

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

Geschlechtsspezifische Unterschiede in Biomarkern der
Routinediagnostik als Prädiktoren schwerwiegender kardialer
Komplikationen bei Patienten mit ST-Hebungs Infarkt

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Johanna Isabel Köpp
aus
Wiesbaden
2017

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Akuter Myokardinfarkt – Definition, Epidemiologie und Einteilung	3
1.1.1 Pathophysiologie des ST-Hebungs-Infarkt	5
1.1.2 Diagnostik des ST-Hebungs-Infarkt.....	6
1.1.3 Leitliniengerechte Therapie des ST-Hebungs-Infarkt.....	10
1.2 Geschlechtsunterschiede des akuten Myokardinfarktes	14
1.3 Biomarker	15
1.3.1 Etablierte kardiale Biomarker	15
1.3.2 Bilirubin.....	16
1.3.3 C-reaktives Protein	17
1.3.4 Harnsäure.....	17
1.4 Zielsetzung	18
2 MATERIAL UND METHODEN	19
2.1 Studiendesign.....	19
2.1.1 Studienpopulation.....	19
2.1.2 Erhebung der Patientendaten.....	20
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	20
2.2 Laborchemische Bestimmung der Biomarker	21
2.2.1 Bestimmung von Bilirubin	21

2.2.2	Bestimmung von C-reaktivem Protein	21
2.2.3	Bestimmung von Harnsäure	22
2.3	Koronarangiographie und Bestimmung der linksventrikulären Funktion	22
2.4	Statistische Analysen	23
3	ERGEBNISSE	24
3.1	Basisdaten des Patientenkollektivs	24
3.1.1	Patientenpopulation	24
3.1.2	Klinische Charakteristika	25
3.1.3	Laborchemische Analysen	26
3.1.4	Kardiologische Diagnostik	29
3.2	Innerklinische Komplikationen	30
3.3	Bilirubin, C-reaktives Protein und Harnsäure als Prädiktoren für klinische Endpunkte bei Männern und Frauen	32
3.3.1	Bilirubin	32
3.3.2	C-reaktives Protein	33
3.3.3	Harnsäure	34
3.3.4	ROC-Kurven Analyse und Exakter Fisher-Test	35
4	DISKUSSION	40
4.1	Geschlechtsunterschiede der klinischen Endpunkte	40
4.2	Biomarker als möglicher Grund für Geschlechtsunterschiede	42
4.2.1	Bilirubin	42
4.2.2	C-reaktives Protein	45
4.2.3	Harnsäure	48

5 ZUSAMMENFASSUNG.....	52
6 LITERATURVERZEICHNIS	54
7 TABELLARISCHER ANHANG	67
8 LEBENSLAUF	68
9 DANKSAGUNG	70

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	akutes Koronarsyndrom
AUC	area under the curve
AP	Angina pectoris
BMS	bare metal stent
CABG	coronary artery bypass graft
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase MB-Unterform
CRP	C-reaktives Protein
DES	drug eluting stent
EKG	Elektrokardiographie
ESC	europäische Fachgesellschaft für Kardiologie
ERC	europäischer Rat für Wiederbelebung
HDL	high-density Lipoprotein
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low-density Lipoprotein
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiac events
mV	Millivolt
NSTEMI	nicht ST-Hebungs-Infarkt
OR	Odds Ratio
PCI	perkutane Koronarintervention
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus

RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
STEMI	ST-Hebungs-Infarkt
vs.	versus

1 EINLEITUNG

1.1 Akuter Myokardinfarkt – Definition, Epidemiologie und Einteilung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine der Haupttodesursachen weltweit. Nach Zahlen des statistischen Bundesamtes führten im Jahr 2015 Krankheiten des Kreislaufsystems mit 38,5% der Verstorbenen die Todesursachenstatistik in Deutschland auf Platz 1 an. Von den Sterberaten entfielen 2015 10,8% bei den Frauen und 17,6 % bei der männlichen Bevölkerung auf das akute Koronarsyndrom (ACS). Trotz sinkender Inzidenzen und verbesserter Therapien sind 2015 49.210 Menschen allein am ACS gestorben.¹

Nach der universellen Definition des gemeinsamen Arbeitskreises der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), der American Heart Association (AHA), dem American College of Cardiology Foundation (ACCF) sowie der World Heart Federation (WHF) ist ein ACS definiert als myokardialer Zelltod welcher durch eine Myokardischämie, verschiedener Genese, hervorgerufen wird.²

Je nach Literaturangaben erleiden 29% bis 47% der Patienten mit ACS einen ST-Hebungs-Infarkt (STEMI)³. Obwohl über die letzten Jahre gesehen insgesamt ein Rückgang der Inzidenz des STEMI in Deutschland zu verzeichnen ist, liegt die Krankenhaussterblichkeit in 2012 für einen STEMI weiterhin bei 7-9%⁴. Die Inzidenz des nicht ST-Hebungs-Infarktes (NSTEMI) scheint leicht anzusteigen, jedoch zeigt sich die Krankenhaussterblichkeit geringer gegenüber des STEMI.

Bei etwa 50.000 Todesfällen 2014 und über 200.000 vollstationären Behandlungsfällen in 2015 hat der Herzinfarkt mit seinen akuten Komplikationen und Folgeerkrankungen weiterhin eine enorme medizinische und ökonomische Bedeutung.

Pathophysiologisch lassen sich unter dem Oberbegriff ACS drei verschiedene Entitäten als Akutmanifestation einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) unterscheiden. Zum einen der STEMI, der NSTEMI und die instabile Angina pectoris (instabile AP). Eine Einteilung in die Untergruppen erfolgt anhand von elektrokardiographischen (EKG) Kriterien und laborchemischen Biomarkern. Die diagnostischen Entscheidungspfade zwischen STEMI, NSTEMI und instabiler AP sind in **Abbildung 1** dargestellt.

Allen drei Formen gemeinsam ist, als typisches Symptom eines Herzinfarktes, der retrosternale Schmerz oder das retrosternale Druckgefühl gegebenenfalls mit Ausstrahlung in den linken Arm und/oder Kiefer; teilweise begleitet von vegetativen Reaktionen wie Kaltschweißigkeit, „Todesangst“ und Dyspnoe. Allerdings ist anzumerken, dass bis zu 20% aller Myokardinfarkte als stumme Infarkte verlaufen und ohne Schmerzsymptomatik einhergehen.⁵

Als gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismus liegt den 3 Formen eine arteriosklerotisch bedingte Stenose der Koronararterien mit nachfolgend einem teilweisen oder kompletten Verschluss einer oder mehrerer Koronararterien zugrunde.

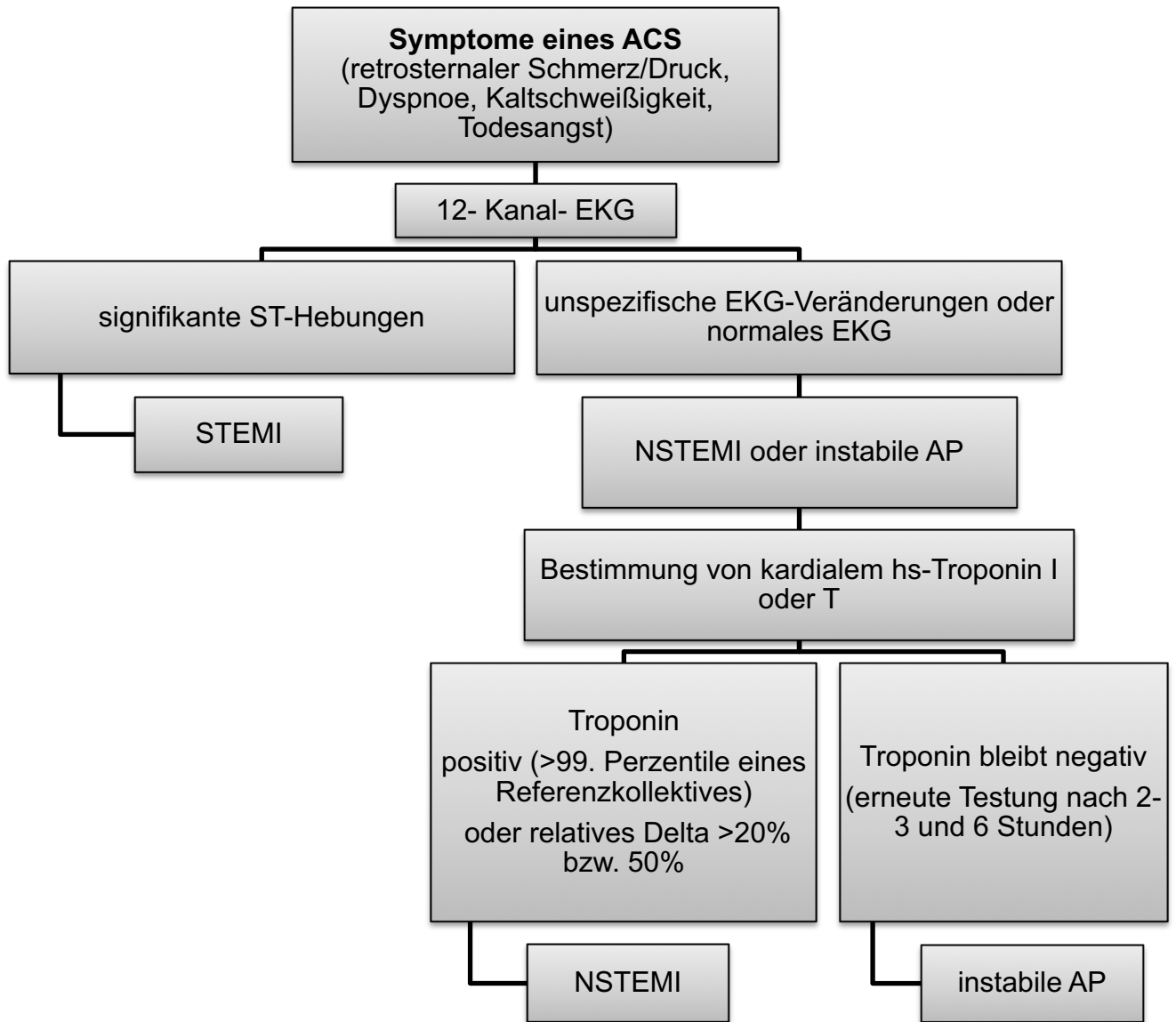


Abbildung 1. zeigt die Unterscheidungen der verschiedenen Entitäten eines akuten Koronarsyndroms (ACS) durch elektrokardiographische (EKG) Kriterien und Biomarker. (hs-Troponin hoch-sensitives Troponin, instabile AP instabile Angina pectoris, NSTEMI nicht ST-Hebungs-Infarkt, STEMI ST-Hebungs-Infarkt,).

1.1.1 Pathophysiologie des ST-Hebungs-Infarkt

Der STEMI beschreibt eine Form des ACS, welcher, neben den klassischen Symptomen, mit einer Erhöhung der kardialen Biomarker und gleichzeitig ST-Strecken Hebungen im EKG einhergeht.

Pathophysiologisch liegt dem STEMI meist eine instabile arteriosklerotische Plaque zu Grunde. Durch plötzliche Krafteinwirkung auf die Plaque kann es zu einer Ruptur der dünnen fibrösen Plaque-Kappe, am ehesten in der Schulterregion der Läsion, kommen. Hierbei erfolgt die Freisetzung des Lipidkerns mit prokoagulatorischen Substanzen und anschließender Aktivierung von Thrombozyten und Gerinnungskaskade. So entsteht ein thrombotischer Verschluss der nachfolgenden Koronararterie. Die daraus resultierende Minderperfusion und spätere Nekrose der Kardiomyozyten in dem, von der betroffenen Koronararterie versorgten Gebiet, führen nachfolgend zu einem Infarkt.

Neben einem großen Lipidkern und einer dünnen fibrösen Kappe sind es auch Entzündungsprozesse in der Plaque, die wesentlich zur Destabilisierung der Plaque beitragen.

1.1.2 Diagnostik des ST-Hebungs-Infarkt

Bei Auftreten der klinischen Symptomatik und dem Verdacht auf ein ACS schließen sich mehrere diagnostische Schritte an.

Eine entscheidende Untersuchung stellt dabei die Ableitung eines 12-Kanal EKG dar. Dies sollte innerhalb der ersten 10 Minuten nach medizinischem Erstkontakt, gegebenenfalls schon prähospital, geschrieben werden und zur Diagnosestellung führen.⁴ Ein STEMI wird diagnostiziert, wenn signifikante ST-Streckenhebungen in mindestens 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen vorliegen. Die Grenzwerte zur Signifikanz von ST-Streckenhebungen zeigt **Tabelle 1**. Die aktuellsten Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung eines STEMI empfehlen eine verschärfte EKG-Diagnostik für ST-Streckenhebungen mit Unterscheidung der Grenzwerte nach Alter und Geschlecht.⁶

Ableitungen	ST-Hebungen (gemessen ab J-Punkt)		
	Männlich, < 40 Jahre	Männlich, >40 Jahre	Weiblich
V2/V3	$\geq 0,25$ mV	$\geq 0,2$ mV	$\geq 0,15$ mV
Alle anderen	$\geq 0,1$ mV		

Tabelle 1. Elektrokardiographie (EKG)-Kriterien der ST-Streckenhebung zur Diagnose eines STEMI (ST-Hebungs-Infarkt).

Weitere atypische EKG Veränderungen sollten analog zu einem STEMI therapiert werden. Dazu zählen Patienten mit einem neuen oder vermutlich neu aufgetretenen Linksschenkelblock in der EKG Diagnostik und anhaltenden Symptomen einer Myokardischämie, sowie die isolierte ST-Streckenhebung in der Ableitung aVR.⁴

Bei einem STEMI können an Hand des EKG nicht nur Aussagen über die Dauer und das Alter des Infarktgeschehens, sondern auch über die Lokalisation getroffen werden. Zeigen sich signifikante ST-Hebungen in den Ableitungen V1-V6, I und aVL, stellt sich ein großer Vorderwandinfarkt im EKG dar, verursacht durch einen proximalen Verschluss des Ramus interventricularis anterior (RIVA). Ein inferiorer Infarkt entsteht durch Verschluss der rechten Koronararterie (RCA) oder des Ramus circumflexus (RCX) und zeigt sich mit ST-Hebungen in den Ableitungen II, III und aVF. Eine genaue Lokalisation des Verschlusses ist aufgrund von anatomischer Variabilität und verschiedenen Versorgungstypen jedoch nur angiographisch möglich.

Ist bei klinischer Symptomatik ein normales EKG abzuleiten oder sind unspezifische Veränderungen zu diagnostizieren, so liegt ein NSTEMI oder eine instabile AP vor.

Zur weiteren Diagnosesicherung werden bei allen Patienten mit ACS Symptomatik routinemäßig kardiale Biomarker bestimmt. Dazu zählen vor allen Dingen kardiales Troponin I oder T. Eine Erhöhung der kardialen Troponine zeigt eine Myokardnekrose an. Sind in der EKG Diagnostik keine oder unspezifische Veränderungen zu sehen, aber Troponin I oder T erhöht, dann liegt ein NSTEMI vor. Bleibt das Troponin wiederholt negativ und es lässt sich keine andere Ursache für die ACS Symptomatik eruieren, dann wird eine instabile AP diagnostiziert.

Weitere diagnostische Verfahren wie die Echokardiographie oder weitergehende bildgebende Verfahren spielen in der Akutdiagnostik des STEMI eine untergeordnete Rolle. Hingegen sollte, unter Einhaltung der zeitlichen Vorgaben, eine invasive Diagnostik mittels Herzkatheter Untersuchung erfolgen, um gegebenenfalls unmittelbar therapeutisch intervenieren zu können.



Abbildung 2. Elektrokardiographie (EKG) einer 76-jährigen Patientin mit akutem ST-Hebungsinfarkt. Signifikante ST-Hebungen finden sich in den Ableitungen II und V1-V5.

1.1.3 Leitliniengerechte Therapie des ST-Hebungs-Infarkt

Im Fokus der Therapieprinzipien stehen die Behandlung maligner Herzrhythmusstörungen und die Minimierung der myokardialen Nekrose und damit die Aufrechterhaltung der linksventrikulären Pumpfunktion. Die wichtigsten Therapien des STEMI bestehen in einer frühzeitigen antithrombozytären Therapie sowie der schnellstmöglichen Revaskularisierung des betroffenen Gefäßes.

Die nachfolgenden Leitlinienempfehlungen entstammen, soweit nicht anders angegeben, den aktuellen Leitlinien des European Resuscitation Council (ERC) zum Management des ACS und den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zum STEMI.^{4, 6-8}

Zur Wiedereröffnung der betroffenen Koronararterie und damit zur Begrenzung der myokardialen Ischämie sollte eine frühzeitige Revaskularisation erfolgen. Prinzipiell müssen zwei Revaskularisationsstrategien unterschieden werden: die medikamentöse (Fibrinolysetherapie) und die mechanische (Bypass, PCI).

