. 70%), Diabetes (29% vs. 36%), KHK (11% vs. 18%), AMI (10% vs. 15%), ACB-OP (0,6% vs. 2,0%), Herzinsuffizienz (7% vs. 11%), Apoplex (3% vs. 7%) und pAVK (4% vs. 8%). Patienten ohne ST-Hebungen im EKG erleiden häufiger untypische Symptome eines Herzinfarktes, schwere Symptome finden sich tendenziell häufiger bei STEMI.

Bezüglich der initialen pharmakologischen Therapie werden STEMI-Patienten signifikant häufiger ASS (96% vs. 93%), Heparin (82% vs. 75%) und Statine (23% vs. 16%) verabreicht, NSTEMI erhalten häufiger LMW-Heparine (25% vs. 32%).

Ein Herzkatheter innerhalb von 48h findet häufiger bei Infarkten mit ST-Hebung Anwendung: Koronarangiographie 66% zu 62% (nicht signifikant, n.s.), PTCA 52% zu 44%, Stent 46% zu 37% (beide signifikant). ACB-Operationen werden öfter für NSTEMI anberaumt (4% vs. 8%, signifikant). NSTEMI-Patienten verbleiben in den ersten 24h signifikant häufiger ohne akute invasive Therapie (Lyse oder Herzkatheter) (14,9% vs. 27,1%). Eine rekanalisierende Therapie innerhalb der ersten 24h (Lyse und / oder PCI) erhielten 711 (60,1%) der STEMI bzw. 229 (45,0%) der NSTEMI, was sich als statistisch signifikant erweist ($p < 0,05$). Nach Ablauf von 24h erhielten nochmals 297 STEMI (25,1%) und 142 NSTEMI (27,9%) eine PCI mit oder ohne Lyse, was nicht statistisch signifikant different ist.

Nach 7 Tagen bzw. einem Monat sind signifikant mehr Patienten mit einem STEMI verstorben (7,5% vs. 4,4% bzw. 10,9 vs. 7,7%). Nach einem Jahr ist der Unterschied statistisch nicht mehr signifikant (17,4 vs. 14,2%).

Die prähospitalen Verzögerung (Prähospitalzeit) beträgt bei STEMI im Median 2,92h respektive 3,00h bei NSTEMI sowie bei Frauen mehr als bei Männern (n.s.). Der mediane Zeitverlust (pain-to-balloon) liegt bei 7,50h vs. 14,28h, die Interventionszeit (door-to-balloon) beträgt 2,18h zu 7,13h (beide $p < 0,05$). Es werden jeweils nur Patienten innerhalb einer 48h-Grenze berücksichtigt. Per logistischer Regression kann in der Folge gezeigt werden, daß unabhängige Gründe gegen eine Entscheidung zum Linksherzkatheter das Alter (Odds ratio von 1,05 [95%-Konfidenzintervall 1,04-1,06] pro Jahr) und Herzinsuffizienz (OR 2,29 [1,36-3,85]) darstellen. Ein Z.n. Bypass-OP (OR 0,08 [0,01-0,65]) und PCI (OR 0,31 [0,13-0,74]) in der Anamnese sowie die Freiheit von kardialen Vorerkrankungen (OR 0,23 [0,16-0,35]) begünstigen sie hingegen. Die Art des Infarktes wirkt sich dabei nicht signifikant aus. Laut Kaplan-Meier-Analyse ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil nach einem Jahr durch eine zeitnah durchgeführte Angiographie und Interventionen. In den Regressionsanalysen kann das allerdings nur durch die Cox-Regression signifikant bestätigt werden (Hazard ratio 1,43 [1,06-1,94] wenn keine PCI). Negativ auf die Mortalität wirken sich ferner das Alter (HR 1,06 [1,05-1,08] pro Jahr), Vorliegen eines STEMI (HR 2,09 [1,49-2,92]), Herzinsuffizienz (HR 1,72 [1,15-2,56]), COPD (HR 1,91 [1,17-3,13]) und pAVK (HR 1,98 [1,24-3,16]) aus. Bei Vorliegen von Hyperlipidämie (HR 0,69 [0,52-0,92]) oder Nikotinabusus (HR 0,62 [0,41-0,94]) sinkt sie dagegen erstaunlicherweise. In der Subgruppenanalyse für NSTEMI stellen sich analoge Faktoren dar. Den oben genannten Daten kann eine ähnliche Verteilung der Basischarakteristika wie in anderen großen Registern entnommen werden. Sowohl Akutmedikation, Zeitverläufe als auch die Rate invasiven Vorgehens liegen in einem national und international vergleichbaren Rahmen.

