

Aus dem Helmholtz Zentrum München  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)  
Unabhängige Forschungsgruppe Klinische Epidemiologie

Klinik / Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Matthias H. Tschöp

***Untersuchung der soziodemografischen und klinischen  
Charakteristika sowie des Einflusses der hsCRP-Werte auf die  
Kurz- und Langzeitmortalität  
bei Patienten mit akutem Herzinfarkt***

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anika Schwanke

aus

Prenzlau

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christine Meisinger

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Mathias Orban  
PD Dr. med. Lisa Gross  
PD Dr. med. Kostantin Stark

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Jakob Linseisen

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
1.1 Entdeckung, molekulargenetischer Aufbau und physiologische Funktion des C-reaktiven Proteins (CRP)	5
1.2 Chronische Low-Grade-Inflammation und kardiovaskuläres Risiko	5
1.3 CRP und Herzinfarkttrisiko	6
1.4 CRP und Risikobestimmung für koronare Herzerkrankung	8
1.5 CPR und Prognose bei Herzinfarktpatienten	8
2. Fragestellung/Hypothese	10
3. Methoden	10
3.1 Studienpopulation	11
3.2 Datenerhebung	11
3.3 Variablenselektion	12
3.4 Statistische Analysen	13
4. Ergebnisse	14
4.1 Charakteristika der Studienpopulation	14
4.1.1 Soziodemografische und klinische Charakteristika der Patienten im Alter von 25-74 Jahren	14
4.1.1.1 Soziodemografische Charakteristika	14
4.1.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	15
4.1.1.3 Klinische Parameter	15
4.1.1.4 Laborparameter	16
4.1.1.5 Therapie	16
4.1.1.6 Medikation während des Klinikaufenthaltes	17
4.1.1.7 Auftreten eines Herzstillstandes	17
4.1.2 Soziodemografische und klinische Charakteristika der Patienten im Alter von 75-84 Jahren	20
4.1.2.1 Soziodemografische Merkmale	20
4.1.2.2 Risikofaktoren	20
4.1.2.3 Klinische Parameter	21
4.1.2.4 Laborparameter	21
4.1.2.5 Therapie	22
4.1.2.6 Medikation während des Klinikaufenthaltes	22
4.1.2.7 Auftreten eines Herzstillstandes	22
4.1.3 Vergleich der 25-74-jährigen und >74-jährigen Herzinfarktpatienten bezüglich der soziodemografischen und klinischen Charakteristika	25
4.1.3.1 Soziodemografische Merkmale	25
4.1.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	26
4.1.3.3 Klinische Parameter	26
4.1.3.4 Laborparameter	27

4.1.3.5 Therapie	28
4.1.3.6 Medikation während des Klinikaufenthaltes	28
4.1.3.7 Auftreten eines Herzstillstandes	29
4.2 Assoziation zwischen Peak-hsCRP und Aufnahme-hsCRP und Kurzzeitmortalität (28-Tage-Letalität)	29
4.3 ROC-Analysen für Aufnahme-hsCRP- und Peak-hsCRP-Werte bezüglich der 28-Tage-Letalität für die 25-74-Jährigen	30
4.4 Zusammenhang zwischen Aufnahme-hsCRP und Peak-hsCRP und der Langzeitmortalität bei 25-74-jährigen Herzinfarktpatienten	32
5. Diskussion	33
5.2 Vergleich der Ergebnisse mit aktuellen Studien zum Thema	34
5.2.1 Diskussion der Charakteristika	34
5.2.1.1 Soziodemografische Merkmale	34
5.2.1.1.1 Alter	34
5.2.1.1.2 Alleinlebend	35
5.2.1.1.3 Nationalität	35
5.2.1.2 Kardiovaskuläres Risiko	36
5.2.1.2.1 Rauchen	36
5.2.1.2.2 BZ-Erhöhung bei Aufnahme/Diabetes mellitus Typ 2	36
5.2.1.2.3 Arterielle Hypertonie	37
5.2.1.2.4 Diastolische und systolische Blutdruckwerte	38
5.2.1.2.5 Hyperlipidämie	38
5.2.1.3 Infarktklassifikation	39
5.2.1.4 Peak-hsCRP und Aufnahme-hsCRP	39
5.2.1.5 Therapie in der Klinik	40
5.2.1.6 Medikamente während des Klinikaufenthaltes	40
5.2.1.7 Auftreten eines Herzstillstandes	42
5.2.2 Diskussion der Assoziation zwischen hsCRP-Werten und der Kurzzeitmortalität	43
5.2.3 Diskussion der Assoziation zwischen den hsCRP-Werten und der Langzeitmortalität	45
5.3 Stärken und Schwächen der Arbeit	47
6. Zusammenfassung	49
7. Schlussfolgerung	52
8. Anhang	53
8.1 Abkürzungsverzeichnis	53
8.2 Literaturverzeichnis	54
8.2 Abbildungsverzeichnis	63
8.3 Tabellenverzeichnis	63
8.4 Danksagung	64
8.5 Affidavit	65

# 1. Einleitung

## 1.1 Entdeckung, molekulargenetischer Aufbau und physiologische Funktion des C-reaktiven Proteins (CRP)

Das C-reaktive Protein wurde 1930 als erstes Akute-Phase-Protein beschrieben und als sensitiver Marker für Gewebeschädigung und Entzündung in Seren von Patienten mit akuter Lobärpneumonie entdeckt. In dieser Versuchsreihe zeigte sich die Fähigkeit des C-reaktiven Proteins Präzipitate mit somatischen C-Polysacchariden auf der Oberfläche des Erregers *Streptococcus Pneumoniae* zu bilden.(1) Molekulargenetisch ist das CRP wie folgt aufgebaut. Es gehört zur Pentraxinfamilie und ist somit aus 5 gleichen Protomeren zusammengesetzt, die nicht covalent verbunden sind. Es bindet seine Liganden calciumabhängig durch Interaktion mit Phosphorylcholinen, die hydrophile polare Kopfgruppe einiger Phospholipide. Diese Phospholipide befinden sich beispielsweise an Oberflächen modifizierter Plasmalipoproteine, beschädigter Zellmembranen und apoptotischer Zellen aber auch Bakterien-, Parasiten- und Pilzoberflächen. Bei Bindung dieser Oberflächen wird über C1q die klassische Komplementkaskade und letztendlich der Membranangriffskomplex (MAC) aktiviert, der zur Porenbildung und Lyse von Fremdmembranen führt.(2) (3) Die CRP Produktion als Teil der Akute-Phase-Reaktion ist eine physiologische, unspezifische biochemische Antwort auf Gewebeschäden, Infektionen, Entzündungen und maligne Erkrankungen. Ein erhöhtes CRP kann somit viele verschiedene Ursachen haben.

## 1.2 Chronische Low-Grade-Inflammation und kardiovaskuläres Risiko

Geringgradige persistierende chronische inflammatorische Prozesse bewirken besonders häufig geringe CRP Anstiege. Zum einen können bakterielle sowie virale Infektionen mit *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* und dem Cytomegalievirus (CMV) ursächlich für ein erhöhtes hsCRP sein.(4, 5) (6) Zum anderen ist der hochsensitive (hs)CRP-Wert auch bei metabolischen Störungen, wie beispielsweise dem Metabolischen Syndrom, Diabetes mellitus oder Rauchen erhöht.(7) Inflammation und Hyperkoagulopathie sind prädisponierende Faktoren für arterielle Thrombosen und

die Entstehung eines Metabolischen Syndroms.(8-12) Durch verschiedene Noxen wie langjähriger Bluthochdruck, Rauchen, Hyperlipidämie und Hyperhomocysteinämie kommt es zum Endothelzellschaden und somit zur Unfähigkeit des Endothels NO oder Prostacyclin zu bilden, welche die Vasodilatation der Gefäße initiieren bzw. die Thrombozythenaggregation verhindern. Monozyten und T-Lymphozyten binden an das Endothel und wandern später nach subendothelial aus. Monozyten differenzieren durch Makrophagenkolonien stimulierende Faktoren zu Makrophagen, die Fette von Lipoproteinen (LDL) über Scavengerrezeptoren aufnehmen(9, 13, 14). Somit bilden sich Schaumzellen und letztendlich fibröse Kappen. Fettbeladene Makrophagen sind mit dem Tissue Faktor angereichert, der bei Kontakt mit zirkulierendem Blut zu einer Thrombusbildung führt. Dies resultiert dann in einem Akutem Koronarsyndrom.(9) Mehrere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen chronischen Infektionen mit Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, dem Cytomegalovirus und der Entwicklung einer Arteriosklerose bzw. einer Koronare Herzkrankheit (KHK).(15-18) Einige berichten einen möglichen Zusammenhang von positiven Helicobacter pylori Antikörpertitern und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer KHK durch eine Erniedrigung der HDL Konzentration im Serum.(19, 20) Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigten in einer klinischen Studie eine höhere C. pneumoniae Infektionsrate.(21) Zwei weitere Studien belegen das Vorhandensein von C. pneumoniae Antikörpern in arteriosklerotischen Gefäßen mit inflammatorischer Komponente und der Assoziation mit dem Auftreten von Arteriosklerose.(22, 23) Es ist aber nicht klar, ob die Infektion hier Auslöser oder Folge der KHK ist.

### **1.3 CRP und Herzinfarkttrisiko**

Der CRP-Wert ist ein gutes Instrument für die Differentialdiagnose Angina Pectoris bei Verdacht auf Herzinfarkt.(24) Patienten mit Brustschmerz ohne ursächlichen Myokardinfarkt weisen oft erhöhte CRP Konzentrationen auf, jedoch keine Erhöhung der CK-MB.(25) Der Grund dafür liegt darin, dass CK-MB zusammen mit weiteren Markern wie kardiales Troponin I, Myohämoglobin und NT-proBNP ein spezifischer Marker für Nekrose, Ischämie und Myokardschaden ist.(26, 27) Es muss differentialdiagnostisch aber immer auch an andere Ursachen, wie Infektionen oder Thrombosen gedacht werden. Eine alleinige CRP-Erhöhung ohne CK-MB Anstieg

wiesen laut einer Studie Patienten mit Lungenarterienembolie, Pneumothorax, multiplen Infektionen oder thrombotischen Komplikationen auf. (25, 28) Bei Patienten mit Angina pectoris oder nach Myokardinfarkten zeigten sich erhöhte CRP-Konzentrationen. Es wurden aber keine relevanten CRP-Erhöhungen bei Patienten nach Koronarangiographie oder spontan aufgetretener sowie belastungsinduzierter Angina Pectoris gefunden.(25) Es zeigen sich Unterschiede in der Höhe der hochsensitiven C-reaktiven Protein-Werte (hsCRP-Werte) abhängig von den zugrunde liegenden Erkrankungen.(29) Daher kann das CRP nicht als alleiniges diagnostisches Instrument genutzt werden. Der klinische Zustand des Patienten und weitere diagnostische Parameter müssen immer in den Kontext mit einbezogen werden. Der mediane hsCRP-Spiegel bei jungen, gesunden Erwachsenen beträgt 0,8 mg/l. Dieser Wert kann bis zu 10000-fach ansteigen, wenn immunstimulatorische Reize hinzukommen. Das Plasma-CRP wird hierbei unter transkriptionaler Kontrolle des Cytokins IL-6 von aktivierten Hepatozyten produziert. Serumkonzentrationen steigen über 5 mg/l in ca. 6 Stunden und erreichen ihre Spitzenkonzentration in ca. 48 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt immer konstant 19 Stunden. Bei anhaltendem Stimulus sinkt die Serumkonzentration sofort rapide ab.(30)

Das CRP ist neben anderen positiven Akutphaseproteinen wie Fibrinogen und Serumamyloid A ein etablierter Marker zur Erkennung kardiovaskulärer Risikopatienten. In den 1990er Jahren kam es zur Einführung eines neuen Immunoassays für CRP mit sehr hoher Sensitivität, welches zeigte, dass zuvor als noch normal betrachtete CRP-Spiegel Anstiege einen starken Vorhersagewert für zukünftige koronare Ereignisse haben.(30) Es können durch diese verbesserten Assays klinisch noch nicht erkennbare inflammatorische Prozesse nachgewiesen werden, welche vaskuläre Entzündungen anzeigen. Durch das Erkennen dieser frühen entzündlichen Prozesse ist es möglich gesunde Risikopatienten für koronare Ereignisse frühzeitig zu entdecken.(31, 32)

Der CRP-Peak zeigt sich später als der CKMB-Peak. Etwa 50,5 +/- 23,3h nach Auftreten der Schmerzen bei einem Herzinfarkt ist der laborchemische CRP-Peak feststellbar. Der CKMB-Peak ist jedoch schon 14,8 +/- 8,6h nach dem Schmerzeintritt sichtbar. Die Messung von CRP ist dementsprechend besonders nützlich in Fällen, bei denen die Diagnose Herzinfarkt erst spät vermutet wird und der CK-MB somit schon wieder normal ist.(25)

Signifikant erhöhte CRP-Spiegel wurden in einer prospektiven Studie von Bradford C. bei 90% der Patienten einer kardiologischen Intensivstation mit instabiler Angina Pectoris, 20% der Patienten ohne ischämische Erkrankungen und bei 13% der Patienten mit stabiler Angina Pectoris gefunden. In dieser Patientengruppe zeigten insbesondere Patienten mit ST-Streckenveränderungen höhere hsCRP-Werte als Patienten ohne EKG-Auffälligkeiten. Erhöhte hsCRP-Werte lassen vermuten, dass eine inflammatorische Komponente bei instabiler Angina zu Vasospasmus und Thrombose führen könnte.(33)

## **1.4 CRP und Risikobestimmung für koronare Herzerkrankung**

Die durchschnittlichen hsCRP-Spiegel und deren relative Risikokategorien für koronare Herzerkrankungen sind durch die American Heart Association (AHA) wie folgt definiert. Ein niedriges Risiko besteht bei einem Wert von  $<1$  mg/l, ein durchschnittliches Risiko ist anzunehmen bei 1,0-3,0 mg/l und ein hohes Risiko besteht bei einem Wert  $>3,0$  mg/l. Konstant unerklärbar erhöhte hsCRP-Spiegel  $>10$  mg/l, haben meist keine kardiovaskuläre Ursache.(29) Laut den European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice von 2012 gelten folgende Empfehlungen zum Umgang mit inflammatorischen Biomarkern bezüglich des hochsensitiven CRP. Nach der Empfehlungsklasse IIb und Evidenzklasse B kann man das hsCRP als Teil der Risikoevaluation bei Patienten mit ungewöhnlichen oder moderatem kardiovaskulären Risikoprofil messen. Es ist mit einer Empfehlungsklasse von III und der angegebenen Evidenzklasse B nicht empfohlen bei asymptomatischen Niedrig-Risikopatienten und Hoch-Risikopatienten das hsCRP zu messen, um das 10-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu bestimmen.(34)

## **1.5 CPR und Prognose bei Herzinfarktpatienten**

Erhöhte hsCRP-Werte sind auch mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämischem Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom oder Herzversagen verbunden. Initiale hsCRP-Anstiege über 5.5 mg/l bei Patienten in der Notaufnahme mit kardiovaskulären Erkrankungen sind



beispielsweise laut R. Yoshinga signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.(35) Eine weitere retrospektive Kohortenstudie von M. Nikfardjam et al. zeigte ebenfalls eine Assoziation zwischen erhöhtem Aufnahme-hsCRP-Wert und steigender Mortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Die Mortalität nimmt mit Anstieg des hsCRP-Spiegels zu. Auch das relative Risiko zu versterben steigt um mehr als das Doppelte an, wenn das CRP einen Wert über 5 mg/dl annimmt.(36) C. Stumpf et al. demonstrierten in ihrer Studie, dass ein hoher Peak-hsCRP-Spiegel Herzversagen bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkten (STEMI) vorhersagen kann. (37) In einer prospektiven Studie mit 81 Herzinfarktpatienten untersuchten die Autoren den hsCRP-Spiegel bei Aufnahme und nach 6, 12, 24, 30, 48, 72 und 96 Stunden. Der Peak-hsCRP-Wert wurde nach ca. 48h erreicht. Patienten mit STEMI und Zeichen von Herzversagen zeigten höhere Peak-hsCRP-Werte. Ebenso wurde die 1-Jahresmortalität und die Mortalität aufgrund von Herzversagen untersucht. Diese waren beide signifikant höher bei Patienten mit einem Peak-hsCRP >47 mg/l als bei Patienten mit einem Peak-CRP unter diesem Level ( $p < 0,0001$ ). (37)

Die prospektive Fall-Kontrollstudie MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) untersuchte den Zusammenhang zwischen dem CRP und einer KHK bei gesunden Studienteilnehmern, die durch multiple Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse zur Hochrisikogruppe gehörten. 17 Jahre lang wurden die Probanden hinsichtlich der Endpunkte Tod durch KHK bzw. 6-7 Jahre hinsichtlich des Auftretens von Myokardinfarkten und der Mortalität der KHK nachverfolgt. Eine statistisch signifikante Assoziation zeigte sich zwischen den Quartilen des CRP und der Mortalität der KHK für die Gesamtgruppe. 2/3 der KHK Fälle fanden sich in den oberen 2 Quartilen des CRP. Die geringsten Fallzahlen waren in der ersten Quartile zu finden. Bei der alleinigen Betrachtung von Rauchern war diese Tendenz noch stärker ausgeprägt. 15% der KHK Fälle fanden sich in der ersten Quartile und 33% in der 4. Quartile des CRP. Für Raucher war das Risiko an einer KHK zu versterben bei CRP-Messwerten in der 4. Quartile im Vergleich zu den in der ersten Quartile 4,3 mal so hoch (95 % Konfidenzintervall 1,74-10,8;  $p < 0,001$ ). Es gab jedoch keinen Zusammenhang zwischen den Quartilen des CRP und der Inzidenz von nicht tödlichen Herzinfarkten. (38)

Eine weitere Beobachtungsstudie zu Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen mit 3971 teilnehmenden Männern und Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren ohne

kardiovaskuläre Vorerkrankungen bestätigte diese Vermutung. Bei erhöhten CRP-Spiegeln (>3 mg/l) betrug die 10-Jahres-Inzidenz für ein kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt oder Tod durch Herzinfarkt) 33% bei Männern und 17% bei Frauen. Nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Ethnizität betrug das relative Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu entwickeln bei einem CRP >3 mg/l im Vergleich zu einem CRP <1 mg/l 1,82 (95% CI 1,46-2,28). Nach Adjustierung auf konventionelle Risikofaktoren wie Diabetes, Bluthochdruck, Raucherstatus, BMI, Pack-Years, Hüftumfang, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Aspirineinnahme reduzierte sich das relative Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden auf 1,45. Zusammenfassend kann man feststellen, dass erhöhte CRP-Werte bei älteren Männern und Frauen unabhängig von bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, mit einem höheren 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert zu sein scheinen.(39)

## **2. Fragestellung/Hypothese**

In der vorliegenden Untersuchung wurden die soziodemografischen und klinischen Charakteristika von 25-74-jährigen und >74-jährigen Herzinfarktpatienten analysiert und untersucht, ob Unterschiede zwischen beiden Altersgruppen bestehen. Zudem wurde analysiert, ob der Aufnahme-hsCRP-Wert und der Peak-hsCRP-Wert Prädiktoren für die Kurzzeitmortalität bei 25-74-jährigen und über 74-jährigen Herzinfarktpatienten darstellen. Es stellte sich zudem die Frage, welcher dieser beiden Marker der bessere Prädiktor in den beiden Gruppen ist und, ob Unterschiede hinsichtlich der Prädiktion dieser beiden Marker zwischen den Patientengruppen bestehen.