Die primäre PCI stellt aktuell, unter der Voraussetzung, dass die PCI innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls durchgeführt werden kann, das Verfahren der Wahl zur Reperfusion dar. Bei einer PCI wird im Rahmen einer Herzkatheter Untersuchung zunächst ein Zugang zu einem arteriellen Gefäß geschaffen. Nach aktuellen Empfehlungen sollte der Zugang über die Arteria radialis erfolgen. Anschließend erfolgen retrograd das Aufsuchen der Koronararterien und die Darstellung mittels Kontrastmittel. Der somit lokalisierte Verschluss wird mit einem Ballon aufgedehnt und es erfolgt eine Stenteinlage. Es gibt zwei unterschiedliche Stent-Arten, den Metallstent (BMS) und einen medikamenten-freisetzenden Stent (DES). Nach aktuellen Empfehlungen sollte ein DES bevorzugt eingesetzt werden, wenn bei dem Patienten keine Kontraindikationen für eine längerfristige duale Plättchenaggregation vorliegen.

Bei einem Symptombeginn innerhalb von 12h sollte die primäre PCI in weniger als 120 Minuten nach der Diagnosestellung mittels 12-Kanal EKG durchgeführt werden.⁶

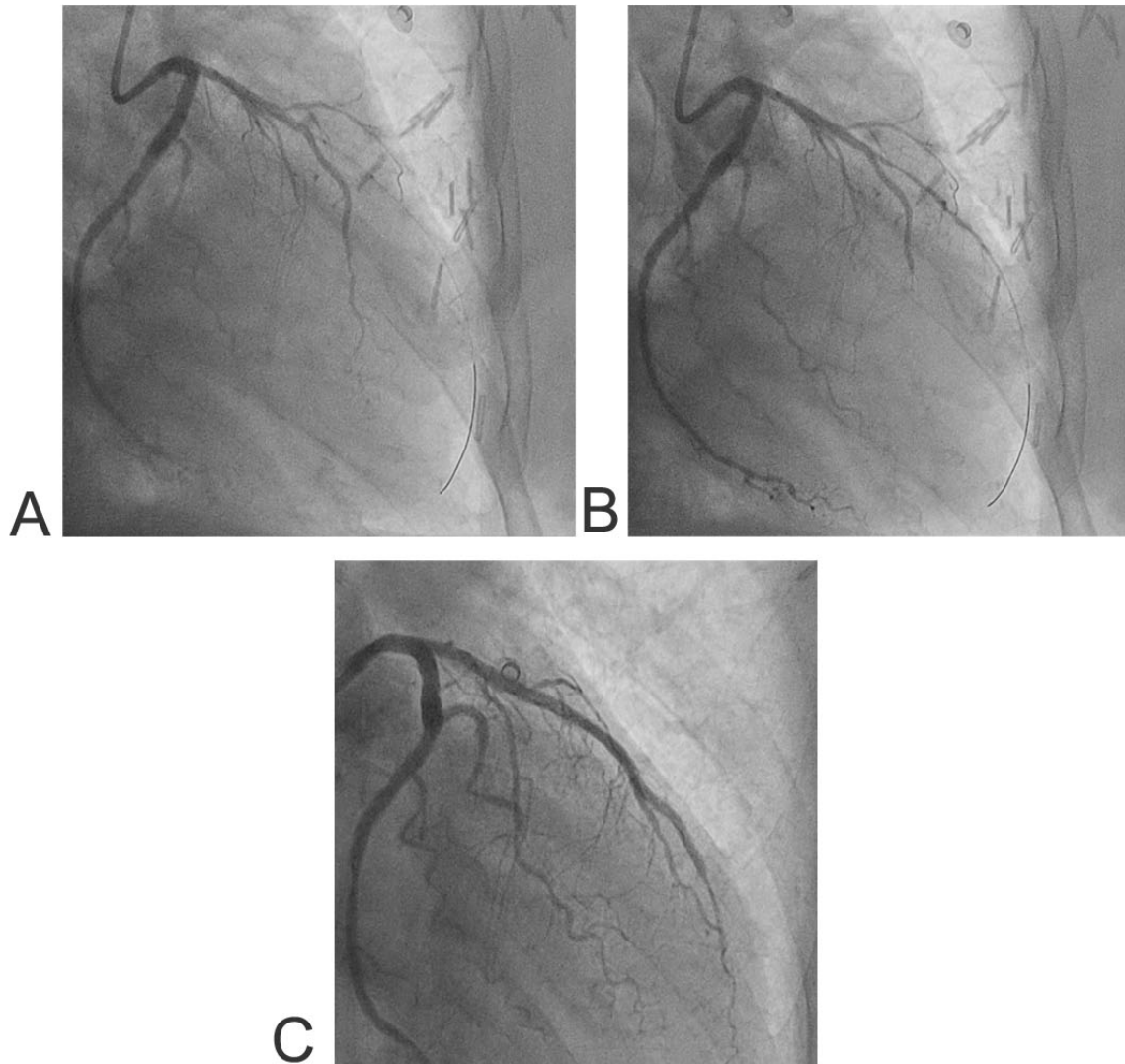


Abbildung 3. Koronarangiographie einer 76-jährigen Patientin mit akutem ST-Hebungsinfarkt der Vorderwand. Bild **A** zeigt einen medialen Verschluss des Ramus interventricularis anterior (RIVA) zu Beginn der Intervention nach Drahtpassage des Verschlusses. Die Dilatation des Verschlusses mittels Ballonkatheter ist in Bild **B** dargestellt. Bild **C** zeigt das Endergebnis der Intervention mit wieder vorhandenem Fluss auf der RIVA.

Ist dies nicht möglich, sollte eine systemische Fibrinolyse zur Auflösung des Thrombus durchgeführt werden. Die Wirksamkeit einer fibrinolytischen Therapie ist jedoch im Wesentlichen zeitabhängig. So konnte gezeigt werden, dass die Fibrinolyse innerhalb der ersten zwei bis drei Stunden nach Symptombeginn am effektivsten ist.⁹ Ist eine Lysetherapie indiziert, sollte sie innerhalb von 10 Minuten nach der STEMI Diagnose, gegebenenfalls prähospital, durchgeführt werden. Da die systemische Therapie mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen einhergehen kann, sind einige Kontraindikationen bei der Anwendung zu beachten. Eine Übersicht der Kontraindikationen gibt **Tabelle 2**.

Durch die flächendeckende Verbreitung von Herzkatheterlaboren nimmt die Fibrinolysetherapie in Deutschland bei der Auswahl der Reperfusionstrategien eine untergeordnete Rolle ein.

Absolute Kontraindikationen	Vorausgegangene intrakranielle Blutung oder Schlaganfall unklarer Ätiologie
	Ischämischer Schlaganfall in den letzten 6 Monaten
	Zentralnervöse Schädigung oder Neoplasie oder arterioventrikuläre Malformation
	Vorausgegangenes größeres Trauma/ Operation/ Kopfverletzung innerhalb der letzten 3 Wochen
	Gastrointestinale Blutung innerhalb des letzten Monats
	Bekannte Blutungsneigung
	Aortendissektion
	Nicht komprimierbare Punktionen in den letzten 24h
Relative Kontraindikationen	Transitorische ischämische Attacke in den letzten 6 Monaten
	Orale Antikoagulation
	Schwangerschaft oder 1. Woche postpartum
	Refraktäre Hypertension (Blutdruck systolisch > 180mmHg)
	Fortgeschrittene Lebererkrankung
	Infektiöse Endokarditis
	Aktives peptisches Ulkus
	Verlängerte oder traumatische Wiederbelebung

Tabelle 2. Absolute und relative Kontraindikationen einer systemischen Fibrinolysetherapie.

Die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wirkt dem zentralen Mechanismus der Thrombozytenaktivierung und -aggregation bei Entstehung des thrombotischen Verschlusses der Koronararterie entgegen. Eine frühzeitige Verabreichung zeigte eine reduzierte Sterblichkeit. Daher sollte nach aktuellen Empfehlungen, Acetylsalicylsäure sowie Heparin bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS so früh wie möglich gegeben werden. Zusätzlich sollte bei Patienten mit geplanter

invasiver Diagnostik und Therapie eine weitere Hemmung der Plättchenaggregation über Inhibierung des ADP-Rezeptors erfolgen. Hierzu stehen mehrere Medikamente zur Auswahl. Aktuelle Studien empfehlen hier, unter Beachtung der Kontraindikationen, zunächst Prasugrel oder Ticagrelor zusätzlich zu Acetylsalicylsäure zu verabreichen. Bei Vorliegen von Kontraindikationen sollte auf Clopidogrel ausgewichen werden.

Über diese antiaggregatorischen und revaskularisierenden Therapien hinaus ist eine supportive und symptomatische Behandlung des Patienten indiziert. Bei Hypoxie oder bestehender Dyspnoe sollte Sauerstoff appliziert werden. Zur Schmerztherapie des Brustschmerzes sind Glycerolnitrat sublingual und Morphin intravenös die Medikamente der Wahl, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Da das ACS die häufigste Ursache für maligne Arrhythmien und nachfolgend dem plötzlichen Herztod ist, ist eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter, einschließlich des EKGs, durchzuführen.

1.2 Geschlechtsunterschiede des akuten Myokardinfarktes

Die Prävalenz für das Auftreten eines ACS ist bei Männern mit etwa 9,6% höher als bei Frauen (6,6%) - wobei der Unterschied immer geringer wird.¹⁰ Eine wesentliche Differenz in den Risikofaktoren zwischen Männern und Frauen besteht vor allen Dingen in Bezug auf den Nikotinkonsum. Zwar zeigt sich, dass der Anteil an Raucherinnen und Rauchern insgesamt seit einigen Jahren rückläufig ist, jedoch hat der Anteil an Raucherinnen, über die letzten 20 Jahre gesehen, stark zugenommen und sich in einigen Altersgruppen fast angeglichen.¹⁰ Einige Studien zeigen, dass es weiterhin auch Unterschiede im klinischen Ergebnis zwischen Männern und Frauen

mit STEMI und primärer PCI gibt. Demnach scheinen Frauen häufiger als Männer von schwerwiegenden Komplikationen (MACE) betroffen zu sein, die sich im Zusammenhang mit einem STEMI und der Behandlung mittels primärer PCI ergeben. Auch weisen betroffene Frauen in den vorliegenden Studien eine höhere Mortalität auf.¹¹⁻¹³

1.3 Biomarker

Die Bestimmung von Biomarkern gehört standardmäßig zur Initialdiagnostik bei Patienten die sich mit Symptomen eines ACS im Krankenhaus vorstellen.

Studien der letzten Jahre weisen darauf hin, dass nicht nur herzspezifische Enzyme zur Risikostratifizierung einer koronaren Herzkrankheit und nach ACS genutzt werden können.¹⁴ Zusätzliche Biomarker der klinischen Routine, die mit einem erhöhten Risiko für die Patienten einhergehen, konnten identifiziert werden. Ein Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf Biomarkern, die den inflammatorischen Status des Patienten widerspiegeln, so das C-reaktiven Protein (CRP) oder die Leukozyten.¹⁵⁻¹⁷ Zudem wurden Biomarker die mit oxidativem Stress assoziiert sind evaluiert.^{18, 19} Dementsprechend konnten Bilirubin und Harnsäure als mögliche prognostische Marker nach einem ACS ausgemacht werden.

1.3.1 Etablierte kardiale Biomarker

Biomarker wie die kardialen Troponine sind nicht nur zur diagnostischen Unterscheidung zwischen einer instabilen AP und einem NSTEMI, sondern auch zur Risikostratifizierung zu verwenden. Mit Hilfe von Kreatinkinase (CK), der Isoform MB

der Kreatinkinase (CK-MB) und des Troponinwertes lässt sich eine Aussage über die ungefähre Größe des Infarktgebietes treffen.²⁰

Die Troponine I und T als Komponenten des kontraktilen Apparates der Herzmuskelzellen sind herzspezifisch und zeigen eine Schädigung beziehungsweise eine Nekrose von Myokardzellen an. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die Verwendung hochsensitiver Troponinassays zur Diagnose eines ACS. Nach Definition liegt ein spontaner Myokardinfarkt vor, wenn bei Aufnahme oder nach 3-6 Stunden die Troponinkonzentration über der 99. Perzentile des Referenzkollektives gemessen wird.

1.3.2 Bilirubin

Bilirubin entsteht als Abbauprodukt von Häm-Proteinen. Die Reaktion wird durch verschiedene Isoenzyme der Hämoxxygenase und in einem zweiten Schritt durch die Biliverdinreduktase katalysiert. Schon 1987 beschrieb die Arbeitsgruppe um Stocker die antioxidative Wirkung von Bilirubin als starken Radikalfänger.²¹ Weitere Forschung ergab Hinweise, dass besonders Lipidperoxide durch Bilirubin unschädlich gemacht werden können und Bilirubin die Oxidation von low-density Lipoprotein (LDL)-Partikeln hemmt.^{22, 23} Auf diesen Grundlagen konnte das Antioxidans Bilirubin als potentiell schützender Faktor vor kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert werden.²⁴ In mehreren Studien wurde der Zusammenhang zwischen Bilirubin und KHK untersucht und festgestellt, dass ein niedrigeres Serum-Bilirubin mit einer erhöhten Prävalenz an KHK assoziiert ist.^{22, 25, 26} Im Gegensatz zu der stabilen KHK werden in der akuten Phase eines ACS jedoch erhöhte Bilirubin Werte gemessen. Dies ist auf die Aktivierung des Isoenzym Hämoxxygenase-1 bei oxidativem Stress zurückzuführen.²⁷ Die erhöht gemessenen Werte im Rahmen eines ACS können in verschiedenen

Studien mit einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden kardialen Komplikationen (MACE) korreliert werden.^{24, 26, 28, 29}

1.3.3 C-reaktives Protein

Als ein Entzündungsmarker kann CRP Ausdruck des lokal entzündlichen Geschehens bei artherosklerotischen Veränderungen in den Koronararterien sein. Sowohl in der Pathogenese der Atherosklerose, als auch in der Destabilisierung von bestehenden Plaques spielen inflammatorische Prozesse eine Rolle.³⁰ Daraus folgend zeigen Studien einen möglichen Zusammenhang erhöhter CRP-Werte mit kardiovaskulären Ereignissen.^{31, 32} Ferner scheint CRP nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer KHK zu sein, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit ACS einherzugehen.³²⁻³⁴

1.3.4 Harnsäure

Bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts war der Zusammenhang zwischen Harnsäure und kardiovaskulären Erkrankungen immer wieder Gegenstand der Forschung. Es konnte eine Verknüpfung von Harnsäure als unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit KHK aufgezeigt werden.³⁵ Ferner wurde durch mehrere Arbeiten auf eine Assoziation von Harnsäure und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Übergewicht hingedeutet.^{36, 37} Auch wurde Anfang der 1980er Jahre Harnsäure als ein weiteres potentes Antioxidans erkannt, welches somit in der Pathogenese chronischer und akuter kardiovaskulärer Erkrankungen eine Rolle spielen könnte.³⁸

Es ergaben sich weiter Hinweise, dass die Harnsäurekonzentration ebenso ein Prädiktor für MACE bei Patienten mit STEMI darstellt.^{39, 40}

1.4 Zielsetzung

Bei Patienten mit STEMI besteht weiterhin eine signifikante intrahospitale Mortalität, die sich durch bisher etablierte Risikostratifizierung und Marker nicht ausreichend voraussagen lässt. Zusätzliche Faktoren müssen identifiziert werden, die mit dem klinischen Behandlungsergebnis korrelieren um MACE zuverlässiger voraussagen zu können und damit die intrahospitale Mortalität weiter zu senken.

Ziel der vorliegenden Studie ist es Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit STEMI zu untersuchen und die Routineparameter Bilirubin, CRP und Harnsäure als Prädiktoren für MACE zu vergleichen. Weiter sollen die Biomarker in Beziehung zum Geschlecht der Patienten überprüft werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die folgende Studie wurde retrospektiv an Patienten durchgeführt die im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2013 am Universitätsklinikum Mannheim mit ST-Hebungs-Infarkt behandelt wurden und eine primäre PCI bekamen.

Die Studie wurde durch ein Ethikvotum der Medizinischen Ethik-Kommission II der medizinischen Fakultät Mannheim genehmigt. Eine schriftliche Einwilligungserklärung der Patienten zur Verwendung der erhobenen Daten musste nach dem positiven Ethikvotum nicht vorgelegt werden, da es sich um eine rein retrospektive Datenerhebung handelt und alle Daten anonymisiert, ohne erneuten Patientenkontakt verwendet wurden.

Die Teilnahme an der Studie erfolgt nach Überprüfung der im Vorhinein festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien.