Die an anderer Stelle aufgestellte These einer durch gravierendere Vorerkrankungen bei NSTEMI erhöhten Mortalität im Vergleich zu STEMI bestätigt sich anhand des Myokardinfarktregisters Brandenburg nicht. Eine Intensivierung und Optimierung der verschiedenen Therapieansätze – hierbei insbesondere der Pharmakaapplikation, der prästationären Lyse und der PCI-Rate sowie eine Reduzierung des prä- und intrahospitalen Zeitverlustes – erscheint möglich und sinnvoll. Dennoch sind weitere Untersuchungen zu einzelnen Subgruppen in den unterschiedlichen Kollektiven bei Einbeziehung regionaler Besonderheiten unerlässlich.

6 Literaturverzeichnis

1. Al-Mallah, M, Dajani, K, Hudson, M, et al. Long-term outcomes based on time-to-angioplasty in patients admitted with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Invasive Cardiol*, 2005. 17(5): p. 251-5.
2. Allen, LA, O'Donnell, CJ, Giugliano, RP, Camargo, CA, Jr. and Lloyd-Jones, DM. Care concordant with guidelines predicts decreased long-term mortality in patients with unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2004. 93(10): p. 1218-22.
3. Alpert, JS, Thygesen, K, Antman, E and Bassand, JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(3): p. 959-69.
4. Amit, G, Gilutz, H, Cafri, C, Wolak, A, Ilia, R and Zahger, D. What have the new definition of acute myocardial infarction and the introduction of troponin measurement done to the coronary care unit? Impacts on admission rate, length of stay, case mix and mortality. *Cardiology*, 2004. 102(3): p. 171-6.
5. Antiplatelet-Trialists'-Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. Bmj*, 1994. 308(6921): p. 81-106.
6. Antman, EM, Anbe, DT, Armstrong, PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(3): p. E1-E211.

7. Arntz H.-R., TU, Schuster H. P., Sauer G., Meyer J. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes in der Prä-Hospitalphase. *Z Kardiol*, 2000. 89: p. 364-72.
8. Aune, E, Hjelmessaeth, J, Fox, KA, Endresen, K and Otterstad, JE. High mortality rates in conservatively managed patients with acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J*, 2006. 40(3): p. 137-44.
9. Avezum, A, Makdisse, M, Spencer, F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*, 2005. 149(1): p. 67-73.
10. Bavry, AA, Kumbhani, DJ, Quiroz, R, Ramchandani, SR, Kenchaiah, S and Antman, EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol*, 2004. 93(7): p. 830-5.
11. Bertrand, ME, Simoons, ML, Fox, KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2002. 23(23): p. 1809-40.
12. Bhatt, DL, Roe, MT, Peterson, ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Jama*, 2004. 292(17): p. 2096-104.
13. Boersma, E, Harrington, RA, Moliterno, DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*, 2002. 359(9302): p. 189-98.
14. Boersma, E, Maas, AC, Deckers, JW and Simoons, ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*, 1996. 348(9030): p. 771-5.

15. Boersma, E, Pieper, KS, Steyerberg, EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*, 2000. 101(22): p. 2557-67.
16. Bonnefoy, E, Lapostolle, F, Leizorovicz, A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*, 2002. 360(9336): p. 825-9.
17. Braunwald, E, Antman, EM, Beasley, JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*, 2002. 106(14): p. 1893-900.
18. Breckwoldt, J, Arntz, H R. Das Notarztsystem in Berlin. *Notfall & Rettungsmedizin*, 2002. 5: p. 454–60.
19. Brieger, D, Eagle, KA, Goodman, SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*, 2004. 126(2): p. 461-9.
20. Bruckenberg, E, Herzbericht 2000 mit Transplantationschirurgie. 13. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG). 2001, Niedersächsisches Ministerium für Frauen, Arbeit und Soziales: Hannover.
21. Bruckenberg, E, Herzbericht 2001 mit Transplantationschirurgie. 14. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG). 2002, Niedersächsisches Ministerium für Frauen, Arbeit und Soziales: Hannover.