Als weiterführende Fragestellung interessierte, ob der Aufnahme-hsCRP- und Peak-hsCRP-Wert ebenso Prädiktoren für Langzeitmortalität bei den 25-74-jährigen Herzinfarktpatienten sind und welcher der beiden Marker hier der bessere Prädiktor ist.

## **3. Methoden**

### **3.1 Studienpopulation**

Die dieser Doktorarbeit zugrundeliegenden Daten stammen aus dem Myokardinfarktregister Augsburg. Dieses wurde 1984 im Rahmen der von der WHO für 10 Jahre (1985-1995) geplanten weltweiten Herzkreislaufstudie MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular disease) etabliert. Im Register wurden alle akuten Myokardinfarkte der 25-74-jährigen Einwohner mit Erstwohnsitz in der Stadt Augsburg, des Landkreises Augsburg und des Landkreises Aichach-Friedberg (Studienregion Augsburg), die in einem der 8 Krankenhäuser in der Studienregion behandelt wurden, erfasst. Alle im Datensatz erfassten Patienten hatten – nach MONICA-Definition – ihren Infarkt mindestens 24 Stunden in der Klinik überlebt. Die MONICA Studie wurde 1995 abgeschlossen; das Register wird jedoch seitdem im Rahmen der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) kontinuierlich weitergeführt. Im Jahr 2009 wurde zudem die Altersgrenze der erfassten Bevölkerung auf 84 Jahre erweitert.(40)

In die Analyse wurden alle im Zeitraum 2000 bis 2016 ins Register aufgenommenen Herzinfarktpatienten eingeschlossen. Der Datensatz wurde in 2 Altersgruppen unterteilt, da für die 75-84-jährigen Patienten erst Daten ab 2009 zur Verfügung standen. Es ergab sich daher für die Analysen eine jüngere Altersgruppe, die Personen von 25-74 Jahren enthält (n=10676 Patienten) und eine ältere Gruppe mit Personen im Alter von 75 Jahren und älter (n=2563 Patienten).

### **3.2 Datenerhebung**

Die Daten wurden in Form eines standardisierten Fragebogens mittels persönlichem Interview und einer Aktenausarbeitung von geschulten Krankenschwestern erhoben. Es erfolgten regelmäßige Mortalitäts-Follow-ups über die Einwohnermeldeämter. Von verstorbenen Patienten wurden die Todesbescheinigungen bei den Gesundheitsämtern angefordert. Auch wurde eine Adressaktualisierung von noch lebenden Studienteilnehmern durchgeführt. Die Untersuchungen wurden unter Beachtung der Deklaration von Helsinki nach ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung

am Menschen durchgeführt. Es erfolgte die schriftliche Zustimmung aller eingeschlossenen Herzinfarktpatienten für eine Teilnahme an der Studie. Von der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer wurde die ethische und rechtliche Unbedenklichkeit der Studie geprüft.

### **3.3 Variablenselektion**

Anhand einer Recherche der aktuellen Leitlinien und Publikationen wurden relevante Variablen für die Analysen definiert. Die Variablen wurden 7 verschiedenen Kategorien zugeordnet: soziodemografische Merkmale (Alter, Lebensumstände, Staatsangehörigkeit, Schulabschluss), Risikofaktoren (Raucherstatus, Blutzuckerwerte bei Aufnahme, Hypertonie, Hyperlipidämie) klinische Parameter (systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Infarktklassifizierung), Laborparameter (Peak-hsCRP, Aufnahme-hsCRP, Aufnahmeglukose), Therapie (rekanalisierende Verfahren, PTCA, PTCA ohne Stent, Thrombolyse, Bypassoperation), Medikamente während des Krankenhausaufenthaltes (Betablocker, ACE-Hemmer, Insulin, orale Antidiabetika, AT-II-Rezeptorantagonisten) und Auftreten eines Herzstillstandes (Herzstillstand vor Erreichen der Klinik, Herzstillstand während des stationären Aufenthaltes). Die Variable höchster Schulabschluss wurde von 9 Kategorien zu 2 Kategorien zusammengefasst und in eine neue Variable transformiert. Diese wurde in 2 Kategorien unterteilt. Zum einen in Hauptschule oder Volkshochschule und zum anderen in mittlere Reife oder höher. Erhöhte Blutzuckerwerte bei Aufnahme wurden anhand der Patientenakte erfasst. Erhöhte Blutzuckerwert wurden definiert als BZ-Werte im Bereich von 5,6-6,9 mmol/l bzw. 100-125 mg/dl Nüchternplasmaglukose.(41) Die Variable Diabetes wurde anhand von Befragungen der Patienten erhoben. Diese wurden befragt nach bekannten erhöhten Blutzuckerwerten oder bereits festgestellten Diabetes mellitus. Ab einem Nüchternplasmaglukosewert von  $\geq 126$  mg/dl bzw.  $\geq 7$  mmol/l spricht man bereits von einem Diabetes mellitus.(41) Die Kommission für Labordiagnostik der DDG und die DGKL empfehlen bei der Diagnosenstellung von Diabetes eine Messung von Glukose und des HbA1c. Ein HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol oder  $\geq 6,5\%$  gilt als pathologisch. Wenn Plasmaglukose und HbA1c-Messung pathologisch ausfallen ist die Diagnose gesichert. Sollten nur eine der beiden Größen auffällig sein, muss zusätzlich noch ein oraler Glukosetoleranztest erfolgen. Nach 8-12 Stunden Nahrungskarenz wird hier 75 g Glukose zu sich genommen. Es erfolgen venöse Blutentnahmen kurz vor

Glukoseeinnahme und 2 Stunden danach. Diabetesdefinierend sind hier Blutzuckerwerte von  $\geq 11,1$  mmol/l und  $\geq 200$  mg/dl.(41) Letztendlich entschieden wir uns in den weiteren statistischen Analysen die Variable Diabetes statt erhöhte BZ-Werte bei Aufnahme zu verwenden. Wir wählten dies Variable, da bei bereits bestehender eingeschränkter Glukosetoleranz, sowie bekanntem Diabetes anzunehmen ist, dass die Ursache der erhöhten Blutzuckerwerte bei Klinikaufnahme nicht nur einer physiologischen Stressreaktion durch Cortisolfreisetzung zuzuschreiben ist, sondern in einer zuvor bereits bestehenden inflammatorischen vaskulären Komponente begründet liegt.(42) Stresshyperglykämie kommt oft bei Patienten mit erstem Myokardinfarkt oder ST-Hebungsinfarkten und Diabetes Mellitus vor aber selten bei erst eingeschränkter Glukosetoleranz.(43) Somit wurden auch Patienten mit bereits bekannter eingeschränkter Glukosetoleranz bei der Variable Diabetes berücksichtigt, die eventuell keine erhöhten Blutzuckerwerte bei Aufnahme vorwiesen. Akute Myokardinfarktpatienten mit Stresshyperglykämie bei Aufnahme haben laut einer Studie unabhängig vom Vorhandensein von Diabetes ein erhöhtes Risiko für 180 Tage Mortalität. Das höchste Mortalitätsrisiko haben vermutlich die Patienten mit Hyperglykämie ohne diagnostizierten Diabetes.(44)

### **3.4 Statistische Analysen**

Für normalverteilte stetige Variablen wurde ein zweiseitiger t-Test zur Testung auf Unterschiede durchgeführt. Die Varianzheterogenität wurde beim t-Test angenommen. Für nicht normalverteilte Variablen wurden die Mediane sowie Interquartile bestimmt und mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Der  $\chi^2$ -Test oder exakte Test nach Fischer kam bei allen kategorialen Variablen zur Anwendung. Es wurden die zugehörigen absoluten sowie relativen Häufigkeiten berechnet.

Die Peak-hsCRP-Werte sowie die Aufnahme-hsCRP-Werte wurden - zusätzlich zur Verwendung als kontinuierliche Variablen - jeweils in 3 Kategorien eingeteilt: hsCRP  $\leq 3$  mg/dl,  $3$  mg/dl  $<$  hsCRP  $\leq 10$  mg/dl, hsCRP  $> 10$  mg/dl. Die Variable Rauchen wurde kategorisiert nach Raucher, Exraucher, Nieraucher. Darüber hinaus wurde hinsichtlich der Gruppengröße und der damit verbundenen statistischen Power eine 4. Kategorie „fehlende Werte“ hinzugefügt. In einer ersten deskriptiven Analyse wurden die soziodemografischen und klinischen Charakteristika der Studienteilnehmer in Form von

Medianen (Interquartilsrange) für kontinuierliche Variablen bzw. in Form von Prozentangaben für kategorisierte Variablen dargestellt.

Schließlich wurden logistische Regressionsanalysen in den beiden Altersgruppen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen den Aufnahme-hsCRP- und Peak-hsCRP-Werten und der Kurzzeitmortalität zu untersuchen. Diese Modelle wurden auf Interaktionen mit Alter, Geschlecht und Raucherstatus geprüft. Die Linearitätsannahme des stetigen hsCRP-Wertes und des Alters wurde getestet und bestätigt. In den multivariablen Analysen wurde auf die Variablen Gabe von ACE-Hemmer, AT-II-Rezeptorantagonisten, Betablocker und Insulin während des Klinikaufenthalts, bekannter Diabetes, Rauchen, Alter, Geschlecht, Rekanalisationstherapie, STEMI, Herzstillstand in der Klinik und Herzstillstand vor Erreichen der Klinik adjustiert. Mit dem ROC-Modell wurde die Sensitivität und Spezifität von Peak-hsCRP und Aufnahme-hsCRP verglichen. Die Daten für die Langzeitmortalität standen nur für die 25-74-jährigen Patienten, die ihren Infarkt im Zeitraum 2001-2008 erlitten hatten, zur Verfügung. Im Rahmen der prospektiven Analysen wurden mit diesen Daten multivariate Cox Regressionsanalysen durchgeführt. Für die numerischen Variablen wurde die Linearitätsannahme getestet. Die Linearitätsannahme für den Peak-hsCRP- und Aufnahme-hsCRP-Wert war nicht erfüllt, daher wurden diese Variablen im Cox-Modell kategorial verwandt. Visuell wurden die Proportional Hazards Annahmen mittels Überlebenskurven verifiziert. Zur Auswertung der Studiendaten wurde das Statistikprogramm SPSS Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Charakteristika der Studienpopulation**

#### **4.1.1 Soziodemografische und klinische Charakteristika der Patienten im Alter von 25-74 Jahren**

##### **4.1.1.1 Soziodemografische Charakteristika**

In dieser Patientengruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den 28-Tage-Überlebenden und innerhalb 28 Tagen verstorbenen Patienten bei den soziodemografischen Merkmalen wie Alter und der Lebenssituation. 19% der 28-Tage-Überlebenden waren alleinlebend. Von den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen gaben nur 10% zuvor an, alleinlebend zu sein. Im Mittel waren die Patienten, die 28 Tage nach Herzinfarkt noch lebten 61 Jahre alt. Die Gruppe der Verstorbenen war mit 66 Jahren im Schnitt 5 Jahre älter als die der Überlebenden. Hinsichtlich des Geschlechts, der Staatsangehörigkeit und des Schulabschlusses konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.

#### **4.1.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Die Häufigkeiten der Risikofaktoren wie Raucherstatus, erhöhte Aufnahmeblutzuckerwerte, Diabetes, bekannte Hypertonie sowie erhöhte Lipide unterschieden sich signifikant zwischen den 28-Tage-Überlebenden bzw. den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen. Im Gesamtkollektiv der 25-74-jährigen Patienten (n= 10236) war die Mehrzahl der Patienten Raucher (3957) oder Exraucher (3443). Nur 2836 der Herzinfarktpatienten in dieser Altersgruppe haben nie geraucht. Unter den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen (n=365) befanden sich 172 Raucher (47%), 141 Exraucher (39%) und nur 52 Nieraucher (14%). Somit waren 86% der Verstorbenen aktuelle Raucher oder Exraucher. In der Gruppe der 28-Tage-Überlebenden gaben nur 72% an, Raucher oder Exraucher zu sein. Weiterhin zeigten von den 28-Tage-Überlebenden Patienten 26% erhöhte Blutzuckerwerte bei Krankenhausaufnahme. Sehr viel höher war aber der Anteil von 42% der Patienten mit erhöhten Aufnahmeblutzuckerwerten unter den Verstorbenen. Von 11370 Patienten im Altersbereich von 25-74 Jahren mit akutem Myokardinfarkt waren 8759 bekannte Hypertoniker. 77% der Patienten, die 28 Tage überlebten, hatten eine bereits bekannte Hypertonie. Bei den Verstorbenen waren dies 71%. Erhöhte Blutfettwerte zeigten sich bei 42% der Verstorbenen und 66% der Überlebenden.

#### **4.1.1.3 Klinische Parameter**

Von den klinischen Parametern waren sowohl der systolische und diastolische Blutdruckwert als auch die Infarktklassifikation signifikant unterschiedlich zwischen den

beiden Gruppen. Der systolische und diastolische Aufnahme-Blutdruck betrug bei den 28-Tage-Überlebenden im Mittel 145 mmHg beziehungsweise 83 mmHg. Bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen waren beide Blutdruckwerte mit 123 mmHg systolisch und 72 mmHg diastolisch signifikant niedriger als in der Gruppe der Überlebenden. In beiden Patientengruppen traten am häufigsten Myokardinfarkte vom Typ NSTEMI auf. Als zweithäufigster Infarkttyp zeigte der STEMI mit 34% bei den Überlebenden und 32% bei den Verstorbenen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auffällig ist außerdem, dass 13% der Verstorbenen ein Blockbild aufwiesen, jedoch nur 6% der Überlebenden.

#### **4.1.1.4 Laborparameter**

Hinsichtlich der Laborparameter zeigte sich, dass sich der Peak-hsCRP-Wert, der hsCRP-Wert bei Aufnahme und der Aufnahmeglukosewert mit einem p-Wert von  $<0,0001$  sich signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied. Der Peak hsCRP-Wert betrug bei den 28-Tage-Überlebenden im Mittel 3,5 mg/dl (1,04;12,46) und bei den Verstorbenen 15,5 mg/dl (7,87;22,8). Von 10887 Patienten, die 28 Tage überlebten, hatten 4778 (46,9%) einen Peak-hsCRP-Wert von  $\leq 3$  mg/dl und 2396 (23,5%) einen Peak-hsCRP-Wert von  $3 \text{ mg/dl} < \text{hsCRP} \leq 10 \text{ mg/dl}$ . Von den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen hatten 68 (9,8%) einen hsCRP-Wert von  $\leq 3$  mg/dl. Bei 152 (21,9%) der Verstorbenen fand sich ein Peak-hsCRP-Wert von  $3 \text{ mg/dl} < \text{hsCRP} \leq 10 \text{ mg/dl}$ . Peak-hsCRP-Werte von  $>10 \text{ mg/dl}$  fanden sich bei 68,3% der Verstorbenen aber nur bei 29,6% der Überlebenden. Der Aufnahme-hsCRP-Wert betrug bei den 28-Tage-Überlebenden Patienten im Mittel 0,44 mg/dl (0,24;1,23). Bei den Verstorbenen wurde ein mehr als dreifach so hoher hsCRP-Median-Wert bei Aufnahme von 1,7 mg/dl (0,5;7,4) erreicht. 8549 (86,7%) und somit über 3/4 der Überlebenden wiesen einen Wert von  $\leq 3$  mg/dl auf. Bei den Verstorbenen waren dies zwar immer noch 417 (61,7%), jedoch zeigten sich mehr als doppelt so hohe Prozentzahlen bei den zwei folgenden hsCRP Kategorien. 18,8% der Verstorbenen waren in der mittleren Kategorie vertreten und sogar 19,5% in der höchsten hsCRP-Wert Kategorie mit hsCRP-Werten  $>10 \text{ mg/dl}$ . Der Aufnahmeglukosewert betrug bei den Überlebenden im Median 131 mg/dl (110;171) und bei den Verstorbenen 184 mg/dl (131;272).

#### **4.1.1.5 Therapie**



Bei den Therapiemaßnahmen zeigten sich hinsichtlich der Häufigkeiten einer durchgeführten PTCA, PTCA mit Stent, irgendeines rekanalisierenden Verfahrens und einer medikamentösen Rekanalisation, d.h. Thrombolyse, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt erhielten in der Gruppe der 28-Tage-Überlebenden 7409 Patienten eine PTCA (70%), in der Gruppe der Verstorbenen 35%. Hinsichtlich der Patienten, die eine PTCA ohne Stent erhielten, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Von insgesamt 11248 Herzinfarktpatienten erhielten 547 (5%) Personen, die 28 Tage überlebten, eine Lysetherapie. In der Gruppe der innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen waren dies 53 (7,5%).

#### **4.1.1.6 Medikation während des Klinikaufenthaltes**

Hoch signifikante Unterschiede mit p-Werten kleiner als 0,0001 zeigten sich bei der Applikation von Betablockern, ACE-Hemmern, AT-II-Rezeptorantagonisten, oralen Antidiabetika und Insulin während des Klinikaufenthaltes. Betablocker und ACE-Hemmer wurden besonders häufig während des Klinikaufenthaltes verordnet. 10275 (96,8%) der 28-Tage-Überlebenden erhielten Betablocker während des Klinikaufenthaltes. 473 (68,1%) der Patienten, die innerhalb von 28 Tagen verstarben, nahmen Betablocker während der Hospitalisierung ein. ACE-Hemmer erhielten 8934 (84,3%) der Überlebenden, jedoch nur 298 (42,8%) der Verstorbenen. AT-II-Rezeptorantagonisten wurden 987 (9,4%) der überlebenden Patienten und 30 (4,3%) der Verstorbenen verordnet. 2812 (26,7%) der 28-Tage überlebenden Herzinfarktpatienten wurde Insulin injiziert. Von den Verstorbenen applizierte man 443 Patienten (62,5%) Insulin während des Klinikaufenthaltes. Orale Antidiabetika wie Metformin nahmen 1606 (15,3%) der 28-Tage-Überlebenden ein aber nur 26 (3,8%) der Verstorbenen.

#### **4.1.1.7 Auftreten eines Herzstillstandes**

646 (91,2%) der innerhalb 28 Tagen Verstorbenen hatten während des Klinikaufenthaltes einen Herzstillstand. 154 (26,8%) der Verstorbenen erlitten einen Herzstillstand vor Erreichen der Klinik. Dagegen hatten 449 Personen (4,2%) von den 28-Tage-Überlebenden einen Herzstillstand innerhalb der Klinik. Bei 356 (3,5%) der 28-

Tage-Überlebenden war ein Herzstillstand vor Erreichen der Klinik aufgetreten.