2.1.1 Studienpopulation

Es wurden 1.167 Patienten untersucht, die im Zeitraum von 2002 bis 2013 mit STEMI stationär behandelt wurden und eine primäre PCI bekamen. Ein STEMI wurde definiert als typische Angina pectoris Beschwerden mit einer Dauer von >20 Minuten begleitet von ST-Strecken Hebung im EKG >0,1 Millivolt (mV) in zwei benachbarten Extremitätenableitungen oder >0,2 mV in zwei benachbarten Brustwandableitungen oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock.

Bei allen Patienten wurde routinemäßig eine Blutentnahme bei Aufnahme ins Krankenhaus durchgeführt.

Das Auftreten von MACE als Endpunkt während der stationären Überwachung wurde aus der Patientendokumentation entnommen. MACE wurde als Eintritt einer oder mehrerer schwerwiegender Komplikationen definiert. Die Komplikationen sind Tod in Folge von kardialem oder verfahrensspezifischem Ursprung, erneute Revaskularisierung mittels PCI oder Bypass-Operation oder ein erneuter Herzinfarkt während des stationären Aufenthaltes.

2.1.2 Erhebung der Patientendaten

Die studienrelevanten Patientendaten wurden retrospektiv aus verschiedenen Quellen erhoben. Alter, medizinische Vorgeschichte, kardiovaskulären Risikofaktoren, Komplikationen während des stationären Aufenthaltes und das Eintreten von MACE konnten aus den elektronisch hinterlegten Arztbriefen entnommen werden. Bei fehlenden Informationen wurde Akteneinsicht in die betreffende Patientenakte beantragt. Laborwerte wurden über das Programm [i/med] (Dorner Health IT Solutions, Müllheim, Deutschland) akquiriert. Die technischen und prozeduralen Daten der Koronarangiographie wurden dem OP-Bericht entnommen.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die keine primäre PCI bekommen haben. Datensätze mit fehlenden Bilirubin-, CRP- oder Harnsäure-Werten konnten ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Des Weiteren wurden Patienten mit Lysetherapie in den letzten 24 Stunden, aktiver maligner Erkrankung, Sepsis, bekannter Lebererkrankung oder Hepatitis, sowie akutem Nierenversagen ausgeschlossen, da Auswirkungen auf die untersuchten Laborwerte möglich sind.

2.2 Laborchemische Bestimmung der Biomarker

Alle verwendeten biochemischen Parameter wurden in der klinischen Routine bestimmt und standardisiert am Institut für klinische Chemie im Universitätsklinikum Mannheim gemessen. Verwendet wurden die Daten der jeweils ersten verfügbaren venösen Blutentnahme nach Hospitalisierung des Patienten. Die Probenmessungen erfolgten mittels Autoanalyser (Dimension Vista 1500, Siemens, Eschborn, Deutschland).

2.2.1 Bestimmung von Bilirubin

Das Gesamtbilirubin wurde quantitativ aus Blutserum oder –plasma bestimmt, das aus der venösen Blutprobe hergestellt wurde. Das Verfahren des Autoanalyzers beruht auf einer bichromatischen Endpunktmessung nach Abwandlung der Diazomethode von Jendrassik und Grof.⁴¹ Der Normbereich wird mit 0,2-1,2 mg/dl angegeben.

2.2.2 Bestimmung von C-reaktivem Protein

Die CRP Bestimmung erfolgte quantitativ aus dem Blutserum der Patienten. Die Grundlage des Verfahrens des Autoanalyzers stellt eine Streulichtmessung der Probe nach Reaktion des CRPs mit beschichteten Polystyrolpartikeln dar. Diese Polystyrolpartikel sind mit spezifischen monoklonalen Antikörpern beschichtet, sodass CRP daran bindet. Die Konzentration von CRP verhält sich proportional zur Intensität des Streulichts. Der Normwert liegt im Bereich von 0-5 mg/l.

2.2.3 Bestimmung von Harnsäure

Die quantitative Bestimmung der Harnsäure erfolgt aus Blutserum oder – plasma. Zu Grunde liegender Mechanismus ist eine Abwandlung der Uricase-Methode nach Bulger und Johns.⁴² Dabei wird mittels bichromatischer Endpunktmessung eine Extinktionsänderung der Probe nach Zugabe von Uricase gemessen. Die Extinktionsänderung verhält sich direkt proportional zur Harnsäurekonzentration der Probe. Der Referenzbereich liegt bei 2,5-5,7 mg/dl.

2.3 Koronarangiographie und Bestimmung der linksventrikulären Funktion

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten haben eine primäre Koronarangiographie, in den meisten Fällen in Kombination mit einer Koronarangioplastie, bekommen. Die Koronarangiographie wurde über einen Gefäßzugang in die Arteria femoralis oder Arteria radialis durchgeführt. Über einen Führungsdraht wurden, in Judkins-Technik, die Interventionskatheter vorgeschoben. Nach Visualisierung der Koronararterien mittels Kontrastmittel erfolgte, wenn möglich, eine direkte Stent-Implantation in die stenosierten Bereiche. Anderenfalls erfolgte zunächst eine Erweiterung der Stenose mit einer Ballon-Vordilatation, bevor ein Stent eingesetzt wurde. Über die Verwendung eines BMS oder DES wurde nach den jeweils aktuellen Richtlinien der ESC für jeden Patienten individuell entschieden.

Die Feststellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erfolgte per Echokardiographie oder Lävokardiographie. Echokardiographisch wurde die zweidimensionale Scheibchensummationsmethode nach Simpson verwendet, die lävokardiographische Messung wurde in 30° rechtsvorderer Schrägprojektion und, wenn erforderlich, in 70° linksvorderer Schrägprojektion durchgeführt.

2.4 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS Version 15.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois) und InStat (GraphPad Software, San Diego) erstellt. Für numerische Daten erfolgte die Angabe des Mittelwerts plus/minus Standardabweichung, bei kategorialen Variablen wurde die Häufigkeit in Prozent angegeben.

Die statistischen Tests verliefen in einem mehrstufigen Verfahren. Um zunächst eine Assoziation zwischen MACE und den verschiedenen Variablen zu analysieren und quantifizieren, wurde für die univariate Analyse der nicht-parametrische U-Test nach Mann-Whitney verwendet. In einem zweiten Schritt erfolgte die Verteilungstestung von Häufigkeiten zwischen Männern und Frauen und MACE und nicht-MACE mit dem Exakten Fisher-Test und dem Chi-Quadrat-Test. Die untersuchten Variablen wurden mittels Box-Whisker-Plot nach Männer und Frauen getrennt visualisiert. Die Variablen mit signifikanter Korrelation in den univariaten Tests wurden in einem weiteren Schritt in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse getestet. Daraus ließen sich unabhängige Prädiktoren für MACE und Sterblichkeit im Krankenhaus identifizieren. Zur Darstellung der untersuchten Parameter, getrennt nach Männer und Frauen, bezüglich der Prognose von MACE wurden die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve zusammen mit der Fläche unterhalb der Kurve („Area under the curve“, AUC) berechnet. Um die Unabhängigkeit der identifizierten Prädiktoren zu prüfen und zur Bewertung von über dem Referenzwert erhöhten Serum-Konzentrationen von Bilirubin, CRP und Harnsäure zur Prognose von MACE wurde abschließend eine Unabhängigkeitstestung mit dem Exakten Fisher-Test durchgeführt.

Ein p-Wert $<0,05$ bei einem 2-seitigen Test wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Basisdaten des Patientenkollektivs

3.1.1 Patientenpopulation

Nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien mussten 364 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, sodass die endgültige Studienpopulation aus 803 Patienten bestand.

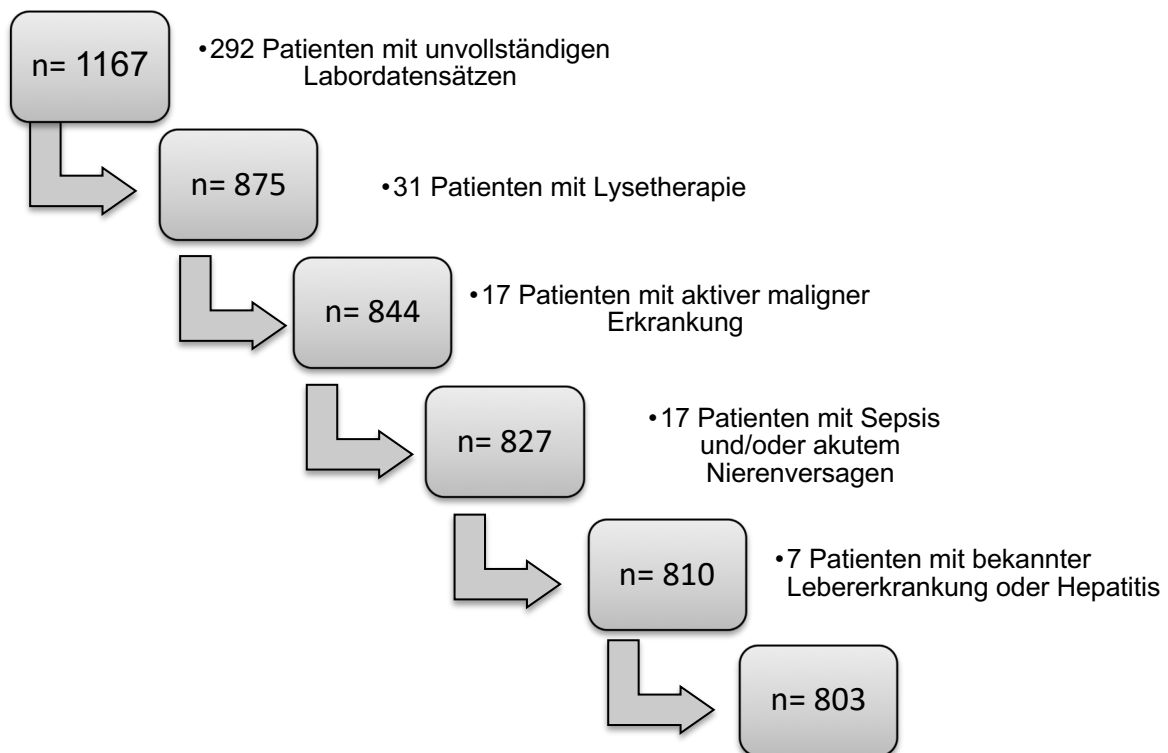


Abbildung 4. Flowchart der in die Studie ein- und ausgeschlossenen Patienten.

3.1.2 Klinische Charakteristika

Die endgültige Studienpopulation bestand aus 803 Patienten. Die Mehrheit war männlichen Geschlechts (n=587, 73,1%). Insgesamt lag das Durchschnittsalter bei $62,5 \pm 13,4$ Jahren, wobei die weiblichen Studienteilnehmer signifikant älter waren als die männlichen ($66,8 \pm 14,1$ vs. $60,9 \pm 12,8$ Jahre, $p < 0,001$). Bei der Analyse der klassischen kardialen Risikofaktoren zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Männer und Frauen. Die Inzidenz einer arteriellen Hypertonie lag in der Frauen Gruppe deutlich höher als in der männlichen Population (68,1 vs. 54,8%, $p = 0,001$), während die männlichen Patienten häufiger Raucher waren (55,5 vs. 35,6%, $p < 0,001$). Ebenso hatten Männer signifikant öfter eine Hyperlipidämie in den Risikofaktoren (32,5 vs. 24,1%, $p = 0,021$) und eine positive Familienanamnese für kardiale Ereignisse (23,6 vs. 16,7%, $p = 0,035$) als die Frauen. Ein Vergleich der kardialen Vorerkrankungen stellt eine Differenz bei einer vorausgegangenen Koronarintervention heraus. Männer haben relevant häufiger bereits eine PCI in der Vorgeschichte bekommen als Frauen (14,6 vs. 7,9%, $p = 0,011$). Eine Zusammenfassung der klinischen Basisdaten zeigt **Tabelle 3**.

Parameter	Alle Patienten	Männer	Frauen	p-Wert
Anzahl der Patienten	803	587 (73,1%)	216 (26,9%)	k.A.
Alter (Jahre, \pmSD)	62,5 \pm 13,4	60,9 \pm 12,8	66,8 \pm 14,1	<0,001
Risikofaktoren				
Diabetes mellitus	195 (24,3%)	143 (24,3%)	52 (24,1%)	0,952
Hypertonie	470 (58,5%)	323 (54,8%)	147 (68,1%)	0,001
Hyperlipidämie	243 (30,3%)	191 (32,5%)	52 (24,1%)	0,021
Rauchen	404 (50,3%)	327 (55,5%)	77 (35,6%)	<0,001
Positive Familienanamnese	175 (21,8%)	139 (23,6%)	36 (16,7%)	0,035
Kardiale Vorerkrankungen				
vorbekannte KHK	135 (16,8%)	107 (18,2%)	28 (13,0%)	0,08
vorausgegangene PCI	103 (12,8%)	86 (14,6%)	17 (7,9%)	0,011
vorausgegangene CABG	25 (3,1%)	21 (3,6%)	4 (1,9%)	0,214
Krankenhausaufenthalt in Tagen (\pm SD)	9,8 \pm 7,5	9,2 \pm 6,8	11,1 \pm 9,1	0,006
CABG: Koronararterien-Bypass; k.A.: keine Angabe; KHK: Koronare Herzerkrankung; PCI: Perkutane Koronarintervention; SD: Standardabweichung.				

Tabelle 3. Patientencharakteristika.

3.1.3 Laborchemische Analysen

Die Analyse der laborchemischen Parameter ergab für einige Variablen erkennbare Unterschiede zwischen den zwei Studiengruppen.

So wurden die Serumkonzentrationen für Harnsäure und Total Bilirubin in der Gruppe der männlichen Studienteilnehmer bedeutend höher gemessen, verglichen mit der Gruppe der weiblichen Studienteilnehmer (0,6 \pm 0,4 vs. 0,5 \pm 0,4 mg/dL, p <0,001; 5,6 \pm 1,7 vs. 4,6 \pm 2,2 mg/dL, p <0,001). Ebenso zeigte sich die Kreatinkinase in der männlichen Studienpopulation deutlich erhöht (693,3 \pm 1149,9 vs. 563,2 \pm 1156,6 U/L, p =0,021). Troponin I und CK-MB als infarktassoziierte Parameter unterschieden sich nicht relevant zwischen Männern und Frauen (24,0 \pm 61,1 vs. 21,6 \pm 48,9 μ g/L, p =0,99; 91,9 \pm 1461,1 vs. 107,3 \pm 161,2 U/L, p =0,051). GleichermäÙig zeigte sich die

Konzentration von CRP ohne relevante Differenz zwischen der Männer- und Frauengruppe ($17,7 \pm 36,4$ vs. $17,5 \pm 32,4$ mg/L, $p=0,39$). Auffällig war, das wesentlich höhere Level von high- density Lipoptrotein (HDL) in der Frauengruppe ($41,2 \pm 17,5$ vs. $35,1 \pm 15,1$ mg/dL, $p<0,001$).

Die ausführlichen Ergebnisse der laborchemischen Analysen sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

Parameter	Alle Patienten n=803	Männer n=587 (73,1%)	Frauen n=216 (26,9%)	p-Wert
Kardiale Enzyme				
Troponin I (µg/L)	23,4 ±58,0	24,0 ±61,1	21,6 ±48,9	0,99
CK (U/L)	658,4 ±1151,5	693,3 ±1149,9	563,2 ±1156,6	0,021
CK-MB (U/L)	95,7 ±149,8	91,9 ±1461,1	107,3 ±161,2	0,051
Leberenzyme				
Total Bilirubin (mg/dL)	0,6 ±0,4	0,6 ±0,4	0,5 ±0,4	<0,001
AP (U/L)	66,6 ±44,5	66,4 ±45,9	67,1 ±40,3	0,24
gGT (U/L)	47,7 ±53,0	48,5 ±53,0	44,1 ±53,8	0,003
ALAT (U/L)	71,8 ±265,4	78,7 ±303,9	54,2 ±98,0	0,22
ASAT (U/L)	178,0 ±369,7	183,9 ±411,0	161,6 ±218,7	0,42
LDH (U/L)	356,3 ±438,2	357,0 ±456,1	354,4 ±387,3	0,89
Cholinesterase (U/L)	8936,6 ±8010,4	9109,9 ±8574,6	8437,8 ±6125,4	0,43
Hämatologie				
Hämoglobin (g/dL)	13,9 ±5,0	14,3 ±5,6	12,8 ±2,6	<0,001
Leukozyten (x10 ⁹ /L)	11,1 ±5,8	11,1 ±5,7	11,1 ±5,9	0,87
Thrombozyten (x10 ⁹ /L)	205,5 ±110,9	196,2 ±105,0	230,9 ±122,4	<0,001
Elektrolyte				
Natrium (mmol/L)	138,1 ±9,8	138,1 ±11,2	138,1 ±3,8	0,43
Kalium (mmol/L)	4,1 ±0,6	4,2 ±0,6	4,1 ±0,6	0,008
Blutgerinnungs-Parameter				
Quick (%)	61,4 ±40,7	61,8 ±40,6	60,1 ±41,3	0,56
INR	1,1 ±4,0	1,2 ±4,7	1,0 ±0,5	0,40
PTT (sec.)	63,9 ±57,2	62,0 ±57,9	69,2 ±55,3	0,19
Entzündungs-Parameter				
C-reaktives Protein (mg/L)	17,6 ±35,3	17,7 ±36,4	17,5 ±32,4	0,39
Nieren Parameter				
Kreatinin (mg/dL)	1,2 ±3,2	1,33 ±3,71	1,03 ±0,55	<0,001
GFR (ml/min)	74,5 ±30,1	76,7 ±30,6	68,6 ±28,2	0,32
Harnsäure (mg/dL)	5,4 ±1,9	5,6 ±1,7	4,6 ±2,2	<0,001
Fettstoffwechsel				
HDL (mg/dL)	36,6 ±15,9	35,1 ±15,1	41,2 ±17,5	<0,001
LDL (mg/dL)	104,1 ±56,8	104,2 ±57,3	103,8 ±56,1	0,75
Triglyzeride (mg/dL)	108,5 ±95,8	112,5 ±103,4	97,5 ±70,2	0,40

CK: Kreatinkinase, CK-MB: muscle-brain type Kreatinkinase, AP: Alkalische Phosphatase, gGT: Gamma-glutamyltranspeptidase, ALAT: Alanin-Aminotransferase, ASAT: Aspartat-Aminotransferase, LDH: Laktat-Dehydrogenase, INR: International normalized ratio, PTT: partielle Thromboplastinzeit, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, HDL: high density Lipoprotein, LDL: low-density Lipoprotein. * Angabe in Mittelwert ±Standardabweichung

Tabelle 4. Laborchemische Daten.