22. Bruckenberger, E, Herzbericht 2002 mit Transplantationschirurgie. 15. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG). 2003, Niedersächsisches Ministerium für Frauen, Arbeit und Soziales: Hannover.
23. Brunner, E, Vorderwülbecke U. Rote Liste. 2007.
24. Buchholz, L, Nüssel, E, Morgenstern, W, Scheidt, R and Reinhardt, F. Überlebenszeit nach Herzinfarkt. *Inn Med*, 1982. 9: p. 134-38.
25. Bueno, H, Bardaji, A, Fernandez-Ortiz, A, Marrugat, J, Marti, H and Heras, M. [Management of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripcion del Estado de los Sindromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpanol) study]. *Rev Esp Cardiol*, 2005. 58(3): p. 244-52.
26. Bundesamt, S. Diagnosedaten der Krankenhäuser. www.gbe-bund.de, 2000-2002. Fachserie 12 (Reihe 6.2.1).
27. Cannon, CP, Weintraub, WS, Demopoulos, LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 2001. 344(25): p. 1879-87.
28. Cantor, WJ, Goodman, SG, Cannon, CP, et al. Early cardiac catheterization is associated with lower mortality only among high-risk patients with ST- and non-ST-elevation acute coronary syndromes: observations from the OPUS-TIMI 16 trial. *Am Heart J*, 2005. 149(2): p. 275-83.
29. Carruthers, KF, Dabbous, OH, Flather, MD, et al. Contemporary management of acute coronary syndromes: does the practice match the evidence? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*, 2005. 91(3): p. 290-8.

30. Chang, WC, Midodzi, WK, Westerhout, CM, et al. Are international differences in the outcomes of acute coronary syndromes apparent or real? A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*, 2005. 59(5): p. 427-33.
31. Cho, L, Bhatt, DL, Marso, SP, et al. An invasive strategy is associated with decreased mortality in patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: GUSTO IIb trial. *Am J Med*, 2003. 114(2): p. 106-11.
32. Choudhry, NK, Singh, JM, Barolet, A, Tomlinson, GA and Detsky, AS. How should patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction be managed? A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*, 2005. 118(5): p. 465-74.
33. Collinson, J, Flather, MD, Fox, KA, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J*, 2000. 21(17): p. 1450-7.
34. Das, R, Dorsch, MF, Lawrance, RA, et al. External validation, extension and recalibration of Braunwald's simple risk index in a community-based cohort of patients with both STEMI and NSTEMI. *Int J Cardiol*, 2005.
35. DeWood, MA, Stifter, WF, Simpson, CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1986. 315(7): p. 417-23.
36. Di Chiara, A, Chiarella, F, Savonitto, S, et al. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J*, 2003. 24(18): p. 1616-29.
37. Fox, KA, Anderson, FA, Jr., Dabbous, OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*, 2007. 93(2): p. 177-82.

38. Fox, KA, Cokkinos, DV, Deckers, J, Keil, U, Maggioni, A and Steg, G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J*, 2000. 21(17): p. 1440-9.
39. Fox, KA, Goodman, SG, Klein, W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 2002. 23(15): p. 1177-89.
40. Fox, KA, Poole-Wilson, P, Clayton, TC, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*, 2005. 366(9489): p. 914-20.
41. Fox, KA, Poole-Wilson, PA, Henderson, RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*, 2002. 360(9335): p. 743-51.
42. Fox, KA, Steg, PG, Eagle, KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *Jama*, 2007. 297(17): p. 1892-900.
43. FRISC II, I. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators*. *Lancet*, 1999. 354(9180): p. 708-15.
44. Gerhardt, W, Katus, H, Ravkilde, J, et al. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatin kinase isoenzyme MB. *Clin Chem*, 1991. 37(8): p. 1405-11.
45. Giannitsis, E, Müller-Bardorff, M., Katus, H. Der akute Herzinfarkt - Neue Definition und diagnostische Strategien. *Internist*, 2001. 42: p. 641-8.
46. Gibson, CM, de Lemos, JA and Antman, EM. Time is muscle in primary PCI: the strength of the evidence grows. *Eur Heart J*, 2004. 25(12): p. 1001-2.

47. Gitt, AK and Senges, J. The patient with acute myocardial infarction who does not receive reperfusion treatment. *Heart*, 2001. 86(3): p. 243-5.
48. Gorenai, V, Siebert, U., Perleth, M. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität und gesundheitsökonomische Bewertung. Sankt Augustin:Asgard, 2003.
49. Granger, CB, Goldberg, RJ, Dabbous, O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*, 2003. 163(19): p. 2345-53.
50. Hamm C.W. (federführend), Arntz H.-R., BC, Giannitsis E., Katus H., LB, Nordt Th., and Neumann F. J., TU, Zahn R. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol*, 2004. 93(1): p. 72-90.
51. Hamm C.W. (federführend), Arntz H.-R., BC, Giannitsis E., Katus H., LB, Nordt Th., and Neumann F. J., TU, Zahn R. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol*, 2004. 93(4): p. 324-91.
52. Hanania, G, Cambou, JP, Gueret, P, et al. Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart*, 2004. 90(12): p. 1404-10.
53. Hasdai, D, Behar, S, Wallentin, L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*, 2002. 23(15): p. 1190-201.
54. Hausmann, D and Drexler, H. [The acute coronary syndrome]. *Internist (Berl)*, 1998. 39(2): p. 133-41.