**Tab. 1 Patientencharakteristika nach Kurzzeitmortalität (28-Tage-Letalität) der 25-74-Jährigen mit akutem Myokardinfarkt Teil 1; absolute Anzahl (%) oder Median (Interquartilsrange)**

<b>Merkmale</b>	<b>Gesamt n=11384</b>	<b>Überlebt n=10676</b>	<b>Verstorben n=708</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Soziodemografische Merkmale</b>				
Alter (Jahre)	11384	63(54;69)	67 (62;72)	<b>&lt;0,0001</b>
Geschlecht				
Männlich	11384	8097 (75,8%)	521 (73,6%)	0,175
Weiblich		2579 (24,2%)	187 (26,4%)	
Alleinlebend	10563	1877 (18,7%)	51 (10,2%)	<b>&lt;0,0001</b>
Deutsche Staatsangehörigkeit	11365	9575 (89,8%)	647 (92,6%)	<b>0,018</b>
Schulabschluss	9040			0,129
Hauptschule oder VHS		6163 (68,9%)	76 (76,0%)	
Mittlere Reife oder höher		2777 (31,1%)	24 (24,0%)	
<b>Risikofaktoren</b>				
Raucherstatus	10236			<b>&lt;0,0001</b>
Raucher		3785 (35,5%)	172 (24,3%)	
Exraucher		3302 (30,9%)	141 (19,9%)	
Nieraucher		2784 (26,1%)	52 (7,3%)	
Fehlende Werte		805 (7,5%)	343 (48,4%)	
Erhöhter BZ bei Aufnahme	11072	2716 (26,0%)	270 (42,1%)	<b>&lt;0,0001</b>
Hypertonie	11370	8263 (77,4%)	496 (70,9%)	<b>&lt;0,0001</b>
Hyperlipidämie	11365	7027 (65,9%)	297 (42,5%)	<b>&lt;0,0001</b>
Diabetes	11371	3478 (32,6%)	308 (43,9%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Klinische Parameter</b>				
Systolischer Blutdruck (mmHg)	10994	142 (128;160)	120 (100;141)	<b>&lt;0,0001</b>
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	10593	80 (70;92)	70 (60;82,5)	<b>&lt;0,0001</b>

<b>Infarkt klassifizierung</b>	11384			<b>&lt;0,0001</b>
STEMI		3674 (34,4%)	226 (31,9%)	
NSTEMI		5471 (51,2%)	325 (45,9%)	
Blockbild		693 (6,5%)	97 (13,7%)	
Nicht definiert		838 (7,8%)	60 (8,5%)	
<b>Laborparameter (mg/dl)</b>				
Peak-hsCRP	10887	3,5 (1,04;12,46)	15,5 (7,87;22,8)	<b>&lt;0,0001</b>
Peak-hsCRP ≤3		4778 (46,9%)	68 (9,8%)	
3<Peak-hsCRP≤10		2396 (23,5%)	152 (21,9%)	
Peak-hsCRP >10		3020 (29,6%)	473 (68,3%)	
hsCRP (Aufnahmewert)	10540	0,44 (0,24;1,23)	1,7 (0,5;7,4)	<b>&lt;0,0001</b>
hsCRP ≤3		8549 (86,7%)	417 (61,7%)	
3<hsCRP≤10		880 (8,9%)	127 (18,8%)	
hsCRP >10		435 (4,4%)	132 (19,5%)	
Glukose (Aufnahmewert)	10858	131 (110;171)	184 (131;272)	<b>&lt;0,0001</b>

**Tab. 2 Patientencharakteristika nach Kurzzeitmortalität (28-Tage-Letalität) der 25-74-Jährigen mit akutem Myokardinfarkt Teil 2; absolute Anzahl (%) oder Median (Interquartilsrange)**

<b>Merkmale</b>	<b>Gesamt n=11384</b>	<b>Überlebt n=10676</b>	<b>Verstorben n=708</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Therapie</b>				
rekanalisierendes Verfahren	11384	8925 (83,6%)	365 (51,6%)	<b>&lt;0,0001</b>
PTCA	11366	7409 (69,5%)	245 (34,8%)	<b>&lt;0,0001</b>
PTCA mit Stent	11365	6953 (65,2%)	210 (29,8%)	<b>&lt;0,0001</b>
PTCA ohne Stent	11366	456 (4,3%)	35 (5,0%)	0,385
Thrombolysetherapie	11248	547 (5,2%)	53 (7,5%)	<b>0,007</b>
Bypassoperation	11356	1540 (14,5%)	117 (16,5%)	0,128
<b>Medikation während des Klinikaufenthaltes</b>				
Betablocker	11312	10275 (96,8%)	473 (68,1%)	<b>&lt;0,0001</b>
ACE-Hemmer	11295	8934 (84,3%)	298 (42,8%)	<b>&lt;0,0001</b>
Insulin	11208	2812 (26,7%)	434 (62,5%)	<b>&lt;0,0001</b>

Orale Antidiabetika	11200	1606 (15,3%)	26 (3,8%)	<0,0001
AT-II-Rezeptorantagonisten	11192	987 (9,4%)	30 (4,3%)	<0,0001
Statine	11304	9792 (92,3)	418 (60,2%)	<0,0001
Aspirin	11322	10384 (97,7%)	583 (83,6%)	<0,0001
<b>Zeitpunkt des Herzstillstandes</b>				
Herzstillstand vor Erreichen der Klinik	10645	356 (3,5%)	154 (26,8%)	<0,0001
Herzstillstand in der Klinik	11323	449 (4,2%)	646 (91,2%)	<0,0001

## 4.1.2 Soziodemografische und klinische Charakteristika der Patienten im Alter von 75-84 Jahren

### 4.1.2.1 Soziodemografische Merkmale

In der Gruppe der 75-84-jährigen Herzinfarktpatienten betrug das Alter der innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen im Mittel 80 Jahre bzw. 79 Jahre bei den Überlebenden. In der Gruppe der 28-Tage-Überlebenden waren 28% alleinlebend, in der Gruppe der innerhalb dieses Zeitraums Verstorbenen jedoch nur 19%. Die Staatsangehörigkeit und der Schulabschluss unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

### 4.1.2.2 Risikofaktoren

Von den Risikofaktoren waren Raucherstatus, Hypertonie und Hyperlipidämie mit einem p-Wert von <0,0001 höchst signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Von 2046 Patienten gaben nur 8% der 28-Tage-Überlebenden an zu rauchen und 39% bezeichneten sich als Exraucher. Die Mehrheit (54%) hat nie geraucht. Anders bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen, bei denen es sich bei 42% um Exraucher und bei 19% um aktive Raucher handelte. Die Anzahl der Nieraucher war hier mit 49% kleiner als in der Gruppe der 28-Tage-Überlebenden und der Anteil der aktiven Raucher mehr als doppelt so hoch. Bezüglich des Risikofaktors Hypertonie zeigte sich, dass von den insgesamt 2563 Patienten in der Gruppe der 28-Tage-Überlebenden 91% eine arterielle Hypertonie aufwiesen. In der Gruppe der Verstorbenen war nur bei 82% eine Hypertonie bekannt. Erhöhte Blutfettwerte waren bei 56% der 28-Tage-Überlebenden bekannt und zeigten sich bei 43% der

Verstorbenen. Bezüglich der erhöhten Blutzuckerwerte bei Krankenhausaufnahme und dem Vorhandensein von Diabetes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

#### **4.1.2.3 Klinische Parameter**

Bezüglich der klinischen Parametern war sowohl der diastolische als auch der systolische Aufnahme-Blutdruckwert signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Bei den 28-Tage-Überlebenden zeigte sich ein Mittelwert von 140 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch. Auch hier ist der Blutdruck in der Gruppe der Verstorbenen als niedriger einzuordnen. Besonders der systolische Wert fällt hier mit 125 mmHg als signifikant niedriger auf. Die Infarktklassifikation zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei den 75-84-jährigen Patienten ( $p=0,219$ ).

#### **4.1.2.4 Laborparameter**

Ein Peak-hsCRP-Wert wurde bei 2462 Patienten in dieser Altersgruppe gemessen. Der Median war in der Gruppe der 28-Tage-Überlebenden mit 5,5 mg/dl (1,47;13,8) deutlich geringer als in der Gruppe der Verstorbenen mit 12,9 mg/dl (6,17;18,64). Eine Unterteilung des Peak-hsCRP in  $\leq 3$  mg/dl,  $3 \text{ mg/dl} < \text{hsCRP} \leq 10$  mg/dl und  $> 10$  mg/dl bestätigt die besonders hohen Peak-hsCRP-Werte in der Gruppe der Verstorbenen. Zwar wiesen 61% der 28-Tage-Überlebenden in der Altersgruppe 75-84 Jahre einen hsCRP-Wert  $> 3$  mg/dl auf, jedoch zeigt sich, dass in der Gruppe der Verstorbenen 88% der hsCRP-Werte über 3 mg/dl lagen. Der Aufnahme-hsCRP-Wert betrug in der Gruppe der 28-Tage-Überlebenden im Median 0,7 mg/dl (0,29;2,69). Diesem Wert steht der signifikant höhere hsCRP-Wert von 2,08 mg/dl (0,46;8,29) bei den Verstorbenen gegenüber. Auch hier sind im Bereich der mittleren und höchsten Kategorien der Aufnahme-hsCRP-Werte bei den Verstorbenen prozentual mehr Patienten zu finden als bei den Überlebenden. 69 (23,6%) der Verstorbenen befanden sich in der mittleren Kategorie und 62 (21,2%) in der höchsten Kategorie der Aufnahme-hsCRP-Werte. Der mediane Glukosewert bei Aufnahme betrug 139 mg/dl (113;182) bei den 28-Tage-Überlebenden und 160 mg/dl (125;132) bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen ( $p < 0,0001$ ). Das entspricht einer Differenz von 21 mg/dl zwischen den Gruppen.

#### **4.1.2.5 Therapie**

Bei den verschiedenen Therapieformen waren signifikante Unterschiede bei der PTCA, PTCA mit Stent und den rekanalisierenden Verfahren insgesamt (PTCA, Lysetherapie oder Bypassoperation) festzustellen. Von den insgesamt 2560 Patienten befanden sich in der Gruppe der 28-Tage-Überlebenden 1380 (61%) Patienten mit PTCA ohne Stent und in der Gruppe der Verstorbenen 99 (32%) Patienten mit alleiniger PTCA. Eine PTCA mit Stent erhielten 1303 (58%) der Überlebenden und 87 (29%) Patienten in der Gruppe der Verstorbenen. Einzeln betrachtet zeigten sich bei den 3 Interventionen (PTCA ohne Stent, Thrombolysetherapie, Bypassoperation) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Beim Vergleich der beiden Gruppen, ob irgendeines der rekanalisierenden Verfahren angewendet wurde, ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede.

#### **4.1.2.6 Medikation während des Klinikaufenthaltes**

In der Gruppe der über 75-Jährigen ergaben sich ebenso wie in der jüngeren Altersgruppe signifikante Unterschiede bezüglich der Medikamentenverordnung in der Klinik und dem Eintritt eines Herzstillstandes. Betablocker und ACE-Hemmer wurden auch hier am häufigsten verabreicht. 2136 (94,6%) der 28-Tage-Überlebenden und 222 (75,3%) der innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen nahmen Betablocker ein. Unter den Verstorbenen wurden 7,2% (21 Patienten) und bei den 28-Tage-Überlebenden 22% (492 Patienten) mit oralen Antidiabetika behandelt. 475 (21,2%) der Überlebenden und 20 (6,8%) der Verstorbenen erhielten AT-II-Rezeptorantagonisten. Den 28-Tage-Überlebenden wurden prozentual somit öfter Betablocker, ACE-Hemmer, orale Antidiabetika und auch AT-II-Rezeptorantagonisten appliziert. Anders zeigt sich die Verteilung bei der Insulingabe. Die Verstorbenen haben verhältnismäßig mehr Insulin bekommen während des Klinikaufenthaltes; 157 (54%) Patienten wurde Insulin verabreicht. Nur 85 (3,8%) Überlebende erhielten dahingegen Insulin.

#### **4.1.2.7 Auftreten eines Herzstillstandes**

Bei 35 Patienten (1,7%) trat der Herzstillstand vor Erreichen der Klinik auf und wurde

28 Tage überlebt. Von den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen erlitten 22 Patienten (9,5%) den Herzstillstand vor dem Eintreffen in der Klinik. 279 Patienten (94%) erlitten den Herzstillstand hingegen in der Klinik. Hier zeigte sich ein Verhältnis von Überleben zu Versterben von 1 zu 25.

**Tab. 3 Patientencharakteristika nach Kurzzeitmortalität (28-Tage-Letalität) von 75-84-Jährigen mit akutem Myokardinfarkt - Teil 1; absolute Anzahl (%) oder Median (Interquartilsrange)**

<b>Merkmale</b>	<b>Gesamt n=2563</b>	<b>Überlebt n=2265</b>	<b>Verstorben n=298</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Soziodemografische Merkmale</b>				
Alter (Jahre)	2563	79 (77;81)	80 (78;82)	<b>&lt;0,0001</b>
Geschlecht	2563			
Männlich		1302 (57,5%)	172 (57,7%)	0,939
Weiblich		963 (42,5%)	126 (43,2%)	
Alleinlebend	2333	583 (27,7%)	42 (18,6%)	<b>0,003</b>
Deutsche Staatsangehörigkeit	2555	2151 (95,3%)	281 (94,3%)	0,445
Schulabschluss	1883			0,980
Hauptschule oder VHS		1386 (75,8%)	41 (75,9%)	
Mittlere Reife oder höher		443 (24,2%)	13 (24,1%)	
<b>Risikofaktoren</b>				
Raucherstatus	2046			<b>&lt;0,0001</b>
Raucher		149 (6,6%)	22 (7,4%)	
Exraucher		744 (32,8%)	49 (16,4%)	
Nieraucher		1036 (45,7%)	46 (15,4%)	
Fehlende Werte		336 (14,8%)	181 (60,7%)	
Erhöhter Blutzuckerwert bei Aufnahme	2548	835 (37,1%)	121 (41%)	0,187
Hypertonie	2563	2055 (90,7%)	244 (81,9%)	<b>&lt;0,0001</b>
Hyperlipidämie	2563	1266 (55,9%)	126 (43,2%)	<b>&lt;0,0001</b>
Diabetes	2562	944 (41,7%)	126 (42,3%)	0,852

<b>Klinische Parameter</b>				
Systolischer Blutdruck (mmHg)	2511	140 (124;160)	125 (109;145)	<b>&lt;0,0001</b>
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	2500	80 (68;88)	70 (60;80)	<b>&lt;0,0001</b>
Infarktklassifizierung	2563			0,219
STEMI		464 (20,5%)	68 (22,8%)	
NSTEMI		1125 (49,7%)	145 (48,7%)	
Blockbild		292 (12,9%)	46 (15,4%)	
nicht definiert		384 (17,0%)	39 (13,1%)	
<b>Laborparameter (mg/dl)</b>				
Peak-hsCRP	2462	5,5 (1,47;13,8)	12,9 (6,17;18,64)	<b>&lt;0,0001</b>
Peak-hsCRP≤3		832 (38,4%)	36 (12,1%)	
3<Peak-hsCRP≤10		559 (25,8%)	77 (25,9%)	
Peak-hsCRP>10		774 (35,8%)	184 (62%)	
hsCRP (Aufnahmewert)	2392	0,7 (0,29;2,69)	2,08 (0,46;8,29)	<b>&lt;0,0001</b>
hsCRP≤3		1617 (77,0%)	161 (55,1%)	
3<hsCRP≤10		328 (15,6%)	69 (23,6%)	
hsCRP >10		155 (7,4%)	62 (21,2%)	
Glukose (Aufnahmewert)	2452	139 (113;182)	160 (125;232)	<b>&lt;0,0001</b>

**Tab. 4 Patientencharakteristika nach Kurzzeitmortalität (28 -Tage-Letalität) der 75-84-Jährigen mit akutem Myokardinfarkt Teil 2; absolute Anzahl (%) oder Median (Interquartilsrange)**

<b>Merkmale</b>	<b>Gesamt n=2563</b>	<b>Überlebt n=2265</b>	<b>Verstorben n=298</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Therapie</b>				
Rekanalisierende Verfahren	2563	1604 (70,8%)	128 (43,0%)	<b>&lt;0,0001</b>
PTCA	2560	1380 (61,0%)	99 (33,2%)	<b>&lt;0,0001</b>
PTCA mit Stent	2560	1303 (57,6%)	87 (29,2%)	<b>&lt;0,0001</b>
PTCA ohne Stent	2560	77 (3,4%)	12 (4,0%)	0,581
Thrombolyse	2528	8 (0,4%)	1 (0,3%)	0,967
Bypass	2560	254 (11,2%)	35 (11,8%)	0,774



<b>Medikation während der Klinikaufenthaltes</b>				
Betablocker	2554	2136 (94,6%)	222 (75,3%)	<b>&lt;0,0001</b>
ACE-Hemmer	2542	1684 (74,9%)	146 (49,8%)	<b>&lt;0,0001</b>
Insulin	2533	725 (32,3%)	157 (54,0%)	<b>&lt;0,0001</b>
orale Antidiabetika	2531	492 (22,0%)	21 (7,2%)	<b>&lt;0,0001</b>
AT-II-Rezeptorantagonisten	2534	475 (21,2%)	20 (6,8%)	<b>&lt;0,0001</b>
Statine	2549	2058 (91,3%)	217 (73,8%)	<b>&lt;0,0001</b>
ASS	2552	2197 (97,3%)	267 (90,5%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Zeitpunkt des Herzstillstandes</b>				
Herzstillstand vor Erreichen der Klinik	2264	35 (1,7%)	22 (9,5%)	<b>&lt;0,0001</b>
Herzstillstand in der Klinik	2557	85 (3,8%)	279 (93,6%)	<b>&lt;0,0001</b>

### **4.1.3 Vergleich der 25-74-jährigen und >74-jährigen Herzinfarktpatienten bezüglich der soziodemografischen und klinischen Charakteristika**

In der jüngeren Gruppe zeigten sich mehr signifikante Unterschiede hinsichtlich des Vergleichs von klinischen Charakteristika zwischen den 28-Tage-Überlebenden und den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen als bei der älteren Gruppe. Hier sind zusätzlich zu den bei den Älteren signifikant unterschiedlichen Variablenausprägungen auch die Staatsangehörigkeit, der Blutzucker bei Aufnahme, die Infarktklassifikation und die Therapie mit Thrombolyse signifikant unterschiedlich. In beiden Gruppen fanden sich signifikante Unterschiede bezüglich Alter, Lebensumstände, Raucherstatus, Hypertonie, Hyperlipidämie, systolischen und diastolischen Blutdruck, Peak-hsCRP, Aufnahme-hsCRP, Glukoseaufnahmewert, PTCA, PTCA mit Stent, rekanalisierende Verfahren, der Medikation während des Krankenhausaufenthaltes und dem Auftreten eines Herzstillstandes.