3.1.4 Kardiologische Diagnostik

Bei 41,3% der Patienten der Studienpopulation wurde eine normale LVEF gemessen. Zwischen Männern und Frauen konnten keine gewichtigen Unterschiede erhoben werden. Die LVEF ist tabellarisch in **Tabelle 5** dargestellt.

Parameter	Alle Patienten n=803	Männer n=587 (73,1%)	Frauen n=216 (26,9%)	p-Wert
LVEF >55%	291 (41,3%)	210 (40,5%)	81 (43,8%)	0,68
LVEF 45-54%	156 (22,2%)	119 (22,9%)	37 (20,0%)	0,37
LVEF 30-44%	101 (14,3%)	74 (14,3%)	27 (14,6%)	1,0
LVEF <30%	156 (22,2%)	116 (22,4%)	40 (21,6%)	0,76

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten

Tabelle 5. Echokardiographische Daten.

Die koronarangiographischen Daten sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Signifikante Unterschiede stellten sich in der Häufigkeit einer koronarangiographisch festgestellten 1-Gefäß-KHK dar. Die weiblichen Patienten waren deutlich häufiger von einer 1-Gefäß-KHK betroffen als die männlichen Studienteilnehmer (43,5% vs. 35,8%, $p=0,049$). Die Prävalenz der 2- und 3-Gefäß-KHK zeigte sich in beiden Studiengruppen äquivalent. Die rechte Koronararterie und der RIVA waren die überwiegend betroffenen und intervenierten Koronararterien (45,1% vs. 40,0% vs. 14,9%). Im Vergleich beider Geschlechter war bei den Frauen eine erkennbar häufigere Intervention an dem RIVA erforderlich als bei den Männern (52,6% vs. 42,2%, $p=0,0049$), wohingegen der RCX bei Männern vermehrt betroffen war als bei den weiblichen Patienten (16,9% vs. 9,5%, $p=0,016$).

Parameter	Alle Patienten n=803	Männer n=587 (73,1%)	Frauen n=216 (26,9%)	p-Wert
Koronare Herzerkrankung				
1-Gefäß KHK	304 (37,9%)	210 (35,8%)	94 (43,5%)	0,049
2-Gefäß KHK	256 (31,9%)	194 (33,0%)	62 (28,7%)	0,27
3-Gefäß KHK	242 (30,1%)	182 (31,0%)	60 (27,8%)	0,39
Betroffene Koronararterie				
RIVA	348 (45,1%)	235 (42,2%)	111 (52,6%)	0,0049
RCX	115 (14,9%)	94 (16,9%)	20 (9,5%)	0,016
RCA	309 (40,0%)	228 (40,9%)	80 (37,9%)	0,68
Anzahl der Stents	1,4 ±1,2	1,2 ±1,0	1,3 ±1,7	0,31
KHK: Koronare Herzerkrankung; RCA: Rechte Koronararterie; RCX: Ramus circumflexus; RIVA: Ramus interventrikularis anterior. Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten				

Tabelle 6. Koronarangiographische Daten.

3.2 Innerklinische Komplikationen

Die Analyse der innerklinischen Ereignisse zeigt die Intubation (16,2%) und die kardiopulmonale Reanimation (10,0%) insgesamt als die am häufigsten vorkommenden Komplikationen. Bei den schwerwiegenden, unerwünschten kardialen Ereignissen war der Tod des Patienten als häufigster Endpunkt zu verzeichnen (8,5%). Unterschiede zwischen den Geschlechtern stellten sich bezüglich der Komplikationen und MACE nicht dar.

Alle klinischen Ereignisse und die Studienendpunkte zeigt **Tabelle 7**.

Parameter	Alle Patienten n=803	Männer n=587 (73,1%)	Frauen n=216 (26,9%)	p-Wert
Komplikationen				
CPR	80 (10,0%)	59 (10,1%)	21 (9,7%)	0,890
Intubation	130 (16,2%)	92 (15,7%)	38 (17,6%)	0,513
kardiogener Schock	46 (5,7%)	32 (5,5%)	14 (6,5%)	0,581
Kammerflimmern	48 (6,0%)	33 (5,6%)	15 (7,0%)	0,477
ICD-Implantation	14 (1,7%)	10 (1,7%)	4 (1,9%)	0,887
Perikarderguss	27 (3,4%)	18 (3,1%)	9 (4,2%)	0,436
Dissektion während PCI	59 (7,3%)	39 (6,6%)	20 (9,3%)	0,203
MACE				
Tod	68 (8,5%)	51 (8,7%)	17 (7,9%)	0,712
Erneuter Herzinfarkt	6 (0,7%)	6 (1,0%)	0 (0,0%)	0,136
Stentthrombose	16 (2,0%)	15 (2,6%)	1 (0,5%)	0,060
Erneute PCI der betroffenen Koronararterie	23 (2,9%)	19 (3,2%)	4 (1,9%)	0,297
CPR: Kardiopulmonale Reanimation; ICD: implantierbarer Defibrillator; MACE: Major adverse cardiac event, deutsch: schwere kardiale Komplikationen; PCI: Perkutane Koronarintervention.				

Tabelle 7. intrahospitale Komplikationen.

Das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen insgesamt war signifikant mit der Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren Nikotinabusus ($p < 0,0001$) und einer positiven Familienanamnese für kardiale Erkrankungen ($p = 0,007$) assoziiert. Die Risikofaktoren Diabetes mellitus ($p = 0,058$), arterieller Hypertonus ($p = 0,650$) und Hyperlipidämie ($p = 0,456$) zeigten keine Assoziation zu einem häufigeren Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen nach STEMI. Patienten die MACE erlitten waren bedeutend älter als Patienten ohne diese unerwünschten Ereignisse (61 ± 13 vs. 70 ± 12 Jahre, $p < 0,05$). Überdies waren Patienten mit einer vorbekannten KHK ($p = 0,007$), einem vorbekannten Vorhofflimmern ($p = 0,016$) und einer vorausgegangenen PCI ($p = 0,016$) deutlich öfter von MACE betroffen als Patienten ohne diese Faktoren. Ebenso traten die unerwünschten kardialen Ereignisse vermehrt bei Patienten auf, die intubiert und beatmet ($p < 0,0001$), oder reanimiert werden mussten ($p < 0,0001$).

Patienten die einen ICD implantiert bekamen, erlitten jedoch nicht häufiger unerwünschte Ereignisse ($p=0,514$).

Laborchemisch erwiesen sich der maximal Wert des Troponins ($48,5 \pm 95,6$ vs. $209,6 \pm 718,1$ $\mu\text{g/L}$, $p<0,05$) und der CK-MB (169 ± 202 vs. 291 ± 379 U/L, $p<0,05$) bei Patienten mit MACE signifikant höher. Ebenso zeigten diese Patienten höher gemessene Level von Bilirubin ($0,57 \pm 0,4$ vs. $0,7 \pm 0,7$ mg/dL, $p<0,05$), CRP ($15,9 \pm 33,1$ vs. $28,9 \pm 45,9$ mg/L, $p<0,05$) und Harnsäure ($5,2 \pm 1,8$ vs. $6,3 \pm 2,5$ mg/dL, $p<0,05$) im Vergleich zu Patienten der Studiengruppe die kein MACE erlitten.

3.3 Bilirubin, C-reaktives Protein und Harnsäure als Prädiktoren für klinische Endpunkte bei Männern und Frauen

Die geschlechtergetrennte Analyse von Bilirubin, CRP und Harnsäure in Relation zu dem Auftreten von MACE deutet auf große Unterschiede hin.

3.3.1 Bilirubin

Die Frauen der Studienpopulation zeigten bedeutend niedrigere Bilirubin-Werte als die Männer. Untersucht auf das Auftreten von schweren kardialen Komplikationen zeigte sich in der Gruppe der Frauen keine Assoziation dieser erhöhten Werte mit einem vermehrten Eintreten von MACE ($p=0,144$). In der Gruppe der männlichen Studienteilnehmer wurden bei dem Vorkommen von MACE signifikant erhöhte Bilirubin-Werte nachgewiesen ($p=0,007$). Die Streuung der Bilirubin-Werte, in Bezug auf MACE bei Männern und Frauen, stellt der Box-und-Whiskers-Plot in **Abbildung 5** dar.

Die logistische Regressionsanalyse mit einem Modell, das Bilirubin als unabhängige und das Auftreten von MACE als abhängige Variable enthält, zeigt Bilirubin unabhängig assoziiert mit MACE bei männlichen Patienten (Odds Ratio [OR]: 2,03; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,12-3,40; $p=0,007$). Bei Frauen hingegen ist das Bilirubin in der logistischen Regressionsanalyse nicht unabhängig mit MACE verknüpft (OR:1,83; 95% CI: 0,81-4,11; $p=0,14$).

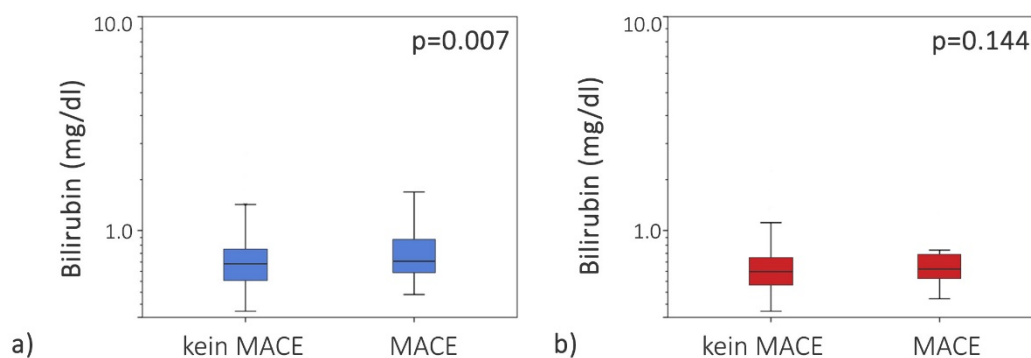


Abbildung 5. Der Box-Plot zeigt die unterschiedlichen Bilirubin-Werte bei Patienten mit und ohne schwere kardiale Komplikationen (MACE), getrennt nach Männern und Frauen. Die Abbildungen a) repräsentieren die männliche Studienpopulation, die Abbildungen b) die weiblichen Studienteilnehmer. Bei männlichen Patienten mit MACE wurden deutlich höhere Bilirubinkonzentrationen nachgewiesen, als bei der männlichen Gruppe ohne MACE ($p=0,007$). In der weiblichen Studienpopulation ließ sich kein wesentlicher Unterschied nachweisen ($p=0,144$).

3.3.2 C-reaktives Protein

Die CRP-Werte lassen im Mittel über beide Studienpopulationen keinen bedeutsamen Unterschied erkennen ($p=0,39$). In Beziehung zu dem Auftreten von MACE zeigt die männliche Studienpopulation deutlich höhere CRP-Werte bei Patienten, die schwere

kardiale Komplikationen erleiden ($p=0,006$). Keine wesentlichen Differenzen der CRP-Werte finden sich allerdings bei den Frauen ($p=0,087$), wie **Abbildung 6** darstellt.

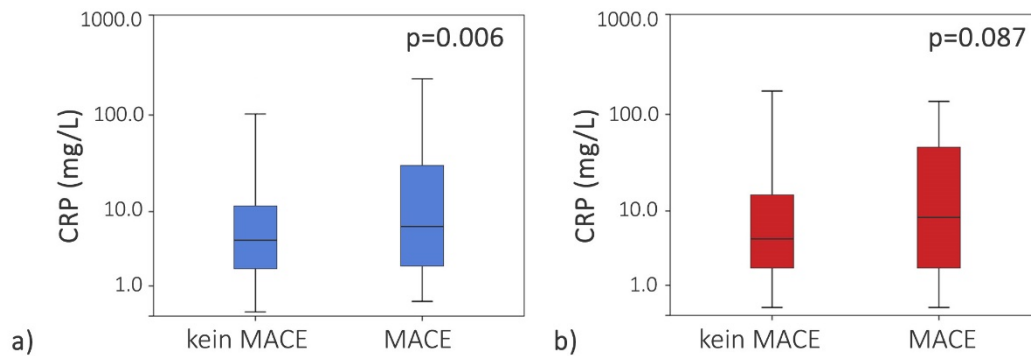


Abbildung 6. Die Box-Plots demonstrieren die Verteilung des C-reaktiven Proteins (CRP) bei Patienten mit und ohne schwere kardiale Komplikationen (MACE), getrennt nach Männern und Frauen. Die Boxen in Abbildung a) repräsentieren die männliche Studienpopulation, die Boxen in b) die weiblichen Studienteilnehmer. In der Gruppe der Frauen in unserer Studienpopulation stellen sich keine charakteristischen Unterschiede in den CRP-Konzentrationen zusammen mit dem Auftreten von MACE ($p=0,087$) dar. In der Gruppe der männlichen Patienten weisen Patienten mit MACE jedoch deutlich höhere CRP-Konzentrationen auf ($p=0,006$).

In der logistischen Regressionsanalyse zeigt sich CRP unabhängig mit dem Auftreten von MACE assoziiert, wobei diese Assoziation nur für Männer nachgewiesen werden konnte (OR: 1,01; 95%CI 1,00-1,01; $p=0,006$). Für Frauen ergaben sich keine Signifikanzen (OR: 1,01; 95%CI 0,99-1,02; $p=0,087$).

3.3.3 Harnsäure

Die Analyse der Harnsäure-Konzentrationen im Serum ergab für Männer wesentlich höhere Konzentrationen als für Frauen ($5,6 \pm 1,7$ vs. $4,6 \pm 2,2$ mg/dl, $p<0,001$). Ebenso zeigte sich der Harnsäurespiegel in der logistischen Regressionsanalyse als

unabhängige Variable in Assoziation mit MACE bei den männlichen Patienten (OR 1,43; 95%CI 1,11-1,84; $p=0,005$). Für die weiblichen Patienten konnte kein unabhängiger Zusammenhang nachgewiesen werden (OR 1,08; 95%CI 0,77-1,51; $p=0,663$) (Abb. 7).

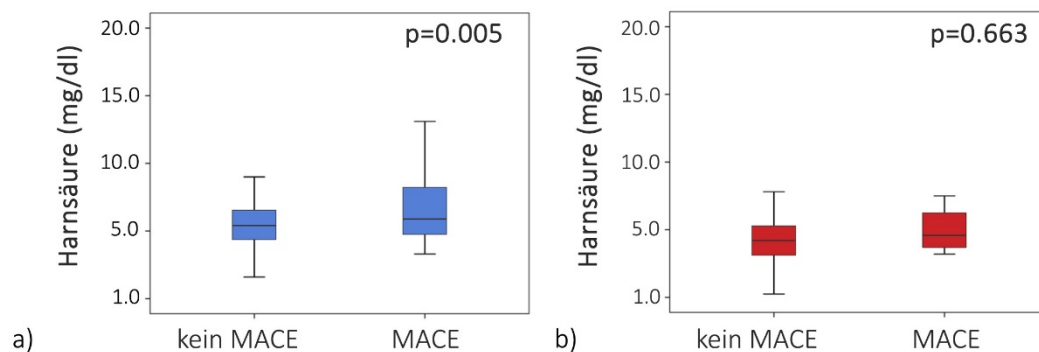


Abbildung 7. Der Box-Plot veranschaulicht die Verteilung der Serum-Harnsäurekonzentration bei Patienten mit und ohne schwere kardiale Komplikationen (MACE), getrennt nach Männern und Frauen. Die Abbildung a) repräsentiert die männliche Studienpopulation, die Boxen in Abbildung b) die weiblichen Studienteilnehmer. Die Männer in unserer Studienpopulation zeigen deutlich höhere Harnsäurekonzentrationen zusammen mit dem Auftreten von MACE ($p=0,005$). In der Frauen-Gruppe findet sich kein relevanter Unterschied ($p=0,663$).