55. Hebert, PR, Gaziano, JM, Chan, KS and Hennekens, CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *Jama*, 1997. 278(4): p. 313-21.
56. Held, PH and Yusuf, S. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1993. 14 Suppl F: p. 18-25.
57. Herman, B, Greiser, E and Pohlabein, H. A sex difference in short-term survival after initial acute myocardial infarction. The MONICA-Bremen Acute Myocardial Infarction Register, 1985-1990. *Eur Heart J*, 1997. 18(6): p. 963-70.
58. Isis-2-investigators. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, 1988. 2(8607): p. 349-60.
59. Jaffe, AS, Ravkilde, J, Roberts, R and al., e. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*, 2000. 102: p. 1216-20.
60. Labinaz, M, Mathias, J, Pieper, K, et al. Outcomes of patients with acute coronary syndromes and prior percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of three randomized clinical trials. *Eur Heart J*, 2005. 26(2): p. 128-36.
61. Lagerqvist, B, Husted, S, Kontny, F, Stahle, E, Swahn, E and Wallentin, L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*, 2006. 368(9540): p. 998-1004.
62. Lee, PY, Alexander, KP, Hammill, BG, Pasquali, SK and Peterson, ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *Jama*, 2001. 286(6): p. 708-13.
63. Leon, MB, Baim, DS, Popma, JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *Stent*

- Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998. 339(23): p. 1665-71.
64. Lowel, H, Meisinger, C, Heier, M and Hormann, A. The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen*, 2005. 67 Suppl 1: p. S31-7.
 65. Mehta, SR, Cannon, CP, Fox, KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Jama*, 2005. 293(23): p. 2908-17.
 66. Merlini, PA, Bauer, KA, Oltrona, L, et al. Thrombin generation and activity during thrombolysis and concomitant heparin therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 25(1): p. 203-9.
 67. Montalescot, G, Dallongeville, J, Van Belle, E, et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J*, 2007. 28(12): p. 1409-17.
 68. Ohman, EM, Armstrong, PW, Christenson, RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*, 1996. 335(18): p. 1333-41.
 69. Ohman, EM, Roe, MT, Smith, SC, Jr., et al. Care of non-ST-segment elevation patients: insights from the CRUSADE national quality improvement initiative. *Am Heart J*, 2004. 148(5 Suppl): p. S34-9.
 70. Pell, JP, Simpson, E, Rodger, JC, et al. Impact of changing diagnostic criteria on incidence, management, and outcome of acute myocardial infarction: retrospective cohort study. *Bmj*, 2003. 326(7381): p. 134-5.
 71. Ridker, PM, Rifai, N, Clearfield, M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001. 344(26): p. 1959-65.

72. Rosengren, A, Wallentin, L, Simoons, M, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*, 2006. 27(7): p. 789-95.
73. Savonitto, S, Ardissino, D, Granger, CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama*, 1999. 281(8): p. 707-13.
74. Savonitto, S, Cohen, MG, Politi, A, et al. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2005.
75. Schettler, G and Hild, R. Coronary sclerosis and myocardial infarct in the West German Federal Republic 1945-1965. *Pathol Microbiol (Basel)*, 1967. 30(5): p. 766-76.
76. Schiele, F, Meneveau, N, Seronde, MF, et al. Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Eur Heart J*, 2005. 26(9): p. 873-80.
77. Schomig, A, Neumann, FJ, Kastrati, A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 1996. 334(17): p. 1084-9.
78. Schuler, J, Maier, B, Behrens, S and Thimme, W. Present treatment of acute myocardial infarction in patients over 75 years--data from the Berlin Myocardial Infarction Registry (BHIR). *Clin Res Cardiol*, 2006. 95(7): p. 360-7.
79. Stangl, V, Baumann, G and Stangl, K. Cardiovascular risk factors in women. *Dtsch Med Wochenschr*, 2003. 128(31-32): p. 1659-64.
80. Steg, PG, Bonnefoy, E, Chabaud, S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*, 2003. 108(23): p. 2851-6.