#### **4.1.3.1 Soziodemografische Merkmale**

In der Gruppe der 25-74-Jährigen überlebten 10676 (93,8%) Patienten 28 Tage, bei den Älteren überlebten nur 2265 (88,4%). Bezüglich der Lebensumstände ist zu sagen,

dass in beiden Altersgruppen der Anteil der nicht allein lebenden Personen deutlich größer war als der Anteil der Alleinlebenden. Jedoch stieg im Alter der Prozentsatz der Alleinlebenden in der Gruppe der innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen und Überlebenden um 8,4% bzw. 9% an. Signifikante Unterschiede bezüglich der Staatsangehörigkeit gab es nur in der jüngeren Gruppe mit einem ca. 2,9% höheren Anteil von Personen mit deutscher Staatsangehörigkeit unter den Verstorbenen.

#### **4.1.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Bei den Angaben zum Raucherstatus fiel insbesondere in der Gruppe der älteren Patienten auf, dass hier nicht wie in der jüngeren Gruppe die meisten Patienten Raucher, sondern Nieraucher waren. In der überlebenden Gruppe der Älteren waren überwiegend Nieraucher (53,7%) bzw. in der verstorbenen Gruppe mehrheitlich Exraucher (41,9%) aufgefallen. Die Blutzuckerwerte bei Krankenhausaufnahme unterschieden sich nur in der jüngeren Gruppe signifikant ( $p < 0,0001$ ). Unter den Verstorbenen fielen bei 270 (42,1%) erhöhte Aufnahmeblutzuckerwerte auf. Sowohl in der jüngeren, als auch in der älteren Gruppe war der Anteil der Hypertoniker sehr ausgeprägt. Unter den Überlebenden lag der Anteil der Hypertoniker der jüngeren Gruppe bei 77,4% und in der Gruppe der älteren Studienteilnehmer bei 90,7%. Eine Hyperlipidämie war in beiden Altersgruppen seltener bekannt als ein arterieller Hypertonus. Bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen wurden bei 43% der Patienten Hyperlipidämien beobachtet. Mit 55,9% gegenüber 65,95% war der Anteil der Hyperlipidämien unter den 28-Tage-Überlebenden in der jüngeren Gruppe 10% höher.

#### **4.1.3.3 Klinische Parameter**

Wenn man die Mediane der diastolischen Blutdruckwerte genauer betrachtet erkennt man, dass in beiden Altersgruppe die Überlebenden 10 mmHg höhere diastolische Blutdruckwerte aufwiesen als die Verstorbenen. Auch die systolischen Blutdruckwerte waren bei beiden Gruppen unter den Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen im Mittel 22 mmHg höher bei den Jüngeren bzw. 15 mmHg höher bei den Älteren. Es zeigen sich auch hier nur geringe Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Infarktunterteilung in NSTEMI, STEMI, Blockbild und nicht definierbare Elektrokardiogramme zeigte nur in der Gruppe der 25-74-Jährigen signifikante

Unterschiede zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Der STEMI gefolgt vom NSTEMI war am häufigsten vertreten. Hervorzuheben ist, dass das Blockbild mit 13,7% bei den Verstorbenen mehr als doppelt so häufig vorkam als bei den Überlebenden.

#### **4.1.3.4 Laborparameter**

Der Peak-hsCRP-Wert von im Median 5,5 mg/dl (1,47 mg/dl;13,80 mg/dl) bei den Überlebenden der älteren Gruppe ergab insgesamt höhere Messwerte als bei den Überlebenden der jüngeren Gruppe mit Werten im medianen Bereich von 3,5 mg/dl (1,04 mg/dl;12,46 mg/dl). Anders zeigten sich die Ergebnisse bei den Peak-hsCRP-Werten der Verstorbenen beider Altersgruppen. Hier steht der Medianwert der Jüngeren von 15,5 (7,87;22,80) dem der Älteren von nur 12,9 (6,17;18,64) gegenüber. Die älteren Verstorbenen haben somit niedrigere Peak-hsCRP-Werte als die jüngeren Verstorbenen. Die Verstorbenen in der jüngeren Altersgruppe hatten in den meisten Fällen einen Peak-hsCRP-Wert von >10 mg/dl (68,3%). Ebenso hier in der Gruppe der älteren Verstorbenen, wo ebenfalls überwiegend ein Peak-hsCRP-Wert von >10 mg/dl (62%) vorhanden war. Weiterhin ergaben sich bei dem Aufnahme-hsCRP höhere Werte bei den Verstorbenen und Überlebenden der Gruppe der über 74-Jährigen im Vergleich zu der jüngeren Gruppe. Besonders deutlich ist dies bei dem Vergleich der Mediane der Verstorbenen erkennbar. Die Verstorbenen der jüngeren Gruppe mit einem Median von 1,7 (0,5;7,4) hatten deutlich geringere hsCRP-Werte, als die Verstorbenen der älteren Gruppe. Hier ergab sich ein Median von 2,08 (0,46;8,29). Beim Betrachten der mittleren Kategorie der Aufnahme-hsCRP-Werte fällt auf, dass bei den Überlebenden hier besonders große Unterschiede vorhanden sind. Nur 880 (8,9%) der Überlebenden der jüngeren Gruppe hatten hsCRP-Werte von  $3 \text{ mg/dl} < \text{hsCRP} \leq 10 \text{ mg/dl}$ . Bei der älteren Gruppe waren in dieser Kategorie mit 328 (15,6%) prozentual deutlich mehr Patienten vertreten. Signifikant unterschiedlich waren die Glukoseaufnahmewerte in beiden Gruppen: die Mediane der Aufnahmeglukosewerte waren in beiden Gruppen für die 28-Tage-Überlebenden sehr ähnlich mit 131 mg/dl und 139 mg/dl. In beiden Gruppen zeigte sich jedoch für die innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen eine andere Ausprägung. Auffällig war, dass nicht der Median-Blutzuckerwert der älteren Gruppe, sondern der der Jüngeren mit einem Wert von 184 mg/dl deutlich höher war als der Medianwert der Älteren (164 mg/dl).

#### **4.1.3.5 Therapie**

Zu den Therapien bei Herzinfarkt ist zu sagen, dass es in beiden Gruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich durchgeführter PTCA, PTCA mit Stent und den rekanalisierenden Verfahren bezüglich des Überlebens gab. Die Thrombolysetherapie zeigte nur innerhalb der jüngeren Gruppe mit  $p=0,007$  Signifikanz. Letztendlich wurde fast immer irgendeine Form der Rekanalisation bei den Patienten angewendet. In der jüngeren Gruppe erhielten 8925 (83,6%) eine rekanalisierende Therapie und überlebten 28 Tage. 1604 Patienten und somit 12,8% weniger, erhielten irgendeine Form der Rekanalisation in der Gruppe der über 74-Jährigen. Zwischen den Kurzzeitüberlebenden beider Altersgruppen, die eine PTCA erhielten, ist eine Differenz von 8,5% zu verzeichnen. Der Anteil in der jüngeren Gruppe, der überlebte ist hier geringer als der Anteil in der Gruppe der Älteren. Anders der Anteil der Verstorbenen nach PTCA mit 33,2% bei den Älteren. Dieser Prozentsatz kommt den 34,8% in der jüngeren Gruppe sehr nahe. Die invasive Therapie PTCA mit Stent wurde erfolgreich bei 6952 (65,2%) der jüngeren Patienten angewendet. Das sind 7,6% mehr als bei den älteren Patienten, bei denen bei 1380 (57,6%) ein Stent erfolgreich implantiert wurde und die 28 Tage überlebten. Bei Patienten der jüngeren und älteren Gruppe, die einen Stent bekamen und innerhalb von 28 Tagen verstarben, waren die Anteile mit 29,8% und 29,2% fast identisch. Letztendlich wurde eine Thrombolyse bei nur 9 Patienten der älteren Gruppe durchgeführt, davon verstarb eine Person, die anderen 8 Personen überlebten. In der jüngeren Gruppe erhielten 600 Patienten eine thrombolytische Therapie, wovon 53 (7,5%) verstarben und 547 (5,2%) überlebten.

#### **4.1.3.6 Medikation während des Klinikaufenthaltes**

Von den untersuchten Medikamenten wurden Betablocker in beiden Altersgruppen am häufigsten verordnet (>90% in beiden Gruppen). In der Gruppe der Älteren, die innerhalb von 28 Tagen an dem Herzinfarkt verstarben, nahmen 75,3% Betablocker ein. Dies sind insgesamt 7,2% mehr als in der entsprechenden jüngeren Gruppe. ACE-Hemmer hatten in der Therapie des akuten Myokardinfarktes ebenfalls ein hohen Stellenwert. 8934 (84,3%) Patienten unter 75 Jahren nahmen diese ein und überlebten 28 Tage. 9,4% weniger Patienten in der älteren Gruppe erhielten während des Aufenthaltes ACE-Hemmer und überlebten primär. Im Gegensatz dazu war der Anteil der Verstorbenen in der älteren Gruppe, der ACE-Hemmer einnahm mit 7% höher als

in der jüngeren Gruppe der Verstorbenen. Insulin wurde ebenfalls häufig während des Krankenhausaufenthaltes appliziert. 2812 (26,7%) der jüngeren Altersgruppe erhielten Insulin und überlebten 28 Tage; bei den älteren Patienten waren dies 725 (32,3%). In der älteren Gruppe der innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen erhielten 157 (54%) Insulin. Orale Antidiabetika wurden ebenfalls häufig verordnet. Die höchsten Prozentwerte ergaben sich mit 22% bei den Überlebenden der älteren Gruppe, gefolgt von den Überlebenden der jüngeren Gruppe mit 15,3%. Die innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen der älteren Gruppe erhielten fast doppelt so häufig orale Antidiabetika als die Verstorbenen in der jüngeren Gruppe. AT-II-Rezeptorantagonisten nahmen 475 (21,2%) der älteren Patienten ein und überlebten, wobei bei den Jüngeren nur 987 (9,4%) der Überlebenden diese Medikamente einnahmen. Unter den Verstorbenen zeigten sich nur geringe Unterschiede bei der Einnahme von AT-II-Rezeptorantagonisten zwischen den zwei Altersgruppen. In der älteren Gruppe nahmen 2,5% mehr Patientin dieses Medikament ein.

#### **4.1.3.7 Auftreten eines Herzstillstandes**

646 (91,2%) der Verstorbenen in der jüngeren Gruppe hatten einen Herzstillstand in der Klinik. 279 (93,6%) und somit nur 2,4% mehr Patienten verstarben bei den über 74-Jährigen nach einem Herzstillstand innerhalb der angegebenen 28 Tage. Vor dessen Eintreffen in der Klinik erlitten 356 (3,5%) der jüngeren Gruppe einen Herzstillstand und überlebten. Unter den Älteren hingegen, die vor dem Eintreffen in der Klinik einen Herzstillstand erlitten, überlebten nur 35 (1,7%).

## **4.2 Assoziation zwischen Peak-hsCRP und Aufnahme-hsCRP und Kurzzeitmortalität (28-Tage-Letalität)**

Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass die Odds zu Versterben bei den 25-74-Jährigen signifikant positiv mit dem Aufnahme-hsCRP-Wert ( $p=0,003$ ) und dem Peak-hsCRP-Wert ( $p=0,034$ ) assoziiert waren. Betrachtet man den Aufnahme-hsCRP-gegenüber dem Peak-hsCRP-Wert, so zeigt der Aufnahme-hsCRP mit einem OR von 1,036 gegenüber dem Peak-hsCRP mit einem OR von 1,016 sogar eine stärkere Assoziation mit der 28-Tage-Letalität. Die Odds zu Versterben in der Gruppe der über

74-Jährigen zeigten jedoch bei einem p-Wert von 0,915 keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Aufnahme-hsCRP-Wert. Ebenso ergab sich in der Gruppe der Älteren kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Peak-hsCRP-Wert und der Kurzzeitmortalität. In den multivariablen Modellen wurden die Odds Ratios adjustiert auf Alter bei Herzinfarkt, Geschlecht, rekanalisierende Verfahren, Infarktklassifizierung, Herzstillstand vor bzw. nach Erreichen der Klinik, Medikamentengabe während des Klinikaufenthaltes (AT-II-Rezeptorantagonisten, Betablocker, ACE-Hemmer, Insulin, orale Antidiabetika) und bekannter Diabetes mellitus sowie erhöhte Blutzuckerwerte bei Aufnahme. Die unabhängigen Variablen, wie Medikamente und Vorerkrankungen scheinen hier eine größere Rolle zu spielen.

**Tab. 5 Zusammenhang zwischen Aufnahme-hsCRP- und Peak-hsCRP-Werten und 28-Tage-Letalität**

Merkmale	n total	OR	CI 95% für OR	p-Wert
25-74-jährige Patienten				
hsCRP bei Aufnahme (mg/dl)	9882	1,036	(1,012-1,060)	<b>0,003</b>
Peak-hsCRP (mg/dl)	10112	1,016	(1,001-1,031)	<b>0,034</b>
75-84-jährige Patienten				
hsCRP bei Aufnahme (mg/dl)	2113	1,003	(0,954-1,054)	0,915
Peak-hsCRP (mg/dl)	2152	1,000	(0,972-1,029)	0,983

#### **4.3 ROC-Analysen für Aufnahme-hsCRP- und Peak-hsCRP-Werte bezüglich der 28-Tage-Letalität für die 25-74-Jährigen**

Die rote Kurve zeigt einen positiven Zusammenhang zwischen den Peak-hsCRP-Werten und der Kurzzeitmortalität. Im Vergleich dazu zeigt die blaue Kurve die Assoziation zwischen Aufnahme-hsCRP-Werten und der 28-Tage-Letalität.

Beide Parameter sind als Klassifikator geeignet, um zwischen einem hohen und niedrigeren Kurzzeitmortalitätsrisiko zu unterscheiden. Die Fläche unter der Kurve (AUC) für den Aufnahme-hsCRP-Wert betrug hier 0,71. Größer imponierte die AUC für den Peak-hsCRP-Wert mit 0,76. Beide Kurven schneiden sich bei  $y=0,45$  (Sensitivität/

richtig positiv Rate) und  $x=0,2$  (1-Spezifität/falsch positiv Rate). Oberhalb dieser Koordinate ist deutlich zu erkennen, dass die Peak-hsCRP Kurve sich dichter an die Y-Achse annähert als die des Aufnahme-hsCRP. Die Fläche unter der Kurve ist somit signifikant größer als die für das Aufnahme-hsCRP ( $p<0,0001$ ). das Peak-hsCRP klassifiziert somit besser als das Aufnahme-hsCRP, d.h. es ist ein stärkerer Prädiktor für die Kurzzeitmortalität bei der jüngeren Gruppe.

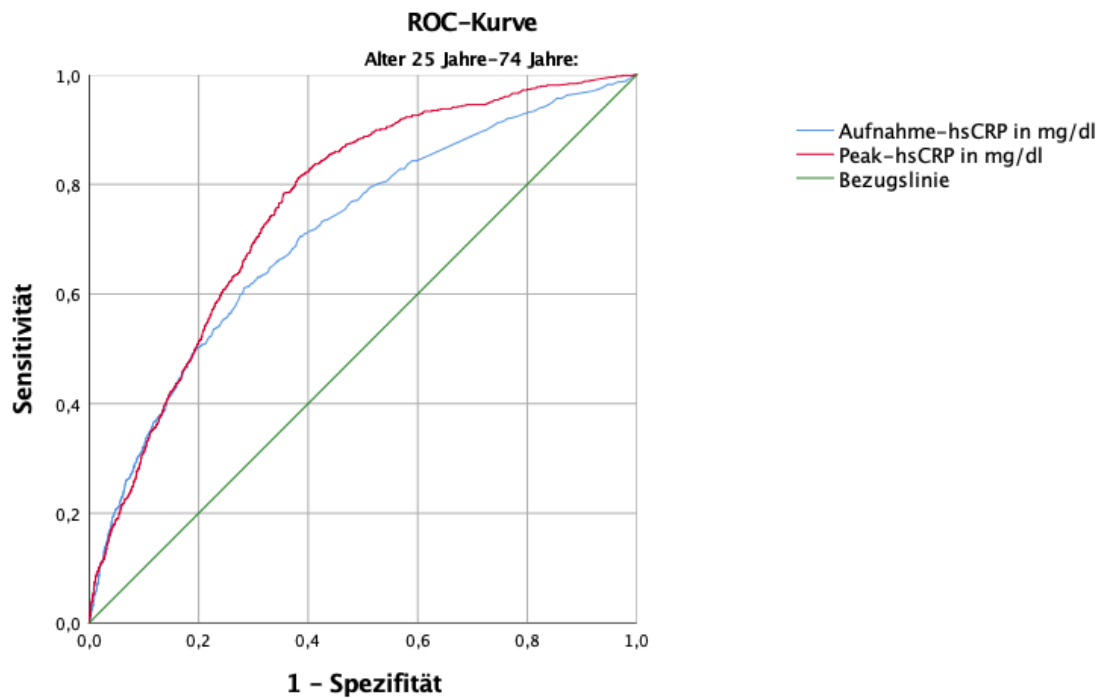


Abb.1 ROC-Kurve für Aufnahme- und Peak-hsCRP der 25-74-Jährigen

**Tab. 6 AUC für den Zusammenhang zwischen Aufnahme-hsCRP und Peak-hsCRP und 28-Tage-Letalität für die 25-74-jährigen**

Variablen in mg/dl	AUC	CI	p-Wert
Aufnahme-hsCRP	0,71	0,689-0,731	<0,0001
Peak-hsCRP	0,76	0,742-0,777	<0,0001

#### **4.4 Zusammenhang zwischen Aufnahme-hsCRP und Peak-hsCRP und der Langzeitmortalität bei 25-74-jährigen Herzinfarktpatienten**

Insgesamt waren der Peak-hsCRP-Wert (HR 1,033) und der Aufnahme-hsCRP-Wert (HR 1,097) signifikant positiv mit einem erhöhten Langzeitrisiko zu versterben assoziiert. Pro 1 mg/dl Anstieg des Peak-hsCRP stieg das relative Risiko innerhalb 7 Jahren nach Infarkt zu versterben um 3%. Beim Aufnahme-hsCRP war sogar ein Anstieg von 10% pro 1 mg/dl Anstieg zu verzeichnen. Das relative Risiko innerhalb von 7 Jahren zu versterben war in der Gruppe der 25-74-Jährigen mit einem mittleren Peak-hsCRP-Wert um 70% höher als in der Gruppe mit einem niedrigen Peak-hsCRP. In der Gruppe mit dem höchsten Peak-hsCRP von über 10 mg/dl waren die Hazards um 57% höher als in der Gruppe mit einem Peak-hsCRP  $\leq 3$  mg/dl. Beim Aufnahme-hsCRP zeigte sich im Vergleich zur ersten Kategorie mit einem hsCRP von  $\leq 3$  mg/dl ein 59% höheres Risiko innerhalb von 7 Jahren zu versterben. In der Gruppe mit dem höchsten Aufnahme-hsCRP-Wert von  $>10$  mg/dl ist das Langzeitmortalitätsrisiko sogar um 68% höher im Vergleich zur Gruppe mit niedrigerem Aufnahme-hsCRP. Zusammenfassend ließ sich zeigen, dass ein erhöhter hsCRP-Wert mit erhöhter Langzeitsterblichkeit assoziiert ist. Dies galt für den Aufnahme- und Peak-hsCRP-Wert. Das höchste relative Risiko fand sich in den Gruppen mit einem mäßig erhöhten Peak-hsCRP von  $3 \text{ mg/dl} < \text{hsCRP} \leq 10 \text{ mg/dl}$  bzw. mit Aufnahme-hsCRP-Werten von  $>10 \text{ mg/dl}$ . Die Modelle wurden adjustiert auf Geschlecht, rekanalisierendes Verfahren, Infarkt klassifizierung nach Aufnahme EKG, Herzstillstand vor Erreichen der Klinik, Herzstillstand innerhalb der Klinik, während des Klinikaufenthaltes verordnete Betablocker, AT-II-Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmer, bestehender Diabetes mellitus, während des Klinikaufenthaltes verordnetes Insulin und Raucherstatus.