3.3.4 ROC-Kurven Analyse und Exakter Fisher-Test

Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC) Analyse für Bilirubin, CRP und Harnsäure ergibt deutliche Unterschiede in den geschlechtsspezifischen Gruppen. Bei den männlichen Patienten stellt sich für Bilirubin und CRP eine AUC dar, die etwas größer und signifikant unterschiedlich zur Winkelhalbierenden ist (Bilirubin: AUC:0,59; 95%CI 0,52-0,66; $p=0,014$; CRP: AUC:0,58; 95%CI 0,51-0,65; $p=0,019$). Für Harnsäure lässt sich kein relevanter Unterschied nachweisen (AUC: 0,61; 95%CI 0,47-0,76, $P=0,083$).

In der weiblichen Studienpopulation ist für die untersuchten Parameter keine wesentliche Differenz zur Winkelhalbierenden in der ROC-Analyse nachzuweisen (Bilirubin: AUC:0,58; 95%CI 0,45-0,72; p=0,190; CRP: AUC: 0,55; 95%CI 0,43-0,67; p=0,426; Harnsäure: AUC: 0,61; 95%CI 0,39-0,82; p=0,396) (Abb. 8).

Die Unabhängigkeitstestung weist darauf hin, dass, sowohl in der männlichen als auch der weiblichen Studienpopulation, eine über dem Grenzwert von 1,2 mg/dl erhöhte Bilirubin-Konzentration nicht wesentlich mit einem erhöhten Risiko einhergeht eine schwerwiegende kardiale Komplikation zu erleiden (OR 2,19; 95%CI 0,99-4,81; p=0,077 bzw. OR 2,57; 95%CI 0,66-10,09; p=0,17). Jedoch zeigen sich in der vorliegenden Studienpopulation auch nicht alle klassischen kardialen Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus bei den Frauen oder Dyslipidämie in der männlichen Population als unabhängige Prädiktoren für MACE, wie **Tabelle 8** zeigt.

Parameter	Männer OR (95% CI, p-Wert)	Frauen OR (95% CI, p-Wert)
Laborchemische Daten		
Total Bilirubin (> 1,2 mg/dL)	2,19 (0,99-4,81, p=0,077)	2,57 (0,66-10,09, p=0,17)
Harnsäure (> 6,1 mg/dL)	1,93 (0,78-4,77, p=0,15)	3,00 (0,47-19,19, p=0,25)
C-reaktives Protein (> 0,5 mg/L)	1,89 (0,44-8,21, p=0,56)	0,42 (0,04-4,24, p=0,42)
Alter		
Alter > 75 Jahre	4,88 (2,85-8,35, p=0,0001)	2,82 (1,21-6,58, p=0,020)
Alter > 65 Jahre	3,90 (2,36-6,43, p=0,0001)	4,30 (1,42-13,01, p=0,0051)
Vorerkrankungen		
vorausgegangener MI	1,27 (0,71-2,28, p=0,43)	6,41 (2,51-16,34, p=0,0002)
vorausgegangener CABG	1,08 (0,31-3,70, p=0,75)	25,91 (2,58-260,08, p=0,0051)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		
Diabetes mellitus	1,76 (1,06-2,92, p=0,035)	0,99 (0,38-2,64, p=1,00)
Hypertonie	1,31 (0,81-2,13, p=0,028)	0,67 (0,28-1,58, p=0,37)
Dyslipidämie	0,91 (0,54-1,51, p=0,80)	0,57 (0,19-1,74, p=0,46)
Rauchen	0,37 (0,22-0,60, p<0,0001)	0,22 (0,06-0,75, p=0,0076)
OR: Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, MI Myokardinfarkt, CABG: Koronararterien-Bypass		

Tabelle 8. Prädiktoren für innerklinische MACE.

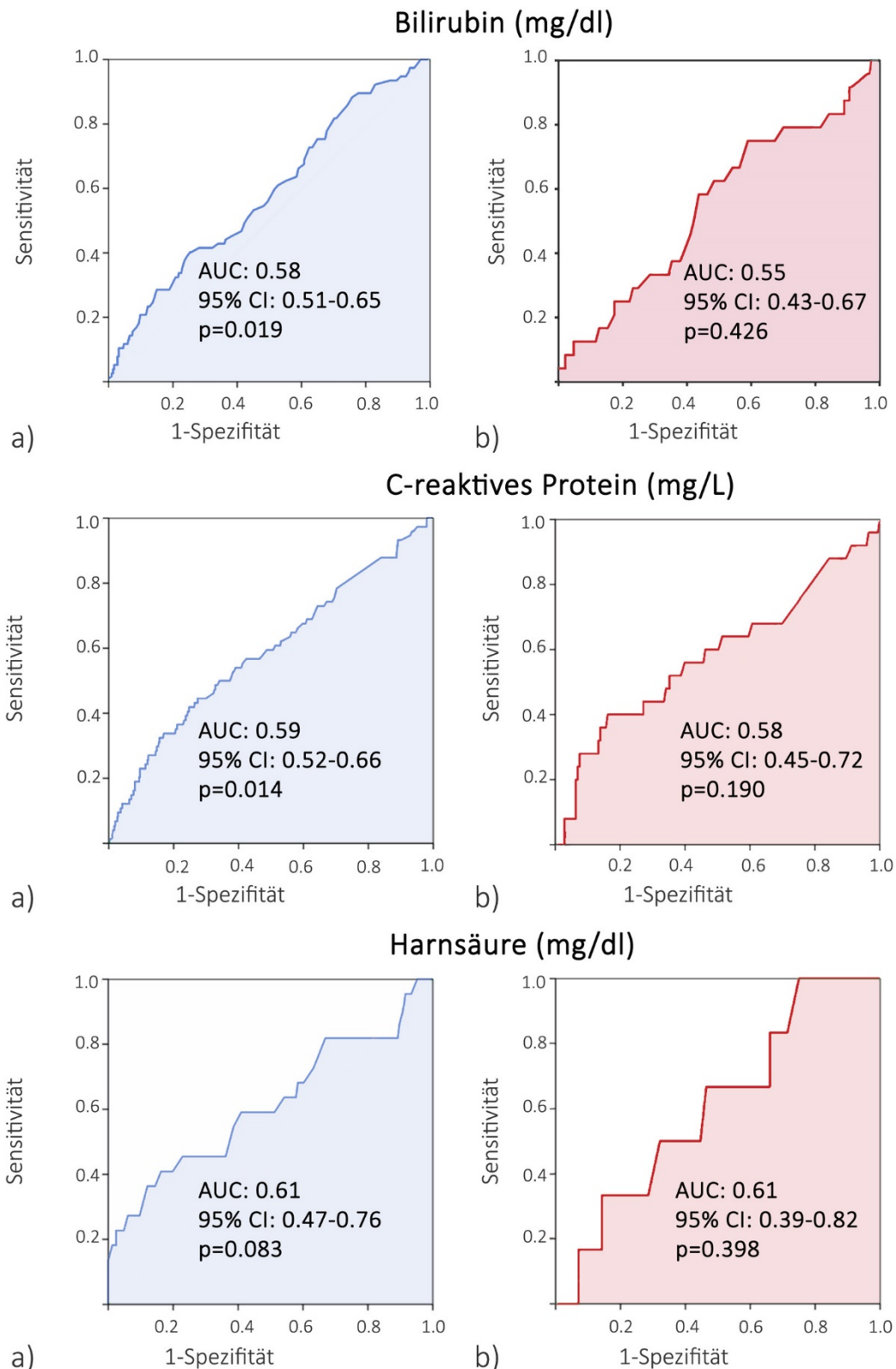


Abbildung 8. Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) stellen graphisch dar, welcher der untersuchten Parameter sich, getrennt nach Männern [a]) und Frauen [b]), zur Vorhersage von schwerwiegenden kardialen Komplikationen (MACE) eignet. Bei der männlichen Studienpopulation eignen sich Bilirubin (area under the curve [AUC]: 0,58; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,51-0,65; $p=0,019$) und c-reaktives Protein (CRP) (AUC: 0,59; 95%

CI: 0,53-0,66; $p=0,014$) zur Vorhersage von MACE, wohingegen für Harnsäure (AUC: 0,61; 95% CI 0,47-0,76; $p=0,083$) keine Signifikanz erreicht werden konnte. In der weiblichen Studienpopulation erreichte weder Bilirubin (AUC: 0,55; 95%CI: 0,43-0,67; $p=0,426$), noch CRP (AUC: 0,58; 95%CI: 0,45-0,72; $p=0,190$) oder Harnsäure (AUC: 0,61; 95% CI 0,39-0,82; $p=0,398$) Signifikanz.

4 DISKUSSION

4.1 Geschlechtsunterschiede der klinischen Endpunkte

In der Literatur ist nicht abschließend geklärt, ob das weibliche Geschlecht per se einen unabhängigen Risikofaktor für das klinische Ergebnis bei Patienten mit ACS, insbesondere mit STEMI, darstellt. In mehrere Studien konnten differente Komplikationsraten und ein unterschiedliches Outcome von Frauen im Vergleich zu Männern mit ACS gezeigt werden.^{13, 43-46} Auf der einen Seite wurde herausgestellt, dass der Effekt unabhängig von weiteren Risikofaktoren, wie einem höheren Alter der Frauen, existiert.^{44, 46, 47} In einer der neuesten Studien belegen Kunadian *et al.*, dass Frauen mit KHK eine höhere Mortalität nach PCI aufweisen als ihre männlichen Pendanten.⁴⁸ Die Ergebnisse beruhen auf Auswertungen von Registerdaten aus Schweden und Großbritannien und schließen 458.261 Patienten mit stabiler Angina pectoris und ACS, welche eine PCI bekommen haben, ein. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Grundvoraussetzungen und Risikofaktoren der beiden Gruppen konnte das weibliche Geschlecht in dieser Studie als unabhängiger Prädiktor für eine höhere Mortalität sowohl nach 30 Tagen, als auch nach einem Jahr identifiziert werden. Für STEMI-Patienten lag die 30-Tage-Mortalität in Großbritannien bei 8,1% für Frauen und 4,9% für Männer ($p < 0,0001$). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in den schwedischen Daten (8,4% vs. 5,5%; $p < 0,0001$). Jedoch ist zu erwähnen, dass sich diese Zahlen auf die unbereinigte Gesamtmortalität beziehen. Es wurde keine Adjustierung nach prozeduralen Daten durchgeführt und es lagen keine Daten zur Zeitspanne von Symptombeginn bis Diagnosestellung vor. Da sich insbesondere Frauen häufiger mit atypischen Symptomen vorstellen, gilt die Zeit bis zur Diagnosestellung und Reperfusion als wichtiger Faktor.

Auf der anderen Seite negieren weitere Studien das weibliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres klinisches Ergebnis bei Patienten mit STEMI. In den detaillierten statistischen Analysen dieser Studien stellte sich heraus, dass ein Unterschied in der Mortalität auf Unterschiede in den Risikofaktoren und Grundcharakteristiken der Gruppen zurückzuführen ist.^{49, 50}

Die vorliegende Studie belegt, in Konkordanz zu anderen Studien, signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen im Alter und im Auftreten von Risikofaktoren. Frauen präsentieren sich häufiger mit höherem Alter und mit einem arteriellen Hypertonus, wohingegen Männer verstärkt einen Nikotinabusus aufweisen. Die prozeduralen Daten und die Rate der Komplikationen unterscheiden sich in dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. Es konnten ebenso keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in dem Auftreten von MACE aufgezeigt werden.

Inwieweit Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit STEMI auf verschiedene biologische Vorgänge oder abweichende Konstellationen anderer Faktoren zurückgehen, haben Guagliumi et al. untersucht.⁵¹ 70, nach Alter und Geschlecht gruppierte, Patienten-Paare wurden mittels intravaskulärer optischer Kohärenztomographie untersucht und es erfolgte die histopathologische Untersuchung von Thrombusaspirat. Diese Untersuchungen ergaben, dass Männer und Frauen sich in der intrakoronaren Plaquemorphologie, der Immunhistochemie und der zellulären Zusammensetzung des Thrombus nicht unterscheiden. Weiter ließen sich keine Differenzen in den prozeduralen Daten zwischen den weiblichen Studienteilnehmern und ihrem männlichen Gegenpart darstellen.

Diese Untersuchung legt nahe, dass Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit STEMI nicht auf unmittelbar pathophysiologische Vorgänge im Zusammenhang mit

der Plaquebildung und -erosion zurückzuführen sind. Vielmehr scheinen die aufgezeigten Unterschiede eher im Rahmen von weiteren Faktoren wie Risikofaktoren, der Zeitspanne bis zur Diagnosestellung, dem initialen Management sowie etwaigen Therapieunterschieden begründet zu liegen.⁵²

4.2 Biomarker als möglicher Grund für Geschlechtsunterschiede

Wesentliche weitere Prädiktoren für Mortalität bei Patienten mit ACS scheinen verschiedene Biomarker zu sein, wie in mehreren Untersuchungen dargelegt wurde.^{26, 28, 34, 35, 39, 53-58} Darüber hinaus konnten bei einigen dieser Laborparameter Geschlechtsunterschiede aufgezeigt und durch große epidemiologische Studien untersucht werden.^{53, 59} In unseren Daten wiesen 9 von 25 (36%) untersuchten Laborparametern signifikante Geschlechtsunterschiede auf, wovon einige, wie der Hämoglobinwert, erwartet wurden und bekannt sind.

Das Auftreten von innerklinischen Komplikationen zeigte sich in den vorliegenden Daten wesentlich assoziiert mit erhöhten Werten von Bilirubin, CRP und Harnsäure. Zusätzlich wurden deutliche Geschlechtsunterschiede bei Bilirubin und Harnsäure im Vergleich von Frauen und Männern erfasst.

4.2.1 Bilirubin

Oxidativer Stress spielt, wie einige Untersuchungen belegen, eine zentrale Rolle in der Entstehung der Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen.⁶⁰ Verschiedene vorausgegangene Studien haben nachgewiesen, dass der Serum Bilirubin-Spiegel umgekehrt zur Koronaratherosklerose assoziiert ist und einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt.^{26, 61, 62} Jedoch wird die

protektive Wirkung von Bilirubin vor kardiovaskulären Erkrankungen weiterhin kontrovers diskutiert.^{54, 63, 64} Hinweise auf eine protektive Wirkung von Bilirubin ergeben sich bei Patienten mit Morbus Gilbert-Meulengracht, welche einen deutlich erhöhten Bilirubin-Spiegel im Blut aufweisen und eine niedrigere Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen haben.⁶⁵ Einige Studien konzentrieren sich auf die Beziehung zwischen stabiler KHK und dem Bilirubin-Level. Diese Untersuchungen schlussfolgern, dass Patienten mit niedrigeren Bilirubin-Spiegeln eine höhere Prävalenz an KHK haben (OR 10,04; 95% CI: 4,38-28,90; $p < 0,001$). Hinzukommend zeigt sich, dass auch der Schweregrad der artherosklerotischen Plaque und die Komplexität der KHK bei geringeren Bilirubin-Werten zunimmt.^{22, 66}

Aber auch die akute Ischämie während des ACS und die Reperfusion danach führen zur Entstehung von Sauerstoffradikalen.⁶⁷ Mit der Induzierbarkeit der Hämoxigenase-1 durch oxidativen Stress erklären sich erhöhte Bilirubin-Werte während der Phase des ACS. Demnach können erhöhte Bilirubin-Spiegel, im Zusammenhang mit einem ACS, Hinweise auf vermehrte Komplikationen und eine höhere Mortalität geben.^{27, 68}

In einer neueren Studie analysierte die Arbeitsgruppe um Celik die Abhängigkeit der Koronardurchblutung, klassifiziert nach dem TIMI-flow grade, und dem innerklinischen MACE von dem Serum Bilirubin-Spiegel bei 536 Patienten.²⁹ Alle Patienten hatten einen STEMI und wurden mit einer primären PCI therapiert. Die Daten legen nahe, dass hohe Bilirubin-Werte als unabhängiger Faktor mit dem Auftreten eines „No-Reflow-Phänomen“ (OR 1,59; 95% CI: 1,02-2,47; $p = 0,042$) und innerklinischer Komplikationen (OR 1,39; 95% CI: 1,05-1,86; $p = 0,020$) einhergehen.