81. Steg, PG, Goldberg, RJ, Gore, JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*, 2002. 90(4): p. 358-63.
82. Stenestrand, U and Wallentin, L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *Jama*, 2001. 285(4): p. 430-6.
83. Sugiura, T, Nagahama, Y, Takehana, K, Takahashi, N and Iwasaka, T. Prognostic significance of precordial ST-segment changes in acute inferior wall myocardial infarction. *Chest*, 1997. 111(4): p. 1039-44.
84. Swahn, E, Rosengren, A. OASIS 5: Worse outcome with an invasive strategy among women with non ST-elevation acute coronary syndromes. 2007 ESC congress reports: Hot Lines and Clinical Trial Updates - <http://www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/2007/hl-ctu/1764-swahn-hotline2.htm>, 2007.
85. Terkelsen, CJ, Lassen, JF, Norgaard, BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.*, 2005. 26: p. 18-26.
86. The-GUSTO-IIb-investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med*, 1997. 336(23): p. 1621-8.
87. The-GUSTO-IIb-investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med*, 1996. 335(11): p. 775-82.

88. The-MIAMI-Trial-Research-Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*, 1985. 6(3): p. 199-226.
89. Theres, H, Maier, B, Matteucci Gothe, R, et al. Influence of gender on treatment and short-term mortality of patients with acute myocardial infarction in Berlin. *Z Kardiol*, 2004. 93(12): p. 954-63.
90. Theroux, P, Ouimet, H, McCans, J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*, 1988. 319(17): p. 1105-11.
91. Van de Werf, F, Ardissino, D, Betriu, A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2003. 24(1): p. 28-66.
92. Wagner, S, Schneider, S, Schiele, R, et al. Acute myocardial infarction in Germany between 1996 and 1998: therapy and intrahospital course. Results of the Myocardial Infarction Registry (MIR) in Germany. *Z Kardiol*, 1999. 88(10): p. 857-67.
93. Walter, DH, Fichtlscherer, S, Britten, MB, Auch-Schwelk, W, Schachinger, V and Zeiher, AM. Benefits of immediate initiation of statin therapy following successful coronary stent implantation in patients with stable and unstable angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2002. 89(1): p. 1-6.
94. Widimsky, P, Budesinsky, T, Vorac, D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*, 2003. 24(1): p. 94-104.
95. Wienbergen, H, Gitt, AK, Schiele, R, et al. Different treatments and outcomes of consecutive patients with non-ST-elevation myocardial infarction depending on initial electrocardiographic changes (results of the Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol*, 2004. 93(12): p. 1543-6.

96. Wiesner G., BEK. Lebenserwartung, vorzeitig verlorene Lebensjahre und vermeidbare Sterblichkeit im Ost-West-Vergleich. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -, 2004. 47: p. 266-78.
97. Wu, AH, Feng, YJ, Contois, JH and Pervaiz, S. Comparison of myoglobin, creatine kinase-MB, and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction. Ann Clin Lab Sci, 1996. 26(4): p. 291-300.
98. Yamamoto, T, Yasutake, M, Takagi, H, et al. Impact of the revised criteria for acute myocardial infarction using cardiac troponins in a Japanese population with acute coronary syndromes. Circ J, 2005. 69(7): p. 774-9.
99. Yusuf, S, Flather, M, Pogue, J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. Lancet, 1998. 352(9127): p. 507-14.
100. Yusuf, S, Lessem, J, Jha, P and Lonn, E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. J Hypertens Suppl, 1993. 11(4): p. S61-73.
101. Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J, Bosch, J, Davies, R and Dagenais, G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med, 2000. 342(3): p. 145-53.
102. Yusuf, S, Zhao, F, Mehta, SR, Chrolavicius, S, Tognoni, G and Fox, KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med, 2001. 345(7): p. 494-502.

7 Lebenslauf

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

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Michael Oeff danke herzlich ich für die Themenstellung, die damit verbundene Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit, die konstruktive Diskussion und für seine exzellenten Anregungen.

Mein Dank gilt besonders auch meiner Betreuerin Dr. med. Antje Gößwald, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, ausnehmend auch nach ihrem Fortgang aus der Klinik. Ihrer Hilfe und zielführender Kritik konnte ich mir immer gewiß sein.

Schließlich möchte ich meinen Eltern, Dr. med. Almut Meyer-Brand und Dr. med. Rüdiger Brand, für Geduld und vor allem beispiellose Unterstützung danken.

Erklärung

„Ich, Till Brand, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Mortalität von Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkten im Vergleich zu ST-Hebungs-Myokardinfarkten anhand des Myokardinfarktregisters Brandenburg“ selbst verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

06.11.2008

Till Brand