**Tab. 7 Einfluss von Aufnahme-hsCRP auf Langzeitmortalität von Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Modell	Merkmale (mg/dl)	HR (95%CI)	p-Wert
Aufnahme-hsCRP stetig		1,097 (1,062;1,132)	<b>&lt;0,0001</b>
Aufnahme-hsCRP kat.	Aufnahme-hsCRP≤3	Ref.	/
	Aufnahme-hsCRP 3<hsCRP≤10	1,589 (1,347;1,874)	<b>&lt;0,0001</b>
	Aufnahme-hsCRP>10	1,670 (1,343;2,076)	<b>&lt;0,0001</b>

Modelle adjustiert auf Geschlecht, rekanalisierendes Verfahren, Infarktklassifizierung nach Aufnahme EKG, Herzstillstand vor Erreichen der Klinik, Herzstillstand innerhalb der Klinik, Während der Klinikaufenthaltes verordnete Betablocker, Während des Klinikaufenthaltes verordnete Angiotensin-II-rezeptorantagonisten, Während des Klinikaufenthaltes verordnete ACE-Hemmer, Diabetes festgestellt, Während des Klinikaufenthaltes verordnetes Insulin, Raucherкатегоріе

Ref. Referenzkategorie

**Tab. 8 Einfluss von Peak-hsCRP auf Langzeitmortalität von Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Modell	Merkmale (mg/dl)	HR (95%CI)	p-Wert
Peak-hsCRP stetig		1,033 (1,014;1,025)	<b>&lt;0,0001</b>
Peak-hsCRP kat.	Peak-hsCRP≤3	Ref.	/
	3<Peak-hsCRP≤10	1,693 (1,434;1,997)	<b>&lt;0,0001</b>
	Peak-hsCRP>10	1,569 (1,337;1,841)	<b>&lt;0,0001</b>

Modelle adjustiert auf Geschlecht, rekanalisierendes Verfahren, Infarktklassifizierung nach Aufnahme EKG, Herzstillstand vor Erreichen der Klinik, Herzstillstand innerhalb der Klinik, Während der Klinikaufenthaltes verordnete Betablocker, Während des Klinikaufenthaltes verordnete Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Während des Klinikaufenthaltes verordnete ACE-Hemmer, Diabetes festgestellt, Während des Klinikaufenthaltes verordnetes Insulin, Raucherкатегоріе

Ref. Referenzkategorie

## 5. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben, dass sowohl der Peak-hsCRP-Wert als auch der Aufnahme-hsCRP-Wert geeignete Prädiktoren für die Kurzzeitmortalität bei 25-74-jährigen im Krankenhaus behandelten Herzinfarktpatienten sind. Das Aufnahme-hsCRP zeigte dabei eine stärkere Assoziation mit der 28-Tage-Letalität als das Peak-hsCRP. In der Gruppe der 75-84-jährigen Patienten fand sich keine unabhängige Assoziation zwischen den beiden hsCRP-Werten und der Kurzzeitmortalität. In der ROC-Analysen konnte jedoch herausgestellt werden, dass der Peak-hsCRP-Wert in der jüngeren Patientengruppe ein besserer Klassifikator für die Kurzzeitmortalität war als der Aufnahme-hsCRP-Wert. Sowohl der Peak-hsCRP- als auch der Aufnahme-hsCRP-Wert stellten zudem Prädiktoren für die Langzeitmortalität in der Gruppe der 25-74-jährigen Patienten dar. Bei Betrachtung der Peak-hsCRP-Wert-Kategorien zeigte sich die höchste Langzeitmortalität bei Patienten mit mittleren hsCRP-Werten ( $3 \text{ mg/dl} < \text{hsCRP} \leq 10 \text{ mg/dl}$ ) gegenüber den niedrigsten hsCRP-Werten ( $\leq 3,0 \text{ mg/dl}$ ). Bezüglich des Aufnahme-hsCRPs zeigte sich die höchste Langzeitmortalität bei 25-74-jährigen Patienten mit Aufnahme-hsCRP-Werten von  $>10 \text{ mg/dl}$  im Vergleich zu Werten  $\leq 3 \text{ mg/dl}$ .

## **5.2 Vergleich der Ergebnisse mit aktuellen Studien zum Thema**

### **5.2.1 Diskussion der Charakteristika**

#### **5.2.1.1 Soziodemografische Merkmale**

##### **5.2.1.1.1 Alter**

In unseren Analysen zeigte sich, dass sowohl in der Patientengruppe der 25-74-Jährigen als auch in der Gruppe der über 74-Jährigen die innerhalb 28 Tagen verstorbenen Herzinfarktpatienten signifikant älter waren als die Überlebenden. Die Verstorbenen in der jüngeren Gruppe waren 4 Jahre, die in der älteren Gruppe 1 Jahr älter als die Überlebenden der jeweiligen Altersgruppe. Hier bestätigte sich, dass das Alter bei Myokardinfarkt ein starker Prädiktor für die Mortalität ist.(45) Mit dem Alter steigt allgemein die Gesamtmortalität in der Bevölkerung.(46, 47)

#### 5.2.1.1.2 Alleinlebend

Bei beiden Patientengruppen ergaben sich in unseren Analysen signifikante Unterschiede bezüglich den Lebensumstände. Die innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen waren in beiden Gruppen seltener alleinlebend. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Menschen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, oder einem früheren Herzinfarkt, meist nicht mehr alleine leben können und daher in Altenheimen betreut sind oder zu ihren Angehörigen ziehen müssen.(48) Andere Studien haben ergeben, dass Alleinlebende ein höheres Risiko haben an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben, insbesondere alleinlebende Männer.(49, 50)

#### 5.2.1.1.3 Nationalität

Nur in der Gruppe der 25-74-Jährigen war ein signifikanter Unterschied bezüglich der Nationalität der innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden feststellbar. Unter den Verstorbenen waren mehr Herzinfarktpatienten mit deutscher Staatsangehörigkeit im Vergleich zu den Überlebenden. Aus einer früheren Studie ist bekannt, dass schwarze Patienten in den USA schlechtere Chancen haben einen akuten Herzinfarkt 5 Jahre zu überleben, als Weiße auf Grund von Unterschieden in der Versorgung der ethnischen Minderheiten und Rassen.(51) Es wäre also auch möglich, dass Deutsche in Deutschland anders behandelt werden als Minderheiten anderer Nationalitäten. Jedoch zeigten frühere Studienergebnisse auch, dass die Inzidenzunterschiede vom Myokardinfarkten zwischen Minderheiten und Mehrheiten der Population ebenfalls von der Herkunftsländern abhängen und zwischen den Minderheiten von der selben geografischen Region variieren. Unterschiedliche Inzidenzraten zwischen Minderheiten und der mehrheitlich deutschen Population wären somit auch eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse.(52) Die meisten Minderheiten haben laut der Ergebnissen der Studie von Graham G. eine gleiche oder geringere Inzidenz als die mehrheitliche Population.(52) Die Bereitschaft einen gesunden Lebensstil zu führen, um beispielsweise Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zu verringern, ist innerhalb der Ethnien unterschiedlich stark.(53) Es wäre möglich, dass Patientin deutscher Nationalität eine andere Bereitschaft zum führen eines gesunden Lebensstils haben, wie andere Nationalitäten. Um unsere Ergebnisse besser interpretieren zu können, müssten die genauen Herkunftsländer der verschiedenen Nationalitäten, deren Myokardinfarktinzidenzen und Lebensumstände

genauer untersucht werden. Dies war jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

### **5.2.1.2 Kardiovaskuläres Risiko**

Zur Evaluation des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen in der Bevölkerung gibt es verschiedene Risikoscores, wie z.B. den PROCAM-Score, SCORE und den Framingham-Score. Laut den ESC/EAS Leitlinien wird empfohlen das 10 Jahresrisiko für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen bei symptomatischen Patienten anhand dieser Risikoscores zu bestimmen. Deutschland zählt zu den Ländern mit geringem kardiovaskulärem Risiko. Daher wird hier meist die Risikoskala „SCORE-European Low Risk Chart“ zur Risikobestimmung verwendet. Dieser Score enthält die Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischer Blutdruck und Cholesterin. (54-56) Wir haben in dieser Arbeit angelehnt an den SCORE ähnliche Charakteristika bei den Patienten mit Herzinfarkt untersucht. Geschlechtsspezifische Analysen wurden in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass es Geschlechtsunterschiede bezüglich der Mortalität gibt. Verantwortlich dafür sind unter anderem hormonelle Unterschiede, unterschiedliche Symptompräsentationen und Pathophysiologien beider Geschlechter.(57, 58)

#### **5.2.1.2.1 Rauchen**

Beim Raucherstatus ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen und Überlebenden in beiden Altersgruppen. Die Gruppe der Überlebenden enthielt mehr Nieraucher und weniger Exraucher bzw. gegenwärtige Raucher. In der Gruppe der über 74-Jährigen zeigten sich ähnliche Verhältnisse. Rauchen gilt als einer der größten vermeidbaren Risikofaktoren für die Entstehung von Arteriosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen.(59-61) Es ist nachgewiesen, dass eine höhere Mortalität bei Rauchern besteht im Vergleich zu Nichtrauchern.(62, 63) Ebenso zeigt sich eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität nach Aufgabe des Rauchens.(64, 65)

#### **5.2.1.2.2 BZ-Erhöhung bei Aufnahme/Diabetes mellitus Typ 2**

Der Blutzuckerwert bei Aufnahme war in der jüngeren Patientengruppe signifikant unterschiedlich beim Vergleich der Kurzzeitverstorbenen und -überlebenden. Die Verstorbenen hatten häufiger erhöhte Blutzuckerwerte bei Aufnahme im Krankenhaus. Es zeigte sich bei den Verstorbenen ein Blutzucker-Median von 184 mg/dl im Vergleich zu den Überlebenden mit einem Median von 131 mg/dl. In der Gruppe der über 74-Jährigen hatten die Verstorbenen mit einem Blutzucker-Median von 160 mg/dl ebenfalls deutlich höhere Werte im Vergleich zu den Überlebenden mit 139 mg/dl. Hohe Blutzuckerwerte bei Klinikaufnahme scheinen mit einem erhöhtem Risiko für 30-Tage-Mortalität und steigender Masse myokardialer Nekrose bei nichtdiabetischen Patienten mit akutem Herzinfarkt assoziiert zu sein.(66) Erhöhte Glukosewerte sind ebenfalls assoziiert mit einer höheren Kurzzeitkomplikationsrate nach Herzinfarkten. (67) Bei einer Studie von Rostiger et al. zeigten sich zudem folgende Ergebnisse. Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt hatten 42% der Patienten ohne bekannten Diabetes erhöhte Plasmaglukosewerte. Diese Patientin hatte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 180 Tagen.(67) Außerdem ist insbesondere die Langzeitmortalität (5 Jahre) bei Diabetikern höher, wie bei nicht diabetischen Patienten mit akutem Myokardinfarkt.(68, 69) Ein erhöhter Blutzucker bei Krankenhausaufnahme muss nicht unbedingt für einen Diabetes mellitus sprechen sondern kann auch durch körperlichen und psychischen Stress bedingt sein. (70) Ein unbekannter Typ 2 Diabetes oder eine eingeschränkte Glukosetoleranz treten häufiger bei Patienten mit Myokardinfarkt im Vergleich zu Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen auf.(71) Es wird von der American Heart Association und der American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation empfohlen bei Patientin mit Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskulären Erkrankungen zur Verringerung von Langzeitkomplikationen einen Nüchternblutzucker im Bereich von 80–110 mg/dL oder einen HbA<sub>1c</sub> <7,0 zu erreichen. Bei älteren Patienten mit schweren Komorbiditäten muss der Zielwert jedoch individuell angepasst werden.(72, 73)

#### 5.2.1.2.3 Arterielle Hypertonie

In beiden Gruppen wiesen die 28-Tage-Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen häufiger eine arterielle Hypertonie auf. Eine altersspezifische Bedeutung von normalen Blutdruckwerten und dem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität ist seit langem bekannt.(74) Hochrisikopatienten ohne arteriellen Hypertonus oder

vorbekanntem kardiovaskulären Ereignissen profitieren von einer Senkung des Blutdrucks.(75) Die Europäischen Richtlinien für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen von 2016 empfehlen einen Blutdruck von <140/90 mmHg für gesunde Patienten.(76) Zur Sekundärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen empfiehlt die American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation sogar das Erreichen von systolischen Blutdruckwerten <130 mmHg und diastolischen Blutdruckwerten <85 mmHg.(72)

#### 5.2.1.2.4 Diastolische und systolische Blutdruckwerte

Der systolische und der diastolische Blutdruck war ebenfalls in beiden Gruppen höher unter den 28-Tage-Überlebenden als bei den Verstorbenen. Die Differenz der diastolischen Blutdruckwerte zwischen den Überlebenden und Verstorbenen war in beiden Altersgruppen 10 mmHg. Bei den systolischen Werten zeigten die über 74-Jährigen, innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen mit einem Median von 125 mmHg eine um 5 mmHg höhere Systole im Vergleich zu den Verstorbenen der 25-74-jährigen Patientengruppe. Im Alter von 55-75 Jahren bedingt erhöhter systolischer Blutdruck laut Literatur ein höheres Mortalitätsrisiko.(77) Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter scheint – nach den Ergebnissen unserer Analysen - ein erhöhter Blutdruck kein Prädiktor für eine erhöhte Kurzzeitmortalität zu sein. Physiologisch steigt der Blutdruck mit dem Alter an (77), was sich auch in unserer Studienpopulation zeigte. Ein systolischer Blutdruck unter 120 mmHg und diastolischer Blutdruck unter 70 mmHg sind mit ebenfalls mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität assoziiert.(78) Dieses Phänomen ließ sich auch in unserer Gruppe der innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen erkennen.

#### 5.2.1.2.5 Hyperlipidämie

Patienten mit bekannten Hyperlipidämien waren häufiger in der Gruppe der 28-Tage-Überlebenden beider Gruppen vertreten. Grundsätzlich ist seit den ersten epidemiologischen Studien MRFIT und der Framingham Heart Study bekannt, dass Hyperlipidämie mit erhöhter Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. (79, 80)(81) Insbesondere erhöhtes LDL-Cholesterin steigert die Wahrscheinlichkeit, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. (82) Eine Studie konnten zeigen, dass

eine bestehende Hypercholesterinämie beispielsweise mit einem geringeren Risiko im Krankenhaus zu versterben assoziiert ist.(83) Man vermutete, dass bei diesen Patienten durch eine vorbestehende Statineinnahme und häufigem Arztkontakt die Mortalität indirekt reduziert wird.(83)

#### 5.2.1.3 Infarktklassifikation

Bezüglich der Myokardinfarktklassifizierung ergaben sich nur in der Gruppe der 25-74-jährigen Patienten signifikante Unterschiede hinsichtlich der 28-Tage-Letalität. Die Verstorbenen in dieser Gruppe hatten seltener einen STEMI und NSTEMI, dafür aber häufiger ein Blockbild und nicht definierbare Infarktklassifizierungen. Nicht definierbare Infarkte treten häufiger bei implantierten Herzschrittmachern auf, da hier das EKG oft nicht beurteilt werden kann. Patienten mit Herzschrittmachern sind bereits kardinal vorerkrankt, sind oft älter und haben Komorbiditäten. (84) Die häufigsten Indikationen für den Einsatz von Herzschrittmachern sind symptomatische Bradykardien, assoziiert mit Sick Sinus Syndrom und Blockbildern.(85, 86) Herzschrittmacherpatienten und Patienten mit Blockbildern haben eine schlechtere Prognose bezüglich der Kurzzeit- und Langzeitprognose bei Herzinfarkt im Vergleich zu NSTEMI und STEMI Patienten. (84, 87) Dies erklärt in unserer Studienpopulation wahrscheinlich den höheren Prozentanteil von Blockbildern und nicht definierbaren Rhythmen unter der Verstorbenen.