Für den Syntax-Score, ein System zur Bewertung der Komplexität angiographischer Läsionen, dass als signifikanter Prädiktor für MACE und die Mortalität bei STEMI-Patienten eingesetzt werden kann, konnte ebenfalls eine Korrelation mit Bilirubin

aufgezeigt werden.^{60, 69} Dementsprechend weisen STEMI-Patienten mit einem hohen Syntax-Score, welcher mit einer höheren Mortalität und MACE-Rate einhergeht, höhere Bilirubin-Werte auf, als die Patienten mit einem niedrigeren Syntax-Score. Der Serum Bilirubin-Spiegel war als unabhängiger Prognosefaktor mit dem Syntax-Score assoziiert. Allerdings konnten diese Korrelationen nicht für die Langzeitmortalität belegt werden.^{28, 29}

In unserer Studie zeigten sich erhöhte Bilirubin-Werte mit MACE assoziiert. Männliche Studienteilnehmer wiesen in den Laboranalysen bereits signifikant höhere Bilirubin-Level auf als die Weiblichen. Weiterhin konnte bei der geschlechtergetrennten Beurteilung der Daten nur in der männlichen Studiengruppe die wesentliche Assoziation von MACE und erhöhten Bilirubin-Werten nachgewiesen werden. Dass sich Bilirubin-Werte bei Männern und Frauen unterscheiden belegten bereits Zucker et al. in einer groß angelegten Studie der amerikanischen Bevölkerung.⁵⁹ Die Ursache dieser Abweichung lässt sich durch die unterschiedliche Produktion von Sexualhormonen erklären. Während Testosteron den Abbau von Bilirubin hemmt, wird dieser von Östrogen und Progesteron durch Enzyminduktion gefördert.⁷⁰ Im fortgeschrittenen Alter konnte ein Absinken der Bilirubin-Konzentration mit einem sinkenden Testosteron-Spiegel bei Männern beobachtet werden. Bei postmenopausalen Frauen zeigte sich mit dem Wegfall von Östrogen und Progesteron jedoch keine Erhöhung der Bilirubin-Werte.⁵⁹ Das Testosteron-Level stellt demnach eine mögliche Einflussgröße auf den Bilirubin-Wert und die Assoziation mit MACE bei kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Sexualhormone selbst haben ebenso Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren. Einen positiven Effekt auf Lipoproteine, mit einer Erhöhung des HDL, konnte für Östrogene nachgewiesen werden.⁷¹ Darüber hinaus zeigen postmenopausale Frauen eine höhere Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei Männern hingegen scheint ein erniedrigter

Testosteron-Spiegel mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einherzugehen.⁷¹ Demnach scheint in der akuten Situation des STEMI der Testosteron-Wert eine untergeordnete Rolle im Einfluss auf die Erhöhung des Bilirubins zu spielen, da sich erhöhte Bilirubin-Werte mit vermehrtem MACE assoziiert zeigen.

Die Vergleichbarkeit der Daten zwischen Männern und Frauen ist möglicherweise jedoch durch den großen Unterschied der Stichprobengrößen (Frauen n=216, Männer n=587) limitiert.

Über die gesamte Studienpopulation gesehen, kann bei unseren Daten ein Bilirubin-Wert >1,2 mg/dl zur Prädiktion von MACE benutzt werden (OR 2,28; 95% CI 1,15-4,42, p=0,026).

4.2.2 C-reaktives Protein

CRP, ein von der Leber synthetisiertes und durch Cytokinstimulation freigesetztes Akut-Phase-Protein, wird im Rahmen von Entzündungsprozessen als Antwort des Körpers auf Gewebsschädigungen oder Infektionen produziert. Die Pathophysiologie von atherosklerotischen Veränderungen und demnach auch die Grundlage der Koronaren Herzkrankheit, stellen unter Anderem inflammatorische Prozesse an den Gefäßwänden dar.⁷² Auf jeder Stufe des chronischen Entzündungsprozesses der Atherosklerose spielen aktivierte Makrophagen und Lymphozyten eine zentrale Rolle, welche wiederum über Cytokine eine Akut-Phase-Reaktion hervorrufen und somit zu einer CRP-Erhöhung führen können.⁷² In einer Übersichtsarbeit von Ridker wird angeführt, dass in verschiedenen prospektiven epidemiologischen Studien gezeigt werden konnte, dass bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung der CRP-Wert einen starken Prädiktor für zukünftige vaskuläre Ereignisse darstellt.³³ Dieser Effekt konnte unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren

gezeigt und auch als Langzeitprognosewert genutzt werden. Nach einer Analyse von 52 prospektiven Kohorten-Studien hat 2012 die Arbeitsgruppe der Emerging Risk Factors Collaboration um Kaptoge et al. empfohlen, dass bei Patienten ohne bekannte KHK aber mit einem mittleren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse die Verwendung von CRP oder Fibrinogen als zusätzliche Risikofaktoren erfolgen kann.⁷³ Dennoch wird in den aktuellen Leitlinien des ESC und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen die Verwendung weiterer Biomarker zur kardiovaskulären Risikobewertung über das SCORE-System hinaus nicht empfohlen.⁷⁴

Nicht nur bei der Pathogenese der KHK scheint CRP als Entzündungsparameter eine Rolle zu spielen, sondern es wird auch eine Assoziation zu kardiovaskulären Ereignissen, erhöhten Komplikationsraten und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit bereits bekannter KHK angenommen.^{31, 75} Buffon et al. untersuchten Patienten mit Angina pectoris Beschwerden, aber ohne akuten Myokardinfarkt, welche eine Koronarangioplastie einer einzelnen Koronararterie erhielten. In den klinischen Verlaufsuntersuchungen stellte sich der CRP-Wert als wesentlicher Prädiktor für eine Restenose und das Kurz- und Langzeit Ergebnis dar.⁷⁶ Dies legt die Vermutung nahe, dass Komplikationen bei Patienten mit KHK maßgeblich durch die präprozedural bestehende Entzündungsaktivität beeinflusst wird. Verschiedene Studien konnten für Patienten mit KHK nach Implantation eines DES gesteigerte Risiken für Stentthrombosen, akuten Myokardinfarkt und Mortalität bei erhöhten CRP-Werten nachweisen.^{32, 77} Die aktuell publizierte CANTOS Studie zeigt für Patienten mit bekannter KHK und erhöhten CRP-Werten, dass eine Reduktion der inflammatorischen Aktivität mit Canakinumab zu einer signifikanten Risikosenkung für erneuten Myokardinfarkt, Apoplex und kardiovaskuläre Todesfälle führt. Somit ist in

der Sekundärprävention eines Myokardinfarktes nicht nur die lipidsenkende Therapie, sondern auch die antiinflammatorische Therapie ein möglicher Ansatzpunkt.⁷⁸

Übertragen auf die akute Situation eines STEMI, resultieren aus unseren Daten signifikant höhere CRP-Werte bei Patienten mit MACE. Einen Unterschied in den Basiswerten zwischen Männern und Frauen stellte sich nicht dar. Allerdings bleiben die Ergebnisse nach der Korrektur nach Geschlecht nur in der männlichen Population relevant. Schlussfolgernd ergibt unserer Studie, dass erhöhte CRP-Werte bei Männern als prognostischer Biomarker für das Auftreten von innerklinischen MACE verwendet werden können (OR 1,01; 95%CI 1,00-1,01; p=0,006). Gegenständig dazu konnte die Studie von Qasim *et al.* zeigen, dass CRP bei Frauen einen prädiktiven Marker für das kardiovaskuläre Risiko darstellt, allerdings bei Studienteilnehmerinnen mit einem Diabetes mellitus.⁷⁹ Ebenso weisen verschiedene populationsbasierte Studien auf sowohl ethnische Unterschiede, als auch Geschlechtsunterschiede bei CRP-Werten hin.^{80, 81} Einen weiteren limitierenden Faktor stellt in der vorliegenden Studie der geringe prozentuale Anteil an Frauen an der gesamten Studienpopulation dar.

Die Resultate unserer Studie sind übereinstimmend mit einigen vorausgegangenen Studien, welche die Assoziation von erhöhten CRP-Spiegeln und dem klinischen Outcome bei Patienten mit ACS untersucht haben.⁸²⁻⁸⁴ In einer Metaanalyse von 33 Studien, die sowohl Patienten mit stabiler KHK, als auch Patienten mit ACS untersucht haben, zeigte sich ein erhöhtes CRP merklich mit einem vermehrten Auftreten von Herzinfarkt, klinischer Restenose, Revaskularisationseingriffen und einer erhöhten Mortalität verbunden. Mit einer Dosis-Wirkungsanalyse stellten die Autoren fest, dass sich durch eine prä-prozedurale Erhöhung des CRP um 1mg/L ein um 12% höheres Risiko für MACE ergibt.⁸⁵

Bei Patienten mit STEMI sind erhöhte CRP-Level mit dem Auftreten von rupturierten Plaques in den Koronararterien verknüpft.⁸⁶ Das unterstützt das Resultat einer Studie der Pathologie die darlegt, dass die Plaqueruptur von einer lokalen inflammatorischen Reaktion begleitet wird.⁸⁷ Die thrombotische Plaque rupturiert am ehesten an der dünnsten Stelle der fibrösen Kappe und dort wo die Infiltration von Makrophagen am Größten ist. Diese aktivierten Makrophagen repräsentieren einerseits eine anhaltende Entzündungsaktivität und können darüber hinaus durch Sekretion von proteolytischen Enzymen die Extrazellulärmatrix zerstören und zur Destabilisierung der fibrösen Kappe beitragen, sodass es zur Ruptur kommen kann.^{87, 88}

Weiterhin sind erhöhte CRP-Werte mit erhöhten Raten an Tod, Restenose und erneuter Ischämie in den ersten 30 Tagen nach STEMI verknüpft.⁸⁹ Gleichwohl konnte auch eine Assoziation zur Langzeit-Mortalität belegt werden.^{90, 91}

Erhöhte CRP-Werte bei Patienten mit STEMI lassen somit für instabilere Plaques und damit verbunden auch einem erhöhten Risiko für Mortalität und das Auftreten von MACE vermuten.

4.2.3 Harnsäure

Der mögliche Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und dem Harnsäure-Spiegel im Blut ist ein viel und kontrovers diskutierter Fragenkomplex. Aus vorliegenden Studien lässt sich entnehmen, dass der Serum Harnsäure-Spiegel mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität in der Allgemeinbevölkerung verknüpft werden kann.^{92, 93} Das zeigte sich über die gesamte Studienpopulation, jedoch war die Assoziation bei Frauen stärker als bei Männern. In einer aktuellen Übersichtsarbeit konnte ebenfalls eine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden. Jedoch stellten sich hier in der Subgruppenanalyse die Ergebnisse nur bei der männlichen

Studienpopulation als signifikant dar.⁹⁴ Harnsäure-Werte im Serum unterscheiden sich tendenziell bei Männern und Frauen - so auch in unseren Datensätzen - wobei Männer deutlich höhere Werte aufweisen. Diese Diskrepanz ist möglicherweise durch die verschiedene Produktion von Sexualhormonen bei Männern und Frauen zu erklären, welche in die Regulation der Harnsäure-Produktion verwickelt sind.⁹⁵ Weiter zeigt sich die Harnsäure-Konzentration bei postmenopausalen Frauen höher als bei prämenopausalen und mit einer vermehrten endothelialen Dysfunktion der Koronarien assoziiert.^{96, 97}

Ferner wird nicht nur eine erhöhte Mortalität, sondern auch eine Korrelation zwischen einer erhöhten Harnsäure und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonus und Diabetes mellitus beschrieben.^{36, 98-100} Mehrere Arbeiten identifizierten den Serum Harnsäure-Spiegel als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit stabiler KHK und ACS.^{98, 101, 102} In Bildgebungsstudien bei Patienten mit erhöhten Harnsäure-Konzentrationen finden sich Hinweise auf eine schlechtere arterielle Kollateralversorgung von Koronarstenosen und einen höheren Schweregrad, sowie eine komplexere Morphologie von Koronarplaques.^{103, 104} Der zugrundeliegende Mechanismus sowie die Pathophysiologie erhöhter Harnsäure-Werte, in Zusammenhang mit der Entstehung und möglichen Komplikationen der Koronarsklerose, ist nicht abschließend geklärt. In der Entstehung artherosklerotischer Läsionen wird eine Verbindung zu erhöhter Harnsäure über eine Assoziation mit endothelialer Dysfunktion, proinflammatorischem Status und erhöhter Plättchenaktivität gezeigt.^{36, 105, 106} Außerdem sprechen erhöhte Harnsäure-Spiegel für eine erhöhte Aktivität des Enzyms Xanthin-Oxidase, welches an der Produktion von freien Sauerstoffradikalen beteiligt ist. Somit kann Harnsäure als Marker für oxidativen Stress genutzt werden, wie er auch im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes entsteht.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Eine aktuelle Analyse von Kawabe et al. belegt den Zusammenhang von Harnsäure-Werten und dem Risiko für MACE. 1380 Patienten mit ACS und primärer PCI wurden in die Studie eingeschlossen und auf die Inzidenz von MACE, zusammengesetzt aus Tod, Herzinsuffizienz, Reinfarkt und Schlaganfall, beurteilt. Es stellte sich eine unabhängige Assoziation erhöhter Harnsäure-Werte mit einer vermehrten MACE-Rate dar; allerdings mit einer stärkeren Assoziation in der weiblichen Studienpopulation.¹¹⁰ Dem gegenüber bestätigten weitere Untersuchungen diese Ergebnisse nicht.^{111, 112} Vielmehr konnte der Harnsäure-Wert nur in Abhängigkeit anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren eine erhöhte Mortalität voraussagen und wurde nicht als kausaler Faktor im Zusammenhang mit einer KHK gesehen.^{113, 114} Nach Korrektur der Daten nach Nierenfunktion und myokardialen Schaden, zeigte sich, dass die Hyperurikämie nicht mehr als unabhängiger Vorhersagewert für die innerklinische Mortalität verwendet werden kann.¹¹⁵

Auch bei Patienten mit STEMI konnte die Studiengruppe um Kaya demonstrieren, dass hohe Spiegel von Harnsäure als unabhängiger Prädiktor für innerklinische (OR 2,03; 95% CI: 1,25-3,75; p=0,006) und Langzeit-Komplikationen (OR 1,64; 95% CI: 1,05-2,56; p=0,03) dient.¹⁰³

Unsere Studie an Patienten mit STEMI und primärer PCI, bei der wir auch eine geschlechtergetrennte Betrachtung der Biomarker durchgeführt haben, konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen. In den univariaten Analysen ergab sich zunächst eine Verknüpfung erhöhter Harnsäure-Spiegel mit dem Auftreten von MACE, die nach Separierung nach Männern und Frauen jedoch nur bei den männlichen Studienteilnehmern signifikant blieb. In der ROC-Analyse konnte diese Korrelation allerdings nicht bestätigt werden, sodass bei unserer Studienpopulation ein erhöhter

Serum Harnsäure-Spiegel keinen unabhängigen Prädiktor für MACE darstellt (OR 2,12; 95% CI: 0,95-4,75; p=0,075).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Bilirubin, C-reaktives Protein und Harnsäure im Serum als Biomarker der klinischen Routine scheinen mit einer koronaren Herzkrankheit und schwerwiegenden innerklinischen Komplikationen, wie Tod, erneuter Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisierung (MACE), bei Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt assoziiert zu sein. Weiterhin gibt es Hinweise auf große Geschlechtsunterschiede bezüglich Outcome und Mortalität bei Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt. Frauen scheinen, wie in einigen neueren Studien gezeigt werden konnte, eine höhere Rate an Komplikationen und eine höhere Mortalität als Männer nach einem ST-Hebung-Infarkt aufzuweisen.

Ziel dieser Arbeit war es, Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt in Bezug auf das Auftreten von MACE zu untersuchen und die Routinebiomarker Bilirubin, C-reaktives Protein (CRP) und Harnsäure als mögliche Prädiktoren für MACE zu evaluieren.

1167 Patienten mit akutem ST-Hebungs-Infarkt unter Therapie mit einer primären perkutanen Koronarintervention sind für die vorliegende Arbeit evaluiert worden. Es wurden 803 Patienten endgültig eingeschlossen und retrospektiv Analysen zum Krankheitsverlauf, den Komplikationen wie Tod, erneuter Herzinfarkt, erneute Revaskularisierung und den verschiedenen Biomarkern durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Auftreten von MACE signifikant assoziiert ist mit erhöhten Werten von Bilirubin, CRP und Harnsäure. Ebenso weisen Patienten mit MACE häufiger klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus auf. Getrennt nach Geschlechtern unterscheiden sich Männer und Frauen wesentlich in den Bilirubin- und Harnsäure-Werten, wobei höhere Werte in der männlichen

Studienpopulation gemessen werden. Ein Unterschied in der MACE-Rate zwischen Männern und Frauen konnte in unserer Studienpopulation nicht festgestellt werden.