#### 5.2.1.4 Peak-hsCRP und Aufnahme-hsCRP

Bei den Laborparametern Peak-hsCRP und Aufnahme-hsCRP zeigten sich in beiden Altersgruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Kurzzeitmortalität. Die Verstorbenen in der Gruppe der 25-74-Jährigen hatten mehr als 4 mal so hohe Peak-hsCRP-Werte als die Überlebenden. In der älteren Gruppe waren die Unterschiede nicht ganz so extrem. Hier zeigten sich aber immer noch mehr als doppelt so hohe Peak-hsCRP-Werte bei den Verstorbenen. Bei den Aufnahme-hsCRP-Werten zeigten sich ähnlich Tendenzen. Das Aufnahme-hsCRP war 4 mal so hoch bei den Verstorbenen der jüngeren Gruppe und fast 3 mal so hoch in der älteren Gruppe. Höhere hsCRP-Werte bei Älteren lassen sich erklären durch die altersbezogene Veränderung der T-Zellimmunität und der Hochregulation proinflammatorischer

Moleküle sowie systemischer Makrophagenaktivierung.(88) Ältere Menschen zeigen auch bei gutem Gesundheitszustand etwas höhere hsCRP-Werte als jüngere Menschen, da das hsCRP bei älteren Menschen aufgrund von zunehmender Komorbidität und altersbezogenen inflammatorischen Dysregulationen ansteigt.(88, 89) Chronisch entzündliche Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, erhöhter BMI, Diabetes mellitus oder Infektionen bewirken beispielsweise einen hsCRP Anstieg.(90, 91) Patienten mit höheren hsCRP-Werten zeigen eine höhere kardiovaskuläre Mortalität.(39)

### **5.2.1.5 Therapie in der Klinik**

Zwischen den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen und Überlebenden der älteren Gruppe gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich der therapeutischen Verfahren. Die überlebenden Herzinfarktpatienten erhielten häufiger irgendein rekanalisierendes Verfahren oder eine PCI. Dies zeigte sich ebenso in der Gruppe der 25-74-Jährigen. In dieser Gruppe ergaben sich zusätzlich signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Thrombolysetherapie. Auffällig ist hier, dass die Thrombolysetherapie bei den Älteren kaum angewendet wurde und die Verstorbenen der jüngeren Gruppe zudem öfter eine Thrombolysetherapie erhielten als die Überlebenden. Es gab nur 9 ältere Patienten, die medikamentös lysiert wurden im Gegensatz zu den jungen Patienten mit 600 Lysepatienten. Für die medikamentöse Lyseetherapie mit rt-PA gibt es häufig Kontraindikationen aufgrund der erhöhten Gefahr für hämorrhagische Schlaganfälle und internen Blutungen. Dies führt dazu, dass ältere Patienten mit Komorbiditäten und Antikoagulation diese Therapie nicht erhalten können.(92) Außerdem besagt die aktuelle Studienlage, dass steigendes Alter mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und schlechteren Ergebnissen bezüglich der Therapie des Herzinfarktes assoziiert ist. Eine primäre Angioplastie hat unabhängig vom Alter bessere Ergebnisse als eine Thrombolysetherapie. Sie ist aber nicht vorteilhafter bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten.(93) Daher geben auch die S3-Leitlinien der DGK eine starke Empfehlung bei infarktbedingtem kardiogenen Schock frühestmöglich eine Revaskularisation mittels PCI durchzuführen. Außerdem wird empfohlen, das intrakoronare Stenting mittels medikamentenbeschichteter Stents zu bevorzugen.(94)

### **5.2.1.6 Medikamente während des Klinikaufenthaltes**



Die 28-Tage-Überlebenden beider Patientengruppen erhielten während des Klinikaufenthaltes häufiger Aspirin, AT-II-Rezeptorantagonisten, Statine, orale Antidiabetika, ACE-Hemmer und Betablocker. Sie bekamen jedoch nicht so häufig Insulin appliziert. Die im Vergleich zu den Verstorbenen seltenere Insulingabe korreliert mit geringeren BZ-Werten bei den Überlebenden. Laut den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von 2019 sollte Aspirin 100 mg unabhängig von der durchgeführten Reperfusion- und/oder Revaskularisationstherapie bei kardiogenem Schock gegeben werden.(94) Aspirin als Sekundärprävention nach kardiovaskulären Erkrankungen senkt bewiesenermaßen die Mortalität. Der Nutzen einer Primärprävention mit Aspirin wird jedoch stark diskutiert.(95, 96)

Die JUPITER-Studie demonstrierte, dass vor allem Personen mit erhöhten hsCRP-Werten von einer Rosuvastatintherapie profitieren.(97) Rosuvastatin reduzierte laut dieser Studie signifikant die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Werten.(98) Zur Sekundärprävention wird als Langzeitziel von der American Heart Association und der American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation empfohlen LDL-Werte von <100 mg/dl, HDL-Werte von >35 mg/dl und Triacylglycerid-Werte von <200 mg/dl zu erreichen. Wenn eine Diät nicht erfolgreich ist, wird eine medikamentöse Therapie mit beispielsweise Statinen bei einem LDL-Wert von > 100 mg/dl in Betracht gezogen.(72)

Hohe Pulsfrequenzen sind bekannt als ein Prädiktor von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei Patienten mit arteriellem Hypertonus. Studien zeigten, dass ACE-Hemmer wie Ramipril das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt bei hypertensiven Patienten reduzieren.(99, 100) Der reduzierende Effekt von ACE-Hemmern auf systolischen und diastolischen Blutdruck ist als mäßig einzuordnen.(101) AT-II-Rezeptorantagonisten wie Losartan haben ebenfalls eine milde bis moderate blutdrucksenkende Wirkung und werden vor allem bei Nebenwirkungen von ACE-Hemmern, wie das Auftreten von Husten und Angioödemem eingesetzt.(102) Die randomisierte kontrollierte Studie OPTIMAAL zeigte keine Überlegenheit oder Unterlegenheit von Losartan (AT-II-Rezeptorantagonist) gegenüber Captopril (ACE-Hemmer). Daher sind ACE-Hemmer immer noch erste Wahl bei Patienten nach Myokardinfarkt.(103) Betablocker verbessern das Überleben von Patienten nach akutem Herzinfarkt und sind Erstlinientherapie für Erwachsene mit arteriellem Hypertonus.(104) Eine erhöhte Mortalität durch Einnahme von Betablockern wurde in

Studien ebenfalls untersucht. Bei Überlebenden nach Herzinfarkt, die keine Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre systolische Dysfunktion aufwiesen und Betablocker einnahmen, konnte man kein erhöhtes Risiko feststellen, innerhalb eines Jahres zu versterben.(105)

Die Einnahme von oralen Antidiabetika, wie Metformin bei Krankenhausaufnahme ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, wohingegen die Einnahme nach einem Herzinfarkt sich günstig auf dieses Risiko auswirkt.(106) In verschiedensten in-vitro und in-vivo-Experimenten wirkte sich Metformin positiv auf die Infarktgröße, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und den linksventrikulären endsystolischen Durchmesser aus.(107) Eine neuere Studie zeigte, dass mit Insulin behandelte Patienten öfter kardiovaskuläre Ereignisse hatten als Diabetiker, die orale Antidiabetika einnahmen oder Patienten ohne Diabeteserkrankung.(108) Mit Insulin behandelte Diabetiker hatten oft ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium und bereits erfolglose diätetische und orale medikamentöse Therapien hinter sich. Dies erschließt sich aus den Leitlinien zur Therapie von Diabetes mellitus Typ 2.(109) Eine Insulintherapie ist erst dann indiziert, wenn durch Lebensstiländerungen wie Diät oder Sport und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das Therapieziel des Patienten nicht erreicht wird oder, wenn andere Kontraindikationen wie Unverträglichkeiten von oralen Antidiabetikern bestehen.(109) Es besteht eine Assoziation zwischen schlecht eingestellten HbA1c-Werten und der Inzidenz von Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen.(110) Insbesondere eine erhöhte Komorbidität wie Niereninsuffizienz und Hypertonie bei den insulinpflichtigen Patienten könnte der Grund sein, warum in unserer Studienpopulation die innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen öfter Insulin bekamen und höhere BZ-Spiegel aufwiesen. Bei akutem Myokardinfarkt ist eine akute Hyperglykämie ein Prädiktor für akute Niereninsuffizienz.(111) Akute Niereninsuffizienz tritt häufig bei Patientin mit akutem Koronarsyndrom auf und ist assoziiert mit einem erhöhtem Risiko für Morbidität und Mortalität im Krankenhaus. (112)

#### **5.2.1.7 Auftreten eines Herzstillstandes**

In beiden Altersgruppen hatten die Verstorbenen häufiger einen Herzstillstand vor Erreichen der Klinik als die Überlebenden. Ein prospektive Kohortenstudie an Oslos

Universitätskrankenhaus Ulleval zeigte, dass Patienten mit einem Herzstillstand bei akutem Myokardinfarkt außerhalb der Klinik bezüglich des 30-Tage-Überlebens eine schlechtere Prognose hatten, wie Patientin mit innerklinischen Herzinfarkten. Nach 30 Tagen zeigten sich in dieser Studie jedoch keine Unterschiede mehr bezüglich des Langzeitüberlebens.(113). Je schneller Herzinfarktpatienten professionell behandelt werden können, umso besser sind die Überlebenschancen und das neurologische Ergebnis.(114, 115) Unter den Überlebenden beider Altersgruppen trat in unserer Studie der Herzstillstand bei über 90% der Verstorbenen innerhalb der Klinik auf. Das lässt vermuten, dass die Wahrscheinlichkeit einen Herzstillstand im Rahmen eines Myokardinfarktes zu überleben höher ist, wenn man diesen in einer Klinik erleidet. Im Krankenhaus ist gut ausgebildetes medizinisches Fachpersonal schnell zur Stelle und Defibrillatoren sind direkt vor Ort. Außerhalb des Krankenhauses sind meist nur gering erfahrene Ersthelfer zur Stelle, medizinische Geräte sind nicht überall greifbar und operative Eingriffe wie die PCI nicht möglich. Spezielle Trainingsprogramme und Leitlinien für Krankenschwestern und Ärzte verbessern die Überlebenschancen des Patienten in den Kliniken deutlich.(116-118)

### **5.2.2 Diskussion der Assoziation zwischen hsCRP-Werten und der Kurzzeitmortalität**

Unsere Analysen ergaben, dass der Aufnahme-hsCRP-Wert (adjustiertes OR 1,036 ; 95% CI 1,012-1,060) gegenüber dem Peak-hsCRP-Wert (adjustiertes OR 1,016; 95% CI 1,001-1,031) in der 25-74-jährigen Patientengruppe eine stärkere Assoziation mit der 28-Tage-Letalität hat. In der Gruppe der über 74-Jährigen ergab sich keine unabhängige Assoziation.

Genauere Untersuchungen insbesondere zur Stärke der Assoziation zwischen dem Peak-hsCRP, dem Aufnahme-hsCRP und der Kurzzeitmortalität sind kaum in der Literatur zu finden. Gründe könnte sein, dass ein zusätzlicher Arbeitsaufwand und Kostenzuwachs entsteht, wenn das hsCRP mehrfach während eines Klinikaufenthaltes bei Herzinfarkt bestimmt wird. Der hsCRP-Wert hingegen wird meist schon routinemäßig im Rahmen der stationären Aufenthaltes wegen eines akuten Myokardinfarkts bestimmt. Es scheint jedoch fraglich, ob ein einmalig bestimmter Wert bei einem ständig variierenden hsCRP-Spiegel ein guter prognostischer Marker sein kann.

Ähnlich sehen dies auch S. Snaedal et al. Eine Kohortenstudie von Hämodialysepatienten im Altersmedian von 66 Jahren konnte zeigen, dass Komorbidität und klinische Ereignisse wie Myokardinfarkt stark mit Inflammation und hsCRP-Werten assoziiert sind. (89) Es stellte sich eine starke Variabilität des hsCRP über die Zeit von 3 Monaten heraus, was vermuten lässt, dass serielle Messungen genauere Informationen bezüglich eines Inflammationsgeschehens geben. Der hsCRP-Wert war ein vergleichbar starker Prädiktor für die Mortalität bei Hämodialysepatienten, wie bei den in unserer Arbeit untersuchten Herzinfarktpatienten. Interessant ist auch, dass serielle Median- und Mittelwerte des hsCRP mit einem höheren relativen Risiko für Versterben assoziiert waren (HR 1,013; 95% CI 1,004-1,022 und HR 1,012; 95% CI 1,004-1,020), als die Basislinie und die maximalen und minimalen hsCRP-Werte in der Studie.(89)

In einer der wenigen Studien zur prognostischen Bedeutung des Peak-hsCRP untersuchte man Peak-hsCRP-Werte mit einem Baselinewert von 20,5 mg/l (9,6–44,4 mg/l), Leukozythenzahlen von 12,4 G/L (10,5-15,3 G/L) und Fibrinogen 3640 mg/l (3150-4550 mg/l) bei Patienten mit reperfundierten ST-Hebungsinfarkten. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation von allen drei Parametern mit der Infarktgröße ( $r=0,31-0,41$ ;  $p<0,01$ ) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion ( $r=-0,29--0,39$ ;  $p<0,01$ ) im akuten und chronischen Stadium nach dem STEMI. Hier beobachtete man eine inverse Assoziation zwischen hsCRP-Werten und der linksventrikulären Herzfunktion sowie einem ausgeprägten Myokardschäden 4 Monate nach Myokardinfarkt. Steigende hsCRP-Werte waren somit mit schlechteren klinischen Ergebnissen bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfunktion sowie der Ausdehnung der Infarktgröße verbunden. (119) Interessant ist auch der in der folgenden Studie bewiesene Zusammenhang von Infarktgröße und Mortalität bei Myokardinfarktpatienten. Die Infarktgröße in der kontrastmittelunterstützten Magnetresonanztomographie (MRT), definiert als dreidimensionale Ausdehnung (HR 1,3; 95% CI 1,1-1,6, Chi-Quadrat 6,7;  $p=0,010$ ), transmurale Narbenausdehnung (HR 1,5; 95% CI 1,1-1,9, Chi-Quadrat 8,9;  $p=0,003$ ) oder totalen Narben Score (HR 6,2; 95% CI 1,7-23, Chi-Quadrat 7,4;  $p=0,006$ ) ist ein stärkerer Prädiktoren für die Mortalität aller Ursachen bei Patienten mit abgeheilten Myokardinfarkten als die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und die linksventrikulären Volumina.(120) Die Beobachtungszeit bezüglich der Langzeitmortalität der Patienten belief sich bei dieser Studie jedoch nur auf im Median 1,7 Jahre (Spannweite 1,1-2,9).(120)

Dass der hsCRP-Wert im Allgemeinen mit der Kurzzeitmortalität assoziiert ist, ist in früheren Studien gut untersucht. Eine schwedische Kohortenstudie mit Überlebenden von Herzinfarkten und einer Beobachtungszeit von über 6 Jahren zeigte, dass hsCRP-Werte mit einem Risiko für ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse und Versterben innerhalb von 30 Tagen assoziiert sind. Diese Assoziation stellte sich linear für hsCRP-Werte zwischen 1-5 mg/l dar und verlief danach weiter plateauförmig.(121)

Anhand der ROC-Analysen stellten wir in unserer Arbeit fest, dass das Peak hsCRP (AUC 0,76) besser klassifiziert zwischen dem Versterben oder Überleben innerhalb von 28-Tagen als das Aufnahme-hsCRP (AUC 0,71) bei den 25-74-Jährigen.

Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Literatur bei Untersuchungen zur Prädiktion inflammatorischer Marker bei ST-Hebungsinfarkten. In einer prospektiven Studie mit über 500 eingeschlossenen Patienten, die einen ST-Hebungsinfarkt erlitten hatten, zeigte das Aufnahme-hsCRP eine geringe prädikative Vorhersagekraft (AUC 0,648; 95% CI 0,552–0,743) für kardiovaskuläres Versterben, Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse innerhalb von 12 Monaten. Dies kommt unseren Ergebnissen nahe.(122)

### **5.2.3 Diskussion der Assoziation zwischen den hsCRP-Werten und der Langzeitmortalität**

Eine Metaanalyse von 14 prospektiven Beobachtungsstudien mit insgesamt 83,995 Teilnehmern verglich die niedrigste und höchste Kategorie von hsCRP-Werten bezüglich des Risikos für kardiovaskuläre und krebsbezogene Mortalität sowie für die Gesamtmortalität. Es ergab sich ein altersadaptiertes relatives Risiko von 2,03 (95% CI 1,65-2,50) für kardiovaskuläre Mortalität. Individuen mit den höchsten hsCRP-Werten hatten einen 75-prozentigen und 2,03-fachen Anstieg der kardiovaskulären und Gesamtmortalität verglichen mit Individuen der niedrigsten Kategorie der hsCRP-Werte. Bezüglich der kardiovaskulären Mortalität wurden 3 Studien mit einem Follow-up von 10 Jahren und 2 Studien mit einem Follow-up von  $\leq 10$  Jahren eingeschlossen. Als Gesamtergebnis zeigte sich, dass das Vorhandensein von erhöhten hsCRP-Werten ein unabhängiger Prädiktor dafür ist, das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität vorherzusagen.(123) 5 ausgewählte Studien dieser Metaanalyse

bezogen sich hierbei allein auf die kardiovaskuläre Mortalität.

Frauen sind zum Teil unterrepräsentiert in Studien zu Herzinfarkten. Bei der Literaturrecherche dazu finden sich deutlich mehr Herzinfarktstudien mit ausschließlich männlichen Populationen als weibliche oder gemischte Populationen. Ein Beispiel hierfür ist eine Kohortenstudie mit 2321 Männern im mittleren Lebensalter (im Durchschnitt 53 Jahre) stratifiziert nach kardiovaskulären Ereignissen. Das hsCRP wurde kategorisiert in 3 Gruppen entsprechend der empfohlenen Grenzwerte 1,0 mg/l und 3,0 mg/l der AHA/CDC zur Einteilung von Risikogruppen für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Es ergaben sich daher die Niedrigrisikogruppe mit einem hsCRP von <1 mg/l, die intermediäre Risikogruppe mit hsCRP-Werten von 1,0-2,9 mg/l und die Hochrisikogruppe mit hsCRP-Werten von 3,0-9,9 mg/l.(29) Die Kohorte wurde 15 Jahre lang beobachtet. Für Männer ohne kardiovaskuläre Events ergab sich eine Steigerung der altersadjustierten kardiovaskulären Mortalität um das 4,1-fache (95% CI 2,1-8,2), für hohe hsCRP-Werte zwischen 3,0-9,9 mg/l, gegenüber den niedrigen hsCRP-Werten von <1,0 mg/l. Bei Männern mit kardiovaskulären Ereignissen zeigte die kardiovaskuläre Mortalität einen 3,3-fachen Anstieg (95% CI 2,3-5,3). Männer mit hsCRP-Werten >3,0 mg/l hatten ein 4,1-5-fach erhöhtes Risiko in 15 Jahren zu versterben gegenüber Männern mit geringeren hsCRP-Werten. In dieser Studie wurden nur Männer unter 75 Jahren untersucht. Bei Auftreten von hsCRP-Spiegeln >10 mg/l wurden die Probanden ausgeschlossen, da vermutlich Infektionen oder Hypersedimentation als Ursache nicht auszuschließen waren.(124) In unserer Studie waren auch Frauen eingeschlossen um repräsentative Ergebnisse für die gesamte Bevölkerung darzustellen. Hs-CRP-Werte >10 mg/dl wurden in unsere Studie nicht ausgeschlossen. In der aktuellen Literatur finden sich konträre Aussagen bezüglich der Interpretation von hsCRP-Werten >10 mg/dl.(125) Einige verlässliche Studien konnten eine unabhängige Assoziation zwischen kardiovaskulären Ereignissen und hohen hsCRP-Spiegeln >10 mg/dl zeigen.(125, 126) Unsere Beobachtungszeit war mit 8 Jahren nur halb so lang, wie in dieser Studie. Sie enthielt dafür aber deutlich mehr Probanden. In beiden Studien zeigte sich letztendlich der gleiche Effekt. Patienten mit hsCRP-Werten >3 mg/l gegenüber Patienten mit Werten <1 mg/l, hatten eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Eine genaue Unterscheidung zwischen Aufnahme- und Peak-hsCRP wurde in dieser Studie leider nicht gemacht.