Nach weiterer geschlechtergetrennter Analyse der Biomarker stellen sich in der logistischen Regressionsanalyse und der ROC-Analyse Bilirubin und CRP als unabhängige Prädiktoren für MACE bei männlichen Patienten dar. Für die weibliche Studienpopulation konnten die drei untersuchten Biomarker jedoch keine prognostische Assoziation mit MACE aufweisen.

Aus den Ergebnissen unserer Studie lässt sich schlussfolgern, dass Bilirubin und CRP eine prognostische Assoziation zu MACE bei männlichen Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt nach primärer perkutaner Koronarintervention haben und zur Risikoabschätzung von schwerwiegenden Komplikationen in Erwägung gezogen werden können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015. Online:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf;jsessionid=D6C7D3F18F479A4F4C60D919F9229BB1.cae4?__blob=publicationFile, Stand: 05.07.2017.

2. Thygesen, K, Alpert, JS, Jaffe, AS, Simoons, ML, Chaitman, BR, White, HD, Thygesen, K, Alpert, JS, White, HD, Jaffe, AS, Katus, HA, Apple, FS, Lindahl, B, Morrow, DA, Chaitman, BR, Clemmensen, PM, Johanson, P, Hod, H, Underwood, R, Bax, JJ, Bonow, JJ, Pinto, F, Gibbons, RJ, Fox, KA, Atar, D, Newby, LK, Galvani, M, Hamm, CW, Uretsky, BF, Steg, PG, Wijns, W, Bassand, JP, Menasche, P, Ravkilde, J, Ohman, EM, Antman, EM, Wallentin, LC, Armstrong, PW, Simoons, ML, Januzzi, JL, Nieminen, MS, Gheorghiade, M, Filippatos, G, Luepker, RV, Fortmann, SP, Rosamond, WD, Levy, D, Wood, D, Smith, SC, Hu, D, Lopez-Sendon, JL, Robertson, RM, Weaver, D, Tendera, M, Bove, AA, Parkhomenko, AN, Vasilieva, EJ, Mendis, S, Bax, JJ, Baumgartner, H, Ceconi, C, Dean, V, Deaton, C, Fagard, R, Funck-Brentano, C, Hasdai, D, Hoes, A, Kirchhof, P, Knuuti, J, Kolh, P, McDonagh, T, Moulin, C, Popescu, BA, Reiner, Z, Sechtem, U, Sirnes, PA, Tendera, M, Torbicki, A, Vahanian, A, Windecker, S, Morais, J, Aguiar, C, Almahmeed, W, Arnar, DO, Barili, F, Bloch, KD, Bolger, AF, Botker, HE, Bozkurt, B, Bugiardini, R, Cannon, C, de Lemos, J, Eberli, FR, Escobar, E, Hlatky, M, James, S, Kern, KB, Moliterno, DJ, Mueller, C, Neskovic, AN, Pieske, BM, Schulman, SP, Storey, RF, Taubert, KA, Vranckx, P, Wagner, DR: Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 60: 1581-1598, 2012.
3. Mozaffarian, D, Benjamin, EJ, Go, AS, Arnett, DK, Blaha, MJ, Cushman, M, Das, SR, de Ferranti, S, Despres, JP, Fullerton, HJ, Howard, VJ, Huffman, MD, Isasi, CR, Jimenez, MC, Judd, SE, Kissela, BM, Lichtman, JH, Lisabeth, LD, Liu, S, Mackey, RH, Magid, DJ, McGuire, DK, Mohler, ER, 3rd, Moy, CS, Muntner, P, Mussolino, ME, Nasir, K, Neumar, RW, Nichol, G, Palaniappan, L, Pandey, DK, Reeves, MJ, Rodriguez, CJ, Rosamond, W, Sorlie, PD, Stein, J, Towfighi, A, Turan, TN, Virani, SS, Woo, D, Yeh, RW, Turner, MB: Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133: 447-454, 2016.
4. Zeymer, U, Kastrati, A, Rassaf, T, Scholz, K-H, Thiele, H, Nienaber, CA: Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Therapie des akuten Herzinfarkts bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI). *Der Kardiologe*, 7: 410-422, 2013.
5. Gämperli, O, Husmann, M, Luft, A, Steffel, J, Lüscher, T: Atherosklerose und Folgeerkrankungen. In: *Herz-Kreislauf*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2014, pp 57-86.

6. Ibanez, B, James, S, Agewall, S, Antunes, MJ, Bucciarelli-Ducci, C, Bueno, H, Caforio, ALP, Crea, F, Goudevenos, JA, Halvorsen, S, Hindricks, G, Kastrati, A, Lenzen, MJ, Prescott, E, Roffi, M, Valgimigli, M, Varenhorst, C, Vranckx, P, Widimsky, P: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017.
7. Zeymer, U, Hambrecht, R, Theres, H, Birkemeyer, R, Gitt, A, Schneider, S, Senges, J, Zahn, R: [Treatment of ST-segment elevation acute myocardial infarction in hospitals with and without cardiac catheterization laboratory]. *Dtsch Med Wochenschr*, 138: 1935-1940, 2013.
8. Böttiger, BW, Baubin, M, Mauri, R, Dirks, B: Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall + Rettungsmedizin*, 18: 649-650, 2015.
9. Nikolaou, NI, Arntz, HR, Bellou, A, Beygui, F, Bossaert, LL, Cariou, A: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*, 95: 264-277, 2015.
10. Robert Koch-Institut (Hrsg): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. 2015. Online:
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/02_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile, Stand: 09.03.2017.
11. Jackson, EA, Moscucci, M, Smith, DE, Share, D, Dixon, S, Greenbaum, A, Grossman, PM, Gurm, HS: The association of sex with outcomes among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in the contemporary era: Insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J*, 161: 106-112.e101, 2011.
12. Otten, AM, Maas, AH, Ottervanger, JP, Kloosterman, A, van 't Hof, AW, Dambrink, JH, Gosselink, AT, Hoorntje, JC, Suryapranata, H, de Boer, MJ: Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *European heart journal Acute cardiovascular care*, 2: 334-341, 2013.
13. Wijnbergen, I, Tijssen, J, van 't Veer, M, Michels, R, Pijls, NHJ: Gender differences in long-term outcome after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*, 82: 379-384, 2013.
14. O'Donoghue, ML, Morrow, DA, Cannon, CP, Jarolim, P, Desai, NR, Sherwood, MW, Murphy, SA, Gerszten, RE, Sabatine, MS: Multimarker Risk Stratification

- in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, 5, 2016.
15. Rosenson, RS, Koenig, W: Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 92: 10i-18i, 2003.
16. Sahin, DY, Gur, M, Elbasan, Z, Yildiz, A, Kaya, Z, Icen, YK, Kivrak, A, Turkoglu, C, Yilmaz, R, Cayli, M: Predictors of preinterventional patency of infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Importance of neutrophil to lymphocyte ratio and uric acid level. *Exp Clin Cardiol*, 18: e77-81, 2013.
17. Wagdy, S, Sobhy, M, Loutfi, M: Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of In-Hospital Major Adverse Cardiac Events, New-Onset Atrial Fibrillation, and No-Reflow Phenomenon in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol*, 10: 19-22, 2016.
18. Frohlich, GM, Meier, P, White, SK, Yellon, DM, Hausenloy, DJ: Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J*, 34: 1714-1722, 2013.
19. Clark, JE, Foresti, R, Sarathchandra, P, Kaur, H, Green, CJ, Motterlini, R: Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates postischemic myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278: H643-651, 2000.
20. Baer, FM, Rosenkranz, S: Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In: *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. edited by ERDMANN, E., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2011, pp 13-72.
21. Stocker, R, Yamamoto, Y, McDonagh, AF, Glazer, AN, Ames, BN: Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 235: 1043-1046, 1987.
22. Ghem, C, Sarmiento-Leite, RE, de Quadros, AS, Rossetto, S, Gottschall, CA: Serum bilirubin concentration in patients with an established coronary artery disease. *Int Heart J*, 51: 86-91, 2010.
23. Müller, M, Blum, HE, Petrides, PE: Porphyrine – Synthese und Abbau. In: *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. edited by HEINRICH, P. C., MÜLLER, M., GRAEVE, L., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2014, pp 379-391.
24. Kaya, MG, Sahin, O, Akpek, M, Duran, M, Uysal, OK, Karadavut, S, Cosgun, MS, Savas, G, Baktir, AO, Sarli, B, Lam, YY: Relation between serum total bilirubin levels and severity of coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, 65: 245-249, 2014.

25. Schwertner, HA, Jackson, WG, Tolan, G: Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem*, 40: 18-23, 1994.
26. Mayer, M: Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem*, 46: 1723-1727, 2000.
27. Okuhara, K, Kisaka, T, Ozono, R, Kurisu, S, Inoue, I, Soga, J, Yano, Y, Oshima, T, Kihara, Y, Yoshizumi, M: Change in bilirubin level following acute myocardial infarction is an index for heme oxygenase activation. *South Med J*, 103: 876-881, 2010.
28. Gul, M, Uyarel, H, Ergelen, M, Akgul, O, Karaca, G, Turen, S, Ugur, M, Erturk, M, Kul, S, Surgit, O, Bozbay, M, Uslu, N: Prognostic value of total bilirubin in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol*, 111: 166-171, 2013.
29. Celik, T, Kaya, MG, Akpek, M, Yarlioglu, M, Sarli, B, Topsakal, R, Gibson, CM: Does Serum Bilirubin level on admission predict TIMI flow grade and in-hospital MACE in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Angiology*, 65: 198-204, 2014.
30. Hansson, GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352: 1685-1695, 2005.
31. Ridker, PM, Hennekens, CH, Buring, JE, Rifai, N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 342: 836-843, 2000.
32. Park, DW, Yun, SC, Lee, JY, Kim, WJ, Kang, SJ, Lee, SW, Kim, YH, Lee, CW, Kim, JJ, Park, SW, Park, SJ: C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 120: 1987-1995, 2009.
33. Ridker, PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107: 363-369, 2003.
34. Suleiman, M, Aronson, D, Reisner, SA, Kapeliovich, MR, Markiewicz, W, Levy, Y, Hammerman, H: Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*, 115: 695-701, 2003.
35. Bickel, C, Rupprecht, HJ, Blankenberg, S, Ripplin, G, Hafner, G, Daunhauer, A, Hofmann, KP, Meyer, J: Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 89: 12-17, 2002.

36. Feig, DI, Kang, DH, Johnson, RJ: Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 359: 1811-1821, 2008.
37. Dehghan, A, van Hoek, M, Sijbrands, EJ, Hofman, A, Witteman, JC: High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 31: 361-362, 2008.
38. Ames, BN, Cathcart, R, Schwiers, E, Hochstein, P: Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 78: 6858-6862, 1981.
39. Akpek, M, Kaya, MG, Uyarel, H, Yarlioglu, M, Kalay, N, Gunebakmaz, O, Dogdu, O, Ardic, I, Elcik, D, Sahin, O, Oguzhan, A, Ergin, A, Gibson, CM: The association of serum uric acid levels on coronary flow in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Atherosclerosis*, 219: 334-341, 2011.
40. Kaya, MG, Uyarel, H, Akpek, M, Kalay, N, Ergelen, M, Ayhan, E, Isik, T, Cicek, G, Elcik, D, Sahin, O, Cosgun, SM, Oguzhan, A, Eren, M, Gibson, CM: Prognostic value of uric acid in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol*, 109: 486-491, 2012.
41. Jendrassik L, P, G: Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem Z*, 297: 9, 1938.
42. Bulger, HA, Johns, HE: THE DETERMINATION OF PLASMA URIC ACID. *J Biol Chem*, 140: 427-440, 1941.
43. Mehilli, JMK, Adnan MD; Dirschinger, Josef MD; Bollwein, Hildegard MD; Neumann, Franz-Josef MD; Schomig, Albert MD: Differences in Prognostic Factors and Outcomes Between Women and Men Undergoing Coronary Artery Stenting. *JAMA*, 2000.
44. Benamer, H, Tafflet, M, Bataille, S, Escolano, S, Livarek, B, Fourchard, V, Caussin, C, Teiger, E, Garot, P, Lambert, Y, Jouven, X, Spaulding, C: Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *EuroIntervention*, 6: 1073-1079, 2011.
45. Hochman, JS, Tamis, JE, Thompson, TD, Weaver, WD, White, HD, Van de Werf, F, Aylward, P, Topol, EJ, Califf, RM: Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*, 341: 226-232, 1999.
46. Numasawa, Y, Inohara, T, Ishii, H, Kuno, T, Kodaira, M, Kohsaka, S, Fujii, K, Uemura, S, Amano, T, Kadota, K, Nakamura, M: Comparison of Outcomes of

- Women Versus Men With Non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the Japanese Nationwide Registry). *Am J Cardiol*, 2016.
47. De Luca, L, Marini, M, Gonzini, L, Boccanelli, A, Casella, G, Chiarella, F, De Servi, S, Di Chiara, A, Di Pasquale, G, Olivari, Z, Caretta, G, Lenatti, L, Gulizia, MM, Savonitto, S: Contemporary Trends and Age-Specific Sex Differences in Management and Outcome for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, 5, 2016.
48. Kunadian, V, Qiu, W, Lagerqvist, B, Johnston, N, Sinclair, H, Tan, Y, Ludman, P, James, S, Sarno, G: Gender Differences in Outcomes and Predictors of All-Cause Mortality After Percutaneous Coronary Intervention (Data from United Kingdom and Sweden). *Am J Cardiol*, 119: 210-216, 2017.
49. Fiebach, NH, Viscoli, CM, Horwitz, RI: Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or methodology? *JAMA*, 263: 1092-1096, 1990.
50. Pancholy, SB, Shantha, GP, Patel, T, Cheskin, LJ: Sex Differences in Short-term and Long-term All-Cause Mortality Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Intervention: A Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 174: 1822-1830, 2014.
51. Guagliumi, G, Capodanno, D, Saia, F, Musumeci, G, Tarantini, G, Garbo, R, Tumminello, G, Sirbu, V, Coccato, M, Fineschi, M, Trani, C, De Benedictis, M, Limbruno, U, De Luca, L, Niccoli, G, Bezerra, H, Ladich, E, Costa, M, Biondi Zoccai, G, Virmani, R: Mechanisms of atherothrombosis and vascular response to primary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute myocardial infarction: results of the OCTAVIA study. *JACC Cardiovasc Interv*, 7: 958-968, 2014.
52. Khera, S, Kolte, D, Gupta, T, Subramanian, KS, Khanna, N, Aronow, WS, Ahn, C, Timmermans, RJ, Cooper, HA, Fonarow, GC, Frishman, WH, Panza, JA, Bhatt, DL: Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*, 66: 1961-1972, 2015.
53. Hoiegggen, A, Alderman, MH, Kjeldsen, SE, Julius, S, Devereux, RB, De Faire, U, Fyhrquist, F, Ibsen, H, Kristianson, K, Lederballe-Pedersen, O, Lindholm, LH, Nieminen, MS, Omvik, P, Oparil, S, Wedel, H, Chen, C, Dahlof, B: The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*, 65: 1041-1049, 2004.
54. Breimer, LH, Mikhailidis, DP: Is bilirubin a marker of vascular disease and/or cancer and is it a potential therapeutic target? *Curr Pharm Des*, 17: 3644-3655, 2011.

55. Erdogan, T, Cicek, Y, Kocaman, SA, Canga, A, Cetin, M, Durakoglugil, E, Satiroglu, O, Temiz, A, Ergul, E, Sahin, I, Bostan, M: Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronary occlusion. *Intern Med*, 51: 249-255, 2012.
56. Baumann, S, Huseynov, A, Koepp, J, Jabbour, C, Behnes, M, Becher, T, Renker, M, Lang, S, Borggreffe, M, Lehmann, R, Akin, I: Comparison of Serum Uric Acid, Bilirubin, and C-Reactive Protein as Prognostic Biomarkers of In-Hospital MACE Between Women and Men With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*, 67: 272-280, 2016.
57. Baumann, S, Koepp, J, Becher, T, Huseynov, A, Bosch, K, Behnes, M, Fastner, C, El-Battrawy, I, Renker, M, Lang, S, Weiss, C, Borggreffe, M, Lehmann, R, Akin, I: Biomarker evaluation as a potential cause of gender differences in obesity paradox among patients with STEMI. *Cardiovasc Revasc Med*, 17: 88-94, 2016.
58. Huseynov, A, Baumann, S, Becher, T, Koepp, J, Lang, S, Jabbour, C, Behnes, M, Borggreffe, M, Akin, I: Liver and cholestatic parameters as prognostic biomarkers of in-hospital MACE in patients with STEMI. *Eur J Clin Invest*, 46: 721-729, 2016.
59. Zucker, SD, Horn, PS, Sherman, KE: Serum bilirubin levels in the U.S. population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology*, 40: 827-835, 2004.
60. Sahin, O, Akpek, M, Elcik, D, Karadavut, S, Simsek, V, Tulmac, M, Orscelik, O, Calapkorur, B, Ergin, A, Kaya, MG: Bilirubin levels and the burden of coronary atherosclerosis in patients with STEMI. *Angiology*, 64: 200-204, 2013.
61. Ollinger, R, Bilban, M, Erat, A, Froio, A, McDaid, J, Tyagi, S, Csizmadia, E, Graca-Souza, AV, Liloia, A, Soares, MP, Otterbein, LE, Usheva, A, Yamashita, K, Bach, FH: Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation*, 112: 1030-1039, 2005.
62. Horsfall, LJ, Nazareth, I, Petersen, I: Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort. *Circulation*, 126: 2556-2564, 2012.
63. Ohnaka, K, Kono, S: Bilirubin, cardiovascular diseases and cancer: epidemiological perspectives. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 5: 891-904, 2010.
64. Breimer, LH: Where are we now with bilirubin as a marker of vascular risk? *Angiology*, 65: 177-179, 2014.
65. Bulmer, AC, Blanchfield, JT, Toth, I, Fassett, RG, Coombes, JS: Improved resistance to serum oxidation in Gilbert's syndrome: a mechanism for cardiovascular protection. *Atherosclerosis*, 199: 390-396, 2008.

66. Turfan, M, Duran, M, Poyraz, F, Yayla, C, Akboga, MK, Sahinarslan, A, Tavil, Y, Pasaoglu, H, Boyaci, B: Inverse relationship between serum total bilirubin levels and severity of disease in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 24: 29-32, 2013.
67. Heistad, DD, Wakisaka, Y, Miller, J, Chu, Y, Pena-Silva, R: Novel aspects of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*, 73: 201-207, 2009.
68. Chung, SR, Yang, TH, Shin, HC, Jin, HY, Seo, JS, Jang, JS, Kim, DK, Kim, DS, Seo, GW, Song, PS, Kim, DK, Kim, KH, Seol, SH, Kim, DI, Cho, YK, Yoon, HJ, Nam, CW, Hur, SH, Kim, U, Park, JS, Kim, YJ: Initial Total Bilirubin and Clinical Outcome in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents. *Circ J*, 80: 1437-1444, 2016.
69. Magro, M, Nauta, S, Simsek, C, Onuma, Y, Garg, S, van der Heide, E, van der Giessen, WJ, Boersma, E, van Domburg, RT, van Geuns, RJ, Serruys, PW: Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: The MI SYNTAXscore study. *Am Heart J*, 161: 771-781, 2011.
70. Muraca, M, Fevery, J: Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology*, 87: 308-313, 1984.
71. Vitale, C, Mendelsohn, ME, Rosano, GM: Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones. *Nat Rev Cardiol*, 6: 532-542, 2009.
72. Ross, R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340: 115-126, 1999.
73. Kaptoge, S, Di Angelantonio, E, Pennells, L, Wood, AM, White, IR, Gao, P, Walker, M, Thompson, A, Sarwar, N, Caslake, M, Butterworth, AS, Amouyel, P, Assmann, G, Bakker, SJ, Barr, EL, Barrett-Connor, E, Benjamin, EJ, Bjorkelund, C, Brenner, H, Brunner, E, Clarke, R, Cooper, JA, Cremer, P, Cushman, M, Dagenais, GR, D'Agostino, RB, Sr., Dankner, R, Davey-Smith, G, Deeg, D, Dekker, JM, Engstrom, G, Folsom, AR, Fowkes, FG, Gallacher, J, Gaziano, JM, Giampaoli, S, Gillum, RF, Hofman, A, Howard, BV, Ingelsson, E, Iso, H, Jorgensen, T, Kiechl, S, Kitamura, A, Kiyohara, Y, Koenig, W, Kromhout, D, Kuller, LH, Lawlor, DA, Meade, TW, Nissinen, A, Nordestgaard, BG, Onat, A, Panagiotakos, DB, Psaty, BM, Rodriguez, B, Rosengren, A, Salomaa, V, Kauhanen, J, Salonen, JT, Shaffer, JA, Shea, S, Ford, I, Stehouwer, CD, Strandberg, TE, Tipping, RW, Tosetto, A, Wassertheil-Smoller, S, Wennberg, P, Westendorp, RG, Whincup, PH, Wilhelmsen, L, Woodward, M, Lowe, GD, Wareham, NJ, Khaw, KT, Sattar, N, Packard, CJ, Gudnason, V, Ridker, PM, Pepys, MB, Thompson, SG, Danesh, J: C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*, 367: 1310-1320, 2012.

74. Piepoli, MF, Hoes, AW, Agewall, S, Albus, C, Brotons, C, Catapano, AL, Cooney, MT, Corra, U, Cosyns, B, Deaton, C, Graham, I, Hall, MS, Hobbs, FD, Lochen, ML, Lollgen, H, Marques-Vidal, P, Perk, J, Prescott, E, Redon, J, Richter, DJ, Sattar, N, Smulders, Y, Tiberi, M, van der Worp, HB, van Dis, I, Verschuren, WM: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016.
75. Danesh, J, Wheeler, JG, Hirschfield, GM, Eda, S, Eiriksdottir, G, Rumley, A, Lowe, GD, Pepys, MB, Gudnason, V: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 350: 1387-1397, 2004.
76. Buffon, A, Liuzzo, G, Biasucci, LM, Pasqualetti, P, Ramazzotti, V, Rebuffi, AG, Crea, F, Maseri, A: Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 34: 1512-1521, 1999.
77. Delhaye, C, Maluenda, G, Wakabayashi, K, Ben-Dor, I, Lemesle, G, Collins, SD, Syed, AI, Torguson, R, Kaneshige, K, Xue, Z, Suddath, WO, Satler, LF, Kent, KM, Lindsay, J, Pichard, AD, Waksman, R: Long-term prognostic value of preprocedural C-reactive protein after drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*, 105: 826-832, 2010.
78. Ridker, PM, Everett, BM, Thuren, T, MacFadyen, JG, Chang, WH, Ballantyne, C, Fonseca, F, Nicolau, J, Koenig, W, Anker, SD, Kastelein, JJP, Cornel, JH, Pais, P, Pella, D, Genest, J, Cifkova, R, Lorenzatti, A, Forster, T, Kobalava, Z, Vida-Simiti, L, Flather, M, Shimokawa, H, Ogawa, H, Dellborg, M, Rossi, PRF, Troquay, RPT, Libby, P, Glynn, RJ: Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 377: 1119-1131, 2017.
79. Qasim, AN, Budharaju, V, Mehta, NN, St Clair, C, Farouk, S, Braunstein, S, Schutta, M, Iqbal, N, Rader, DJ, Reilly, MP: Gender differences in the association of C-reactive protein with coronary artery calcium in type-2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 74: 44-50, 2011.
80. Khera, A, McGuire, DK, Murphy, SA, Stanek, HG, Das, SR, Vongpatanasin, W, Wians, FH, Jr., Grundy, SM, de Lemos, JA: Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*, 46: 464-469, 2005.
81. Lee, YJ, Lee, JH, Shin, YH, Kim, JK, Lee, HR, Lee, DC: Gender difference and determinants of C-reactive protein level in Korean adults. *Clin Chem Lab Med*, 47: 863-869, 2009.

82. He, LP, Tang, XY, Ling, WH, Chen, WQ, Chen, YM: Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart*, 96: 339-346, 2010.
83. Parashar, S, Kella, D, Reid, KJ, Spertus, JA, Tang, F, Langberg, J, Vaccarino, V, Kontos, MC, Lopes, RD, Lloyd, MS: New-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction and its relation to admission biomarkers (from the TRIUMPH registry). *Am J Cardiol*, 112: 1390-1395, 2013.
84. Lim, P, Moutereau, S, Simon, T, Gallet, R, Probst, V, Ferrieres, J, Gueret, P, Danchin, N: Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am J Cardiol*, 111: 31-37, 2013.
85. Bibek, SB, Xie, Y, Gao, JJ, Wang, Z, Wang, JF, Geng, DF: Role of pre-procedural C-reactive protein level in the prediction of major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of longitudinal studies. *Inflammation*, 38: 159-169, 2015.
86. Sano, T, Tanaka, A, Namba, M, Nishibori, Y, Nishida, Y, Kawarabayashi, T, Fukuda, D, Shimada, K, Yoshikawa, J: C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 108: 282-285, 2003.
87. van der Wal, AC, Becker, AE, van der Loos, CM, Das, PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*, 89: 36-44, 1994.
88. Tanaka, A, Shimada, K, Sano, T, Namba, M, Sakamoto, T, Nishida, Y, Kawarabayashi, T, Fukuda, D, Yoshikawa, J: Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 45: 1594-1599, 2005.
89. Yip, HK, Hang, CL, Fang, CY, Hsieh, YK, Yang, CH, Hung, WC, Wu, CJ: Level of high-sensitivity C-reactive protein is predictive of 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest*, 127: 803-808, 2005.
90. Ortolani, P, Marzocchi, A, Marrozzini, C, Palmerini, T, Saia, F, Taglieri, N, Baldazzi, F, Silenzi, S, Bacchi-Reggiani, ML, Guastaroba, P, Grilli, R, Branzi, A: Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 29: 1241-1249, 2008.

91. Marcucci, R, Valente, S, Gori, AM, Chiostrì, M, Panìccia, R, Giusti, B, Cau, V, Lazzeri, C, Gensini, GF, Abbate, R: Global platelet hyperreactivity and elevated C-reactive protein levels predict long term mortality in STEMI patients. *Thromb Res*, 134: 884-888, 2014.
92. Fang, J, Alderman, MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 283: 2404-2410, 2000.
93. Freedman, DS, Williamson, DF, Gunter, EW, Byers, T: Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*, 141: 637-644, 1995.
94. Zhao, G, Huang, L, Song, M, Song, Y: Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*, 231: 61-68, 2013.
95. Adamopoulos, D, Vlassopoulos, C, Seitanides, B, Contoyiannis, P, Vassilopoulos, P: The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 85: 198-208, 1977.
96. Wingrove, CS, Walton, C, Stevenson, JC: The effect of menopause on serum uric acid levels in non-obese healthy women. *Metabolism*, 47: 435-438, 1998.
97. Prasad, M, Matteson, EL, Herrmann, J, Gulati, R, Rihal, CS, Lerman, LO, Lerman, A: Uric Acid Is Associated With Inflammation, Coronary Microvascular Dysfunction, and Adverse Outcomes in Postmenopausal Women. *Hypertension*, 69: 236-242, 2017.
98. Ndrepepa, G, Braun, S, Haase, HU, Schulz, S, Ranftl, S, Hadamitzky, M, Mehilli, J, Schomig, A, Kastrati, A: Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 109: 1260-1265, 2012.
99. Lotufo, PA, Baena, CP, Santos, IS, Bensenor, IM: Serum Uric Acid and Prehypertension Among Adults Free of Cardiovascular Diseases and Diabetes: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Angiology*, 67: 180-186, 2016.
100. Gagliardi, AC, Miname, MH, Santos, RD: Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 202: 11-17, 2009.
101. Wang, R, Song, Y, Yan, Y, Ding, Z: Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*, 254: 193-199, 2016.

102. Kojima, S, Sakamoto, T, Ishihara, M, Kimura, K, Miyazaki, S, Yamagishi, M, Tei, C, Hiraoka, H, Sonoda, M, Tsuchihashi, K, Shimoyama, N, Honda, T, Ogata, Y, Matsui, K, Ogawa, H: Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol*, 96: 489-495, 2005.
103. Kaya, EB, Yorgun, H, Canpolat, U, Hazirolan, T, Sunman, H, Ulgen, A, Ates, AH, Aytemir, K, Tokgozoglu, L, Kabakci, G, Akata, D, Oto, A: Serum uric acid levels predict the severity and morphology of coronary atherosclerosis detected by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis*, 213: 178-183, 2010.
104. Uysal, OK, Sahin, DY, Duran, M, Turkoglu, C, Yildirim, A, Elbasan, Z, Ozkan, B, Tekin, K, Kunak, AU, Yilmaz, Y, Kaya, MG, Gur, M, Cayli, M: Association between uric acid and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. *Angiology*, 65: 227-231, 2014.
105. Alderman, M, Aiyer, KJ: Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curr Med Res Opin*, 20: 369-379, 2004.
106. Ruggiero, C, Cherubini, A, Ble, A, Bos, AJ, Maggio, M, Dixit, VD, Lauretani, F, Bandinelli, S, Senin, U, Ferrucci, L: Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J*, 27: 1174-1181, 2006.
107. Landmesser, U, Spiekermann, S, Dikalov, S, Tatge, H, Wilke, R, Kohler, C, Harrison, DG, Hornig, B, Drexler, H: Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*, 106: 3073-3078, 2002.
108. De Scheerder, IK, van de Kraay, AM, Lamers, JM, Koster, JF, de Jong, JW, Serruys, PW: Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol*, 68: 392-395, 1991.
109. Yan, L, Liu, Z, Zhang, C: Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys*, 70: 1597-1601, 2014.
110. Kawabe, M, Sato, A, Hoshi, T, Sakai, S, Hiraya, D, Watabe, H, Kakefuda, Y, Ishibashi, M, Abe, D, Takeyasu, N, Aonuma, K: Gender differences in the association between serum uric acid and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*, 67: 170-176, 2016.
111. Bagheri, B, Zargari, M, Meshkini, F, Dinarvand, K, Mokhberi, V, Azizi, S, Rasouli, M: Uric Acid and Coronary Artery Disease, Two Sides of a Single Coin: A Determinant of Antioxidant System or a Factor in Metabolic Syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 10: Oc27-31, 2016.

112. Culleton, BF, Larson, MG, Kannel, WB, Levy, D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 131: 7-13, 1999.
113. Strasak, A, Ruttmann, E, Brant, L, Kelleher, C, Klenk, J, Concin, H, Diem, G, Pfeiffer, K, Ulmer, H: Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem*, 54: 273-284, 2008.
114. Moriarty, JT, Folsom, AR, Iribarren, C, Nieto, FJ, Rosamond, WD: Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*, 10: 136-143, 2000.
115. Lazzeri, C, Valente, S, Chiostrì, M, Picariello, C, Gensini, GF: Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med*, 7: 33-39, 2012.

7 TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1. Elektrokardiographie (EKG)-Kriterien der ST-Streckenhebung zur Diagnose eines STEMI (ST-Hebungs-Infarkt).	7
Tabelle 2. Absolute und relative Kontraindikationen einer systemischen Fibrinolysetherapie.	13
Tabelle 3. Patientencharakteristika.	26
Tabelle 4. Laborchemische Daten.	28
Tabelle 5. Echokardiographische Daten.	29
Tabelle 6. Koronarangiographische Daten.	30
Tabelle 7. intrahospitale Komplikationen.	31
Tabelle 8. Prädiktoren für innerklinische MACE.	37

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Johanna Isabel Köpp

Geburtsdatum: 23.06.1989

Geburtsort: Wiesbaden

Familienstand: ledig

Vater: Otto Leonhardt

Mutter: Marianne Köpp

SCHULISCHER WERDEGANG

1995 – 1999 Besuch der Grundschule in Michelstadt

1999 – 2001 Besuch der Theodor-Litt-Schule in Michelstadt

2001 – 2008 Besuch des Gymnasium Michelstadt

12.06.2008 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2010/11 Beginn des Studiums der Humanmedizin

An der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät
Mannheim

10.09.2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

2012 – 2016	Hauptstudium
23.11.2016	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
seit 01.04.2017	Assistenzärztin am St. Elisabethenkrankenhaus in Lörrach

PUBLIKATIONEN

- 1) Baumann, S, Huseynov, A, **Koepp, J**, Jabbour, C, Behnes, M, Becher, T, Renker, M, Lang, S, Borggreffe, M, Lehmann, R, Akin, I: Comparison of Serum Uric Acid, Bilirubin, and C-Reactive Protein as Prognostic Biomarkers of In-Hospital MACE Between Women and Men With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*, 67: 272-280, 2016.
- 2) Baumann, S, **Koepp, J**, Becher, T, Huseynov, A, Bosch, K, Behnes, M, Fastner, C, El-Battrawy, I, Renker, M, Lang, S, Weiss, C, Borggreffe, M, Lehmann, R, Akin, I: Biomarker evaluation as a potential cause of gender differences in obesity paradox among patients with STEMI. *Cardiovasc Revasc Med*, 17: 88-94, 2016.
- 3) Huseynov, A, Baumann, S, Becher, T, **Koepp, J**, Lang, S, Jabbour, C, Behnes, M, Borggreffe, M, Akin, I: Liver and cholestatic parameters as prognostic biomarkers of in-hospital MACE in patients with STEMI. *Eur J Clin Invest*, 46: 721-729, 2016.

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Akin danke ich herzlich für die Begleitung meiner Promotionsarbeit, die Überlassung des Themas dieser Arbeit und damit verbunden die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Baumann aus der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Mannheim, der mir mit konstruktiven Diskussionen und Anregungen jederzeit zur Seite stand, wichtige sachliche Hinweise gab und mich auch während seines Aufenthaltes in den USA stets gut beriet.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern und Felix für ihre immerwährende Geduld und Unterstützung bedanken.