In einer weiteren Kohorte von Männern im mittleren Alter (45-74 Jahre) waren erhöhte

hsCRP-Werte ebenfalls assoziiert mit kardiovaskulärer Mortalität. 3620 Männer wurden über eine Beobachtungszeit von 7,1 Jahren verglichen. Die Männer mit hsCRP-Werten von  $>3$  mg/l hatten hier erwartungsgemäß ein signifikant höheres Risiko an einer koronaren Herzerkrankung bzw. einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben als Männer mit hsCRP-Werten  $\leq 3$  mg/l. Das Risiko zu versterben aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung war 74% höher bei vorliegenden hsCRP-Werten von  $\leq 3$  mg/l (HR 1,74 (95% CI 1,04–2,92) and fast dreimal so hoch bei hsCRP-Werten  $>3$  mg/l (HR 2,15 (95% CI 1,39–3,34), verglichen mit Patienten, die einen hsCRP-Spiegel  $<1$  mg/l aufwiesen.(127)

Auch Studien mit asiatischen Populationen, bestehend aus Männern und Frauen ab 40 Jahren, zeigten vergleichbare Zusammenhänge zwischen hsCRP-Werten und der Langzeitmortalität. Beispielsweise wurde der Effekt eines hsCRP-Anstiegs auf das Risiko koronarer Herzerkrankungen in einer japanischen Population untersucht. Es handelte sich um eine prospektive Kohortenstudie mit 2589 Teilnehmern der Gemeinde Hisayama und einem Beobachtungszeitraum von 14 Jahren. Das Risiko für eine koronare Herzerkrankung in der höchsten Quartile war 2,98-fach (CI 95% 1,53-5,82) höher als in der untersten Quartile. Die Inzidenz für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankungen stieg progressiv mit höheren hsCRP-Werten an. Der Median der hsCRP-Werte betrug nur 0,43 mg/l. In der Japanischen Population war der Grenzwert für die Hochrisikogruppe mit  $>1$  mg/l angesetzt, was sehr viel geringer ist als in westlichen Ländern.(128)

### **5.3 Stärken und Schwächen der Arbeit**

Unsere Analyse enthielt mit 13947 Patienten eine größere Fallzahl von Herzinfarktpatienten als frühere vergleichbare Studien zu diesem Thema. Es wurden neben 11384 Personen im Alter von 25-74 Jahren auch 2563 Personen im Alter von 75-84 Jahren untersucht. In vielen früheren Studien waren nur Personen bis 75 Jahren eingeschlossen und es wurde nicht verglichen, ob sich die ältere Patientengruppe von der jüngeren hinsichtlich soziodemografischer und klinischer Charakteristika unterscheidet. Die globale Lebenserwartung bei Geburt bei beiden Geschlechtern nahm von 1990 mit 65,3 Jahren bis 2013 mit 71,5 Jahren stetig zu. Die Lebenserwartung erhöhte sich innerhalb dieses Zeitraumes um 6,6 Jahre für Frauen

und 5,8 Jahre für Männer. Wenn sich diese Veränderung so weiter fortsetzt, wird 2030 die globale Lebenserwartung der Frauen 85,3 Jahre und die der Männer 78,1 Jahre sein.(129, 130) Daher ist es wichtig mehr Patientenkollektive im Alter von über 75 Jahren zu untersuchen, um diese Patientengruppen beim Auftreten von Herzinfarkten spezifischer in Risikogruppen einteilen zu können.

Es wurde die Kurzzeitletalität von 28 Tagen und die Langzeitmortalität von 8 Jahren in unserer Studie untersucht. Insgesamt gibt es nur wenige Studien zur Langzeitmortalität bei akuten Myokardinfarkten mit mindestens so langen Beobachtungszeiträumen wie diese.(124, 126, 128) Es sollten noch weitere Langzeitstudien angefertigt werden, um unserer Studienergebnisse zu bestätigen.

Durch eine multivariate Analyse mit einer großen Anzahl an Confoundern wurde der Einfluss der hsCRP-Werte auf das Überleben betrachtet. In unsere Studie konnten sowohl männliche als auch weibliche Herzinfarktpatienten eingeschlossen werden. Oft finden sich nur Studien mit Männern, obwohl bei Frauen Herz-Kreislaufkrankungen ebenso an erster Stelle bei den Todesursachen in Europa stehen. 4,1 Millionen Menschen sterben pro Jahr in Europa an kardiovaskulären Erkrankungen. Davon sind 42% Männer und 51% Frauen. Bei den Frauen tritt der Tod meist im höheren Lebensalter ein, als bei den Männern.(46)

Das Aufnahme-hsCRP und Peak-hsCRP wurden bisher noch nicht in Studien bezüglich Ihrer Eignung als Prädiktor für Kurz- und Langzeitmortalität bei Herzinfarkt verglichen, obwohl sich viele Therapieentscheidungen im klinischen Alltag an diesen Werten orientieren. Es sollten weitere Studien zu dieser Fragestellung angefertigt werden.

Eine Problematik unserer Analysen stellen die Fälle dar, die nicht bei Bewusstsein oder nicht orientiert im Klinikum eintreffen und auch nach dem Myokardinfarkt nicht befragungsfähig waren. Da diese keine Angaben zum Lebensstil, wie z.B. Raucherstatus, zur Medikamenteneinnahme vor Infarkt sowie Vorerkrankungen machen konnten, sind teilweise Variable mit einer Kategorie „fehlende Werte“ ausgewiesen. Insbesondere haben viele Patienten zum Raucherstatus keine Angaben machen können oder wollen.

Es hätten zudem noch andere Parameter als Confounder berücksichtigt werden können. Zum einen fehlten Angaben zum Zustand nach Chemotherapie bzw. zu einer



bestehenden Krebserkrankung, zum anderen die Einnahme von Östrogenen und das Ernährungsverhalten (vegan, vegetarisch) sowie sportliche Aktivität. Diese Merkmale könnten sich auf das kardiovaskuläre System protektiv oder schädigend auswirken. (131, 132)(58)

Bei den Daten gibt es insgesamt eine größere Kohorte von jüngeren Herzinfarktpatienten unter 75 Jahren (n=9882). Die Gesamtzahl der älteren Patienten betrug hingegen nur 2113, da diese Daten erst ab 2009 erhoben wurden. Es sollten in Zukunft mehr Studien an älteren Herzinfarktpatienten durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Für die über 74-jährige Patientengruppe konnten in unserer Studie leider noch keine Langzeitdaten erhoben werden.

Es wurden in dieser Studie eine hauptsächlich süddeutsche Patientengruppe aus Augsburg und Umgebung ausgewählt. Diese ist nur bedingt repräsentativ für Deutschland, da auch Umgebungsfaktoren wie z.B. Klima eine starke Rolle beim Herzinfarktgeschehen spielen können und diese innerhalb von Deutschland variieren. (133)

Die Nationalität der nicht deutschen Patienten wurde nicht genauer definiert. Es sollten die ethnischen Herkunft genauer bezeichnet werden, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können.

## **6. Zusammenfassung**

Das dieser Doktorarbeit zugrundeliegende Patientenkollektiv und die Daten stammten aus dem Myokardinfarktregister Augsburg. Die Daten wurden im Rahmen der Herzkreislaufstudie MONICA und der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) erhoben. Das Register erfasst alle in einem der 8 Krankenhäuser in der Studienregion behandelten akuten Myokardinfarkte der 25-74-jährigen (bis 1995) und ab 2009 zusätzlich der bis 84-jährigen Einwohner mit Erstwohnsitz in der Stadt Augsburg, des Landkreises Augsburg und des Landkreises Aichach-Friedberg. In die Analyse wurden alle im Zeitraum 2000 bis 2016 aufgenommenen KORA-Herzinfarktpatienten eingeschlossen. Wir haben jeweils die Herzinfarktpatienten im Alter von 25-74 Jahren mit den Patienten im Alter 75-84 Jahren

hinsichtlich ihrer Charakteristika und der 28-Tage-Letalität verglichen. Es konnte festgestellt werden, dass die innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen der jüngeren Gruppe gegenüber den Überlebenden sich in soziodemografischen und klinischen Merkmalen unterschieden. Die Verstorbenen waren älter, seltener allein lebend, hatten eher eine deutsche Staatsangehörigkeit, waren seltener Raucher, Ex-Raucher und Nieraucher. Die Verstorbenen in der jüngeren Gruppe hatten höhere Blutzuckerwerte bei Aufnahme, seltener eine Hypertonie, seltener Hyperlipidämien sowie niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte bei Aufnahme. Bezüglich der Infarkte traten seltener STEMI und NSTEMI auf. Blockbilder und nicht definierte Formen waren öfter bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen zu sehen. Das Peak-hsCRP war deutlich höher in der Gruppe der Verstorbenen als in der Gruppe der Überlebenden. Therapeutisch wurden in dieser Gruppe weniger invasive rekanalisierende Verfahren, jedoch mehr medikamentöse Thrombolysetherapien durchgeführt. Bezüglich der Medikation während des stationären Aufenthaltes erhielten die Verstorbenen seltener Betablocker, ACE-Hemmer, orale Antidiabetiker, AT-II-Rezeptorantagonisten, Aspirin und Statine, jedoch öfter Insulin. Ein Herzstillstand trat bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden in der Gruppe der 25-74-jährigen Patienten häufiger in der Klinik und auch außerhalb der Klinik auf.

Die innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen der älteren Gruppe (>74 Jahre) verglichen mit den Überlebenden waren ebenfalls signifikant älter, seltener allein lebend, seltener Ex- und Nieraucher. Jedoch war der Anteil der aktuellen Raucher höher. Eine Hypertonie lag seltener vor, auch seltener Hyperlipidämien und es waren niedrigere diastolische und systolische Blutdruckwerte bei Aufnahme feststellbar. Die Peak-hsCRP-Werte waren hier auch deutlich höher. Es fanden sich etwas mehr Werte zwischen  $3 \text{ mg/dl} < \text{hsCRP} \leq 10 \text{ mg/dl}$  und deutlich mehr Werten über  $10 \text{ mg/dl}$ . Der Aufnahme-hsCRP-Wert und die Blutzuckerwerte bei Aufnahme waren höher in der Gruppe der Verstorbenen. Es wurden weniger rekanalisierende Verfahren bei ihnen angewendet. Medikamente wie Betablocker, ACE-Hemmer, Aspirin, Statine, AT-II-Rezeptorantagonisten und orale Antidiabetika wurden seltener verordnet. Insulin wurde jedoch öfter appliziert. Ein Herzstillstand trat häufiger vor und nach Eintreffen in der Klinik bei den Verstorbenen als bei den 28-Tage-Überlebenden ein.

In der Gruppe der 25-74-jährigen Patienten zeigten sich, dass das Aufnahme- und auch das Peak-hsCRP als Prädiktor für die Kurzzeitmortalität geeignet ist. Für das

Aufnahme-hsCRP ergab sich in den multivariablen Regressionsanalysen ein Odds Ratio von 1,036 ( $p=0,003$ ) und für das Peak-hsCRP ein Odds Ratio von 1,016 ( $p=0,034$ ). In der Gruppe der über 74-Jährigen zeigte sich keine unabhängige Assoziation des Aufnahme- und Peak-hsCRP bezüglich der Kurzzeitmortalität. Hier scheinen vermutlich andere Faktoren als in der jüngeren Gruppe eine größere Rolle zu spielen.

Anhand der ROC-Analysen wurde die Eignung von Aufnahme-hsCRP und Peak-hsCRP als Prädiktoren für die Kurzzeitmortalität bei der jüngeren Patientengruppe analysiert. Beide Parameter zeigten einen Zusammenhang mit der 28-Tage-Letalität. Das Peak-hsCRP war jedoch insgesamt ein besserer Prädiktor für die Kurzzeitmortalität, als das Aufnahme-hsCRP. Die AUC des Peak-hsCRP war mit 0,76 ( $p<0,0001$ ) im Vergleich zur AUC des Aufnahme-hsCRP mit einer Fläche von 0,71 ( $p<0,0001$ ) deutlich größer. Der Peak-hsCRP-Wert erklärt somit besser die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 28 Tagen zu versterben.

Darüber hinaus prüften wir in einem longitudinalen Ansatz, ob das Aufnahme- und Peak-hsCRP ebenso Prädiktoren für die Langzeitmortalität bei 25-74-jährigen Patienten sind. Beide Variablen waren unabhängig signifikant ( $p<0,0001$ ) mit der Langzeitmortalität assoziiert. Die Überlebensanalysen visualisierten, dass innerhalb der Kohorte die Patienten mit mittleren Peak-hsCRP-Werten ( $3 \text{ mg/dl} < \text{hsCRP} \leq 10 \text{ mg/dl}$ ) das höchste Risiko hatten, innerhalb von 8 Jahren zu versterben. Hier ergab sich ein Hazard Ratio von 1,693 und somit ein 69% erhöhtes Risiko im Vergleich zu der Gruppe mit niedrigen Peak-hsCRP-Werten. Bei Patienten mit den höchsten Aufnahme-hsCRP-Werten ( $>10 \text{ mg/dl}$ ) zeigte sich ein HR von 1,67 im Vergleich zu den Patienten mit den niedrigsten Aufnahme-hsCRP-Werten ( $\leq 3 \text{ mg/dl}$ ).

## 7. Schlussfolgerung

Schlussfolgernd für den klinischen Alltag lässt sich somit sagen, dass das Aufnahme-hsCRP und das Peak-hsCRP gute Marker zur Einschätzung der Kurzzeitmortalität bei jungen Herzinfarktpatienten sind. Die Bestimmung des Peak-hsCRP ist von beiden Parametern der bessere Prädiktor. Daher und sollte in der Klinik, wenn möglich eine serielle Messungen der hsCRP-Werte erfolgen, um den höchsten Peak-hsCRP-Wert zu bestimmen, statt nur den Aufnahme-hsCRP zu ermitteln.

Bei Patienten über 74 Jahren ist der Peak-hsCRP und der Aufnahme-hsCRP kein geeigneter Prädiktor, um die Kurzzeitmortalität vorherzusagen. Hier müssen noch geeignete Parameter gefunden werden.

Bei den 25-74-jährigen Patienten scheint der Aufnahme-hsCRP-Wert und der Peak-hsCRP Wert ebenfalls zur Risikoabschätzung der Langzeitmortalität geeignet. Der Aufnahme-hsCRP ist hier mit einem höheren Risiko für Langzeitmortalität assoziiert und sollte daher primär bestimmt werden.

Bei Patienten über 74 Jahren sind noch weitere, prospektive Studien notwendig, um den Stellenwert des hsCRP als Prädiktor der Langzeitmortalität zu bestimmen.

## 8. Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA/CDC	American Heart Association/Centers for Disease Control
ATII	Angiotensin II
AUC	Area Under the Curve
CK-MB	Creatin-Kinase-MB
CI	Konfidenzintervall
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGKC	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik
dia.	diastolisch
ESC/EAS	European Society of Cardiology/European Artherosclerosis Society
HDL	High-Density-Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
hsCRP	high sensitive c-reactive Protein
kat.	kategorial
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular disease
n	Anzahl
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
NT-pro BNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
OR	Odds Ratio
PCI	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RR	Blutdruck
rt-PA	rekombinanter Plasminogenaktivator
STEMI	ST-Streckenhebungsinfrakt
sys.	systolisch
VHS	Volkshochschule

## 8.2 Literaturverzeichnis

1. Tillett WS, Francis T, Jr. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *The Journal of Experimental Medicine*. 1930;52(4):561-71.
2. Schwalbe RA1 DB, Coe JE, Nelsestuen GL. Pentraxin family of proteins interact specifically with phosphorylcholine and/or phosphorylethanolamine. *Biochemistry*. 1992;4907-15.
3. Volanakis JE. COMPLEMENT ACTIVATION BY C-REACTIVE PROTEIN COMPLEXES\*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982;389(1):235-50.
4. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*. 2013;11:1 - 13.
5. Afsharpooyan S, Mohammadian T. Seroepidemiology Study of Helicobacter pylori Infection and Its Effect on Cardiovascular Diseases in Karaj, Iran. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 2019;38(6):277-81.
6. Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):858-67.
7. Irving Kushner MDEF, MD;Paul L Romain, MD. Acute phase reactants. *UpToDate*. 2019.
8. I. JUHAN-VAGUE M-CA, A. MAVRI and P. E. MORANGE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1:1575-9.
9. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):431-53, table of contents.
10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
11. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415-22.
12. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-25.
13. Cavallari JF, Anhe FF, Foley KP, Denou E, Chan RW, Bowdish DME, et al. Targeting macrophage scavenger receptor 1 promotes insulin resistance in obese male mice. *Physiol Rep*. 2018;6(22):e13930.
14. Sahebi R, Hassanian SM, Ghayour-Mobarhan M, Farrokhi E, Rezayi M, Samadi S, et al. Scavenger receptor Class B type I as a potential risk stratification biomarker and therapeutic target in cardiovascular disease. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16925-32.
15. P Patel MAM, D Carrington, D P Strachan, E Leatham, N Molineaux, J Levy, C Blakeston, C A Seymour, A JCamm, T C Northfield. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular riskfactors. *BMJ*. 1995;311:711-4.
16. Epstein SE, Speir E, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *The Lancet*. 1996;348:S13-S7.
17. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *The Lancet*. 1997;350(9075):430-6.
18. Zhu J, Katz RJ, Quyyumi AA, Canos DA, Rott D, Csako G, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with coronary calcification levels: suggestion of pathogen-triggered autoimmunity in early atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(1):36-41.

19. R K R Scragg AF, P A Metcalf. Helicobacter pylori seropositivity and cardiovascular risk factors in a multicultural workforce. *J Epidemiol Commun Health.* 1996;50:578-9.
20. Seppo Niemela TK, Taina Korhonen, Esa Ldara, Riitta Karttunen, Markku Ikaheimo, Y Antero Kesaniemi. Could Helicobacter pylori infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *heart.* 1996;75.
21. Xue L, Liang YH, Gao YY, Wang XJ. Clinical study of chlamydia pneumoniae infection in patients with coronary heart disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):110.
22. Cho-chou Kuo AS, Lee Ann Campbell, Hideto Fukushi,\* Dorothy L. Patton,, Grayston aJT. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries. *The Journal of Infectious Diseases.* 1993;167:841-9.
23. G Ong B, A0 Mansfield, BR Davidson, DTaylor-Robinson. Detection and widespread distribution of Chlamydia pneumoniae in the vascular system and its possible implications. *J Clin Pathol.* 1996:102-6.
24. Lozano T, Ena J, Almenar V, Graells M, Molina J, Antorrena I, et al. [Evaluation of patients with acute chest pain of uncertain origin by means of serial measurement of high-sensitivity C-reactive protein]. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(8):817-24.
25. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *British Heart Journal.* 1982;47(3):239-43.
26. WILLIAM J. ROGERS MD, HUEY G. MCDANIEL, M.D., LLOYD R. SMITH, M.A., JOHNA.MANTLE,M.D.,RICHARD O.RUSSELL,JR.,M.D.,AND CHARLESE.RACKLEY,M.D. Correlation of Angiographic Estimates of Myocardial Infarct Size and Accumulated Release of Creatine Kinase MB Isoenzyme in Man. *CIRCULATION.* 1977;56(2):199-205.
27. Fan J, Ma J, Xia N, Sun L, Li B, Liu H. Clinical Value of Combined Detection of CK-MB, MYO, cTnI and Plasma NT-proBNP in Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Lab.* 2017;63(3):427-33.
28. Irving G.Kroop M.D. NHSMD. The C-reactive protein determination as an index of myocardial necrosis in coronary artery disease. *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE.* Januar 1957;22(1):90-8.
29. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2003;107(3):499-511.
30. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation.* 2003;111(12):1805-12.
31. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000;321(7255):199-204.
32. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol.* 2006;106(3):291-7.
33. Bradford C. Berk M, PhD, William S. Weintraub, MD, and R. Wayne Alexander, MD, PhD. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY.* 1990;65(1990):168-72.
34. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701.

35. Yoshinaga R, Doi Y, Ayukawa K, Ishikawa S. High-sensitivity C reactive protein as a predictor of inhospital mortality in patients with cardiovascular disease at an emergency department: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(10):e015112.
36. Nikfardjam M1 MM, Schreiber W2, Oschatz E2, Exner M3, Domanovits H2, Laggner AN2, Huber K1 From the 1Department of Internal Medicine II, Division of Cardiology; 2Department of Emergency Medicine; 3Clinical Institute for Medical and Chemical Laboratory Diagnostic, Vienna General Hospital, University of Vienna, Austria. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Internal Medicine*. 2000;247: 341±5.
37. Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S, Schaeffner L, Schlundt C, Raaz D, et al. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):1086-93.
38. Group ftMR, Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease in the MRFIT Nested Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*. 1996;144(6):537-47.
39. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-Reactive Protein and the 10-Year Incidence of Coronary Heart Disease in Older Men and Women. *Circulation*. 2005;112(1):25-31.
40. München HZ. KORA Herzinfarktregister 2018 [Available from: <https://www.helmholtz-muenchen.de/herzschlag-info/>].
41. Nauck M, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2020;15(S 01):S9-S17.
42. Cheung NW, Wong KYC, Kovoov P, McLean M. Stress hyperglycemia: A prospective study examining the relationship between glucose, cortisol and diabetes in myocardial infarction. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2019;33(4):329-34.
43. Bronisz A, Kozinski M, Magielski P, Fabiszak T, Bronisz M, Swiatkiewicz I, et al. Stress hyperglycaemia in patients with first myocardial infarction. *Int J Clin Pract*. 2012;66(6):592-601.
44. Ainla T, Baburin A, Teesalu R, Rahu M. The association between hyperglycaemia on admission and 180-day mortality in acute myocardial infarction patients with and without diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(10):1321-5.
45. Abid AR, Rafique S, Tarin SM, Ahmed RZ, Anjum AH. Age-related in-hospital mortality among patients with acute myocardial infarction. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004;14(5):262-6.
46. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3028-34.
47. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
48. Smedegaard L, Kragholm K, Nume AK, Charlot MG, Gislason GH, Hansen PR. Nursing home admission after myocardial infarction in the elderly: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202177.
49. Schmaltz HN, Southern D, Ghali WA, Jelinski SE, Parsons GA, King KM, et al. Living alone, patient sex and mortality after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2007;22(5):572-8.
50. Jensen MT, Marott JL, Holtermann A, Gyntelberg F. Living alone is associated with all-cause and cardiovascular mortality: 32 years of follow-up in the Copenhagen Male Study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(3):208-17.



51. van Oeffelen AA, Vaartjes I, Stronks K, Bots ML, Agyemang C. Incidence of acute myocardial infarction in first and second generation minority groups: does the second generation converge towards the majority population? *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5422-9.
52. Graham GN, Jones PG, Chan PS, Arnold SV, Krumholz HM, Spertus JA. Racial Disparities in Patient Characteristics and Survival After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184240.
53. Morris AA, Ko YA, Hutcheson SH, Quyyumi A. Race/Ethnic and Sex Differences in the Association of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Healthy Lifestyle Behaviors. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(10).
54. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, van Houwelingen KG, Deppermann N, Schmermund A, et al. Relationship between cardiovascular risk as predicted by established risk scores versus plaque progression as measured by serial intravascular ultrasound in left main coronary arteries. *Circulation.* 2004;110(12):1579-85.
55. Authors/Task Force M, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(11):NP1-NP96.
56. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
57. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(9):916-47.
58. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:433-54.
59. Amparo C, Villablanca M, James M, McDonald, BS, and John C. Rutledge, MD. SMOKING AND CARDIOVASCULAR DISEASE. *CLINICS IN CHEST MEDICINE.* 2000;21(1):159-72.
60. Heidrich J, Wellmann J, Hense HW, Siebert E, Liese AD, Lowel H, et al. [Classical risk factors for myocardial infarction and total mortality in the community--13-year follow-up of the MONICA Augsburg cohort study]. *Z Kardiol.* 2003;92(6):445-54.
61. Stavroula Tsiara M, \* Moses Elisaf, MD, FRSH, FACA,\* and Dimitri P. Mikhailidis, MD, FACA, FRCP, FRCPATH, London, UK and Ioannina, Greece. Influence of Smoking on Predictors of Vascular Disease. *Angiology.* 2003;54:507-30.
62. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519.
63. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K, et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(9):831-45.
64. Ahmadi A, Soori H, Mehrabi Y, Etemad K, Khaledifar A. Epidemiological pattern of myocardial infarction and modelling risk factors relevant to in-hospital mortality: the first results from the Iranian Myocardial Infarction Registry. *Kardiol Pol.* 2015;73(6):451-7.
65. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA, Jr, Kundu S, Vasani RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019;322(7):642-50.

66. V. Chioncel DM, M. Anastasiu, C. Sinescu "Bagdasar-Arsen" Clinical Emergency Hospital. The prognostic value of blood glucose level on admission in non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Journal of Medicine and Life*. 2009;2(3):271-8.
67. Viveca Ritsinger JJ, Daniel Ohm,, Elmira Omerovic SK, Ole Fröbert, David Erlinge, Stefan James, Bo Lagerqvist and Anna Norhammar. Elevated admission glucose is common and associated with high short-term complication burden after acute myocardial infarction- Insights from the VALIDATE- SWEDEHEART study. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2019;16(6):582-4.
68. Koek HL, Soedamah-Muthu SS, Kardaun JW, Gevers E, de Bruin A, Reitsma JB, et al. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):883-8.
69. Gholap NN, Achana FA, Davies MJ, Ray KK, Gray L, Khunti K. Long-term mortality after acute myocardial infarction among individuals with and without diabetes: A systematic review and meta-analysis of studies in the post-reperfusion era. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):364-74.
70. CarmenWongadPrameshKovoorbdMarkMcLeance NWY. Stress hyperglycemia: A prospective study examining the relationship between glucose, cortisol and diabetes in myocardial infarction. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2019;33(4):329-34.
71. M. BARTNIK<sup>1</sup> KM, A. HAMSTEN<sup>1,2</sup>, S. EFENDIC<sup>3</sup>, A. NORHAMMAR<sup>1,, 2</sup> 4 5 1 A. SILVEIRA AT, J. OHRVIK L. RYDEN. Abnormal glucose tolerance – a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *Journal of Internal Medicine*. 2004(256):288-97.
72. Gary J. Balady McPAA, MD; Patricia Comoss, RN; Marian Limacher, MD; Ileana L. Pina, MD; Douglas Southard, PhD; Mark A. Williams, PhD; Terry Bazzarre, PhD. Core Components of Cardiac Rehabilitation:Secondary Prevention Programs A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2000:1069-73.
73. Aboyans V. Introducing the 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and CVD. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3217-9.
74. Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
75. Adab P, Cheng KK, Jiang CQ, Zhang WS, Lam TH. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *The Lancet*. 2003;361(9366).
76. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-81.
77. Blom JW, de Ruijter W, Witteman JC, Assendelft WJ, Breteler MM, Hofman A, et al. Changing prediction of mortality by systolic blood pressure with increasing age: the Rotterdam study. *Age (Dordr)*. 2013;35(2):431-8.
78. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *The Lancet*. 2016;388(10056):2142-52.
79. Gotto AM, Jr. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): A Return to a Landmark Trial. *JAMA*. 1997;277(7):595-7.
80. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.

81. D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart*. 2013;8(1):11-23.
82. Jansen H, Samani NJ, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1917-24.
83. Wang TY, Newby LK, Chen AY, Mulgund J, Roe MT, Sonel AF, et al. Hypercholesterolemia paradox in relation to mortality in acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2009;32(9):E22-8.
84. Bertel N, Witassek F, Puhon M, Erne P, Rickli H, Naegeli B, et al. Management and outcome of patients with acute myocardial infarction presenting with pacemaker rhythm. *Int J Cardiol*. 2017;230:604-9.
85. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation*. 2002;106(16):2145-61.
86. Toogood G. Pacemaker therapies in cardiology. *Australian Family Physician*. 2007;36(7):518 -24.
87. Garcia-Garcia C, Subirana I, Sala J, Bruguera J, Sanz G, Valle V, et al. Long-term prognosis of first myocardial infarction according to the electrocardiographic pattern (ST elevation myocardial infarction, non-ST elevation myocardial infarction and non-classified myocardial infarction) and revascularization procedures. *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1061-7.
88. Macaulay R, Akbar AN, Henson SM. The role of the T cell in age-related inflammation. *Age (Dordr)*. 2013;35(3):563-72.
89. Snaedal S, Heimbürger O, Qureshi AR, Danielsson A, Wikström B, Fellström B, et al. Comorbidity and acute clinical events as determinants of C-reactive protein variation in hemodialysis patients: implications for patient survival. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):1024-33.
90. Liseth Siemons PMtK, Harald E Vonkeman, Piet LCM van Riel, Cees AW Glas, Laar aMAvd. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014(15):368.
91. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(3):249-54.
92. C L Grines 1 KFB, J Marco, D Rothbaum, G W Stone, J O'Keefe, P Overlie, B Donohue, N Chelliah, G C Timmis, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1. 1993;328(10):673-9.
93. Holmes DR, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(2):412-9.
94. Kardiologie DGf. S3 Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring Therapie“. AWMF online.1-31.
95. Mollmann H, Elsasser A, Hamm CW. [Oral antithrombotic therapy in primary and secondary prevention]. *Herz*. 2005;30(3):181-8.
96. Goltz L, Bodechtel U, Siepmann T. [Statins and ASS for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(6):283-6.
97. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease--a perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:383-413.

98. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014;129(6):635-42.
99. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *The Lancet*. 2001;358(9299):2130-1.
100. Sante D, Pierdomenico AB, Domenico Lapenna, Franco Cuccurullo, and Andrea Mezzetti. Heart Rate in Hypertensive Patients Treated With ACE Inhibitors and Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*TM. 2002(40):288-95.
101. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD003823.
102. 1121 R Hernández-Hernández BS-C, M Velasco, MJ Armas-Hernández,, Cammarata1 MA-PaR. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2002:93-9.
103. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *The Lancet*. 2002;360(9335):752-60.
104. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK, et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(13):1431-41.
105. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. beta-Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2710-20.
106. Bromage DI, Godec TR, Pujades-Rodriguez M, Gonzalez-Izquierdo A, Denaxas S, Hemingway H, et al. Metformin use and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):168.
107. Heszen NA, Riksen NP, Aalders B, Brouwer MA, Ritskes-Hoitinga M, El Messaoudi S, et al. A systematic review and meta-analysis of the protective effects of metformin in experimental myocardial infarction. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183664.
108. Xavier Rossello<sup>1</sup>, João Pedro Ferreira<sup>3,4</sup>, John JV McMurray<sup>5</sup>, David Aguilar<sup>6</sup>, Marc A Pfeffer<sup>7</sup>, Bertram Pitt<sup>8</sup>, Kenneth Dickstein<sup>9</sup> NG, Patrick Rossignol<sup>3</sup>, Initiative aFZftH-RMID. Editor's Choice- Impact of insulin- treated diabetes on cardiovascular outcomes following high-risk myocardial infarction. *European Heart Journal:Acute Cardiovascular Care*. 2019;8(3):231-41.
109. Bundesärztekammer (BÄK) KrBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 2013;1:1-63.
110. Luk AO, Ma RC, Lau ES, Yang X, Lau WW, Yu LW, et al. Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(5):384-90.
111. Marenzi G, Cosentino N, Milazzo V, De Metrio M, Rubino M, Campodonico J, et al. Acute Kidney Injury in Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction: Role of Acute and Chronic Glycemia. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8).
112. Marenzi G, Cabiati A, Bertoli SV, Assanelli E, Marana I, De Metrio M, et al. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2013;111(6):816-22.

113. Wong MK, Morrison LJ, Qiu F, Austin PC, Cheskes S, Dorian P, et al. Trends in short- and long-term survival among out-of-hospital cardiac arrest patients alive at hospital arrival. *Circulation*. 2014;130(21):1883-90.
114. Sharma RP, Stub D. Controversies in Out of Hospital Cardiac Arrest? *Interv Cardiol Clin*. 2016;5(4):551-9.
115. Burger A, Wnent J, Bohn A, Jantzen T, Brenner S, Lefering R, et al. The Effect of Ambulance Response Time on Survival Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(33-34):541-8.
116. Porzer M, Mrazkova E, Homza M, Janout V. Out-of-hospital cardiac arrest. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161(4):348-53.
117. The L. Out-of-hospital cardiac arrest: a unique medical emergency. *The Lancet*. 2018;391(10124).
118. Guetterman TC, Kellenberg JE, Krein SL, Harrod M, Lehrich JL, Iwashyna TJ, et al. Nursing roles for in-hospital cardiac arrest response: higher versus lower performing hospitals. *BMJ Qual Saf*. 2019;28(11):916-24.
119. Martin Reindl<sup>1</sup> SJR, Hans-Josef Feistritzer<sup>1</sup>, Gert Klug<sup>1</sup>, Christina Tiller<sup>1</sup>, Johannes Mair<sup>1</sup>, Agnes Mayr<sup>2</sup>, Werner Jaschke<sup>2</sup> and Bernhard Metzler<sup>1</sup>. Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2017;6(7):640-9.
120. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, Kokocinski T, Poldermans D, Lamb HJ, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;100(6):930-6.
121. Carrero JJ, Andersson Franko M, Obergefell A, Gabrielsen A, Jernberg T. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e012638.
122. Adatia K, Farag MF, Gue YX, Srinivasan M, Gorog DA. Relationship of Platelet Reactivity and Inflammatory Markers to Recurrent Adverse Events in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Thromb Haemost*. 2019;119(11):1785-94.
123. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;259:75-82.
124. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Salonen JT. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2005;26(17):1783-9.
125. Mark Hamer YC, and Emmanuel Stamatakis, Department of Epidemiology and Public Health U-vCL, London, UK.; \*address correspondence to this author at: Department of Epidemiology and Public Health, 1–19 Torrington Place, University College London, London, WC1E 6BT, UK. E-mail m.hamer@ucl.ac.uk. Association of Very Highly Elevated C-Reactive Protein Concentration with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality. *Clinical Chemistry* 56:1. 2010:132-5.
126. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004;109(16):1955-9.
127. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Meisinger C. Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Clin Chem*. 2008;54(2):335-42.
128. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1385-91.

129. Group EPF, Manuscript A. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
130. Bundesamt s. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Basis 2018. 2020.
131. Harpal S Buttar DVM PhD TLP, Nivedita Ravi BSc. Prevention of cardiovascular diseases- Role of exercise, dietary interventions, obesity and smoking cessation.pdf. *clinical cardiology*. 2005;10(4):229-49.
132. Seraphim A, Westwood M, Bhuvana AN, Crake T, Moon JC, Menezes LJ, et al. Advanced Imaging Modalities to Monitor for Cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(9):73.
133. Claeys MJ, Rajagopalan S, Nawrot TS, Brook RD. Climate and environmental triggers of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38(13):955-60.

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb.1 ROC-Kurve für Aufnahme- und Peak-hsCRP der 25-74-Jährigen	31
---	----

## 8.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Patientencharakteristika nach Kurzzeitmortalität (28 -Tage-Letalität) der 25-74-Jährigen mit akutem Myokardinfarkt Teil 1; absolute Anzahl (%) oder Median (Interquartilsrange)	18-19
Tab. 2 Patientencharakteristika nach Kurzzeitmortalität (28-Tage-Letalität) der 25-74-Jährigen mit akutem Myokardinfarkt Teil 2; absolute Anzahl (%) oder Median (Interquartilsrange)	19-20
Tab. 3 Patientencharakteristika nach Kurzzeitmortalität (28-Tage-Letalität) von 75-84-Jährigen mit akutem Myokardinfarkt - Teil 1; absolute Anzahl (%) oder Median (Interquartilsrange)	23-24
Tab. 4 Patientencharakteristika nach Kurzzeitmortalität (28 -Tage-Letalität) der 75-84-Jährigen mit akutem Myokardinfarkt Teil 2; absolute Anzahl (%) oder Median (Interquartilsrange)	24-25
Tab. 5: Zusammenhang zwischen Aufnahme-hsCRP- und Peak-hsCRP-Werten und 28-Tage-Letalität	30
Tab. 6 AUC für den Zusammenhang zwischen Aufnahme-hsCRP und Peak hsCRP und 28-Tage-Letalität für die 25-74-Jährigen	31
Tab. 7 Einfluss von Aufnahme-hsCRP auf Langzeitmortalität von Patienten mit akutem Myokardinfarkt	33
Tab. 8 Einfluss von Peak-hsCRP auf Langzeitmortalität von Patienten mit akutem Myokardinfarkt	33

## 8.4 Danksagung

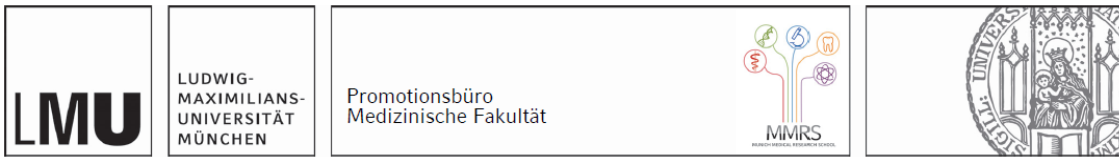
Ich möchte mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Meisinger , die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation anzunehmen, sowie für ihre stete Unterstützung, die motivierenden Gespräche und die unkomplizierte Hilfe. Die freundschaftliche Beratung und die kontinuierliche Motivation haben mir das wissenschaftliche Arbeiten näher gebracht und durch zahlreiche Anregungen deutlich erleichtert. So war mir ein äußerst wertvoller Einblick in die medizinische Statistik und Forschung gegeben.

Mein Dank gilt Herrn Dennis Freuer, der mich in der Welt der Statistik nie allein gelassen und mir oft mit Rat zur Seite gestanden hat. So konnte manch frustrierender Moment und Rätsel der Mathematik schnell behoben werden! Vielen Dank, Dennis.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Mentoren und Freunden Dr. med. Rosalyn Wagner und Dr. med. Mattias Fuchs bedanken. Ihr habt mich immer unterstützt und nie an mir gezweifelt. Ohne Euch würde ich nicht an diesem Punkt angelangt sein, dafür danke ich Euch von ganzem Herzen.



## 8.5 Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Schwanke, Anika

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Untersuchung der soziodemografischen und klinischen Charakteristika sowie des Einflusses der hsCRP-Werte auf die Kurz- und Langzeitmortalität bei Patienten mit akutem Herzinfarkt“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 27.02.2022

Anika Schwanke